

## 2-Metoksi-5-sülfamoyilbenzoik Asit İle 2-Aminopiridin Türevlerinin Sentezi, Karakterizasyonu, Antimikrobiyal Ve Antifungal Aktivitelerinin İncelenmesi

Halil İlkimen<sup>1\*</sup>, Cengiz Yenikaya<sup>1</sup> ve Aysel Gülbandılar<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kimya Bölümü, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Türkiye

<sup>2</sup>Gıda Mühendisliği Bölümü, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Türkiye

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

**Özet** – Bu çalışmamızda asit türevi olan 2-metoksi-5-sülfamoyilbenzoik asit türevlerinin, 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-sülfamoyilbenzoik asit türevleri bol miktarda sentezlenmesine rağmen proton transfer tuzları ve metal kompleksleri ile ilgili çalışmaları çok azdır. Bu çalışmamızın bazik bileşeni olan 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-sülfamoyilbenzoik asit ile 2-aminopiridin türevlerinin proton transfer tuzu ve metal kompleksleri yok denecek kadar azdır. 2-metoksi-5-sülfamoyilbenzoik asit (Hsba) ile 2-amino-3-nitropiridin (2a3NO<sub>2</sub>p), 2-amino-3-nitro-4-metilpiridin (2a3NO<sub>2</sub>4mp), 2-amino-3-nitro-6-metilpiridin (2a3NO<sub>2</sub>6mp) ve 2-amino-3-bromo-5-nitropiridin (2a3Br5NO<sub>2</sub>p)'in proton transfer tuzu (2a3NO<sub>2</sub>psba) ve karışımları (sba2a3NO<sub>2</sub>4mp, sba2a3NO<sub>2</sub>6mp ve sba2a3Br5NO<sub>2</sub>p) sentezlenmiştir. Başlangıç maddeleri, proton transfer tuzu ve karışımların *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Listeria monocytogenes* (ATCC 7644), *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* (NRRL-B 767) (Gram pozitif), *Escherichia coli* (ATCC 25922) ve *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) (Gram negatif) bakterilerine ve *Candida Albicans* (ATCC 14053) mayasına karşı antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri incelenmiştir. Antifungal aktiviteler Flukonazol ile kıyaslanırken, antibakteriyel aktiviteleri ise Levofloksasin, Sefepim ve Vankomisin ile kıyaslanmıştır. Denede kullanılan ve sentezlenen bileşikler bakteri ve mayalara karşı aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir.

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

### I. GİRİŞ

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 [1,2]. 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 [2,3]. Tuzlar ve tuzlardan elde edilen metal kompleksleri genellikle karşılık gelen iyonize olmayan formlarından daha fazla çözünür, bu nedenle gelişmiş farmakokinetiklere sahip ilaçlar sağlar [4]. Son yıllarda hastalıklara neden olan mikroorganizmaların kullanılan ilaçlara duyarlılığı azalmasından dolayı hastalıklara karşı aktivite gösteren yeni kimyasal maddelere ihtiyaç vardır.

İnsan sağlığı için ölümcül olabilen hastalıkları yok edilmesi için ucuz yollardan elde edilebilen daha etkili yeni kimyasallara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın bazik bileşeni olan 2-aminopiridin türevlerinin antikonvülsan, antihistaminik, antibakteriyel, antidiyabetik, antiparaziter, antifungal, kardiyotonik, analjezik, antiviral ve antiinflamatuvar gibi biyolojik aktivite çalışmaları vardır [5]. 2-Aminopiridinler, çeşitli inorganik ve organo-metalik uygulamalarda yararlı şelatlayıcı ligandlar olarak kullanılır [6]. Çoğu durumda aromatik nitrojen yoluyla metal iyonlarını koordine eden tek dişli ligandlar olarak işlev görürken [7,8]. Bazı durumlarda amino grubunun da koordinasyona katıldığı 2-aminopiridin kompleksleri hakkında birkaç rapor vardır [9-11].

Bu çalışmada asit bileşeni olan 2-metoksi-5-sülfamoyilbenzoik asit (Hsba) ve türevlerinin enzim inhibitörü, menisküs, romatizma tedavisi, ağrı kesici, antimikrobiyal, antidiyabetik ve antiinflamatuvar gibi biyolojik özellikleri vardır [11-17]. Literatürde 2-metoksi-5-sülfamoyilbenzoik asitin metal kompleksleri [16-19], 2-amino-3-metilpiridin [16], 2,3-diaminopiridin ve 2,3-diamino-5-kloropiridin [20] ile tuzları ve bunların Cu(II) kompleksleri ve 2,3-diamino-5-(Br/Cl/H)piridin, 2-amino-3-nitro-6-metilpiridin, 2-amino-3-(OH/CH<sub>3</sub>/OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)piridin ve 2-amino-3-metil-6-etilpiridin ile karışık ligandlı Cu(II) kompleksleri sentezlenmiştir [18].

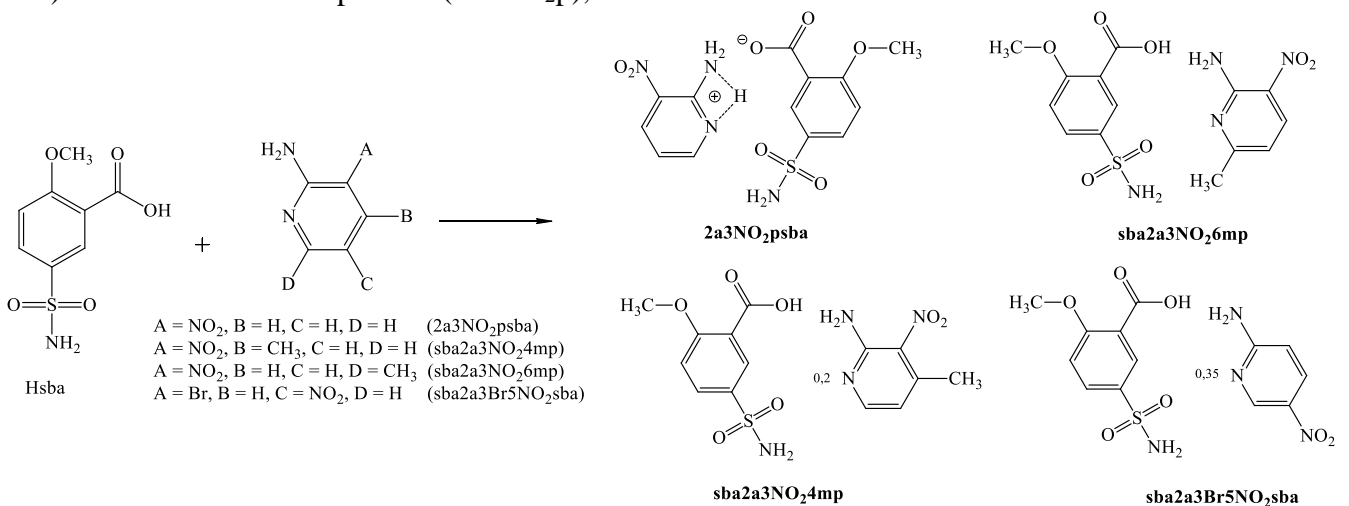
Bu çalışmada, 2-metoksi-5-sülfamoyilbenzoik asit (Hsba) ile 2-amino-3-nitropiridin (2a3NO<sub>2</sub>p), 2-

amino-3-nitro-4-metilpiridin (2a3NO<sub>2</sub>4mp), 2-amino-3-nitro-6-metilpiridin (2a3NO<sub>2</sub>6mp) ve 2-amino-3-bromo-5-nitropiridin (2a3Br5NO<sub>2</sub>p)'in proton transfer tuzu (2a3NO<sub>2</sub>psba) ve karışımları (sba2a3NO<sub>2</sub>4mp, sba2a3NO<sub>2</sub>6mp ve sba2a3Br5NO<sub>2</sub>p) sentezlenmiştir. Başlangıç maddeleri, proton transfer tuzu ve karışımların *E. faecalis* (ATCC 29212), *L. monocytogenes* (ATCC 7644), *B. subtilis*, *S. aureus* (NRRL-B 767) (Gram pozitif), *E. coli* (ATCC 25922) ve *P. aeruginosa* (ATCC 27853) (Gram negatif) bakterilerine ve *C. Albicans* (ATCC 14053) mayasına karşı antibakteriyel ve anti fungal aktiviteleri incelenmiştir. Antifungal aktiviteler Flukonazol ile kıyaslanırken, antibakteriyel aktiviteleri ise Levofloksasin, Sefepim ve Vankomisin ile kıyaslanmıştır. Deneyde kullanılan ve sentezlenen bileşikler bakteri ve mayalara karşı aktiviteye sahiptir.

## II. MATERYAL VE YÖNTEM

### A. Proton Transfer Tuzları ve Karışımların Sentezi

10 mmol Hsba ve 10 mmol 2-aminopiridin türevi {2a3NO<sub>2</sub>p, 2a3NO<sub>2</sub>4mp, 2a3NO<sub>2</sub>6mp ve 2a3Br5NO<sub>2</sub>p} bir balonda 50 mL saf etanolde çözüldü. İki gün karıştırıldıktan sonra çöken sarı renkli 2a3NO<sub>2</sub>psba tuzu ve sba2a3Br5NO<sub>2</sub>p, sba2a3NO<sub>2</sub>4mp ve sba2a3NO<sub>2</sub>6mp karışımları süzüldü ve kurutuldu (Verim: 2apsba için %90, 2Bzapsba %95, 2ampsba %96 ve 2a3mpsba %85).



Şekil 1. Tuz ve karışımların sentezi

### B. Antimikrobiyal Aktivite

Bileşiklerin antimikrobiyal değerlendirilmesi için Mikrodilüsyon duyarlılık testi mikrodilüsyon

yöntemi ile MİK (minimal inhibisyon konsantrasyonu) değerleri bulundu. Antimikrobiyal

çalışmaları literatürde bulunan yöntemler dikkate alınarak yapıldı [21-23].

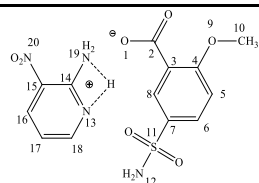
### III. BULGULAR

Tablo 1. Tuz ve karışımların IR değerleri (cm<sup>-1</sup>).

	2a3NO <sub>2</sub> p sba	Sba 2a3NO <sub>2</sub> 4mp	Sba 2a3NO <sub>2</sub> 6mp	Sba 2a5NO <sub>2</sub> p
v(OH)	-	3106(br)	3150(br)	3105(br)
v(NH <sub>2</sub> )	3464(m) 3368(m) 3272(m)	3457(m) 3365(m) 3273(m)	3425(m) 3365(m) 3273(m)	3443(m) 3365(m) 3333(m) 3272(m)
v(CH) <sub>Ar</sub>	3092(w)	3038(w)	3091(w)	3089(w)
v(CH) <sub>Alf.</sub>	2990(w) 2963(w) 2941(w)	2988(w) 2933(w) 2855(w)	2989(w) 2902(w) 2855(w)	2984(w) 2938(w) 2854(w)
v(N <sup>+</sup> H)	2642(w) 2571(w)	-	-	-
v(C=O)	1709(s)	1707(s)	1708(s)	1708(s)
v(C=N)	1640(s)	1651(s)	1643(s)	1650(s)
v(C=C)	1597(s) 1494(s) 1432(s)	1618(s) 1597(s) 1493(s) 1475(s)	1595(s) 1494(s) 1426(s) 1401(s)	1598(s) 1493(s) 1439(s) 1426(s)
v(NO <sub>2</sub> )	1569(s)	1574(s)	1575(s)	1574(s)
v(CO)	1399(s) 1290(s) 1079(s)	1368(s) 1289(s) 1080(s)	1380(s) 1289(s) 1080(s)	1400(s) 1291(s) 1082(s)
v(S=O)	1330(s) 1194(s) 1165(s)	1328(s) 1193(s) 1113(s)	1328(s) 1194(s) 1113(s)	1325(s) 1168(s) 1113(s)
v(py)	762(s)	769(s)	765(s)	767(s)

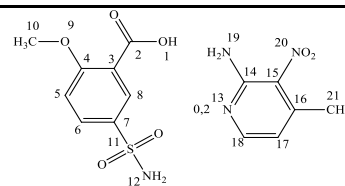
Tablo 2. Tuzunun <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR sonuçları (ppm)

	<sup>1</sup> H NMR	<sup>13</sup> C NMR
H <sup>5</sup>	7,82 (1H, d) [ <sup>3</sup> J <sub>H5-H6</sub> = 8,162 Hz]	C <sup>2</sup> 166,667
H <sup>6</sup>	7,26 (1H, d) [ <sup>3</sup> J <sub>H6-H5</sub> = 8,358 Hz]	C <sup>3</sup> 126,447
H <sup>8</sup>	8,12 (1H, s)	C <sup>4</sup> 153,860
H <sup>10</sup>	3,84 (3H, s)	C <sup>5</sup> 112,390
H <sup>12</sup>	7,30 (2H, s)	C <sup>6</sup> 129,690
H <sup>13</sup>	-	C <sup>7</sup> 135,993
H <sup>16</sup> , H <sup>18</sup>	8,32 (2H, d) [ <sup>3</sup> J <sub>H16-H17 veya H18-H17</sub> = 8,001 Hz]	C <sup>8</sup> 129,199
H <sup>17</sup>	6,47 (1H, d) [ <sup>3</sup> J <sub>H17-H18</sub> = 7,973 Hz]	C <sup>10</sup> 56,701
H <sup>19</sup>	-	C <sup>14</sup> 160,839
H <sup>20</sup>	-	C <sup>15</sup> 155,475
		C <sup>16</sup> 121,460
		C <sup>17</sup> 113,115
		C <sup>18</sup> 138,667



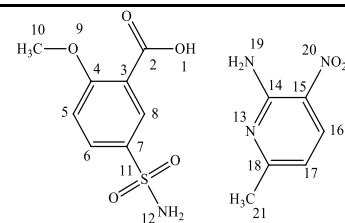
Tablo 3. sba2a3NO<sub>2</sub>4mp karışımının <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR sonuçları (ppm)

	<sup>1</sup> H NMR	<sup>13</sup> C NMR
H <sup>1</sup>	13,06 (1H, s)	C <sup>2</sup> 166,685
H <sup>5</sup>	7,91 (1H, d) [ <sup>3</sup> J <sub>H5-H6</sub> = 8,754 Hz]	C <sup>3</sup> 131,095
H <sup>6</sup>	7,28 (1H, d) [ <sup>3</sup> J <sub>H6-H5</sub> = 8,336 Hz]	C <sup>4</sup> 152,280
H <sup>8</sup>	8,10 (1H, s)	C <sup>5</sup> 113,158
H <sup>10</sup>	3,84 (3H, s)	C <sup>6</sup> 129,125
H <sup>12</sup>	7,33 (2H, s)	C <sup>7</sup> 144,379
H <sup>17</sup>	6,56 (0,2H, d) [ <sup>3</sup> J <sub>H17-H18</sub> = 4,487 Hz]	C <sup>8</sup> 130,895
H <sup>18</sup>	8,03 (0,2H, d) [ <sup>3</sup> J <sub>H18-H17</sub> = 4,692 Hz]	C <sup>10</sup> 56,732
H <sup>19</sup>	7,07 (0,4H, s)	C <sup>14</sup> 160,812
H <sup>21</sup>	2,33 (0,6H, s)	C <sup>15</sup> 153,276
		C <sup>16</sup> 121,500
		C <sup>17</sup> 115,715
		C <sup>18</sup> 136,011
		C <sup>21</sup> 19,960

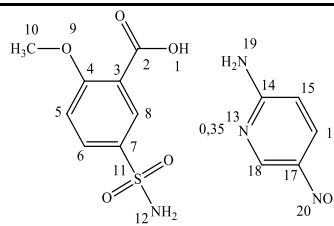


Tablo 4. sba2a3NO<sub>2</sub>6mp karışımının <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR sonuçları (ppm)

	<sup>1</sup> H NMR	<sup>13</sup> C NMR
H <sup>1</sup>	13,06 (1H, s)	C <sup>2</sup> 166,722
H <sup>5</sup>	7,91 (1H, d) [ <sup>3</sup> J <sub>H5-H6</sub> = 8,632 Hz]	C <sup>3</sup> 129,135
H <sup>6</sup>	7,30 (1H, d) [ <sup>3</sup> J <sub>H6-H5</sub> = 8,846 Hz]	C <sup>4</sup> 153,750
H <sup>8</sup>	8,10 (1H, s)	C <sup>5</sup> 113,122
H <sup>10</sup>	3,87 (3H, s)	C <sup>6</sup> 131,088
H <sup>12</sup>	7,32 (2H, s)	C <sup>7</sup> 136,021
H <sup>16</sup>	8,22 (1H, d) [ <sup>3</sup> J <sub>H18-H17</sub> = 8,498 Hz]	C <sup>8</sup> 125,161
H <sup>17</sup>	6,57 (1H, d) [ <sup>3</sup> J <sub>H17-H18</sub> = 8,505 Hz]	C <sup>10</sup> 56,727
H <sup>19</sup>	7,86 (1H, s)	C <sup>14</sup> 166,675
H <sup>21</sup>	2,35 (3H, s)	C <sup>15</sup> 160,813
		C <sup>16</sup> 121,496
		C <sup>17</sup> 113,171
		C <sup>18</sup> 135,428
		C <sup>21</sup> 24,784



Tablo 5. sba2a5NO<sub>2</sub>p karışımının <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR sonuçları (ppm)



	<sup>1</sup> H NMR	<sup>13</sup> C NMR
H <sup>1</sup>	13,08 (1H, s)	C <sup>2</sup> 166,710
H <sup>5</sup>	7,92 (1H, d) [ <sup>3</sup> J <sub>H5-H6</sub> = 7,970 Hz]	C <sup>3</sup> 113,137
H <sup>6</sup>	7,26 (1H, d) [ <sup>3</sup> J <sub>H6-H5</sub> = 8,225 Hz]	C <sup>4</sup> 147,432
H <sup>8</sup>	8,13 (1H, s)	C <sup>5</sup> 107,595
H <sup>10</sup>	3,87 (3H, s)	C <sup>6</sup> 129,197
H <sup>12</sup>	7,34 (2H, s)	C <sup>7</sup> 121,479
H <sup>15</sup>	6,48 (0,35H, d) [ <sup>3</sup> J <sub>H15-H16</sub> = 8,869 Hz]	C <sup>8</sup> 131,134
H <sup>16</sup>	8,09 (0,35H, d) [ <sup>3</sup> J <sub>H16-H15</sub> = 8,427 Hz]	C <sup>10</sup> 56,693
H <sup>18</sup>	8,83 (0,35H, s)	C <sup>14</sup> 160,852
H <sup>19</sup>	7,47 (0,7H, s)	C <sup>15</sup> 134,850
		C <sup>16</sup> 133,057
		C <sup>17</sup> 163,608
		C <sup>18</sup> 135,967

Tablo 6. Bileşiklerin antimikrobiyal ve antifungal aktivite sonuçları (µg/mL).

	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>L. monocytogens</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>
Vankomisin	31,25	250	125,00	62,50	62,50	31,25	-
Levoflaksın	31,25	62,50	31,25	62,50	31,25	31,25	-
Sefepim	62,50	62,50	31,25	31,25	31,25	62,50	-
Flukonazol	-	-	-	-	-	-	62,50
Hsba	125,00	62,50	31,25	125,00	31,25	125,00	125,00
2a3NO <sub>2</sub> p	62,50	62,50	62,50	62,50	62,50	31,25	62,50
2a3NO <sub>2</sub> 4mp	62,50	62,50	31,25	62,50	62,50	62,50	125,00
2a3NO <sub>2</sub> 6mp	62,50	31,25	62,50	62,50	62,50	62,50	62,50
2a5NO <sub>2</sub> p	62,50	62,50	31,25	62,50	62,50	31,25	62,50
2a3NO <sub>2</sub> psba	31,25	62,50	31,25	62,50	62,50	31,25	62,50
sba2a3NO <sub>2</sub> 4mp	62,50	62,50	62,50	62,50	62,50	125,00	125,00
sba2a3NO <sub>2</sub> 6mp	125,00	62,50	125,00	62,50	125,00	125,00	62,50
sba2a5NO <sub>2</sub> p	125,00	62,50	62,50	31,25	125,00	125,00	125,00

Bileşiklerin yapılarındaki aromatik  $\nu(\text{C-H})$  ve alifatiklik  $\nu(\text{C-H})$  gerilmelerinden kaynaklanan zayıf titreşim bantları, 3038-3092  $\text{cm}^{-1}$  ve 2854-2990  $\text{cm}^{-1}$  aralığında ortaya çıkmaktadır. Bileşiklerin yapılarındaki karboksilat  $\nu(\text{C=O})$  gerilmelerinin titreşim bantları sırasıyla 1709, 1707, 1708 ve 1708  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenmektedir. Spektrumlarda, 1330-1113  $\text{cm}^{-1}$  aralığında  $\nu(\text{S-O})$ , 1400-1079  $\text{cm}^{-1}$  aralığında  $\nu(\text{C-O})$ , 1569-1575  $\text{cm}^{-1}$  aralığında  $\nu(\text{NO}_2)$  gerilmeleri, 1651-1401  $\text{cm}^{-1}$  aralığında  $\nu(\text{C=N})$  ve  $\nu(\text{C=C})$  gerilmeleri ve 769-

#### IV. TARTIŞMA

##### A. FT-IR sonuçları

Proton transfer tuzu ve karışımların FT-IR spektrumları Ekler 1-4 ve değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Proton transfer tuz ve karışımların FT-IR spektrumunda; sba2a3NO<sub>2</sub>4mp, sba2a3NO<sub>2</sub>6mp ve sba2a5NO<sub>2</sub>p karışımlarının  $\nu(\text{O-H})$  titreşimleri 3150-3105  $\text{cm}^{-1}$  aralığında gözlenmiştir.  $\nu(\text{N-H})$  gerilmelerinden kaynaklanan orta şiddetli titreşim bantları 2a3NO<sub>2</sub>psba tuzunda 3464, 3368 ve 3272  $\text{cm}^{-1}$ 'de, sba2a3NO<sub>2</sub>4mp karışımında 3457, 3365 ve 3273  $\text{cm}^{-1}$ , sba2a3NO<sub>2</sub>6mp karışımında 3425, 3365 ve 3273  $\text{cm}^{-1}$  ve sba2a5NO<sub>2</sub>p karışımında 3443, 3365, 3333 ve 3272  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. 2a3NO<sub>2</sub>psba tuzunda 2642 ve 2571  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen zayıf titreşim bantlarının  $\nu(\text{N}^+-\text{H})$  gözlenmesi tuzun oluşmasını diğer bileşiklerde ise gözlenmemesi tuz oluşmadığını göstermektedir.

762  $\text{cm}^{-1}$  aralığında  $\nu(\text{py})$  gerilmelerinden kaynaklanmaktadır.

##### B. 2a3NO<sub>2</sub>psba Proton transfer tuzunun NMR sonuçları

2a3NO<sub>2</sub>psba Tuzunun d<sub>6</sub>-DMSO çözücüsünde alınan <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C-NMR sonuçları Tablo 2'de, spektrumları Ekler 6 ve 7'de verilmiştir.

2a3NO<sub>2</sub>psba tuzunun <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (Ek 5, Tablo 2); sba grubu protonlarından kaynaklanan kimyasal kayma değerleri, 7,82 ppm'de (H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6</sub>

= 8,162 Hz) ve 7,26 ppm ( $H^6$ ,  ${}^3J_{H6-H5} = 8,358$  Hz) 1H'lık doublet pikler ile 8,12 ppm'de 1H'lık ( $H^8$ ), 3,84 ppm'de 3H'lık ( $H^{10}$ ) ve 7,30 ppm'de 2H'lık ( $H^{12}$ ) singlet pikler olarak gözlenmiştir. 2a3NO<sub>2</sub>p grubu protonlarından kaynaklanan kimyasal kayma değerleri, 8,32 ppm ( $H^{16}$  ve  $H^{17}$ ,  ${}^3J_{H16-H17}$  veya  $H18-H17 = 8,001$  Hz) ve 6,47 ppm'de ( $H^{17}$ ,  ${}^3J_{H17-H18} = 7,973$  Hz) 1H'lık doublet pikler olarak gözlenmiştir. Hsba'ya ait -COOH hidrojeni ( $H^1$ ) tuzda gözlenmemiştir. Bu hidrojenin 2a3NO<sub>2</sub>p'deki N<sup>13</sup>, N<sup>19</sup> veya N<sup>20</sup>'e transfer olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle bu hidrojenler spektrumunda gözlenmemiştir. Tuzun FT-IR spektrumunda  $H^1$ ,  $H^{13}$ ,  $H^{19}$  veya  $H^{20}$ 'nin varlığı belirlenmiştir (Ek 1).

2a3NO<sub>2</sub>psba tuzunun <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda on üç tane karbon piki gözlenmiştir (Tablo 2, Ek 6); asit bileşiğine ait olan karbon pikleri 166,667 ppm (C<sup>2</sup>), 126,447 ppm (C<sup>3</sup>), 153,860 ppm (C<sup>4</sup>), 112,390 ppm (C<sup>5</sup>), 129,690 ppm (C<sup>6</sup>), 135,993 ppm (C<sup>7</sup>), 129,199 ppm (C<sup>8</sup>) ve 56,701 ppm'de (C<sup>10</sup>) gözlenirken, baz bileşiğine ait karbon pikleri ise 160,839 ppm (C<sup>14</sup>), 155,475 ppm (C<sup>15</sup>), 121,460 ppm (C<sup>16</sup>), 113,115 ppm (C<sup>17</sup>) ve 138,667 ppm'de (C<sup>18</sup>) gözlenmiştir.

#### C. sba2a3NO<sub>2</sub>4mp karışımının NMR sonuçları

Sentezlenen sba2a3NO<sub>2</sub>4mp karışımının d<sub>6</sub>-DMSO çözücüsünde alınan <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C-NMR sonuçları Tablo 3'de, spektrumları Ekler 7 ve 8'de verilmiştir.

sba2a3NO<sub>2</sub>4mp karışımının <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (Ek 7, Tablo 3); sba grubu protonlarından kaynaklanan kimyasal kayma değerleri, 7,91 ppm'de ( $H^5$ ,  ${}^3J_{H5-H6} = 8,754$  Hz) ve 7,28 ppm ( $H^6$ ,  ${}^3J_{H6-H5} = 8,336$  Hz) 1H'lık doublet pikler ile 13,06 ppm'de 1H'lık ( $H^1$ ), 8,10 ppm'de 1H'lık ( $H^8$ ), 3,84 ppm'de 3H'lık ( $H^{10}$ ) ve 7,33 ppm'de 2H'lık ( $H^{12}$ ) singlet pikler olarak gözlenmiştir. 2a3NO<sub>2</sub>4mp grubu protonlarından kaynaklanan kimyasal kayma değerleri, 8,03 ppm ( $H^{18}$ ,  ${}^3J_{H18-H17} = 4,692$  Hz) ve 6,56 ppm'de ( $H^{17}$ ,  ${}^3J_{H17-H18} = 4,487$  Hz) 0,2H'lık doublet pikler ile 7,07 ppm'de 0,4H'lık ( $H^{17}$ ) ve 2,33 ppm'de 0,6H'lık ( $H^{17}$ ) singlet pikler olarak gözlenmiştir. 13,06 ppm'de gözlenen Hsba'ya ait -COOH hidrojeni ( $H^1$ ) tuzda gözlenmesi proton transfer tuzu oluşmadığını göstermektedir (Ek 2).

sba2a3NO<sub>2</sub>4mp karışımının <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda on dört tane karbon piki gözlenmiştir (Tablo 3, Ek 8); asit bileşiğine ait olan karbon pikleri 166,685 ppm (C<sup>2</sup>), 131,095 ppm (C<sup>3</sup>), 152,280 ppm (C<sup>4</sup>), 113,158 ppm (C<sup>5</sup>), 129,125 ppm

(C<sup>6</sup>), 144,379 ppm (C<sup>7</sup>), 130,895 ppm (C<sup>8</sup>) ve 6,732 ppm'de (C<sup>10</sup>) gözlenirken, baz bileşiğine ait karbon pikleri ise 160,812 ppm (C<sup>14</sup>), 153,276 ppm (C<sup>15</sup>), 121,500 ppm (C<sup>16</sup>), 115,715 ppm (C<sup>17</sup>), 136,011 ppm (C<sup>18</sup>) ve 19,960 ppm'de (C<sup>21</sup>) gözlenmiştir.

#### D. sba2a3NO<sub>2</sub>6mp karışımının NMR sonuçları

Sentezlenen sba2a3NO<sub>2</sub>6mp karışımının d<sub>6</sub>-DMSO çözücüsünde alınan <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C-NMR sonuçları Tablo 4'te, spektrumları Ekler 9 ve 10'da verilmiştir.

sba2a3NO<sub>2</sub>6mp karışımının <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (Ek 9, Tablo 4); sba grubu protonlarından kaynaklanan kimyasal kayma değerleri, 7,91 ppm'de ( $H^5$ ,  ${}^3J_{H5-H6} = 8,632$  Hz) ve 7,30 ppm ( $H^6$ ,  ${}^3J_{H6-H5} = 8,846$  Hz) 1H'lık doublet pikler ile 13,06 ppm'de 1H'lık ( $H^1$ ), 8,10 ppm'de 1H'lık ( $H^8$ ), 3,87 ppm'de 3H'lık ( $H^{10}$ ) ve 7,32 ppm'de 2H'lık ( $H^{12}$ ) singlet pikler olarak gözlenmiştir. 2a3NO<sub>2</sub>6mp grubu protonlarından kaynaklanan kimyasal kayma değerleri, 8,22 ppm ( $H^{16}$ ,  ${}^3J_{H18-H17} = 8,498$  Hz) ve 6,56 ppm'de ( $H^{17}$ ,  ${}^3J_{H17-H18} = 8,505$  Hz) 1H'lık doublet pikler ile 7,86 ppm'de 1H'lık ( $H^{19}$ ) ve 2,35 ppm'de 1H'lık ( $H^{21}$ ) singlet pikler olarak gözlenmiştir. 13,06 ppm'de gözlenen Hsba'ya ait -COOH hidrojeni ( $H^1$ ) tuzda gözlenmesi proton transfer tuzu oluşmadığını göstermektedir (Ek 3).

sba2a3NO<sub>2</sub>6mp karışımının <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda on dört tane karbon piki gözlenmiştir (Tablo 4, Ek 10); asit bileşiğine ait olan karbon pikleri 166,722 ppm (C<sup>2</sup>), 129,135 ppm (C<sup>3</sup>), 153,750 ppm (C<sup>4</sup>), 113,122 ppm (C<sup>5</sup>), 131,088 ppm (C<sup>6</sup>), 136,021 ppm (C<sup>7</sup>), 125,161 ppm (C<sup>8</sup>) ve 56,727 ppm'de (C<sup>10</sup>) gözlenirken, baz bileşiğine ait karbon pikleri ise 166,675 ppm (C<sup>14</sup>), 160,813 ppm (C<sup>15</sup>), 121,496 ppm (C<sup>16</sup>), 113,171 ppm (C<sup>17</sup>), 135,428 ppm (C<sup>18</sup>) ve 24,784 ppm (C<sup>21</sup>) gözlenmiştir.

#### E. sba2a5NO<sub>2</sub>p karışımının NMR sonuçları

Sentezlenen sba2a5NO<sub>2</sub>p karışımının d<sub>6</sub>-DMSO çözücüsünde alınan <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C-NMR sonuçları Tablo 5'te, spektrumları Ekler 11 ve 12'de verilmiştir.

sba2a5NO<sub>2</sub>p karışımının <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (Ek 11, Tablo 5); sba grubu protonlarından kaynaklanan kimyasal kayma değerleri, 7,92 ppm'de ( $H^5$ ,  ${}^3J_{H5-H6} = 7,970$  Hz) ve 7,26 ppm ( $H^6$ ,  ${}^3J_{H6-H5} = 8,225$  Hz) 1H'lık doublet pikler ile 13,08 ppm'de 1H'lık ( $H^1$ ), 8,13 ppm'de 1H'lık ( $H^8$ ), 3,87 ppm'de 3H'lık ( $H^{10}$ ) ve 7,34 ppm'de 2H'lık ( $H^{12}$ )

singlet pikler olarak gözlenmiştir. 2a5NO<sub>2</sub>p grubu protonlarından kaynaklanan kimyasal kayma değerleri, 6,48 ppm (H<sup>15</sup>, <sup>3</sup>J<sub>H15-H16</sub> = 8,869 Hz) ve 8,09 ppm'de (H<sup>16</sup>, <sup>3</sup>J<sub>H16-H15</sub> = 8,427 Hz) 0,35H'lık doublet pikler ile 8,83 ppm'de 0,35H'lık (H<sup>18</sup>) ve 7,47 ppm'de 0,7H'lık (H<sup>19</sup>) singlet pikler olarak gözlenmiştir. 13,06 ppm'de gözlenen Hsba'ya ait –COOH hidrojeni (H<sup>1</sup>) tuzda gözlenmesi proton transfer tuzu oluşmadığını göstermektedir (Ek 4).

sba2a5NO<sub>2</sub>p karışımının <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda on dört tane karbon piki gözlenmiştir (Tablo 5, Ek 12); asit bileşiğine ait olan karbon pikleri 166,710 ppm (C<sup>2</sup>), 113,137 ppm (C<sup>3</sup>), 147,432 ppm (C<sup>4</sup>), 107,595 ppm (C<sup>5</sup>), 129,197 ppm (C<sup>6</sup>), 121,479 ppm (C<sup>7</sup>), 131,134 ppm (C<sup>8</sup>) ve 56,693 ppm'de (C<sup>10</sup>) gözlenirken, baz bileşiğine ait karbon pikleri ise 160,852 ppm (C<sup>14</sup>), 134,850 ppm (C<sup>15</sup>), 133,057 ppm (C<sup>16</sup>), 163,608 ppm (C<sup>17</sup>) ve 135,967 ppm'de (C<sup>18</sup>) gözlenmiştir.

#### F. Antimikrobiyal aktivite sonuçları

Bu çalışmada, 2-metoksi-5-sülfamoyilbenzoik asit ve sentezlenen proton transfer tuzlarının mikrodilüsyon yöntemi ile antibakteriyel ve antifungal aktivite sonuçları incelenmiştir. Elde edilen MİK değerleri Tablo 6'da 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; 2a3NO<sub>2</sub>6mp bileşiği 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; sba2a5NO<sub>2</sub>p bileşiği 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 sba2a5NO<sub>2</sub>p bileşiği aynı derecede etkili iken (31,25 µg/mL), diğer bileşiklerin daha az derecede etkili olduğu gözlenmiştir.

*L. monocytogens* bakterisine karşı bileşiklerin MİK değerlerinin Vankomisin (125,00 µg/mL) ile kıyaslandığında; sba2a3NO<sub>2</sub>6mp aynı derecede (125,00 µg/mL) aktiviteye sahip olduğu, diğer

bileşiklerin daha iyi {Hsba, 2a3NO<sub>2</sub>4mp, 2a5NO<sub>2</sub>p ve 2a3NO<sub>2</sub>psba (31,25 µg/mL) > 2a3NO<sub>2</sub>p, 2a3NO<sub>2</sub>6mp, ba2a3NO<sub>2</sub>4mp ve sba2a5NO<sub>2</sub>p (62,50 µg/mL)} aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Sefepim ve Levoflaksin (31,25 µg/mL) ile kıyaslandığında ise; Hsba, 2a3NO<sub>2</sub>4mp, 2a5NO<sub>2</sub>p ve 2a3NO<sub>2</sub>psba (31,25 µg/mL) bileşiklerinde aynı derece aktivite sahipken diğer maddeler daha az etkili {2a3NO<sub>2</sub>p, 2a3NO<sub>2</sub>6mp, ba2a3NO<sub>2</sub>4mp ve sba2a5NO<sub>2</sub>p (62,50 µg/mL) > sba2a3NO<sub>2</sub>6mp} olduğu gözlenmiştir.

*S. aureus* bakterisine karşı bileşiklerin MİK değerlerinin Vankomisin ve Levoflaksin (31,25 µg/mL) ile kıyaslandığında, 2a3NO<sub>2</sub>psba bileşiğinin aynı derecede (31,25 µg/mL) aktiviteye sahip iken, diğer bileşikler daha az aktiviteye sahiptir {2a3NO<sub>2</sub>p, 2a3NO<sub>2</sub>4mp, 2a3NO<sub>2</sub>6mp, 2a5NO<sub>2</sub>p ve sba2a3NO<sub>2</sub>4mp > Hsba, sba2a3NO<sub>2</sub>6mp ve sba2a5NO<sub>2</sub> (125,00 µg/mL)}. Sefepim (62,50 µg/mL) ile kıyaslandığında; 2a3NO<sub>2</sub>psba bileşiği daha iyi aktiviteye (31,25 µg/mL) sahip iken, 2a3NO<sub>2</sub>p, 2a3NO<sub>2</sub>4mp, 2a3NO<sub>2</sub>6mp, 2a5NO<sub>2</sub>p ve sba2a3NO<sub>2</sub>4mp bileşiklerinin aynı derecede aktiviteye sahip (62,50 µg/mL) sahip iken, diğer bileşiklerin daha az aktiviteye (125,00 µg/mL) olduğu gözlenmiştir.

*P. aeruginosa* bakterisine karşı bileşiklerin MİK değerlerinin Vankomisin (62,50 µg/mL) ile kıyaslandığında; Hsba (31,25 µg/mL) bileşiğinin daha iyi aktiviteye sahipken, sba2a3NO<sub>2</sub>6mp ve sba2a5NO<sub>2</sub>p bileşikleri hariç diğer bileşiklerin aynı derecede (62,50 µg/mL) aktiviteye sahip olduğu, sba2a3NO<sub>2</sub>6mp ve sba2a5NO<sub>2</sub>p bileşikleri ise daha az etkili olduğu gözlenmiştir (125,00 µg/mL). Bileşiklerin Sefepim ve Levoflaksin (31,25 µg/mL) ile kıyaslandığında ise; Hsba (31,25 µg/mL) kompleksinin aynı derecede aktiviteye sahip olduğu, diğer maddelerin daha az etkili olduğu gözlenmiştir {2a3NO<sub>2</sub>p, 2a3NO<sub>2</sub>4mp, 2a3NO<sub>2</sub>6mp, 2a5NO<sub>2</sub>p, 2a3NO<sub>2</sub>psba ve sba2a3NO<sub>2</sub>4mp (62,50 µg/mL) > sba2a3NO<sub>2</sub>6mp ve sba2a5NO<sub>2</sub>p (125,00 µg/mL)}.

*E. coli* bakterisine karşı bileşiklerin MİK değerlerinin Vankomisin ve Levoflaksin (31,25 µg/mL) ile kıyaslandığında; 2a3NO<sub>2</sub>p, 2a5NO<sub>2</sub>p ve 2a3NO<sub>2</sub>psba bileşikleri aynı derecede (31,25 µg/mL) etkili olduğu, diğer maddelerin ise daha az etkili {2a3NO<sub>2</sub>4mp ve 2a3NO<sub>2</sub>6mp (62,50 µg/mL) > Hsba, sba2a3NO<sub>2</sub>4mp, sba2a3NO<sub>2</sub>6mp ve sba2a5NO<sub>2</sub>p (125,00 µg/mL)} olduğu gözlenmiştir. Sefepim ile kıyaslandığında ise; 2a3NO<sub>2</sub>p,

2a5NO<sub>2</sub>p ve 2a3NO<sub>2</sub>psba (31,25 µg/mL) bileşiklerinin daha iyi etkili olduğu, 2a3NO<sub>2</sub>4mp ve 2a3NO<sub>2</sub>6mp bileşikleri aynı derecede (62,50 µg/mL) etkili olduğu ve diğer maddelerin ise daha az etkili (125,00 µg/mL) olduğu gözlenmiştir.

*Candida Albican* mayasına karşı bileşiklerin MİK değerleri Fluconazole (62,50 µg/mL) ile kıyaslandığında; 2a3NO<sub>2</sub>p, 2a3NO<sub>2</sub>6mp, 2a5NO<sub>2</sub>p, 2a3NO<sub>2</sub>psba ve sba2a3NO<sub>2</sub>6mp bileşikleri aynı derecede (62,50 µg/mL) etkili olduğu, Hsba, sba2a3NO<sub>2</sub>4mp ve sba2a5NO<sub>2</sub>p bileşikleri ise daha az etkili (125,00 µg/mL) olduğu gözlenmiştir.

## V. SONUÇLAR

Bu çalışmada, 2-metoksi-5-sülfamoyilbenzoik asit (Hsba) ile 2-amino-3-nitropiridin (2a3NO<sub>2</sub>p), 2-amino-3-nitro-4-metilpiridin (2a3NO<sub>2</sub>4mp), 2-amino-3-nitro-6-metilpiridin (2a3NO<sub>2</sub>6mp) ve 2-amino-3-bromo-5-nitropiridin (2a3Br5NO<sub>2</sub>p)'in proton transfer tuzları (2a3NO<sub>2</sub>psba, sba2a3NO<sub>2</sub>4mp, sba2a3NO<sub>2</sub>6mp ve sba2a3Br5NO<sub>2</sub>p) sentezlenmiştir. Başlangıç maddeleri ve proton transfer tuzlarının *B. subtilis*, *L. monocytogenes*, *E. faecalis*, *S. aureus* (Gram pozitif), *P. aeruginosa* ve *E. coli* (Gram negatif) bakterilerine ve *C. Albicans* mayasına karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Antifungal sonuçlar Flukonazol ile antibakteriyel sonuçlar ise Levofloksasin, Sefepim ve Vankomisin ile kıyaslanmıştır.

Elde edilen maddeler su, etanol, DMSO, DMF'de çözünmektedir. Tuz ve karışımların IR spektrumlarında yapıları destekleyen fonksiyonel grupların titreşim bantları mevcuttur. Hsba ve sentezlenen maddelerin NMR spektrumları incelenerek, asit (Hsba):baz (2a3NO<sub>2</sub>p, 2a3NO<sub>2</sub>4mp, 2a3NO<sub>2</sub>6mp ve 2a5NO<sub>2</sub>p) oranları 2a3NO<sub>2</sub>psba tuzunda 1:1, sba2a3NO<sub>2</sub>4mp karışımında 1:0,2; sba2a3NO<sub>2</sub>6mp karışımında 1:1 ve sba2a5NO<sub>2</sub>p karışımında 1:0,35 olarak bulunmuştur.

Başlangıç maddeleri, tuz ve karışımların aktivite çalışmaları sonucunda bakteri ve mayaya karşı etkili olduğu gözlenmiştir. Bileşikler de en iyi aktiviteyi *B. subtilis* bakterisinde 2a3NO<sub>2</sub>6mp (31,25 µg/mL), *E. faecalis* bakterisinde tüm maddeler (Hsba ve 2a3Br5NO<sub>2</sub>p hariç) (62,50 µg/mL), *S. aureus* bakterisinde 2a3NO<sub>2</sub>psba (31,25 µg/mL), *E. coli* bakterisinde 2a3NO<sub>2</sub>p ve 2a3NO<sub>2</sub>psba (31,25 µg/mL), *L. monocytogenes* bakterisinde Hsba, 2a3NO<sub>2</sub>4mp, 2a3NO<sub>2</sub>psba ve sba2a3Br5NO<sub>2</sub>p

(31,25 µg/mL), *P. aeruginosa* bakterisinde Hsba ve 2a3Br5NO<sub>2</sub>p (31,25 µg/mL) ve *C. albicans* mayasında 2a3NO<sub>2</sub>p, 2a3NO<sub>2</sub>6mp, 2a3NO<sub>2</sub>psba, sba2a3NO<sub>2</sub>6mp ve sba2a3Br5NO<sub>2</sub>p (62,50 µg/mL)'de gözlenmiştir.

Şekil 1'de verilen proton transfer tuzu ve karışımların yapıları, yukarıda tartışılan deneysel sonuçları ve literatürde bulunan çalışmalar dikkate alınarak önerilmiştir [16], [17], [19].

## TEŞEKKÜR

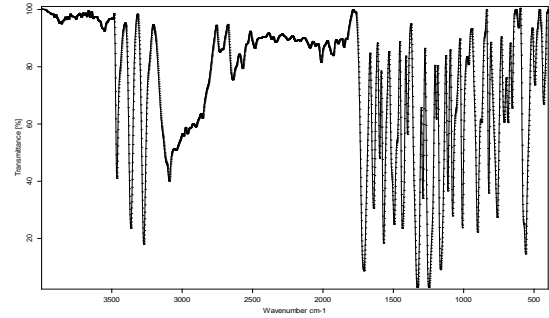
Bu çalışma, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon'unca, 2023/23 numaralı proje olarak desteklenmiştir. Katkılarından dolayı komisyona teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

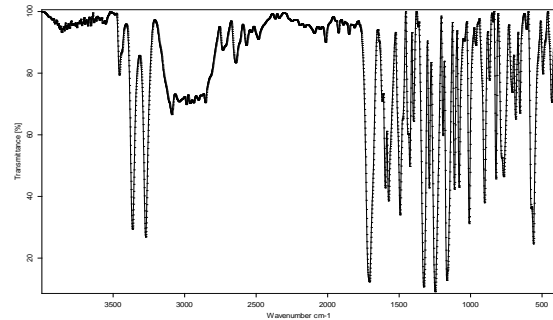
- [1] D. D. Perrin, B. Dempsey, and E. P. Serjeant. *pK<sub>a</sub> prediction for organic acids and bases*. Springer, 1981.
- [2] D. A. Haynes, W. Jones, and W. D. S. Motherwell, "Occurrence of pharmaceutically acceptable anions and cations in the Cambridge Structural Database," *J. Pharm. Sci.*, vol. 94, pp. 2111-2120, 2005.
- [3] S. M. Berge L. D., Bighley, and D. C. Monkhouse, "Pharmaceutical salts," *J. Pharm. Sci.*, vol. 66, pp. 1-19, 1977.
- [4] A. T. Serajuddin, "Salt formation to improve drug solubility". *Adv. Drug Del. Rev.*, Vol. 59, pp. 603-616, 2007.
- [5] M. Marinescu, "2-Aminopyridine – a classic and trendy pharmacophore," *Inter. J. Pharm. Bio. Sci.*, vol. 8(2), pp. 338-355, 2017.
- [6] 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  $\alpha$ -olefin oligo- and polymerization," *Inorg. Chem.*, vol. 35, pp. 6742-6745, 1996.
- [7] C. Yenikaya, N. Büyükkıdan, M. Sarı, R. Keşli, H. İlkimen, M. Bülbül, and O. Büyükgüngör, "Synthesis, characterization, and biological evaluation of Cu(II) complexes with the pro-ton transfer salt of 2,6-pyridinedicarboxylic acid and 2-amino-4-methylpyridine," *J. Coord. Chem.*, vol. 64, pp. 3353–3365, 2011.
- [8] 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.
- [9] A. G. Raso, J. J. Fiol, A. L. Zafra, A. Cabrero, I. Mata, and E. Molins, "Crystal structures of the *N*-salicylidene-L-serinatoaquacopper(II) monohydrate and its ternary derivative with 2-aminopyridine," *Polyhedron*, vol. 18, pp. 871–878, 1999.

- [10] C. Yenikaya, M. Poyraz, M. Sarı, F. Demirci, H. İlkimen, 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, pp. 3526-3532, 2009.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] A. Scozzafava, T. Owa, A. Mastrolorenzo, and C. T. Supuran, "Anticancer and antiviral sulfonamides," *Curr. Med. Chem.*, vol. 10, pp. 925-953, 2003.
- [15] 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.
- [16] H. İlkimen, N. Türken, and A. Gülbandılar, "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.
- [17] H. İlkimen, S. G. Salün, ve C. Yenikaya, "2-Metoksi-5-sülfamoyilbenzoik asitin metal komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu," *SOCRATES 1st International Health, Engineering and Applied Sciences Congress*. 19-20 Haziran 2021, Ankara, Türkiye.
- [18] 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.
- [19] H. İlkimen, S. G. Salün, ve C. Yenikaya, "Sülfamoyilbenzoik asit türevlerinin Fe(III) metal komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu," *Euroasia J. Math.-Eng. Nat. Med. Sci.*, vol. 8, pp. 108-116, 2020.
- [20] H. İlkimen, C. Yenikaya, A. Gülbandılar, 2-Metoksi-5-sülfamoyilbenzoik 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.
- [21] Z.A. Kaplancıklı, G. Turan-Zitouni, A. Özdemir, and Güven, K. "Synthesis and study of antibacterial and antifungal activities of novel 2-[(benzoxazole/benzimidazole2yl)sulfanyl] acetylamino]thiazoles," *Arch. Pharm. Res.*, vol. 27(11), pp. 1081-1085, 2004.
- [22] Z. A. Kaplancıklı, G. Turan-Zitouni, A. Özdemir, G. Reval, and K. Güven, "Synthesis and antimicrobial activity of some thiazolyl-pyrazoline derivatives," *Phosp., Sulfur, Silicon Rel. Elem.*, vol. 182(4), pp. 749-764, 2007.
- [23] İ. Avan, A. Güven, and K. Güven, "Synthesis and antimicrobial investigation of some 5H-pyridazino[4,5-b]indoles," *Turkish J. Chem.*, vol. (37), pp. 271-291, 2013.

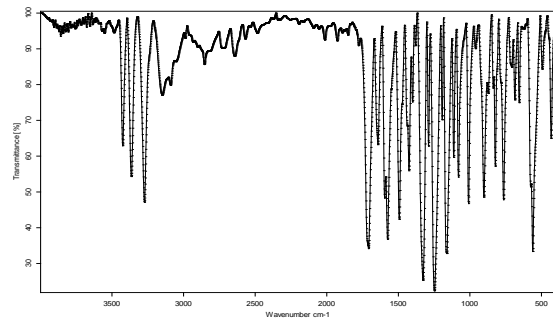
## EKLER



EK 1. sba2a3NO<sub>2</sub>p karışımının FT-IR spektrumu



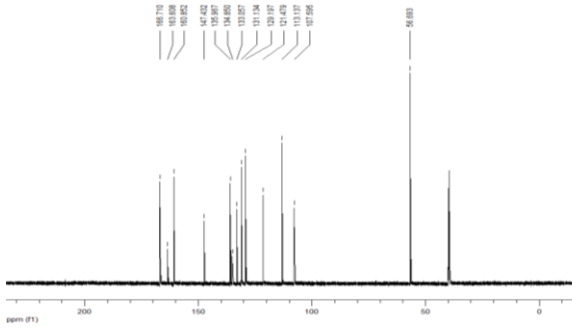
EK 2. sba2a3NO<sub>2</sub>4mp karışımının FT-IR spektrumu



EK 3. sba2a3NO<sub>2</sub>6mp karışımının FT-IR spektrumu







EK 12. sba2a3Br5NO<sub>2</sub>p karışımının <sup>13</sup>C-NMR spektrumu