

## PHỨC CHẤT CỦA Cu(II) VỚI THIOSEMICACBAZON BENZANDEHIT VÀ THIOSEMICACBAZON ISATIN

Đến tòa soạn 29 – 9 – 2014

**Nguyễn Thị Bích Hường,**

*Khoa Khoa học cơ bản, Học Viện Hậu cần*

**Trịnh Ngọc Châu**

*Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội*

### SUMMARY

#### (COMPLEXES OF Cu(II) WITH THIOSEMICARBAZONE BENZALDEHYDE AND THIOSEMICARBAZONE ISATIN)

Complexes of benzaldehyde thiosemicarbazone ( $HL^1$ ), benzaldehyde N(4)- phenyl thiosemicarbazone ( $HL^2$ ), isatin thiosemicarbazone ( $HL^3$ ) and isatin N(4)- methyl thiosemicarbazone ( $HL^4$ ) with copper(II) were synthesized in base medium of  $NH_3$ . Form of these complexes were  $Cu(L)_2$ , which  $L: L^1, L^2, L^3, L^4$ . The chemical structures of ligands and their complexes were characterized by elemental analysis, MS, IR,  $^1H$ - NMR and  $^{13}C$ - NMR spectroscopy. The obtained results showed that the ligands are bidentate, coordinated to the copper(II) over N, S- donor atoms. The test in vitro antibacterial activities of the ligands and their complexes against three of positive bacteria types: *Lactobacillus fermentum*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* and three of negative bacteria types: *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and one type of fungus: *Candida albican* show that  $Cu(L^2)_2$  against 3/7 bacteria and fungus type.

#### 1. MỞ ĐẦU

Các thiosemicacbazon cũng như các phức chất của chúng với các kim loại

chuyển tiếp đã và đang được các nhà khoa học trong và ngoài nước tổng hợp và nghiên cứu [5, 7, 8, 9]. Các nghiên cứu chủ yếu tập trung vào việc tổng hợp,

xác định cấu tạo và thăm dò hoạt tính sinh học cũng như tìm kiếm thêm các ứng dụng của chúng trong các lĩnh vực khác nhau [8, 10], trong đó người ta đặc biệt chú ý tới việc tìm hiểu mối quan hệ giữa hoạt tính sinh học và cấu trúc của các phối tử và phức chất [1, 3, 4, 6] nhằm tiến tới tổng hợp các hợp chất loại này có hoạt tính sinh học mong muốn. Để đóng góp vào việc nghiên cứu này, trong công trình này chúng tôi đã tổng hợp, nghiên cứu cấu tạo và thăm dò hoạt tính sinh học của thiosemicacbazon benzandehit, N(4)- phenyl thiosemicacbazon benzandehit, thiosemicacbazon isatin và N(4)- metyl thiosemicacbazon isatin với Cu(II).

## 2. THỰC NGHIỆM

### 2.1. Tổng hợp phối tử HL<sup>1</sup>, HL<sup>2</sup>, HL<sup>3</sup> và HL<sup>4</sup>

Khuấy đều hỗn hợp gồm 0,01 mol (0,91 g thiosemicacbazit, 1,67 g N(4)- phenyl thiosemicacbazit hay 1,05 g N(4)- metyl thiosemicacbazit) trong 30 ml nước cất đã được axit hoá bằng dung dịch HCl (pH: 1- 2) và 20 ml dung dịch etanol chứa 0,01 mol (benzandehit (1,1 ml) hay 1,47 g isatin) trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng. Từ dung dịch sẽ tách ra kết tủa màu trắng mịn với các thiosemicacbazon benzandehit và dẫn xuất N(4)- phenyl của nó, màu vàng sẫm với các thiosemicacbazon isatin và dẫn xuất N(4)- metyl của nó, tiếp tục khuấy thêm 2 giờ nữa vẫn ở điều kiện đó. Lọc kết tủa trên phễu lọc đáy thuỷ tinh xóp,

rửa bằng nước, hỗn hợp etanol- nước và cuối cùng bằng etanol. Sản phẩm được làm khô trong bình hút ẩm đến khối lượng không đổi.

### 2.2. Tổng hợp các phức chất M(L)<sub>2</sub>

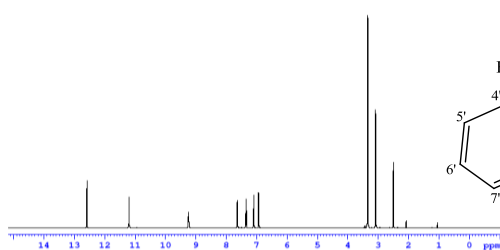
Hoà tan 0,002 mol HL (0,358 g HL<sup>1</sup>, 0,51 g HL<sup>2</sup> 0,88 g HL<sup>3</sup> hay 0,94 g HL<sup>4</sup>) trong 30 ml etanol nóng rồi đổ từ từ vào 5 ml dung dịch muối CuCl<sub>2</sub> 0,2 M đã được điều chỉnh bằng NH<sub>3</sub> đặc (pH: 9 - 10) đến khi tạo hoàn toàn phức amoniacat. Vừa đổ vừa khuấy đều hỗn hợp trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng cho tới khi thấy xuất hiện kết tủa màu đen khuấy tiếp 2 giờ nữa ở nhiệt độ phòng. Lọc, rửa kết tủa trên phễu lọc đáy thuỷ tinh xóp bằng nước, hỗn hợp etanol - nước và cuối cùng bằng etanol. Làm khô chất rắn thu được trong bình hút ẩm đến khối lượng không đổi trước khi tiến hành các nghiên cứu tiếp theo.

Kết quả phân tích hàm lượng kim loại trong các phức chất lần lượt như sau: Cu(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub> - CuC<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: TN- 14,79%, LT:- 15,04%); Cu(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>- CuC<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: TT- 10,67%, LT- 11,03%); Cu(L<sup>3</sup>)<sub>2</sub>- CuC<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: TN- 12,51%, LT- 12,75%; Cu(L<sup>4</sup>)<sub>2</sub>- C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Cu: TN - 11,18%, LT - 11,85%)

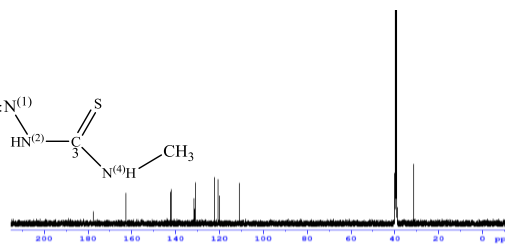
## 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

### 3.1. Nghiên cứu cấu tạo của các phối tử bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân <sup>1</sup>H và <sup>13</sup>C

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân <sup>1</sup>H và <sup>13</sup>C của phối tử HL<sup>4</sup> được đưa ra trên hình 1 và 2.



Hình 1. Phổ  $^1\text{H}$ -NMR của phối tử  $\text{HL}^4$



Hình 2. Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của phối tử  $\text{HL}^4$

Tín hiệu cộng hưởng của proton nhóm  $\text{N}^{(1)}\text{H}_2$  trong thiosemicacbazit và dẫn xuất thể  $\text{N}(4)$  của nó ở khoảng 4 ppm và tín hiệu cộng hưởng của cacbon nhóm  $\text{C} = \text{O}$  trong benzandehit ở khoảng 192 ppm, trong isatin khoảng 184 ppm đều không xuất hiện trên phổ  $^1\text{H}$  và  $^{13}\text{C}$ -NMR của các phối tử. Điều này cho thấy phản ứng ngưng tụ của nhóm  $\text{N}^{(1)}\text{H}_2$  và  $\text{C} = \text{O}$  đã xảy ra hoàn toàn giữa các thiosemicacbazit và hợp chất cacbonyl để tạo thành thiosemicacbazon với liên kết  $\text{C} = \text{N}$ . Thật vậy, trên phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của các phối tử  $\text{HL}^1$ ,  $\text{HL}^2$ ,  $\text{HL}^3$  và  $\text{HL}^4$  đều có tín hiệu cộng hưởng của nguyên tử cacbon nhóm  $\text{C} = \text{N}$  tương ứng ở 142,21; 142,85; 143,23 và 142,19 ppm. Trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân  $^{13}\text{C}$  của hai phối tử  $\text{HL}^3$ ,  $\text{HL}^4$  vẫn thấy xuất hiện tín hiệu cộng hưởng của cacbon nhóm  $\text{C}^{2'} = \text{O}$  lần lượt ở 163,50 và 162,57 ppm. Sự xuất hiện của tín hiệu cộng hưởng này là bằng chứng cho thấy phản ứng ngưng tụ giữa isatin với các thiosemicacbazit không xảy ra ở vị trí này.

Trên phổ  $^1\text{H}$ -NMR của các phối tử  $\text{HL}^1$ ,  $\text{HL}^2$ ,  $\text{HL}^3$  và  $\text{HL}^4$ , tín hiệu singlet, tích phân 1 ở 11,41; 11,81; 12,47 và 12,59

ppm được gán cho proton nhóm  $\text{N}^{(2)}\text{H}$ , nghĩa là cả 4 phối tử đều tồn tại ở dạng thion ở trạng thái tự do, trong điều kiện ghi phổ. Mặt khác, trên phổ  $^1\text{H}$ -NMR của các phối tử  $\text{HL}^1$ ,  $\text{HL}^2$ ,  $\text{HL}^3$  và  $\text{HL}^4$  cũng thấy xuất hiện các tín hiệu cộng hưởng của cacbon  $\text{C} = \text{S}$  ở vùng trường thấp lần lượt là 177,98; 176,00; 179,65 và 177,66 ppm. Như vậy, có thể thấy ở điều kiện ghi phổ, phối tử tự do tồn tại ở dạng thion.

Tín hiệu singlet của hai proton  $\text{N}^{(4)}\text{H}_2$  của các phối tử  $\text{HL}^1$  và  $\text{HL}^3$  cộng hưởng lần lượt ở 8,18; 7,97 và 9,02; 8,66 ppm trong phổ  $^1\text{H}$ -NMR. Trong phổ  $^1\text{H}$ -NMR của phối tử  $\text{HL}^2$ , tín hiệu của 1 proton nhóm  $\text{N}^{(4)}\text{H}$  cũng xuất hiện với pic singlet ở 10,10 ppm nhưng trong phổ  $^1\text{H}$ -NMR của phối tử  $\text{HL}^4$ , tín hiệu của 1 proton nhóm  $\text{N}^{(4)}\text{H}$  lại xuất hiện với pic doublet ở 9,24 ppm với hằng số tách là 4,5 Hz do ảnh hưởng của hiđro nhóm  $\text{CH}_3$  đánh vào  $\text{N}^{(4)}$ .

Các tín hiệu cộng hưởng của các proton khác hay cacbon trong vòng thơm, cacbon nhóm  $\text{C} = \text{S}$  đều xuất hiện đầy đủ trên phổ của các phối tử và được liệt kê đầy đủ trên bảng 1.

Bảng 1. Các tín hiệu cộng hưởng trên phổ  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ - NMR của phối tử

| Qui kết                     |                | Vị trí, ppm                     |                                         |                                         |                                                                                     |                    |                                                                                     |                       |                                                                          |
|-----------------------------|----------------|---------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                             |                | HL <sup>1</sup>                 |                                         | HL <sup>2</sup>                         |                                                                                     | HL <sup>3</sup>    |                                                                                     | HL <sup>4</sup>       |                                                                          |
| N <sup>(2)</sup> H          |                | 11,41<br>(s, 1)                 | -                                       | 11,81<br>(s, 1)                         | -                                                                                   | 12,47<br>(s,1)     | -                                                                                   | 12,59<br>(s,1)        | -                                                                        |
| N <sup>(4)</sup> H          | C<br>= S       | 8,18;<br>7,97<br>(s, 1)         | 177,98                                  | 10,10<br>(s, 1)                         | 176,00                                                                              | 9,02;<br>8,66(s,1) | 179,65                                                                              | 9,24<br>(d,1);<br>4,5 | 177,66                                                                   |
| HC = N                      |                | 8,05<br>(s, 1)                  | 142,21                                  | 8,17<br>(s, 1)                          | 142,85                                                                              | -                  | 143,23                                                                              | -                     | 142,19                                                                   |
| H <sub>o</sub> (I)          | C<br>vòng thơm | 7,79;<br>7,79<br>(d, 2);<br>5,0 | 134,14;<br>128,59;<br>127,24;<br>129,76 | 7,91;<br>7,90<br>(d, 2);<br>8,0;<br>6,0 | 139,03;<br>127,99;<br>125,80;<br>129,98;<br>133,97;<br>127,58;<br>125,27;<br>128,59 | -                  | 163,50;<br>143,23;<br>132,93;<br>132,12;<br>123,23;<br>121,82;<br>185,20;<br>111,90 | -                     | 162,57;<br>131,52;<br>120,62;<br>131,06;<br>119,95;<br>122,28;<br>111,06 |
| H <sub>o</sub> (II)         |                | -                               |                                         | 7,58<br>(d, 2);<br>8,0                  |                                                                                     | -                  |                                                                                     | -                     |                                                                          |
| H <sub>p</sub> (I)          |                | 7,403<br>(chập,<br>3)           |                                         | 7,43<br>(chập,<br>3)                    |                                                                                     | -                  |                                                                                     | -                     |                                                                          |
| H <sub>m</sub> (I)          |                | -                               |                                         |                                         |                                                                                     |                    |                                                                                     | -                     |                                                                          |
| H <sub>m</sub><br>(II)      |                | -                               |                                         | 7,37<br>(t, 2);<br>8,0;<br>8,0          |                                                                                     | -                  |                                                                                     | -                     |                                                                          |
| H <sub>p</sub> (II)         |                | -                               |                                         | 7,21(t,<br>1);<br>7,5;<br>7,5           |                                                                                     | -                  |                                                                                     | -                     |                                                                          |
| N <sup>3'</sup> H           |                | -                               |                                         | -                                       |                                                                                     | 11,18<br>(s,1)     |                                                                                     | 11,20<br>(s,1)        |                                                                          |
| H (H –<br>C <sup>5'</sup> ) |                | -                               |                                         | -                                       |                                                                                     | 7,65<br>(d,1); 7,5 |                                                                                     | 7,63<br>(d,1);<br>7,5 |                                                                          |

|                          |   |   |                             |                                       |       |
|--------------------------|---|---|-----------------------------|---------------------------------------|-------|
| H (H – C <sup>6'</sup> ) | - | - | 7,08<br>(t,1); 8,0;<br>7,0  | -                                     | -     |
| H (H – C <sup>7'</sup> ) | - | - | 6,92<br>(d,1); 8,0          | 6,93<br>(d,1);<br>8,0                 | -     |
| H (H – C <sup>8'</sup> ) | - | - | 7,35<br>(dd,1);<br>7,5; 1,0 | 7,35<br>(ddd,1);<br>15,5;<br>8,0; 0,5 | -     |
| CH <sub>3</sub>          | - | - | -                           | 3,08<br>(d,3);<br>4,5                 | 31,30 |

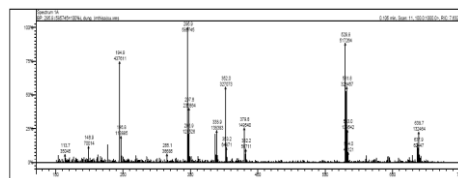
### 3.2. Nghiên cứu phức chất bằng phương pháp phổ khối lượng

Phổ khối lượng của phức chất  $\text{Cu}(\text{L}^2)_2$  được đưa ra trên hình 3.

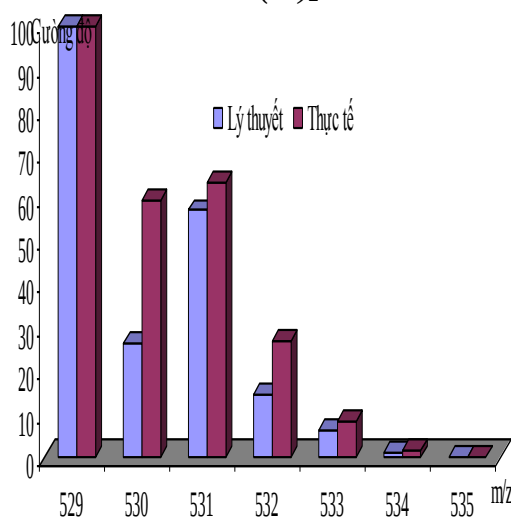
Trên phổ MS của tất cả các phức chất  $\text{Cu}(\text{L}^1)_2$ ,  $\text{Cu}(\text{L}^2)_2$ ,  $\text{Cu}(\text{L}^3)_2$  và  $\text{Cu}(\text{L}^4)_2$ , đều xuất hiện một pic với tỉ số m/z lần lượt là 420, 572, 502 và 530 tương ứng bằng khối lượng phân tử của các phức chất cộng thêm 1 đơn vị. Như vậy, đây là các pic ion phân tử tương ứng do các phức chất bị proton hóa ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ). Điều này chứng tỏ công thức phân tử dự kiến của các phức chất đưa ra là hoàn toàn đúng, các phức chất đều là đơn nhân.

Kết quả tính toán cường độ tương đối của các pic đồng vị trong cụm pic ion phân tử nêu trên bằng mềm “Isotope distribution caculator” trên trang Web <http://www.sisweb.com/mstools/isotope> (lý thuyết) và kết quả thu được trên phổ MS (thực tế) là khá phù hợp (biểu đồ 1). Bằng chứng khẳng định một lần nữa công thức phân tử của các phức chất là:

$\text{Cu}(\text{L}^1)_2$ :  $\text{CuC}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{S}_2$ ,  $\text{Cu}(\text{L}^2)_2$ :  
 $\text{CuC}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{S}_2$ ,  $\text{Cu}(\text{L}^3)_2$ :  
 $\text{CuC}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$  và  $\text{Cu}(\text{L}^4)_2$ :  
 $\text{CuC}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$ .



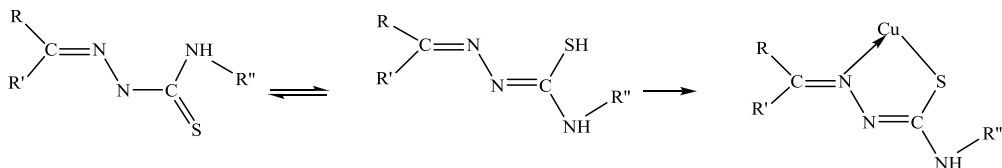
Hình 3. Phổ khối lượng của phức chất  $\text{Cu}(\text{L}^4)_2$



Biểu đồ 3. So sánh cường độ tương đối của pic đồng vị giữa lý thuyết và thực nghiệm với phức chất  $\text{Cu}(\text{L}^4)_2$

### 3.3. Nghiên cứu cấu tạo của các phối tử và phức chất bằng phổ hấp thụ hồng ngoại

Dải hấp thụ đặc trưng cho nhóm C = O trong vùng  $1650 - 1860 \text{ cm}^{-1}$  không thấy xuất hiện trên phổ IR của các phối tử là bằng chứng cho thấy phản ứng ngưng tụ đã xảy ra hoàn toàn giữa



#### Dạng thion

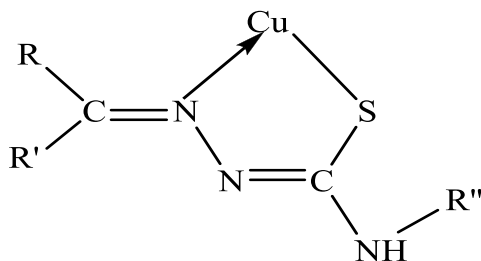
Sự mất đi hay thay đổi dải dao động hóa trị đặc trưng cho nhóm NH trong vùng trên  $3000 \text{ cm}^{-1}$  và sự xuất hiện dải dao động hóa trị đặc trưng cho nhóm  $\text{N}^{(2)} = \text{C}$  ở khoảng từ  $1580 - 1600 \text{ cm}^{-1}$  là bằng chứng cho thấy sự thiol đã xảy ra khi phối tử chuyển vào phức chất. Sự chuyển dịch về số sóng thấp hơn của dải dao động hóa trị đặc trưng cho nhóm CS, CN, CNN và NN là bằng chứng cho thấy phức chất được hình thành do sự phối trí của ion kim loại với nguyên tử S và  $\text{N}^{(1)}$ . Dải dao động hóa trị của nhóm CS xuất hiện ở  $870 \text{ cm}^{-1}$  trong phối tử  $\text{HL}^1$  và chuyển về số sóng thấp hơn ở  $755 \text{ cm}^{-1}$  trong phức chất  $\text{Cu}(\text{L}^1)_2$ . Dải dao động hóa trị của nhóm CS xuất hiện ở  $941 \text{ cm}^{-1}$  trong phối tử  $\text{HL}^2$  và chuyển về số sóng thấp hơn ở  $756 \text{ cm}^{-1}$  trong phức chất  $\text{Cu}(\text{L}^2)_2$ . Dải dao động hóa trị của nhóm CS xuất hiện ở  $860 \text{ cm}^{-1}$  trong phối tử  $\text{HL}^3$  và chuyển về số sóng thấp hơn ở  $749 \text{ cm}^{-1}$  trong phức chất  $\text{Cu}(\text{L}^3)_2$ . Dải dao động hóa trị của nhóm CS xuất hiện ở  $836 \text{ cm}^{-1}$  trong phối tử  $\text{HL}^4$  và

thiosemicacbazit (N(4)- phenyl thiosemicacbazit, N(4)- metyl thiosemicacbazit) và benzandehit hay isatin. Dải hấp thụ đặc trưng cho dao động của nhóm S – H (vùng từ  $2550 - 2600 \text{ cm}^{-1}$ ) [2, 9] cũng không thấy xuất hiện trên phổ của hai phối tử do ở trạng thái rắn các phối tử tồn tại dạng thion.

#### Dạng thiol

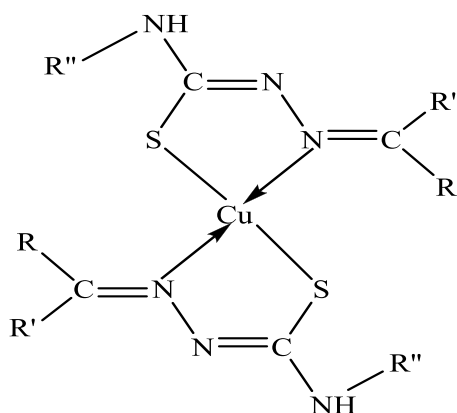
chuyển về số sóng thấp hơn ở  $745 \text{ cm}^{-1}$  trong phức chất  $\text{Cu}(\text{L}^4)_2$ . Dải dao động hóa trị của nhóm CNN xuất hiện ở  $1467, 1443, 1469, 1477 \text{ cm}^{-1}$  lần lượt trong hai phối tử  $\text{HL}^1, \text{HL}^2, \text{HL}^3, \text{HL}^4$  và bị giảm về  $1431, 1314, 1458, 1453 \text{ cm}^{-1}$  lần lượt trong phổ IR của các phức chất  $\text{Cu}(\text{L}^1)_2, \text{Cu}(\text{L}^2)_2, \text{Cu}(\text{L}^3)_2, \text{Cu}(\text{L}^4)_2$ .

Các dữ kiện trên đây cho phép giả thiết rằng trong các phức với Cu(II), cả bốn phối tử  $\text{HL}^1, \text{HL}^2, \text{HL}^3, \text{HL}^4$  đều là phối tử hai càng, liên kết phối trí được thực hiện qua các nguyên tử S và  $\text{N}^{(1)}$  như mô hình dưới đây:



*R, R' thuộc phần khung của benzandehit hoặc isatin R'': H, CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>*

Từ tất cả các phân tích trên, chúng tôi giả thiết công thức cấu tạo của phức chất như sau:



*R, R' thuộc phần khung của benzandehit hoặc isatin, R'': H, CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>*

### 3.4. Kết quả thử hoạt tính sinh học của phối tử và các phức chất

Trong công trình này chúng tôi đã sử dụng phương pháp pha loãng đa nồng độ, đây là phương pháp thử nhằm đánh giá mức độ kháng vi sinh vật kiểm định và nắm mạnh hay yếu của các mẫu thử thông qua giá trị IC<sub>50</sub> (50% *inhibitor concentration* - nồng độ ức chế 50%) trên 3 dòng vi khuẩn Gram (+): *Lactobacillus fermentum*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, 3 dòng vi khuẩn Gram (-): *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* và 1 dòng nấm là: *Candida albican*. Các mẫu thử gồm 04 mẫu phối tử và 04 mẫu phức chất Cu(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, Cu(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, Cu(L<sup>3</sup>)<sub>2</sub> và Cu(L<sup>4</sup>)<sub>2</sub>. Kết quả thử cho thấy mẫu phức Cu(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub> thể hiện hoạt tính đối với vi khuẩn Gram (+): *Lactobacillus fermentum*, *Bacillus subtilis* và *Staphylococcus aureus* với giá trị IC<sub>50</sub> tương ứng là 5,47; 23,17 và 26,32 µg/ml.

Kết quả này có thể cung cấp một số dữ kiện thực nghiệm cho lĩnh vực nghiên

cứu mối quan hệ giữa cấu tạo và hoạt tính sinh học của các hợp chất trên cơ sở thiosemicacbazon.

### 4. KẾT LUẬN

Đã tổng hợp được bốn phối tử là thiosemicacbazon benzandehit (HL<sup>1</sup>) và N(4)- phenyl thiosemicacbazon benzandehit (HL<sup>2</sup>), thiosemicacbazon isatin (HL<sup>3</sup>) và N(4) - metyl thiosemicacbazon isatin (HL<sup>4</sup>) và bốn phức chất của chúng với Cu(II). Các phức chất có công thức phân tử tương ứng là: Cu(L)<sub>2</sub> (L: L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup>). Ở trạng thái tự do các phối tử đều tồn tại ở dạng thion và bị thiol hóa khi tạo phức chất, phối tử là hai càng với các nguyên tử cho là S và N<sup>(1)</sup>. Kết quả nghiên cứu hoạt tính sinh học của các phối tử và phức chất cho thấy phức chất Cu(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub> kháng được 3/7 dòng khuẩn và nấm đem thử.

***Công trình này được hoàn thành nhờ sự tài trợ kinh phí của đề tài QG 12. 04, ĐHQG Hà Nội***

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abdou Saad El-Tabl, Moshira Mohamed Abd El-wahed, Ahmed Mahmoud Salah Mahmoud Rezk, (2013), "Cytotoxic behavior and spectroscopic characterization of metal complexes of ethylacetoacetate bis(thiosemicarbazone) ligand", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 117, pp. 772 - 788.

2. Ana Popović-Bijelić, Christian R. Kowol, Maria E.S. Lind, Jinghui Luo, Fahmi Himo, Éva A. Enyedy, Vladimir B. Arion, Astrid Gräslund, (2011), "Ribonucleotide reductase inhibition by metal complexes of Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone): A combined experimental and theoretical study", *Journal of Inorganic Biochemistry*, 105(11), pp. 1422 - 1431.
3. Aishakhanam H. Pathan, Raghavendra P. Bakale, Ganesh N. Naik, Christopher S. Frampton, Kalagouda B. Gudasi, (2012), "Synthesis, crystal structure, redox behavior and comprehensive studies on DNA binding and cleavage properties of transition metal complexes of a fluoro substituted thiosemicarbazone derived from ethyl pyruvate", *Polyhedron*, 34 (1), pp. 149 - 156.
4. David G. Calatayud, Elena López-Torres, Jonathan R. Dilworth, M. Antonia Mendiola, (2012), "Complexes of group 12 metals containing a hybrid thiosemicarbazone-pyridylhydrazone ligand", *Inorganica Chimica Acta*, 381, pp. 150 - 161.
5. Nimai Ch. Mishra, Bipin B. mohapatra, S. Guru, (1979), "Complexes of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) with ethyl acetoacetate semicarbazone and thiosemicarbazone", *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 41 (3), pp. 408 - 410.
6. M. Aljahdali, Ahmed A. EL-Sherif, (2013), "Synthesis, characterization, molecular modeling and biological activity of mixed ligand complexes of Cu(II), Ni(II) and Co(II) based on 1,10-phenanthroline and novel thiosemicarbazone", *Inorganica Chimica Acta*, 407, pp. 58 - 68.
7. Ming Xue Li, Chun Ling Chen, Dong Zhang, Jing Yang Niu, Bian Sheng Ji, (2010), "Mn(II), Co(II) and Zn(II) complexes with heterocyclic substituted thiosemicarbazones: Synthesis, characterization, X-ray crystal structures and antitumor comparison", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (7), pp. 3169 - 3177.
8. Panampilly Bindu, Maliyeckal R. Prathapachandra Kurup (1999), "EPR cyclic voltammetric and biological activities of copper(II) complexes of salicylaldehyde N(4)-substituted thiosemicarbazone and heterocyclic bases", *Polyhedron*, 18, pp. 321 - 331.
9. Sumita Naskar, Subhendu Naskar, Heike Mayer-Figge, William S. Sheldrick, Montserrat Corbella, Javier Tercero, Shyamal Kumar, (2012), "Study of copper(II) complexes of two diacetyl monooxime thiosemicarbazones: X-ray crystal structure and magneto-structural correlation of [Cu(dmoTSCH)Cl]<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (dmoTSCH = monoanion of diacetyl monooxime thiosemicarbazone)", *Polyhedron*, 35 (1), pp. 77 - 86.
10. Varinder Kaur, Jatinder Singh Aulakh, Ashok Kumar Malik, (2007), "A new approach for simultaneous determination of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Pd(II) using 2-thiophenaldehyde-3-thiosemicarbazone as reagent by solid phase microextraction-high performance liquid chromatography", *Analytica Chimica Acta*, 603 (1), pp. 44 - 50.