

Schiff Bazlarının Biyolojik Aktivitesi

Biological Activity of Schiff Bases

Esra KALEM³, Erbil AĞAR⁴

Öz:

Schiff bazları son derece kararlı koordinasyon bileşikleri oluşturdukları ve yaygın çözücülerde iyi çözünebilirliğe sahip oldukları için ligand olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Schiff baz metalleri, biyolojik sistemlerde iki dişli veya dört dişli ligandlar olarak hareket eden koordineli metal iyonları nedeniyle, yapılarının ve çeşitli faaliyetlerdeki davranışlarının bilgisine katkıda bulunarak büyük ilgi görmektedir. Schiff bazları, koordinasyon bileşiği oluşurken metal iyonuna elektron çiftleri vermektedir. Bu elektron çiftleri N atomu ve süstitüe gruplar üzerindeki serbest elektron çiftleridir. Orto konumundaki donör gruplar beşli veya altılı halka oluşumuna katkı sağlamaktadır. Schiff bazları yüksek pH değerlerinde bozunmadan kalırken, düşük pH larda kararlılığını kaybederek hidrolize olmaktadır ve kendisini oluşturan amin ve karbonil bileşiğine dönüşmektedir. İminleşme reaksiyonu aldehitlere göre ketonlarla daha yavaş gerçekleşmektedir. Ketonlardan yüksek verimde imin elde etmek istenirse ancak yüksek sıcaklıkta çalışılmalı, asit katalizörü kullanılmalı ve reaksiyon süresi uzun tutulmalıdır. Schiff bazlarının termokimyasal özellikleri NO veya N₂O₂ donör atomları üzerinden bağlanma yetenekleri açısından birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir. Biyolojik sistemlerdeki ligandların iki dişli veya dört dişli bağlanmasını içeren bu Schiff baz metal kompleksleri büyük ilgi görmekte ve ayrıca çeşitli faaliyetlerdeki yapıları ve davranışları hakkındaki çalışmalara katkıda bulunmaktadır. Schiff bazlarının en dikkat çekici biyolojik aktivitesi aminoasit biyosentezinde oynadıkları roldür. Eser elementlerle yaptıkları şelatlarla bağlı olarak biyolojik aktivite göstermektedirler. Buna bağlı olarak çok geniş farmakolojik aktiviteye sahip oldukları tespit edilmiştir. Kataliz ve malzeme bilimi, supramoleküler kimya, ayırma ve kapsülleme süreçleri, biyomedikal uygulamalar, ve olağandışı özellikleri ve yapıları incelendiğinde Biyokimya açısından oldukça önemli bir yere sahiptir. Schiff

³ Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, SAMSUN, esrakalem055@gmail.com.

⁴ Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, SAMSUN, esrakalem055@gmail.com.

Makale Bilgisi /Article Info

Geliş / Received: 09.07.2021 – Kabul Accepted: 10.09.2021

baz metal kompleksleri son yıllarda yoğun şekilde araştırılmaktadır ve birçok makale ve incelemeye konu olmaktadır. Bu çalışmayla konu üzerine dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Schiff bazı, Schiff bazı metal kompleksleri, biyolojik aktivite, antikanser

Abstract:

Schiff bases are widely used as ligands because they form extremely stable coordination compounds and have good solubility in common solvents. Schiff base metals are of great interest due to their coordinated metal ions acting as bidentate or tetradentate ligands in biological systems, adding to the knowledge of their structure and behavior in various activities. Schiff bases donate electron pairs to the metal ion as the coordination compound is formed. These electron pairs are the free electron pairs on the N atom and the substituted groups. Donor groups in the ortho position contribute to the formation of five or six rings. While Schiff bases remain intact at high pH values, they lose their stability at low pH values and become hydrolyzed and turn into their constituent amine and carbonyl compounds. The minimization reaction takes place more slowly with ketones than with aldehydes. If it is desired to obtain imine from ketones in high yield, it should only be worked at high temperature, acid catalyst should be used and the reaction time should be kept long. The thermochemical properties of Schiff bases have attracted the attention of many researchers in terms of their ability to bond over NO or N₂O₂ donor atoms. These Schiff base metal complexes, which involve bidentate or tetradentate attachment of ligands in biological systems, are of great interest and also contribute to studies of their structure and behavior in various activities. The most remarkable biological activity of Schiff bases is the role they play in amino acid biosynthesis. They show biological activity depending on the chelates they make with trace elements. Accordingly, it has been determined that they have very broad pharmacological activity. Catalysis and materials science, supramolecular chemistry, separation and encapsulation processes, biomedical applications, and their unusual properties and structures have a very important place in biochemistry. Schiff base metal complexes have been extensively researched in recent years and have been the subject of many articles and reviews. In this study, it is aimed to draw attention to the subject.

Keywords: Schiff base, Schiff base metal complexes, biological activity, anticancer

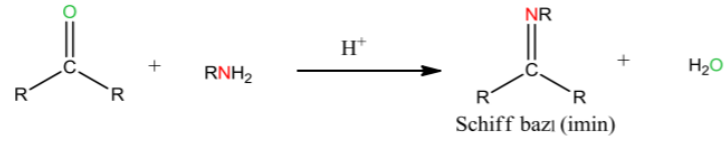
GİRİŞ

Schiff bazları ilk olarak 1864 yılında U. SCHIFF tarafından primer aminlerle aldehit ve ketonların reaksiyonundan sentezlenmiştir ve sentezleyen kişinin anısına Schiff bazı olarak adlandırılmıştır. Yapısal özellikleri nedeniyle bir çok alanda kullanılabilen çok sayıda Schiff bazı sentezlenmiş ve incelenmiştir. RHC=N-R₁ genel formülü ile (R ve R₁, alkil, aril, sikloalkil veya heterosiklik gruplar) gösterilen Schiff bazları ilk kez Pfeiffer ve arkadaşları tarafından ligant olarak kullanılmış olup bu

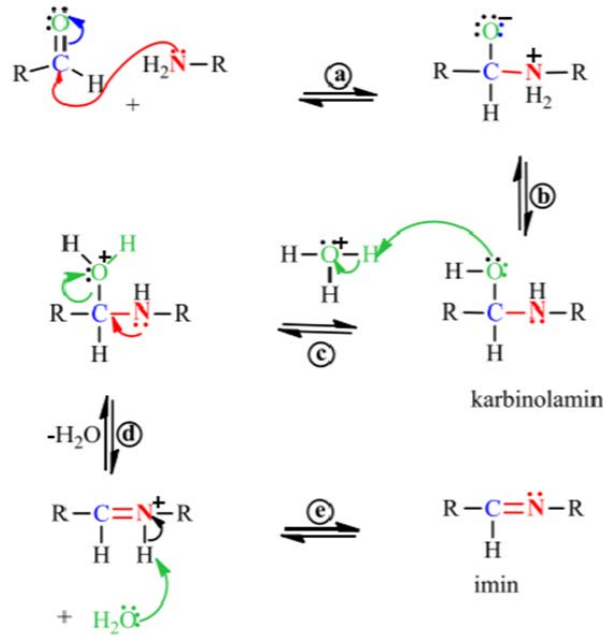
bileşiklerin ortak yapısal özelliği azometin grubudur. Bu bileşikler aynı zamanda aniller, iminler veya azometinler olarak da bilinir.

1. Schiff Bazları

Organik kimya alanında karbonil bileşikleri önemli bir yere sahiptir. Bu bileşiklerin birincil aminlerle tepkimesi sonucu imin veya azometin oluşur. Schiff bazı denince de imin veya azometin bağı ($-C=N-$) aklı gelir. Bu fonksiyonel grup Schiff bazlarına bazlık özelliklerini kazandırır. Şekil 1'de imin oluşumu ve Şekil 2'de iminleşme reaksiyon mekanizması gösterilmiştir (Schiff, 1864).



Şekil 1. Schiff Bazı(İmin) sentezinin genel gösterimi



Şekil 2. İminleşme reaksiyon mekanizması

Şekil 2 incelendiğinde temel mekanizma koşullarına göre katılma basamağının gerçekleştiği görülmektedir. Çözelti asitliği yüksek olduğunda amin protonlanacağı için daha fazla nükleofil olarak davranmamaktadır. Buna bağlı olarak ilk basamağın hızı çok yavaştır ve reaksiyonun hızını belirleyen basamaktır (Hornback, 2006).

Şekil 2(a) incelendiğinde azot atomu üzerindeki elektron çiftlerinin etkisiyle kısmi pozitifleşmiş karbonil karbonunun π bağının açıldığı görülmektedir (Turhan, 2008). Oksijen protonlanmaktadır ve azot atomu ortamdaki asit veya baz etkisiyle proton kaybetmektedir. Bu

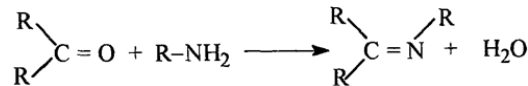
proton transferleri oldukça hızlı gerçekleşmektedir. Şekil 2 (b)'de görüldüğü proton transferleri sonucunda karbonilamin ara ürününün oluştuğu görülmektedir. Karbonilamin üzerindeki hidroksil grubunun ayrılan grup olarak davranabilmesi için oksijenin protonlanması gerekmektedir (Şekil 2 (c)). Eğer ortam fazla bazıkse protonlanan karbinolaminin konsantrasyonu düşük olacağından suyun eliminasyon hızı oldukça yavaş olmaktadır. Şekil 2 (d)'de azot üzerindeki serbest elektron çiftleri suyun yapıdan ayrılmasına yardımcı olmaktadır. Eliminasyon basamağı sonucu oluşan ürün protonlanmış imindir ve aynı zamanda son ürün olan iminin konjuge asididir. Şekil 2 (e)'de görüldüğü gibi protonun suya transferi asid-baz reaksiyonuna göre gerçekleşmektedir ve ürün olarak imin elde edilmektedir. İmin (Schiff bazı) oluşumunda asid katalizörü kullanılmaktadır. Asid katalizörü eklenmeden yapılan reaksiyonun hızı oldukça düşüktür. Ancak bazı durumlarda tepkime yine de gerçekleşebilmektedir. Örneğin oksimler asid katalizörsüz elde edilebilirler fakat asid katalizörü ile çok daha hızlı tepkime gerçekleşmektedir. Asid iminleşme reaksiyonunun katılma basamağı için gerekli değildir. Aslında güçlü bir asidle protonlanan amin katılma basamağının tepkime hızını düşürmektedir. Bunun yanında asid katalizörü suyun eliminasyonu için gereklidir. Reaksiyon, pH 4-6 arasında olduğu zaman en hızlı şekilde gerçekleşmektedir (Clayden, 2001).

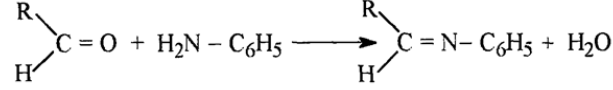
Schiff bazları ve kompleksleri dikkat çekici ve önemli özelliklerinden dolayı ilaç, plastik sanayi, tıp, su arıtma, biyokimyasal süreçler ve daha birçok alanda kullanılmaktadır (Tilahun, 2007; Mohamed et al., 2006; Yorulmaz, 2005; West ve Pannel 1989; Scovill, 1982; Şenyüz, 2008; Prakash ve Adhikari, 2011). Endüstride kullanılan birçok katalizör de esas itibariyle koordinasyon bileşiğidir (Tuna, 2004). Sentezlenen metal kompleksleri İmin yapısında bulunan gruplara bağlı olarak renklilik göstermektedirler. Buna bağlı olarak da boya endüstrisinde, özellikle tekstil boyacılığında, pigment boyar maddesi olarak kullanılmaktadır (Zeishen, 1990). Salisilaldehitin çeşitli türevlerinden sentezlenen iminler geçiş metalleri ile çok kararlı kompleks oluşturmaktadır. Bu özelliklerine dayanarak iyon seçici elektrot yapımında da kullanılmaktadır. Metal komplekslerinin canlı organizmalar üzerinde göstermiş olduğu aktiviteye bağlı olarak bu bileşikler üzerindeki çalışmalar artmıştır. Bu yüzden Schiff bazları ve komplekslerinin yapılarının aydınlatılması daha önemli hale gelmiştir (Abbaspour et al., 2002).

2. Sentezlenmesine Bağlı Olarak İminlerin Sınıflandırılması

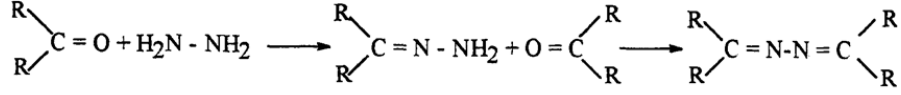
Sentezlediği bileşiğe göre Schiff bazlarının (İmin) sınıflandırılması yapılabilmektedir (Yazıcı ve Karabağ, 1998).

İmin sentezinde primer amin kullanılırsa

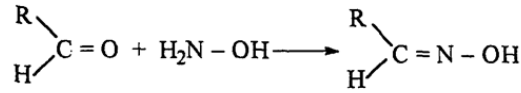




Hidrazon ve azinlerin sentezinde hidrazon kullanılırsa

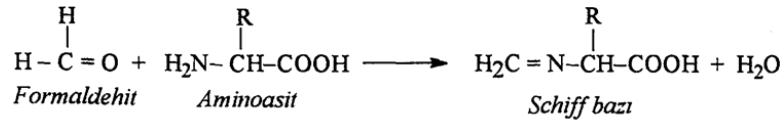


Oksimler (oksi-imin) sentezinde Hidroksi amin kullanılırsa

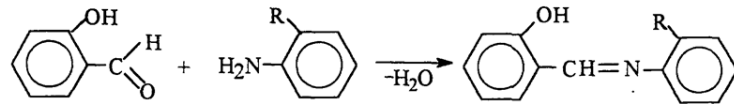


Bu oksimler, aldehitten sentezlenmişse aldoksim, ketondan sentezlenmişse ketomsim olarak adlandırılmaktadırlar ve alkalilere ve asitlere karşı stabil özelliktedirler. Karbonil bileşiklerinin aktif metilen grubunun nitrit asidin N=O grubu ile kondenzasyonu sonucu oksim elde edilebilmektedir (Yazıcı ve Karabağ, 1998).

Aminoasitlerden sentezlenen iminler



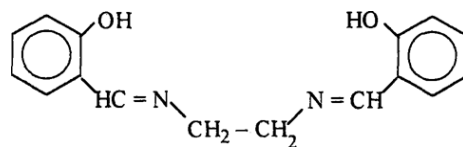
Substitue aromatik aminlerden sentezlenen iminler



İmin yapısındaki R süstituenti hidroksil içeren gruplardan halojenlere ve karboksil grubundan azot içeren gruplara kadar geniş bir aralıkta değişebilmektedir. Diğer yandan birden fazla süstituent içeren aromatik aminler de çokça kullanılmaktadır (Yazıcı ve Karabağ, 1998).

Diaminlerden sentezlenen iminler

Bu sentez türünün en popüler Schiff bazlarından biri olan N.N¹-etilenbis-salisiliden-diimin (salen) dir.



3. İminlerin Fiziksel Özellikleri

Schiff bazları son derece kararlı koordinasyon bileşikleri oluşturdukları ve yaygın çözücülerde iyi çözümlüğe sahip oldukları için ligand olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu Schiff baz metalleri, biyolojik sistemlerde iki dişli veya dört dişli ligandlar olarak hareket eden koordineli metal iyonları nedeniyle, yapılarının ve çeşitli faaliyetlerdeki davranışlarının bilgisine katkıda bulunarak büyük ilgi görmektedir. Campos-Fernandez ve arkadaşları tarafından azo-2,2'-bispiridin ligandları tarafından köprülenen iki çekirdekli metal kompleksleri sentezlenmiştir ve tek kristal yapı analizleri yapılmış ve manyetik özellikleri incelenmiştir. Sentezlenen iki çekirdekli komplekslerin paramanyetik özelliğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu özellikleri ayrıntılı olarak incelenmiştir ve ligandın paramanyetik metal merkezleri arasındaki etkileşimlerine nasıl etkisi olduğu araştırılmıştır (Campos-Fernandez et al., 2003). Bu çalışmada hedeflenen, o-fenilendiaminin salisildehit, 2-hidroksi-1-naftalhit veya o-hidroksiasetofenonun metal iyonları ile kondenzasyonundan sentezlenen dört dişli iminlerin reaksiyonunu araştırmaktır (Doherty et al., 1998)

Küçük molekül ağırlıklı alifatik imin yapısında bulunan azot atomunda süstituent bulunmadığı için yapı kolaylıkla polimerleşmektedir ve bu yüzden hakkında çok az bilgi vardır. Literatürde formaldiminle ($\text{CH}_2=\text{NH}$) ilgili hiçbir bilgiye rastlanmazken, eldesi için kullanılan tüm reaksiyonlarda siklikhekzametilentetramin ($(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$) bileşiğini sentezlenmektedir. Asetaldimin ($\text{CH}_3\text{CH}=\text{NH}$) sıvı olarak elde edilmesine rağmen yüksek sıcaklıklarda katı trimere dönüştüğünden kaynama noktası ölçülemediği. Benzaldimin ($\text{PhCH}=\text{NH}$) kararsız bir yağ olmasına rağmen benzofenon imininin ($\text{Ph}_2\text{C}=\text{NH}$) kararlı bir yapıya sahip olduğu görülmüştür. İminlerin kararlılığı azot atomunun substituasyonundan önemli ölçüde etkilenmektedir. Sentezlendikleri aminlere göre iminler daha az baziktirler. İmin yapısında yer alan azometin grubu zayıf kromofom grup olup UV bölgesinde absorpsiyon gösterir. Yapının Fenil gruplarıyla arasındaki oluşan konjugasyon absorpsiyonu görünür bölgeye kaydırmaktadır (Canpolat, 2003).

Molar iletkenliğin bileşiklerin elektrolitik doğası ve geometrik yapısının araştırılmasında çok yararlı bir araç olduğu gösterilmiştir. Schiff bazı kompleksler için molar iletkenlik oda sıcaklığında, çözücü olarak DMF ve kloroform içinde 10^{-3} M çözelti içinde ölçülmektedir. Bazı kompleksler, $0.03-44.37 \text{ cm}^2\text{mol}^{-1}$ aralığında daha düşük molar iletkenlik yani elektrolitik olmayan yapı göstermektedir. Daha yüksek bir elektrolitik özellik gösteren komplekslerin $50 \text{ cm}^2\text{mol}^{-1}$ 'den daha yüksek değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar komplekslerin iki çekirdekli bir yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Spinu ve Kriza, 2000).

4. İminlerin Genel Kimyasal Özellikleri

Koordinasyon kimyası ve metal kompleksleri alanındaki şelatlayıcı ligandlar uzun yıllardan beri büyük ilgi görmektedir. N, S ve O atomlarının çok sayıda metalobiyomolekülün aktif bölgelerinde metallerin koordinasyonunda anahtar bir rol oynadığı iyi bilinmektedir. O, N ve S verici atomları

içeren şelatlayıcı ligandlar geniş biyolojik aktivite göstermektedirler ve metal iyonlarına bağlanma şekillerinin çeşitliliği nedeniyle oldukça ilgi çekmektedirler.

Schiff bazları, karbonil bileşiklerinin ve aminlerin farklı koşullarda ve farklı çözücüler içinde su moleküllerinin uzaklaştırılmasıyla hazırlanabilmektedir. Dehidre edici bir ajanın varlığı Schiff bazlarının oluşumuna yardımcı olmaktadır. Schiff bazları kararlı katılar olmasına rağmen, bozunmaya uğradığından saflaştırma adımlarında dikkatli olunmalıdır. Hidrolize maruz kaldıklarından, Schiff bazlarının silika jel üzerinde kromatografik saflaştırılması önerilmemektedir. Bu bileşiklerin ortak yapısal özelliği, $RHC=N-R'$ genel formülüne sahip azometin grubudur, burada R ve R' çeşitli şekillerde ikame edilebilen alkil, aril, sikloalkil veya heterosiklik gruplardır. Azometin grubunun bir sp^2 hibritlenmiş nitrojen atomunun yörüngesinde yalnız bir elektron çiftinin varlığı önemli ölçüde kimyasal öneme sahiptir ve özellikle azometin grubuna yakın bir veya daha fazla verici atomla kombinasyon halinde kullanıldığında mükemmel kenetleme kabiliyeti sağladığı tespit edilmiştir (Keypour et al., 2000). Azometin grubunun kararlılığı elektronegatif bir substituent bulunuyorsa artmaktadır. Azot atomunda alkil yada aril substitüente sahip İminlere göre, azot atomunda hidroksil grubuna sahip oksimler ve $-NH$ grubuna sahip fenil hidrazon ve semikarbazonlar hidrolize daha dayanıklıdır. İminler asidik ortamda hidroliz olmaktadır ve yapıyı oluşturan karbonil ve amin bileşiklerine dönüşmektedir. Eğer kullanılan aminin azot atomunda en az bir tane eşleşmemiş elektron bulunuyorsa reaksiyon tamamlanmaktadır. Sonuç olarak hidroliz gerçekleşmeyeceğinden yüksek verimle istenilen imin eldesi sözkonusu olacaktır. İmin oluşumunu ve verimi etkileyen bir diğer önemli faktör indüktif etkidir. Fenol imin, keto imin tautomerizminden dolayı o- veya p- substitüe diaril ketiminler hidrolize karşı daha dayanıklıdır. Buna bağlı olarak o- ve p- substitüe olmuş keto iminlerin hidroliz hızı yavaştır. Azometin grubundaki azotun nükleofil özelliğinden dolayı iminlerde oldukça hareketsiz bir tautomerizm sözkonusudur ve bir karbondaki proton diğer karbona aktarılmaktadır. Pridoksal ve α - aminoasitler arasındaki transaminasyon tepkimesi incelendiğinde bu şekilde tautomerizm söz konusu olduğundan biyolojik bir öneme sahiptir (Canpolat, 2003).

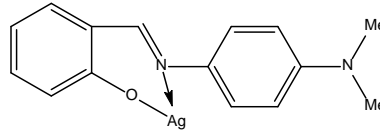
5. İminlerin Metal Kompleksleri

Schiff bazı ligantlar, merkez atoma elektron çifti verebilen Lewis bazı özelliktedir. Çiftleşmemiş elektron bulundurduğu için imin bağındaki azot atomu elektron vericidir ve bu nedenle bazik karakterdedir. İmin yapısındaki azometin grubu sahip olduğu π - orbitallerinden dolayı geri bağlanma olanağı sağlamaktadır ve bu grup metal iyonları için uygun koordinasyon bölgesidir. Azometin grubu σ -donör, π donör akseptör özellik taşımaktadır ve bu grup üzerinden bağlanma sonucu sentezlenen metal komplekslerinde yüksek kararlılık söz konusudur (Canpolat, 2003; Dede, 2007).

Bu grup üzerinden ligand olarak kararlı kompleksler oluşturabilmesinde bir diğer önemli faktör azometin bağına yakın fenolik –OH grubu gibi bir fonksiyonel grubun bulunmasıdır. Çünkü –OH grubundan hidrojen atomu kolayca uzaklaştırılabilmektedir ve metal atomu kolayca bağlanabilmektedir (Dede, 2007).

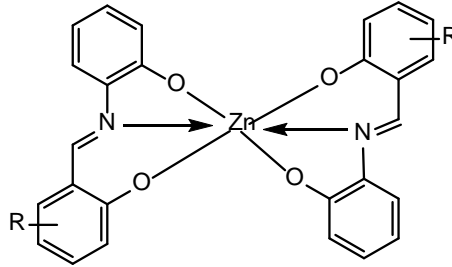
İmin komplekslerinin sınıflandırılmasını yaparken bileşiğin sahip olduğu donör atomlar dikkate alınır ve metale hangi atomlar üzerinden bağlanıyorsa o şekilde sınıflandırılır ,

N-O tipi İminlere örnek olarak; N-O tipindeki salisilaldehit ile p-N-N'-dimetilanilinin oluşturduğu iki dişli liganddır ve Ag⁺ iyonu ile oluşturduğu kompleks Şekil 3.' de gösterilmiştir (Erk ve Baran, 1990).



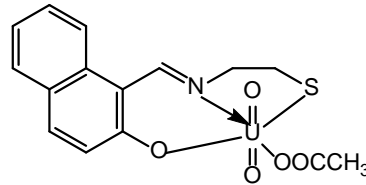
Şekil 3. N-O tipindeki iki dişli İmin kompleksi

O-N-O tipi İminlere örnek olarak Şekil 4'te gösterilmiş olan üç dişli Schiff bazı verilebilir (Nath ve Yadav, 2006).



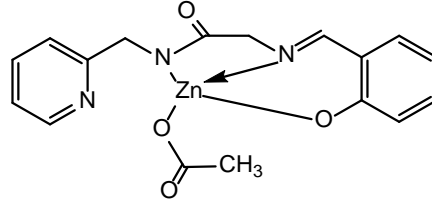
Şekil 4. o-Hidroksianilin ile salisilaldehitten sentezlenen üç dişli O-N-O Tipi İmin kompleksi

S-N-O tipi İminlere örnek olarak üç dişli ligandın oluşturduğu kompleks yapısı Şekil 1.5.'de gösterilmiştir (Syamal ve Singhal, 1981)



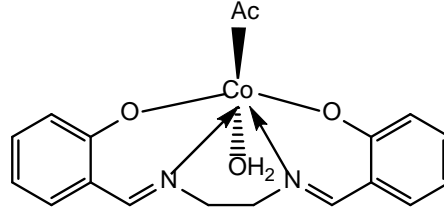
Şekil 5. 2-Hidroksi-1-naftaldehit ile 2-aminoetantiyolden sentezlenen S-N-O Tipi İmin kompleksi

N-N-O tipi iminlere örnek olarak N-(salisilideniminoaset)- α -piklölil bileşiğinin kompleks yapısı Şekil 6.' da gösterilmiştir (Yüksel ve Bekaroğlu,1982)



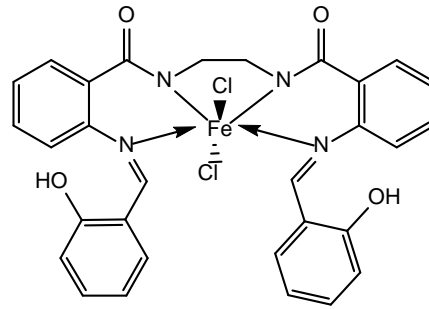
Şekil 6. N-(salisilideniminoaset)- α -piklolil bileşiğinin çinko kompleksi

O-N-N-O tipi Schiff bazlarına örnek olarak süstitüe olmuş salisilaldehitten sentezlenen iminler verilebilir. Salen bu tip bağlanmaya verilebilecek en bilinen örnektir ve etilendiamin ile salisilaldehitin kondenzasyonundan oluşmaktadır. Co^{2+} ile yaptığı imin kompleksi Şekil 7.'de gösterilmiştir. Bu bileşiklerin çoğu dört dişli özellik göstermektedir ve d- grubu elementleri dışındaki bazı metallerle de kompleksler oluşturabilme özelliğine sahiptirler.



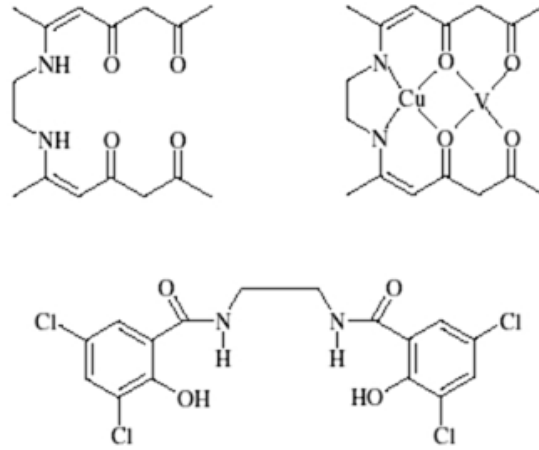
Şekil 7. O-N-N-O tipi İmin kompleksi

N-N-N-N tipi İminlere örnek olarak Şekil 8.'de N,N'-bis(2-salisildeniminobenzoi)etilendiamin'in Fe^{2+} kompleksi gösterilmiştir (Dede, 2007).



Şekil 8. N-N-N-N tipi İmin kompleksi

İmin ligantları iki metali bir arada tutabilme özelliğine sahiptirler ve bu özelliğe sahip ligantlara "Compartmental" denmektedir. Başlangıç maddesi olarak σ,ω -etilendiaminler ve 1,3,5-triketonlar kullanılarak kondenzasyonu sonucu sentezlenebilmektedirler (Dede, 2007). Şekil 9.'da bu tip liganda örnekler verilmiştir.



Şekil 9. Bazı compartmental ligantlar

6. Schiff Bazlarının karakterizasyonu

Ligandlarla karşılaştırıldığında komplekslerin katı hal IR spektrumları, yaklaşık $1500-1700\text{ cm}^{-1}$ bölgesindeki (C=N) gerilme titreşim bandının çoğu komplekste daha düşük frekanslara kaydığını göstermektedir. Aksine ligandların azometin grubunun nitrojen atomu aracılığıyla metal iyonlarına koordine olduğunu gösteren daha yüksek frekanslara kaymış birçok kompleks vardır. 3400 cm^{-1} 'de kalan hidroksil grubuna karşılık gelen keskin band su molekülüne ait $3100-3500\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde çok geniş bir bant tarafından örtülmüştür. Bu koordine olmuş veya çözücü su molekülleri ile bağlantılı olan çoğu kompleksler için görülmektedir. Hidrojen bağı güçlendikçe bant genişliği artar ve bu bant bazen algılanmaz. Schiff bazlarındaki hidrojen bağları genellikle çok güçlüdür. Ligandlar, molekül içi hidrojen bağı oluşumunu destekleyen yeterli molekül içi mesafe ile nispeten düzlemsel yapıya sahiptir. Fenolik halka üzerindeki elektron veren gruplar incelendiğinde hidroksil oksijen üzerindeki elektron yoğunluğunu arttırmaktadır ve H-O bağına daha güçlü hale getirmektedir. Buna bağlı olarak IR spektrumunda absorpsiyon genellikle geniş bir bant olarak görülmektedir (Freedman, H.H., 1961).

Serbest ligandlarda $1261-1315\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen (C-O) bağına ait titreşim, merkezi metal iyonları ile kompleksleşmeden sonra daha yüksek bir frekansa kayarak $1323-1427\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde titreşim vermektedir. Ek olarak, $729-511$ ve $531-442\text{ cm}^{-1}$ 'deki iki bant, sırasıyla (M-O) ve (M-N) ile ilişkilendirilmektedir (Ali Mohammed, Y., 2012; Ahmed, A.A. et al., 2007). Ayrıca bazı komplekslerde (M-Cl) koordineli bağ oluşumunu gösteren (M-Cl) titreşimine ait $220-290\text{ cm}^{-1}$ titreşimler gözlenmiştir. $[\text{Cu}_2\text{L}_1\text{Cl}_2].8\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin IR spektrumu incelendiğinde (C=N) gerilmeye ait titreşim serbest liganda kıyasla 36 cm^{-1} daha düşük frekansa kayarak 1568 cm^{-1} de gözlenir. Bu da ligandın muhtemelen dianyonik formda ve azometin grubunun nitrojen atomu üzerinden metal iyonuna koordine olduğunu ispatlar. 3425 cm^{-1} civarındaki geniş bant, komplekste koordineli veya kafes şeklinde suyun varlığını gösterir.

Spektrum, serbest liganda ait (C-O) bağına ait 1399 cm^{-1} de gözlenmesi beklenen zayıf titreşim (C-O-M) bağından dolayı daha yüksek değere kayar. Ayrıca $527, 466$ ve 221 cm^{-1} bölgelerinde, muhtemelen sırasıyla (Cu-O), (Cu-N) ve (Cu-Cl) bağlarının oluşumuna bağlı olarak üç yeni titreşim gözlenmektedir (Kojima, M., 2003).

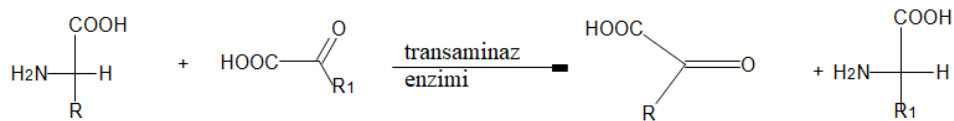
Schiff bazı ligandların UV-Vis spektrumlarında $200-280\text{ nm}$ aralığında $\pi \rightarrow \pi^*$ (benzen ve azometin) ve $280-310\text{ nm}$ aralığında $n \rightarrow \pi^*$ (azometin) geçi görülmektedir. Schiff bazı komplekslerinin elektronik spektrumları incelendiğinde, UV bölgesinde $200-280\text{ nm}$ aralığında ligand geçişlerine ($n \rightarrow \pi^*$ ve $\pi \rightarrow \pi^*$) bağlı olarak çok yoğun absorpsiyon bantları ve $620-680\text{ nm}$ aralığında d-d geçişleri nedeniyle karakteristik iki geniş bant görülmektedir.

7. Schiff bazlarının biyolojik aktiviteleri

İmin ve onların komplekslerinin antitümör, antifungal, antimikrobiyal, antiülser, antibakteriyel ve antioksidant özelliklere sahip olduğu tespit edilmiştir. Başlangıç maddesi olarak salisilaldehit ve n-propilamin ($\text{C}_3\text{H}_9\text{N}$), n-butilamin ($\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$), pentanaminin kullanıldığı sentezler sonucu elde edilen İminler ve bunların galyum ve platin komplekslerinin kemoterapide yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir. Bu komplekslerin antikanser özelliklerinin belirlenmesi üzerine Schiff bazlarına verilen önem daha da artmıştır. Antikanser ajanı olarak kullanılmaları ve çeşitli kanser hücreleri üzerindeki etkilerinin araştırılmasına yoğunlaşmıştır.

İminler aminoasit biyosentezinde önemli rol oynarlar ve bu onların en ilgi çekici özelliklerinden biridir. Eser elementlerle yaptıkları şelatlarla bağlı olarak biyolojik aktivite göstermektedirler ve dolayısıyla çok geniş farmakolojik aktiviteye sahiptirler. Bu tip özelliğe sahip kuvvetli etkideki iminlerin mefanik asid, 2-sübstitüe anilinler, 2,4-dikloro-6-(o-kloro anilin)-triazine, antralinik asid, N-(-feniletil) antranilik asid ,N-(2,6-dikloro-m-tolil) antranilik asid (N-(2,3-ksilil) antranilik asid başlıca örneklerdir (Ansell, 1982).

Yiyeceklerin yeterli miktarda alınmasına rağmen organizmada protein sentezi için kullanılan α -aminoasitlerin istenilen oranda olmaması durumunda transaminasyon tepkimesi devreye girmektedir. İhtiyaç fazlası aminoasitin amino grubunu bir keto-aside taşıyarak organizma ihtiyaç fazlası bir aminoasidi gereksinim duyduğu aminoasite dönüştürmektedir (Fessender ve Fessender, 1992).



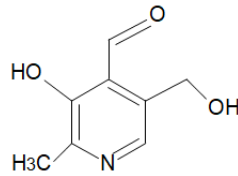
Şekil 10. Transaminasyon tepkimesi

Şekil 10'da gösterilmiş olan ve organizma için çok önemli olan bu transaminasyon reaksiyonunun bir dizi imin ara ürünü üzerinden yürüdüğü düşünülmektedir.

Dört dişli Schiff baz komplekslerinin, dinitrojen-dioksijen donör atomları aracılığıyla gerçekleşen koordinasyonlarında stabil kompleksler oluşturduğu belirlenmiştir. 4-hidroksisalisilaldehit ve aminlerden türetilen Schiff baz komplekslerinin Ehrlich ascites karsinomuna (EAC) karşı güçlü antikanser aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Zeishen, 1990).

O-fenilendiamin Schiff bazları klinik özellikler gösterir (Mahindra 1983). Isatin Schiff bazlarının antiviral, anti-HIV, antiprotozoal ve antelmintik aktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir (Pandeya vd. 1999). Ayrıca, diğer farmakolojik özelliklerden ayrı olarak önemli antikonvülzan aktivite sergilerler (Sawodny ve Riedere 1977). Bazı kobalt Schiff baz kompleksleri güçlü antiviral ajanlardır (Bottcher vd. 1995). 4-dimetilamin benzaldehitten türetilen Schiff bazları antikor ve antiinflamatuvar ajan olarak kullanılan ilaçlarda antibakteriyel aktivite gösterir (Bottcher et al., 1995; Bukadoti et al., 2006).

Schiff bazı verebilen N-alkilsalisilaldehit yapısındaki piridoksal önemli özelliklere sahip temel moleküllere ışık tutmuştur. Şekil 11.'de yapısı gösterilmektedir. A vitamininden türetilen aldehit ile gözün retinasındaki protein opsin arasındaki bir imin bağı görme kimyasında önemli bir rol oynar. Vitaminler ayrıca hücredeki kimyasal değişiklikleri katalize eden büyük proteinler olan birçok enzimin işleyişine yönelik oldukları anlamına gelen koenzimler olarak da adlandırılır. Biyolojik olarak önemli bir aldehit örneği, B6 vitamininin aktif formu olan piridoksal fosfattır. B6 Vitamini, bir enzimi gruplayan bir amino asit ile bir imin oluşturarak bir koenzim görevi görür. Enzime bağlı olan koenzim, amino asitlerin metabolizmasında ve biyosentezinde önemli olan amino grubunun bir amino asitten diğerine transferi olan transaminasyon reaksiyonunda yer alır. Son adımda, enzim katalizli hidroliz, imipridoksal ve modifiye amino aside ayırır. Pridoksal, fosfat ile birleşerek pridoksal fosfatı oluşturmaktadır. Pridoksal fosfatın aldehit grubu ile enzim içindeki aminoasidin reaksiyonu sonucu imin oluşmaktadır. Ayrıca yapıda bulunan fosfat grubunun enzimin başka bir yerine bağlanması sonucu enzim sistemine bir aminoasidin etki etmesi dolayısıyla imin bağı açılmaktadır ve kendisi bağlanmaktadır. Böylece yeni bir imin oluşmaktadır ve bu imin hidroliz olarak pridoksamini oluşturmaktadır (Canpolat, 2003).



Şekil 11. Piridoksal (B₆ vitamini)

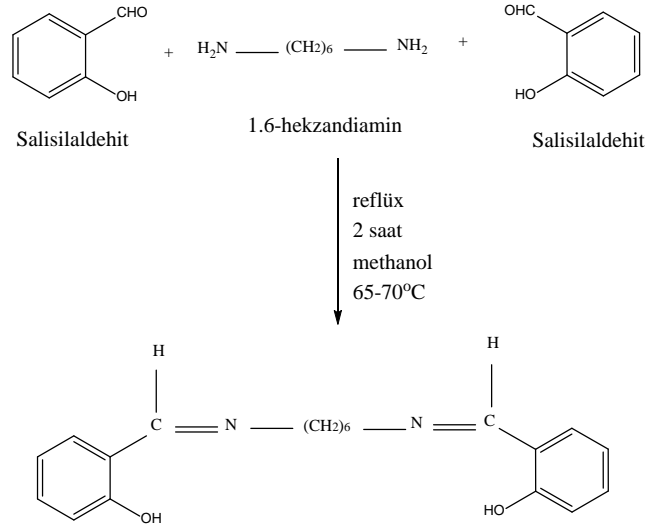
Serbest Schiff baz ligandları ve metal kompleksleri, agar kuyusu difüzyon yöntemi kullanılarak bakteri türlerine ve fungal türlerine karşı antimikrobiyal aktiviteleri açısından laboratuvar ortamında taranmaktadır. Örnekler, Schiff baz ligandları ve kompleksleri için 100 mg/ml' lik ve standartlar için 2 mg /ml' lik bir konsantrasyon elde etmek için DMSO veya uygun çözücü içinde çözülmemektedir (Ali Mohammed 2014). Aşılar (1×10^8 Cfu / mL) erimiş agara eklenerek mikroorganizmaları dağıtmak için çalkalanmaktadır. Steril bir mantar delici ile agarda dört milimetre çapında oyuklar delinerek kuyuya numunenin 10^{-1} 'i konulmaktadır. Imipenem, bakteriyel türler için pozitif referans olarak kullanılırken, mikonazol fungal türleri için kullanılmaktadır. Antimikrobiyal aktivite, inhibisyon bölgesinin çapı mm olarak ölçülerek değerlendirilmektedir. Araştırmacıların sonuçlarının çoğunda, Schiff baz ligandlarının küçük aktiviteye sahip olduğu ve komplekslerinin aynı deneysel koşullar altında aynı organizmalara karşı daha fazla aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Borisova et al., 2007).

Polimer içeren ve destek maddesi olarak sentezlenen iminlerin Pt(II) ve Pt(IV) kompleksleri üzerine asetilkolinesteraz enziminin immobilizasyonu sağlanmıştır. Bu kompleksler kullanılarak pestisit tayini yapılmıştır (Yazıcı ve Karabağ, 1998). Polimer bağlı 4-benziloksibenzaldehit, aminofenol türevleri ve onların Cr(III) tuzundan elde edilen poli-iminler ve komplekslerinin biyolojik antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Selvi ve Nartop, 2012).

Ketonların Schiff bazları, bunların türevleri ve metal kompleksleri antikanser ve antioksidatif ajanlar olarak aktiftir (Shivakumar vd 2008; Tümer vd 1999). Simetrik olmayan dört dişli (4-hidroksi-3-(1-2-(2-hidroksibenziliden)-amino-fenilimino-etil)-6-metil-piran-2-ones ligandı ve kompleksleri sentezlenmiş ve komplekslerin serbest liganda kıyasla gelişmiş antimikrobiyal aktivite gösterdiğini belirlenmiştir (Shelke et al., 2012).

Uddin M.N. ve ark. tarafından yapılan çalışmada 1,6-hekzandiaminin bazı dört dişli simetrik Schiff bazlarının titanyum (IV) komplekslerini sentezleyerek karakterizasyonunu yapmışlardır. Aynı zamanda koronavirüse (SARS-CoV-2) karşı potansiyel inhibitörün sentezi üzerine çalışmışlardır. Sentezlenen schiff bazı ligantlardan bir tanesinin moleküler kenetlenmesi incelendiğinde hidrosiklorokine (HCQ) kıyasla SARS CoV-2 reseptör proteini ile yüksek bağlanma afinitesine sahip olduğu belirlenmiştir. ADMET analizi, ligandın kanserojen olmadığını ve standart HCQ' dan daha az toksik olduğunu göstermiştir. Dibazik dört dişli ligandlar olarak hareket eden Schiff bazları, ONNO donör atomları aracılığıyla koordine edilen $[TiL(H_2O)_2Cl_2]$ veya $[TiL(H_2O)_2]Cl_2$ tipi titanyum (IV) kompleksleri oluşturmuştur. 1,6-hekzandiamin (20 mmol), 50 ml metanol içerisinde çözülerek 40 mmol (1:2 oranında) aldehit/keton (salisilaldehit-Sal, 2-hidroksi-1-naftaldehit-HNP, asetilaseton-AA, 2-hidroksiasetofenon-HAP, 2-hidroksi propiofenon-HPP ve etilasetoasetat-EAA) sürekli karıştırılarak damla damla ilave edilmiştir ve karışım 2 saat geri soğutucuda karıştırılmıştır. Oluşan katı, yapıdan ekstrakte edilerek kurutulmuştur. Şekil 12.'de

temsili bir ligand olan Sal-hn-SalH₂'nin sentezinin şematik sunumunu gösterilmektedir. Hazırlanan Schiff bazları bis (salisilaldehit) heksandiamin (Sal-hn-SalH₂); bis(2-hidroksi-1-naftaldehit)heksandiamin (HNP-hn-HNPH₂); bis (asetilaseton) heksandiamin (AA-hn-AAH₂); bis (2-hidroksiasetofenon) heksandiamin (HAP-hn-HAPH₂); bis(2-hidroksipropiofenon)heksandiamin (HPP-hn-HPPH₂); bis (etilasetoasetat) heksandiamin (EAA-hn-EAAH₂) dir (Uddin et al., 2016).



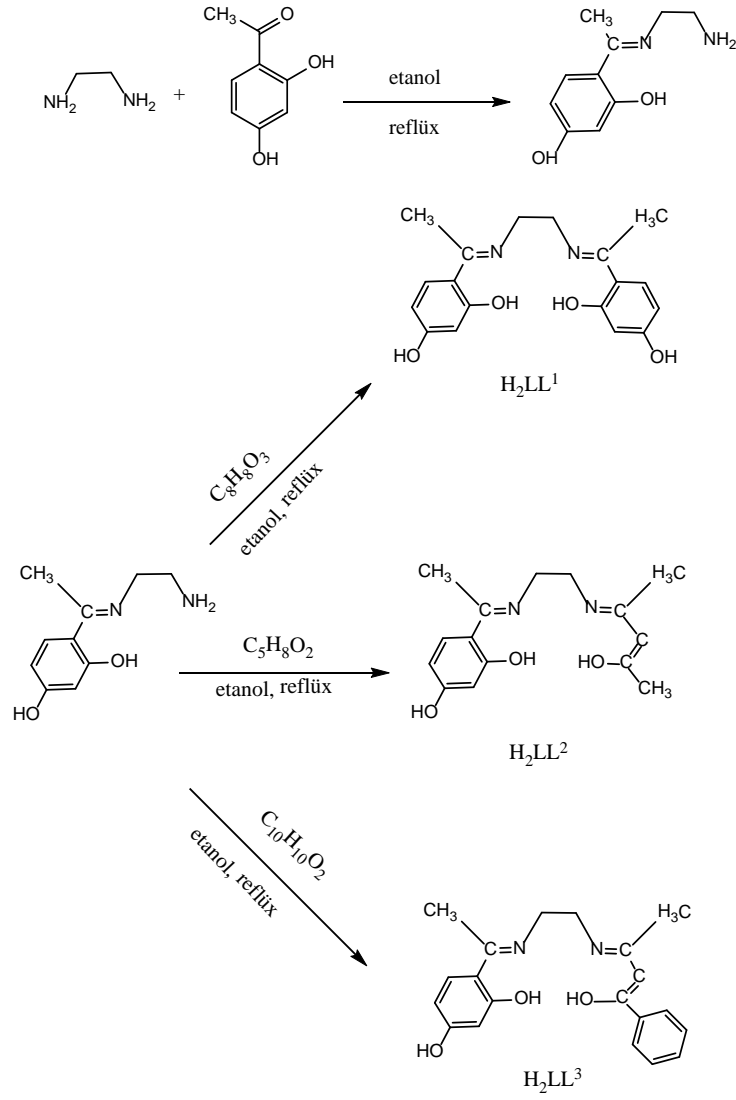
Şekil 12. (Sal-hn-SalH₂) ligandının sentez reaksiyonu

Yeni sentezlenen imin türevi N-allyl-2-(2-oksoasenaftilen-1(2H)-iliden)hidrazin-1-karbotiyoamid, farklı spektral tekniklerle karakterize edilmiştir ve kompleksleri sentezlenmiştir. Antioksidan aktivite araştırması ligand ve Zn(II) kompleksinin diğer komplekslere göre sırasıyla %88.5 ve %88.6 ile yüksek aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Buna göre, izole edilmiş bileşiklerin antitümör aktivitesi, sırasıyla IC₅₀ 6.45 ± 0.25 ve 6.39 ± 0.18 µM sergilediği hepatoselüler karsinom hücre hattına (HepG2) karşı incelenmiştir (Melha et al., 2021).

Ninhidrin ve glisin türevi imin (Co(II), Ni(II), Zn(II)) komplekslerinin *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus faecalis* üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir (Rao ve Reddy, 1990).

Yapısında pyridine-2-carboxaldehyd, acetylacetone ve 2,3-butanedione bulunduran iminlerin 5,5-2µg/ml konsantrasyonda lökosit hücre yapısının çoğalmasını inhibe ettiği belirlenmiştir (Tarafer et al. 2002).

Simetrik ve asimetrik dört dişli Schiff bazlarının rutenyum(III) komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve in vitro antioksidan ve antikanser çalışmaları yapılmıştır. Şekil 13.' de ligand sentezi gösterilmiştir (Ejideke ve Ajibade, 2015).



Şekil 13. H₂LL¹, H₂LL², H₂LL³ Schiff bazı ligandların sentezi

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Schiff bazlarının sentezi, reaksiyonları, uygulamaları ve biyolojik aktiviteleri üzerine odaklanılmıştır. Schiff bazları imin veya azometin ($-C=N-$) grubunun varlığı ile karakterize edilmektedir. Bu yapılar başlangıç maddeleri olarak aldehid ve birincil aminlerin tek basamakta kondenzasyonu ile kolayca hazırlanabilen ligandlar olup ayrıcalıklı ligandlar olarak kabul edilmektedir. Schiff bazları ve bunların kompleksleri klinik, analitik ve endüstriyel alanlarda kullanım potansiyeline sahiptir ve ayrıca katalizör araştırmalarında da önemli bir yer tutmaktadır. Bu ligandların ve komplekslerinin anti-kanser, anti-ülser özelliklerinin yanı sıra anti-bakteriyel ve anti-oksidan etkileriyle ilgili çok sayıda çalışma literatürde yer almaktadır. Özellikle platin ve galyum komplekslerinin kanser kemoterapisinde yaygın olarak kullanıldığı belirtilmektedir. İminler aminoasit biosentezinde önemli rol oynarlar ve bu onların en ilgi çekici özelliklerinden biridir. Eser elementlerle yaptıkları şelatlarla bağlı olarak biyolojik aktivite göstermektedirler ve dolayısıyla çok geniş farmakolojik aktiviteye sahiptirler. Bir çok araştırmacı imin komplekslerinin sitotoksik özellikte olduğu konusunda hemfikirdir. Buna bağlı olarak hücre kültürü çalışmaları yapılarak hücre gelişimine olan etkileri ayrıntılı bir şekilde incelenebilir. Yapılan bir çok araştırma iminlerin komplekslerinin mikroorganizmalar üzerinde daha etkili olduğunu göstermiştir. Bunun da nedeni olarak lipid zarlardan pozitif yüklü metal iyonlarının geçerek enzimleri bloke etmesi gösterilmektedir. Bu görüş doğrultusunda Schiff bazlarının metal kompleksleri üzerinde yoğunlaşarak çalışmalar sürdürülebilir. Son zamanlarda klinik patojenler üzerine Schiff bazlarının aktivitelerinin incelendiği çalışmalar artarak sürmektedir. Bu bileşiklerin daha etkili antibakteriyel ajanların tasarımı için umut verici ipuçları olduğu gösterilmektedir. Sonuç olarak Schiff bazı bileşik sınıfının biyolojik aktiviteleri üzerine daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir. Bu alandaki çalışmalar Schiff bazlarının yapı aktivite ilişkilerinin ve bu bileşiklerinin etki mekanizmalarının analizleri ve tespiti üzerinde yoğunlaşmalıdır.

KAYNAKLAR

- Abbaspour, A., Esmailbeig, A.R., Jarrahpour, A.A., Khajeh, B. and Kia. 2002. Aluminium (III)-selective electrode based on a newly synthesized tetradentate Schiff base. *R. Talanta*, 58, (2), 397-403
- Ahmed, A.A., Ben Guzzi, S.A., El-Hadi, A.A. 2007. Synthesis and characterization of divalent transition metals complexes of schiff bases derived from o-phenylenediamine and benzoylacetone and related species. Garyounis university press, *Journal of Science and its Applications*, vol. 1, pp. 79-90
- Ali Mohammed, Y. 2014. "Chemical synthesis, spectral characterization and antimicrobial studies on complexes of Ni(II), Cu(II) and Zn(II) with N, N-di (o-hydroxybenzenoylmethylene) ethylenediamine" *American Journal of BioScience Special Issue: Chemical Biology*, vol. 2, pp. 22-34
- Ancell, B.A. 1982. "Drup Treatment of the Rheumatic Diseises", 2 nd edn., ADIS Healt Science Press. Sydney,186.
- Britovsek, G.L.P., Gibson, V.V., Mastroianni, S., Oakes. D.C.H., Readshaw, C., Solan, G.A., White, A.J.P., Williams, D.J. 2001. Imine versus amine donors based on ethylene polymerisation catalysts. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 431, 2
- Boghaei, D.M. and Mohebi, S. 2002. Non-symmetrical tetradentate vanadyl Schiff base complexes derived from 1, 2-phenylene diamine and 1, 3-naphthalene diamine as catalysts for the oxidation of cyclohexen. *Tetrahedron*, 58, 5357
- Bottcher, A., Takeuchi, T., Simon, M.I., Meade, T.J. and Gray, H.B. 1995. Irreversible enzymatic inhibition by cobalt chelate complexes. *J. Inorg. Bio-Chem.*, 59,221
- Borisova, N.E., Reshetova, M.D. and Ustynyuk, Y.A. 2007. Metal-free methods in the synthesis of macrocyclic Schiff bases. *Chemical Reviews*, vol. 107, pp. 46-79
- Bukadoti, A., Abid, M. And Azam, A. 2006. Synthesis and antiamebic activity of new 1-N-substituted thiocarbamoyl-3, 5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives and their Pd (II) complexes. *Eur. J. Med. Chm.*, 41, 63
- Canpolat, E. 2003. İmin ve Oksim İçeren Ligantların Sentezi, Karakterizasyonu ve Bu Ligantların Bazı Metal Komplekslerinin İncelenmesi. Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi, 1-23
- Campos-Fernandez, C.S., Galan-Mascaros, J.R., Smucker, B.W. and Dunbar, K.R. 2003. Synthesis, X-ray studies and magnetic properties of dinuclear niII and cuII complexes bridged by the azo-2,2-bipyridine ligand. *European Journal of Inorganic Chemistry*, vol. pp. 988-994
- Clayden, J., 2001. *Organic Chemistry*, Oxford University Press, 349
- Dede, B., 2007. Çok dişli dioksimler ve bunların bazı komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu. Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi.

Doherty, S., Errington, R.J., Housley, N., Ridland, J., Clegg, W. And Elsegood, M.R.J. 1998. N-Alkoxy- b- ketoiminate complexes of group 4 and 5: Synthesis and characterization of the complexes. *Journal of Organometallic Chemistry*, vol.18, p.1018

Ejideke, I.P. and Ajibade, P.A. 2015. Synthesis, characterization, antioxidant and antibacterial studies of some metal (II) complexes of tetradentate Schiff base ligand: (4E)-4-[(2-{(E)-[1-(2,4-dihydroxyphenyl) ethylidene] amino}ethyl)imino]penta-2-one. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 9: 1–9

Erk, B. and Baran, Y. 1990. Kinetic of complexation of the Schiff Base (DMAPS) with copper (II) and silver (I) in methanol. *Chimica Acta Turcia*

Fessender, R.J. and Fessender, J.S. 1992. *Organik Kimya, Güneş Kitabevi (çeviri editörü: Uyar, T.), Dördüncü Baskı, Ankara, Türkiye, 115-151*

Freedman, H.H., 1961. Intramolecular H-bonds. I. A spectroscopic study of the hydrogen bond between hydroxyl and nitrogen. *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 13, 2900–2905

Keypour, H., Salehzadeh, S. And Parish, R.V. 2002. Synthesis of two potentially heptadentate (N4O3) schiff base ligand derived from condensation of tris-(3-amino propyl)amine and salicylaldehyde or 4-hydroxysalicylaldehyde Ni(II) and Cu(II) complexes of the former ligand. *J. Molecules*, vol. 7, pp. 140-144

Kojima, M., Taguchi, H., Tsuchimoto, M. And Nakajima, K. 2003. *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 237, pp. 183-196

Liu, S.Y. and Nocera, D.G. 2006. A simple and versatile method for alkene epoxidation using aqueous hydrogen peroxide and manganese salen catalysts. *Tetrahedron Lett.*, 47, 1923

Mahindra, A.M., Fisher, J.M., Rabinovitz, M. 1983. Bathocuproine sulphonate: a tissue culture-compatible indicator of copper-mediated toxicity. *Nature (London)*, 303, 64

Melha, K.S.A., Al-Hazmi, G.A., Althagafi, I., Alharbi, A., Keshk, A.A., Shaaban, F. and El-Metwaly, N. 2021. Spectral, molecular modeling, and biological activity studies on new Schiff's base of acenaphthaquinone transition metal complexes. [Bioinorganic Chemistry and Applications](https://doi.org/10.1155/2021/6674394), Volume 2021, <https://doi.org/10.1155/2021/6674394>

Mohamed, G.G., Omar, M.M. and Hindy, A.M. 2006. Metal complexes of Schiff bases: preparation, characterization, and biological activity. *Turk J. Chem.*, 30, 361-382

[Nath, M. and Yadav, R. 2006. *Synthesis, spectral and thermal studies of Fe \(III\), Co \(II\), Ni \(II\), Cu \(II\) and Zn \(II\) complexes of Schiff bases derived from o-aminobenzyl alcohol*. Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal Organic Chemistry, Pages 1529-1547](#)

Pandeya, S.N., Yogeeswari, P., Siriram, D. 1999. Synthesis and screening for anti-HIV activity of some N-Mannich bases of isatin derivatives. *Chemotherapy*, 45, 192

Prakash, A. and Adhikari, D. 2011. Application of Schiff bases and their metal complexes - A Review. *International Journal of ChemTech Research*, 3, (4), 1891-1896

Rao, N.S. and Reddy, M.G. 1990. Studies on the synthesis, characterisation and antimicrobial activity of new Co(II), Ni(II) and Zn(II) complexes of Schiff base derived from ninhydrin and glycine. *Biol. Met.*, 3(1), 19-23.

- Sawodny, W.J. and Riedere, M. 1977. Addition compounds with polymeric chromium(II) Schiff base complexes. *Angew. Chem. Int. Edn. Engi.*, 16, 859
- Selvi, C. and Nartop, D. 2012. Novel polymer anchored Cr(III) Schiff base complexes: Synthesis, characterization and antimicrobial properties. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 95, s. 165–171
- Schiff, H. 1864. Mittheilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: eine neue Reihe organischer Basen, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*
- Scovill, J.P., Klayman, D.L. and Franchino, C.F. 1982. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 4. Complexes with transition metals as antimalarial and antileukemic agents. *J. Med. Chem.*, 25, (10), 1261-1264
- Shelke, V.A., Jadhav, S.M., Patharkar, V.R., Shankarwar, S.G., Munde, A.S. and Chondhekar, T.K. (2012). Synthesis, spectroscopic characterization and thermal studies of some rare earth metal complexes of unsymmetrical tetradentate Schiff base ligand. *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 5, no. 4, pp. 501–507
- Shivakumar, K., Shashidhar, Reddy, P.V. and Halli, M.B. 2008. Synthesis, spectral characterization and biological activity of benzofuran Schiff bases with Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II) and Hg(II) complexes. *Journal of Coordination Chemistry*, vol. 61, no. 14, pp. 2274–2287
- Spinu, C. and Kriza, A. 2000. Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes of bidentate schiff bases. *Acta Chimica Solvenica*, vol. 47
- Sun B. Chen J., Hu J.Y., Lix, J. 2001. *Chin Chem. Lett.*, 12(II), 1043
- Syamal, A. and Singhal, O. P. 1981. [Syntheses and characterisation of new dioxouranium \(VI\) complexes with tridentate sulfur donor ligands](#). *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, [Volume 43, Issue 11](#), Pages 2821-2825
- Şenyüz, N. 2008. Yeni Schiff Baz Ligantları ve Bunların Bazı Metal Komplekslerinin Sentezlenerek Yapılarının Aydınlatılması. Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun
- Tarafder, M.T., Kasbollah, A., Saravanan, N., Crouser, K.A., Ali, A.M. and Tin, O.K. 2002. S-methyldithiocarbamate and its Schiff bases: evaluation of bondings and biological proprtities. *Biochem Mol Biol Biophys*, 6(2),85-91
- Tilahun, T. 2007. Synthesis and characterization of metal complex with ninhydrin and o-phenylenediamine derivative. MSc Thesis, Addis Ababa University School of Graduate Studies, Addis Ababa
- Turhan, O. 2008. Bazı organik reaksiyonların ve metal ligant etkileşmelerinin FTIR ile eşzamanlı incelenmesi. Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir
- Tuna, S. 2004. Süstitüe imin bileşikleri ve bunların Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü Fırat Üniversitesi, Elazığ

Tümer, M., Köksal, H., Serin, S., Digrak, M. 1999. Antimicrobial activity studies of mononuclear and binuclear mixed-ligand copper(II) complexes derived from Schiff base ligands and 1,10-phenanthroline. *Transition Metal Chemistry*, vol. 24, no. 1, pp. 13–17

Uddin, M.N., Chowdhury, D.A., Hossain, K. 2012. Titanium(IV) complexes of unsymmetrical Schiff bases derived from ethylenediamine and o-hydroxyaldehyde/ketone and their anti-microbial evaluation. *Journal of the Chinese chemical society*, DOI:10.1002/jcss.201200169

Yazıcı, A.ve Karabağ, E.T. 1998. İ.Ü. Mühendislik Fak. Bitirme Projesi,“Aminoasitlerden türeyen Schiff bazlarının metal komplekslerinin araştırılması”

Yorulmaz, E. 2005. Schiff Bazlarının Termal Yöntemlerle İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü Ankara Üniversitesi, Ankara

Yüksel, M. and Bekaroğlu, Ö. 1982. Some transition-metal complexes of n-(glycyl)- α -picolylamine and its Schiff-base. *Synt. React. Inorg. Met. Org. Chem.*, 12(7), 911-922

Zeishen, W., Zigi, G. and Zhenhuan, Y. 1990. Synthesis, characterization and anticancer activity of L-alanine Schiff base complexes of copper (II), zinc(II), and cobalt (II). *Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem.*, 20, (3), 335-344

West, D.X. and Pannel, L.K. 1989. Transition metal ion complexes of thiosemicarbazones derived from 2-acetylpyridineN-oxide. II. The 4N-dimethyl derivative. *Transition Met. Chem.*, 14, (6), 457-462