



**Hafize Telçeken**

Fırat University, hafize\_su@hotmail.com, Elazığ-Turkey

**Arzu Karatepe**

Bingöl University, rosenca23a@gmail.com, Bingöl-Turkey

**Mehmet Ataş**

**Taner Daştan**

Cumhuriyet University, Sivas-Turkey

mehmetatas@cumhuriyet.edu.tr; tanerdastan@cumhuriyet.edu.tr

**Mustafa Karatepe**

Fırat University, mkaratepe@firat.edu.tr, Elazığ-Turkey

DOI	<a href="http://dx.doi.org/10.12739/NWSA.2018.13.2.3A0083">http://dx.doi.org/10.12739/NWSA.2018.13.2.3A0083</a>	
ORCID ID	0000-0003-1267-5307	0000-0003-2791-7980
	0000-0002-9425-0080	0000-0003-0296-6979
	0000-0001-6358-5913	
CORRESPONDING AUTHOR	Mustafa Karatepe	

**HİDROKSİÜRE TÜREVİ SCHIFF BAZI METAL KOMPLEKSLERİNİN ANTIMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**ÖZ**

Schiff bazları epoksidasyon reaksiyonlarında katalizör, iletken polimerlerin eldesinde monomer, antifungal, antibakteriyel, antimikrobiyal ve bazı oksidatif radikal türlerine karşı antioksidan olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda, birçok Schiff bazları türevi sentezlenmeye devam edilmektedir. Bu araştırmada, hidroksiüre türevi Schiff bazı Cu (L-Cu), Cd (L-Cd) ve Zn (L-Zn) metal komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri *in vitro* olarak araştırıldı. *In vitro* denemelerde mikrodilüsyon broth metodu uygulandı. Sonuç olarak *in vitro* çalışmada Hidroksiüre Schiff bazı metal kompleksleri etkili bir antimikrobiyal aktivite göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Hidroksiüre, Schiff Bazı, Metal Kompleksi, Antimikrobiyal, Polimer

**THE INVESTIGATION OF ANTIMICROBIAL PROPERTIES IN VITRO OF HYDROXYUREA DERIVATIVE SCHIFF BASE METAL COMPLEXES**

**ABSTRACT**

Schiff bases are used as catalyst in epoxidation reactions, as a monomer in the presence of conductive polymers, as antifungal, antibacterial, antimicrobial, and antioxidant against some oxidative radical species. Recently, many Schiff bases continue to be synthesized. In this study, the effect of the hydroxyurea derivative Schiff base Cu (L-Cu), Cd (L-Cd) and Zn (L-Zn) metal complexes antimicrobial activity was investigated *in vitro*. Microdilution broth method was applied to *in vitro* experiments. As a result, hydroxyurea derivative Schiff base metal complexes showed an effective antimicrobial activity in *in vitro* study.

**Keywords:** Hydroxyurea, Schiff Base, Metal Complex, Antimicrobial, Polymer

**How to Cite:**

Telçeken, H., Karatepe, A., Ataş, M., Daştan, T. ve Karatepe, M., (2018). Hidroksiüre Türevi Schiff Bazı Metal Komplekslerinin Antimikrobiyal Özelliklerinin Araştırılması, *Physical Sciences (NWSAPS)*, 13(2):24-30, DOI: 10.12739/NWSA.2018.13.2.3A0083.



## 1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Schiff bazları, aldehit ve keton bileşiklerinin primer aminlerle reaksiyonundan elde edilen kondenzasyon ürünleridir. Reaksiyon sonunda oluşan C=N çift bağına, azometin bağı denir. Schiff bazlarının biyolojik aktiviteleri *in vitro* olarak birçok çalışmaya konu olmuştur. Ligandın yapısı ve konformasyonu ile koordinasyon bileşiklerindeki merkez atomunun redoks potansiyellerinin bu tür bileşiklerin biyolojik aktivitelerini etkilediği belirtilmektedir [1]. Schiff bazları ve metal kompleksleri çeşitli farmakolojik aktivitelerinden dolayı kimya, biyoloji ve farmakoloji bilim dallarında büyük ilgi görmektedir [2]. Schiff bazlarının ve metal komplekslerinin antimikrobiyal [3], antitümör [4], antiviral [5], antineoplastik [6], özelliklere sahip olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, Schiff bazı bileşiklerinin ve Cu(II) komplekslerinin, lipit peroksidasyonunu engelleyerek antioksidatif aktivite gösterdiği de bildirilmektedir [7]. Schiff bazı türevlerinin DNA ve RNA sentezini inhibe edici etkilerinin olduğu ileri sürülmektedir [8]. Bu etki onların ribonükleotit redüktaz (RR) enzimini inhibe etmelerinden kaynaklanmaktadır [9]. Schiff bazlarının bilim çevrelerinde gördüğü ilgi ve pratik hayatımız açısından önemi günden güne artmaktadır. Son yıllarda sıvı kristal teknolojisinde kullanılabilecek pek çok Schiff bazı bulunmuştur [10].

Özellikle son on yılda N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dört dişli Schiff bazlarının metal şelatlarına olan ilgi bu komplekslerin değişik uygulama alanlarından dolayı artmıştır [11]. Bunun sebebi Schiff bazı metal şelatlarının molekül yapılarıdır. Bundan başka elektron çekici grup içeren ligandların metal komplekslerinin biyolojik aktivitelerinin fazla olduğu, bütün bakır komplekslerinin antibakteriyel aktivite gösterdiği, özellikle hidroksi süstitüe Schiff bazı ve komplekslerinin daha fazla aktivite gösterdiği bulunmuştur [12]. Ayrıca bazı Schiff bazı kompleksleri değişik uygulama alanları bulmaktadır. Örneğin; platin komplekslerinin antitümör aktivite göstermesi [13], kobalt komplekslerinin oksijen ayrılması ve taşınması reaksiyonları için, oksijen taşıyıcı model olarak kullanılması [14,16], fenollerin [17] ve olefinlerin [18] oksidasyonu gibi katalitik reaksiyonlarda kullanılması, Mn ve Ru komplekslerinin suyun fotolizini katalizlediği [19], demir komplekslerinin katodik oksijen indirgenmesinde katalizör olarak kullanıldığı bilinmektedir [12]. Schiff bazı komplekslerinin geçiş metal iyonlarıyla yaptıkları komplekslerin bazı endüstriyel ve biyokimyasal olaylarda göstermiş oldukları katalitik aktivite de oldukça ilgi uyandırmıştır [20 ve 21]. Bu literatür bilgilerine göre, ligandın yapısı ve konformasyonu ile koordinasyon bileşiklerindeki merkez atomunun redoks potansiyellerinin bu tür bileşiklerin biyolojik aktivitelerini etkilediği görülmektedir. Bu gibi çalışmalar daha aktif komplekslerin sentezini veya doğal biyokoordinatif bileşiklerin davranışını anlamaya yardımcı olacaktır [1]. Bu çalışmada, hidroksiüre türevi Schiff bazı Cu, Cd, Zn komplekslerinin antimikrobiyal özellikleri çalışılmıştır.

## 2. ÇALIŞMANIN ÖNEMİ (RESEARCH SIGNIFICANCE)

Schiff bazlarının çeşitli türevleri ve bunların metal kompleksleri antineoplastik, antiviral, antimikrobiyal, antimalarial gibi biyolojik fonksiyonlarından dolayı kimya, biyoloji ve farmakoloji bilim dallarında büyük ilgi görmektedir. Bu bileşiklerin sahip oldukları biyolojik etkilerin değişimi sentezlenen bileşiğin yapısına, farklı süstitüentlerin konumuna ve komplekslerinde kullanılan metal atomunun özelliğine göre farklılaşmaktadır. Ayrıca ligandın konformasyonunun ve yapısının, koordinasyon bileşiklerindeki merkez atomunun redoks potansiyelini etkilediği de bildirilmektedir. Bu

çalışma; oldukça önemli biyolojik aktivitelere sahip olan hidroksiüre türevi Schiff bazı Cu, Cd, Zn komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri konusunda literatür bilgisine katkı sağlayacaktır.

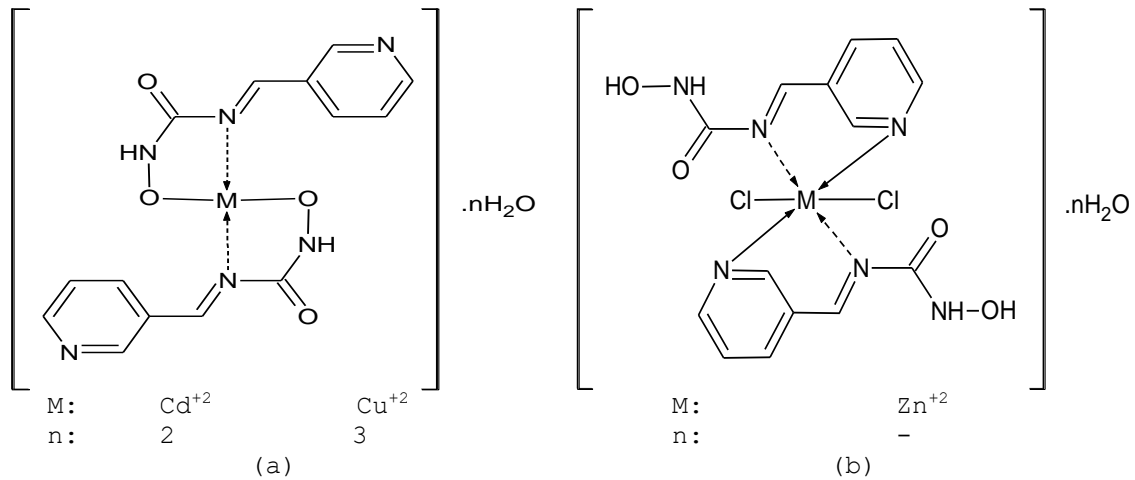
### 3. DENEYSEL YÖNTEM (EXPERIMENTAL METHOD)

#### 3.1. Antimikrobiyal Aktivite İle İlgili Çalışmalar (Studies Related to Antimicrobial Activity)

Bu çalışmada, kimyasalların mikroorganizmalara karşı Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu'nu (MIC) belirlemek amacıyla mikrodilüsyon broth yöntemi kullanıldı [22]. Çalışmada *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212) olmak üzere 2 gram pozitif bakteri, *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Escherichia coli* (ATCC 25922) olmak üzere 2 gram negatif bakteri ve *Candida albicans* (ATCC 10231) olmak üzere bir adet mantar mikroorganizmaları kullanıldı. Çalışmada Mueller Hinton Broth (MHB) besiyeri kullanılmış olup, kontrol çalışmalarında bakteriler için Gentamisin ve funguslar için Fluconazole pozitif kontrol olarak, DMSO ise negatif kontrol olarak tercih edildi. Test edilecek maddeler DMSO'da çözdürüldü. Çalışmada kullanılacak kompleksler için stok solüsyon 5000µM olarak hazırlandı. Hazırlanan solüsyondan, 0.48µM ile 125µM konsantrasyon aralığında olacak şekilde seyreltme işlemleri yapıldı. Mueller Hinton Broth (Accumix® AM1072) ve Saboraud Dekstroz Broth (Himedia ME033) besiyerleri kullanıldı [22]. Final inokulum oranı bakteriler için  $5 \times 10^5$  CFU/mL ve *Candida* için ise  $0.5-2.5 \times 10^3$  CFU/mL olarak ölçüldü [23 ve 24]. Çalışma 96 well-plate kullanılarak yapıldı. Platelere 37°C'de bakteriler için ve 35°C *Candida* için 16-24 saat inkube edildi. Daha sonra, 50µl 2mg/ml 2,3,5-Triphenyltetrazolium chloride (TTC) (Merck, Germany) ilave edildi. Bu karışım formazan'un kırmızı renginin oluşması için 37°C'de 2 saat bekletildi ve değerler MIC değeri olarak kabul edildi.

#### 3.2. Kullanılan Kimyasal Bileşikler (Chemical Compounds Used)

Çalışmalarda kullanılan hidroksiüre türevi Schiff bazları metal kompleksleri daha önce sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir [25 ve 26]. Komplekslerin sentezi sırasında oluşan liganın adı 1-hidroksi-3[E]piridin-3il metiliden]üre olmakla birlikte, ligan reaksiyon ortamında oluşup metal iyonları ile kompleksleşerek ürün vermektedir. Maddelerin yapısı aşağıdaki gibidir.



Şekil 1. Hidroksiüre türevi Schiff bazı kompleksinin yapısı [25 ve 26]  
(Figure 1. Structure of Hydroxyurea Schiff base derivative complexes)



#### 4. BULGULAR (FINDINGS)

Kimyasalların antimikrobiyal aktiviteleri Tablo 1'de görülmektedir. Örneklerin antimikrobiyal aktivite değerleri 100µg/ml veya daha düşük olduğunda önemli, 100<MIC≤625µg/ml aralığında orta derecede etkili ve MIC değeri 625µg/ml'den fazla olduğunda zayıf etkili olarak bildirilmektedir [27 ve 28]. Çalışmamıza göre denenen her 3 kompleks de tüm mikroorganizmalar üzerinde antimikrobiyal aktivite göstermiştir.

Tablo 1. Hidroksiüre schiff bazı metal komplekslerine ait antimikrobiyal değerlendirme sonuçları (µg/ml)  
(Table 1. Antimicrobial activity results of Hydroxyurea Schiff base metal complexes (µg/ml))

Madde Adı	E.coli	S.aureus	P.aeruginosa	E.faecalis	C.albicans
L-Cu (µg/ml)	6.9688	>55.75	>55.75	>55.75	>55.75
L-Cd (µg/ml)	7.5938	60.75	60.75	31.25	15.1875
L-Zn (µg/ml)	7.4531	>59.625	>59.625	>59.625	>59.625

#### 5. SONUÇLAR (CONCLUSION)

Schiff bazı (SB) türevleri antiviral, antineoplastik, antimalariyal, antifungal ve antibakteriyel özelliklerinden dolayı farmakolojide büyük ilgi görmektedir [29]. Bu araştırmada, Hidroksiüre türevi Schiff bazı metal komplekslerinin çeşitli mikroorganizmalar üzerine etkisi çalışıldı. Bir çalışmada, hidroksiüre ve salisilaldehitden, N-hidroksi-N'-salisiliden-üre Schiff bazının bakır (II) kompleksi sentezlenmiştir. Sentezlenen serbest ligand ve bakır kompleksinin bazı bakteri türlerine karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir ve sonuçta ligand ve kompleksin mikroorganizmalara karşı yüksek engelleyici aktivite gösterdiği belirtilmiştir [30]. Schiff bazından türetilen p-hidroksifenilamin ve o-hidroksifenilamin ligandları ve bunların Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II), metalleriyle komplekslerinin bazı bakteri ve mantar türlerine karşı antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Sonuçta metal komplekslerin organik ligandlardan daha fazla sayıdaki bakteri türüne karşı antibakteriyel etki gösterdiği belirtilmiştir [31].

Sülfonamid içeren Schiff bazının selenyum(IV) ve Te(IV) komplekslerinin farmakolojik çalışmalar sonunda biyolojik aktiviteyi artırdığı belirlenmiştir [32]. Yaptığımız bir *in vitro* çalışmada hidroksiüre Schiff bazı metal kompleksleri (L-Cu, L-Cd, L-Zn) kolon kanser hücrelerini öldürmüştür. Bu maddelerin her biri cisplatin ile kıyaslandığında etkili bir aktivite gösterdiği belirlenmiştir. *In vivo* denemede ise hidroksiüre Schiff bazı metal komplekslerinin (L-Cd, L-Zn ve L-Cu) cisplatinin aksine denek hayvanlarının kolonlarında kanser belirtilerini artırdığı (hafif displazi, şiddetli displazi, kötü huylu tümöral lezyon, makroskobik kitle sayısı) dolayısıyla verilen dozlarda tümör oluşumunu şiddetlendirdiği görülmüştür. Bu konuda daha detaylı çalışmaların yapılması gerektiği kanısına varılmıştır [33]. Bu çalışmada, Tablo 1'e bakıldığında antimikrobiyal aktivitesi çalışılan Hidroksiüre Schiff bazı türevi metal komplekslerinin mikroorganizmalar üzerinde etkili olduğu görülmektedir. Komplekslerin MIC değerlerinin 6.9688 ile >60.75 µg/mL arasında olduğu görülmektedir. Özellikle L-Cd kompleksinin L-Cu ve L-Zn komplekslerine göre daha fazla aktivite sergilediği anlaşılmaktadır. Kadmiyum (Cd) zehirli bir ağır metaldir. Yapılan başka bir çalışmada, makrosiklik Schiff bazı Cd (II) kompleksi sentezlenmiş ve antibakteriyel özellikleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlarda bu kompleksin standartlardan daha fazla antibakteriyel aktivite sergilediği gözlenmiştir [34].



Kadmiyum (Cd), akut zehirlenme sonrası akciğer, karaciğer, böbrek ve testisleri hedef alan ve uzun süre maruz kaldıktan sonra nefrotoksisite, immüno-toksisite, osteotoksisite ve tümörlere neden olan toksik bir metaldir [35]. Bu özellik merkez atomunun sahip olduğu özelliklerin, kompleksin gösterdiği etkiyi önemli derecede değiştirmiş olabileceği şeklinde açıklanabilir. Hidroksiüre türevi Schiff bazı metal komplekslerinin araştırılan birçok farmakolojik özelliklerine ilave olarak araştırılan bu parametreler literatür bilgisine katkıda bulunacaktır.

#### **TEŞEKKÜR (ACKNOWLEDGMENT)**

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (FÜBAP) tarafından F.F.15.05 nolu proje ile desteklenmiştir.

#### **KAYNAKLAR (REFERENCES)**

- [1] Durackova, Z., Mendiola, M.A., Sevilla, M.T., and Valent, A., (1999). Thiohydrazone Copper (II) Complexes. The Relationship Between Redox Properties and Superoxide Dismutase Mimetic Activity. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*: 48, 109-116.
- [2] Liberta, A.E. and West, D.X., (1992). Antifungal and Antitumor Activity of Heterocyclic Thiosemicarbazones and Their Metal Complexes. *Biometals*: 5, 121-126.
- [3] Fioravanti, R., Biava, M., Donnarumma, S., Porretta G.C., Simonetti, N., Villa, A., Porta-Puglia, A., Deiddo, D., Maullo, C., and Pompei, R., (1996). Synthesis and Microbiological Evaluations of (N-heteroaryl) Arylmethanamines and Their Schiff Bases. *IL Far*: 51, 643-652.
- [4] Yang, Z.Y., Yang, R.D., Li, F.S., and Yu, K.B., (2000). Crystal Structure and Antitumor Activity of some Rare Earth Metal Complexes With SchiffBase. *Polyhedron*: 19, 2599-2604.
- [5] Das, A., Trousdale, M.D., Ren, S., and Lien, E.J., (1999). Inhibition of Herpes Simplex Virus Type 1 and Adenovirus Type 5 by Heterocyclic Schiff Bases of Aminohydroxyguanidine Tosylate. *Antiviral Research*: 44, 201-208.
- [6] Sur, B., Chatterjee, S.P., Sur, P., Maity, T., and Roychoudhury, S., (1990). Studies on the Antineoplasticity of Schiff Bases Containing 5-nitrofurane and Pyrimidine. *Oncology*: 47, 433-438.
- [7] Pires dos Santos, M.L., Alairo, A.F., Mangrich, A.S., and Ferreira, A.M.C., (1998). Antioxidant and Pro-oxidant Properties of some di-Schiff Base copper(II) Complexes. *J. of Inorg. Biochem*: 71, 71-78.
- [8] Cory, J.G., Cory, A.H., Rappa, G., Lorico, A., Liu, M.C., Lin, T.S., and Sartorelli, A.C., (1995). Structure-function Relationships for a New Series of Pyridine-2-carboxaldehyde Thiosemicarbazones on Ribonucleotide Reductase Activity and Tumor Cell Growth in Culture and in Vivo: *Adv. Enz. Regul*: 35, 55-68.
- [9] Cory, J.G., Carter, G.L., Bacon, P.E., Tang, A., and Lien, E.J., (1985). Inhibition of Ribonucleotide Reductase and L1210 Cell Growth by N-hydroxy-N'-aminoguanidine Derivatives. *Biochem. Pharmacol*: 34, 2645-2650.
- [10] Huili, C. and Chang, T.C., (1990). Studies on the Thermotropic Liquid Crystalline Polymer. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*: 28, 3625-3638
- [11] Huili, C. and Chang, T.C., (1991). Studies on the Thermotropic Liquid Crystalline Polymer. *Eur. Polym. J.*: 27, 35-39.
- [12] Gaber, M. and Issa, R.M., (1989). Studies of Ti(IV) and Zr(IV) Chelates with N2O2; Schiff Bases of 2-hydroxy-1-naphthaldehyde



- with Aromatic Diamines. *Therm. Acta*:155, 309-316.
- [13] Reddy, K.H. and Lingappa, Y., (1994). Synthesis and Characterization of Copper (ii) Complexes of Physiologically Active Tridentate Schiff-Bases. *Indian J. of Chemistry*: 33, 919-923.
- [14] Kuduk, J., (1994). New Platinum (II) Complexes with Schiff Base Ligands. *Tran. Met. Chem*: 19, 296-298.
- [15] Chen, D., Martell, A.E., and Sun, Y., (1989). New Synthetic Cobalt Schiff Base Complexes as Oxygen Carriers. *Inorg. Chem*:28, 2647-2652.
- [16] Isse, A.A., Gennaro, A., and Vianello, E., (1991). Electrochemical Reduction of Carbon Dioxide Catalyzed by  $[\text{Co}^{\text{I}}(\text{salophen})\text{Li}]$ . *J. Mol. Catal*:70, 197-208.
- [17] Felicio, R.C., Cavalheiro, E.T.G., and Dockal, E.R., (2001). Preparation, Characterization and Thermogravimetric Studies of  $[\text{N},\text{N}'\text{-cis-1,2-cyclohexylenebis}(\text{salicylideneaminato})]\text{cobalt}(\text{II})$  and  $[\text{N},\text{N}'\text{-(}\pm\text{)-trans-1,2-cyclo-hexylene bis}(\text{salicylideneaminato})]\text{cobalt}(\text{II})$ . *Polyhedron*: 20, 261-268.
- [18] Eichhorn, E., Reicker, A., Speiser, B., and Stahl, H., (1997). Electrochemistry of Oxygenation Catalysts. 3.(1) Thermodynamic Characterization of Electron Transfer and Solvent Exchange Reactions of  $\text{Co}(\text{salen})/[\text{Co}(\text{salen})]^+$  in DMF, Pyridine, and Their Mixtures. *Inorg. Chem*: 36, 3307-3317.
- [19] Salman, S.R., Farrant, R.D., and Lindon, J.C., (1991). Studies of Tautomerism in 2-Hydroxynaphthaldehyde Schiff Bases by Multinuclear Magnetic Resonance. *Spect. Letters: An International Journal for Rapid Communication*: 24, 1071-1078.
- [20] Xu, D., Chen, B., Chen K., Chen C., Miki, K., and Kasai, N., (1989). The Molecular Structure of a Schiff Base Complex,  $[\text{N},\text{N}'\text{-Ethylenebis}(1\text{-phenyl-2-minolbutanonato})]\text{acetonitrile}$  manganese(III) Perchlorate. *Bull. Chem. Soc. Jpn*: 62, 2384-2386.
- [21] Wu, Z.Y., Xu, D.J., and Feng, Z.X., (2001). Synthesis and Catalytic Properties of a Ni(II) complex with tetraglycol aldehyde bis(methionine) Schiff base. *Polyhedron*: 20, 281-284.
- [22] Eloff, J.N. (1998). A Sensitive and Quick Microplate Method to Determine the Minimal Inhibitory Concentration of Plant Extracts for Bacteria. *Planta Med*: 64, 711-713.
- [23] CLSI, (2012). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, Approved Standard, 9th ed., CLSI document M07-A9. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA.
- [24] CLSI, (2002). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Suscept- ibility Testing of Yeasts, Approved Standard, 2nd ed., NCCLS document M27- A2. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087- 1898, USA.
- [25] Adiguzel, R., Esener, H., Ergin, Z., Aktan, E., Turan, N., and Sekerci, M., (2011). Synthesis and Characterization of Novel Ni(II), Cu(II) and Cd(II) Complexes of 4-(2-clorphenylazo)-1hpyrazole-3,5-diamine. *Asian J Chem*: 23, 1846-1850.
- [26] Esener, H. Adiguzel, R. Ergin, Z. Aktan, E. Turan, N. and Sekerci, M., (2011). Synthesis and Characterization of Novel Mn(II), Co(III), Ni(II) and Cd(II) Complexes from 4-(2-nitrophenylazo)-1H-pryazole-3,5diamine. *Advanced Sci Let*: 4, 3669-3675.



- 
- [27] Kuete, V., (2010). Potential of Cameroonian Plants and Derived Products Against Microbial Infections: A Review. *Planta Med.* 76 1479-1491.
- [28] Awouafack, M.D., McGaw, L.J., Gottfried, S., Mbouangouere R., Tane, P., Spiteller, M., and Eloff, J.N. (2013). Antimicrobial Activity and Cytotoxicity of the Ethanol Extract, Fractions and Eight Compounds Isolated from *Eriosema Robustum* (Faba-ceae). *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13, 289. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-289>.
- [29] Liberta, A.E. and West, D.X. (1992). Antifungal and Antitumour Activity of Heterocyclic Thiosemicarbazones and Their Metal Complexes. *Biometals*: 5, 121-126.
- [30] Tantar, G. Poita, A. Bibire, N. (2017). Synthesis and Biological Evaluation of a New Schiff Bases and Its Cu (II) Complex. *Revista de Chimie*: 68(3), 586-588.
- [31] Mohamed, G.G., (2006). Synthesis, Characterization and Biological Activity of Bis(phenylimine) Schiff Base Ligands and Their Metal Complexes. *Spect. Acta: Mol. and Biomol. Spect.*:64, 188-195.
- [32] Rudzinski, W.E., Aminabhavi, T.M., Birada, N.S., and Patil, C.S., (1982). Biologically Active Sulfonamide Schiff Base Complexes of Selenium (IV) and Tellurium (IV). *Inorg. Chim. Acta*:67, 177-182.
- [33] Telçeken, H., (2017). Hidroksiüre Türevi Schiff Bazı Metal Komplekslerinin in Vivo ve in Vitro Antitümör Özelliklerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi.
- [34] Keypour, H., Mahmoudabadi, M., and e.g., (2018). Cadmium (II) Macrocyclic Schiff-base Complexes Containing Piperazine Moiety: Synthesis, Spectroscopic, X-ray Structure, Theoretical and Antibacterial Studies. *J. Of Mol. Structure*:1155, 196-204.
- [35] Liu, J., Qu, W., and Kadiiska, M.B., (2009). Role of Oxidative Stress in Cadmium Toxicity and Carcinogenesis. *Toxicology and Applied Pharmacology*:238, 209-214.