# استخلاص أيون النيكل الثنائي من محاليله المائية بواسطة المرتبطة (2-Pyridyl-3-benzoyl-2-Thiourea)

مبروكة مفتاح السريتي، عبدالفتاح محمد الخراز، هناء بشير الشاوش و أحمد امحمد زوبي*.
قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة مصراتة، مصراتة، ليبيا
*Email: a.zubi@sci.misuratau.edu.ly

تاريخ التقديم: 4.6.2020, تاريخ القبول 4.7.2020 تاريخ النشر الكترونى فى 1.8.2020
https://www.misuratau.edu.ly/journal/sci/upload/file/R-1260-ISSUE-10%20PAGES%2023-28.pdf

**الملخص**

تم تحضير المرتبطة **(2PBTU)** 2-Pyridyl-3-benzoyl-2-Thiourea إحدى مشتقات الثايويوريا بنجاح، من خلال تفاعل 2-aminopyridine مع Benzoylisothiocyanate في الإيثانول المطلق، وتم الحصول على المرتبطة بنتائج جيدة، وتم تشخيصها والتحقق من تركيبها بواسطة طيف الأشعة تحت الحمراء والتحليل الدقيق لعناصرها، وتعيين درجة انصهارها. وقد تم التحقق من مواقع ارتباط أيون النيكل الثنائي بالمرتبطة من تحليل طيف الأشعة تحت الحمراء لمعقد النيكل $[Ni(2PBTU)_2]$. تم دراسة مدى كفاءة المرتبطة **2PBTU** في استخلاص أيون النيكل الثنائي، واستخدم جهاز الامتصاص الذري في التحليل الكمي لاستخلاص معدن النيكل من محاليله المائية بتراكيز مختلفة، وأظهرت الدراسة نتائج جيدة خاصة مع التراكيز المنخفضة من عنصر النيكل، وتراوحت نسبة استخلاص هذا العنصر باستخدام المرتبطة من 100% في التركيز المنخفضة إلى 25% عند استخدام تركيز ابتدائي قدره 32ppm.

**الكلمات المفتاحية: الثايويوريا، استخلاص النيكل ، معقد النيكل مع الثايويوريا**

## المقدمة

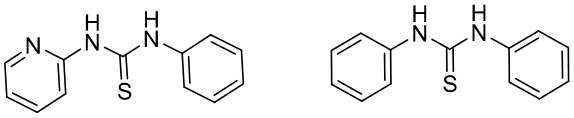
تعد معظم العناصر الانتقالية ذات أهميه حيوية بالغة، حيث يدخل بعضها في تكوين أجسام الكائنات الحية، ويساهم في تركيبها بكميات بسيطة جدا تصل إلى مليجرامات، حيث أن زيادتها أو نقصها عن الحد الطبيعي يسبب في آثار مرضية خطيرة، ومن هذه العناصر النيكل والذي يعتبر خطراً على الصحة في حال دخوله إلى الجسم، ويصنف من المواد المسببة للسرطان عند الإنسان، كما يعتبر أحد العوامل التي تؤدي إلى الإصابة بمرض سرطان الرئة [1].

هناك العديد من الأدوية الناجحة في العديد من العلاجات السريرية تعتمد على الفلزات، ومن بين هذه الأدوية سيز بلاتين $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$ الذي يعتبر من أنجح الأدوية المعتمدة على الفلز والمستعملة في علاج الأمراض السرطانية [2]، وكذلك تعتبر معقدات الذهب والرونيوم من المعقدات التي تمتلك فاعلية متطورة لعلاج الأورام الخبيثة [3]. إن الإقبال على اكتشاف عوامل علاجية كيميائية جديدة معتمدة على الفلزات أدى إلى تحضير مجموعات كبيرة من معقدات الأيونات الفلزية والتي تم اختبارها سريريا لمعرفة مدى فاعليتها الحيوية لعلاج الأمراض المختلفة [4،5]، حيث تم تحضير معقد البلاتين الثنائي مع ليكاند الثايويوريا والذي أظهر فعالية عالية ضد سرطان المبيض [6،7]، وتعتبر معقدات الذهب والروثينيوم من ضمن العوامل العلاجية المعتمدة على الفلزات، فاستخدامات معقدات الذهب تبدأ من علاج التهاب المفاصل إلى فعاليته ضد الأورام [8]. وفي هذا القرن اكتشف صنف جديد من المعقدات الدوائية الفلزية التي تحتوي على الفاناديوم الرباعي والزنك الثنائي والمتوقع أن تعالج داء السكري ولها نشاط مشابه للإنسولين[9]. ففي عام 2001 أجريت دراسة لتحضير مشتقات Thiazolyl –Thiourea التي صممت كمثبطات لأنزيمات لها دور أو تأثير في فيروس فقدان المناعة المكتسبة (HIV) وتم الحصول على *N*-[1-(1-Furylmethyl)]-*N*`-[2-thiazolyl] thiourea الذي أظهر فعالية قوية ضد الفيروس [10]، وفي عام 2002 تم تحضير *N*-phenyl-*N*-(4-(5-alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazole2-yl) phenyl Thiourea الذي اختبرت فعاليته الحيوية ضد مرض الدرن أو السل وقد وجد أن التثبيط الملاحظ يصل إلى 67% [11].

وفي عام 2003 تم تحضير 1-[3-(4`-hydroxy-5`-methoxy-phenyl)propyl]1,3diphenyl ethylthiourea وهو أحد مشتقات الثايويوريا ثلاثية التعويض، وقد وجد له فعالية عالية مضادة لأحد المستقبلات في الجسم [12]. اهتم العلماء بمشتقات الثايويوريا كليكاندات تستخدم في علاج التسمم البشري بالزئبق والرصاص حيث أجرى العالم Soriano*et. al* دراسة لتحضير *N,N`-p*-chlorophenylthiourea و *N*-2-tolyl-*N*`-4-tolythiourea لاستخدامها لهذا الغرض [13]. العديد من العلماء اهتموا بتحضير معقدات الفلزات الانتقالية مع مركبات عضوية تحتوي على الكبريت والنيتروجين والأكسجين ودراسة تأثيراتها الحيوية الخاصة على بعض الإنزيمات التي لها دور في علاج عدة أمراض [14]. ذكر العالم Sartoelli [15] أن المركبات 1-formylisoquinoline thiosemicarbazone و 2-pyridyl thiosemicarbazone يمكنها تثبيط تكوين DNA في الخلايا السرطانية في الكائن الحي عن طريق ثبيط إنزيم رايبونيوكليوتايد ثنائي الفوسفات المختزلة RDR، وقد أوضح تشخيص الإنزيم RDR وجوده بشكل ثماني السطوح يتوسطه أيون الحديدوز ثنائي الشحنة $Fe^{2+}$ [16،17].

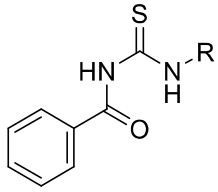
ترتبط مركبات formylisoquinolinethiosemicarbazone مع أيون الحديدوز في إنزيم RDR من خلال الذرات الثلاثة (N*-S*-N ) الموجود فيها لتكوين المعقد وهذا المركب يعيق الإنزيم في إتمام عمله أي يثبط عمل الإنزيم [18]. حيث أن تأثير المركبات الحلقية غير المتجانسة أو مشتقات الثايويوريا التي بإمكانها تكوين معقدات مع أيونات الفلزات الانتقالية يعود إلى تكوين معقد مع أيون الحديدوز الأساسي لفاعلية إنزيم RDR وبذلك فهو ينافس الإنزيم على أيون الحديدوز [18]. وبنفس الطريقة تم تفسير تأثير هذه المركبات على إنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP وهذا الإنزيم يحتاج إلى وجود أيون الزنك الثنائي والذي يشكل جزء من موقعه الفعال. وقد أشار Fishman [19] إلى زيادة تركيز إنزيم الفوسفاتيز القاعدي في مصل مرضى سرطان الجهاز التنفسي وبعض أنواع السرطانات الأخرى، كما أشار Agrawal *et al.* [20] إلى ثبيط إنزيم الفوسفاتيز القاعدي في مرضى بعض أنواع السرطانات المقاومة لمضادات السرطان 6-mercaptoburine و 6-thioguanine بواسطة استخدام مشتقات Heterocyclic thiosemicarbazone.

للمعقدات المعدنية العضوية أهمية كبيرة في الأنظمة الحيوية، وازداد اهتمام العلماء في تحضير ودراسة التأثيرات الحيوية للمركبات المحتوية على الأنظمة N*-O*-S* أو N*-N*-S* ذات الأسنان الثلاثة لما لهذه المركبات من تأثيرات ضد أمراض السرطان وزيادة إفرازات هرمون الغدة الدرقية [21] ومثبطات لنمو HIV [22]، وفاعليتها المميزة ضد أنوع عديدة من الميكروبات وبعض أنواع الفطريات [23] كذلك في عرقلتها لبناء الأحماض الأمنية [24, 25]. وفي عام 2002 تم تحضير30 مشتقا جديدا للثايويوريا معوضة بحلقة فينيل أو سيكلوهكسيل و بيريديل لغرض دراسة فعاليته الحيوية [26]. وحضرت مجموعة كبيرة من مركبات مثل 1,3-diaryl-2-thiourea و 1,3-diaryl-2-thiourea ووجد أن لها فعالية كمضادات للسل [27]. أما مشتقات الثايويوريا التي تحتوي على حلقة بيريدين فقد اظهرت نتائج بيولوجية جعلتها تستخدم في تنظيم نمو النبات [28].



1-aryl-3-(pyridine-2-yl)-2-thiourea 1,3-diaryl-2-thiourea

وفي عام 1985 قام جورج سركيس وعصام فيصل داود بتحضير مجموعة كبيرة من مركبات الثايويوريا المعوضة بحلقات البنزين والبيريدينوكوينولينوالثايازويل لغرض دراسة فعاليتها البيولوجية [29].



وجد الباحثان أن مركبات الثايويوريا التي تحتوي على مجاميع ألكيل أو أللايل أو أريل أو بيريديل تكون معقدات فلزية مع أيونات . وأوضحت دراسة أطياف الأشعة تحت [30]الفلزات الانتقالية أن ارتباط [31]الحمراء لمجموعة من المعقدات الفلزية للثايويوريا الثايويوريا بالفلز تكون عن طريق ذرة الكبريت في جميع المعقدات المدروسة. ودلت الدراسة أن ذرات الكربون والنيتروجين والكبريت تكون في مستوى واحد وأن الارتباط في معقدات اليوريا مع الفلزات الانتقالية يكون عن طريق النيتروجين في معقدات بينما يكون الارتباط عن طريق ذرة الأكسجين ، pt(II),Pb(II) ولتحديد كيفية ..Cu(II) Zn(II), Fe(II), Cr(II),في معقدات ارتباط فلز النيكل مع مشتقات الثايويوريا وشكل المعقد الناتج، أجريت دراسة لتحضير معقد النيكل الثنائي وعن طريق تحليل طيف الأشعة Bis(phenylthiourea)مع و العزم $^1$H-NMR تحت الحمراء والتحليل الكمي للعناصر و المغناطيسي للمعقد وجد أنه يكون بشكل مربع مستوٍ حيث ترتبط فيه الثايويوريا بشكل ثنائي السن من خلال الكبريت و ذرة [Ni(BPTU-H)$_2$] [32]النيتروجين ووجد أن لهذا المعقد الصيغة ، كما تم تحضير مجموعة أخرى من مشتقات الثايويوريا مثل *N,N'*-di-n-propyl-*N*-(4-chlorobenzoyl)thiourea،Diphenyl-N-(4- و thiourea ،*N,N'*-diphenyl-*N*-(4-phenyl-benzyl) والتي تم التعرف على تركيبها من خلال التحليل الكمي للعناصر وطيف الأشعة تحت الحمراء و $^1$H-NMR، ووجد أن هذه المشتقات تتناسق بشكل ثنائي السن وتكون معقدات متعادلة لها الصيغة cis-[ML$_2$] مع كل من الكوبلت والنيكل والنحاس الثنائي

ومن خلال حيود الأشعة السينية أثبت أن هذه المعقدات تمتلك شكل رباعي السطوح المشوه [33].

ويهدف هذا البحث إلى تحضير المرتبطة (2-Pyridyl-3-benzoyl-2-Thiourea) كأحد مشتقات مركب الثايويوريا ودراسة مدى كفاءتها في استخلاص أيون النيكل الثنائي من محاليله المائية، الذي يعتبر من العناصر الثقيلة المسببة للتلوث البيئي بهدف التقليل من تراكمه في البيئة.

## المواد وطرق العمل

**المواد الكيميائية:**

المواد الكيميائية التي استعملت في التجارب كانت من النوع التجاري العادي من (Aldrich) و (Riedel-de-Hean) و(E.Merck) بدون أي عملية تنقية إضافية، واستخدم ماء منزوع الأيونات لتحضير المحاليل المائية.

**الأجهزة المستخدمة وطرق القياس:**

لقد تم تعيين درجات الانصهار بجهاز تعيين درجات الانصهار الميكروسكوبي (Gallen Kamp Hot Stage) وأجرى التحليل الطيفي لإيجاد تراكيز النيكل باستخدام جهاز Atomic absorption spectrophotometer.

**تحضير Benzoylisothiocyanate[35]:**

تم تحضير أيزوثايوسيانات البنزويل من تفاعل أيزوثايوسيانات البوتاسيوم الجاف والمسحوق جيدا (48.5 جم، 0.5 مول) مع كلوريد البنزويل (69.25 جم، 0.5 مول) في البنزين الجاف، حيث سخن المزيج في حمام زيتي عند درجة (120°م)تحت مكثف راد يحمل أنبوبة كلوريد الكالسيوم لمدة 12ساعة، وبعد انتهاء التفاعل برد المزيج إلى درجة حرارة الغرفة ثم رشح كلوريد البوتاسيوم المترسب، و قطر مذيب البنزين تحت ضغط مخلخل للحصول على أيزوثايوسيانات البنزويل كزيت ثقيل.

**تحضير المرتبطة (2-Pyridyl-3-benzoyl-2-Thiourea):**

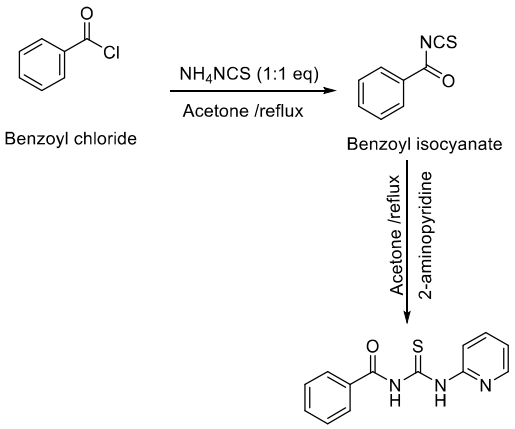
أذيب (9.3 جم، 0.1 مول) من أمينو بيريدين في الإيثانول المطلق (30 مل) وأضيف إليه (16.3 جم، 0.1 مول) أيزوثايوسيانات البنزويل، سخن المزيج في حمام زيتي عند درجة (100°م) تحت مكثف راد لمدة ساعة واحدة، ثم وضع المحلول في كأس وغطي بورقة مثقبة وترك لمدة 3أيام. ترسبت بلورات دقيقة من مشتق الثايويوريا، رشحت البلورات وغسلت بالإيثانول البارد، ثم أعيد بلورتها من الإيثانول وجففت في مجفف فوق كلوريد الكالسيوم تحت ضغط مخلخل، وقيست درجة انصهارها.

**استخدام المرتبطة (2-Pyridyl-3-benzoyl-2-Thiourea) في استخلاص أيون النيكل الثنائي:**

تم استخلاص أيون النيكل الثنائي الموجود من محلوله المائي بواسطة المرتبطة 2-Pyridyl-3-benzoyl-2-Thiourea باستخدام النسبة مولية (2:1) وذلك بإذابة المرتبطة في 5 ml من الإيثانول الساخن وإضافته إلى 20 ml من محلول النيكل بتركيز معين (محلول قياسي). سخن المزيج في حمام مائي عند درجة 100 تحت مكثف راد لمدة ساعتين، برد المحلول ووضع في كأس وغطي بورقة مثقبة وترك لمدة يوم، ثم رشح الراسب المتكون.

## النتائج والمناقشة

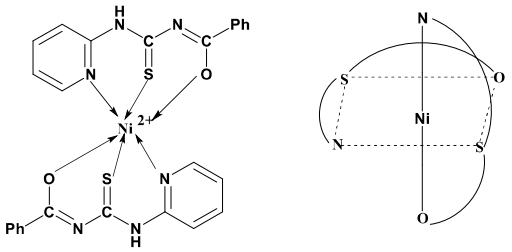
### تحضير 2-Pyridyl-3-Benzoyl-2-Thiourea:




مركب Benzoyl isothiocyanate الحديث التحضير مزج مع 2-aminopyridine بنسب مولية 1:1 في الأسيتون عند درجة حرارة 40°م لمدة ساعة واحدة. برد المزيج لدرجة حرارة الغرفة ومن ثم سكب ببطء في ماء بارد محمض(pH=4-5) حرك المزيج بواسطة ساق زجاجية لعدة دقائق. رشح الراسب الصلب وغسل بالماء المقطر وجفف في درجة حرارة الغرفة. درجة انصهار المركب ( 140-142)°م[35].

### تحضيرالمعقد Bis(2-Pyridyl-3-Benzoyl-2-Thioureato)Nickel (II) [Ni(2PBTU)$_2$]

لقد تم تحضير هذا المعقد بمزج نسبتين مختلفتين من أيون الفلز إلى المرتبطة (M:L=1:1) (M:L=1:2) ومن دراسة طيفي الأشعة تحت الحمراء للمعقدين ومعطيات التحليل الدقيق لعناصرهما فقد استنتجنا بأن للمعقد الصيغة الجزيئية [Ni(2PBTU)$_2$]. وقد حققنا مواقع ارتباط أيون النيكل بالمرتبطة من تحليل طيف الأشعة تحت الحمراء للمعقد. ويظهر طيف الأشعة تحت الحمراء حزمة ضعيفة في التردد 1682 $cm^{-1}$ تعود إلى اهتزاز مط الرابطة C=O في الأميد وحزمة شديدة في 1611 $cm^{-1}$ تعود لرابطة C=N في الثايويوريا وتقود هذه المعطيات لاحتمال ارتباط أيون النيكل الثنائي بذرة الأكسجين في شكل الإينول. أما الحزم الأخرى التي تظهر في النطاق الضوئي 1385-1000 $cm^{-1}$ وكذلك الحزمة التي تظهر في التردد 731-784 $cm^{-1}$ والتي تعود جميعها لمجموعة C=S و N-C=S فإنها لم تتأثر بشكل كبير عدا الحزمة الأخيرة التي تعود إلى الاهتزاز المطي لمجموعة C=S فإنها أزيحت قليلا نحو التردد الأوطأ نتيجة لارتباطها بأيون النيكل. أما طيف الأشعة تحت الحمراء في النطاق الضوئي 1600-1450 $cm^{-1}$ فقد أظهرت عدة حزم شديدة خاصة بالروابط C=N و C=C في حلقة البريديين والبنزين فقد أزيحت جميعها نحو التردد الأوطأ خاصة الحزمة التي ظهرت عند 1540 $cm^{-1}$ في المعقد كانت في طيف المرتبطة الحرة عند التردد1558 $cm^{-1}$ مما يدل على ارتباط ذرة نيتروجين حلقة البريدين بأيون النيكل. ومما تقدم نستدل على أن المرتبطة ترتبط بأيون النيكل على شكل ثلاثي السن وتحمل شحنة سالبة واحدة بارتباطها بذرة الكبريت الثايوكاربونيل وذرة أكسجين الكاربونيل في شكل الإينول وذرة نيتروجين حلقة البريدين. ويمكن استنتاج بنية هذا المعقد من معطيات طيف الأشعة تحت الحمراء والتحليل الدقيق لعناصره بان صيغته الجزيئية هي Ni(2PBTU)$_2$ وطبيعة روابطه موضحة في الشكل الآتي:



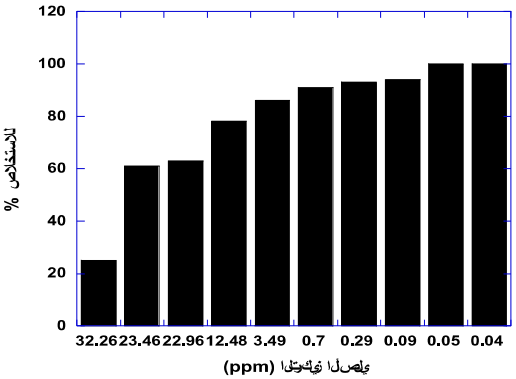
### استخلاص المرتبطة 2-Pyridyl-3-benzoyl-2-Thiourea) لأيون النيكل الثنائي:

تم استخلاص النيكل من المحاليل التي تحتوي على تراكيز مرتفعة ومنخفضة، وتم تقدير تركيز النيكل في العينات المختلفة قبل وبعد الاستخلاص باستخدام جهاز الامتصاص الذري، وكانت نتائج التحليل جيدة، وحسبت نسبة الاستخلاص لهذا العنصر في كل عينة، وجمعت نتائج هذه الدراسة في الجدول رقم (1) ووضحت في الشكل البياني (1) اللاحق، وتراوحت نسبة الاستخلاص لعنصر النيكل بالمرتبطة من 25% عند استخدام تركيز ابتدائي للنيكل مساويا 32ppm إلى 100% عند استخدام تراكيز نيكل منخفضة 0.04 ppm.

الجدول رقم (1) يوضح نسب استخلاص أيون النيكل باستخدام المرتبطة

**2-Pyridyl-3-benzoyl-2-Thiourea**

| رقم العينة | التركيز الأصلي ppm | التركيز بعد الاستخلاص ppm | نسبة الاستخلاص % |
|---|---|---|---|
| 1 | 32.26 | 24.33 | 25 |
| 2 | 23.46 | 9.11 | 61 |
| 3 | 22.96 | 8.53 | 63 |
| 4 | 12.48 | 2.71 | 78 |
| 5 | 3.49 | 0.5 | 86 |
| 6 | 0.7 | 0.062 | 91 |
| 7 | 0.29 | 0.02 | 93 |
| 8 | 0.09 | 0.005 | 94 |
| 9 | 0.05 | 0 | 100 |
| 10 | 0.04 | 0 | 100 |




شكل يوضح تأثير التركيز الابتدائي لأيون النيكل على نسبة استخلاصه باستخدام المرتبطة **2-Pyridyl-3-benzoyl-2-Thiourea**

وبالمقارنة مع الدراسات السابقة والتي استخدمت فيها مركبات التايويوريا لاستخلاص بعض ايونات الفلزات مثل الكادميوم والذهب والفضة، يلاحظ ان نتائج الدراسة الحالية كانت متفقة بشكل كبير مع الدراسات السابقة خصوصا في التراكيز المنخفضة، حيث استخدم المركب 1- (Phenyl-3- Benzoyl-2-Thiourea) في استخلاص ايون الكادميوم التنائي من محلوله المائي والدي اعطى نتائج جيدة تصل الى نسبة98.7%[21]، كما تم استخدام الثايويوريا في استخلاص الذهب والفضة وكانت نسب الاستخلاص 95.5% و 85.4% على التوالي[35].

## المراجع


1- Ji, W.; Yang, T.; Ma, S.; Ni, W.; Heavy Metal Pollution of Soils in the Site of a Retired Paint and Ink Factory; *Energy Procedia*; (2012); 16, 21-26.

2- Jamieson, E.; Lippard, S.; Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin-DNA Adducts; *Chem. Rev.*; (1999); **99**; 2467 - 2498.

3- Zhang, C.; Lippard, S.; New metal complexes as potential therapeutics; *Chem Biol*; (2003);**7**; 481 - 489.

4- Okada, T.; EI-Mehasseb, I.; Kodaka, M.; Tomohiro, T.; Okamato, K.; Okuno, H.; Kodaka, M.; Mononuclear Platinum(II) Complex with 2-Phenylpyridine Ligands Showing High Cytotoxicity against Mouse Sarcoma 180 Cells Acquiring High Cisplatin Resistance; *J. Med. Chem*; (2001)**; 44**; 4661 -4667.

5- Clarke, M.; Ruthenium metallopharmaceuticals; *Coord. Chem. Rev.*; (2002); **232**; 69 – 93.

6- Martins, E.; Baruah, H.; Kramarczyk, J.; Saluta, G.; Day, C.; Kucera, G.; Bierbach, U.; Design, Synthesis, and Biological Activity of a Novel Non-Cisplatin-type Platinum−Acridine Pharmacophore; *J. Med. Chem.*; (2001); **44**; 4492 - 4496.

7- Brow, J.; Pleatman, C.; Bierbach, U.; Cytotoxic Acridinylthiourea and its Platinum Conjugate Produce Enzyme-mediated DNA Strand Breaks; *Bioorg. Med. Chem Lett.;* (2002); **12**; 2953 - 2955.

8- McKeage, M.; Maharaj, L.; Berners-Price, S.; Mechanisms of cytotoxicity and antitumor activity of gold(I) phosphine complexes: the possible role of mitochondria; *Coord. Chem. Rev.*; (2002); **232**, 127 - 135.

9- Sakurai, H.; Kojima, Y.; Yoshikawa, Y.; Kawabe, K.; Yasui, H.; Antidiabetic vanadium(IV) and zinc(II) complexes; *Coord. Chem. Rev.*; (2002); **226**; 187 - 198.

10- Venkatachalam,T.; Sudbeck, E.; Mao, C.;Uckun, F.; Anti-HIV activity of aromatic and heterocyclic Thiazolyl Thiourea compounds; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; (2001); **11**; 523 - 528.

11- Karakus, S.; Rollas, S.; Synthesis and antituberculosis activity of new N-phenyl-N'-[4-(5-alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl) phenyl] thioureas; *Farmaco*; (2002); **57**; 577 - 581.

12- Park, H.; Park, M.; Choi, J.; Choi, S.; Lee, J.; Kim, M.; Park, B.; Suh, Y.; Cho, H.; Oh, U.; Lee, J.; Kim, H.; Park, Y.; Koh, H.; Lim, K.; Moh, J.; Jew, S.; Synthesis of *N,N′,N″*-trisubstituted thiourea derivatives and their antagonist effect on the vanilloid receptor; *Bioorg. Med. Chem. Lett*; (2003)**13**; 601- 604.

13- Manuel, G.; Trujillo, C,; Francisco C,; Ana P,; Gerardo, H.; Crystal Structure of N,N'-(p-Chlorophenyl)thiourea.. *Analytical Sciences* (2001); 17 (6),799-800.

14- Binzet, G.; Kavak, G.; Külcü, N.; Özbey, S.; Flörke, U. and Arslan, H.; Synthesis and Characterization of Novel Thiourea Derivatives and Their Nickel and Copper Complexes; *Journal of Chemistry*; (2013); 1- 9.

Manzano, J.; Jimenez-Sanchez, A.; Thiourea derivatives and their nickel(II) and platinum(II) complexes: Antifungal activity; *Inorganic Biochemistry*; (2002); **89**; 74 – 82.

24- Sevgi, K.; Guniz K.; Ilkay K.; Erik P.; Graciela A.; Robert S.;Fikrettin S.; Omer B.; Synthesis, antiviral and anticancer activity of some novel thioureas derived from N-(4-nitro-2-phenoxyphenyl)-methanesulfonamide; *European Journal of Medicinal Chemistry,* (2009) 44, 3591–3595.

25- Galabov, A.; Galabov, B.; Neykova, N., Structure-activity relationship of diphenylthiourea antivirals; *J. Med. Chem.*; (1980); **23**; 1048 - 1051.

26- D'Cruz, O.; Venkatachalam,T.; Uckun, F.; Novel Thiourea Compounds as Dual-Function Microbicides; *Biol. Reprod*; (2000); **63**; 196 - 205.

27- Bhargava , N.; Sharma , C.; SynthesisOf Some Antituberculars;N-Aryl-N'-2-(4-Arylthiazolyl)-Thioureas.; *Bull Chem. Soc. Jpn.,* (1965); 38; 905-909.

28- Petranka Y.; Elena G.; Plant Growth.; Regulating Activity Of Some Novel 1,1-Polymethylenebis(3-Arylsubstituted)-Thioureas. Bulg.; *J. Plant Physiol.;* 1997, 23; 72–79.

29- Sarkis, G.; Faisal. E.;Synthesis and spectroscopic properties of some new N,N'-disubstituted thiorueas of potential biological interest; *J. Heterocyclic chem.*; (1985); **22**; 137-140.

30- Kashyap C.; Samir, T,; Banerji, K,; Complexes Of Some N-Aryl,N′-2-(5-Halo-Pyridyl) Thioureas With Cd(II) And Hg(II) Chlorides, *Journal Of Inorganic And Nuclear Chemistry.*; 1975; 37, 1542-1544.

31- Yamaguchi, A.; Penland, R.; Mizushima, S.; Quagliano, J.; Lane, T. and Curran, C., Infrared Absorption Spectra of Inorganic Coordination Complexes. XIV. Infrared Studies of Some Metal Thiourea Complexes1a; *J. Amer. Chem. Soc.*; (1958); **80**, 527 -529.

15- Sartorelli, A. C.: Effect of chelating agents upon the synthesis of nucleic acids and protein: Inhibition of DNA synthesis by 1-formylisoquinoline thiosemicarbazone. *Biochem. biophys. Res. Commun,* (1967); 27, 26-32.

16- Moore, E.; Booth, B.; Sartoelli, A.; Inhibition of Deoxyribonucleotide Synthesis by Pyridine Carboxaldehyde Thiosemicarbazones; *Cancer Res*; (1971); **31**; 235 - 238.

17- French, F.; Blanzjr, E.; Doamaral, J.; French, D.; Carcinostatic activity of thiosemicarbazones of formyl heteroaromatic compounds. VI. 1-Formylisoquinoline derivatives bearing additional ring substituents, with notes on mechanism of action; *J. Med. Chem*; (1970)**; 13**,1117 - 1124.

18- Alan, S.; Krishna, C.; Agrawal, E,; Colleen M.; Mechanism of inhibition of ribonucleoside diphosphate reductase by ga-(n)-heterocyclic aldehyde thiosemicarbazones; *Biochemical Pharmacology*; (1971); 20, 3119-3123.

19- Fishman, H.; Inglis, R.; Stolbach., L,; Krant, S,; alkaline phosphataseisocnzyme of human neoplasticcell origin. *Cancer Res*; (1968); 28; . 154–150

20- Agrawal, K.; Lee, M.; Booth, B.; Booth, B.; Moore, E.; Sartorelli, A.; Potential antitumor agents. 11. Inhibitors of alkaline phosphatase, an enzyme involved in the resistance of neoplastic cells to 6-thiopurines; *J. Med. Chem*; (1974); **17**; 934 -938.

21- Alkherraz, A.; Lusta, Z.; Zubi, A.; Synthesis and Use of Thiourea Derivative (1-Phenyl-3-Benzoyl-2-Thiourea) for Extraction of Cadmium Ion; *Inter. J. Chem. Mater. Scie. & Engi.*; (2014); **8**; 38- 40.

22- Cruz, O.; Venkatachalam, T.; Mao, C.; Qazi, S.; Uckun, F.; Mao, C.; Structural Requirements for Potent Anti-Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Sperm-Immobilizing Activities of Cyclohexenyl Thiourea and Urea Non-Nucleoside Inhibitors of HIV-1 Reverse Transcriptase1; *Biol Reprod*; (2002)**; 67**; 1959 - 1974.

23- Campo, R.; Criado, J.; Garcia, E.; Hermosa, M.; Sanz, F.; Monte, E.; Rodriguez-Fernandez, E.;

34- Raushan, S.; Tanmay, M.; Narayanaganesh, B.; Tajae,V.; Travis, L.; Nitesh,S.; Gregory, C.; Srivastava, K,; Histone deacetylase activators: N-acetylthioureas serve as highly potent and isozyme selective activators for human histone deacetylase-8 on a fluorescent substrate., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*; (2011); 21; 5920–5923.

35- - Deschênes G.; Ghali E.; Leaching of gold from a chalcopyrite concentrate by thioure. *Hydrometallurgy*, (1988), 20, 179-202

32- Akinchana, T.; Droz˙P; Holzer, W.; Syntheses and spectroscopic studies on zinc(II) and mercury(II) complexes of isatin-3-thiosemicarbazone; *Journal of Molecular Structure* (2002); 641, 17–22.

33- Hakan, A,; Ulrich, F.; Synthesis and characterization of copper (II), nickel (II) and cobalt (II). complexes with novel thiourea. derivatives, *Transition Metal Chemistry*, (2003), 28, 816- 819.