



T.C.

**ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**YENİ SCHIFF BAZI LİGAND VE BAZI METAL
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE İLAÇ ÖN MADDESİ
OLARAK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Ferit OKTAY

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Sümeyra TUNA YILDIRIM

**FARMASÖTİK BİLİMLER
ANABİLİM DALI**

ERZİNCAN

Şubat 2023

Her Hakkı Saklıdır.

Ferit OKTAY FARMASÖTİK BİLİMLER ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS ŞUBAT (2023)

**T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**YENİ SCHIFF BAZI LİGAND VE BAZI METAL
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
İLAÇ ÖN MADDESİ OLARAK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Ferit OKTAY

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Sümeyra TUNA YILDIRIM

**FARMASÖTİK BİLİMLER
ANABİLİM DALI**

**ERZİNCAN
Şubat 2023
Her Hakkı Saklıdır.**

Bilimsel Etiğe Uygunluk Sayfası

“Yeni Schiff Bazı Ligand ve Bazı Metal Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve İlaç Ön Maddesi Olarak Etkilerinin İncelenmesi” isimli “Yüksek Lisans” tezim tarafımca intihal tespit programı ile incelenmiştir. Buna göre tezimde bilimsel etik ihlali ve intihal olarak nitelendirilebilecek herhangi bir durum olmadığını taahhüt ederim.

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir biçimde elde edildiğini; aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiğı gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi beyan ederim. 08/02/2023

Ferit OKTAY

ÖZET

Yüksek Lisans

YENİ SCHIFF BAZI LİGAND VE BAZI METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE İLAÇ ÖN MADDESİ OLARAK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Ferit OKTAY

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Bilimler Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Sümeyra TUNA YILDIRIM

Amaç: Bu tez kapsamında yeni Schiff bazı ligandı ve bazı metal komplekslerinin sentezlenmesi, yapısal karakterizasyon çalışmalarının yapılması ve sentezlenen bileşiklerin etki mekanizmalarının Schrödinger Suite bilgisayar destekli moleküler modelleme programı ile aydınlatılması amaçlanmaktadır.

Materyal ve Metot: Schiff bazı ligand ve komplekslerinin yapıları çeşitli spektroskopik metotlar ve termal analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin etki mekanizmalarının aydınlatılmasında Schrödinger Suite bilgisayar destekli moleküler modelleme programı kullanılarak tanımlayıcı bazı moleküler özellikleri hesaplanmıştır.

Bulgular: Çalışma kapsamında salisilaldehit türevleri olan 5-florosalisilaldehit ile *o*-aminofenol'ün reaksiyonundan Schiff bazı ligandı ve bu ligandın M(II) asetatları ile metal kompleksleri sentezlenmiştir. Schiff bazı ve metal komplekslerinin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmış ve biyolojik aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Sonuç: Schiff bazı ligandı ve metal kompleksleri sentezlenerek yapısal karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Schiff bazının metal iyonuna imin azotu ve fenolik oksijenden bağlanarak iki dişli şelat olarak davrandığı belirlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin etki mekanizmaları ve kenetlenmenin gerçekleştirileceği aktif bölge belirlenip sentezlenen olası ilaç molekül adaylarının hedef reseptör bölgesi ile etkileşimleri hesaplanmıştır. Özellikle Zn(II) kompleksinin değerlendirilebilecek potansiyele sahip olduğu bununla birlikte ileri *in vivo* çalışmalara da ihtiyaç duyulduğu görülmüştür.

2023, 45 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Aminofenol, Kompleks, Ligand, Moleküler Modelleme, Schiff bazı

ABSTRACT

MSc Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND INVESTIGATION OF EFFECTS AS A DRUG PRECURSOR OF NOVEL SCHIFF BASE LIGAND AND SOME METAL COMPLEXES

Ferit OKTAY

Erzincan Binali Yıldırım University
Graduate School of Health Sciences
Department of Pharmaceutical Sciences

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Sümeyra TUNA YILDIRIM

Aim: In this thesis, it is aimed to synthesize new Schiff base ligand and some metal complexes, to perform characterization studies and to elucidate the action mechanisms of the synthesized compounds with the Schrödinger Suite computer aided molecular modeling program.

Material and Method: The structures of Schiff base ligands and their complexes have been elucidated using various spectroscopic and thermal analysis methods. In order to elucidate the mechanism of action of the synthesized compounds, some descriptive molecular properties were calculated using the Schrödinger Suite computer aided molecular modeling program.

Results: Within the scope of the study, Schiff base ligand and its complexes from M(II) acetates of this ligand were synthesized from the reaction of 5-fluorosalicylaldehyde, which is salicylaldehyde derivatives, and *o*-aminophenol. The structures of Schiff bases and their complexes were elucidated by spectroscopic methods and biological activity studies were carried out.

Conclusion: Structural characterization was performed by synthesizing Schiff base ligand and its complexes. It has been determined that Schiff base in the complexes act as bidentate chelates by binding to the metal ion from the imine nitrogen and phenolic oxygen. The mechanism of action of the synthesized compounds and the active site where the coupling will take place were determined, and the interactions of possible drug molecule candidates synthesized with the target receptor site were calculated. In particular, the Zn(II) complex has the potential to be evaluated however, further in vivo studies are needed.

2023, 45 Pages

Keywords: Aminophenol, Complex, Ligand, Molecular Modeling, Schiff Base

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Kabul ve Onay.....	i
Bilimsel Etiğe Uygunluk Sayfası.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	ii
i	
TEŞEKKÜR.....	
Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
TABLolar	
LİSTESİ.....	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	iv
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Schiff Bazları.....	3
2.1.1.Schiff Bazlarının Sentezi.....	5
2.1.2.Schiff Bazlarının Önemi.....	6
2.2.Schiff Bazlarının Metal Kompleksleri.....	7
2.2.1.Schiff Bazları Metal Komplekslerinin Genel Özellikleri.....	7
2.2.2.Schiff Bazları Metal Komplekslerinin Önemi.....	7
2.3.Literatür Araştırması.....	8
3. MATERYAL ve METOT.....	17
3.1.Kullanılan Materyaller.....	17
3.2.Sentez Çalışmaları.....	18
3.2.1. 5-Florosalisiliden- <i>o</i> -aminofenol (LH) Ligandının Sentezi.....	18
3.2.2. 5-Florosalisiliden- <i>o</i> -aminofenol Kobalt (II) Kompleksinin Sentezi.....	18
3.2.3. 5-Florosalisiliden- <i>o</i> -aminofenol Nikel (II) Kompleksinin Sentezi.....	19
3.2.3. 5-Florosalisiliden- <i>o</i> -aminofenol Bakır (II) Kompleksinin Sentezi.....	20
3.2.4. 5-Florosalisiliden- <i>o</i> -aminofenol Çinko (II) Kompleksinin Sentezi.....	20
4.BULGULAR.....	22

4.1.5-Florosalisiliden- <i>o</i> -aminofenol Ligandı ve Komplekslerinin Karakterizasyonu.....	22
5.TARTIŞMA.....	28
6.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	31
KAYNAKLAR.....	32



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Schiff Bazının Genel Yapısı.....	3
Şekil 2.2. Çeşitli Yapıdaki Ligandlar	5
Şekil 2.3. Schiff Bazlarının Oluşum Mekanizması	6
Şekil 2.4. 1,6-bis(2-hidroksifenil)-3,4-diaril-2,5-diazaheksa-1,5-dien]kobalt(II) Yapısı.....	9
Şekil 2.5. Schiff Bazı Ligandının Kobalt(II) Kompleksi.....	10
Şekil 2.6. N,N'-bis[(E)-(5-bromo-2-hidroksifenil)metiliden]benzen-1,3-dikarbohidrazit Co(II) Kompleksi	10
Şekil 2.7. 2-[(2-hidroksi-3-metoksi-benziliden)-amino]-piridin-3-ol Co(II) Kompleksi	11
Şekil 2.8. (1-((E)-(4-(triflorometoksi)fenilimino)metil)naftalen-2-ol) Kompleksi ...	12
Şekil 2.9. Schiff Bazı Ligandı ile Co(III) ve Ni(II) Komplekslerinin Sentezi	12
Şekil 2.10. Schiff Bazı Ligandı Ni(II) ve Co(II) Komplekslerinin Docking Çalışmaları	13
Şekil 2.11. Schiff Bazı Ligandı ile Komplekslerinin Sentezi ve DNA Sarmal	13
Şekil 2.12. Schiff Bazı Komplekslerinin Sentezi ve Kompleksin Docking Konformasyonu	14
Şekil 2.13. Schiff Bazı Ligandları ile Pt(II) ve Pd(II) Komplekslerinin Sentezi ve Docking Çalışmaları	15
Şekil 2.14. Schiff Bazı Ligandı ile Mn(II) Komplekslerinin Sentezi	15
Şekil 2.15. Seçilmiş Reseptörler ile İncelenen Bileşiklerin Kenetlenmiş Konformerleri	16
Şekil 3.1. 5-Florosalisiliden- <i>o</i> -aminofenol	18
Şekil 3.2. 5-Florosalisiliden- <i>o</i> -aminofenol kobalt (II).....	19
Şekil 3.3. 5-Florosalisiliden- <i>o</i> -aminofenol nikel (II).....	19
Şekil 3.4. 5-Florosalisiliden- <i>o</i> -aminofenol bakır (II)	20
Şekil 3.5. 5-Florosalisiliden- <i>o</i> -aminofenol çinko (II).....	21
Şekil 4.1. LH Ligandının IR Spektrumu.....	23

Şekil 4.2. Co(L) ₂ , Ni(L) ₂ , Cu(L) ₂ , Zn(L) ₂ Komplekslerinin IR Spektrumu	23
Şekil 4.3. LH Ligandının ¹ H-NMR Spektrumu	24
Şekil 4.4. LH Ligandının ¹³ C-NMR Spektrumu	24
Şekil 4.5. LH Ligandı ve Komplekslerinin UV Spektrumu	25
Şekil 4.6. LH Ligandının SEM Görüntüleri	25
Şekil 4.7. LH Ligandının XRD Kırınım Desenleri.....	25
Şekil 4.8. Schiff Bazı Ligandlarının Kompleksleri İçin Yapılan Moleküler Kenetlenme Sonucunda Elde Edilen ZnL ₂ -CA I (PDB ID: 6F3B) Etkileşim Diyagramı	26
Şekil 4.9. Schiff Bazı Ligandlarının Kompleksleri İçin Yapılan Moleküler Kenetlenme Sonucunda Elde Edilen ZnL ₂ -CA II (PDB ID: 6H34) Etkileşim Diyagramı	27



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1. LH Ligandı ve Komplekslerinin Bazı Özellikleri.....	22
---	----



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

A	Absorbans
α	Alfa
R	Alkil
β	Beta
σ	Delta
D	Dublet
°C	Derece Santigrad
μ_{eff}	Efektiv Manyetik Moment
d ⁿ	Elektron Konfigurasyonu
ϵ	Epsilon
g	Gram
°K	Kelvin
δ	Kimyasal Kayma
λ_{max}	Maksimum Dalga Boyu
L	Litre
m	Meta
mg	Miligram
mL	Mililitre
mmol	Milimol
ppm	Milyonda Bir
m	Multiplet
nm	Nanometre
n	Ortaklanmamış elektron çifti
<i>o</i>	Orto
<i>p</i>	Para
cm	Santimetre
δ	Sigma
S	Singlet
%	Yüzde

Kısaltmalar

Ar	Aril
Arom.	Aromatik
B.M.	Bohr Magneton
DMF	Dimetil Formamid
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DMSO-d ₆	Dötero Dimetil Sülfoksit
CDCl ₃	Dötero Kloroform
E.n.	Erime Noktası
EtOH	Etil Alkol
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
IC ₅₀	İnhibisyon Konsantrasyonu
¹³ C-NMR	Karbon-13 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
L	Ligand
M	Metal
Me	Metil
M.A.	Molekül Ağırlığı
Salen	N,N'-etilenbis-salisiledendiimin
¹ H-NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
TGA	Termogravimetrik Analiz
XRD	X-Işınları Difraksiyonu
UV-Vis.	Ultraviyole Görünür Bölge Spektroskopisi

1. GİRİŞ

Koordinasyon bileşikleri, biyolojik sistemlerdeki önemlerinden dolayı çok çalışılan bileşikler sınıfında yer almaktadır. Bu bileşiklerden Schiff bazları, organik ve inorganik bileşikler sınıfında bilinen en iyi kondenzasyon ürünleridir. Bunların sentez ve karakterizasyonları ile kullanım alanlarının araştırılması büyük önem arz etmektedir. Schiff bazları, aldehit veya ketonların aminlerle reaksiyonundan hazırlanan gruplardır (Ejidike & Ajibade, 2015; Maher & Mohammed, 2015; Das & Linert, 2016; Iftikhar ve ark., 2018). Günümüzde sağlık alanında, farmasötik ve biyolojik sistemlerde, analitik kimya, boya endüstrisi, tarım endüstrisi gibi alanlarda ürünleri bulunmaktadır (Prakash ve ark., 2010; Sobola ve ark., 2014). Özellikle ilginç koordinasyon kimyasına sahip olmalarından dolayı bu alanlardaki sentez çalışmaları da artmıştır (Agrahari ve ark. 2018; Mondal ve ark., 2018; Liu & Hamon, 2019; Silva ve ark., 2022).

Son zamanlarda sentezlenen Schiff bazı komplekslerinin biyolojik ve farmakolojik aktivitelere sahip olduğu görülmüştür (Zhang ve ark., 2018; Zarei ve ark., 2019; Sharma ve ark., 2022). Bu komplekslerin antibakteriyel, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antitümör, antifungal, antikanser, antioksidan, antiHIV, antiülser özellikleri çalışılmıştır (Aliyu & Sani, 2012; Ejidike & Ajibade, 2015; Maher & Mohammed, 2015; Das & Linert, 2016). Farklı geçiş metallerini koordine edebildiklerinden dolayı da bu ligandlar çok fazla kullanılmaktadır (Aliyu & Sani, 2012; Ali, Abdullah, & Maah, 2013; Maher & Mohammed, 2015). Bu komplekslerde metal iyonlarının aktiviteyi artırdığı da uygulamalarda görülmektedir (Ali ve ark., 2013; Ibrahim ve ark., 2014).

Özellikle antitümör maddeler olarak geçiş metali kompleksleri cis-platinin başarısının ardından yaygın olarak kullanılmıştır. Schiff bazlarının platin kompleksleri, kanser tedavisinde en önemli kemoterapötik ajanlar arasındadır. Son zamanlarda cis-platin (cis-diamindikloroplatin(II)) orofaringeal, bronkojenik, servikal ve mesane karsinom türlerinin tedavisinde, testis ve yumurtalık kanserlerinde etkinliği yüksek, dünyada en yaygın kullanılan antitümör ilaçlardan biri olarak tanımlanmıştır (Loehrer ve ark.,

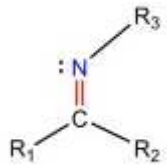
1984; Wong & Giandomenico, 1999). Gelecek vaad eden Pt(II) bazlı kanser ilaçları için organonitril Pt(II) kompleksleri, cis- ve trans- bileşikleri sentezlenmiş ve Pt(II) komplekslerinin sitotoksik özellikleri, farklı insan kanser hücre dizilerine karşı hücre büyümesinin inhibisyonu açısından değerlendirilmiştir (Sbovata ve ark., 2007). Kanser tedavisinde kullanılan platin dışı bileşiklerden Paladyum(II) türevleri, cis-platin ilacı kadar antitümör aktiviteye sahipken, daha az böbrek toksisitesi sergilediğinden yeni ve ileri kemoterapötik ajanların geliştirilmesi için umut verici olabilecek yeni Paladyum komplekslerine ihtiyaç duyulmaktadır (Rocha ve ark., 2010; Ulukaya ve ark., 2011). Paladyum ve Platin kompleksleri arasında antitümör ilaçlar olarak biyolojik etkilerine göre birçok yapısal benzerlik bulunmakla birlikte bu iki metal kompleksi arasında sitotoksik aktiviteleri açısından karşılaştırmalar sıklıkla yapılmaktadır. Çalışmalarla çeşitli Paladyum ve Platin komplekslerinin kemoterapötik aktiviteleri, farklı kanser hücrelerine karşı karşılaştırıldığında Paladyum komplekslerinin daha etkili olduğu görülmüştür (Gligorijević ve ark., 2009).

Bunların yanında Schiff bazlarının bakır komplekslerinin antitümör ilaçlar olarak kullanılmasının daha düşük toksisiteye neden olduğu ve cis-platin ve analog bileşiklerle karşılaştırıldığında daha güçlü etkiye sahip olduğu bulunmuştur (Balakrishna, 2010). Bunun yanında bakır (II) komplekslerinin cis-platine en iyi alternatifler olarak alınabileceğini kanıtlamıştır (Ramakrishnan ve ark., 2011). Sağlık alanındaki kullanımları dışında, rutenyum komplekslerinin hidrojenasyon, hidrasyon, oksidasyon, epoksidasyon, izomerizasyon, dekarbonilasyon, siklopropanasyon gibi çeşitli kimyasal dönüşümlerde yaygın olarak kullanıldığı da bilinmektedir (Al-Quadawi & Salman, 2002; Lebel ve ark., 2003; Clapham ve ark., 2004; Venkatachalam & Ramesh, 2005).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Schiff Bazları

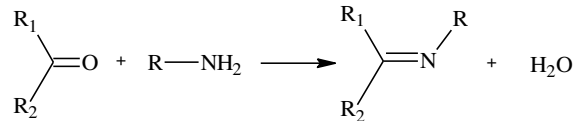
H. Schiff tarafından 1864 yılında aminler ile karbonil gruplarının reaksiyonundan sentezlenen kondenzasyon ürünleri Schiff bazları (imin) ($RCH=NR$) olarak adlandırılmıştır (Schiff, 1864; Morley, 1977; Tunalı & Özkar, 1999). Bunlar, iyi bir azot donör ligandıdır ve kompleks bileşiklerin oluşumunda metal iyonlarına elektron sağlamaktadır. Schiff bazları, $R_1R_2C=NR_3$ genel formülü ile gösterilmektedir (Şekil 2.1).



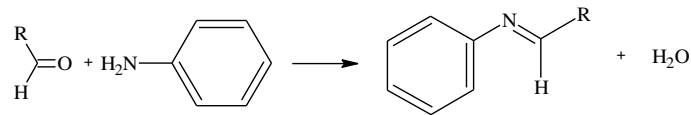
Şekil 2.1. Schiff Bazının Genel Yapısı

Schiff bazlarının R grubundaki farklı bileşiklere göre sınıflandırılmasına bazı örnekler aşağıda verilmiştir.

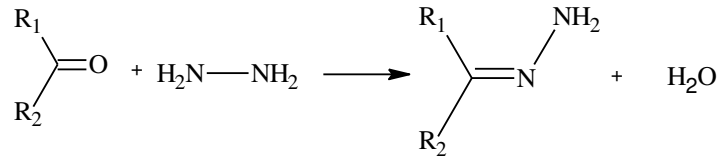
Primer Aminden Elde Edilen İminler;



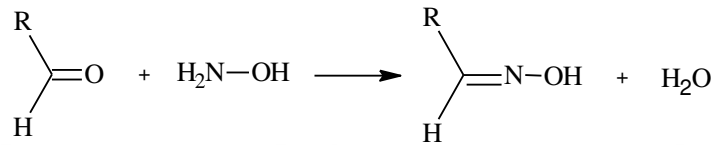
Anilinden Elde Edilen Aniller;



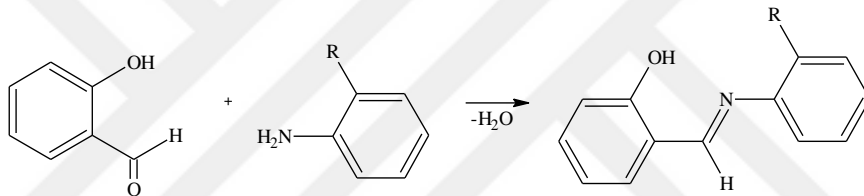
Hidrazinden Elde Edilen Hidrazonlar;



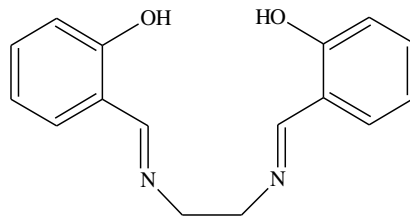
Hidroksil Aminden Elde Edilen Bileşikler;



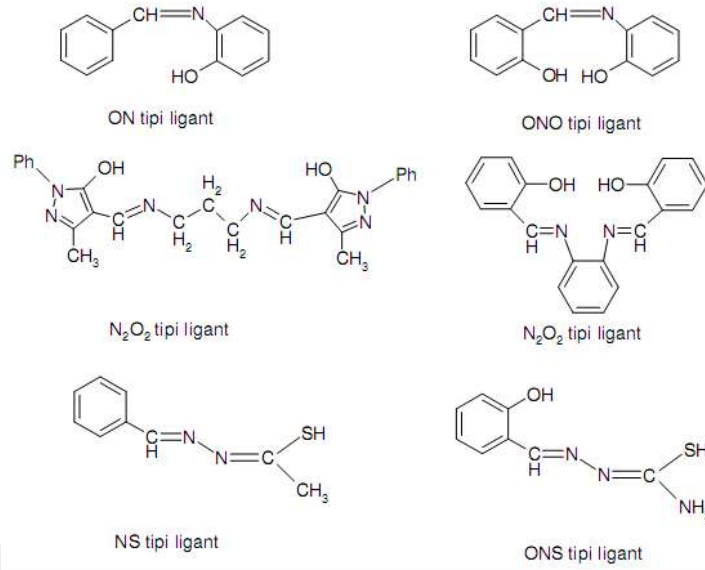
Aromatik Aminlerden Elde Edilen Bileşikler;



Diaminlerden Elde Edilen Bileşikler;



Schiff bazlarının ON, ONO, N₂O₂, NS ve ONS tipi ligandları sentezlenebilmektedir. Bunlara bazı örnekler Şekil 2.2’de verilmiştir.



Şekil 2.2. Çeşitli Yapıdaki Ligandlar

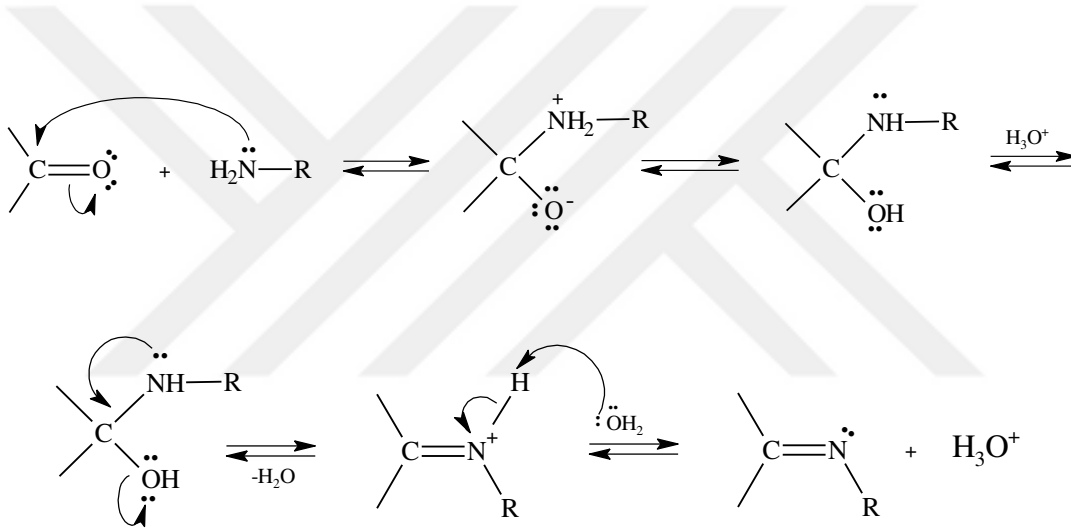
2.1.1. Schiff Bazlarının Sentezi

Genellikle renkli katılar olup kararlı bileşikler olan schiff bazlarının birçok özelliği azot atomunun hidrojen içermemesinden kaynaklanmaktadır (Yazıcı ve Karabağ, 1988). Aldehit veya ketonların aminlerle kondenzasyon reaksiyonundan bir mol su çıkması ile karbon-azot çift bağı oluşmakta yani iminler sentezlenmektedir.

Schiff bazlarının klasik sentezinde, bir karbonil ve bir amin, çeşitli işleme parametrelerinde ve çözücülerde yoğunlaştırılmaktadır ki böylece dehidrasyon faktörleri yoğunlaşma sürecini hızlandırır. Schiff bazlarının sentezi, birincil bir amin ile aldehit veya keton yoğunlaştırma işlemi (alifatik veya aromatik) sırasında su eliminasyonunu içerir. Çoğunlukla, bu işlem aril keton ve arilamin için yüksek verim sağlarken alkilamin için çoğunlukla düşük verim sağlamaktadır. Sentezlerde moleküler elekler, azeotropik damıtma ve ayrıca dehidrasyon çözücülerinin, örneğin tetrametil ortosilikat (TMOS) veya trimetil ortoformat (TMOF) kullanımı dahil olmak üzere suyu uzaklaştırmak için farklı yaklaşımlar etkilidir. Kullanılan bazı katalizörler, tipik olarak Brönsted, örneğin HCl ve H₂SO₄ gibi inorganik asitler ve p-toluen sülfonik asit ve piridinyum p-toluen sülfonat gibi organik asitler ya da ZnCl₂, SnCl₄, TiCl₄, MgSO₄ gibi Lewis asitleri bu sentezler için kullanılabilir. Bunların yanında son zamanlarda bilinen klasik yöntemlerin aksine çoklu ultrasonik ve kızılötesi ışınlama,

kil, heterojen ışınlama gibi çeşitli değiştirilmiş stratejiler de kullanılmaktadır (Fessenden ve ark., 2001; Solomons & Fryhle, 2002; Hart, 2011; Solomons, 2016).

Halka konjugasyonu sayesinde elektron verici gruplardan dolayı aril sübstitüenti içeren Schiff bazları sentezleri kolay olmakla birlikte kararlı yapılar oluşturur. Alkil sübstitüente sahip bileşiklerden, bu ligandların sentezlenmeleri uzun süre almakta hatta polimerleşebilmektedir ve oluşan bileşikler daha kararsızdır (Yazıcı & Karabağ, 1988). Bu ligandların sentezinde çıkış maddesi olarak aromatik ketonların kullanılması durumunda farklı reaksiyon şartları gerekmektedir. Böyle durumlarda asidik katalizör kullanılmalı ve yüksek sıcaklıkta çalışılmalıdır, bu reaksiyonlar diğerlerine göre daha uzundur.



Şekil 2.3. Schiff Bazlarının Oluşum Mekanizması

2.1.2. Schiff Bazlarının Önemi

Schiff bazları, biyolojik önemlerinden dolayı çok fazla araştırma yapılan bileşikler sınıfındandır (Dhar & Taploo, 1982; Przybylski ve ark., 2009). Özellikle sağlık alanında gittikçe artan öneme sahip bileşiklerdir (Golcu ve ark., 2005; Arulmurugan ve ark., 2010; Ashraf ve ark., 2011; Al Zoubi, 2013). Bu nedenle de bu bileşiklerin sentezlenerek uygulama alanlarının araştırılması önem arz etmektedir. Bunun yanında organik sentezlerdeki ara madde, boya (Ahmadi & Amani 2012), pigment, polimer stabilizatör ve korozyon inhibitörü (Sunita ve ark., 2012) olarak da kullanılmaktadır. Schiff bazlarının biyomedikal, organik bileşiklerin oksidasyonu veya indirgenmesi,

sensörler, biyosensörler, güneş pilleri gibi alanlarda ümit vaat eden temel uygulamaları gün geçtikçe artmaktadır.

Biyolojik sistemlerde gösterdikleri aktiviteleri Schiff bazlarının en önemli özelliğidir (Freedman, 1961; Yalçın, 1999). Eser elementlerle yaptıkları şelatlerden dolayı yapısal önem kazanmış olan bu bileşikler geniş bir farmakolojik aktiviteye sahiptir (Freedman, 1976; Kumar ve ark., 2017; Mahadevi & Sumathi, 2020). Bu bileşiklerin güçlü antioksidan özelliklere sahip olduğu ve antibakteriyel, antimikrobiyal, antienflamatuar ve antioksidan özellikler dahil olmak üzere çeşitli yararlı biyolojik aktivitelere sahip olduğu tespit edilmiştir. Bunların yanında schiff bazlarının antikanser aktivitelerinin belirlenmesiyle çalışmalar daha önem kazanmış ve de özellikle kemoterapi ilaçlarının hazırlanmasında çalışmalar hız kazanmıştır (Malik ve ark., 2018; Tadele & Tsega, 2019).

2.2. Schiff Bazlarının Metal Kompleksleri

2.2.1. Schiff Bazları Metal Komplekslerinin Genel Özellikleri

Schiff bazlarının kararlı kompleksler oluşturmada ligandda azometin grubunun, hem σ -donör hem de π -akseptör fonksiyonuna sahip olması etkili faktörlerden olup (Dede, 2007) özellikle C=N bağına yakın bir fonksiyonel grubun bağlı olmasında bu kararlı yapıların oluşmasında rol oynamaktadır (Naeimi ve ark., 2007). Manyetik süsseptibilitenin ölçümleri kompleks yapılarının geometrilerinin açıklanmasında en kullanışlı metottur. Kompleksler düzlemsel, tetragonal, tetrahedral veya oktahedral geometrilerde oluşabilmektedir. En çok rastlanan metal kompleksleri; NO, ONO, ONS, NNO, ONNO, NNNN donör atomlarına sahip olanlarındandır.

2.2.2. Schiff Bazları Metal Komplekslerinin Önemi

Schiff bazları ve bunların metal kompleksleri klinik, analitik ve endüstriyel alanlarda uygulama alanı bulan ve biyolojik sistemler için de oldukça önemli bileşiklerdir. Metal iyonlarının kalitatif ve kantitatif tayini için ajanlar (Berhanu ve ark., 2019; Ding & Wu; 2020; Kaur ve ark., 2021), organik ışık yayan diyotlar (Zhang ve ark., 2018; Vidyasagar ve ark., 2019), anyonların ve katyonların belirlenmesi için elektrokimyasal sensörler (Goshisht ve ark., 2022), doğrusal olmayan optik cihazlar (Celedón ve ark.,

2014; More ve ark., 2017), halka açma polimerizasyonu, epoksit halka açma için katalizör reaksiyonlar, oksidasyon, hidroksilasyon ve hetero-Diels-Alder reaksiyonları (Jacobsen ve ark., 1997; Santoro & Redshaw, 2020; De ve ark., 2022), yapı taşları kovalent organik çerçevelerin, nanokompozitlerin ve nanoparçacıkların hazırlanması (Segura ve ark., 2016; Xiong ve ark., 2020), yumuşak çelik için korozyon inhibitörleri (Verma & Quraishi, 2021), polimerik iletkenler (Zhang ve ark., 2018; Deng ve ark., 2018), antistatik maddeler (Parashar ve ark., 1990) ve tarım alanında (Grabaric ve ark., 1993) kullanımları gibi spesifik uygulamaları da bulunmaktadır. Schiff bazı metal komplekslerinin sağlık alanındaki etkililiklerinin belirlenmesinden bu yana bu alandaki çalışmalar daha da artmıştır (Parashar ve ark., 1990; Li ve ark., 1993). Bu etkililiklerinin belirlenmesinden dolayı günümüzde özellikle kanserle mücadelede Schiff bazıları ve kompleksleri çok kullanılmaktadır. Özellikle Co, Cu, Ni, Zn, Pt, Mn gibi metallerle yapmış oldukları metal kompleksleri kanser tedavisinde çok kullanılmaktadır. Platin, paladyum ve galyum komplekslerinin kanser kemoterapisinde yaygın olarak kullanıldığı belirtilmektedir. Birçok araştırmacı imin komplekslerinin sitotoksik özellikte olduğu konusunda hem fikirdir. Bazı Schiff bazı ligand ve metal komplekslerinin tıbbi kimyada antibakteriyel, antimikrobiyal, antikanser ve antifungal ajanlar (Da Silva, ve ark., 2011; Kajal ve ark., 2013; Ghanghas ve ark., 2021; Ceramella ve ark., 2022) olarak klinik ve deneysel tümör kemoterapisinde antitümör ajanlar olarak kullanıldığı da bilinmektedir (Malik ve ark., 2018; Ghanghas ve ark., 2021).

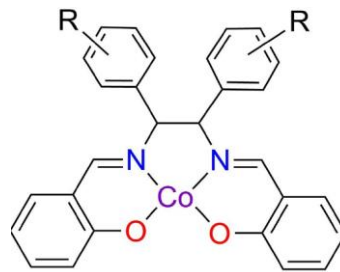
Koordinasyon kimyası açısından bakıldığında, salen ve salophen, ana grup metal iyonlarının yanı sıra geçişli mononükleer komplekslerin hazırlanması için uygun dibazik tetradentat N_2O_2 donör ligandlardır ve metal iyonlarını çeşitli oksidasyon durumlarında stabilize edebilir (Miroslaw, 2020). Mononükleer komplekslere ek olarak, çok çekirdekli koordinasyon kompleksleri oluşturmak için salen ve salophen kullanılmaktadır (Osypiuk ve ark., 2022). Schiff bazı molekülüne azot, oksijen ve kükürt gibi elektronca zengin türlerin eklenmesinin kullanım alanlarını büyük ölçüde artırdığı da bilinmektedir. Bir azol halka sistemine ve fenol türevlerine sahip heterosiklik iskeleler, çok çeşitli biyolojik etkilerle ilişkilendirilmiştir. Nükleofil gruplarının varlığı, ilaç keşfi, kataliz ve kromatografide yaygın olarak kullanılan metal iyonlarının şelatlanmasını önemli ölçüde kolaylaştırmaktadır.

2.3. Literatür Araştırması

Çeşitli biyolojik süreçler de rol alan Schiff bazları ve bunların metal kompleksleri, en önemli organik bileşikler sınıflarından birinde yer almaktadır. Bu bileşikler, biyolojik önemi olan aktif ürünlerin sentezinde önemli rol oynamaktadır (More & Khanna 2019; El-Gammal ve ark., 2021).

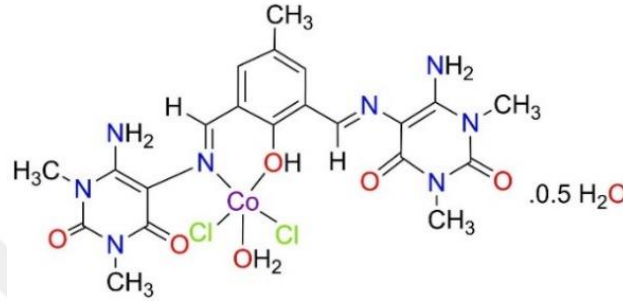
Schiff bazları ve metal komplekslerinin antikanser (Başaran ve ark., 2022), antibakteriyal (Yousif ve ark., 2017), antimikrobiyal (Shi ve ark., 2007), antioksidan (Cheng ve ark., 2010), antiviral (Kumar ve ark., 2010), antifungal (Dharmaraj ve ark., 2011), antipiretik (Valli ve ark., 2012), analjezik (Sondhi ve ark., 2006), antihipertansif (Nfor ve ark., 2013), antitümör (Lacopetta, 2021), antiülserojenik (Alafeefy ve ark., 2015), anticovid ajan (Alshammari ve ark., 2021), anti-HIV (Al-Masoudi ve ark., 2009) gibi aktivite gösterdiği bilinmektedir. Literatürde bu bileşiklerin sentez ve karakterizasyon çalışmaları ve uygulama alanlarının araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur.

Gerçekleştirilen bir sentezde, kare düzlem [1,6-bis(2-hidroksifenil)-3,4-diaril-2,5-diazaheksa-1,5-dien]kobalt(II), diastereomerik olarak saf 1,2-diamino-1,2-diariletanların salisilaldehit ile $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ reaksiyonundan sentezlenmiştir. Bu kompleksler, meme kanseri hücreleri MDA-MB-231, MCF-7 ve ayrıca prostat kanseri hücreleri LNCaP'ye (FGC) karşı yüksek antitümör aktivite göstermiş ve metal komplekslerinin sitotoksitesinin, serbest Schiff bazı ligandlarından daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Gust ve ark., 2004).



Şekil 2.4. 1,6-bis(2-hidroksifenil)-3,4-diaril-2,5-diazaheksa-1,5-dien]kobalt(II)
Yapısı

Gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise bir Schiff bazı ligandı [(4,4'-[(2-hidroksi-5-metil-1,3-fenilen)dieten-2,1-diil]-bis-(5-amino-2,6-ol)sentezlenerek karakterizasyonu yapıldıktan sonra $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ile tek çekirdekli kobalt kompleksi hazırlanmıştır. Çalışmada $6 \mu\text{M}$ 'lık bir dozda insan glioma hücreleri (NB69) için antiproliferatif aktivite üzerinde sinerjik bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Illán-Cabeza ve ark., 2008).



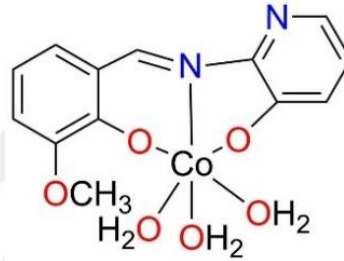
Şekil 2.5. Schiff Bazı Ligandının Kobalt(II) Kompleksi

Bir çalışmada ise benzen-1,3-dikarbohidrazit ve 5-bromo-2-hidroksifenolün reaksiyonundan bir Schiff bazı ligandı, N,N'-bis[(E)-(5-bromo-2-hidroksifenil)metiliden]benzen-1,3-dikarbohidrazit, sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Daha sonra, etanol ortamında ligand ve $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 'den kobalt kompleksi hazırlanmıştır. 5–100 μM 'lık bir dozda tekli oksijen üretimi yoluyla UV ışık ışıması varlığında insan akciğer karsinoma hücrelerinin (A549) fotositotoksitesini araştırmak için tripan mavisi boya yöntemini kullanarak kompleksin A549 hücrelerinin büyümesini daha yüksek bir dozda bile daha az ölçüde en aza indirdiği ortaya konarak kompleksin, hafif ışınlama ve tek oksijen oluşumu varlığında A549 hücrelerine doza bağlı toksisite sergilediği belirlenmiştir (Pradeepa ve ark., 2013).



Şekil 2.6. N,N'-bis[(E)-(5-bromo-2-hidroksifenil)metiliden]benzen-1,3-dikarbohidrazit Co(II) Kompleksi

3-metoksisalisilaldehit ile 2-amino-3-hidroksipiridin'in reaksiyonundan sentezlenen bir Schiff bazı, 2-[(2-hidroksi-3-metoksi-benziliden)-amino]-piridin-3-ol, çalışmasında sentez sonrası karakterizasyon gerçekleştirilmiştir. Daha sonra ligand ile $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 'nun etanol ortamında reaksiyonundan nano boyutlu oktahedral kobalt(II) kompleksini hazırlanmıştır. Kompleks, sırasıyla $3,30 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ - $9,280 \mu\text{M}$ ve $4,88 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ - $13,730 \mu\text{M}$ IC_{50} değerleri ile insan kolon kanseri hücrelerine (HCT-116) ve insan meme kanseri hücrelerine (MCF-7) karşı güçlü toksisite göstermiş yani kompleksin etkisinin, serbest liganddan daha güçlü olduğu belirlenmiştir (Abdel-Rahman, 2016).



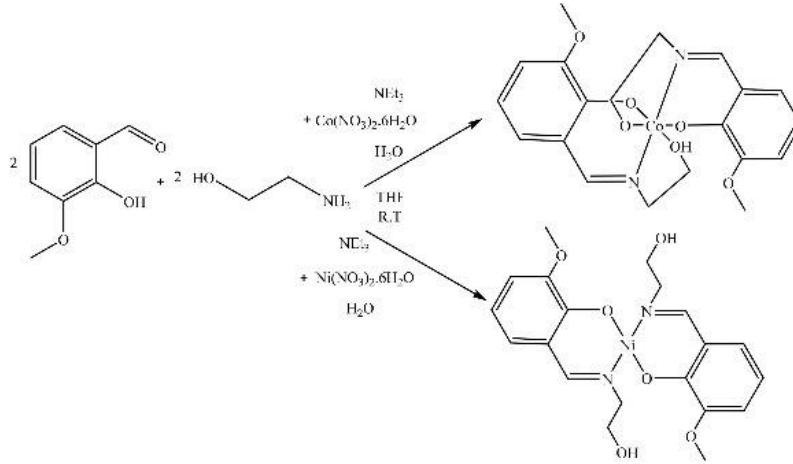
Şekil 2.7. 2-[(2-hidroksi-3-metoksi-benziliden)-amino]-piridin-3-ol Co(II) Kompleksi

2-hidroksi-1-naftaldehitin 4-(Triflorometoksi)anilin ile reaksiyonundan bir Schiff bazı (1-((E)-(4-(triflorometoksi)fenilimino)metil)naftalen-2-ol) sentezlendiği bir araştırmada, önce ligand daha sonra bu ligand ile $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 'nun reaksiyonundan oktahedral kobalt(II) kompleksi oluşturulmuştur. Kompleksin sitotoksitesi, üç insan kanser hücre hattına karşı değerlendirilmiş olup bunlar; IC_{50} değeri 54 ± 0.86 , 64 ± 1.49 ve $73 \pm 0.90 \mu\text{M}$ olan servikal kanser hücreleri (HeLa), akciğer adenokarsinomu (A549) ve meme adenokarsinomudur (MCF-7). Kompleks, ana liganddan daha yüksek sitotoksite göstermiş, bunlara ek olarak da AO/EB boyaması, kompleksin apoptotik hücre ölümüne neden olabileceğini ortaya çıkarmıştır (Rambabu ve ark., 2020).

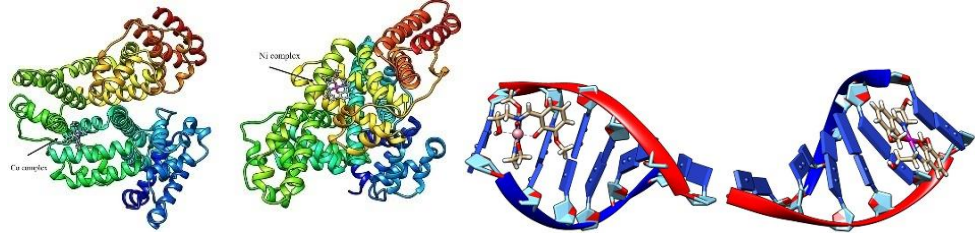


Şekil 2.8. (1-((E)-4-(triflorometoksi)fenilimino)metil)naftalen-2-ol) Kompleksi

Yapılan bir çalışmada ise Schiff bazı ligandı ile bunların Co(III) ve Ni(II) kompleksleri hazırlanmıştır. *In vitro* DNA mobilite kaydırma deneyinde, özellikle H_2O_2 varlığında, Ni(II) kompleksinin güçlü iplikler arası interkalasyon afinitesini de doğrulanmış, Ni(II) kompleksi antikanser potansiyeli ve apoptoz/nekrozdan türetilmiş etkileri, topoloji dengesiz indüklenmiş apoptoza yol açan olası DNA interkalatör etkilerini göstermiştir. İlginç bir şekilde, Ni(II) kompleksinin bakteriyosidal potansiyeli, özellikle gram-pozitif *S.aureous* üzerinde bir antibakteriyel potansiyel etki sergilemiştir. Bu bulgu, bakteriyel enfeksiyonlar ve neoplazmalar ile mücadelede alternatif bir seçenek olarak Ni(II) kompleksinin pratikliğine dair yeni bir fikir vermektedir (Keshavarzian ve ark., 2022).

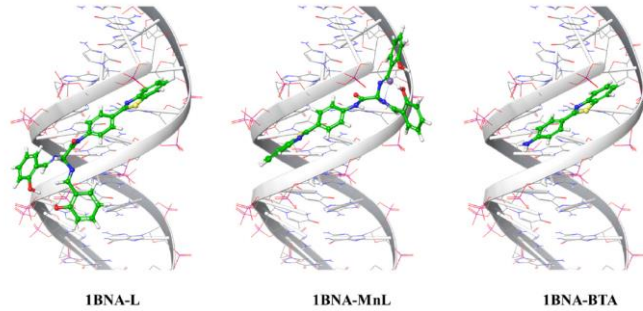
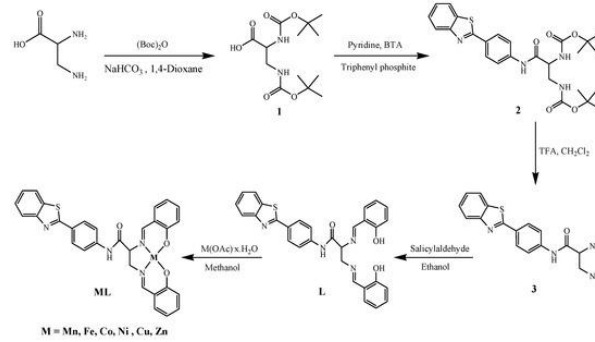


Şekil 2.9. Schiff Bazı Ligandı ile Co(III) ve Ni(II) Komplekslerinin Sentezi



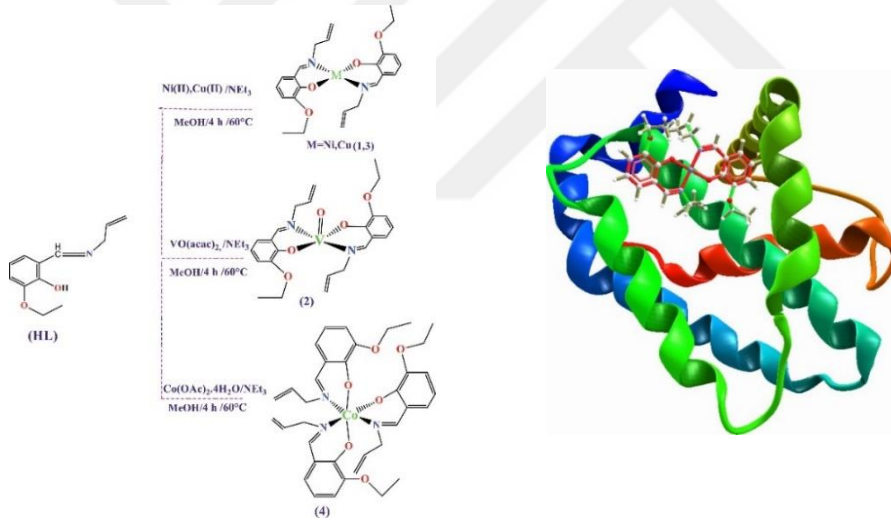
Şekil 2.10. Schiff Bazı Ligandı Ni(II) ve Co(II) Komplekslerinin Docking Çalışmaları

Benzotiyazol anilin-konjuge Schiff bazlı ligandlar içeren bir dizi geçiş metali kompleksinin sentezlendiği bir çalışmada, bir CCK-8 tahlili kullanılarak kansere ve normal hücrelere karşı *in vitro* sitotoksikite çalışmaları yapılmıştır. Serinin ana bileşiği, klinik olarak kullanılan sisplatin ve ana bileşik BTA ile karşılaştırıldığında karaciğer, kolon ve meme kanseri hücrelerini sinerjistik olarak inhibe etmiş, fizyolojik olarak ilgili koşullarda stabil kalmış ve HepG2 kanser hücrelerinde ROS üretmiştir. Ligand yerleştirme simülasyonları, DNA'nın küçük oluşuyla etkileşime girdiğini göstermiştir. Bu nedenle, benzotiyazol anilin-konjuge Schiff bazlı ligandlar, özellikle MnL içeren geçiş metali kompleksleri, platin bazlı kemoterapötik ajanlara umut verici alternatifler olarak hizmet edebilir sonucuna varılmıştır (Islam ve ark., 2022).



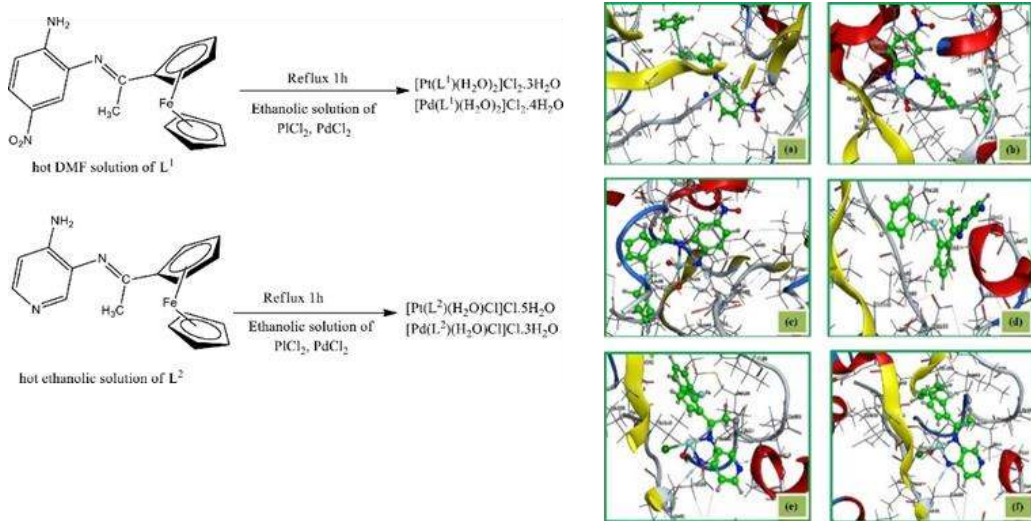
Şekil 2.11. Schiff Bazı Ligandı ile Komplekslerinin Sentezi ve DNA Sarmalı

Sentezlenen bir ligandın biyolojik aktivite çalışmalarında; antioksidan aktivite sonuçları, komplekslerde test edilen en yüksek konsantrasyonlarda bile komplekslerin antioksidan aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Konsantrasyon artışı ile artan komplekslerin DPPH serbest radikal yakalama aktivitesi; V(IV) kompleksinin antioksidan aktivitesi doza bağımlıdır. Yeni kompleksler, MTT tahlili ile bir kolorektal kanser hücre hattına karşı *in vitro* antikanser aktivite açısından test edilmiş, tüm bileşikler hücre dizisi HT-29'a karşı önemli sitotoksik aktivite göstermiştir. Vanadyum iyon şelasyonunun, maddelerin antikanser aktivitesini artırarak ligandların biyolojik aktivitesinde özel bir rol oynadığı tespit edilmiştir. Komplekslerin antikanser aktivitelerini daha fazla araştırmak için 1CX2'de moleküler yerleştirme ve maddelerin olası aktivite spektrumlarının tahmini çalışmaları yapılmış ve analizin sonuçları, moleküler kenetlenmelerle çakışmış ve deneysel veriler ile kompleksler en iyi performansı göstermiştir (Talebi ve ark., 2023).



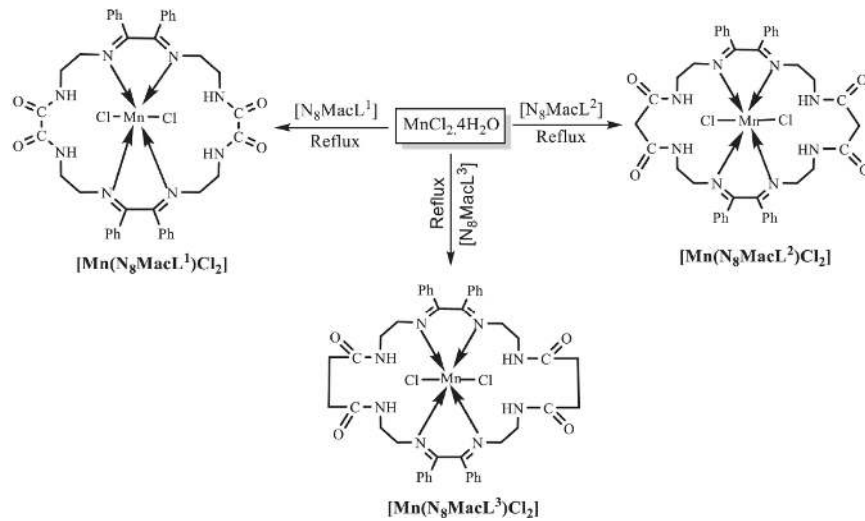
Şekil 2.12. Schiff Bazı Komplekslerinin Sentezi ve Kompleksin Docking Konformasyonu

Platin ve paladyum komplekslerinin çalışıldığı bir çalışmada, biyolojik aktiviteler, sentezlenen ligandlar ve kompleksleri sekiz bakteri türüne karşı incelenmiş ve hücre hattına (MCF-7) karşı antikanser aktiviteleri taranmıştır. 3HB5, 3Q8U ve 3T88 reseptörü ile hazırlanan bileşikler arasındaki moleküler kenetlenmenin teorik çalışmalarından olumlu sonuçlar alınmıştır (Sayed ve ark., 2023).



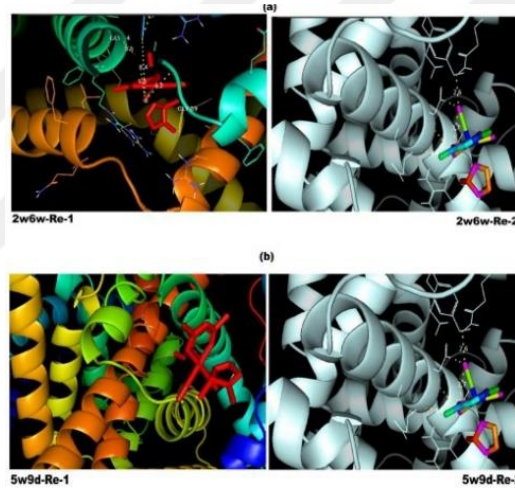
Şekil 2.13. Schiff Bazı Ligandları ile Pt(II) ve Pd(II) Komplekslerinin Sentezi ve Docking Çalışmaları

Yapılan başka bir çalışmada ise, schiff bazı ligandları ve Mn(II) kompleksleri sentezlenerek çeşitli spektroskopik tekniklerle karakterize edilmiştir. Sentezlenen makrosiklik Mn(II) komplekslerinin oktahedral geometri de olduğu belirlenmiştir. *In vitro* sitotoksik değerlendirme, $[\text{Mn}(\text{N}_8\text{MacL}^2)\text{Cl}_2]$ kompleksinin HeLa ve A549 kanserli hücre hatlarına karşı daha güvenli bir antikanser ajan olduğunu, $[\text{Mn}(\text{N}_8\text{MacL}^3)\text{Cl}_2]$ kompleksinin ise MCF7 kanserli hücre hatlarına karşı daha güvenli bir antikanser ajan olduğunu göstermiştir. Öte yandan, *in vitro* antimikrobiyal değerlendirmede, $[\text{Mn}(\text{N}_8\text{MacL}^1)\text{Cl}_2]$ kompleksinin, test edilen mikroorganizmalara karşı mükemmel bir antimikrobiyal ajan olduğunu göstermiştir (Chaudhary, 2023).



Şekil 2.14. Schiff Bazı Ligandı ile Mn(II) Komplekslerinin Sentezi

Yapılan bir çalışmada Renyum komplekslerinin (Re-1 ve Re-2) sentezi, X-ışını karakterizasyonu ve *in siliko* çalışmaları yapılmıştır. Ligandların 2w6w ve 5w9d meme kanseri reseptörleri ile etkileşimi, hesaplama yöntemleri kullanılarak araştırılmış, NBO ve FMO gibi moleküler özellikler, araştırılan bileşiklerin moleküler stabilizasyonu, yük delokalizasyonu ve reaktivitesi hakkında fikir edinmek için değerlendirilmiştir. Re-2 ilacının, yalnız çift orbitali ile antibağlayıcı pi orbital ve antibağ ile antibağlayıcı sigma orbitalleri arasındaki rezonans delokalizasyonu ile stabilize edildiği gözlemlenmiştir. Moleküler kenetlenme, Re-2'nin Re-1'den daha mükemmel antikanser potansiyeline sahip olduğunu, yani Re-2'nin meme kanseri hücrelerinin büyümesini engelleme etkinliği optimum olmuştur (Manicum ve ark., 2023).



Şekil 2.15. Seçilmiş Reseptörler ile İncelenen Bileşiklerin Kenetlenmiş Konformerleri

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Kullanılan Materyaller

Tez kapsamında gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi (EBYÜ) Eczacılık Fakültesi Araştırma Laboratuvarlarında bulunan elektronik analitik terazi, pH-metre, manyetik karıştırıcı, etüv, su banyosu, paralel sentez cihazı, erime noktası tayin cihazı kullanıldı. Ligand ve komplekslerin karakterizasyon çalışmaları, EBYÜ Temel Bilimler Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bulunan Thermo Scientific Nicolet 6700 FT-IR Spektrometresi, Shimadzu 1240 model UV-Vis spektrofotometresi, Shimadzu model TGA-50 cihazı, FEI QUANTA FEG 450 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM), X-ışını kırınım verileri için Panalytical Empyrean X-Işını Difraksiyon Cihazı (XRD) ile gerçekleştirildi. Ayrıca ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, Bruker Avance'ın 300 MHz'lik (7 Tesla) NMR spektrometresinde DMSO- d_6 kullanılarak Ortadoğu Teknik Üniversitesi Merkez Laboratuvarı Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi Laboratuvarında alındı. Ayrıca sentezlenen bileşiklerinin etki mekanizmalarının aydınlatılmasında Schrödinger Suite bilgisayar destekli moleküler modelleme programı kullanıldı.

Sentez çalışmalarında 5-florosalisilaldehit (Sigma-Aldrich, %97), *o*-aminofenol (Sigma-Aldrich, %99), kobalt(II) asetat tetrahidrat (Merck, %99), nikel(II) asetat tetrahidrat (Sigma-Aldrich, %99.9), bakır(II) asetat monohidrat (Merck, %99), çinko(II) asetat dihidrat (Merck, %99.5), *p*-toluensülfonik asit (Merck, %98), etil alkol (Merck, %99.8), dietil eter (Sigma-Aldrich, %99.9) ve diğer çözücüler (Sigma-Aldrich, %99.0-99.9) temin edildi. Ayrıca çalışmalarda değişik ebatlarda reaksiyon balonları, beher, erlen, damlatma hunisi, huni, mezür, pipet, baget, termometre, piset, süzgeç kağıdı, saat camı, buharlaştırma kabı, cryo tüp, falkon tüp gibi sarf malzemeler kullanıldı.

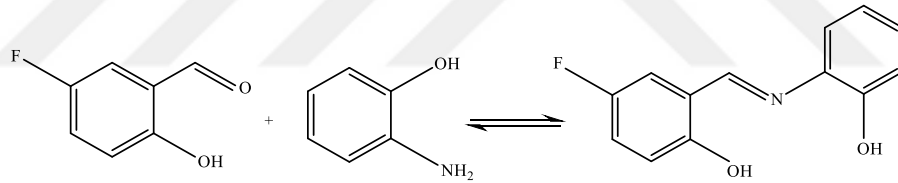
3.2. Sentez Çalışmaları

Schiff bazı ligandı ile metal komplekslerinin sentezi, klasik sentez yöntemleriyle paralel sentez cihazında gerçekleştirildi. Sentez çalışmalarında katalizör olarak *p*-toluen sülfonik asit (0.01 g) kullanıldı. Ligandın sentezinde reaksiyonun ilerleyişi karbonil grubu ve imin grubunun piklerinin takibi ile FT-IR spektrometresiyle yapıldı. Ligand ve komplekslerin sentezleri gerçekleştirildikten sonra elde edilen ürünler bir gece dinlendirildi, sıcak saf su ve dietil eter ile yıkanarak vakumda kurutuldu (Tuna, 2004; Canpolat ve Kaya, 2005; Tuna, 2010).

3.2.1. 5-Florosalisiliden-*o*-aminofenol (LH) Ligandının Sentezi

Öncelikle 5-Florosalisilaldehit (1.40 g, 10 mmol) mutlak etil alkolde çözüldü ve bunun üzerine mutlak etil alkolde çözünmüş olan *o*-aminofenol (1.09 g, 10 mmol) damlatıldı, reaksiyon 60 °C'de üç saatte gerçekleştirildi ve nar çiçeği rengine bir ürün elde edildi.

C₁₃H₁₀NO₂F, M.A: 231.226 g/mol, % 89.00

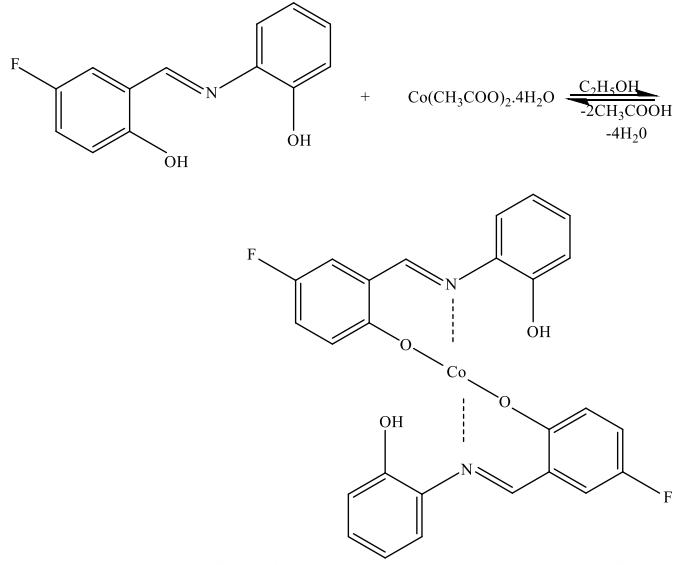


Şekil 3.1. 5-Florosalisiliden-*o*-aminofenol

3.2.2. 5-Florosalisiliden-*o*-aminofenol Kobalt (II) Kompleksinin Sentezi

LH ligandının (0.46 g, 1.00 mmol) mutlak etil alkoldeki çözeltisine yine etil alkolde çözümlenerek hazırlanan kobalt (II) asetattetrahidrat (0.125 g, 0.50 mmol) damlatılarak 50 °C'de iki saatlik bir reaksiyon gerçekleştirildi ve kahverengi bir ürün elde edildi.

CoC₂₆H₁₈N₂O₄F₂, M.A: 519.369 g/mol, % 56.00

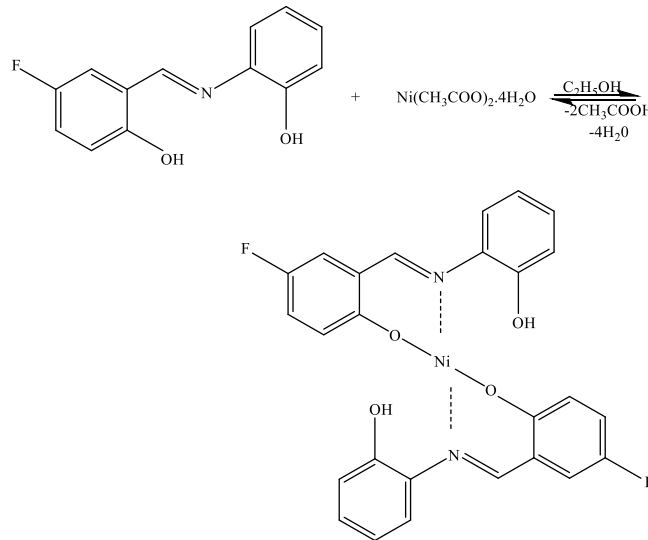


Şekil 3.2. 5-Florosalisiliden-*o*-aminofenol kobalt(II)

3.2.3. 5-Florosalisiliden-*o*-aminofenol Nikel (II) Kompleksinin Sentezi

LH ligandının (0.46 g, 1.00 mmol) mutlak etil alkoldeki çözeltisine yine etil alkolde çözülerek hazırlanan nikel (II) asetat tetrahidrat (0.124 g, 0.50 mmol) damlatılarak 50 °C’de iki saatlik bir reaksiyon gerçekleştirildi ve açık yeşil renğinde bir ürün elde edildi.

$\text{NiC}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2$, M.A: 519.129 g/mol, % 48.00

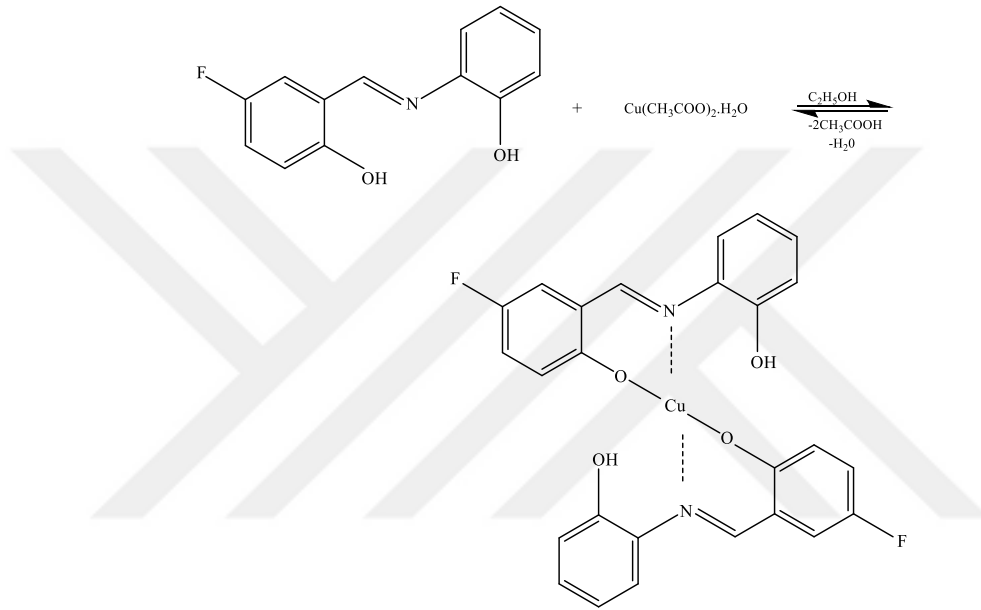


Şekil 3.3. 5-Florosalisiliden-*o*-aminofenol nikel(II)

3.2.4. 5-Florosalisiliden-*o*-aminofenol Bakır (II) Kompleksinin Sentezi

LH ligandının (0.46 g, 1.00 mmol) mutlak etil alkoldeki çözeltisine yine etil alkolde çözülerek hazırlanan bakır (II) asetatmonohidrat (0.10 g, 0.50 mmol) damlatılarak 50 °C’de üç saatlik bir reaksiyon gerçekleştirildi ve koyu yeşil renğinde bir ürün elde edildi.

$\text{CuC}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2$, M.A: 523.982 g/mol, % 62.00

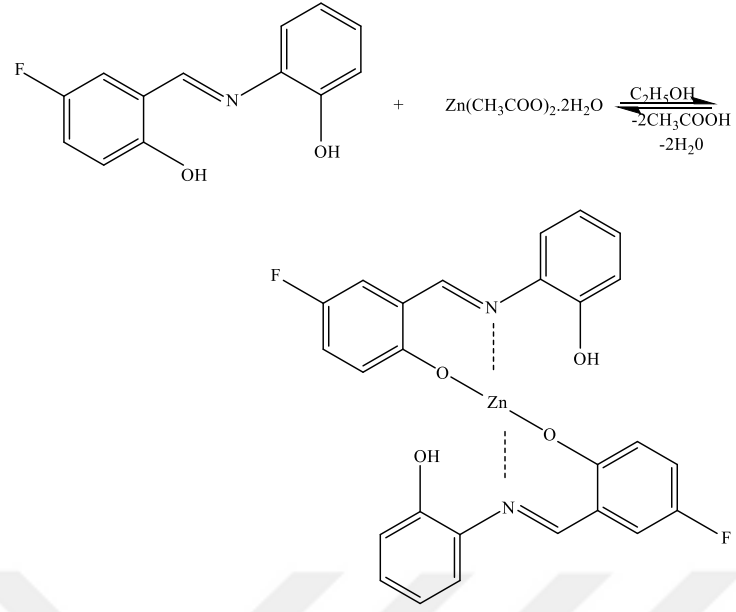


Şekil 3.4. 5-Florosalisiliden-*o*-aminofenol bakır(II)

3.2.5. 5-Florosalisiliden-*o*-aminofenol Çinko (II) Kompleksinin Sentezi

LH ligandının (0.46 g, 1.00 mmol) mutlak etil alkoldeki çözeltisine yine etil alkolde çözülerek hazırlanan çinko (II) asetatdihidrat (0.110 g, 0.50 mmol) damlatılarak 50 °C’de bir saatlik bir reaksiyon gerçekleştirildi ve açık sarı renğinde bir ürün elde edildi.

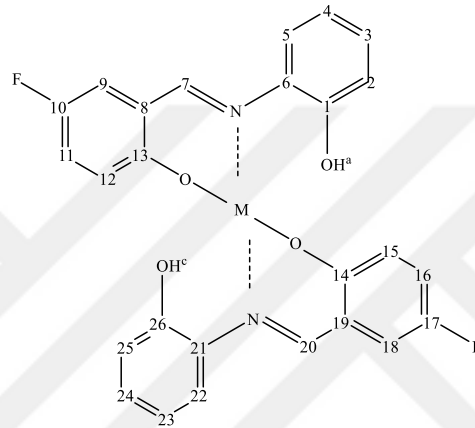
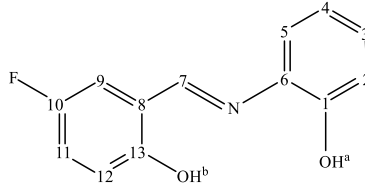
$\text{ZnC}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2$, M.A: 525.826 g/mol, % 66.00



Şekil 3.5. 5-Florosalisiliden-o-aminofenol çinko(II)

4. BULGULAR

4.1. 5-Florosalisiliden-*o*-aminofenol Ligandı ve Komplekslerinin Karakterizasyonu

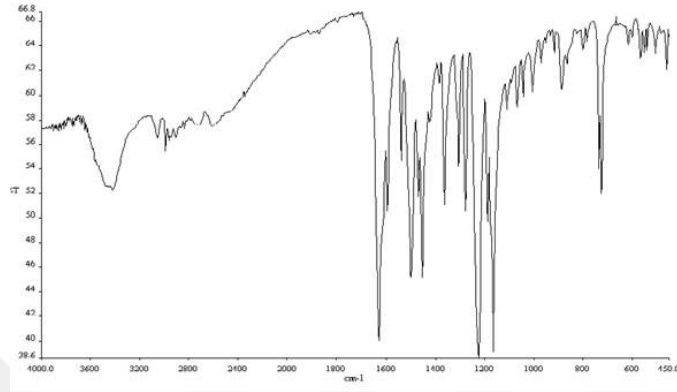


Elementel analiz, FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, UV-Vis, XRD, SEM ve manyetik süsseptibilite ile LH ligandı ve komplekslerinin karakterizasyon çalışmaları gerçekleştirildi (Adamantia ve ark., 2009; Smita ve ark., 2010; Ayman ve ark., 2012). LH Ligandı ve komplekslerinin bazı özellikleri Tablo 4.1.'de verilmiştir.

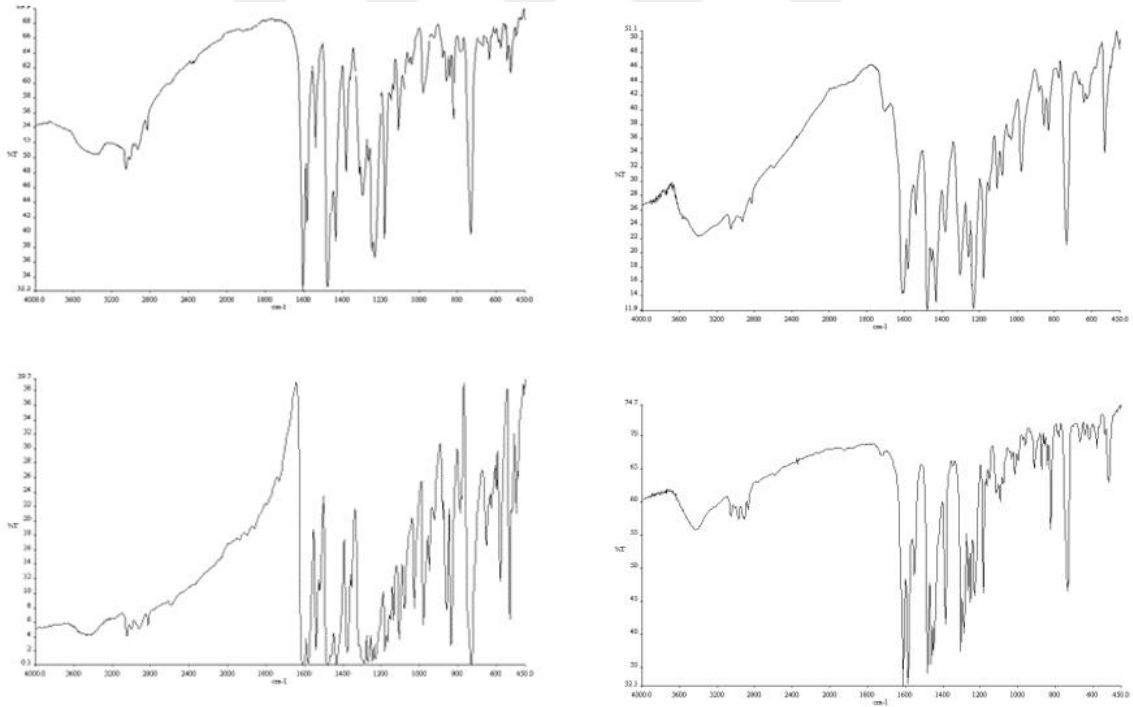
Tablo 4.1. LH Ligandı ve Komplekslerinin Bazı Özellikleri

Bileşik	Formül	M.A. (g/mol)	Renk	μ_{eff}	Verim (%)	Elementel Analiz, % Hesaplanan (Bulunan)		
						C	H	N
L^1H	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{F}$	231.226	Nar Çiçeği	-	89.00	67.53 (67.29)	4.36 (4.29)	6.06 (6.06)
$[\text{Co}(\text{L}^1)_2]$	$\text{CoC}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2$	519.369	Kahverengi	4.19	56.00	60.13 (60.02)	3.49 (3.36)	5.39 (5.21)
$[\text{Ni}(\text{L}^1)_2]$	$\text{NiC}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2$	519.129	Açık Yeşil	2.62	48.00	60.16 (60.07)	3.50 (3.27)	5.40 (5.36)
$[\text{Cu}(\text{L}^1)_2]$	$\text{CuC}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2$	523.982	Koyu Yeşil	1.86	62.00	59.60 (59.86)	3.46 (3.48)	5.35 (5.19)
$[\text{Zn}(\text{L}^1)_2]$	$\text{ZnC}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2$	525.826	Açık Sarı	Dia.	66.00	59.39 (59.27)	3.45 (3.37)	5.33 (5.28)

LH ligandı ile komplekslerinin hem sentez çalışmaları sırasında hem de karakterizasyon çalışmalarında $4000-400\text{ cm}^{-1}$ aralığında IR spektrumları alınmıştır. Ligand ve komplekslerin IR spektrumları Şekil 4.1. ve Şekil 4.2’de verilmiştir.

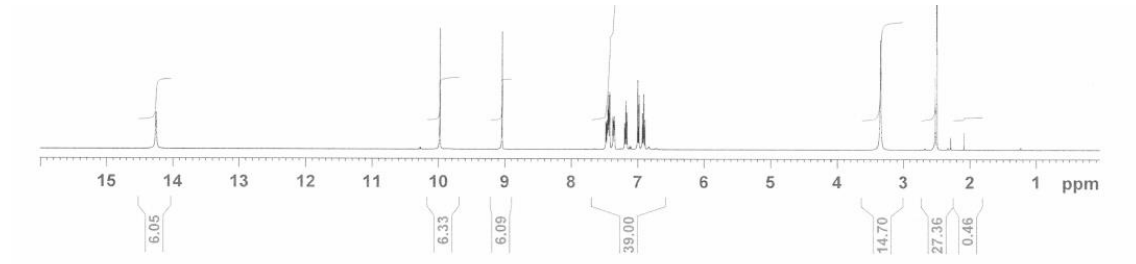


Şekil 4.1. LH Ligandının IR Spektrumu

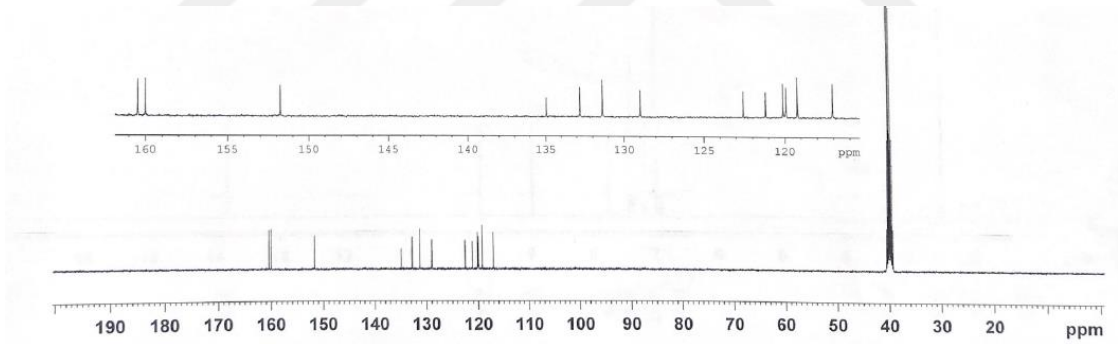


Şekil 4.2. Co(L)_2 , Ni(L)_2 , Cu(L)_2 , Zn(L)_2 Komplekslerinin IR Spektrumu

LH ligandının yapısının daha ayrıntılı bir şekilde aydınlatılması amacıyla DMSO-d₆ ile ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları alınmış ve Şekil 4.3 ile Şekil 4.4’de verilmiştir (Canpolat ve Kaya, 2003; Tuna, 2010). Zn(II) kompleksinin CDCl₃ ve DMSO-d₆’de iyi çözünmemesinden dolayı ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları alınamamıştır.

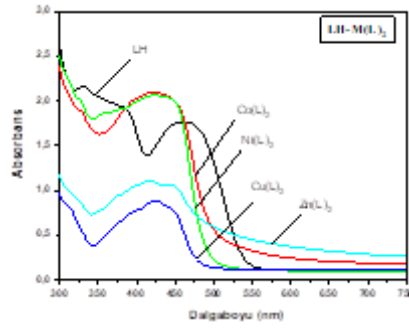


Şekil 4.3. LH Ligandının ¹H-NMR Spektrumu



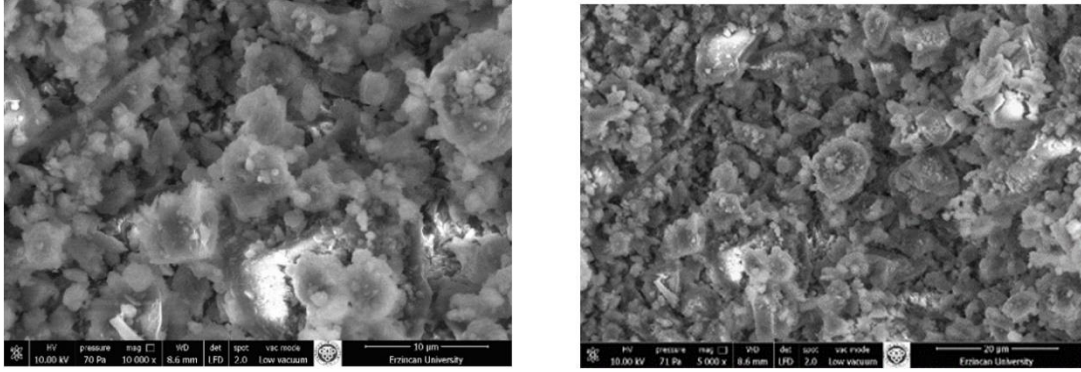
Şekil 4.4. LH Ligandının ¹³C-NMR Spektrumu

UV-Vis spektrumlarının alınmasında LH ligandı ile Co(II), Ni(II) ve Cu(II) kompleksleri için 1x10⁻⁴ M DMSO, Zn(II) kompleksi içinde alkol kullanılmıştır (Şekil 4.5).



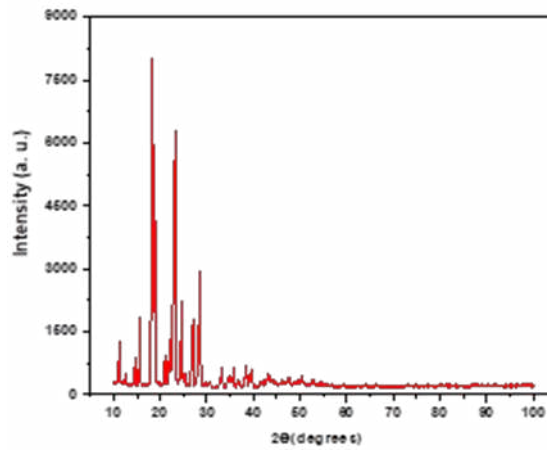
Şekil 4.5. LH Ligandı ve Komplekslerinin UV Spektrumu

Sentezlen LH ligandının morfolojisinin belirlenmesi için Taramalı Elektron Mikroskobu ile SEM görüntüleri alınmış ve Şekil 4.6'da verilmiştir (Guo ve ark., 2022).



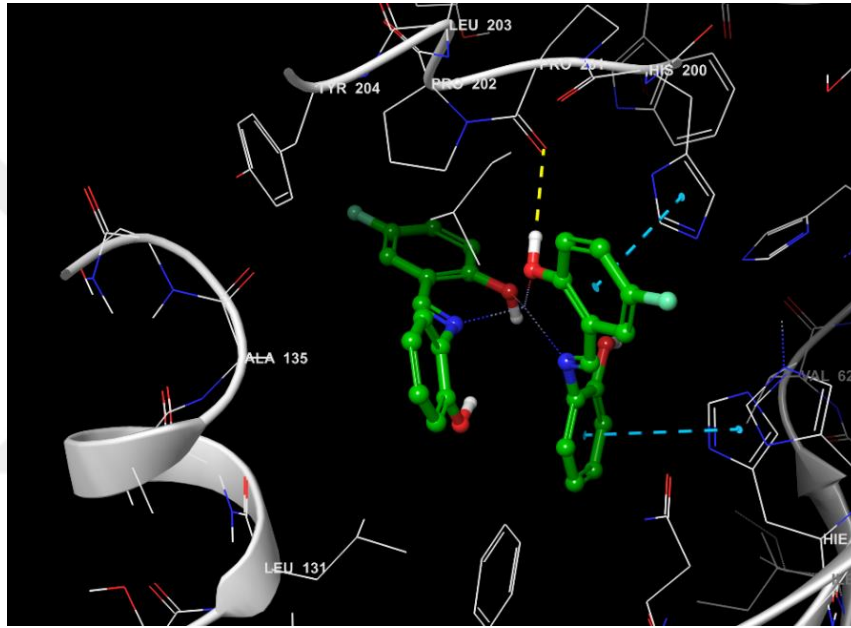
Şekil 4.6. LH Ligandının SEM Görüntüleri

Sentezlen LH ligandının yapısının ayrıntılı olarak belirlenebilmesi için X-ışını toz kırınımı (Deswal ve ark., 2022) analizi yapılmıştır (Şekil 4.7).

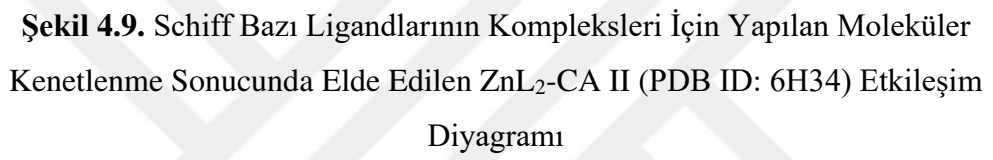


Şekil 4.7. LH Ligandının XRD Kırınım Desenleri

Sentezlenen bileşiklerin etki mekanizmalarının aydınlatılmasında Schrödinger Suite bilgisayar destekli moleküler modelleme programı kullanılmıştır. Kenetlenmenin gerçekleşeceği aktif bölge belirlenip Structure Based Drug Design yöntemi ile sentezlenen olası ilaç molekül adaylarının hedef reseptör bölgesi ile etkileşimleri Schrödinger program paketi içerisindeki Glide modülü kullanılarak hesaplanmıştır. Moleküler kenetlenme sonucunda elde edilen ZnL₂-CA I (PDB ID: 6F3B) etkileşim diyagramı (Şekil 4.8) ve ZnL₂-CA II (PDB ID: 6H34) etkileşim diyagramı (Şekil 4.9) ile verilmiştir (Lolak ve ark., 2020; Abdel-Rahman ve ark., 2022).



Şekil 4.8. Schiff Bazı Ligandlarının Kompleksleri İçin Yapılan Moleküler Kenetlenme Sonucunda Elde Edilen ZnL₂-CA I (PDB ID: 6F3B) Etkileşim Diyagramı



5. TARTIŞMA

Sentezi gerçekleştirilmiş olan ligand ile Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) komplekslerinin karakterizasyon çalışmaları çeşitli enstrümental analiz yöntemleri ile gerçekleştirildi. Sentezlenen bileşiklerin kapalı formülleri, molekül ağırlıkları, renkleri, sentez verimleri ve elemental analiz sonuçları Tablo 4.1’de verilmiştir.

Sentezlenen ligandın erime noktasının, komplekslerinkinden daha düşük olduğu, LH ligandının erime noktasının 118-120 °C, metal komplekslerinin erime noktalarının >300 °C olduğu belirlendi.

Sentezlenen bileşiklerin elemental analiz sonuçlarından, bulunan ve hesaplanan sonuçların birbiri ile uyumlu olduğu metal:ligand oranının 1:2 olduğu belirlendi (Adamantia ve ark., 2009).

Sentezlenen bileşiklerin çözünürlük testinden ligand ve komplekslerin çözünürlükleri arasında benzerliklerin olduğu belirlendi. Bileşikler tetrahidrofur, dimetilformamid ve dimetilsülfoksitte iyi çözünürken etil alkol, metil alkol, aseton gibi çözücülerde çözünürlüklerinin çok düşük olduğu ve dietil eter, suda çözünmedikleri belirlendi.

IR spektrumlarında -CH=N ve O-H gerilme titreşimlerine ait pikler karakteristik IR pikleri olup C=C, C-O gerilme titreşimleri, alifatik C-H ve aromatik C-H gerilme titreşimleri de spektrumdaki diğer piklerdendir. Bunlara ek olarak, ligandın spektrumunda çıkış maddesi olan aldehitdeki -C=O gerilme titreşimine ait pikin kaybolması ve -CH=N gerilme titreşimine ait yeni bir pik oluşumu da reaksiyonun tamamlandığı hakkında bilgi vermektedir.

LH ligandının spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.1), -CH=N grubuna ait keskin bir pik 1632 cm⁻¹’de gözlenmektedir. Spektrumda aromatik C-H gerilme titreşimine ait pik 3045 cm⁻¹’de, alifatik C-H gerilme titreşimine ait pik 2965 cm⁻¹’de, C=C gerilme titreşimine ait pik 1500 cm⁻¹’de, fenolik C-O gerilme titreşimine ait pik 1282 cm⁻¹’de gözlenirken OH grubuna ait gerilme titreşimi 3442 cm⁻¹’de gözlenmiştir. Bunun yanı

sıra çıkış maddesi olan 5-florosalisilaldehit'in C=O gerilme titreşimine ait 1656 cm^{-1} 'deki pikin kaybolması ve bunun yerine CH=N gerilme titreşimine ait pikin oluşumu reaksiyonun tamamlandığını desteklemektedir (Canpolat, 2003). LH ligandında 1632 cm^{-1} 'de gözlenerek imin varlığını gösteren CH=N gerilme titreşimi komplekslerde $1608\text{--}1617\text{ cm}^{-1}$ düşük frekans bölgesine kaymıştır (Şekil 4.2). Bunun yanında 1282 cm^{-1} 'de gözlenen pikde de kaymalar olmuştur. Yine O-H gerilme titreşimi $3400\text{--}3450\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde yayvan bir pik halindedir (Kurşunlu ve ark., 2013; González-Hernández ve ark., 2019; Meenukutty ve ark., 2022; Rajimon ve ark., 2023).

LH ligandının DMSO- d_6 alınan ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 4.3) 14.25 ppm 'de bir protonluk singlet gözlenmiştir, bu fenolik OH grubu (H^b) protonuna aittir. Diğer OH grubunun H^a protonuna ait kimyasal kayma ise 9.98 ppm 'de gözlenmiştir. Ligandda CH=N grubunun H_7 protonuna ait kimyasal kayma 9.04 ppm 'de bir protonluk singlet, aromatik halkaya ait protonlar ise multiplet olarak $6.89\text{--}7.48\text{ ppm}$ aralığında gözlenmiştir. LH ligandının DMSO- d_6 da alınan ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 4.4) ise C_{13} karbonuna ait kimyasal kayma 159.80 ppm 'de gözlenirken C_1 karbonuna ait kimyasal kayma ise 151.70 ppm 'de gözlenmiştir. 162.03 ppm 'de gözlenen kimyasal kayma azometin grubu (C_7) karbonuna aittir. C_6 karbonuna ait kimyasal kayma 134.85 ppm , C_8 karbonuna ait kimyasal kayma 120.46 ppm 'de, aromatik halka karbonlarına ait pikler $119.59\text{--}132.95\text{ ppm}$ aralığında gözlenmiştir (Canpolat, 2003; Meenukutty ve ark., 2022).

LH ligandının UV-Vis spektrumunda $\pi\rightarrow\pi^*$ elektronik geçişinden dolayı 290 nm 'de bir band gözlenirken $n\rightarrow\pi^*$ geçişi 360 nm 'de yayvan bir pik olarak gözlenmiştir. Komplekslerde ise 290 nm 'de gözlenen ve $\pi\rightarrow\pi^*$ elektronik geçişine ait olan bu band yaklaşık olarak aynı yerde gözlenmiştir. İmin grubunun azot atomlarının çiftleşmemiş elektronlarına ait $n\rightarrow\pi^*$ geçişinden kaynaklanan band komplekslerde $380\text{--}420\text{ nm}$ dalga boyuna kaymıştır. Buda imin grubu ile metal iyonları arasındaki koordinasyonu desteklemektedir (Chen ve ark., 2021; Kargar ve ark., 2022).

Sentezlen LH ligandının morfolojisinin belirlenmesi için FEI Quanta FEG 450 model Taramalı Elektron Mikroskobu ile SEM görüntüleri alınmış (Şekil 4.6) ve yapı daha ayrıntılı karakterize edilebilmiştir (Wang ve ark., 2019; Guo ve ark., 2022). LH ligandının yapısının ayrıntılı olarak belirlenebilmesi için X-ışını toz kırınımı analizi yapılmıştır (Şekil 4.7). Alınan XRD spektrumunda bazı keskin pikler gözlemlenmiş ve kristal yapı spektrumla da desteklenmiştir (Deswal ve ark., 2022).

Sentezlenen Schiff bazı ligand ve kompleksleri ile CA I ve CA II enzimlerinin moleküler kenetlenme sonucunda Zn kompleksinin elde edilen en yüksek skorlara sahip olduğu belirlenmiş, ZnL_2 -CA I (PDB ID: 6F3B) (Şekil 4.8) ve ZnL_2 -CA II (PDB ID: 6H34) etkileşim diyagramları (Şekil 4.9) verilmiştir (Lolak ve ark., 2020).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Organik ve inorganik bileşikler sınıfında birçok uygulama alanı olan kondenzasyon ürünü Schiff bazları ve bunların metal komplekslerinin özellikle sağlık alanındaki öneminin belirlenmesiyle bu alandaki çalışmalar daha da önem kazanmış ve yeni bileşiklerin sentezlenerek uygulama alanlarının araştırılması çalışmaları artmıştır.

Tez çalışması kapsamında N_2O_2 tipi Schiff bazı ligandı sentezlenerek, bu ligandın Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) asetatları ile kompleksleri hazırlanmış ve çeşitli enstrümental analiz yöntemleri ile sentezlenen tüm bileşiklerin karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Çalışmalar sonucunda, komplekslerde ligandın metal iyonuna N ve O atomlarından bağlanarak metal ligand oranı 1:2 olan iki dişli şelatlar oluşturduğu belirlendi. Bunun yanında bileşiklerin etki mekanizmalarının aydınlatılmasında Schrödinger Suite bilgisayar destekli moleküler modelleme programı kullanılmıştır. *Structure Based Drug Design* yöntemi ile sentezlenen olası ilaç molekül adaylarının hedef reseptör bölgesi ile etkileşimleri hesaplanmış ve ligandın Zn (II) kompleksinin en yüksek Docking skorlarına sahip olduğu, aktivitesinin de daha fazla olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre sentezi gerçekleştirilen Schiff bazı ligand ve komplekslerinin biyolojik aktivitelerinin olduğu ancak ileri *in vivo* çalışmalara da ihtiyaç olduğu da belirlenmiştir. Bu çalışmalar, yeni sentezlenen bileşiklerin referans ilaç olarak kabul edilerek aktiviteyi artırma veya yan etkileri azaltma ile yeni ilaç modelleri tasarlanmasına yol açacak olması nedeniyle önem arz etmektedir. Sentezlenen bileşiklerin daha ileri çalışmalarla yeni bir ilacın keşfine yönelik gerçekleştirilecek çalışmalara ışık tutacağı ve bu çalışmaların planlanmasında öncü olması planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

- Abd-Elzaher, M. M., Labib, A. A., Mousa, H. A., Moustafa, S. A., Ali, M. M., and El-Rashedy, A. A. (2016). Synthesis, Anticancer Activity And Molecular Docking Study Of Schiff Base Complexes Containing Thiazole Moiety. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 5(1), 85-96.
- Abdeldjebar, H., Ait-Ramdane-Terbouche, C., Terbouche, A., and Lakhdari, H. (2022). Exploring Schiff Base Ligand Inhibitor For Cancer And Neurological Cells, Viruses And Bacteria Receptors By Homology Modeling And Molecular Docking. *Computational Toxicology*, 100231.
- Abdel-Rahman, L. H., Abu-Dief, A. M., El-Khatib, R. M., and Abdel-Fatah, S. M. (2016). Sonochemical Synthesis, DNA Binding, Antimicrobial Evaluation And In Vitro Anticancer Activity Of Three New Nano-Sized Cu (II), Co (II) and Ni (II) Chelates Based On Tri-Dentate NOO Imine Ligands As Precursors For Metal Oxides. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 162, 298-308.
- Abdel-Rahman, L. H., Adam, M. S. S., Al-Zaqri, N., Shehata, M. R., Ahmed, H. E. S., and Mohamed, S. K. (2022). Synthesis, Characterization, Biological And Docking Studies of ZrO (II), VO (II) and Zn (II) Complexes of A Halogenated Tetra-Dentate Schiff Base. *Arabian Journal of Chemistry*, 15(5), 103737.
- Abuamer, K. M., Maihub, A. A., El-Ajaily, M. M., Etorki, A. M., Abou-Krishna, M. M., and Almagani, M. A. (2014). The Role of Aromatic Schiff Bases in the Dyes Techniques. *International Journal of Organic Chemistry*, 4(1), 7-15.
- Adamantia K., Giannis S. P., Catherine P. (2009). Synthesis and Structure of N-Salicylidene-o-aminophenolato Gallium(III) Complexes, *Polyhedron*, 28, 3279-3283.
- Agrahari, B., Layek, S., Anuradha, Ganguly, R., and Pathak, D. D. (2018). Synthesis, Crystal Structures, And Application Of Two New Pincer Type palladium(II)-Schiff Base Complexes In C-C Cross-Coupling Reactions. *Inorganica Chimica Acta*, 471, 345-354.
- Ahmadi, R. A., and Amani, S. (2012). Synthesis, Spectroscopy, Thermal Analysis, Magnetic Properties And Biological Activity Studies of Cu (II) and Co (II) Complexes With Schiff Base Dye Ligands. *Molecules*, 17(6), 6434-6448.
- Akkuş, Ö. N. (1999). *Substitüe/Non-substitüe İmin Bileşiklerinin ve Onların Bakır(II) Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu*. (Doktora Tezi). Yıldız Teknik Üniversitesi.
- Al Zoubi, W. (2013). Biological Activities of Schiff Bases And Their Complexes: A Review Of Recent Works. *International Journal of Organic Chemistry*, 2013.
- Alafeefy, A. M., Bakht, M. A., Ganaie, M. A., Ansarie, M. N., El-Sayed, N. N., and Awaad, A. S. (2015). Synthesis, analgesic, anti-inflammatory and anti-ulcerogenic activities of certain novel Schiff's bases as fenamate isosteres. *Bioorganic and medicinal chemistry letters*, 25(2), 179-183.

- Alfonso-Herrera, L. A., Rosete-Luna, S., Hernández-Romero, D., Rivera-Villanueva, J. M., Olivares-Romero, J. L., Cruz-Navarro, J. A., ... and Colorado-Peralta, R. (2022). Transition Metal Complexes with Tridentate Schiff Bases (O N O and O N N) Derived from Salicylaldehyde: An Analysis of Their Potential Anticancer Activity. *ChemMedChem*, 17(20), e202200367.
- Al-Masoudi, N. A., Aziz, N. M., and Mohammed, A. T. (2009). Synthesis And In Vitro Anti-Hiv Activity Of Some New Schiff Base Ligands Derived From 5-Amino-4-phenyl-4 H-1, 2, 4-triazole-3-thiol and Their Metal Complexes. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 184(11), 2891-2901.
- Al-Quadawi, S., and Salman, S. R. (2002). Photocatalytic Degradation of Methyl Orange as a Model Compound. *Journal of Photochemistry and Photobiology a-Chemistry*, 148(1-3), 161-168.
- Ali, A., Abdullah, N., and Maah, M. J. (2013). Synthesis, Characterization and Antioxidant Studies on 4-Phenyl-1,3,5-triazine-2,6-diamine Schiff Bases and Their Nickel(II), Copper(II) and Zinc(II) Complexes. *Asian Journal of Chemistry*, 25(6), 3105-3108.
- Aliyu, H. N., and Sani, U. (2012). Synthesis, Characterization And Biological Activity of manganese(II), iron(II), cobalt(II), nickel(II) and copper(II) Schiff Base Complexes Against Multidrug Resistant Bacterial and Fungal Pathogens *International Research Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2, 40-44.
- Alshammari, M. B., Ramadan, M., Aly, A. A., El-Sheref, E. M., Bakht, M. A., Ibrahim, M. A., and Shawky, A. M. (2021). Synthesis of Potentially New Schiff Bases of N-substituted-2-quinolonylaceto hydrazides as Anti-COVID-19 Agents. *Journal of molecular structure*, 1230, 129649.
- Ansell, B. A. (1982). *Drug treatment of the Rheumatic Diseises*. Sydney: ADIS Health Science.
- Arulmurugan, S., Kavitha, H. P., and Venkatraman, B. R. (2010). Biological activities of Schiff base and its complexes: a review. *Rasayan J Chem*, 3(3), 385-410.
- Ashraf, M. A., Mahmood, K., Wajid, A., Maah, M. J., and Yusoff, I. (2011). Synthesis, characterization and biological activity of Schiff bases. *IPCBE*, 10(1), 185.
- Ayman A., Abdel A., Abdel Naby M., Mostafa A., Sayed Mohamed M., (2012), Synthesis, Structural Characterization, Thermal Studies, Catalytic Efficiency and Antimicrobial Activity of Some M(II) Complexes With ONO Tridentate Schiff Base N-salicylidene-o-aminophenol (saphH2), *Journal of Molecular Structure*, 1010, 130–138.
- Balakrishna, M. S., Suresh, D., Rai, A., Mague, J. T., and Panda, D. (2010). Dinuclear copper (I) Complexes Containing Cyclodiphosphazane Derivatives And Pyridyl Ligands: Synthesis, Structural Studies, and Antiproliferative Activity Toward Human Cervical And Breast Cancer Cells. *Inorganic chemistry*, 49(19), 8790-8801.
- Berhanu, A. L., Mohiuddin, I., Malik, A. K., Aulakh, J. S., Kumar, V., and Kim, K. H. (2019). A Review of the Applications of Schiff Bases AS Optical Chemical Sensors. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 116, 74-91.

- Bosnich, B. (1968). An Interpretation of the Circular Dichroism and Electronic Spectra of Salicylaldehyde Complexes of Square-Coplanar Diamagnetic nickel(II). *Journal of the American Chemical Society*, 90(3), 627-632.
- Bringmann, G., Dreyer, M., Faber, J. H., Dalsgaard, P. W., Staerk, D., Jaroszewski, J. W., ... Christensen, S. B. (2004). Ancistrocladine C and related 5,1'- and 7,3'-coupled naphthylisoquinoline alkaloids from *Ancistrocladus tanzaniensis*. *Journal of Natural Products*, 67(5), 743-748.
- Ceramella, J., Iacopetta, D., Catalano, A., Cirillo, F., Lappano, R., and Sinicropi, M. S. (2022). A Review on the Antimicrobial Activity of Schiff Bases: Data Collection And Recent Studies. *Antibiotics*, 11(2), 191.
- Canpolat, E. And Kaya, M., (2003), Synthesis and Characterization of A Novel (E-E)-Dioxime and Its Mononuclear Complexes Containing 1,3-Dioxolane Moieties, *Polish J. Chem.*, 77, 961-968.
- Canpolat, E., 2003, İmin ve Oksim İçeren Ligandların Sentezi, Karakterizasyonu ve Bu Ligandların Bazı Metal Komplekslerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Canpolat, E. and Kaya, M., (2005), Studies on Mononuclear Chelates Derived from Substituted Schiff Bases Ligands (Part 3): Synthesis and Characterization of a new 5-Nitrosalicyliden-p-aminoacetophenoneoxime and its Complexes with Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II), *Russian J. Coord. Chem.*, 31 (6), 415.
- Celedón, S., Dorcet, V., Roisnel, T., Singh, A., Ledoux-Rak, I., Hamon, J. R., ... and Manzur, C. (2014). Main-Chain Oligomers from NiII- and CuII-Centered Unsymmetrical N2O2 Schiff-Base Complexes: Synthesis and Spectral, Structural, and Second-Order Nonlinear Optical Properties. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 29, 4984-4993.
- Ceramella, J., Iacopetta, D., Catalano, A., Cirillo, F., Lappano, R., and Sinicropi, M. S. (2022). A Review on the Antimicrobial Activity of Schiff Bases: Data Collection and Recent Studies. *Antibiotics*, 11(2), 191.
- Chaudhary, A. (2023). In Vitro Cytotoxicity AND Antimicrobial Evaluation of Novel 24–28 Membered Schiff Base Octaazamacrocyclic Complexes of manganese (II): Synthesis, Characterization, DFT and Molecular Docking Studies. *Journal of Molecular Structure*, 1275, 134667.
- Chen, D., Martell, A. E., and Sun, Y. Z. (1989). New Synthetic Cobalt Schiff-Base Complexes as Oxygen Carriers. *Inorganic Chemistry*, 28(13), 2647-2652.
- Cheng, L. X., Tang, J. J., Luo, H., Jin, X. L., Dai, F., Yang, J., ... and Zhou, B. (2010). Antioxidant and Antiproliferative Activities of hydroxyl-substituted Schiff Bases. *Bioorganic and medicinal chemistry letters*, 20(8), 2417-2420.
- Chinnasamy, R. P., Sundararajan, R., and Govindaraj, S. (2010). Synthesis, Characterization, and Analgesic Activity of Novel Schiff Base of Isatin Derivatives. *J Adv Pharm Technol Res*, 1(3), 342-347.

- Clapham, S. E., Hadzovic, A., and Morris, R. H. (2004). Mechanisms of the H₂-hydrogenation and Transfer Hydrogenation of Polar Bonds Catalyzed by Ruthenium Hydride Complexes. *Coord. Chem. Reviews*, 248(21-24), 2201-2237.
- Çelik, C. (1999). *2-Amino Pridin Esaslı Schiff bazları ile Onların Geçiş Metal Şelat Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Termal Özelliklerinin İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş.
- Da Silva, C. M., da Silva, D. L., Modolo, L. V., Alves, R. B., de Resende, M. A., Martins, C. V., and de Fátima, Â. (2011). Schiff bases: A Short Review of Their Antimicrobial Activities. *Journal of Advanced Research*, 2(1), 1-8.
- Daravath, S., Rambabu, A., Ganji, N., Ramesh, G., and Lakshmi, P. A. (2022). Spectroscopic, Quantum Chemical Calculations, Antioxidant, Anticancer, Antimicrobial, Dna Binding And Photo Physical Properties Of Bioactive Cu (II) Complexes Obtained From Trifluoromethoxy Aniline Schiff Bases. *Journal of Molecular Structure*, 1249, 131601.
- Das, P., and Linert, W. (2016). Schiff Base-Derived Homogeneous and Heterogeneous Palladium Catalysts for the Suzuki-Miyaura Reaction. *Coordination Chemistry Reviews*, 311, 1-23.
- De Souza, A. O., Galetti, F. C. S., Silva, C. L., Bicalho, B., Parma, M. M., Fonseca, S. F., . . . De Oliveira, M. C. F. (2007). Antimycobacterial and Cytotoxicity Activity of Synthetic and Natural Compounds. *Quimica Nova*, 30(7), 1563-1566.
- De, S., Jain, A., and Barman, P. (2022). Recent Advances in the Catalytic Applications of Chiral Schiff-Base Ligands and Metal Complexes in Asymmetric Organic Transformations. *Chemistry Select*, 7(7), e202104334.
- Demirhan, F. (1997). *Reactions of Tin(IV) Tetrachloride with Some Transition Metal Ion Schiff Base Complexes*. (Doktora Tezi). Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Deswal, Y., Asija, S., Dubey, A., Deswal, L., Kumar, D., Jindal, D. K., and Devi, J., (2022), Cobalt (II), nickel (II), copper (II) and zinc (II) complexes of Thiadiazole Based Schiff Base Ligands: Synthesis, Structural Characterization, DFT, Antidiabetic And Molecular Docking Studies. *Journal of Molecular Structure*, 1253, 132266.
- Dharmaraj, N., Viswanathamurthi, P., and Natarajan, K. (2001). Ruthenium (II) complexes containing bidentate Schiff bases and their antifungal activity. *Transition Metal Chemistry*, 26(1), 105-109.
- Ding, W., and Wu, Y. (2020). Sustainable Dialdehyde Polysaccharides as Versatile Building Blocks for Fabricating Functional Materials: An Overview. *Carbohydrate Polymers*, 248, 116801.
- Ejidike, I. P., and Ajibade, P. A. (2015). Synthesis, Characterization and Biological Studies of Metal(II) Complexes of (3E)-3-[(2-{(E)-[1-(2,4-Dihydroxyphenyl) ethylidene]amino}ethyl)imino]-1-phenylbutan-1-one Schiff Base. *Molecules*, 20(6), 9788-9802.

- Ejjidike, I. P., and Ajibade, P. A. (2016). Synthesis, Characterization, Anticancer, and Antioxidant Studies of Ru (III) Complexes of Monobasic Tridentate Schiff Bases. *Bioinorganic Chemistry and Applications*.
- El-Gammal, O. A., Mohamed, F. S., Rezk, G. N., and El-Bindary, A. A. (2021). Structural Characterization and Biological Activity of A New Metal Complexes Based of Schiff Base. *Journal of Molecular Liquids*, 330, 115522.
- Erturan, S., Yalçın, M., Cankurtaran, H., and Kunt, G. (1997). Paper presented at the XI. Kimya Kongresi.
- Fessenden, R. J., Fessenden, J. S., and Logue, M. W. (2001). *Organic Chemistry*.
- Floriani, C., and Calderazzo, F. (1969). Oxygen Adducts of Schiff's Base Complexes of Cobalt Prepared In Solution. *Journal of The Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical*.
- Forman, S. E. (1964). Synthesis of Oximes. *Journal of Organic Chemistry*, 29, 3323-3327.
- Freedman, H. H. (1961). Intramolecular H-Bonds. I. A Spectroscopic Study of the Hydrogen Bond between Hydroxyl and Nitrogen. *Journal of the American Chemical Society*, 83(13), 2900–2905.
- Freedman, H. H. (1976). *Metal Ions in Biological Systems* (Vol. 5). New York: Marcel dekker Inc.
- Gaber, M., Issa, R. M., Aly, F. A., and Ayad, M. I. (1989). Studies of Ti(IV) and Zr(IV) Chelates with N₂O₂ Schiff-Bases of 2-Hydroxy-1-Naphthaldehyde with Aromatic Diamines. *Thermochimica Acta*, 155, 309-316. doi:Doi 10.1016/0040-6031(89)87156-4
- Garnovskii, A. D., Nivorozhkin, A. L., and Minkin, V. I. (1993). Ligand Environment and the Structure of Schiff-Base Adducts and Tetracoordinated Metal-Chelates. *Coordination Chemistry Reviews*, 126(1-2), 1-69. doi:Doi 10.1016/0010-8545(93)85032.
- Ghanghas, P., Choudhary, A., Kumar, D., and Poonia, K. (2021). Coordination Metal Complexes With Schiff Bases: Useful Pharmacophores With Comprehensive Biological Applications. *Inorganic Chemistry Communications*, 130, 108710.
- Gligorijević, N., Todorović, T., Radulović, S., Sladić, D., Filipović, N., Gođevac, D., ... and Anđelković, K. (2009). Synthesis and Characterization of New Pt (II) and Pd (II) Complexes With 2-quinolinecarboxaldehyde Selenosemicarbazone: Cytotoxic Activity Evaluation of Cd (II), Zn (II), Ni (II), Pt (II) and Pd (II) Complexes With Heteroaromatic Selenosemicarbazones. *European journal of medicinal chemistry*, 44(4), 1623-1629.
- Golcu, A., Tumer, M., Demirelli, H., and Wheatley, R. A. (2005). Cd (II) and Cu (II) Complexes of Polydentate Schiff Base Ligands: Synthesis, Characterization, Properties and Biological Activity. *Inorganica Chimica Acta*, 358(6), 1785-1797.

- González-Hernández, A., León-Martínez, M., and Barba, V. (2019). Synthesis, Characterization and Structural Analysis of bis-schiff bases using 3, 3'-methyldianiline and Salicylaldehyde Derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1182, 308-316.
- Goshisht, M. K., Patra, G. K., and Tripathi, N. (2022). Fluorescent Schiff Base Sensors as a Versatile Tool for Metal Ion Detection: Strategies, Mechanistic Insights, and Applications. *Materials Advances*, 3(6), 2612-2669.
- Grabaric, Z., Lazarevic, Z., and Koprivanac, N. (1993). Simultaneous 1st-Derivative Spectrophotometric Determination of Nickel and Manganese Complexes with 2-(2-Pyridylmethyleamino)Phenol. *Analytical Letters*, 26(11), 2455-2471.
- Guo, Z. Y., Xing, R. E., Liu, S., Zhong, Z. M., Ji, X., Wang, L., and Li, P. C. (2007). Antifungal Properties of Schiff Bases of Chitosan, N-substituted Chitosan and Quaternized Chitosan. *Carbohydrate Research*, 342(10), 1329-1332.
- Guo, Y., Wang, J., Ma, X., Wei, Z., Wang, W., Zhang, C., and Lei, Y., (2022). Preparation and Characterization of Schiff Base Metal Complexes for High Performance Supercapattery. *Journal of Energy Storage*, 48, 103956.
- Hart, D. J. (2011). *Organic Synthesis Via Examination of Selected Natural Products*: World Scientific Publishing Company.
- Hashem, H. E., Nath, A., and Kumer, A. (2022). Synthesis, Molecular Docking, Molecular Dynamic, Quantum Calculation, and Antibacterial Activity of New Schiff Base-Metal Complexes. *Journal of Molecular Structure*, 1250, 131915.
- Howsaui, H.B., Basaleh, A.S., Abdellattif, M.H., Hassan, W. and Hussien, M.A., (2021) Bazı Yeni Schiff Bazları ve Uranil Komplekslerinin Sentezi, Yapısal Araştırmaları, Moleküler Yerleşme ve Antikanser Aktiviteleri. *Biyomoleküller*, 11(8), 1138.
- Ibrahim, O. B., Mohamed, M. A., and Refat, M. S. (2014). Nano Sized Schiff Base Complexes With Mn(II), Co(II), Cu(II), Ni(II) and Zn(II) metals: Synthesis, Spectroscopic and Medicinal Studies. *Canadian Chemical Transactions*, 2, 108-121.
- Iacopetta, D., Lappano, R., Mariconda, A., Ceramella, J., Sinicropi, M. S., Saturnino, C., ... and Maggiolini, M. (2020). Newly Synthesized imino-derivatives Analogues of Resveratrol Exert Inhibitory Effects in Breast Tumor Cells. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7797.
- Iacopetta, D., Ceramella, J., Catalano, A., Saturnino, C., Bonomo, M. G., Franchini, C., and Sinicropi, M. S. (2021). Schiff Bases: Interesting scaffolds With Promising Antitumoral Properties. *Applied Sciences*, 11(4), 1877.
- Iftikhar, B., Javed, K., Khan, M. S. U., Akhter, Z., Mirza, B., and Mckee, V. (2018). Synthesis, Characterization and Biological Assay of Salicylaldehyde Schiff Base Cu(II) Complexes and Their Precursors. *Journal of Molecular Structure*, 1155, 337-348.

- Illán-Cabeza, N. A., Hueso-Urena, F., Moreno-Carretero, M. N., Martínez-Martos, J. M., and Ramírez-Expósito, M. J. (2008). Synthesis, Characterization and Antiproliferative Activity of Metal Complexes With the Schiff Base Derived From the Condensation 1: 2 of 2, 6-diformyl-4-methylphenol and 5, 6-diamino-1, 3-dimethyluracil. *Journal of inorganic biochemistry*, 102(4), 647-655.
- Islam, M. K., Ha, S., Baek, A. R., Yang, B. W., Kim, Y. H., Park, H. J., ... and Chang, Y. (2022). The Synthesis, Characterization, Molecular Docking and In Vitro Antitumor Activity of Benzothiazole Aniline (BTA) Conjugated Metal-Salen Complexes as Non-Platinum Chemotherapeutic Agents. *Pharmaceuticals*, 15(6), 751.
- Jacobsen, E. N., Kakiuchi, F., Konsler, R. G., Larrow, J. F., and Tokunaga, M. (1997). Enantioselective Catalytic Ring Opening of epoxides With Carboxylic Acids. *Tetrahedron letters*, 38(5), 773-776.
- Kajal, A., Bala, S., Kamboj, S., Sharma, N., and Saini, V. (2013). Schiff Bases: A Versatile Pharmacophore. *Journal of Catalysts*, 2013.
- Kargar, H., Ashfaq, M., Fallah-Mehrjardi, M., Behjatmanesh-Ardakani, R., Munawar, K. S., and Tahir, M. N. (2022). Synthesis, Crystal Structure, Spectral Characterization, Theoretical and Computational Studies of Ni (II), Cu (II) and Zn (II) Complexes Incorporating Schiff Base Ligand Derived From 4-(diethylamino) salicylaldehyde. *Inorganica Chimica Acta*, 536, 120878.
- Kaur, M., Kumar, S., Yusuf, M., Lee, J., Brown, R. J., Kim, K. H., and Malik, A. K. (2021). Post-Synthetic Modification of Luminescent Metal-Organic Frameworks Using Schiff Base Complexes for Biological and Chemical Sensing. *Coordination Chemistry Reviews*, 449, 214214.
- Keeney, M. E., and Osseasare, K. (1984). Synthesis and Characterization of Copper and Nickel-Complexes of Lix63 Oxime. *Polyhedron*, 3(6), 641-649.
- Keshavarzian, E., Asadi, Z., Kucerakova, M., Dusek, M., and Rastegari, B. (2022). DNA Interaction and BSA Binding of O-Vanillin-Based New Schiff Base Co (III) and Ni (II) Complexes: theoretical, experimental, antibacterial and Anticancer Studies. *Polyhedron*, 223, 115987.
- Kocak, A., and Bekaroglu, O. (1984). Synthesis of Benzene-1,2-Bis(Aminoglyoxime) and Its Complexes with Nickel(II), Copper(II), Cobalt(II), Cadmium(II), Zinc(II), and Uranyl(VI). *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 14(5), 753-761.
- Kouser, S., Joythi, M., Begum, A. B., Asha, M. S., Al-Ostoot, F. H., Lakshmeesha, D. P., . . . Khanum, S. A. (2022). Molecular docking, Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Metal Complexes with Schiff Base. *Results in Chemistry*, 100650.
- Kudukjawska, J. (1994). New Platinum(II) Complexes with Schiff-Base Ligands. *Transition Metal Chemistry*, 19(3), 296-298.
- Kumar, K. S., Ganguly, S., Veerasamy, R., and De Clercq, E. (2010). Synthesis, Antiviral Activity and Cytotoxicity Evaluation of Schiff Bases of Some 2-phenyl quinazoline-4 (3) H-ones. *European journal of medicinal chemistry*, 45(11), 5474-5479.

- Kumar, J., Rai, A., and Raj, V. (2017). A Comprehensive Review on the Pharmacological Activity of schiff base containing derivatives. *Organic and Medicinal Chemistry International Journal*, 1(3), 88-102.
- Kursunlu, A. N., Guler, E., Sevgi, F., and Ozkalp, B. (2013). Synthesis, Spectroscopic Characterization and Antimicrobial Studies of Co (II), Ni (II), Cu (II) and Zn (II) Complexes with Schiff Bases Derived from 5-bromo-salicylaldehyde. *Journal of Molecular Structure*, 1048, 476-481.
- Lebel, H., Marcoux, J. F., Molinaro, C., and Charette, A. B. (2003). Stereoselective cyclopropanation reactions. *Chemical Reviews*, 103(4), 977-1050.
- Li, Z. L., Chen, J. H., Zhang, K. C., Li, M. L., and Yu, R. Q. (1993). Preliminary Screening of Nonplatinum Complexes of Schiff-Bases as Antitumor Agents Using Fluorometry. *Science in China Series B-Chemistry*, 36(2), 214-224.
- Li, S.L., Liu, D.X., Zhang, S.Q., Wang, H. And Yang, Z.H., 1996, Determination of Mechanism Function and Kinetic Parameters of Thermodecomposition of Complexes with the Schiff Base Derived From 3-Methoxysalicylaldehyde and Diamine with Non-Isothermal TG and DTG Curves, *Thermochim. Acta.*, 275(2), 215-224.
- Liu, X., and Hamon, J. R. (2019). Recent Developments in penta-, hexa- and heptadentate Schiff Base Ligands and Their Metal Complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 389, 94-118.
- Loehrer, P. J., and Einhorn, L. H. (1984). Cisplatin. *Annals of internal medicine*, 100(5), 704-713.
- Lolak, N., Akocak, S., Türkeş, C., Taslimi, P., Işık, M., Beydemir, Ş., Gülçin, İ., Durgun, M. (2020). Synthesis, Characterization, Inhibition Effects, and Molecular Docking Studies as Acetylcholinesterase, α -glycosidase, and Carbonic Anhydrase Inhibitors of Novel Benzenesulfonamides Incorporating 1, 3, 5-triazine Structural Motifs, *Bioorganic Chemistry*, 103897.
- Maher, K. A., and Mohammed, S. A. (2015). Metal Complexes of Schiff base from Salicylaldehyde Derivatives— A Review. *International Journal of Multidisciplinary Research Review*, 7, 6-16.
- Mahadevi, P., and Sumathi, S. (2020). Mini Review on the Performance of Schiff Base and their Metal Complexes as Photosensitizers in Dye-Sensitized Solar Cells. *Synthetic Communications*, 50(15), 2237-2249.
- Malik, M. A., Dar, O. A., Gull, P., Wani, M. Y., and Hashmi, A. A. (2018). Heterocyclic Schiff Base Transition Metal Complexes in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy. *MedChemComm*, 9(3), 409-436
- Manicum, A. L. E., Louis, H., Mathias, G. E., Agwamba, E. C., Malan, F. P., Unimuke, T. O., ... and Prince, S. (2023). Single crystal investigation, spectroscopic, DFT studies, and in-silico molecular docking of the anticancer activities of acetylacetone coordinated Re (I) tricarbonyl complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 546, 121335.

- Meenukutty, M. S., Mohan, A. P., Vidya, V. G., and Kumar, V. V. (2022). Synthesis, Characterization, DFT Analysis and Docking Studies of A Novel Schiff Base Using 5-bromo Salicylaldehyde and β -alanine. *Heliyon*, e09600.
- Metzler, C. M., Cahill, A., and Metzler, D. E. (1980). Equilibria and Absorption-Spectra of Schiff-Bases. *Journal of the American Chemical Society*, 102(19), 6075-6082.
- Mirowslaw, B. (2020). Homo-and Hetero-Oligonuclear Complexes of Platinum Group Metals (PGM) Coordinated by Imine Schiff Base Ligands. *International journal of molecular sciences*, 21(10), 3493.
- Mondal, S., Chakraborty, M., Mondal, A., Pakhira, B., Blake, A. J., Sinn, E., and Chattopadhyay, S. K. (2018). Cu(ii) Complexes of a Tridentate N,N,O-donor Schiff Base of Pyridoxal: Synthesis, X-ray Structures, DNA-Binding Properties and Catecholase Activity. *New Journal of Chemistry*, 42(12), 9588-9597.
- More, M. S., Joshi, P. G., Mishra, Y. K., and Khanna, P. K. (2019). Metal Complexes Driven from Schiff Bases and Semicarbazones for Biomedical and Allied Applications: a review. *Materials Today Chemistry*, 14, 100195.
- More, M. S., Pawal, S. B., Lolage, S. R., and Chavan, S. S. (2017). Syntheses, Structural Characterization, Luminescence and Optical Studies of Ni (II) and Zn (II) Complexes Containing Salophen Ligand. *Journal of Molecular Structure*, 1128, 419-427.
- Morley, J. (1977). Mechanism of Action of Aspirin In Inflammation. *Proc R Soc Med*, 70 Suppl 7, 32-34.
- Murtaza, S., Akhtar, M. S., Kanwal, F., Abbas, A., Ashiq, S., and Shamim, S. (2017). Synthesis and Biological Evaluation of Schiff Bases of 4-aminophenazone as an Anti-Inflammatory, Analgesic and Antipyretic Agent. *Journal of Saudi Chemical Society*, 21, S359-S372.
- Nath, M., and Saini, P. K. (2011). Chemistry and Applications of Organotin(IV) Complexes of Schiff Bases. *Dalton Transactions*, 40(27), 7077-7121. doi:10.1039/c0dt01426e.
- Nfor, E. N., Husian, A., Majoumo-Mbe, F., Njah, I. N., Offiong, O. E., and Bourne, S. A. (2013). Synthesis, Crystal Structure and Antifungal Activity of a Ni (II) Complex of a New Hydrazone Derived from Antihypertensive Drug Hydralazine Hydrochloride. *Polyhedron*, 63, 207-213.
- Osypiuk, D., Cristovao, B., and Mazur, L. (2022). New Heteronuclear Complexes of PdII–LnIII–PdII with Schiff Base Ligand: Synthesis, Crystal Structures and Chemical Properties. *Journal of Molecular Structure*, 132924.
- Pandey, A., D.S., V., Mishra, A., and Dubey, R. D. (2011). Synthesis of Schiff Bases of 2-amino-5-aryl-1,3,4-thiadiazole and its Analgesic, anti-inflammatory, Antibacterial and Antitubercular Activity. *International Journal of ChemTech*, 178-184.

- Parashar, R. K., Sharma, R. C., and Mohan, G. (1990). Biological-Activity of Some Schiff-Bases and Their Metal-Complexes. *Biological Trace Element Research*, 23, 145-150.
- Petrucchi, R., and Harwood, W. (2000). *General Chemistry*. İstanbul: Palme Yayıncılık.
- Pradeepa, S. M., Naik, H. B., Kumar, B. V., Priyadarsini, K. I., Barik, A., Naik, T. R., and Prabhakara, M. C. (2013). Metal Based Photosensitizers of Tetradentate Schiff Base: Promising Role in Anti-Tumor Activity Through Singlet Oxygen Generation Mechanism. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 115, 12-21.
- Prakash, A., Singh, B. K., Bhojak, N., and Adhikari, D. (2010). Synthesis and Characterization of Bioactive Zinc(II) and Cadmium(II) Complexes with New Schiff Bases Derived from 4-nitrobenzaldehyde and Acetophenone with Ethylenediamine. *Spectrochimica Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 76(3-4), 356-362.
- Przybylski, P., Huczynski, A., Pyta, K., Brzezinski, B., and Bartl, F. (2009). Biological Properties of Schiff Bases and Azo Derivatives of Phenols. *Current Organic Chemistry*, 13(2), 124-148.
- Rajimon, K. J., Elangovan, N., Khairbek, A. A., and Thomas, R. (2023). Schiff Bases from Chlorine Substituted Anilines and Salicylaldehyde: Synthesis, Characterization, Fluorescence, Thermal Features, Biological Studies and Electronic Structure Investigations. *Journal of Molecular Liquids*, 370, 121055.
- Ramakrishnan, S., Shakthipriya, D., Suresh, E., Periasamy, V. S., Akbarsha, M. A., and Palaniandavar, M. (2011). Ternary Dinuclear Copper (II) Complexes of a Hydroxybenzamide Ligand with Diimine Coligands: the 5, 6-dmp Ligand Enhances DNA Binding and Cleavage and Induces Apoptosis. *Inorganic Chemistry*, 50(14), 6458-6471.
- Rambabu, A., Pradeep Kumar, M., Ganji, N., Daravath, S., and Shivaraj. (2020). DNA Binding and Cleavage, Cytotoxicity and Antimicrobial Studies of Co (II), Ni (II), Cu (II) and Zn (II) Complexes of 1-((E)-(4-(trifluoromethoxy) phenylimino) methyl) Naphthalen-2-ol Schiff base. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 38(1), 307-316.
- Rocha, F. V., Barra, C. V., Netto, A. V. D. G., Mauro, A. E., Carlos, I. Z., Frem, R. C. G., ... and da Rocha, M. (2010). 3, 5-Dimethyl-1-thiocarbamoylpyrazole and its Pd (II) Complexes: Synthesis, Spectral Studies and Antitumor Activity. *European journal of medicinal chemistry*, 45(5), 1698-1702.
- Santoro, O., Zhang, X., and Redshaw, C. (2020). Synthesis of Biodegradable Polymers: A Review on the Use of Schiff-Base Metal Complexes as Catalysts for the Ring Opening Polymerization (ROP) of Cyclic Esters. *Catalysts*, 10(7), 800.
- Sayed, F. N., Mohamed, G. G., and Deghadi, R. G. (2023). Structural Characterization and Molecular Docking Studies of Biologically Active Platinum (II) and Palladium (II) Complexes of Ferrocenyl Schiff Bases. *Journal of Molecular Structure*, 134904.

- Sbovata, S. M., Bettio, F., Mozzon, M., Bertani, R., Venzo, A., Benetollo, F., ... and Marzano, C. (2007). Cisplatinum and Transplatinum Complexes with Benzyliminoether Ligands; Synthesis, Characterization, Structure– Activity Relationships, and In Vitro and In Vivo Antitumor Efficacy. *Journal of medicinal chemistry*, 50(19), 4775-4784.
- Schiff, H. (1864). Mittheilungen aus dem universitätslaboratorium in Pisa: Eine Neue Reihe Organischer Basen. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 131, 118-119.
- Segura, J. L., Mancheño, M. J., and Zamora, F. (2016). Covalent Organic Frameworks Based on Schiff-Base Chemistry: Synthesis, Properties and Potential Applications. *Chemical Society Reviews*, 45(20), 5635-5671.
- Shaheen, M.A, Feng, S., Anthony, M., Tahir, MN, Hassan, M., Seo, SY, Ahmad, S., Iqbal, M., Saleem, M., and Lu, C., (2019). Naproksen'den Elde Edilen Schiff Bazlarının Metal Esaslı İskeleleri: Sentez, Antibakteriyel Aktiviteler ve Moleküler Yerleştirme Çalışmaları. *Moleküller*, 24(7), 1237.
- Shahraki, S., Majd, M. H., and Heydari, A. (2019). Novel Tetradentate Schiff Base Zinc (II) Complex as a Potential Antioxidant and Cancer Chemotherapeutic Agent: Insights from the Photophysical and Computational Approach. *Journal of Molecular Structure*, 1177, 536-544.
- Sharma, S., Agnihotri, N., Kumar, K., Sihag, S., Randhawa, V., Kaur, R., . . . Kaur, V. (2022). Glutamine Conjugated Organotin(IV) Schiff Base Compounds: Synthesis, Structure, and Anticancer Properties. *Applied Organometallic Chemistry*, 36(2).
- Shi, L., Ge, H. M., Tan, S. H., Li, H. Q., Song, Y. C., Zhu, H. L., and Tan, R. X. (2007). Synthesis and Antimicrobial Activities of Schiff Bases Derived From 5-chlorosalicylaldehyde. *European journal of medicinal chemistry*, 42(4), 558-564.
- Shuvaev, K. V., Dawe, L. N., and Thompson, L. K. (2010). A Mn-12(II) Supramolecular Array with Four Independent Spin-Coupled Subunits. *European Journal of Inorganic Chemistry*(29), 4583-4586.
- Silva, A. L. R., Oliveira, P. C. F. C., Goncalves, J. M., Morais, V. M. F., and da Silva, M. D. M. C. R. (2022). Metal-Ligand Binding Energies in Copper (II) and Nickel (II) Complexes with Tetradentate N2O2 Schiff Base Ligands. *Inorganica Chimica Acta*, 535.
- Singh, D. P., and Rana, V. B. (1986). Dinuclear Trivalent Chromium, Manganese, Iron and Cobalt Complexes Bridged by Aromatic Diamines. *Transition Metal Chemistry*, 11(1), 23-26.
- Smita B., Gajendra G., Babulal D., Mohan R., (2010). Neutral Penta Coordinateddiorganotin(IV) Complexes Derived from Ortho-Aminophenol Schiff Bases: Synthesis, Characterization and Molecular Structures, 695, 2098-2104.

- Sobola, A. O., Watkins, G. M., and Van Brecht, B. (2014). Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Copper(II) Complexes of Some Ortho-substituted Aniline Schiff Bases; Crystal Structure of Bis(2-methoxy-6-imino)methylphenol Copper(II) Complex. *South African Journal of Chemistry-Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Chemie*, 67, 45-51.
- Solomons, T. W. G. (2016). *Organic Chemistry*: Wiley.
- Solomons, T. W. G., and Fryhle, G. B. (2002). *Organic Chemistry*: Wiley.
- Sondhi, S. M., Singh, N., Kumar, A., Lozach, O., and Meijer, L. (2006). Synthesis, Anti-Inflammatory, Analgesic and Kinase (CDK-1, CDK-5 and GSK-3) Inhibition Activity Evaluation of Benzimidazole/Benzoxazole Derivatives and Some Schiff's Bases. *Bioorganic and medicinal chemistry*, 14(11), 3758-3765.
- Sun, Y., Lu, Y., Bian, M., Yang, Z., Ma, X., and Liu, W. (2021). Pt (II) and Au (III) Complexes Containing Schiff-Base Ligands: A Promising Source for Antitumor Treatment. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 211, 113098.
- Sunita, M., Padmaja, M., Anupama, B., and Kumari, C. G. (2012). Synthesis, Characterization, DNA Binding and Cleavage Studies of Mixed-Ligand Cu(II) Complexes of 2,6-bis(benzimidazol-2-yl)pyridine. *Journal of Fluorescence*, 22(3), 1003-1012.
- Tadele, K. T., and Tsega, T. W. (2019). Schiff Bases and their Metal Complexes as Potential Anticancer Candidates: A Review of Recent Works. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 19(15), 1786-1795.
- Talebi, A., Salehi, M., Khaleghian, A., and Kubicki, M. (2023). Evaluation of Anticancer Activities, Apoptosis, Molecular Docking, and Antioxidant Studies of New Ni (II), VO (IV), Cu (II) and Co (III) Schiff Base Complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 546, 121296.
- Tarafder, M. T. H., and Miah, M. A. L. (1986). Novel Peroxo Complexes of Zirconium Containing Organic-Ligands. *Inorganic Chemistry*, 25(13), 2265-2268.
- Tumer, M., Akgun, E., Toroglu, S., Kayraldiz, A., and Donbak, L. (2008). Synthesis and Characterization of Schiff Base Metal Complexes: Their Antimicrobial, Genotoxicity and Electrochemical Properties. *Journal of Coordination Chemistry*, 61(18), 2935-2949.
- Tumer, M., Deligonul, N., Golcu, A., Akgun, E., Dolaz, M., Demirelli, H., and Digrak, M. (2006). Mixed-Ligand Copper(II) Complexes: Investigation of Their Spectroscopic, Catalysis, Antimicrobial and Potentiometric Properties. *Transition Metal Chemistry*, 31(1), 1-12.
- Tuna, S., (2004). *Sübstütie İmin Bileşikleri ve Bunların Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu*, Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Tuna, S., (2010). *Aromatik Amin İçeren Schiff Bazı Ligandlarının Sentezi, Karakterizasyonu ve Bazı Geçiş Metal Komplekslerinin İncelenmesi*, Doktora Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.

- Tunalı, N. K., ve Özkar, S. (1999). Koordinasyon Bileşikleri. In *Anorganik Kimya* (pp. 263-286).
- Ulukaya, E., Ari, F., Dimas, K., Ikitimur, E. I., Guney, E., and Yilmaz, V. T. (2011). Anti-Cancer Activity of a Novel Palladium (II) Complex on Human Breast Cancer Cells In Vitro and In Vivo. *European journal of medicinal chemistry*, 46(10), 4957-4963.
- Valli, G., Mareeswari, P., Ramu, K., and Thirupathi, T. A. (2012). Analgesic, Antipyretic, CNS and Pass Prediction Activities of 4-(4-hydroxy benzylidene amino) Phenol Schiff Base. *Research Journal of Science and Technology*, 4(5), III.
- Venkatachalam, G., and Ramesh, R. (2005). Ruthenium (III) Schiff Base Complexes of [ONNO]-Type Mediated Transfer Hydrogenation of Ketones. *Inorganic Chemistry Communications*, 8(11), 1009-1013.
- Verma, C., and Quraishi, M. A. (2021). Recent Progresses in Schiff Bases as Aqueous Phase Corrosion Inhibitors: Design and Applications. *Coordination Chemistry Reviews*, 446, 214105.
- Vidyasagar, C. C., Flores, B. M., Jiménez-Pérez, V. M., and Gurubasavaraj, P. M. (2019). Recent Advances in Boron-Based Schiff Base Derivatives for Organic Light-Emitting Diodes. *Materials today chemistry*, 11, 133-155.
- Wang, Y. A., Liu, T., and Zhong, G. Q. (2019). Synthesis, Characterization and Applications of Copper (II) Complexes with SCHIFF Bases Derived from Chitooligosaccharide and Iodosubstituted Salicylaldehyde. *Carbohydrate polymers*, 224, 115151.
- Warad, I., Ali, O., Al Ali, A., Jaradat, N.A., Hussein, F., Abdallah, L., Al-Zaqri, N., Alsalmeh, A., and Alharthi, F.A., (2020). Yeni Pankreatik Lipaz İnhibitörleri Olarak Hareket Eden Bir 2-(Piperazin-1-yl) -N- (tiyofen-2-il metilen)etanamin Parçalı Üç Schiff Bazının Sentezi ve Spektral Tanımlanması: Termal, DFT, Antioksidan, Antibakteriyel ve Moleküler Yerleştirme Soruşturmalar. *Moleküller (Basel, İsviçre)*, 25 (9), 2253.
- Wong, E., and Giandomenico, C. M. (1999). Current Status of Platinum-Based Antitumor Drugs. *Chemical reviews*, 99(9), 2451-2466.
- Xiong, S., Wang, Y., Wang, X., Chu, J., Zhang, R., Gong, M., ... and Li, Z. (2020). Schiff Base Type Conjugated Organic Framework Nanofibers: Solvothermal Synthesis and Electrochromic Properties. *Solar Energy Materials and Solar Cells*, 209, 110438.
- Yalçın, B. (1999). *N,N'-Bis-(2-Hidroksibenzil)Etilendiaminlerin Bazı Geçiş Metal Katyonları ile Verdikleri Komplekslerin Moleküler Oksijenle Etkileşimi*. (Doktora Tezi). Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Yazıcı, A., ve Karabağ, E. T. (1988). *Aminoasitlerden Türeyen Schiff Bazlarının Metal Komplekslerinin Araştırılması*. İ.Ü. Mühendislik Fakültesi Bitirme Projesi, İstanbul.

- Yin, L., Zhang, S., Zhou, T., Zhen'guang, H., and Zhang, S. (2023). Synthesis, Characterization, and Anticancer Activity of Mononuclear Schiff-Base Metal Complexes. *Journal of Molecular Structure*, 1275, 134683.
- Yousif, E., Majeed, A., Al-Sammarrae, K., Salih, N., Salimon, J., and Abdullah, B. (2017). Metal Complexes of Schiff Base: Preparation, Characterization and Antibacterial Activity. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, S1639-S1644.
- Zarei, L., Asadi, Z., Dusek, M., and Eigner, V. (2019). Homodinuclear Ni (II) and Cu (II) Schiff Base Complexes Derived from O-vanillin With a Pyrazole Bridge: Preparation, Crystal Structures, DNA and Protein (BSA) Binding, DNA Cleavage, Molecular Docking and Cytotoxicity Study. *Journal of Photochemistry and Photobiology a-Chemistry*, 374, 145-160.
- Zhang, J., Xu, L. L., and Wong, W. Y. (2018). Energy Materials Based on Metal Schiff base complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 355, 180-198.
- Ziegler, J., Schuerle, T., Pasierb, L., Kelly, C., Elamin, A., Cole, K. A., and Wright, D. W. (2000). The propionate of heme binds N₄O₂ Schiff Base Antimalarial Drug Complexes. *Inorganic chemistry*, 39(16), 3731-3733.

