تحضير وتشخيص معقدات جديدة لقواعد شف مشتقة من عقاري Benzocaine و Isoniazid مع أيونات الفلزات Hg^{+2}, Cd^{+2} وتقييم فعاليتها الحيوية

صفاء عبد الرحمن السامرائي* ملاذ خلف رشيد** بكر اسماعيل جاسم*

*قسم الكيمياء. كلية التربية. جامعة سامراء **قسم الكيمياء. كلية التربية للبنات. جامعة تكريت

الخلاصة

حضرت معقدات جديدة لفلزي Hg^{+2}, Cd^{+2} من قواعد شف مشتقة من عقاري Benzocaine و Isoniazid وبنسبة مولية (1:2) ليكند : فلز، وشُخصت المركبات المحضرة بواسطة الطرق الطيفية والفيزيائية (طيف الأشعة تحت الحمراء وطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون والتحليل الدقيق للعناصر والتوصيل المولاري)، إذ وجد أنّ تفاعل الليكند المشتق من عقار Benzocaine مع ملحي الفلزين Hg^{+2}, Cd^{+2} يكوّن معقدات رباعية التناسق، أما الليكند المشتق من عقار Isoniazid يكوّن معقدات سداسية التناسق، كما جرى تقييم الفعالية الحيوية للمركبات المحضرة ضد نوعين من البكتريا *E.Coli, S.aureus* إذ أظهرت معظم المعقدات فعالية مضادة للبكتريا.

الكلمات المفتاحية: قواعد شف، معقدات، الكادميوم، الزئبق، الفعالية الحيوية.

Synthesis and Characterization of New Complexes of Schiff Bases Derived From two Drugs "Benzocaine and Isoniazid" with Metal Ions Hg^{+2}, Cd^{+2}, and Evaluation their Biological Activity

Safaa A. Al-Samarrai* **Malath Kh. Rasheed**** **Bakr. I. Jasem***

*Department of Chemistry. College of Education. Samarra' University

**Department of Chemistry. College of Education for women. Tikrit University

Received : 14 January 2016 ;Accepted : 29 February 2016

تحضير وتشخيص معقدات جديدة لقواعد شف مشتقة من عقاري Benzocaine و Isoniazid مع أيونات الفلزات Cd^{+2}, Hg^{+2} وتقييم فعاليتها الحيوية

صفاء عبد الرحمن السامرائي ملاذ خلف رشيد بكر اسماعيل جاسم

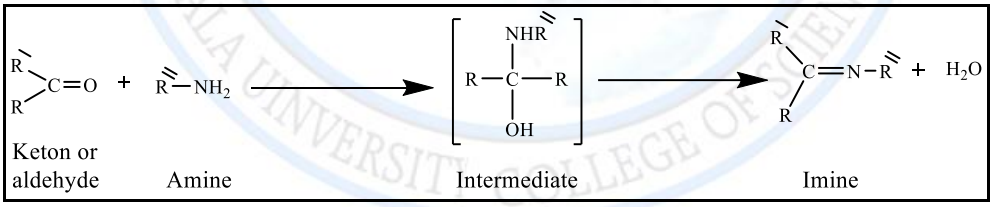
Abstract

A new transition metal complexes of Hg^{+2}, Cd^{+2} of Schiff bases derived of two drugs "Benzocaine, Isoniazid" were synthesized with molarity ratio (1:2) M:L. The synthesized compounds were characterized by physical and spectroscopic measurements (IR spectrum and proton NMR spectrum, elemental analysis C.H.N, Molar conductivity). The complexes which synthesized by reaction the derived ligand of Benzocaine with metal salts formed tetra-coordinate complexes and the derived ligand of Isoniazid with metal salts formed hexa-coordinate complexes. The Biological activity were evaluated for synthesized compounds against two types of bacteria *E.Coli* and *S.aureus*, most of complexes shown anti-bacterial activity.

Keywords: Schiff bases, Complexes, Cadmium, Mercury, Biological activity

المقدمة

تعرف قواعد شف بأسماء مختلفة مثل الإيمينات (Imines) والآزوميثينات (Azomethines) والأنيلات (Anils)[1]، وتحضر بصورة عامة من تفاعل الامينات الأولية مع الألديهايدات أو الكيتونات وكما في الشكل الآتي:



الشكل (I) تحضير قواعد شف من الألديهايدات أو الكيتونات مع الأمينات الأولية

تتميز قواعد شف المحضرة من تفاعل الأمينات او الأحماض الأمينية الأليفاتية أو الأروماتية مع الألديهايدات الأروماتية باستقرار حراري عالٍ نوعاً ما، وهي ملونة حسب طبيعة المجموعات المكونة لها[2]. وتتميز قواعد شف ايضاً بأن لها القدرة على تكوين أواصر هيدروجينية ضمنية (Intramolecular hydrogen bonding)، تتكون تلك الأواصر بين المزدوج الالكتروني لمجموعة الآزوميثين ومجموعة الهيدروكسيل او المجموعات التي لها القابلية على تكوين الآصرة

الهيدروجينية الضمنية في الموقع أورثو على جزء حلقة البنزين[3]، كما بينت الدراسات أنّ قواعد شف المشتقة من 2-هيدروكسي بنزالديهايد تعاني نوعاً من التحور (Toutomersim) من نوع (Enol-keto) بسبب التآصر الهيدروجيني الضمني (Intramolecular hydrogen) ومن ثم انتقال الهيدروجين (Proton transfer) من المجموعة الفينولية إلى ذرة نتروجين مجموعة الازوميثين[4]، كذلك بينت الدراسات أنّ مجموعة الأزوميثين (-C=N-) تكون مجموعة واهبة ومكتسبة للالكترونات (Doner-acceptor) وتعد مستقبلة من خلال الاوربتال π للآصرة المزدوجة، وواهبة من خلال مزدوج الالكترونات غير التآصرية لذرة النتروجين لهذه المجموعة[5].

يعود الاهتمام الكبير من قبل الباحثين لمعقدات قواعد شف إلى حقيقة كون ارتباط الفلز بقواعد شف يزيد من نشاطها وفعاليتها، حيث تتمتع قواعد شف بأنشطة حيوية واسعة يشمل نشاطها المضاد للفطريات والجراثيم والإلتهابات والفايروسات، وبالتالي فإنّ معقدات قواعد شف تمتاز بفعاليتها الحيوية أعلى من الليكندات المكونة لهذه المعقدات[6]، كما تُظهر العديد من معقدات قواعد شف أنشطة تحفيزية مميزة في تطبيقات صناعية مثل عمليات الإيبوأكسدة وعمليتي الأكسدة والإختزال كما يمكن أنّ تكون بمثابة مواد ضوئية فعالة ومواد بصرية[7].

الجزء العملي

تم استخدام 4-aminobenzoate ethyl و isonicotinic acid hydrazide كمركبات أمينية أولية، 4-ChloroBenzaldehyde كمركب اليديهايدي، $CdCl_2.H_2O$, $HgCl_2$ كأملاح للفلزات الانتقالية، بالإضافة إلى المذيبات Ethanol, DMSO، جميع هذه المركبات والمذيبات استخدمت بدون إجراء عملية تنقية لها، استخدم جهاز طيف الأشعة تحت الحمراء (Shimadzu FT-IR 8300) ذو مدى $4000\text{-}400\ cm^{-1}$ باستخدام أقراص KBr، جهاز تحليل العناصر (C.H.N) (Eurovector EA 3000 A Italy)، جهاز طيف الرنين النووي المغناطيسي ^{1}H.NMR (Bruker Ultra Shild 300MHz) باستعمال (DMSO) كمذيب، جهاز التوصيلية المولارية (JP SELECTA S.A. Conductivity meter 'CD-2005') باستعمال (DMSO) كمذيب، جهاز قياس درجة الانصهار Digital Stuart-Advanced SMP30.

- **تحضير الليكندات**

حُضرت قاعدتي شف (L1: Ethyl 4-((4-chlorobenzylidene)amino)benzoate) و (L2: N'-(4-chlorobenzylidene)isonicotinohydrazide) من إذابة (0.01mole) من عقاري (1.65g) (Benzocaine) و (1.37g) (Isoniazid) في (15ml) من الإيثانول المطلق ثم أضيف اليه (0.01mole) من 4-ChloroBenzaldehyde في (10ml) من الإيثانول المطلق بعدها أضيفت (4-5drops) من حامض الخليك الثلجي إلى

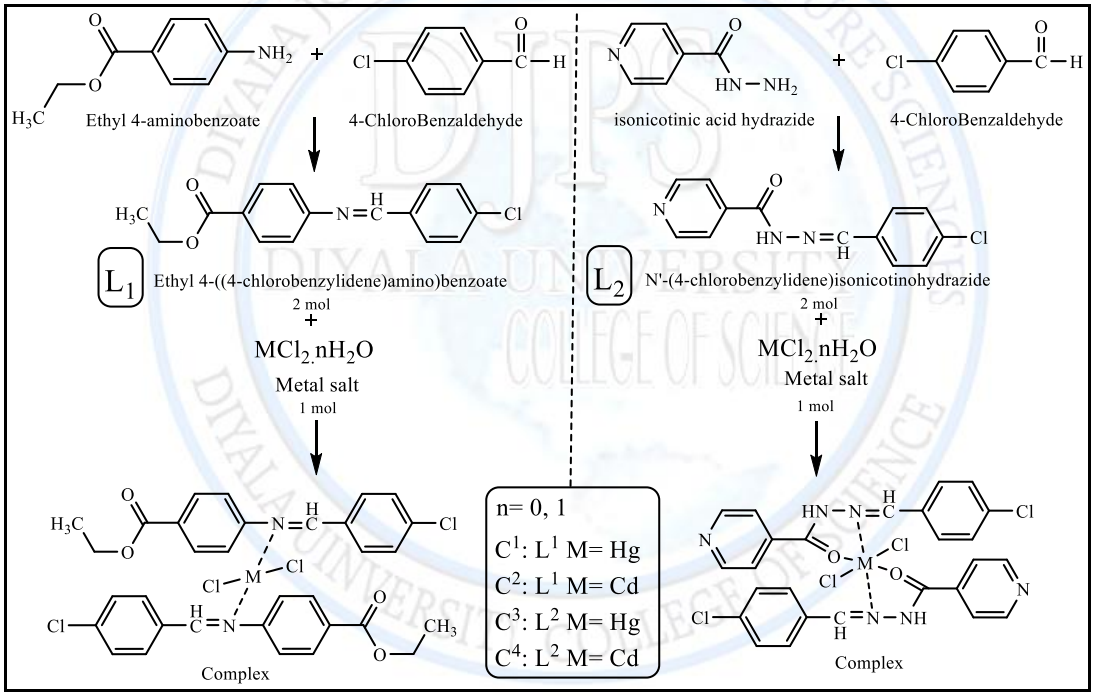
تحضير وتشخيص معقدات جديدة لقواعد شف مشتقة من عقاري Benzocaine و Isoniazid مع أيونات الفلزات Cd^{+2}, Hg^{+2} وتقييم فعاليتها الحيوية

صفاء عبد الرحمن السامرائي ملاذ خلف رشيد بكر اسماعيل جاسم

المزيج تدريجياً، ثم صعد المزيج مع التحريك لمدة (4-5h) بُرّد المزيج ليتكون الراسب، رشح الراسب وجفف واعديت بلورته بواسطة الإيثانول المطلق[8].

- **تحضير المعقدات**

حُضرت المعقدات C^1 و C^2 و C^3 و C^4 من إذابة (0.0005mole) من أملاح الأيونات الفلزية في (5ml) من الإيثانول المطلق ثم أضيف إليه بالتدريج مع التحريك 0.001mole من L^1 او L^2 المذاب في (15ml) من الإيثانول الساخن، صعد المزيج مع التحريك لمدة (4h)، بعدها ترك ليترسب، ثم جمع الراسب وغُسل بالإيثانول وجُفف ليتم الحصول على راسب ذي درجة انصهار موضحة في الجدول[9].



الشكل (II) تحضير الليكندات والمعقدات

النتائج والمناقشة

شخصت الليكندات المحضرة ومعقداتها بواسطة التحليل الدقيق للعناصر، طيف الأشعة تحت الحمراء، طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون، الموصلية المولارية، حضرت معقدات قواعد شف بنسبة مولية (1:2) (M:L).

أظهر التحليل الدقيق للعناصر (CHN) قيماً موضحة في الجدول (I) لكل من الليكندات والمعقدات المحضرة، كما قيست الموصلية المولارية للمعقدات المحضرة عند تركيز (10^{-3} مولاري) في محلول ثنائي مثيل سلفوكسيد (DMSO) عند درجة حرارة (25°C) وكانت نتائج الموصلية منخفضة جداً مما يشير إلى كون المعقدات المحضرة غير أيونية وأنّ ذرتي الكلور تتواجد داخل الكرة التناسقية وكما هو موضح في الجدول (II).

الجدول (I) التحليل الدقيق للعناصر وبعض الخواص الفيزيائية لليكندات والمعقدات المحضرة

Compounds	Color	MP °C	Yield %	Found (Cal.) %		
				C	H	N
L^1 ($C_{16}H_{14}ClNO_2$)	Yellow	104-106	74.9	66.48 (66.79)	5.00 (4.90)	4.59 (4.87)
$[Hg(L^1)_2Cl_2]$	Light Yellow	5-12231	59.45	45.13 (45.38)	3.54 (3.33)	3.10 (3.31)
$[Cd(L^1)_2Cl_2]$	White	119-121	92.6	50.51 (50.65)	3.79 (3.72)	3.54 (3.69)
L^2 ($C_{13}H_{10}ClN_3O$)	White	215-218	88	60.81 (60.13)	4.02 (3.88)	16.01 (16.18)
$[Hg(L^2)_2Cl_2]$	White	233-235	47.8	40.21 (39.49)	2.43 (2.55)	10.88 (10.63)
$[Cd(L^2)_2Cl_2]$	Light Yellow	357-360*	91.8	44.13 (44.44)	3.06 (2.87)	11.93 (11.96)

* Decomposition

الجدول (II) قيم الموصلية الكهربائية المولارية للمعقدات المحضرة

Complexes	Λ_m (Ohm^{-1} Cm^2 $mole^{-1}$)
	DMSO
$[Hg(ECAB)_2Cl_2]$	0.005
$[Cd(ECAB)_2Cl_2]$	0.002
$[Hg(CINH)_2Cl_2]$	0.002
$[Cd(CINH)_2Cl_2]$	0.02

طيف الأشعة تحت الحمراء لليكندات المحضرة أظهر حزمة حادة عند الموقعين ($1624cm^{-1}$, $1612cm^{-1}$) تعود لآصرة ν(C=N) الإمتطاطية لليكندين (L^1, L^2) على التوالي، وحزمة حادة قوية عند الموقعين ($1705cm^{-1}$, $1672cm^{-1}$) تعود لآصرة ν(C=O)[10]، وعند مقارنة أطياف الأشعة تحت الحمراء لقواعد شف ومعقداتها يظهر حصول نزياح نحو ترددات أوطأ لحزمة امتصاص الآصرة ν(C=N) للمعقدات (C_1,C_2,C_3,C_4) عند المواقع ($1615cm^{-1}$, $1611cm^{-1}$, $1606cm^{-1}$, $1604cm^{-1}$) على التوالي، وانزياح نحو ترددات أوطأ لحزمة امتصاص الآصرة ν(C=O) للمعقدات (C_3,C_4) عند المواقع ($1705cm^{-1}$, $1672cm^{-1}$) على التوالي، كل ذلك يؤكد حصول تناسق عن طريق ذرة النيتروجين لمجموعة الآزوميثين في المركبين (C_1,C_2) وتناسق عن طريق ذرتي النيتروجين لمجموعة الآزوميثين والأوكسجين الأمايدية في المركبين (C_3,C_4)، كما أظهرت أطياف الأشعة تحت الحمراء للمعقدات حزمة امتصاص تعود للآصرة ν(M-N) للمركبات (C_1,C_2,C_3,C_4) عند المواقع ($466cm^{-1}$, $420cm^{-1}$, $437cm^{-1}$, $434cm^{-1}$) على التوالي، وحزمة امتصاص تعود للآصرة ν(M-O) للمركبات (C_3,C_4) عند المواقع ($496cm^{-1}$, $492cm^{-1}$) على التوالي، وكما موضح في الجدول (III)[12,11] والاشكال (III), (IV).

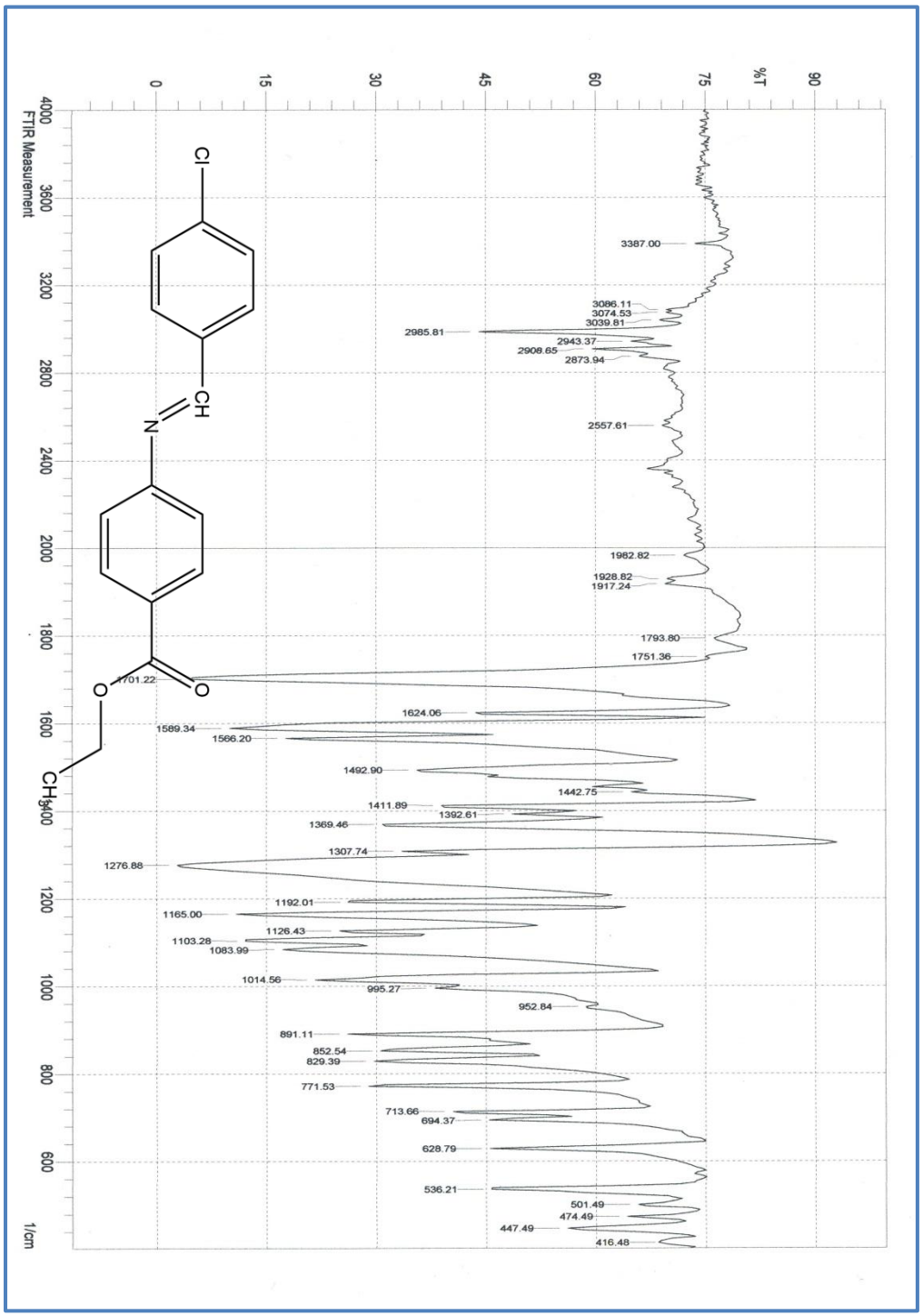
الجدول (III) أطياف الأشعة تحت الحمراء لليكندات والمعقدات المحضرة

Compounds	ν(C=N) azo	ν(C=O)	ν(N-N)	ν(C-O-C)	ν(C=C)	ν(N-H)	ν(M-N)	ν(M-O)
L^1 ECAB	1624m	1705s	-	1276s	1589s	-	-	-
$[Hg(ECAB)_2Cl_2]$	1615m	1705s	-	1265s	1589s	-	434w	-
$[Cd(ECAB)_2Cl_2]$	1611m	1705s	-	1258s	1588s	-	437w	-
L^2 CINH	1612m	1672s	991w	-	1597m	3170m	-	-
$[Hg(CINH)_2Cl_2]$	1606m	1654s	968w	-	1593m	3180m	420w	492w
$[Cd(CINH)_2Cl_2]$	1604m	1660s	966w	-	1596m	3194m	466w	496w

s: strong / m: medium / w: weak

تحضير وتشخيص معقدات جديدة لقواعد شف مشتقة من عقاري Benzocaine و Isoniazid مع أيونات الفلزات Cd^{+2}, Hg^{+2} وتقييم فعاليتها الحيوية

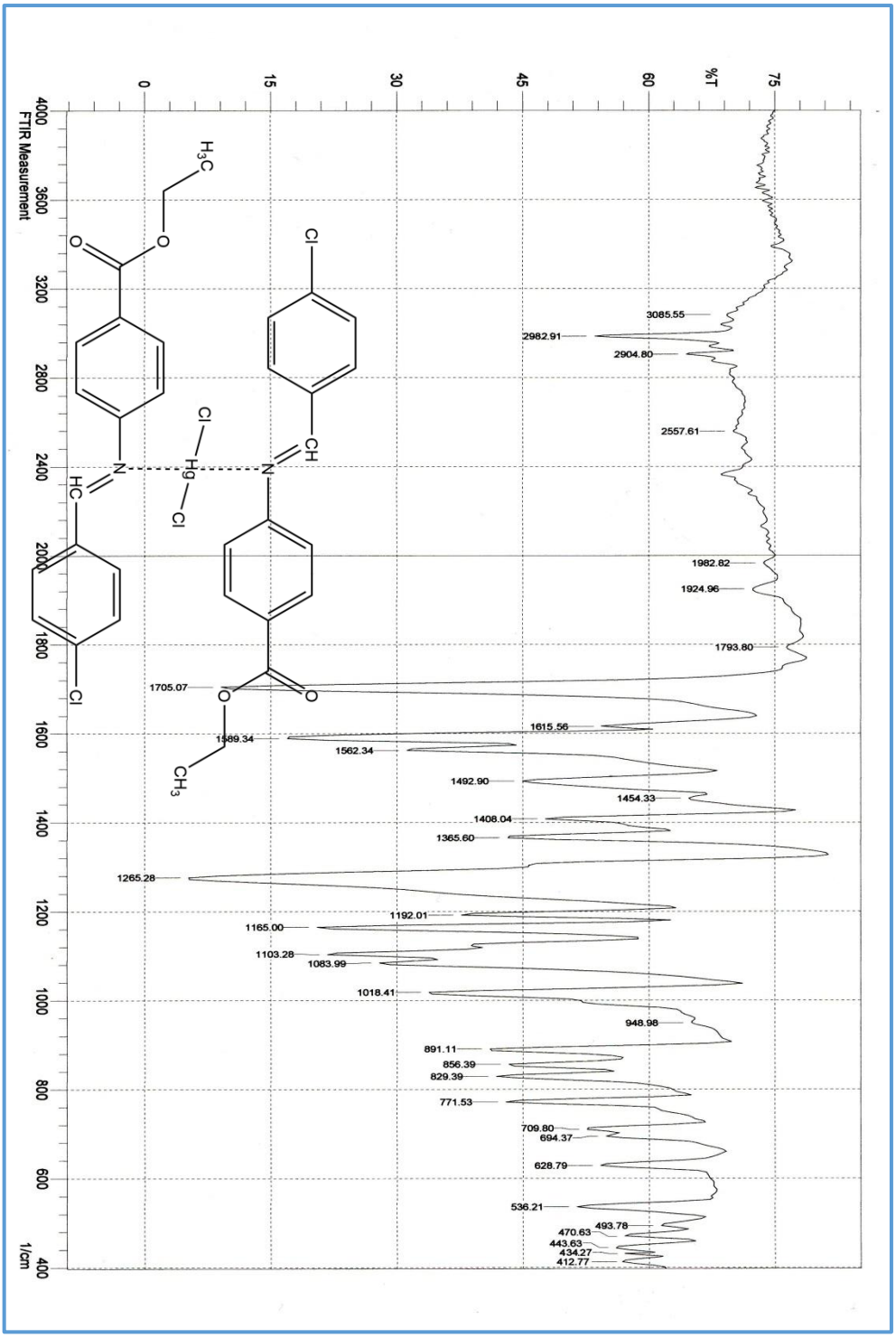
صفاء عبد الرحمن السامرائي ملاذ خلف رشيد بكر اسماعيل جاسم



الشكل (III) طيف الأشعة تحت الحمراء لليكند (L^1)

تحضير وتشخيص معقدات جديدة لقواعد شف مشتقة من عقاري Benzocaine و Isoniazid مع أيونات الفلزات Cd^{+2}, Hg^{+2} وتقييم فعاليتها الحيوية

صفاء عبد الرحمن السامرائي ملاذ خلف رشيد بكر اسماعيل جاسم



الشكل (IV) طيف الأشعة تحت الحمراء للمعقد (C^1)

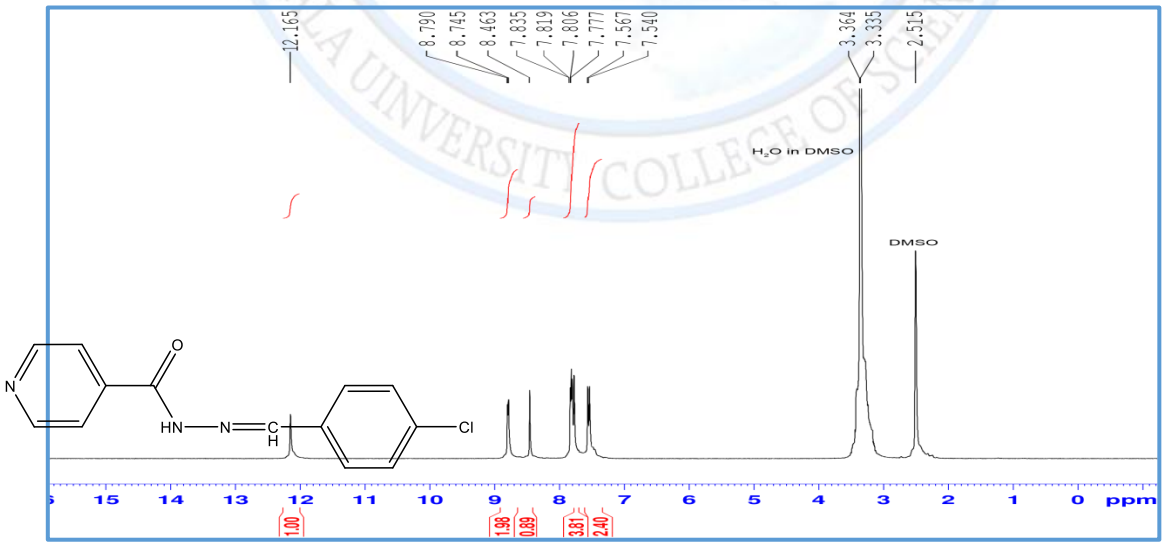
تحضير وتشخيص معقدات جديدة لقواعد شف مشتقة من عقاري Benzocaine و Isoniazid مع أيونات الفلزات Cd^{+2}, Hg^{+2} وتقييم فعاليتها الحيوية

صفاء عبد الرحمن السامرائي ملاذ خلف رشيد بكر اسماعيل جاسم

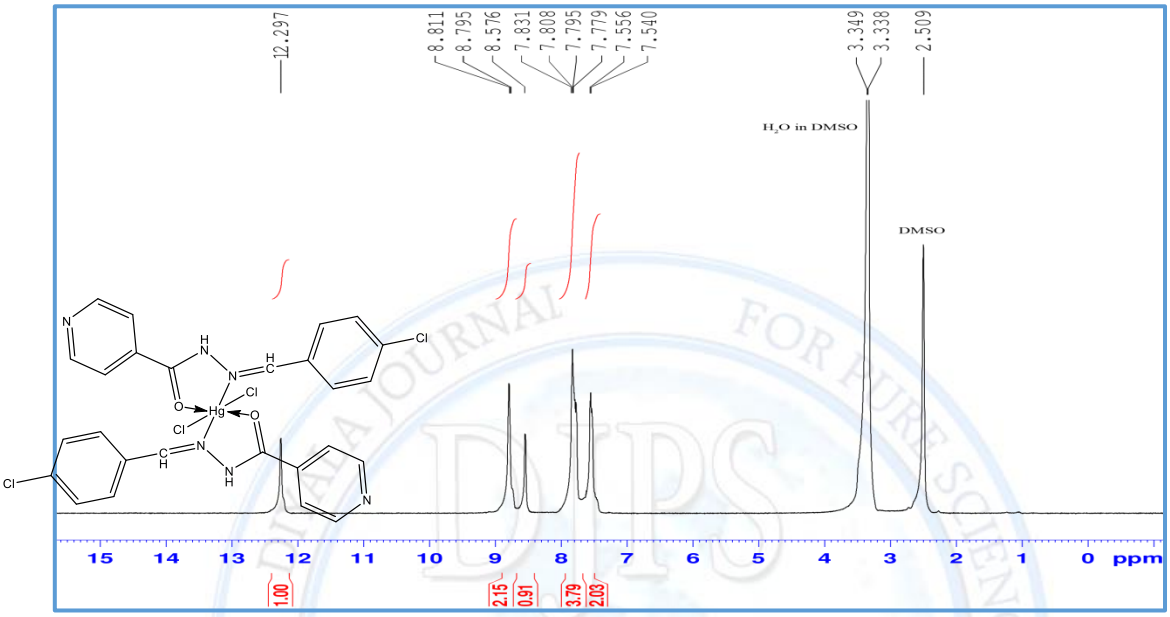
طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^{1}H.NMR في المذيب DMSO-d6 الموضحة قيمه للمركبات المحضرة في الجدول (IV) والاشكال (V), (VI)، حيث أظهر إشارة أحادية عند المواقع δH=(8.66, 8.46)ppm تعود للآصرة (-CH=N) في الليكندين (L^1, L^2) على التوالي[14,13]، وعند مقارنة أطياف الليكندات مع معقداتها يتبين حصول إزاحة كيميائية نحو مجال أوطأ (Downfield) (ترددات أعلى) نتيجة حصول تناسق بين ذرة النيتروجين لمجموعة الآزوميثين في المعقدات المحضرة حيث أظهر طيف المعقدات (C_1,C_2,C_3,C_4) إشارة أحادية عند المواقع δH=(8.79, 8.83, 8.57, 8.65)ppm على التوالي[15].

الجدول (IV) أطياف الرنين النووي المغناطيسي ^{1}H N.M.R لليكندات والمعقدات المحضرة

Compounds	(HC=N) *s, 1H*	(HN-N) *s, 1H*	(-CH_3) *t, 3H*	(-CH_2-) *m, 2H*	Aromatic-H *d, 2H - (d of d, 4H)*
L^1 ECAB	8.66	-	1.33	4.33	7.37, 7.63, (7.99)
[Hg(ECAB)$_2$Cl$_2$]	8.79	-	1.34	4.34	7.35, 7.64, (8.00)
[Cd(ECAB)$_2$Cl$_2$]	8.83	-	1.34	4.34	7.36, 7.62, (8.00)
L^2 CINH	8.46	12.16	-	-	7.56, (7.81), 8.79
[Hg(CINH)$_2$Cl$_2$]	8.57	12.29	-	-	7.55, (7.80), 8.79
[Cd(CINH)$_2$Cl$_2$]	8.65	12.33	-	-	7.55, (7.82), 8.79



الشكل (V) طيف الرنين النووي المغناطيسي ^{1}H N.M.R لليكند (L^2)



الشكل (VI) طيف الرنين النووي المغناطيسي ^1H N.M.R للمعقد (C^3)

تقييم الفعالية الحيوية

أجريت الدراسة الحيوية لقواعد شف ومعقداتها ضد نوعين من البكتريا Escherichia coli, Staphylococcus aureus، قيست فعالية المركبات المحضرة بتراكيز (5, 10, 15µg/ml) في (DMSO) باستخدام طريقة الانتشار في الحفر (Agar-well diffusion method)، حيث صب (1.5ml) من عزلات البكتريا المستعملة المنشطة في الوسط المغذي في دورق مخروطي يحتوي على (250ml) من الوسط الزرعي بحالته السائلة عند درجة حرارة (40˚C) ثم حُرك بشكل جيد لضمان التلويث بشكل كامل، وصب في أطباق بتري بكمية (18ml) لكل طبق وترك ليتصلب بدرجة حرارة الغرفة، بعد التصلب تم عمل حفر في الأطباق بطريقة Cylinder metric method بوساطة الثاقب الفليني Cork borer، إذ تم وضع (5, 10, 15µg/ml) من المضاد الحياتي القياسي في كل حفرة من الحفر ويقابلها نفس الكمية من المركب المحضر في الحفرة المقابلة، وتم حضن الاطباق في الحاضنة تحت درجة حرارة (37˚C) لمدة (24h) بالنسبة للبكتريا، وتم قياس أقطار مناطق تثبيط النمو الميكروبي بوساطة جهاز Zone reader[16]، ووجد أنّ الليكندات أظهرت فعالية صفر وضعيفة تجاه البكتريا المستخدمة وأنّ لمعظم المعقدات فعالية عالية، يعود ذلك إلى أنّ تناسق الفلزات الايونية مع الليكندات يزيد من فعالية التثبيط ضد البكتريا إذ أنّ المعقد الناتج يكون غير قطبي وبذلك يكون أكثر نفاذاً خلال الطبقات

الدهنية لغلاف الكائنات الحية الدقيقة وبالتالي الدخول إلى الخلية البكتيرية وتدميرها[17]، بالإضافة إلى أنّ للفلزات الانتقالية تأثير تثبيطي مضاد للأحياء المجهرية[18]، والجدول (V) يوضح قيم الفعالية التثبيطية للمركبات المحضرة.

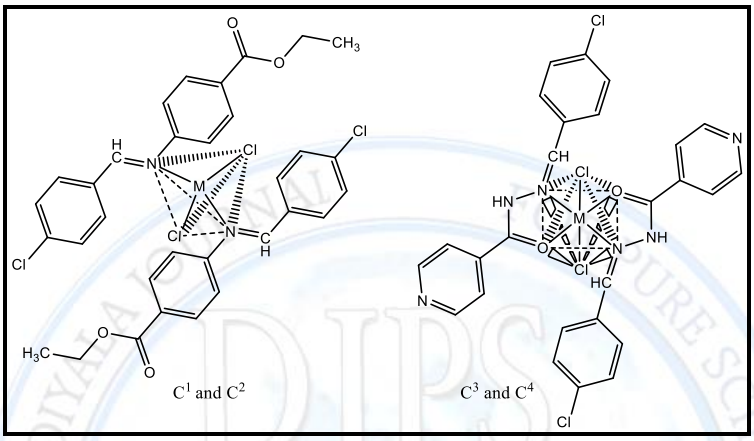
الجدول (V) الفعالية التثبيطية للمركبات المحضرة المقاسة بـ mm

Compounds	Conc.	E. Coli	S. aureus
L^1 ECAB	5ml/ml	0	6.5
	10ml/ml	0	8
	15ml/ml	0	10
$[Hg(ECAB)_2Cl_2]$	5ml/ml	10	0
	10ml/ml	12	10
	15ml/ml	16	15
$[Cd(ECAB)_2Cl_2]$	5ml/ml	0	14.5
	10ml/ml	0	16
	15ml/ml	10	17
L^2 CINH	5ml/ml	0	0
	10ml/ml	0	0
	15ml/ml	0	0
$[Hg(CINH)_2Cl_2]$	5ml/ml	14	17
	10ml/ml	17	18
	15ml/ml	22	22
$[Cd(CINH)_2Cl_2]$	5ml/ml	15.6	15
	10ml/ml	17.5	16
	15ml/ml	20	18

الاستنتاجات

المعقدين (C^1, C^2) المحضرين من تفاعل الليكند (L^1) مع ملحي الفلزين Cd^{+2}, Hg^{+2} وبنسبة (1:2)، يتناسق الليكند المحضر بواسطة ذرة النيتروجين لمجموعة الآزوميثين مع الذرة الفلزية ليعطي الشكل (رباعي السطوح) مع ذرتي الكلور المتواجدة داخل الكرة التناسقية، الشكل (VII). المعقدين (C^3, C^4) المحضرين من تفاعل الليكند (L^2) مع ملحي الفلزين Cd^{+2}, Hg^{+2} وبنسبة (1:2)، يتناسق الليكند المحضر بواسطة ذرة النيتروجين لمجموعة الآزوميثين وذرة الأوكسجين لمجموعة الأمايد مع الذرة الفلزية ليعطي الشكل (ثماني السطوح) مع ذرتي الكلور المتواجدة داخل الكرة التناسقية، الشكل (VII).

يتضح من خلال الدراسة الحيوية أنّ للمعقدات المحضرة فعالية عالية مضادة للبكتريا وأنّ لها القدرة على تثبيط نمو البكتريا Escherichia Coli, Staphylococcus aureus، كما أنّ للمعقدات فعالية حيوية أعلى من الليكند الأصلي بشكل واضح.



الشكل (VII) الهيئة الفراغية للمعقدات المحضرة

المصادر

1. Patai, S. 1970. The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond (Chemistry of Functional Groups). Wiley-Interscience: New York.
2. Sengupta, A. K. and Hajela, K. 1981. synthesis and biological-activity of some new n5-arylamino-1, 3, 4-thiadiazol-2-yl thioacetyl-n1'-benzylidene hydrazines. J.Ind.Chem. Soc.Rev. 58(7): 690.
3. Güngör, Ö. and Gürkan, P. 2014. Synthesis and characterization of higher amino acid Schiff bases, as monosodium salts and neutral forms. Investigation of the intramolecular hydrogen bonding in all Schiff bases, antibacterial and antifungal activities of neutral forms. J. Mol. Struct. 1074: 62.

4. Hameed, S. A.; Alrouby, S. K. and Hilal, R. 2012. Design of molecular switching and signaling based on proton transfer in 2-hydroxy Schiff bases: a computational study. J. Mol. Model. 19(2): 559.

5. Qin, J. C. and Yang, Z. Y. 2015. Bis-Schiff base as a donor–acceptor fluorescent probe: Recognition of Al3+ ions in near 100% aqueous solution. J. Photochem. Photobiol., A. 303-304: 99.

6. Abu-Dief, A. M. and Mohamed, I. M. A. 2015. A review on versatile applications of transition metal complexes incorporating Schiff bases. Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences 4(2): 119–133.

7. Dhanaraj, C. J.; Johnson, J.; Joseph, J. and Joseyphus, R. S. 2013. Quinoxaline-Based Schiff Base Transition Metal Complexes: Review. J. Cheminf. 66(8): 1416-1450.

8. Sharma, S.; Sharma, N.; Jain, B. and Malik, S. 2014. Complexation of Ni and VO metals with bidentate schiff base derived from Sulfamethoxazole drug. Pelagia Research Library 5(4): 62.

9. Ramadan, R. M., Al-Nasr, A. K. A., & Noureldeen, A. F. 2014. Synthesis, spectroscopic studies, antimicrobial activities and antitumor of a new monodentate V-shaped Schiff base and its transition metal complexes. Spectrochim. Acta, Part A 132: 417-422.

10. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. and Bryce, D. L. 1996. Spectrometric identification of organic compounds. 6th ed, John Wiley & Sons, New York, US. Pp 82, 91, 102.

11. Al-Jeboori, M. J.; Al-Dujaili, A. H. and Al-Janabi, A. E. 2009. Coordination of carbonyl oxygen in the complexes of polymeric N-crotonyl-2-hydroxyphenylazomethine. Transition Met. Chem. 34(1): 112.

12. Ahmed, R. M.; Yousif, E. I. and Al-Jeboori, M. J. 2013.Co (II) and Cd (II) Complexes Derived from Heterocyclic Schiff-Bases: Synthesis, Structural Characterisation, and Biological Activity. Scientific World J. 2013:3.

13. El-Nawawy, M. A.; Farag, R. S.; Sbbah, I. A. and Abu-Yamin, A. A. M. 2011. Spectroscopic Studies, Crystal Structure and Biological Activity of {ethyl 4-(2-hydroxy-benzylideneamino) benzoate} Schiff Base and its Copper Complex. NY Sci. J. 4: 79.

14. Kumar, P. V. and Radhakrishnan, P. K. 2011. Synthesis, spectral and X-ray structural studies of a NO donor Schiff base ligand and its Ni (II) complexes. Inorganica Chimica Acta, 375(1), 87.

15. Jhaumeer-Laulloo, B. S. and Bhowon, M. G. 2003. Synthesis, biological and catalytic properties of Ru (II) benzamides Schiff base complexes. Indian J. Chem., Sect A 42(10): 2538.

16. The United States Pharmacopeia. (USP33-NF28). 2010. The United States Pharmacopeial Convention, 2021.

17. Saini, S.; Pal, R.; Gupta, A. K. and Beniwal, V. 2014. Microwave assisted synthesis and antibacterial study of hydrazone Schiff's base 2-cyano-N'-(1-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) ethylidene) acetohydrazide and its transition metal complexes. Der pharma chem. 6(2): 333.

18. Dizaj, S. M., Lotfipour, F., Barzegar-Jalali, M., Zarrintan, M. H., & Adibkia, K. 2014. Antimicrobial activity of the metals and metal oxide nanoparticles. Mater. Sci. Eng. C 44: 278.

19. Niu, Y.; Hou, H. and Zhu, Y. Self-assembly of d10 metal adduct polymers bridged by bipyridyl-based ligands. Journal of Cluster Science, 14(4); 2003: 489.

20. Tzeng, B. C.; Chiu, T. H.; Chen, B. S. and Lee, G. H. Novel Single-Crystal-to-Single-Crystal Anion Exchange and Self-Assembly of Luminescent d10 Metal (CdII, ZnII, and CuI) Complexes Containing C3-Symmetrical Ligands. Chemistry-A European Journal, 14(17); 2008: 5239.