

4-Formilbenzoat'ın Co(II), Cu(II) ve Zn(II) ile İzonikotinamid Komplekslerinin Sentezi; Spektroskopik, Termik Özelliklerinin ve Antibakteriyel Etkinliklerinin İncelenmesi

Mustafa SERTÇELİK¹, Füreye Elif ÖZBEK¹, Serkan SUGEÇTİ², Hacı NECEFOĞLU³

ÖZET: Bu çalışmada Co(II), Cu(II) ve Zn(II) metallerinin 4-formilbenzoik asit ve izonikotinamid ile üç adet kompleksi sentezlendi: $\text{Co}(\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O})_2(\text{H}_2\text{O})_4$, $\text{Cu}_2(\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}_2(\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_3)_4(\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O})_4$, $\text{Zn}(\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_3)_2(\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O})$, sentezlenen üç kompleksin yapısı elementel analiz, FT-IR spektroskopisi ve termik analiz ile sonucunda karakterize edildi. Yapıları karakterize edilen komplekslerin *Escherichia coli* (*E. coli*) ve *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) bakteri türleri üzerinde antibakteriyel özellikleri incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Geçiş Metalleri, 4-Formilbenzoik Asit, İzonikotinamid, Antibakteriyel.

Synthesis Of Isonicotinamide Complexes Of 4-Formilbenzoate with Co (II), Cu (II) And Zn (II); Investigation of Spectroscopic, Thermal Properties and Antibacterial Activities

ABSTRACT: In this work, three complexes of Co (II), Cu (II) and Zn (II) metals with 4-formylbenzoic acid and isonicotinamide were synthesized: $\text{Co}(\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O})_2(\text{H}_2\text{O})_4$, $\text{Cu}_2(\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}_2(\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_3)_4(\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O})_4$, $\text{Zn}(\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_3)_2(\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O})$, the structure of the three complexes synthesized was characterized as the result of elemental analysis, FT-IR spectroscopy and thermal analysis. The antibacterial properties of the constricted complexes on *Escherichia coli* (*E. coli*) and *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) bacterial species were investigated.

Keywords: Transition Metals, 4-Formylbenzoic Acid, Isonicotinamide, Antibacterial.



¹ Mustafa SERTÇELİK (0000-0001-7919-7907), Füreye Elif ÖZBEK (0000-0001-6376-4161), Kafkas Üniversitesi, Mühendislik-Mimarlık Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, Kars, Türkiye

² Serkan SUGEÇTİ (0000-0003-3412-2367), Altınbaş Üniversitesi, Sağlık Meslek Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Elektronörofizyoloji Programı, İstanbul, Türkiye

³ Hacı NECEFOĞLU (0000-0003-2901-3748), Kafkas Üniversitesi, Fen- Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Kars, Türkiye
Sorumlu yazar/Corresponding Author: Mustafa SERTÇELİK, mustafasertcelik@gmail.com

* Bu çalışmanın bir bölümü 22-24 Mart 2015 tarihinde Mersinde düzenlenen V. Ulusal Anorganik Kimya Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

B3 vitamini olarak bilinen nikotinamid'in izomerlerinden biri olan izonikotinamid, γ pozisyonunda amid grubu ($-\text{CONH}_2$) içeren bir piridin türevidir ve antitüberküloz, ateş düşürücü, fibrinolitik ve antibakteriyel özellikler gösterir (Ahuja and Prasad, 1976; Aguiar ve ark., 2015). Piridin ve türevlerini içeren kompleksler gösterdikleri biyolojik aktiviteleri sayesinde biyolojik olarak önemli rol oynamaktadır (Kismali ve ark. al., 2012). Biyolojik olarak önemli olan bu ligandların metal komplekslerinin bazen serbest ligandlara göre daha etkili olduğu bilinir (Ahuja and Prasad, 1976; Al-Saif and Moamen S. Refat, 2012; Surendra Dilip ve ark., 2016; Altun and Şuözer, 2017). Metal komplekslerinin *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus pyogenes* ve *Candida Albicans*'a karşı antibakteriyel aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmada; Fe(III), Zn(II) ve $\text{UO}_2(\text{II})$ komplekslerinin üriner enfeksiyonlara sebep olan *E. coli* üzerinde antibakteriyel özellik gösterildiği belirlenmiştir. Yapılan çalışmada; Fe(III), Co(II), $\text{UO}_2(\text{II})$, Cu(II) ve Zn(II) komplekslerinin Gram pozitif *S. pyogenes* ve *P. aeruginosa* bakterilerine karşı yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca Fe(III), Cu(II) ve $\text{UO}_2(\text{II})$ komplekslerinin Candida'ya karşı etkili biyolojik aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Mohamed et al., 2005). Bu doğrultuda, potansiyel biyolojik aktivasyon gösterecekleri düşünülen, bir benzoik asit türevi olan 4-formilbenzoik asidin Co(II), Cu(II) ve Zn(II) ile izonikotinamid kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen komplekslerin muhtemel yapıları elemental analiz ve Infrared Spektroskopisi

(IR) belirlenmiştir. Komplekslerin termal kararlılıkları TGA/DTA analizi ile incelenmiştir.

Sentezlenen komplekslerin klinik önemi olan patojen *E. coli* ve *S. aureus* bakteri türleri üzerinde 50 μl ve 100 μl derişimlerde disk difüzyon yöntemi ile antibakteriyel özellikleri incelenmiştir.

MATERYAL VE YÖNTEM

Komplekslerin sentezinde, kobalt(II) sülfat heptahidrat ($\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), bakır(II) sülfat pentahidrat ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), çinko(II) sülfat monohidrat ($\text{ZnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$), 4-formilbenzoik asit, sodyum bikarbonat ve izonikotinamid kullanılmıştır.

Komplekslerin infrared spektrumları MATTSON 1000 FTIR Model IR spektrometresiyle katı komplekslerin IR spektrumları KBr ile disk yapılarak 500-4000 cm^{-1} aralığında kaydedildi. C, H ve N yüzdeleri LECO CHNS 932 Elementel Analiz cihazı yardımıyla belirlendi. Komplekslerin termal davranışları Rigaku marka TG 8110 termik analizörlü TAS 100 Model Termik Analiz cihazı ile 10 $^{\circ}\text{C}/\text{dak}$ ısıtma hızında kaydedildi.

Komplekslerin Sentezi

Sodyum 4-formilbenzoatların eldesi için 4-formilbenzoik asit (1.72 g, 10 mmol), sodyumbikarbonatla (0.84 g, 10 mmol) 50 ml saf su içerisinde reaksiyona sokuldu. Tepkime esnasında oluşan karbondioksit ortamdan tamamen uzaklaşınca kadar karıştırıldı (Reaksiyon 1).



Komplekslerin sentezinde 5 mmol metal sülfatlar ayrı beherlerde 50 ml su içerisinde çözüldü ve üzerine sırasıyla izonikotinamidin (1.22 g, 10 mmol) 50 ml su

içerisindeki çözeltisi ve sodyum 4-formilbenzoat'ın sudaki çözeltisi eklendi. Senteze ilişkin reaksiyonlar aşağıda verilmiştir (Reaksiyon 2-4).



Elde edilen çözeltiler oda sıcaklığında kristallenene kadar bekletildi. İki üç gün sonunda pembe renkli (Co kompleksi I), koyu mavi renkli (Cu kompleksi II) ve beyaz renkli (Zn kompleksi III) kristaller oluştu.

Kristaller süzülerek saf suyla yıkandı ve oda sıcaklığında kurutuldu (Hökelek ve ark., 2009a; Sertçelik ve ark., 2013; Hökelek ve ark., 2009b).

Patojen Bakteri Suşlarının Hazırlanması ve Ekimi

E. coli ve *S. aureus* suşları, Muller Hilton Broth (MHB)'a aşılanarak 37±1 °C de 18 saat inkübe edilerek aktivasyonu sağlandı. Antimikrobiyal aktivite için besiyeri olarak Müller Hilton Agar (MHA), kullanıldı. Steril olarak hazırlanan petri kutularına bakteriler, 0.5 McFarland standardı ile standardize edilerek aşılandı ve 37±1 °C de 1 saat inkübe edildi (Sugeçti ve Koçer 2015).

Komplekslerden Disklerin Hazırlanması ve Uygulanması

Sentezlenen komplekslerin antimikrobiyal aktivitesi Kirby-Bauer Disk Difüzyon Yöntemi kullanılarak tespit edildi (Bauer-Kirby, 1966; Murray ve ark., 1999). Sentezlenen kompleksler otomatik pipet yardımı ile 4 mm çapındaki boş steril whatman kağıtlarından yapılmış disklerle 50 µl ve 100 µl konsantrasyonlarında emdirildi.

MHA'ya ekimi yapılmış bakteri kültürleri üzerine hazırlanan diskler hafifçe bastırılarak yerleştirildi. İnhibisyon zonlarının belirlenmesi için 18-24±2 saat süre

ile 37±1 °C de inkübe edildi. (David ve McCuen, 1988; Bradshaw, 1992; CLSI, 2005; Sugeçti ve Koçer, 2015).

BULGULAR VE TARTIŞMA

FT-IR Spektrumu

FT-IR spektrumlarında fonksiyonel gruplara ilişkin pikler Çizelge 1'de verilmiştir. Komplekslerde aromatik (C-H) gerilme bantları; 3183 cm⁻¹ (I), 3214 cm⁻¹ (II), ve 3197 cm⁻¹ (III), titreşimlerini vermektedir.

Asitlerin karbonil grubu (C=O) için absorpsiyon bantlarının; 1668 cm⁻¹ (I), 1678 cm⁻¹ (II) ve 1684 cm⁻¹ (III), alanlarına kaydığı görülmektedir. Karboksil grubun (COO⁻) absorpsiyon bantları; 1374 cm⁻¹ (I), 1383 cm⁻¹ (II), 1365 cm⁻¹ (III), titreşim frekanslarına denk gelmektedir.

Asitlerin p-disubstituebenzen için absorpsiyon bantları; 855 cm⁻¹ (I), 859 cm⁻¹ (II) ve 856 cm⁻¹ (III), denk gelmektedir.

Komplekslerin temelini oluşturan Me-N ve Me-O bağlarına uygun gelen absorpsiyon bantlarında sırasıyla 772 cm⁻¹-670 cm⁻¹ (I), 775 cm⁻¹-687 cm⁻¹ (II) ve 763 cm⁻¹-788 cm⁻¹ (III)'de görülmüştür..

Çizelge 1. Sentezlenen Komplekslerin FT-IR Spektrum Değerleri

Gruplar	I	II	III
(C-H) _{Aromatik}	3183	3214	3197
(C-H) _{Aldehit}	2865	2805	2843
(C=O) _{Karbonil}	1668	1678	1684
(COO ⁻) _{Asit}	1374	1383	1365
(C=O) _{Aldehit}	1668	1704	1684
(C-N) _{piridin}	1063	1062	1060
(C-N) _{amid}	1145	1150	1137
(O-H)	3550	-	-
(C=C)	1537	1552	1528
(p-Disubstituebenzen)	855	859	856
(Me-O)	670	687	788
(Me-N)	772	775	768

Elementel Analiz

Elementel Analiz sonuçları deneysel ve teorik olarak Çizelge 2’de verilmiştir.

Çizelge 2. Elementel Analiz Sonuçları

KOMPLEKSLER	%C Deneysel-Teorik	%H Deneysel-Teorik	%N Deneysel-Teorik
I	46.98-54.29	4.72-3.91	7.663-9.04
II	55.11-53.89	3.64-3.88	8.942-8.98
III	53.69-53.73	3.38-3.86	5.621-8.95

Termik Analiz

Yapısında su molekülü bulunduran komplekslerin 100-150°C aralığında yapılarındaki su moleküllerinin ayrıldığı görülmektedir (Kompleks 1). Suyunu kaybeden komplekslerin ise yapısındaki organik ligandların bozunması 230-950°C arasında farklı sıcaklık ve farklı sayıda basamakta gerçekleşmektedir.

(I) kompleksinin TGA/DTA eğrileri incelendiğinde bozunma iki basamakta gerçekleşmektedir. 85-120 °C arasındaki ilk bozunma basamağı yapıdaki altı mol su molekülünün ayrıldığını gösterir. Suyunu kaybeden kompleksin yapısındaki organik ligandların bozunması 240-640 °C arasında iki basamakta gerçekleşmektedir.

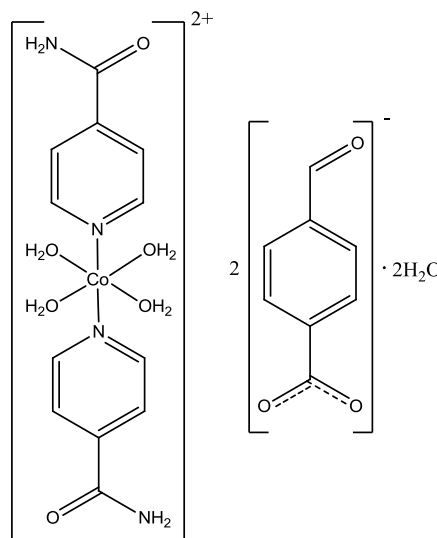
(II) kompleksinin termik bozunması tek basamakta gerçekleşmektedir. (II) kompleksinin yapısındaki organik ligandların bozunması 250-800°C arasında tek basamakta gerçekleşmektedir. Parçalanmanın

250 °C’de başlaması komplekste koordinasyon içinde ve dışında su molekülü bulunmadığını desteklemektedir.

(III) kompleksinin yapısındaki organik ligandların bozunması 160-620 °C arasında tek basamakta gerçekleşmektedir. Bu komplekste de parçalanmanın 160 °C’de başlaması komplekste koordinasyon içinde ve dışında su molekülü bulunmadığını gösterir.

Yapıların Değerlendirilmesi

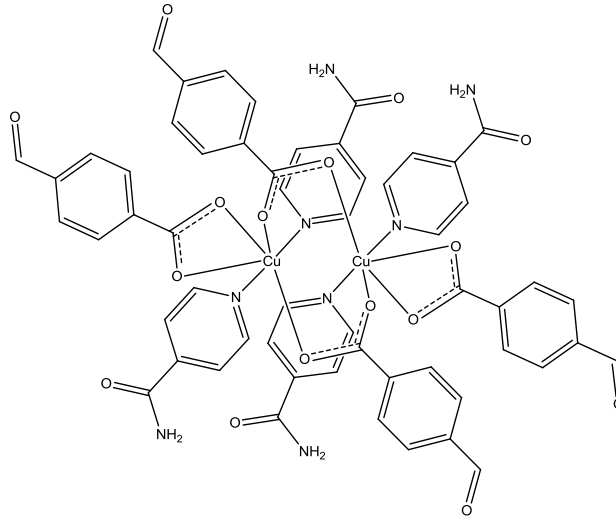
I numaralı komplekste kobalt atomuna bağlı iki nikotinamid ligandı, dört su molekülü ve koordine olmamış iki 4-formilbenzoat anyonu bulunmaktadır. Kobalt atomu çevresinde ekvator konumunda bulunan dört oksijen atomu ile hafif bozulmuş kare düzlem oluşurken, eksen pozisyonundaki izonikotinamid ligandlarının azot atomları ile hafif bozulmuş oktahedral geometri tamamlanmaktadır (Şekil 1) (Hökelek ve ark., 2009a).



Şekil 1. I Kompleksinin Yapısı

Binükleer II kompleksinde, iki Cu atomu arasında iki 4-formilbenzoat ligandının iki karboksilat grubu köprü biçimindedir. İki 4-formilbenzoat bakır atomlarına şelat oluştururken, iki tane izonikotinamid

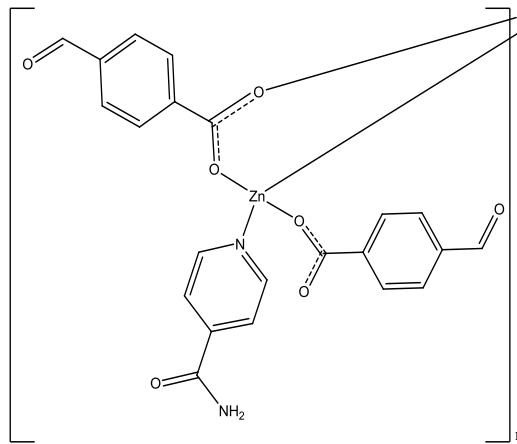
ligandı koordinasyonu tamamlamış ve hafif bozulmuş oktahedral bir geometri oluşturmuştur (Şekil 2) (Sertçelik ve ark., 2013).



Şekil 2. II Kompleksinin Yapısı

Kompleks III'de Zn atomu iki 4-formilbenzoat anyonu ve bir izonikotinamid molekülü ile tetrahedrik olarak koordine olmuştur. 4-Formilbenzoat

anyonlarından biri bidentat köprü rolü oynayarak komşu Zn atomları *b* eksenı yönünde polimerik zincir oluşturmaktadır (Şekil 3)(Hökelek ve ark., 2009b).



Şekil 3. III Kompleksinin Yapısı

Spektroskopik veriler yapıları doğrulamaktadır. FT-IR piklerine bakıldığında sadece I nolu komplekste 3550 cm^{-1} 'de O-H piki görülür diğer iki komplekste ise O-H piki olmadığı görülür bu suyun varlığını vermektedir. Kompleks I'de termik analiz sonucuna bakıldığında ilk bozunma basamağında 85-120 $^{\circ}\text{C}$ 'de koordinasyon

içinde ve dışında bulunan toplam 6 mol suyun yapıdan ayrıldığı görülür. II ve III nolu komplekslerde ise kütle kaybı 240 ve 250 $^{\circ}\text{C}$ 'de başlamaktadır. Bu değerler II ve III nolu komplekslerde koordinasyonda su molekülü olmadığını doğrulamaktadır.

Antibakteriyel Aktivite

Komplekslerin mikrorganizma suşları üzerinde oluşturduğu inhibisyon zon çapları Çizelge 3’de verilmiştir. Üç kompleksin de bakteri suşları üzerinde farklı antibakteriyel etki yaptığı belirlenmiştir. Yapılan çalışmada; 100 µl uygulanan II kompleksinin *S. aureus*’e karşı 16 mm inhibisyon zonu ile en yüksek oranda antibakteriyel özellik gösterdiği tespit edilmiştir. 50 µl

uygulamada ise tüm kompleksler *S. aureus*’e karşı 8mm inhibisyon zon çapı göstermişlerdir. 100 µl uygulanan I kompleksi, *E. coli*’ye karşı 12 mm inhibisyon zon çapı meydana getirmiştir. II kompleksi *E. coli*’ye karşı antibakteriyel özellik göstermemiştir. III kompleksi *S. aureus*’a karşı 100 µl uygulandığında 12 mm zon çapı meydana getirmiştir. Bu kompleks *E. coli*’ye karşı 50 µl konsantrastonda her hangi bir antibakteriyel aktivite göstermemiştir.

Çizelge 3. Komplekslerin mikrorganizma suşları üzerinde oluşturduğu inhibisyon zon çapları (mm).

	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>		
Uygulamalar	50 µl	100 µl	50 µl	100 µl
Kompleks I	8 mm	12 mm	8 mm	12 mm
Kompleks II	8 mm	16 mm	0	0
Kompleks III	8 mm	12 mm	0	8 mm

SONUÇ

4-formilbenzoik asidin izonikotinamid içeren Co(II), Cu(II) ve Zn(II) metalleri ile kompleksleri sentezlendi. Spektroskopik yöntemlerle karakterizasyonları yapılan üç kompleksin koordinasyon yapılarının birbirinden farklı olduğu görüldü. Kompleks I ve II oktahedral bir yapıya sahiptir. Fakat Kompleks I’in tek çekirdekli kompleks II’nin ise çift çekirdekli olması yapıları birbirinden ayırmaktadır. Bunun yanında Kompleks I’de koordine olmuş ve koordine olmamış olmak üzere toplam altı molekül su varken kompleks II’nin yapısında su olmadığı ve 4-formilbenzoat anyonlarıyla koordine olduğu görülmektedir. Kompleks III’de ise polimerik bir yapı meydana gelmiştir. Sentezlenen bu komplekslerin antibakteriyel etkileri incelendi ve sentezlenen üç kompleksinde bakteri suşları üzerinde farklı antibakteriyel etki yaptığı tespit edildi.

Geleneksel olarak kullanılan birçok antibiyotığın *Stafilococcus* spp ve *E. coli* üzerinde etkisinin çok az olduğu ve patojen bakterilerinin antibiyotiklere karşı direnç geliştirdiği belirtilmiştir (Sugeçti ve Koçer 2015). Özellikle hastane enfeksiyonu olarak bilinen patojen *S. aureus* ve *E. coli*’nin antibiyotik direncinin her geçen gün artması, yeni kimyasalların araştırılmasının önemini artırmıştır. Kompleks II’nin ve kompleks III’ün *S. aureus* üzerindeki antibakteriyel etkisi doğru konsantrasyonlarda kullanıldığında alternatif kimyasal yöntem olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Aynı zamanda kompleks I’in 100 µl konsantrasyonları her iki bakteride de önemli antibakteriyel özellik göstermiştir. Sonuç olarak komplekslerin klinik patojen bakteriler üzerinde oluşturduğu antibakteriyel aktivite, metal komplekslerinin güçlü antibakteriyel aktivite sahip olduğunu ve yaygın patojen bakterilere karşı kullanılan antibiyotiklere alternatif olabileceğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

- Aguiar I de, Tavares A, Roveda AC, da Silva ACH, Marino LB, Lopes EO, Pavan FR, Lopes LGF, Franco DW, 2015. Antitubercular activity of Ru (II) isoniazid complexes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70: 45–54.
- Ahuja IS, Prasad I, 1976. Isonicotinamide complexes with some metal(II) halides and pseudohalides. *Inorganic and Nuclear Chemistry Letters*, 12: 777–784.
- Al-Saif FA, Moamen S. Refat, 2012. Ten metal complexes of vitamin B3/niacin: Spectroscopic, thermal, antibacterial,

antifungal, cytotoxicity and antitumor studies of Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Pd(II), Cd(II), Pt(IV) and Au(III) complexes. *Journal of Molecular Structure*, 1021: 40–52.

- Altun Ö, Şuözer M., 2017. Synthesis, spectral analysis, stability constants, antioxidant and biological activities of Co (II), Ni (II) and Cu (II) mixed ligand complexes of nicotinamide, theophylline and thiocyanate. *Journal of Molecular Structure*, 1149: 307–314.

- CLSI (Clinical and laboratory Standards Institute), 2005. Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing. Fifteenth Informational Supplement. Document M100-S15, CLSI, Wayne, PA.
- David, A.P., McCuen, J.P, 1988. Manual of BBL Products and Laboratory Procedures. Sixth Edition. U.S.A, 67-72.
- Hökelek T, Yılmaz F, Tercan B, Sertçelik M, Necefoğlu H, 2009a. Tetraaquabis(isonicotinamide-κN1)cobalt(II) bis(4-formylbenzoate) dihydrate. Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online, 65: m1130–m1131.
- Hökelek T, Yılmaz F, Tercan B, Sertçelik M, Necefoğlu H, 2009b. catena-Poly[[[(4-formylbenzoato-κO1)(isonicotinamide-κN1)zinc(II)]-μ-4-formylbenzoato-κ2O1:O1']. Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online, 65: m1399–m1400.
- Kismali G, Emen FM, Yesilkaynak T, Meral O, Demirkiran D, Sel T, Kulcu N, 2012. The cell death pathway induced by metal halide complexes of pyridine and derivative ligands in hepatocellular carcinoma cells - necrosis or apoptosis? European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 16: 1001–1012.
- Mohamed GG, Omar MM, Hindy AMM, 2005. Synthesis, characterization and biological activity of some transition metals with Schiff base derived from 2-thiophene carboxaldehyde and aminobenzoic acid. Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 62: 1140–1150.
- Murray, P.R., Baron, E.J, Pfaller, M.A., Tenover, F.C., Tenover, R.H, 1999. Manual of Clinical Microbiology 7th Edition. ASM: Washington DC.
- Sertçelik M, Çaylak Delibaş N, Necefoğlu H, Hökelek T, 2013. Bis(μ-4-formylbenzoato-κ2O:O')bis[(4-formylbenzoato-κ2O,O')bis(isonicotinamide-κN1)copper(II)]. Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online, 69: m290–m291.
- Sugeçti, S and Koçer, F, 2015 Antimicrobial Activity Against Clinical Pathogenic Microorganisms of Commercially Important Natural Extract. Journal of Anatolian Natural Sciences, 6: 28-34
- Surendra Dilip C, Thangaraj V, Paul Raj A, 2016. Synthesis, spectroscopic characterisation, biological and DNA cleavage properties of complexes of nicotinamide. Arabian Journal of Chemistry, 9: S731–S742.