

TỔNG HỢP, CẤU TRÚC VÀ HOẠT TÍNH KHÁNG TẾ BÀO UNG THƯ CỦA CÁC PHỨC CHẤT Co(II) VÀ Ni(II) VỚI PHỐI TỬ 5,7-DICHLORO-8-HYDROXYQUINOLINE-2-CARBOXALDEHYDE-4,4-DIMETHYL-3-THIOSEMICARBAZONE

Ninh Thị Minh Giang¹, Lê Thị Hồng Hải², Lê Thị Thanh Thuận¹

Ngày nhận bài: 17/7/2024; Ngày phản biện thông qua: 16/8/2024; Ngày duyệt đăng: 17/8/2024

TÓM TẮT

Hai phức chất CoL và NiL đã được tổng hợp thông qua phản ứng giữa các muối chloride của Co(II) và Ni(II) với 5,7-dichloro-8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde-4,4-dimethyl-3-thiosemicarbazone (H₂L). Cấu trúc của các phức chất được xác định bằng các phương pháp phổ như EDX, ESI-MS, IR và ¹H NMR. Kết quả thu được cho thấy, tỷ lệ mol của Co(II) và Ni(II) với phối tử trong các phức chất là 1:1, các ion kim loại liên kết với H₂L qua các nguyên tử O, N của hợp phần 8-Hydroxyquinoline và N, S của hợp phần thiosemicarbazone. Kết quả thử khả năng gây độc tế bào các hợp chất cho thấy hoạt tính của phối tử tự do và các phức chất có sự thay đổi. Trong đó, phức chất CoL có khả năng ức chế chọn lọc tốt với các dòng tế bào ung thư biểu mô (3,06 µg/mL), ung thư gan (6,57 µg/mL) và ung thư phổi (3,34 µg/mL). Phức chất NiL có hoạt tính chọn lọc cao hơn với hai dòng tế bào A549 và MCF7 với giá trị IC₅₀ khoảng 6 µg/mL.

Từ khóa: Phức chất Co(II), phức chất Ni(II), 8-hydroxyquinoline, thiosemicarbazone.

1. MỞ ĐẦU

Hiện nay, ung thư đã và đang là một mối đe dọa nghiêm trọng đối với sức khỏe của người dân trên toàn thế giới (Sung. H. et al, 2021). Các thể hệ thuốc có nguồn gốc từ Pt(II) bao gồm carboplatin, oxaliplatin, nedaplatin và lobaplatin đang được sử dụng nhiều trong các phác đồ hóa trị (Zhou Jiabei et al, 2020). Nhiều công bố gần đây cho thấy, bên cạnh phức chất Pt(II) nhiều phức chất của các kim loại chuyển tiếp khác như Cu(II), Ni(II), Co(II), ... cũng có khả năng ức chế tế bào ung thư cao, giá thành hạ hơn và có triển vọng trong việc thay thế các loại thuốc đang được sử dụng trong điều trị ung thư từ Pt(II) (Hoang Tuan Duong et al, 2022; Le Thi Hong Hai et al, 2019; Avinash. K. et al, 2021).

Một số công bố đã chỉ ra, phức chất của các kim loại chuyển tiếp khác như Cu(II), Ni(II), Co(II) Zn(II),... với phối tử ngưng tụ từ các dẫn xuất của quinoline và các dẫn xuất của thiosemicarbazide có hoạt tính cao trong ức chế tế bào ung thư (Dominga Rogolino et al, 2017; Xie. F. et al, 2018; Xie. F. et al, 2017). Chẳng hạn, phức chất của Co(II) với các phối tử quinoline-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone và dẫn xuất có hoạt tính cao hơn cisplatin trên các dòng tế bào A549 và MCF7 ở hầu hết các nồng độ thử nghiệm (Xiaorui Fan et al, 2013); hay trong công bố trước đây của nhóm nghiên cứu, phức chất Ni(II) với phối tử 5,7-dichloro-8-hydroxyquinoline-2-

carboxaldehyde-4-methyl-3-thiosemicarbazone cũng có hoạt tính gây độc tế bào cao với giá trị IC₅₀ thấp hơn giá trị của cisplatin (Ninh Thị Minh Giang và cộng sự, 2020). Ngoài ra, các nghiên cứu cũng cho thấy việc thay đổi các nhóm thế ở hai hợp phần quinoline hoặc thiosemicarbazide có thể tạo được các cấu trúc mới và đồng thời làm thay đổi hoạt tính của các phức chất (Pham Thi Hai Linh et al, 2024; Ninh Thị Minh Giang và cộng sự, 2019; Ninh Thị Minh Giang và cộng sự, 2020; Xiaorui Fan et al, 2013).

Trong nghiên cứu này đề cập đến kết quả tổng hợp, xác định cấu trúc và hoạt tính gây độc tế bào của các phức chất thu được từ phản ứng giữa các muối chloride của Co(II) và Ni(II) với phối tử 5,7-dichloro-8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde-4,4-dimethyl-3-thiosemicarbazone.

2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Vật liệu

Các chất 5,7-dichloro-2-methyl-8-hydroxyquinoline, SeO₂ và 4,4-dimethyl-3-thiosemicarbazide là các hóa chất tinh khiết của hãng Sigma-Aldrich. Muối chloride và các dung môi đều dùng loại tinh khiết phân tích của hãng Aladdin-Trung Quốc hoặc của Việt Nam.

2.2. Nội dung nghiên cứu

Tổng hợp 5,7-dichloro-8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde-4,4-dimethyl-3-thiosemicarbazone

¹Khoa Khoa học Tự nhiên & Công nghệ, Trường Đại học Tây Nguyên;

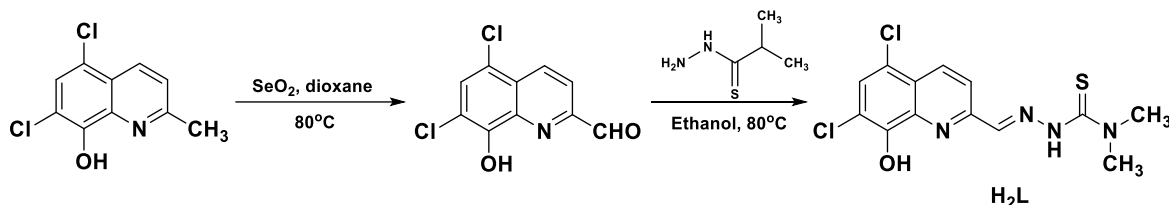
²Khoa Hóa học, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội;

Tác giả liên hệ: Ninh Thị Minh Giang, ĐT: 0963387174, Email: ntmgiang@ttn.edu.vn.

(H₂L) và các phức chất của Co(II), Ni(II) với H₂L mới tổng hợp được.

Xác định thành phần, cấu trúc phân tử và hoạt tính ức chế tế bào ung thư của các hợp chất thu được.

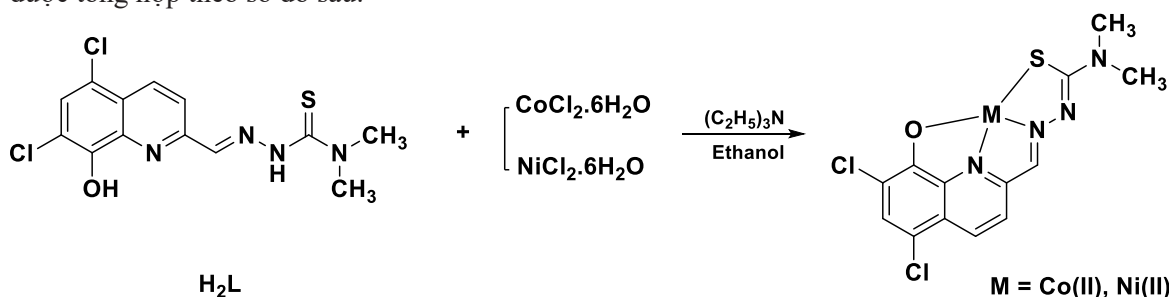
2.3. Phương pháp nghiên cứu



Hình 1. Quy trình tổng hợp phối tử 5,7-dichloro-8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde-4,4-dimethyl-3-thiosemicarbazone.

2.3.2. Tổng hợp các phức chất

Các phức chất của Co(II) và Ni(II) với H₂L được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Hình 2. Sơ đồ tổng hợp các phức chất CoL và NiL.

Thêm từ từ 5mL các dung dịch MCl₂.6H₂O (M = Co, Ni) trong dung môi ethanol vào dung dịch huyền phù màu cam chứa H₂L (0,1 mmol; 34,3 mg) và triethylamine (0,2 mmol; 27,5 μL) trong 5 mL ethanol. Dung dịch phản ứng chuyển sang màu vàng nâu hoặc đỏ nâu và xuất hiện kết tủa màu nâu. Khuấy phản ứng liên tục trong 24 giờ, ở nhiệt độ phòng. Kết tủa thu được bằng cách lọc và rửa lần lượt bằng các dung môi chloroform, ethanol. Độ tinh khiết của các hợp chất được kiểm tra bằng TLC. Hiệu suất phản ứng 85 - 90%. Các phức chất thu được được kí hiệu là CoL và NiL.

2.3.3. Xác định thành phần, cấu trúc của các phức chất

Phổ EDX của các phức chất được đo trên máy JED-2300; phổ ESI MS của các phức chất được đo trên máy LC-MSD-Trap-SL và máy Waters™ SQ Detector 2; phổ hấp thụ hồng ngoại được ghi trên máy FTIR Affinity – 1S trong vùng 4000 ÷ 400 cm⁻¹, mẫu đo ở dạng viên nén với KBr; phổ ¹H NMR của các chất được đo trên máy Bruker AVANCE (600 MHz), trong dung môi DMSO-d₆.

2.3.4. Thử hoạt tính ức chế tế bào ung thư của phối tử và các phức chất

2.3.1. Tổng hợp phối tử

Hợp chất 5,7-dichloro-8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde-4,4-dimethyl-3-thiosemicarbazone (H₂L) thu được qua phản ứng ngưng tụ 5,7-dichloro-8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde với 4,4-dimethyl-3-thiosemicarbazide theo quy trình sau (Chan. S. H et al, 2013):

Các chất nghiên cứu được thử hoạt tính kháng tế bào ung thư dựa trên phương pháp MTT (Tim Mosmann, 1983) tại Viện Hóa học - Viện Hàn lâm KH & CN Việt Nam.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Kết quả xác định thành phần, cấu trúc của các phức chất

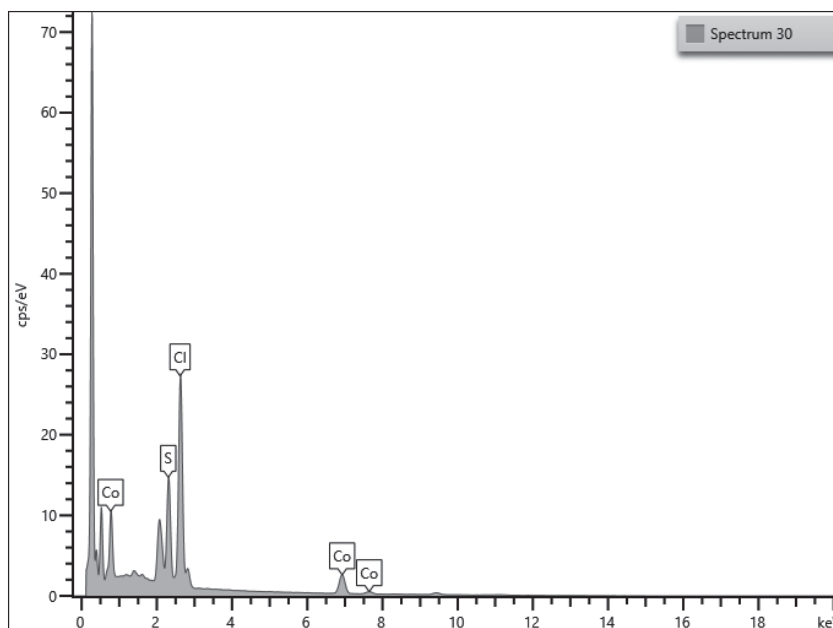
Trong nghiên cứu này, các phức chất CoL và NiL được tổng hợp trực tiếp từ phản ứng của các muối chloride với phối tử tự do. Sau 24 giờ, kết tủa tách ra được rửa bằng chloroform và ethanol, thu được các phức chất tinh khiết với hiệu suất cao mà không cần tinh chế thêm bằng phương pháp nào khác.

Thành phần, cấu tạo của các phức chất tổng hợp được xác định dựa trên các phương pháp lý hóa bao gồm phổ khối ESI-MS, phổ tán xạ năng lượng tia X (EDX), phổ hồng ngoại (IR) và phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton (¹H NMR).

Phổ tán xạ năng lượng tia X của phức chất CoL được trình bày trên Hình 3. Kết quả phân tích phổ EDX của các phức chất CoL và NiL được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Phần trăm các nguyên tố trong các phức chất CoL và NiL.

Phức chất	Phần trăm các nguyên tố (%)				Tỉ lệ M:S:Cl	
	S	Cl	Ni	Co	TN	LT
CoL	19,9	50,5	-	29,5	1,48:1:2,54	1:1:2
NiL	21,8	45,5	32,8	-	1,50:1:2,08	1:1:2



Hình 3. Phổ EDX của phức chất CoL.

Bảng 1 cho thấy tỉ lệ giữa các ion kim loại trong các phức chất với S và Cl trong phối tử đều xấp xỉ 1:1:2. Trong đó, một phân tử phối tử có chứa 1 nguyên tử S và 2 nguyên tử Cl, điều này cho thấy tỉ lệ tạo phức giữa các kim loại trung tâm và phối tử là 1:1.

Các peak trên phổ ESI-MS, các vân hấp thụ chính trên phổ hồng ngoại của phối tử H₂L và các phức chất đã được quy kết và trình bày trên Bảng 2. Phổ IR và phổ ESI-MS của phức chất NiL được trình bày trên Hình 4.

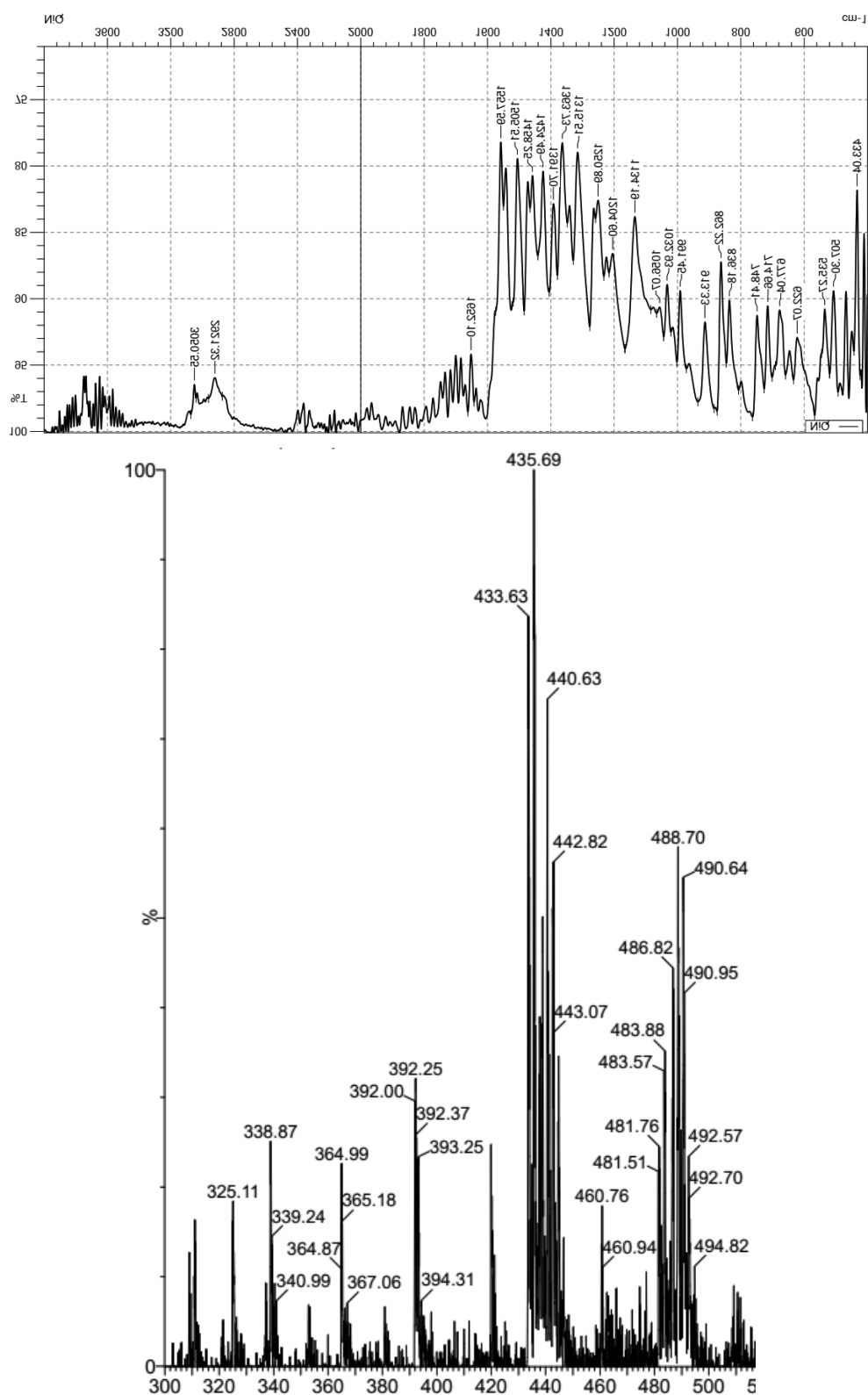
Bảng 2. Các vân hấp thụ chính trên phổ IR (cm⁻¹) và các peak trên phổ ESI-MS (m/z) của các chất.

KH	IR (cm ⁻¹)					ESI-MS (m/z)	
	$\nu_{(OH, NH)}$	$\nu_{(C-H)}$	$\nu_{(C=N, C=C)}$	$\nu_{(C=S, C-S)}$	$\nu_{(M-N, M-O, M-S)}$		
H ₂ L	3.396; 3.326; 3.288	3.027; 2.924	1.579; 1.539	1.253; 722	-	-	-
CoL	-	2.929	1.558; 1.496	1.133; 744	546; 606; 660	-MS +MS	436 (100%) = [M+Cl] ⁻ 498 (100%) = [M+DMSO+H ₂ O+H] ⁺
NiL	-	3.050; 2.921	1.558; 1.505	1.134; 748	535; 622; 677	+MS	401 (100%) = [M+H] ⁺

Các cụm peak ứng với các mảnh ion phân tử [M+DMSO+H₂O+H]⁺ hay [M+H]⁺ và [M+Cl]⁻ được tìm thấy trên phổ ESI-MS của các phức chất đều có cường độ mạnh (100%). Kết quả này cho thấy các phức chất đơn nhân đã được hình thành, tỉ lệ tạo phức giữa các kim loại M(II) và phối tử là 1:1.

So với phổ hồng ngoại của phối tử H₂L, trên phổ hồng ngoại của cả 2 phức chất đều không xuất hiện vân hấp thụ đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm

OH và NH ở khoảng 3.200 - 3.400 cm⁻¹, chứng tỏ nhóm OH và NH đã bị deproton hóa khi hình thành phức chất. Ngoài ra, các vân hấp thụ đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết C=C vòng thơm và C=N của phối tử hấp thụ mạnh ở số sóng 1.579 và 1.539 cm⁻¹. Còn trong các phức chất, các vân này chuyển dịch về vùng số sóng thấp hơn khoảng 1.558 và 1.500 cm⁻¹, điều này cho thấy phối tử đã phối trí với M(II) qua N_{quinoline}, O_{quinoline} và N_{thiosemicbazide}.



Hình 4. Phổ hồng ngoại của phức chất NiL và phổ khối lượng của phức chất CoL.

Trên phổ IR của H_2L , vân hấp thụ ở tần số khoảng 1.253 và 722 cm^{-1} được quy kết cho dao động hóa trị của nhóm $C=S$ và $C-S$. Tuy nhiên, có sự thay đổi tần số của các vân hấp thụ này trên phổ IR của các phức chất, trong đó $\nu_{(C=S)}$ giảm về vùng số sóng khoảng 1.133 cm^{-1} , còn $\nu_{(C-S)}$ tăng lên và hấp thụ ở vùng tần số khoảng $744 - 748\text{ cm}^{-1}$. Kết

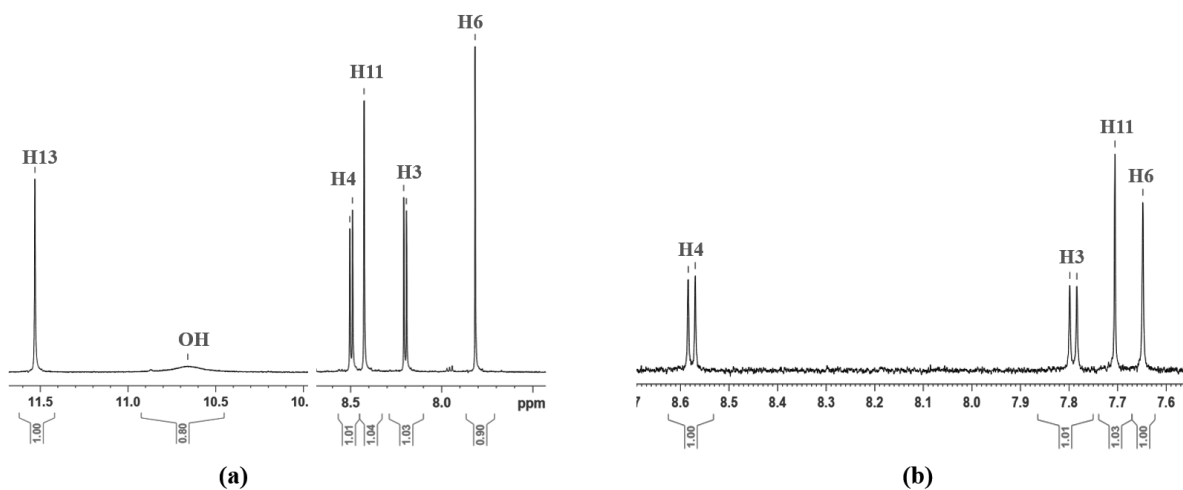
quả cho thấy, phối tử đã phối trí với các nguyên tử kim loại trung tâm qua nguyên tử S_{thiosemicarbazide}. Bên cạnh đó, sự xuất hiện của các vân hấp thụ ở khoảng $540 - 670\text{ cm}^{-1}$ đặc trưng cho dao động hóa trị của các liên kết $M-O$, $M-S$ và $M-N$ cho thấy các nguyên tử kim loại $M(II)$ đã có sự liên kết với phối tử H_2L trong các phức chất.

Một phần phổ cộng hưởng từ proton của phối tử H_2L và phức chất NiL được trình bày trên Hình

5, các tín hiệu cộng hưởng của các proton trong các hợp chất được quy kết ở Bảng 3.

Bảng 3. Cấu trúc và tín hiệu 1H NMR của các chất nghiên cứu, δ (ppm).

	H_2L	NiL
H3	8,20 d; $^3J = 9,0$	7,79 d; $^3J = 8,4$
H4	8,50 d; $^3J = 8,4$	8,58 d; $^3J = 9,0$
H6	7,82 s	7,65 s
H11	8,43 s	7,71 s
H13	11,53 s	-
H16	3,35	3,16
OH	10,66 s	-



Hình 5. Một phần phổ 1H NMR của H_2L (a) và NiL (b).

Kết quả thu được ở Bảng 3 cho thấy, trên phổ 1H NMR của phức chất NiL không xuất hiện tín hiệu cộng hưởng của proton nhóm OH và NH (H13). Điều này chứng tỏ ở phức chất NiL các nhóm OH và NH đã bị deproton, ion $Ni(II)$ phối trí với H_2L qua nguyên tử O_{quinoline} và nguyên tử N_{thiosemicarbazide}. Ngoài ra, phổ 1H NMR của các hợp chất còn cho thấy có sự thay đổi rõ rệt về độ chuyển dịch hóa học của các tín hiệu proton trong phức chất NiL so với phối tử H_2L , đặc biệt có sự giảm mạnh độ chuyển dịch hóa học ở H3 (chuyển dịch từ 8,20 ppm về 7,79 ppm), điều này chứng tỏ trong phức chất NiL , phối tử đã phối trí với $Ni(II)$ qua các nguyên tử O, N của

vòng quinoline và nguyên tử N, S của hợp phần thiosemicarbazone.

Từ các dữ kiện phổ EDX, ESI-MS, IR và 1H NMR có thể thấy cấu trúc của các phức chất CoL và NiL được đề xuất như trong Bảng 3 là phù hợp.

3.2. Thử khả năng ức chế tế bào ung thư của các hợp chất

Kết quả thử hoạt tính kháng tế bào ung thư của phối tử H_2L và các phức chất CoL , NiL được trình bày trên Bảng 4.

Bảng 4. Kết quả hoạt tính ức chế tế bào ung thư của các hợp chất, IC₅₀ (µg/mL).

Hợp chất	KB	Hep-G2	A549	MCF7
H ₂ L	4,23	6,81	2,83	2,35
CoL	3,06	6,57	3,34	28,38
NiL	11,44	24,07	6,02	6,01
Cis platin	4,56	12,87	3,99	13,71
Ellipticine	0,44	0,43	0,43	0,44

Kết quả thử nghiệm cho thấy phối tử có hoạt tính ức chế cao trên cả 4 dòng tế bào được thử với giá trị IC₅₀ < 10 µg/mL. So với phối tử, các phức chất có hoạt tính chọn lọc với một số dòng tế bào được thử. Phức chất CoL có khả năng ức chế chọn lọc tốt với các dòng tế bào ung thư KB, Hep-G2 và A549 với chỉ số IC₅₀ trong khoảng 3,06 – 6,57 µg/mL. Phức chất NiL có hoạt tính chọn lọc cao hơn với hai dòng tế bào ung thư phổi (A549) và ung thư vú (MCF7), với giá trị IC₅₀ lần lượt là 6,02 µg/mL và 6,01 µg/mL. Điều này cho thấy, việc thay đổi trung tâm tạo phức đã làm thay đổi hoạt tính của các phức chất thu được. Ngoài ra, các giá trị này hầu hết đều nhỏ hơn so với cisplatin (Nguyễn Thị Thanh Chi et al, 2017), loại thuốc đang được sử dụng để điều trị bệnh ung thư trong các phác đồ hóa trị, điều này cho thấy hai phức chất CoL và NiL rất tiềm năng cho các nghiên cứu tiếp theo để

định hướng ứng dụng trong y học.

4. KẾT LUẬN

Hai phức chất mới CoL và NiL đã được tổng hợp. Trong cấu trúc phân tử của các phức chất, các kim loại M(II) đã tạo phức với phối tử theo tỉ lệ 1:1, đóng vòng với phối tử qua các nguyên tử O, N của vòng quinoline và N, S của hợp phần thiosemicarbazone. Hoạt tính kháng tế bào ung thư của các phức chất CoL và NiL thay đổi so với phối tử H₂L. Trong đó, phức chất CoL có hoạt tính cao, chọn lọc trên các dòng tế bào KB (3,06 µg/mL), Hep-G2 (6,57 µg/mL) và A549 (3,34 µg/mL). Phức chất NiL có hoạt tính chọn lọc cao hơn với hai dòng tế bào A549 và MCF7 với giá trị IC₅₀ khoảng 6 µg/mL. Các giá trị này hầu hết đều thấp hơn so với cisplatin, một loại thuốc đang được sử dụng để điều trị bệnh ung thư trong các phác đồ hóa trị.

SYNTHESIS, STRUCTURE AND ANTICANCER ACTIVITIES OF COMPLEXES Co(II) AND Ni(II) WITH 5,7-DICHLORO-8-HYDROXYQUINOLINE-2-CARBOXALDEHYDE-4,4-DIMETHYL-3-THIOSEMICARBAZONE LIGAND

Ninh Thi Minh Giang¹, Le Thi Hong Hai², Le Thi Thanh Thuan¹

Received Date: 17/7/2024; Revised Date: 16/8/2024; Accepted for Publication: 17/8/2024

ABSTRACT

Two new complexes CoL and NiL were synthesized by reacting MCl₂.6H₂O (M = Co, Ni) with 5,7-dichloro-8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde-4,4-dimethyl-3-thiosemicarbazone (H₂L). Their structures were determined by spectroscopic methods, including EDX, ESI-MS, IR and ¹H NMR. The results showed that in these complexes, the molar ratios of Co(II) and Ni(II) to the ligand H₂L are 1:1, M(II) is bound to H₂L through the O, N atoms of the quinoline ring, N_{thiosemicarbazone} and S_{thiosemicarbazone} atoms. The cytotoxicity test results of the compounds showed that the activities of the free ligand and the complexes changed. In particular, the CoL complex has good selective inhibition ability against three

¹Faculty of Natural Science and Technology, Tay Nguyen University;

²Faculty of Chemistry, Hanoi National University of Education;

Corresponding author: Ninh Thi Minh Giang, Tel: 0963387174, Email: ntmgiang@ttn.edu.vn.

cell lines of carcinoma (3,06 $\mu\text{g/mL}$), liver cancer (6,57 $\mu\text{g/mL}$) and lung cancer (3,34 $\mu\text{g/mL}$). The NiL complex has higher selective activity against two cell lines A549 and MCF7 with an IC_{50} value of about 6 $\mu\text{g/mL}$.

Keywords: *Co(II) complexes, Ni(II) complexes, 8-hydroxyquinoline, thiosemicarbazone.*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Avinash. K., & et al., (2021). 8-Hydroxyquinoline derived p-halo N4-phenyl substituted thiosemicarbazones: Crystal structures, spectral characterization and *in vitro* cytotoxic studies of their Co(III), Ni(II) and Cu(II) complexes. *Bioorganic Chemistry*, 112, 104962.
- Chan. S. H., & et al., (2013). Synthesis of 8-Hydroxyquinoline Derivatives as Novel Antitumor Agents. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 4, 170–174.
- Dominga Rogolino, & et al., (2017). Anti-proliferative Effects of Copper(II) Complexes with Hydroxyquinoline-Thiosemicarbazone Ligands. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 128, 140-153.
- Hoang Tuan Duong & et al., (2022). Synthesis, structure and anticancer activities of Cd(II), Cu(II) and Pd(II) complexes with 5,7-dichloro-8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde-4-chloro-2-aminothiophenol. *Vietnam Journal of Chemistry*, 60, 103-108.
- Le Thi Hong Hai & et al., (2019). Synthesis and structure of organoplatinum(II) complexes containing aryl olefins and 8-hydroxyquinolines. *Journal of Coordination Chemistry*, 72(10), 1-15.
- Nguyen Thi Thanh Chi & et al., (2017). Synthesis, structure and *in vitro* cytotoxicity of platinum(II) complexes containing eugenol and a quinolin-8-ol-derived chelator. *Acta crystallographica*, C73, 1030-103.
- Ninh Thị Minh Giang và cộng sự (2019). Tổng hợp, cấu trúc và hoạt tính kháng tế bào ung thư của một số phức chất platin(II) với phối tử loại quinoline-thiosemicarbazide. *Tạp chí Hóa học*, 57(2E1,2), 133-137.
- Ninh Thị Minh Giang và cộng sự (2020). Tổng hợp, cấu trúc và hoạt tính kháng tế bào ung thư của phức chất Zn(II), Cd(II) với 5,7-dichloro-8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde-4-methyl-3-thiosemicarbazone. *Tạp chí xúc tác và hấp phụ Việt Nam*, 9(2), 1-5.
- Pham Thi Hai Linh & et al., (2024). Synthesis, structure, and antiproliferative activities of complexes of some transition metals with 5,7-dichloro-8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde-4-phenyl-3-thiosemicarbazone. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 57, 1593-1598.
- Sung. H., & et al., (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
- Tim Mosmann (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assay. *Journal of immunological methods*, 65, 55-63.
- Xiaorui Fan, & et al., (2013). Cobalt(II) complexes with thiosemicarbazone as potential antitumor agents: synthesis, crystal structures, DNA interactions, and cytotoxicity. *Journal of Coordination Chemistry*, 66, 4268-4279.
- Xie. F., & et al., (2017). Anti-prostate cancer activity of 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde-thiosemicarbazide copper complexes by fluorescent microscopic imaging. *Published online*. DOI 10.1007/s10895-017-2133-z.
- Xie. F., & et al., (2018). Anti-prostate cancer activity of 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde-thiosemicarbazide copper complexes *in vivo* by bioluminescence imaging. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 23(6), 949–956.
- Zhou Jiabei & et al., (2020). The Drug-Resistance Mechanisms of Five Platinum-Based Antitumor Agents. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 343.