



## 3-Hidroksibenzoik Asit – İzonikotinamid (1/1) Ko-Kristalinin Sentezi ve Spektroskopik Karakterizasyonu

*Synthesis and Spectroscopic Characterization of 3-Hydroxybenzoic Acid –Isonicotinamide (1/1) Co-Crystalline*

Mustafa Sertçelik\* 

Kafkas Üniversitesi, Mühendislik- Mimarlık Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, Kars, Türkiye

### Öz

Bu çalışmada 3-hidroksibenzoik asit ile izonikotinamidin ko-kristali aseton-etanol çözeltisi içinde 1:1 oranında çözücü buharlaştırma yöntemi ile hazırlandı. Yapıları FT-IR, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektroskopileri, toz X ışını diffraksiyonu (XRD) ve diferansiyel tarama kalorimetresi (DSC) yöntemi ile karakterize edildi.

**Anahtar Kelimeler:** 3-hidroksibenzoik asit, İzonikotinamid, Ko-kristal

### Abstract

The co-crystal of 3-hydroxybenzoic acid and the isonicotinamide were prepared by solvent evaporation in a 1: 1 ratio in acetone-ethanol solution. Structures were characterized by FT-IR, <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy, Powder X-ray diffraction (XRD) and differential scanning calorimetry (DSC) method.

**Keywords:** 3-hydroxybenzoic acid, Isonicotinamide, Co-crystal

### 1. Giriş

Ko-kristaller, hedef molekül ya da iyonun sitokiyometrik bir oranda bir araya gelmesiyle ve hidrojen bağları,  $\pi$ - $\pi$  istifleme etkileşimleri, C-H $\cdots$  $\pi$  ve Van der Waals kuvvetleri gibi molekül içi etkileşimlerle birbirlerine bağlanmaları sonucu oluşan, öncü bileşiklerinden farklı bir kristalografik yapıya sahip olan iki veya daha çok bileşenli maddelerdir (Bond 2007, Stoler and Warner 2015, Cannon and Warner 2002, Vishweshwar et al. 2002, Seefeldt et al. 2007). Ko-kristaller kendilerini oluşturan başlangıç maddeleriyle kıyaslandığında daha üstün özelliklere sahip oldukları görülmüştür. Bu yüzden ko-kristaller kendini oluşturan bileşiklerden çözünürlük, çözünme hızı, kristallenme, erime noktası, optik özellikler, biyoyumluluk ve termodinamik kararlılık gibi bazı farklı özelliklere sahiptir (Matsumoto and Zografi 1999, Childs et al. 2004, McNamara et al. 2006, Trask et al. 2006, Yadav et al. 2009, Li et al. 2010, Stoler and Warner 2015, A et al. 2016). Ko-kristaller farmakoloji, kozmetik,

tarım, boya, gıda, optoelektronik ve fotonik alet alanlarında son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bunun yanında, fenolik asitler antioksidan özellikleri nedeniyle genellikle gıda, ilaç ve kozmetik ürünlerinde kullanılırlar (Vangala et al. 2011, Maqsood et al. 2013, Ash and Ash 2009). Bir hidroksil grubu bulduran benzoik asit türevleri günümüzde koruyucu olarak kozmetik gıda ve eczacılık ürünlerinde yaygın bir şekilde kullanılmakta olup çok sayıda ko-kristal çalışmaları da bulunmaktadır (Vishweshwar et al. 2003, 2005, Wang et al. 2012, Luo et al. 2013, Du et al. 2015, Lou et al. 2015, Przybyłek et al. 2016b, a). Bu çalışmada amid grubunda bulundurduğu potansiyel donör atomlar olan oksijen ve azot atomları vasıtası ile hidrojen bağı oluşturabilmesinden dolayı ko-kristal sentezlerinde tercih edilen antitüberküloz ve antibakteriyel gibi özelliklere sahip bir bileşik olan izonikotinamid (Arıcı et al. 2017, Ratajczak et al. 2013, Bhardwaj et al. 2016)ve 3-hidroksibenzoik asit kullanarak çözücü buharlaştırma yöntemi ile ko-kristal sentezlendi. Sentezlenen ko-kristalin yapısı <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, FT-IR Spektroskopileri, DSC ve toz XRD diffraksiyonu metotları kullanılarak incelendi.

\*Sorumlu yazarın e-posta adresi: [mustafasertcelik@gmail.com](mailto:mustafasertcelik@gmail.com)

## 2. Gereç ve Yöntem

### 2.1. Gereç

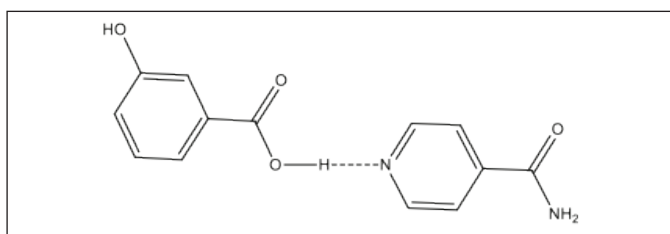
3-Hidroksibenzoik asit, etanol ve aseton (Sigma Aldrich) ve izonikotinamid (Aldrich) ticari olarak satın alındı ve her hangi bir saflaştırma yapılmadan kullanıldı. IR spektrumları (katı örneklerden) Perkin Elmer Frontier™ FT-IR spektrometresiyle ATR elmas kullanılarak 600-4000 cm<sup>-1</sup> aralığında kaydedildi. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları, çözücü olarak DMSO-d<sub>6</sub> kullanılarak oda sıcaklığında Bruker 400 Mhz spektrometresi kullanılarak elde edildi. Toz X Işını Analizi, Philips X'Pert Pro difraktometresinde CuKα radyasyonu kullanılarak, 40 kV voltaj ve 35 mA akım ile 5° ila 75° (2θ) arasında incelenmiştir. DSC analizi, azot atmosferinde ve 60-400 °C sıcaklık aralığında, 10 °C/dk ısıtma hızında, Perkin Elmer Diamond DSC cihazı ile yapılmıştır.

### 2.2. Yöntem

Ko-kristal elde etmek için, 3-hidroksibenzoik asit (10 mmol, 1.38 g) ve izonikotinamid (10 mmol, 1.22 g) aseton:etanol (1:1) içerisinde yaklaşık 60°C'de 30 dakika süreyle beher içerisinde karıştırılarak ısıtıldı. Oda sıcaklığında buharlaşmaya bırakılan çözeltiler beş gün süreyle kristallendirildi ve süzülen kristaller aseton:etanol (1:1) çözücü karışımı ile yıkandı.

## 3. Bulgular ve Tartışma

Ko-kristalin yapısı Şekil 1'de verilmiştir. Moleküller O-H...N hidrojen bağları ile birbirine bağlanmışlardır.



Şekil 1. Ko-kristalin muhtemel molekül yapısı.

### 3.1. NMR Spektroskopisi

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, KDMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.00-7.03 (m, 1H, ArH), 7.29 (t, 1H, ArH; J=8.00 Hz), 7.39 (d, 2H, ArH; J=8.20 Hz), 7.76 (s, 1H, NH), 7.80 (d, 2H, ArH; J=6.00 Hz), 8.24 (s, 1H, NH), 8.73 (d, 2H, ArH; J=6.00 Hz), 9.98 (s, 1H, OH), 12.63 (s, 1H, OH); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 115.85, 119.83, 120.00, 121.40 (2C), 129.51, 132.06, 141.3K2, 150.12 (2C), 157.37 (Ar-C), 166.43, 167.34 (C=O).

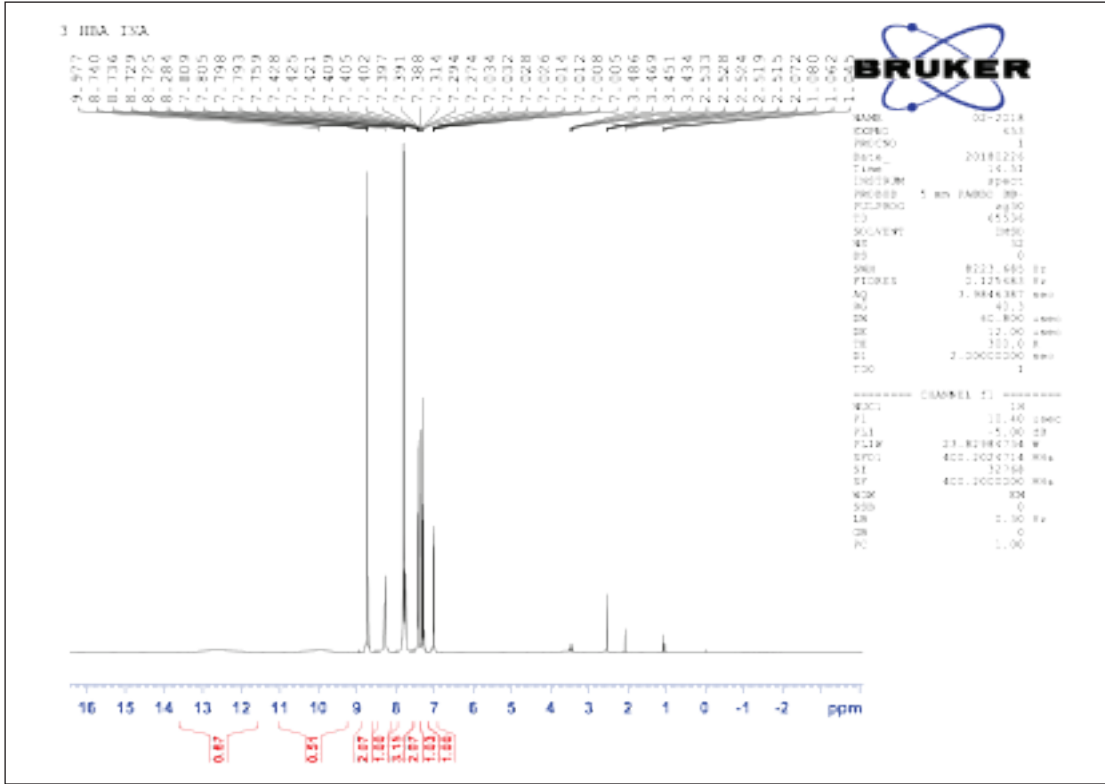
### 3.2. FT-IR Spektrumu

Ko-kristalin oluşumu, başlangıç moleküllerinin fonksiyonel gruplarının ve ko-kristalin FT-IR sonuçlarındaki değişikliklerin değerlendirilmesiyle belirlendi (Şekil 4-6). Sentezlenen ko-kristalin başlangıç molekülleri, bir hidroksil (3-hidroksibenzoik asit) ve bir karboksamid (izonikotinamid) grubu içerir. Bunların titreşim bantları 3481 cm<sup>-1</sup> ve 3177 cm<sup>-1</sup>'de gözlenmiştir (Pavia et al. 2001). Ko-kristallerde, bu gerilme titreşimleri sırasıyla 3335 cm<sup>-1</sup>'de ve 3177 cm<sup>-1</sup>'de görülmektedir. 3-hidroksibenzoik asit karboksil grubuna ilişkin 1629 cm<sup>-1</sup>'de ve izonikotinamid karbonil grubuna ilişkin 1658 cm<sup>-1</sup>'de karakteristik absorpsiyon bantlarına sahiptir (Pavia et al. 2001). Ko-kristal spektrumunda anılan gruplara ait bantlar, sırasıyla 1655 cm<sup>-1</sup>'de ve 1687 cm<sup>-1</sup>'de görülmektedir. Ayrıca, piridin halkasındaki N atomu 1391 cm<sup>-1</sup>'de pik verirken ko-kristal de bu pik 1409 cm<sup>-1</sup>'e kaymaktadır (Akalin et al. 2005). Bu titreşimsel kaymalar, ko-kristaldeki hidrojen bağlarının varlığından kaynaklanır.

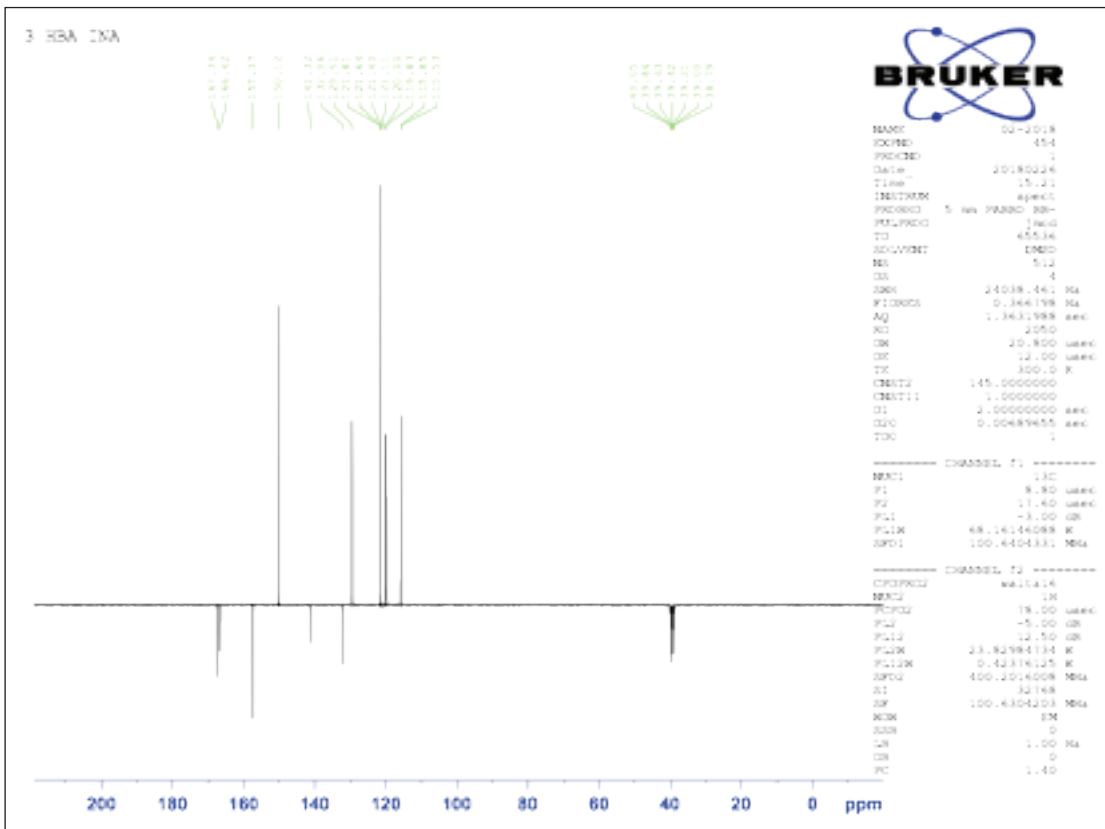
### 3.3. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre ve Toz XRD Analizi

3-hidroksibenzoik asit, izonikotinamid ve sentezlenen ko-kristalin erime noktaları, erime noktası tayin cihazı ile belirlendi. Ko-kristal, 3-hidroksibenzoik asit ve izonikotinamid için bu değerler 199-201 °C, 199-202 °C ve 155-156 °C'dir. Ayrıca ko-kristalin DSC analizinden de-erime noktası belirlendi (Şekil-7). DSC analizinin sonucuna göre, ko-kristal termal olarak 190 °C'ye kadar kararlıdır ve bu sıcaklıktan itibaren erimeye başlamıştır. Kristalin erime noktası, başlangıç bileşenlerinden 3-hidroksibenzoik asit ile hemen hemen aynıdır, fakat izonikotinamidin erime noktasından daha yüksektir. Termal kararlılık bu değerlere bağlı olarak izonikotinamid seviyesinden daha yüksek ve 3-hidroksibenzoik asit ile hemen hemen aynıdır (Manin et al. 2014, Lu et al. 2008).

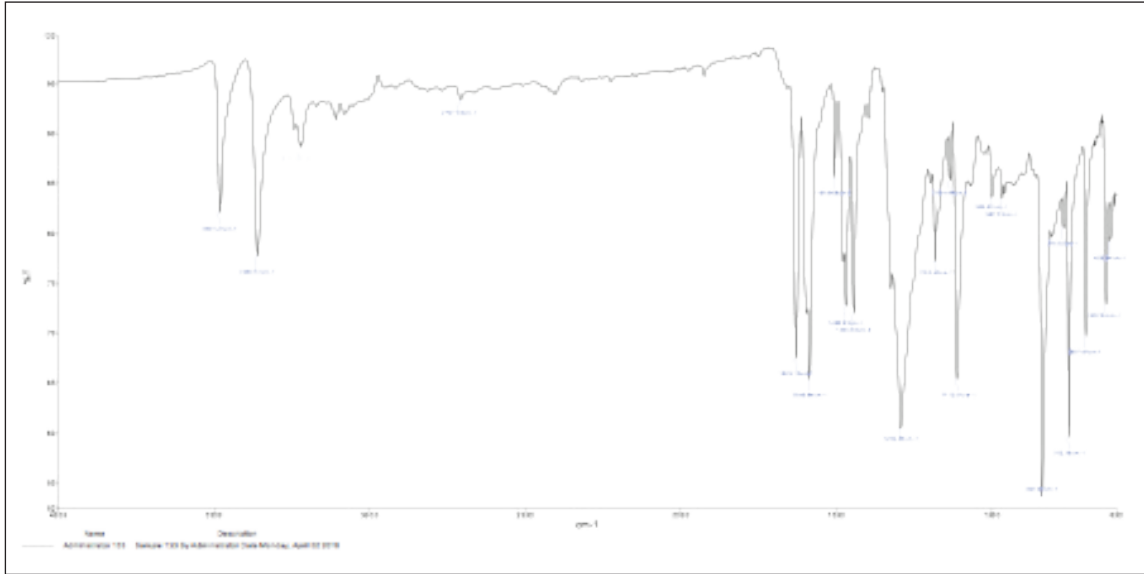
Ko-kristalin ve başlangıç moleküllerinin difraktogramları Şekil 8'de gösterilmiştir. Kristallerin difraktogramları ile başlangıç maddeleri arasında önemli farklılıklar vardır. 3-hidroksibenzoik asidin karakteristik difraksiyon pikleri, 2θ= 10.01, 6.42, 5.77, 4.16 ve 2.64 derecelerde görülmektedirler. İzonikotinamid için bu pikler 2θ= 4.99, 4.72, 4.56, 4.26, 3.85, 3.81, 3.44, 3.36 ve 2.89 derecelerde görülmektedir. Ko-kristalin difraktogramı ile başlangıç molekülleri arasında önemli farklılıklar gözlemlendi. Ko-kristal, 3-hidroksibenzoik asit ve izonikotinamitten farklı pikler göstermektedir. 2θ= 11.27, 7.20, 5.64, 5.15, 4.72, 3.51, 3.14, 2.78, 2.57 ve 2.26 derecelerde görülen difraksiyon pikleri yeni kristalografik yapıların oluşumunun kanıtıdır.



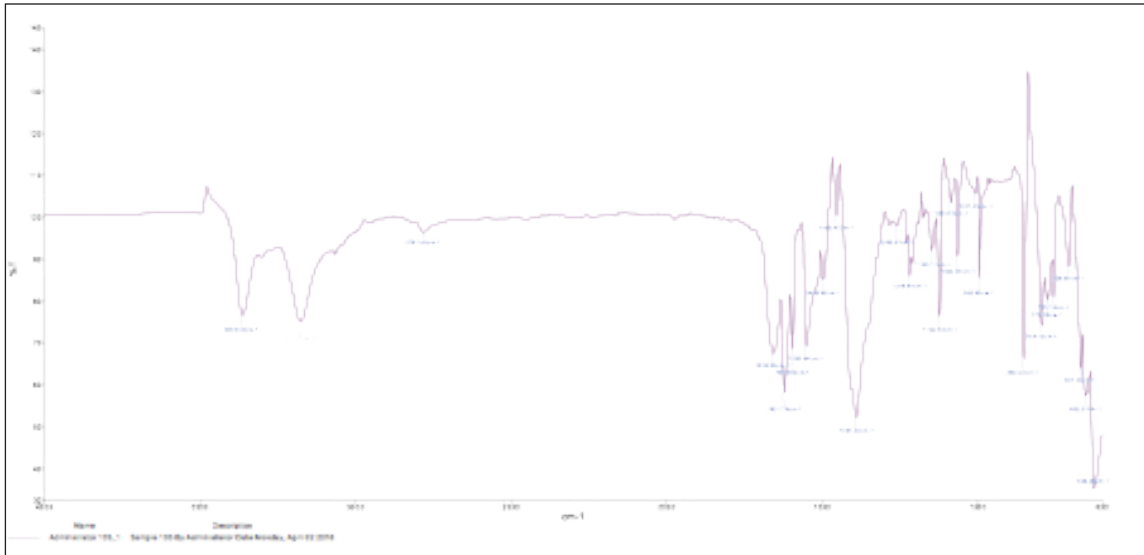
Şekil 2. Ko-kristalin <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



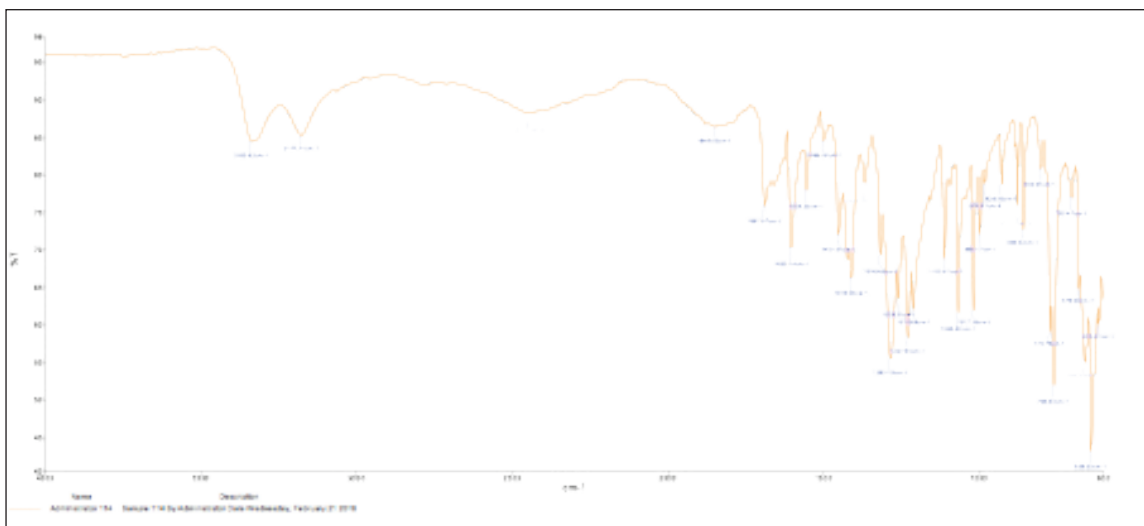
Şekil 3. Ko-kristalin <sup>13</sup>C NMR spektrumu.



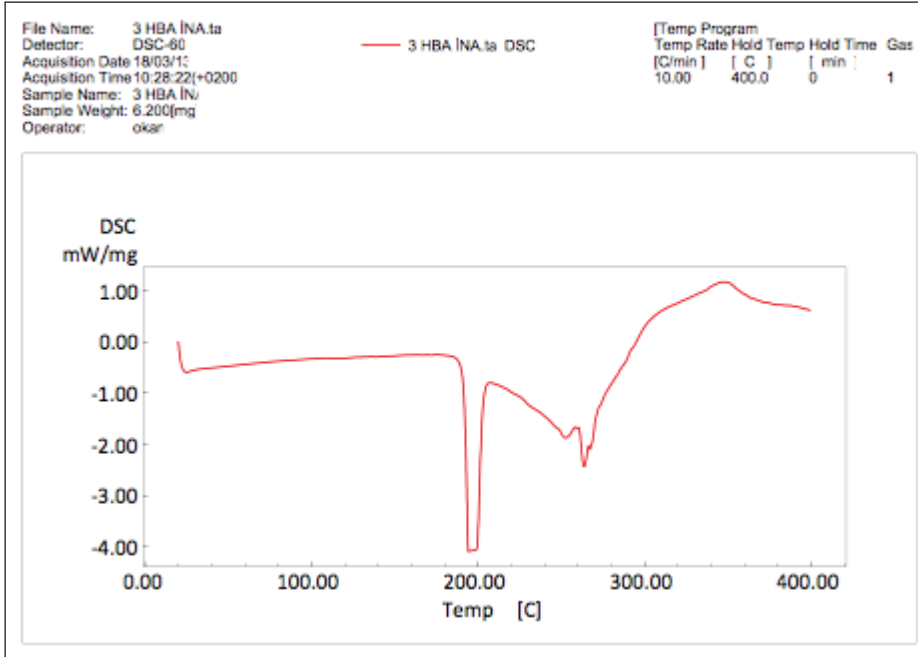
**Şekil 4.**  
3-Hidroksibenzoik asit molekülünün FT-IR spektrumu.



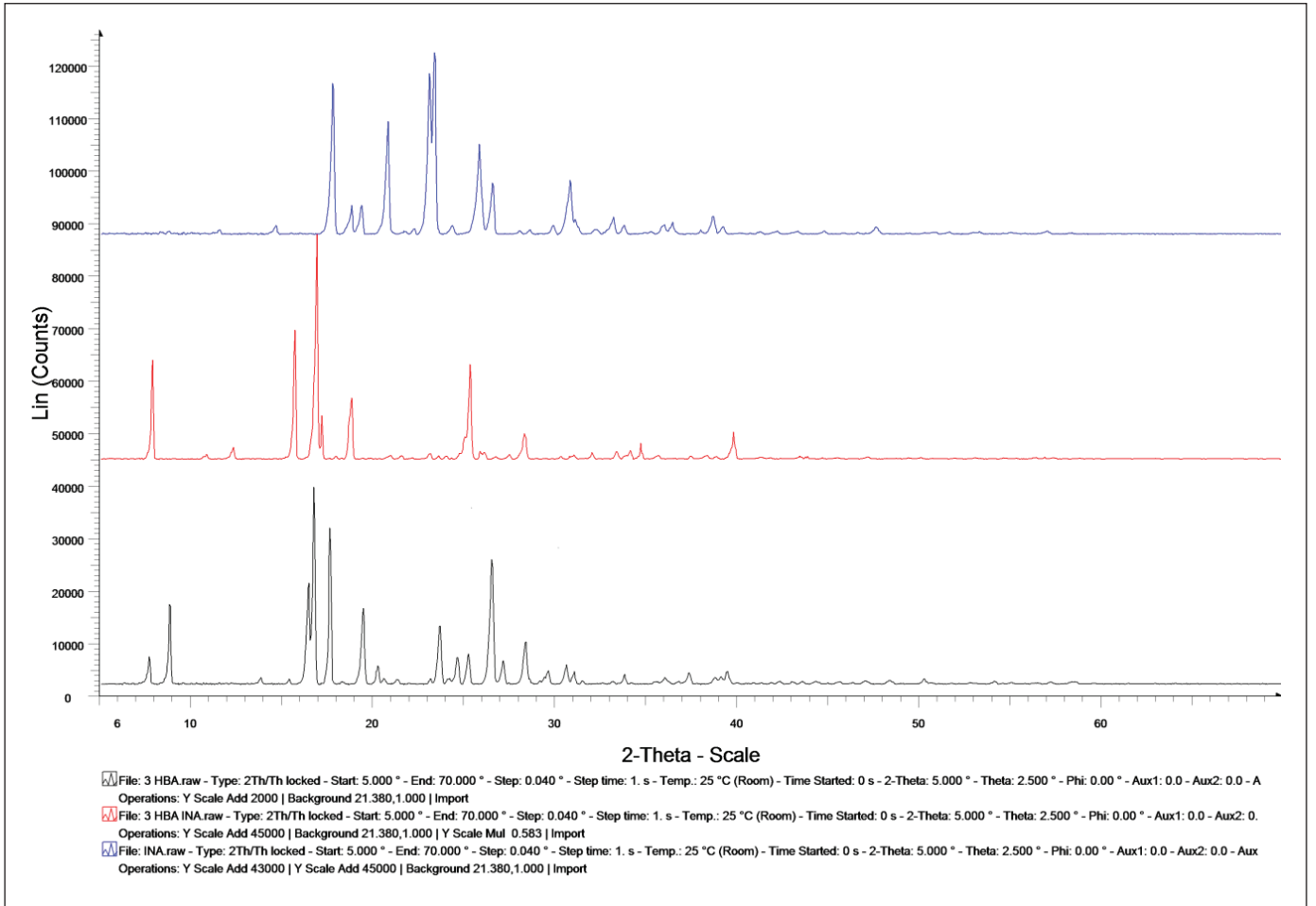
**Şekil 5.**  
İzonikotinamid molekülünün FT-IR spektrumu.



**Şekil 6.** Ko-kristal molekülünün FT-IR spektrumu.



Şekil 7. Ko-kristal'in DSC eğrisi.



Şekil 8. Ko-kristal'in ve başlangıç moleküllerinin XRD difraktogramları.

#### 4. Sonuç

3-hidroksibenzoik asit ile izonikotinamid'in ko-kristali sentezlendi ve toz XRD difraksiyonu, FT-IR spektroskopisi ve DSC analizi ile karakterize edildi. Toz XRD difraktogramları incelendiğinde yeni pikler görülmüştür ve NMR sonuçları da yeni bileşiğin sentezini ve yapısını destekler niteliktedir. NMR piklerinden, 9.98 (s, 1H, OH), 12.63 (s, 1H, OH) pikleri dikkate alındığında COOH grubuna ait pikte bir kayma olduğu fakat fenolik OH pikinde kayma olmadığı ve hidrojen bağının COOH grubu vasıtası ile yapıldığı belirtilebilir (Spectral Database for Organic Compounds SDBS. 1999. <https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/landingpage?sdbno=1390>). Buna ilave olarak, FT-IR sonucunda izonikotinamid ve ko-kristal pikleri kıyaslandığında izonikotinamid ligandının piridin azotundaki kaymada sentezlenen ko-kristalde izonikotinamid halkasının azot atomu ve 3-hidroksibenzoik asidin COOH grubu arasında O-H...N biçiminde oluşan hidrojen bağları ile birbirine bağlandığını doğrulamaktadır. Başlangıç maddeleri 1:1 stokiyometrik oranında reaksiyona girmiştir. Ko-kristalin başlangıç molekülleri olan 3-hidroksibenzoik asit ve izonikotinamidin farmakolojik özellik göstermesi sentezlenen bileşiklerin farmakolojik potansiyele sahip olma olasılığını artırmaktadır.

#### 5. Teşekkür

Prof. Dr. Hacali Necefoğlu, Prof. Dr. İmammedin Amiraslanov, Dr. F. Elif Öztürkkan, Dr. Murat Beytur, Yusuf Tuncel ve Musa Vural'a değerli katkıları için teşekkür ederim.

#### 6. Kaynaklar

- Akalin, E., Yılmaz, A., Akyuz, S. 2005.** Vibrational analysis of isonicotinamide. *J. Mol. Struct.*, 744-747:881-886.
- Arıcı, M., Yeşilel, OZ., Acar, E., Dege, N. 2017.** Synthesis, characterization and properties of nicotinamide and isonicotinamide complexes with diverse dicarboxylic acids. *Polyhedron*, 127: 293-301.
- Ash, M., Ash, I. 2009.** Handbook of preservatives. Synapse Information Resources, Endicott, NY .
- Bhardwaj, R.M., Yang, H., Florence, AJ. 2016.** Crystal structure of the co-crystal butyl-paraben-isonicotinamide (1/1). *Acta Cryst. E. Crystallogr. Comm.*, 72: 53-55.
- Bond, AD. 2007.** What is a co-crystal? *Cryst. Eng. Comm.*, 9: 833-834.

- Cannon, AS., Warner, JC. 2002.** Noncovalent Derivatization: Green Chemistry Applications of Crystal Engineering. *Cryst. Growth. Des.*, 2: 255-257.
- Childs, SL., Chyall, LJ., Dunlap, JT., Smolenskaya, VN., Stahly, BC., Stahly, GP. 2004.** Crystal engineering approach to forming cocrystals of amine hydrochlorides with organic acids. Molecular complexes of fluoxetine hydrochloride with benzoic, succinic, and fumaric acids. *J. Am. Chem. Soc.*, 126: 13335-13342.
- Du, Y., Zhang, H., Xue, J., Fang, H., Zhang, Q., Xia, Y., Li, Y., Hong, Y. 2015.** Raman and terahertz spectroscopical investigation of cocrystal formation process of piracetam and 3-hydroxybenzoic acid. *Spectrochim Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, 139: 488-494.
- Li, Z., Huang, J., Meng, A., Zheng, B. 2010.** Crystal structure, energy band and optical properties of benzoic acid—2-amino-4,6-dimethylpyrimidine (1:1) co-crystals. *J. Struct. Chem.*, 51: 53-59.
- Lou, M., Mao, S-H., Luo, Y-H., Zhao, P., Sun, B-W. 2015.** Synthesis, co-crystal structure and characterization of pyrazinamide with m-hydroxybenzoic acid, p-hydroxybenzoic acid and 3,4-dihydroxy benzoic acid. *Res. Chem. Intermediat.*, 41: 2939-2951.
- Lu, E., Rodríguez-Hornedo, N., Suryanarayanan, R. 2008.** A rapid thermal method for cocrystal screening. *Cryst. Eng. Comm.*, 10: 665-668.
- Luo, Y-H., Xu, B., Sun, B-W. 2013.** Investigation of supramolecular synthons of p-hydroxybenzoic acid (PHBA): Comparison of its hydrate, co-crystal and salt. *J. Cryst. Growth.*, 374: 88-98.
- Manin, AN., Voronin, AP., Drozd, KV., Manin, NG., Bauer-Brandl, A., Perlovich, GL. 2014.** Cocrystal screening of hydroxybenzamides with benzoic acid derivatives: a comparative study of thermal and solution-based methods. *EUFEPS* 65: 56-64.
- Maqsood, S., Benjakul, S., Shahidi, F. 2013.** Emerging Role of Phenolic Compounds as Natural Food Additives in Fish and Fish Products. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.*, 53: 162-179.
- Matsumoto, T., Zografi, G. 1999.** Physical properties of solid molecular dispersions of indomethacin with poly(vinylpyrrolidone) and poly(vinylpyrrolidone-co-vinylacetate) in relation to indomethacin crystallization. *Pharm. Res.*, 16: 1722-1728.
- McNamara, DP., Childs, SL., Giordano, J., Iarriccio, A., Cassidy, J., Shet, MS., Mannion, R., O'Donnell, E., Park, A. 2006.** Use of a glutaric acid cocrystal to improve oral bioavailability of a low solubility API. *Pharm. Res.*, 23: 1888-1897.

- Pavia, DL., Lampman, GM., Kriz, GS. 2001. *Introduction to Spectroscopy: A Guide for Students of Organic Chemistry*. Harcourt College Publishers, 684p.
- Przybyłek, M., Ziółkowska, D., Mroczyńska, K., Cysewski, P. 2016a. Propensity of salicylamide and ethenzamide cocrystallization with aromatic carboxylic acids. *EUFEPS*. 85: 132–140.
- Przybyłek, M., Ziółkowska, D., Kobierski, M., Mroczyńska, K., Cysewski, P. 2016b. Utilization of oriented crystal growth for screening of aromatic carboxylic acids cocrystallization with urea. *J. Cryst. Growth*, 433: 128–138.
- Ratajczak, HM., Bryndal, I., Ledoux-Rak, I., Barnes, AJ. 2013. Search for molecular crystals with NLO properties: 3-Nitrophenol with nicotinamide and isonicotinamide. *J. Mol. Struct.*, 1047: 310–316.
- Seefeldt, K., Miller, J., Alvarez-Núñez, F., Rodríguez-Hornedo, N. 2007. Crystallization pathways and kinetics of carbamazepine-nicotinamide cocrystals from the amorphous state by in situ thermomicroscopy, spectroscopy, and calorimetry studies. *J. Pharm. Sci.*, 96: 1147–1158.
- Spectral Database for Organic Compounds SDBS. 1999. <https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/landingpage?sdbno=1390>
- Stoler, E., Warner, JC. 2015. Non-Covalent Derivatives: Cocrystals and Eutectics. *Molecules* 20: 14833–14848.
- Trask, AV., Motherwell, WDS., Jones, W. 2006. Physical stability enhancement of theophylline via cocrystallization. *Int. J. Pharm.*, 320: 114–123.
- Vangala, VR., Chow, PS., Tan, RBH. 2011. Characterization, physicochemical and photo-stability of a co-crystal involving an antibiotic drug, nitrofurantoin, and 4-hydroxybenzoic acid. *Cryst. Eng. Comm.*, 13: 759–762.
- Vishweshwar, P., Nangia, A., Lynch, VM. 2003. Supramolecular synthons in phenol–isonicotinamide adducts. *Cryst. Eng. Comm.*, 5: 164–168.
- Vishweshwar, P., Thaimattam, R., Jaskólski, M., Desiraju, GR. 2002. Supramolecular synthons based on N-H...N and C-H...O hydrogen bonds. Crystal engineering of a helical structure with 5,5-diethylbarbituric acid. *Chem. Commun.*, 7(17): 1830–1831.
- Vishweshwar, P., McMahon, JA., Peterson, ML., Hickey, MB., Shattock, TR., Zaworotko, MJ. 2005. Crystal engineering of pharmaceutical co-crystals from polymorphic active pharmaceutical ingredients. *Chem. Comm.*, 36: 4601–4603.
- Vijayalakshmi A, Vidyavathy B, Vinitha G. 2016. Crystal structure, growth and nonlinear optical studies of isonicotinamide p-nitrophenol: A new organic crystal for optical limiting applications. *J. Cryst. Growth*, 448: 82–88.
- Wang, L., Zhao, L., Liu, W., Chen, R., Gu, Y., Yang, Y. 2012. Co-crystallization of glycine anhydride with the hydroxybenzoic acids: Controlled formation of dimers via synthons cooperation and structural characterization. *Sci. China. Chem.*, 55: 2381–2387.
- Yadav, AV., Shete, AS., Dabke, AP., Kulkarni, PV., Sakhare, SS. 2009. Co-crystals: a novel approach to modify physicochemical properties of active pharmaceutical ingredients. *Indian J. Pharm. Sci.*, 71: 359–370.