



TỔNG HỢP, XÁC ĐỊNH CẤU TRÚC VÀ THẨM ĐÒ KHẢ NĂNG GÂY ĐỘC TẾ BÀO CỦA CÁC PHỨC Cu(II), Zn(II) VÀ Ni(II) CHỨA 4-DIMETHYLAMINO BENZALDEHYDE-N(4) – MORPHOLINYLTIOSEMICARBAZONE

Trần Thị Bích Trâm¹, Trần Bửu Đăng², Dương Bá Vũ^{2*}

¹ Trường THPT Nguyễn Huệ, La Gi, Bình Thuận

² Khoa Hóa học – Trường Đại học Sư phạm Thành phố Hồ Chí Minh

Ngày nhận bài: 29-11-2018, ngày nhận bài sửa: 13-12-2018, ngày duyệt đăng: 21-12-2018

TÓM TẮT

Ba hỗn hợp phức Cu(II), Zn(II) và Ni(II) chứa 4-dimethylaminobenzaldehyde-N(4)-morpholinythiosemicarbazone (L), $[Cu(L')_2(H_2O)_2]$, $[Zn(L)_2(H_2O)_2]$ và $[Ni(L)_2(H_2O)_2]$ được tổng hợp và xác định cấu trúc dựa trên phân tích dữ liệu từ phổ FT-IR, UV-Vis, NMR 1D-2D và MS. Trong khi phối tử L giữ nguyên cấu trúc trong các phức của Zn(II) và Ni(II) thì trong phức của Cu(II), L đã chuyển hóa thành loại phối tử mới (L') trong không khí khi có mặt xúc tác $Cu^{2+}/EtOH$. L phối trí với ion kim loại thông qua nguyên tử nitrogen của nhóm imine và nguyên tử sulfur của nhóm thioketone. Kết quả thẩm dò hoạt tính ức chế một số dòng tế bào ung thư cho thấy $[Cu(L')_2(H_2O)_2]$ và $[Zn(L)_2(H_2O)_2]$ có khả năng ức chế ung thư vú MCF-7 và ung thư gan ở người Hep-G2 tốt hơn $[Ni(L)_2(H_2O)_2]$. Với $IC_{50} = 1,81 \mu mol.mL^{-1}$, giá trị này gấp 4 lần giá trị IC_{50} của cisplatin ($IC_{50} = 6,53 \mu mol.mL^{-1}$ [15-16]), $[Cu(L')_2(H_2O)_2]$ là một loại phức tiềm năng cho nghiên cứu ức chế MCF-7 trong y sinh.

Từ khóa: thiosemicarbazone, morpholine, phức chất chứa thiosemicarbazone, phức chất chứa các dẫn xuất thế N(4)-thiosemicarbazone.

ABSTRACT

Synthesis, structural, characteristics and cytotoxic activity of Cu(II), Zn(II) and Ni(II) complexes containing 4-dimethylaminobenzaldehyde-N(4)-morpholinythiosemicarbazone

The complexes of transition metal ions with N(4)-substituted thiosemicarbazones have been interested in studying their antitumour recently. Three complexes of copper(II), zinc(II) and nickel(II) ions containing 4-dimethylaminobenzaldehyde-N(4)-morpholinythiosemicarbazone (L), $[Cu(L')_2(H_2O)_2]$, $[Zn(L)_2(H_2O)_2]$ and $[Ni(L)_2(H_2O)_2]$ were synthesized and suggested their structures by observing FT-IR, UV-Vis, NMR 1D-2D and MS spectra. While the skeleton of L was conserved during coordination to Zn^{2+} and Ni^{2+} ions, it was probably cyclized to a new ligand (L') when it was refluxed in the air with the presence of $Cu^{2+}/EtOH$. The coordination between metal ion and L was obtained through nitrogen atom from imine group and sulfur atom of thioketone group. According to the result from biological tests against tumour cell lines, $[Cu(L')_2(H_2O)_2]$ and $[Zn(L)_2(H_2O)_2]$ inhibited breast cancer cells MCF-7 and human liver cancer cells Hep-G2 greater than $[Ni(L)_2(H_2O)_2]$ did. With $IC_{50} = 1.81 \mu mol.mL^{-1}$ which was a forth less than that of cisplatin ($IC_{50} = 6.53 \mu mol.mL^{-1}$ [1516]), $[Cu(L')_2(H_2O)_2]$ possessed a promised anti-MCF-7 for medical therapy.

Keywords: thiosemicarbazone, morpholine, complexes of thiosemicarbazones, N(4)-substituted thiosemicarbazone coordination compounds.

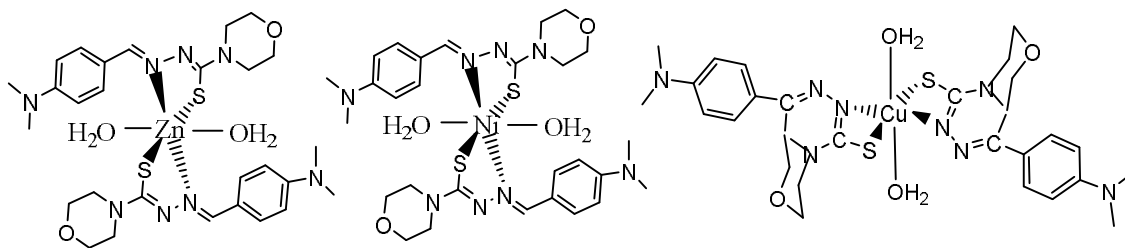
* Email: vudb@hcmue.edu.vn

1. Giới thiệu

Các dẫn xuất thế N(4)-thiosemicarbazone (TSC) là loại chất hữu cơ có nhiều ứng dụng trong các lĩnh vực khác nhau. Nó là một trong những chất màu được nghiên cứu sử dụng phân tích vết ion kim loại trong các mẫu sinh học, hay khả năng chống ăn mòn kim loại [1]... Một trong những ứng dụng quan trọng của loại hợp chất này chính là khả năng kháng vi khuẩn, virus và kháng tế bào ung thư. Chúng được xem là thế hệ mới có thể thay thế cisplatin. Hệ liên hợp $>C=N-NH-C(=S)-$ trong cấu trúc phân tử có khả năng ngăn chặn quá trình phiên mã, dịch mã xảy ra trong tế bào. [2] - [5].

Nhiều nghiên cứu cho rằng các dẫn xuất thế N(4)-thiosemicarbazone chứa nhóm thế dị vòng có hoạt tính tốt hơn N(4)-thiosemicarbazone chứa nhân thơm hoặc N(4)-thiosemicarbazone không nhóm thế [2] - [6]. Năm 2015, Bacher và đồng nghiệp đã công bố rằng N(4)-morpholinylthiosemicarbazone tan tốt trong dịch nội bào hơn các loại hợp chất TSC khác [7], do đó, phức chất ion kim loại chuyển tiếp chứa phối tử này được nghiên cứu tổng hợp nhằm nâng cao hiệu quả hoạt động sinh học. Những năm sau đó, nhiều công trình đã kết luận rằng phức chất của Cu(II), Zn(II), Ni(II), Co(II) và Cd(II) chứa N(4)-morpholinylthiosemicarbazone thể hiện khả năng kháng tế bào tốt hơn phối tử tự do, đặc biệt đối với dòng tế bào ung thư vú (MCF-7) [8] - [10]. Trong công trình [11], nhóm tác giả đã tổng hợp thành công hỗn hợp chứa hai cấu hình thiol và thioketone của 4-dimethylaminobenzaldehyde-N(4)-morpholinylthiosemicarbazone (L) và L thể hiện hoạt tính đối với MCF-7. Nhóm nghiên cứu cũng tối ưu hóa điều kiện tổng hợp để nâng cao hiệu suất tổng hợp thioketone bằng phương pháp quy hoạch thực nghiệm tâm xoay bậc 2.

Trong nghiên cứu lần này, ba hỗn hợp phức (hỗn hợp phức) của Cu(II), Zn(II) và Ni(II) chứa 4-dimethylaminobenzaldehyde-N(4)-morpholinylthiosemicarbazone được tổng hợp, phân tích cấu trúc dựa trên cơ sở dữ liệu phổ ESI MS, FT-IR, UV-Vis, 1H -NMR, ^{13}C -NMR, COSY, HSQC và HMBC. Hoạt tính sinh học (khả năng gây độc tế bào u MCF-7, Hep-G2) được thăm dò và so sánh với phối tử tự do.



Hình 1. Cấu trúc dự kiến ba hỗn hợp phức chất đã tổng hợp từ L với ion kim loại

2. Thực nghiệm

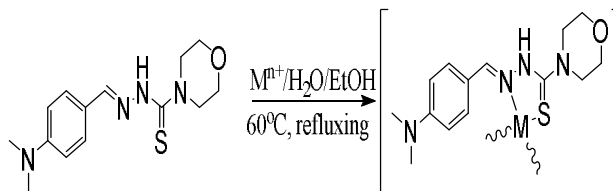
2.1. Hóa chất, thiết bị

Copper (II) nitrate trihydrate, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$; zinc nitrate hexahydrate, $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ và nikel(II) chloride hexahydrate, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; ethanol, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, có nguồn gốc từ Công ty Xilong, Trung Quốc. Tất cả hóa chất với độ tinh khiết 99,5% w/w. L được tổng hợp theo điều kiện tối ưu của tài liệu [11].

FTIR (FTIR-8400S Shimadzu) được tiến hành đo trong vùng $4000\text{--}450\text{ cm}^{-1}$ ở dạng viên nén KBr. Phổ UV-Vis được khảo sát từ máy Perkin-Elmer Lambda 25 UV-VIS SPECTRUM trong vùng 200-700 nm trong dung môi ethanol. Phổ NMR được đo trên máy NMR Bruker 500 MHz (dung môi DMSO-d_6) và phổ ESI MS được vận hành từ máy 1100-Series LC-MSD-Trap-SL (trong methanol).

2.2. Tổng hợp phức M-TSC

Quy trình tổng hợp được thực hiện theo tài liệu [7] - [10]. 2 mmol L được hòa tan trong 30 mL ethanol ở 60°C . Sau khi dung dịch đồng nhất, nó được nhỏ từ từ vào 20 mL dung dịch chứa muối ion kim loại trong hỗn hợp ethanol – nước theo tỉ lệ thể tích 1:1. Hỗn hợp được đun hồi lưu trong 120 phút và kết tủa được lọc, rửa sạch bằng ethanol, nước và để khô qua đêm.



Quy trình 1. Phản ứng tổng hợp phức chất M-TSC

Một số dữ liệu về các phức chất được liệt kê ngay dưới đây:

$[\text{Zn}(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, $\text{ZnC}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2$: MS(+) [m/z] 682, 647; IR (ν , cm^{-1}): 3480, 3093, 2356, 1589, 1527, 1350, 887, 1064; $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, thioketone; thiol): 3,00; (3,65; 3,71); 3,85; (6,74; 6,47); (7,30; 7,25); (8,14; 7,49); $^{13}\text{C-NMR}$ (δ , ppm, thioketone; thiol): (39,7; 39,2); (47,2; 47,1); 65,6; (110,8; 110,7); (133,5; 130,0); (148,8; 156,6); 151,4, (174,6; 185,7); UV-Vis (λ_{max} , nm): 206, 247, 376, 390.

$[\text{Ni}(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, $\text{NiC}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2$: MS(+) [m/z] 676, 641; IR (ν , cm^{-1}): 3441, 3078, 2360, 1597, 1512, 1366, 887, 1026; $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, thioketone; thiol): (2,93; 2,96); (3,25; 3,37); (3,53; 3,66); (6,73; 7,24); (7,59; 7,69); (8,66; 8,46); $^{13}\text{C-NMR}$ (δ , ppm, thioketone; thiol): (39,5; 41,5); 46,5; (63,9; 64,1); (110,4; 115,5); (130,4; 126,8); (147,9; 155,4); 152,7; 152,8; (170,4; 188,8); UV-Vis (λ_{max} , nm): 207, 290, 380.

$[\text{Cu}(\text{L}')_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, $\text{CuC}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2$: MS(+) [m/z] 661, 646, 390, 373; IR (ν , cm^{-1}): 3094, 2330, 1573, 1520, 1358, 887, 1057; $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, thioketone; thiol): (3,00; 3,04); 3,73; 3,45; 3,59; 3,31; (7,37; 6,83); (7,77; 7,66); $^{13}\text{C-NMR}$ (δ , ppm, thioketone;

thiol): (42,8; 40,2); 50,2; (65,1; 63,2); (117,3; 112,0); (131,7; 128,1); (148,3; 158,2); (156,5; 153,8); (170,5; 190,3); UV-Vis (λ_{\max} , nm): 205, 235, 260, 315, 378.

3. Kết quả và thảo luận

Trên phổ NMR, số lượng và đặc điểm tách mũi tín hiệu cộng hưởng của $[\text{Zn}(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ và $[\text{Ni}(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ không có sự thay đổi so với L tự do. Ngược lại, sự mất một vài tín hiệu cộng hưởng trên phổ của $[\text{Cu}(\text{L}')_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ cho thấy cấu trúc L đã bị thay đổi. Điều này sẽ được bàn luận cụ thể hơn ở mục 3.2.

Bảng 1. Một số tính chất và các phân mảnh chính trên phổ MS của phức chất

Phức	Công thức phân tử	Màu sắc	(+ MS: m/z (au) [phân mảnh])	Độ tan ở khoảng 25°C			
				EtOH	DMF	DO	C
$[\text{Zn}(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	$\text{ZnC}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2$	vàng	647 $[\text{Zn}(\text{L})_2+\text{H}]^+$ 682 $[\text{Zn}(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2+\text{H}]^+$	-	+	+	+
$[\text{Ni}(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	$\text{NiC}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2$	nâu	641 $[\text{Ni}(\text{L})_2+\text{H}]^+$ 676 $[\text{Ni}(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^+$	-	+	+	+
$[\text{Cu}(\text{L}')_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	$\text{CuC}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2$	nâu	646 $[\text{Cu}(\text{L}')_2+\text{H}]^+$ 661 $[\text{Cu}(\text{L}')_2(\text{H}_2\text{O})]^+$	-	+	+	+

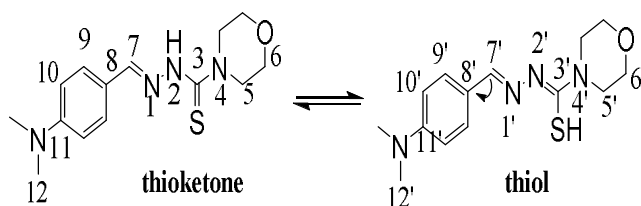
Trong đó “+” = tan tốt; “-” = kém tan, DO = 1,4-dioxane; C = chloroform

3.1. Khả năng phối trí của L

Bảng 2. Số sóng một số dao động hóa trị chính trên phổ IR và hấp thụ cực đại trên phổ UV-Vis

Hợp chất	IR (v, cm^{-1})					UV-Vis (λ , nm)		
	O-H	N-H	S-H	C=N	C=S	N-N	$\pi^* \leftarrow \pi$	$\pi^* \leftarrow n$
L	3430	3163	2363	1527	1334 887	1018	205 235	365
$[\text{Zn}(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	3480	3093	2356	1527	1350 887	1064	206 247	376 390
$[\text{Ni}(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	3441	3078	2360	1512	1366 887	1026	205 235 260	315 378
$[\text{Cu}(\text{L}')_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	3441	3094	2330	1520	1358 887	1057	207 290	380

Các kết quả đặc trưng của phổ IR và UV-Vis được liệt kê ở Bảng 2, và được mô tả ở Hình 3 và 4. Các tín hiệu cộng hưởng quan trọng cũng được trình bày ở Bảng 3. Các nguyên tử carbon và proton được quy ước đánh số như Hình 2.



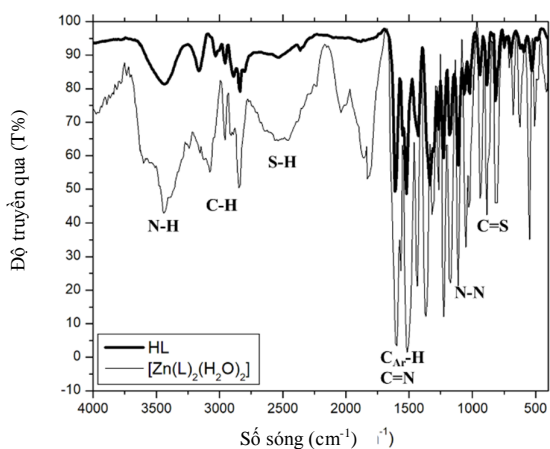
Hình 2. Cân bằng thioketone và thiol

L tồn tại hai cấu hình chính là thioketone và thiol khi ngưng tụ các tác chất tương ứng trong điều kiện tối ưu [11]. Điều này được chứng minh bằng các cặp tín hiệu trên phổ NMR của L với tỉ lệ cường độ tích phân 86: 14 ứng với tỉ lệ mol của thioketone: thiol. Đặc điểm này cũng xuất hiện trên phổ NMR của phức chất, trong đó lượng thioketone chiếm gấp 4 lần thiol. Điều này cho thấy, cân bằng thiol-thioketone vẫn được duy trì khi L phối trí với ion kim loại. Hiện tượng này không giống với kết luận từ công bố [12] khi tham gia tạo phức, cân bằng này sẽ dịch chuyển theo chiều thuận. Nguyên nhân của hiện tượng này là do pH không được kiểm soát trong quá trình tổng hợp, dẫn đến L không thể phân li hoàn toàn và cho proton. Ngoài ra, tín hiệu cộng hưởng và đặc điểm tách *spin-spin* trên phổ NMR của các phức thay đổi không đáng kể với các phức Zn(II) và Ni(II). Thêm vào đó, sự xuất hiện của dao động hóa trị các nhóm chức cơ bản như N-H, S-H, C=N, N-N và C=S của bộ khung TSC cũng được quan sát trên phổ FT-IR. Do đó, có thể kết luận rằng L đã bảo toàn cấu trúc thione và thiol của bộ khung TSC khi tạo phức với Zn(II) và Ni(II).

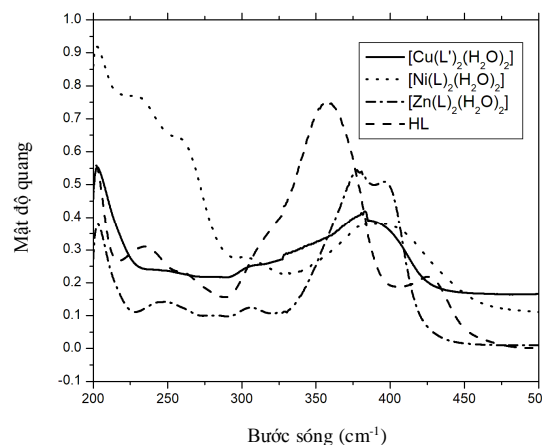
Xét các phức đã tổng hợp, số sóng ở $1510\text{-}1530\text{ cm}^{-1}$ được quy kết cho dao động hóa trị C=N giảm đi so với L tự do, vì bậc liên kết của C=N bị giảm khi nguyên tử nitrogen liên kết với ion trung tâm. Bên cạnh đó, dao động hóa trị của N-N và C=S chịu sự án ngữ không gian trong cấu trúc phức. Điều này dẫn đến sự tăng số sóng của dao động N-N và C=S trên phổ hấp thụ hồng ngoại. Các tín hiệu cộng hưởng của H-C7=N, H-C7=N và C=S dịch chuyển về phía trường yếu trên phổ NMR do hiệu ứng giảm chắn khi phức chất hình thành. Những cơ sở này cho thấy nguyên tử nitrogen H-C7=N và nguyên tử sulfur có vai trò tạo liên kết với ion kim loại [10].

Kết luận tương tự cũng được dẫn ra khi số liệu phổ UV-Vis được phân tích. Hệ số hấp thụ của chuyển mức d-d thường nhỏ hơn nhiều so với mức chuyển điện tích từ L sang ion kim loại. Do đó, các chuyển mức d-d luôn bị xen phủ bởi các hấp thụ $\pi^* \leftarrow \pi$ và $\pi^* \leftarrow n$ của L. Điển hình, bước sóng của dải $\pi^* \leftarrow \pi$ và $\pi^* \leftarrow n$ dịch chuyển về phía sóng dài so với phối tử tự do. Dấu hiệu này cho thấy L đã liên kết với ion trung tâm qua nguyên tử nitrogen và sulfur.

Phân tích phân mảnh trên phổ MS của phức chất cho phép dự đoán tỉ lệ mol kim loại và phối tử có trong phức chất. Tất cả các phức đều là phức đơn nhân với tỉ lệ nguyên tử kim loại/L bằng 1/2. Phân tử nước cũng tham gia phối trí trong phức của Cu(II). Hiệu ứng đồng vị xuất hiện trên tín hiệu ion phân tử là dấu hiệu cho thấy phức chất đã được hình thành như đã phân tích ở trên.



Hình 3. Một số dao động hóa trị đặc trưng của TSC

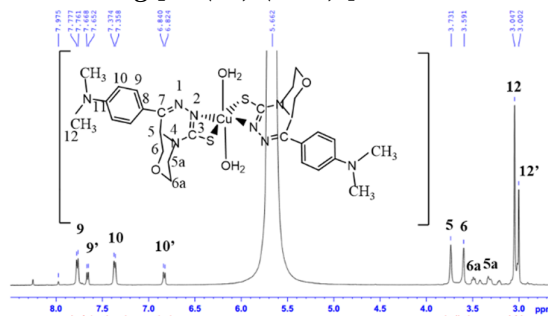


Hình 4. Phổ UV-Vis của L và phức chất

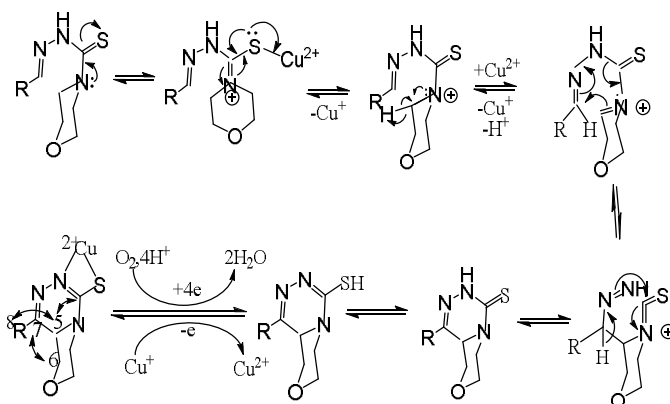
Bảng 3. Tín hiệu cộng hưởng chính trên phổ ^1H và ^{13}C -NMR

Độ chuyển dịch hóa học (ppm)	L	[Zn(L) ₂ (H ₂ O) ₂]		[Ni(L) ₂ (H ₂ O) ₂]		[Cu(L') ₂ (H ₂ O) ₂]			
		Thioiketone	Thiol	Thioiketone	Thiol	Thioiketone	Thiol	Thioiketone	Thiol
^1H	H-								
	C7=N	7,99	7,95	7,30	7,25	8,66	8,46	-	-
^{13}C	C7=N	144,9	144,2	148,8	156,6	147,9	155,4	148,3	158,2
	C=S	180,3	182,4	174,6	185,7	170,4	188,8	170,5	190,3
	C-SH								

3.2. Sự thay đổi cấu trúc L trong [Cu(L')₂(H₂O)₂]

Hình 5. Phổ ^1H -NMR của phức Cu(II)

Trên phổ NMR của [Cu(L')₂(H₂O)₂], trong khi tín hiệu proton H-C7=N mất đi, tín hiệu carbon C7=N vẫn xuất hiện. Hơn nữa, tương quan C7 - H5, C8 - H5 và C7 - H6 cũng được ghi nhận trên phổ HMBC. Điều này cho thấy quá trình đóng vòng L xảy ra tạo nên liên kết C7-C5 bằng cơ chế gốc tự do khi có mặt xúc tác Cu²⁺ trong quá trình tổng hợp phức tương ứng. Hiện tượng này cũng quan sát được trong những công bố trước đây [13], [14].



Hình 6. Cơ chế đóng vòng của L tự do khi có mặt Cu^{2+} làm xúc tác

3.3. Thăm dò hoạt tính sinh học

Khả năng gây độc tế bào MCF-7 và Hep-G2 của phối tử tự do và ba hỗn hợp phức được tiến hành theo phương pháp MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide]. Phức Zn(II) và Cu(II) gây độc hiệu quả dòng tế bào Hep-G2 hơn L, phức Ni(II) không thể hiện hoạt tính ở nồng độ bé hơn 100 $\mu\text{g/mL}$. Đối với dòng MCF-7, $[\text{Cu}(\text{L}')_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ có $\text{IC}_{50} = 1,81 \mu\text{g/mL}$ gấp 8 lần IC_{50} của cisplatin.

Bảng 4. IC_{50} của L (phối tử) và ba hỗn hợp phức chất so sánh với cisplatin

Mẫu	Nồng độ đầu ($\mu\text{g/mL}$)	Nồng độ ức chế (IC_{50} ; $\mu\text{g/mL}$)	
		Hep-G2	MCF-7
L	100	>100	2,81
$[\text{Zn}(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	100	6,49	10,44
$[\text{Cu}(\text{L}')_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	100	8,72	1,81
$[\text{Ni}(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	100	>100	>100
Cisplatin	100	7,23	8,00
[15], [16]			

4. Kết luận

Phức chất của Zn(II), Ni(II) và Cu(II) được tổng hợp và xác nhận cấu trúc bằng dữ liệu phổ IR, UV-Vis, NMR và MS. L tạo phức chelate với ion kim loại thông qua nguyên tử nitrogen và sulfur. Một trong số ba hỗn hợp phức có khả năng ức chế tế bào ung thư vú MCF-7 là $[\text{Cu}(\text{L}')_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ với $\text{IC}_{50} = 1,81 \mu\text{g/mL}$.

❖ **Tuyên bố về quyền lợi:** Các tác giả xác nhận hoàn toàn không có xung đột về quyền lợi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] P.C Okafor, "Inhibition of the acid corrosion of aluminium by some derivatives of thiosemicarbazone," *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, 18(2), pp. 181-192, 2004.
- [2] A. Hameed, "Robustness of a thioamide {H-N-C=S}₂ synthon: synthesis and the effect of substituents on the formation of layered to cage-like supramolecular networks in coumarin-thiosemicarbazone hybrids," *New J. Chem*, 39, pp. 6052-6061, 2015.
- [3] A.M Affan, "Organotin(IV) complexes of 2-hydroxyacetophenone-N(4)-cyclohexylthiosemicarbazone (H2dact): Synthesis, spectral characterization crystal structure and biological studies," *Inorganica Chimica Acta*, 387, pp. 219-225, 2012.
- [4] A. Altun, "The role of conformational and electronic parameters of thiosemicarbazone and thiosemicarbazide derivatives for their dermal toxicity," *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 572(1), pp. 121-134, 2001.
- [5] W.E Antholine, "Inhibition of tumor cell transplantability by iron and copper complexes of 5-substituted 2-formylpyridine thiosemicarbazones," *J Med Chem*, 9, pp. 339-341, 1976.
- [6] J.R Dilworth, "Metal complexes of thiosemicarbazones for imaging and therapy," *Inorganica Chimica Acta*, 389, pp. 3-15, 2012.
- [7] Bacher, "Strong effect of copper (II) coordination on antiproliferative activity of thiosemicarbazone-piperazine and thiosemicarbazone-morpholine hybrids," *Dalton transactions*, 44(19), pp. 9071-9090, 2015.
- [8] S. Chandra, "Ni (II), Pd (II) and Pt (II) complexes with ligand containing thiosemicarbazone and semicarbazone moiety: synthesis, characterization and biological investigation," *Journal of the Serbian Chemical Society*, 73(7), pp. 727-734, 2008.
- [9] D.D Kovala, "Zinc (II) complexes derived from pyridine-2-carbaldehyde thiosemicarbazone and (1E)-1-pyridine-2-ylethan-1-one thiosemicarbazone. Synthesis, crystal structures and antiproliferative activity of zinc (II) complexes," *Journal of Inorganic Biochemistry*, 100(9), pp. 1558-1567, 2006.
- [10] T.A Yousef, "Co(II), Cu(II), Cd(II), Fe(III) and U(VI) complexes containing a NSNO donor ligand: Synthesis, characterization, optical band gap, in vitro antimicrobial and DNA cleavage studies," *Journal of Molecular Structure*, 1029, pp. 149-160, 2012.
- [11] Trần Thị Bích Trâm, "Nghiên cứu tối ưu hóa hàm lượng thioketone trong quá trình tổng hợp 4-dimethylaminobenzaldehyde-N(4)-morpholinyl thiosemicarbazone bằng quy hoạch thực nghiệm theo phương án trực giao", *Tạp chí Hóa học*, 55(5E34), trang 32-37, 2017.
- [12] G. Pelosi, "Thiosemicarbazone Metal Complexes: From Structure to Activity," *The Open Crystallography Journal*, 3(1), pp. 16-28, 2010.
- [13] A. Basu, "Oxidative cyclization of thiosemicarbazone: an optical and turn-on fluorescent chemodosimeter for Cu (II)," *Dalton Transactions*, 40(12), pp. 2837-2843, 2011.

- [14] P. L Meo, "Oxidative cyclization of aldehyde thiosemicarbazones induced by potassium ferricyanide and by tris (p-bromophenyl) amino hexachloroantimoniate," *A joint experimental and computational study. Arkivoc*, 1, pp.114-129, 2005.
- [15] D. Kovala-Demertz, "In vitro and in vivo antitumor activity of platinum (II) complexes with thiosemicarbazones derived from 2-formyl and 2-acetyl pyridine and containing ring incorporated at N (4)-position: synthesis, spectroscopic study and crystal structure of platinum (II) complexes with thiosemicarbazones, potential anticancer agents," *European journal of medicinal chemistry*, 44(3), pp. 1296-1302, 2009.
- [16] S. S Sakinah, "Zerumbone induced apoptosis in liver cancer cells via modulation of Bax/Bcl-2 ratio," *Cancer Cell International*, 7(1), p.4, 2007.