

CZU: 544.142.3:547.497

[http://doi.org/10.59295/sum6\(166\)2023_16](http://doi.org/10.59295/sum6(166)2023_16)

**SINTEZA ȘI STUDIUL COMPUȘILOR COORDINATIVI
HOMO- ȘI HETEROMETALICI AI Cu(II) ȘI Bi(III)
CU 4-ETILTIOSEMICARBAZONELE 2-FORMIL ȘI 2-ACETILPIRIDINEI**

Elena NEGUȚA, Aurelian GULEA, Aliona COTOVAIA, Ion BULIMESTRU,

Universitatea de Stat din Moldova

Greta BĂLAN,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”

Sergiu ȘOVA,

Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni”, Iași, România

În această lucrare sunt prezentate sinteza și studiul a două serii de compuși coordinațivi homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu 4-etiltiosemicarbazonele 2-formil și 2-acetilpiridinei, cu formulele generale: $\{Cu(HL)\}Cu(edta) \cdot nH_2O$, $\{Cu(L)\}_2Cu(edta) \cdot nH_2O$ în cazul complexelor homometalici ai Cu(II) și $\{Cu(L)\}Bi(edta) \cdot nH_2O$ ($n = 1 - 5$), pentru compușii heterometalici Cu(II)-Bi(III). În complexii sintetizați, 4-etiltiosemicarbazonele 2-formilpiridinei (HFoPyTSC-4Et) și 2-acetilpiridinei (HAcPyTSC-4Et) sunt în formă monodeprotonată (L) sau nedeprotonată (HL), iar $edta^+$ reprezintă ionul etilendiamintetracetat. A fost determinată activitatea antimicrobiană și antifungică a compușilor homo- și heterometalici obținuți.

Rezultatele au demonstrat că cea mai mare activitate antimicrobiană a manifestat-o compusul $[Cu(AcPyTSC-4Et)Bi(edta)] \cdot 5H_2O$, fiind de cca 76 și 19 ori mai activ decât Furacilina (CMI = 4,67 $\mu g/mL$) în cazul tulpinilor *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) și *Bacillus cereus* (ATCC 11778), respectiv. Iar împotriva tulpinei *Candida albicans*, cel mai activ agent antifungic a fost compusul $\{Cu(AcPyTSC-4Et)\}_2Cu(edta) \cdot H_2O$, cu CMI = 0,98 $\mu g/mL$, care este de cca 32 de ori mai activ decât Nistatina (CMI = 32,0 $\mu g/mL$).

Cuvinte-cheie: *cupru(II), bismut(III), complexi homo- și heterometalici, tiosemicarbazone, 2-formilpiridina, 2-acetilpiridina.*

**SYNTHESIS AND STUDY OF HOMO- AND HETEROMETALLIC
COORDINATION COMPOUNDS OF Cu(II) AND Bi(III) WITH
4-ETHYLTHIOSEMICARBAZONES OF 2-FORMYL AND 2-ACETILPYRIDINE**

This paper deals with synthesis and analysis of two series of homo- and heterometallic coordination compounds of Cu(II) and Bi(III) with 4-ethylthiosemicarbazones of 2-formyl and 2-acetylpyridine, with the general formulas: $\{Cu(HL)\}Cu(edta) \cdot nH_2O$ and $\{Cu(L)\}_2Cu(edta) \cdot nH_2O$ for Cu(II) homometallic complexes, and $\{Cu(L)\}Bi(edta) \cdot nH_2O$ ($n = 1 - 5$) for heterometallic compounds. In the synthesized complexes, 4-ethylthiosemicarbazones of 2-formylpyridine (HFoPyTSC-4Et) and 2-acetylpyridine (HAcPyTSC-4Et) are in monodeprotonated (L) or nondeprotonated (HL) forms. The antimicrobial and antifungal activities of the obtained homo- and heterometallic compounds have been determined.

The results demonstrated that $[Cu(AcPyTSC-4Et)Bi(edta)] \cdot 5H_2O$ compound has the highest antimicrobial activity, being approximately 76 and 19 times more active than Furacilin (MIC = 4.67 $\mu g/mL$) against *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) and *Bacillus cereus* (ATCC 11778) strains, correspondingly. While against *Candida albicans* strain, the most active antifungal agent, with MIC = 0.98 $\mu g/mL$, was $\{Cu(AcPyTSC-4Et)\}_2Cu(edta) \cdot H_2O$ complex, being approximately 32 times more active than Nystatin (MIC = 32.0 $\mu g/mL$).

Keywords: *copper(II), bismuth(III), homo- and heterometallic complexes, thiosemicarbazones, 2-formylpyridine, 2-acetylpyridine.*

Introducere

Reacțiile dintre aldehide și cetone cu tiosemicarbazide duc la produse de condensare numite tiosemicarbazone, care sunt numite și baze Schiff. Tiosemicarbazonele prezintă un interes considerabil datorită activității lor biologice, cum ar fi antitumorale, antibacteriene, antivirale, antituberculoase și antimalarice [1 - 4]. Tiosemicarbazonele pot acționa ca agenți de chelare monodentați, bidentați sau multidentați față de ionul metalic, în funcție de fragmentele aldehydice sau cetonice. Studiul literaturii indică faptul că activitățile biologice ale tiosemicarbazonei depind de substituții lor. Modificările minore în tiosemicarbazone pot duce la modificări semnificative ale activităților biologice. Rapoartele asupra tiosemicarbazonei substituite în poziția patru au dus la concluzia că prezența unei grupări voluminoase la azotul terminal duce la creșterea considerabilă a activității biologice a tiosemicarbazonei. În rezultatul coordinării tiosemicarbazonei la ionii metalelor, foarte frecvent, se observă o creștere semnificativă a activității lor biologice. Tiosemicarbazona 2-formilpiridinei și derivații ei manifestă activitate citotoxică înaltă [6]. Dintre derivați, tiosemicarbazona 3-amino-2-formilpiridinei, cunoscută sub denumirea de TRIAPINĂ, este folosită cu succes ca preparat anticancer în testări clinice [5, 6].

Cuprul este un micronutrient esențial pentru toate organismele vii și este folosit ca un cofactor catalitic sau o componentă structurală a proteinelor și, în consecință, este implicat în funcții biologice critice, cum ar fi metabolismul energetic, transportul oxigenului, activitatea enzimatică și semnalizarea celulară. Compușii coordinativi ai cuprului(II) sunt printre cei mai eficienți agenți antivirali, antitumorali și antiinflamatori [7, 8].

Compușii de bismut(III) au fost utilizați în medicină datorită eficacității ridicate și a toxicității scăzute în tratamentul unor infecții ca sifilisul, diareea, gastrita și colita [9, 10]. Terapia triplă, bazată pe compuși de bismut(III), s-a dovedit a fi unul dintre cele mai eficiente tratamente recent dezvoltate în eradicarea *Helicobacter pylori* [11]. În afară de activitatea antimicrobiană, compușii de bismut(III) prezintă, de asemenea, și activitate antiproliferativă și pot fi utilizați ca agenți terapeutici pentru tratamentul cancerului [12].

Materiale și metode

Reactivi chimici

2-formilpiridina, 2-acetilpiridina, 4-etiltiosemicarbazida și acidul etilendiamintetraacetic, au fost procurate de la „Sigma-Aldrich” sau „Alfa Aesar”. Tiosemicarbazonele 2-formil și 2-acetilpiridinei au fost sintetizate conform metodelor descrise în literatura de specialitate [13, 14]. Puritatea liganzilor a fost determinată prin spectroscopia IR și prin cromatografie pe strat subțire.

Metode de cercetare

Analiza elementală pentru carbon, hidrogen, azot și sulf pentru compușii homo- și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) a fost efectuată cu ajutorul analizatorului elemental GmbH Vario-EL-III-CHNOS Elemental Analyzer, în cadrul Centrului de Chimie Fizică și Anorganică al Institutului de Chimie.

Spectrele IR au fost înregistrate la temperatura camerei, utilizând spectrometrul BRUKER ALPHA, în intervalul numerelor de undă 4000-400 cm⁻¹, în cadrul laboratorului de cercetări științifice „Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică” al USM. Intensitățile sunt prezentate în paranteză ca: f.p = foarte puternic, p = puternic, m = mediu, s = slab și u = umăr.

Difracția cu raze X pe monocristal. Structurile compușilor au fost determinate în Institutul de Chimie Macromoleculară ”Petru Poni” (Iași, România) folosind difractometrul Bruker APEX II și Xcalibur E cu detector EOS CCD și radiație Mo-K_α.

Determinarea activității antimicrobiene și antifungice. Activitățile antimicrobiene și antifungice au fost determinate conform metodelor descrise în literatură [15, 16]. Testările au fost efectuate în Laboratorul de Microbiologie al Agenției Naționale de Sănătate Publică din Chișinău.

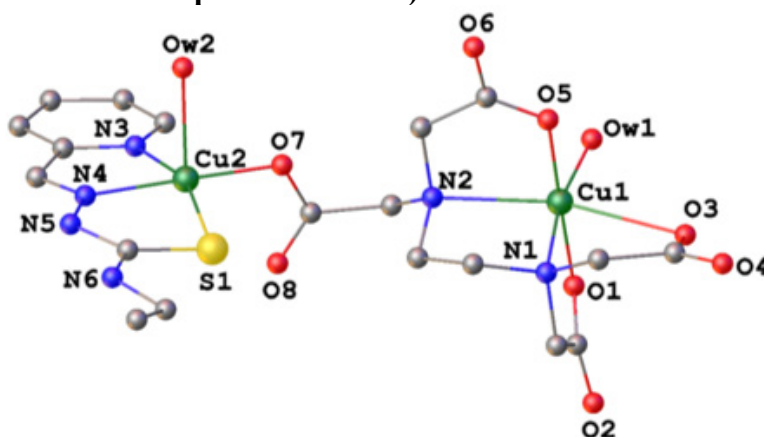
Metode de sinteză

Complexul Cu₂edta·4H₂O, obținut conform unei metode descrise în literatura de specialitate [17], a servit în calitate de precursor pentru sinteza compușilor homometalici ai Cu(II) cu liganzi micști, efectuată conform ecuațiilor reacțiilor:

Difracția cu raze X pe monocristal

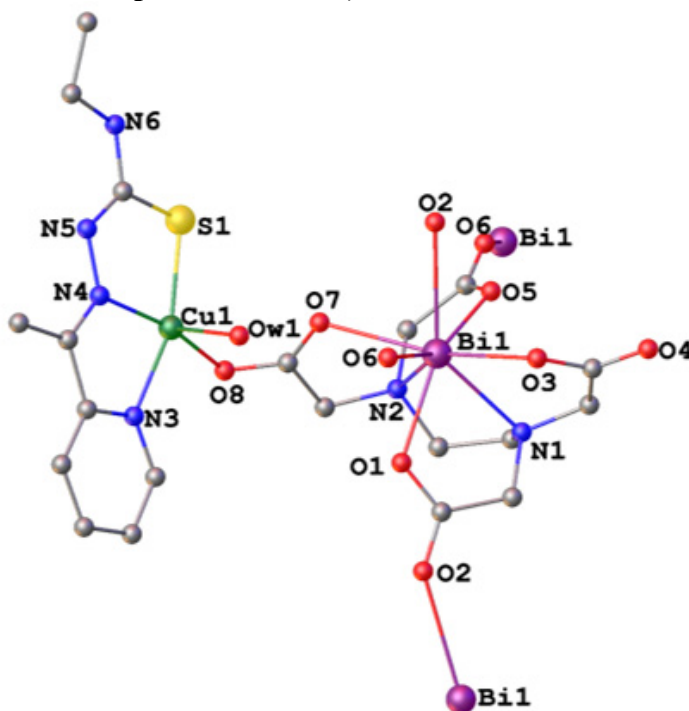
Complexul $[\text{Cu}(\text{HFoPyTSC-4Et})\text{Cu}(\text{edta})] \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ (**1**) are o structură monomerică, în care pot fi distinse componentele ”cationice” $\{\text{Cu}(\text{HFoPyTSC-4Et})\}^{2+}$ și cele ”anionice” $\{\text{Cu}(\text{edta})\}^{2-}$ conectate între ele cu ajutorul atomului de oxigen O7 al unei grupări carboxilat, care joacă rol de punte (Fig. 1). Ionul Cu1 este hexacoordinat, iar poliedrul de coordinare reprezintă o bipiramidă tetragonală distorsionată. Ligandul edta^{4-} coordinează la ionul metalic Cu1 prin intermediul atomilor de azot N1 și N2 și al atomilor de oxigen O1, O3 și O5 ai trei grupări carboxilat diferite.

Fig. 1. Structura moleculară a compusului $[\text{Cu}(\text{HFoPyTSC-4Et})\text{Cu}(\text{edta})] \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ (1**) (moleculile de apă de cristalizare au fost omise pentru claritate).**



Numărul de coordinare al Cu1 este completat până la șase de către atomul de oxigen O_w1 al unei molecule de apă care, împreună cu cei doi atomi de azot și cel de oxigen O3, formează baza bipiramidei, pozițiile apicale fiind ocupate de către atomii O5 și O2. Ionul Cu2 este pentacoordinat și adoptă o geometrie piramidal-tetragonală. Baza poliedrului de coordinare este formată din trei atomi donori (N3, N4 și S1) ai tiosemicarbazonei și atomul de oxigen O7 al grupării carboxilat - punte. Vârful piramidei este ocupat de către atomul de oxigen O_w2 al unei molecule de apă.

Fig. 2. Structura complexului heterometalic $\{[\text{Cu}(\text{AcPyTSC-Et})\text{Bi}(\text{edta})] \cdot 5\text{H}_2\text{O}\}_n$ (4**) (moleculile de apă de cristalizare au fost omise pentru claritate).**



Complexul heterometalic, $\{[\text{Cu}(\text{AcPyTSC-Et})\text{Bi}(\text{edta})] \cdot 5\text{H}_2\text{O}\}_n$ (4), are o structură polimerică (Fig. 2). Aceasta constă din lanțuri de "anioni" complecși polimerici $\{\text{Bi}(\text{edta})\}_n$, conectați între ei prin intermediul atomilor de oxigen O6 și O2 ai două grupări carboxilat-punte și fragmente "cationice" $\{\text{Cu}(\text{L})\}^+$, coordonate de ambele părți ale lanțurilor cu ajutorul atomilor de oxigen O8 ai grupărilor carboxilat-punte. 4-etiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei este în formă deprotonată și coordonează la ionul CuI prin doi atomi de azot (N3 și N4) și un atom de sulf tiolic (S1). Acești trei atomi donori ai tiosemicarbazonei, împreună cu atomul de oxigen O8 al unei grupări carboxilat a fragmentului anionic $\{\text{Bi}(\text{edta})\}_n$, alcătuiesc baza piramidei tetragonale. Poziția apicală este ocupată de către atomul de oxigen O_w 1 al unei molecule de apă. Ionii BiI au numărul de coordonare opt și geometrie de coordonare dodecaedrală. Anionul edta⁴⁻ coordonează la ionii Bi(III) prin intermediul a doi atomi de azot (N1 și N2) și patru atomi de oxigen (O1, O3, O5 și O7) ai patru grupări carboxilat. Celelalte două poziții din poliedrul de coordonare al Bi(III) sunt ocupate de atomii de oxigen O6 și O2 ai două grupări carboxilat vecine, generate prin simetrie.

Activitatea antimicrobiană și antifungică a complecșilor sintetizați

Complecșii homometalici și heterometalici au fost testați împotriva a două tulpini Gram-pozitive: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) și *Bacillus cereus* (ATCC 11778), a două tulpini Gram-negative: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Acinetobacter baumannii* (BAA-747) (tabelul 1) precum și împotriva speciei de fungi *Candida albicans* (ATCC 10231) (tabelul 2).

Activitatea antimicrobiană și concentrația minimă inhibitorie (CMI)

Datele privind activitatea antibacteriană au demonstrat că în condiții similare, activitatea antibacteriană a complecșilor cu ioni de metale este superioară față de cea a liganzilor corespunzători (Tab. 1). Complexul $\text{Cu}_2\text{edta} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, fără tiosemicarbazone, prezintă activitate biologică foarte joasă. Complecșii sintetizați, atât homo-, cât și heterometalici, au manifestat activitate antimicrobiană mai înaltă față de speciile Gram-pozitive comparativ cu cea față de speciile Gram-negative. Toți complecșii au prezentat activitate înaltă împotriva tulpinei *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), cu concentrația minimă inhibitorie (CMI) în intervalul 0,06 - 3,91 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Împotriva tulpinei *Bacillus cereus* (ATCC 11778), CMI este în diapazonul 0,24 - 1,95 $\mu\text{g}/\text{mL}$. În cazul bacteriilor Gram-negative activitatea complecșilor a fost în intervalul 15,63 - 62,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (CMI) împotriva tulpinei *Escherichia coli* (ATCC 25922) și 15,63 - 31,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (CMI) împotriva *Acinetobacter baumannii* (BAA-747).

Tabelul 1. Activitatea antibacteriană ($\mu\text{g}/\text{mL}$) a compușilor coordinativi sintetizați.

Compușul	Staphylococcus aureus ATCC 25923		Bacillus cereus ATCC 11778		Escherichia coli ATCC 25922		Acinetobacter baumannii BAA-747	
	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
$\text{Cu}_2\text{edta} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	125	250	250	250	-	-	500	500
HAcPyTSC-4Et	7,81	15,63	15,63	31,25	500	-	31,25	62,5
$[\text{Cu}(\text{HFoPyTSC-4Et})\text{Cu}(\text{edta})] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ (1)	3,91	3,91	1,95	1,95	62,5	62,5	31,25	62,5
$\{\text{Cu}(\text{AcPyTSC-4Et})\}_2\text{Cu}(\text{edta}) \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2)	0,24	0,49	0,24	0,49	15,63	31,25	15,63	31,25
$\text{Cu}(\text{FoPyTSC-4Et})\text{Bi}(\text{edta}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3)	0,98	1,95	1,95	3,91	15,63	31,25	15,63	31,25
$[\text{Cu}(\text{AcPyTSC-4Et})\text{Bi}(\text{edta})] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4)	0,06	0,06	0,24	0,24	31,25	31,25	31,25	31,25
FURACILINA	4,67	9,35	4,67	4,67	4,67	4,67	-	-

Pentru tulpinile *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) și *Bacillus cereus* (ATCC 11778) cea mai mare activitate au manifestat-o compușii heterometalici Cu(II)-Bi(III) cu liganzi micști: tiosemicarbazona - edta⁴⁻. La fel, s-a observat că compușii cu 4-etiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei sunt mai activi comparativ cu complecșii în baza 4-etiltiosemicarbazonei 2-formilpiridinei. Cea mai înaltă activitate s-a înregistrat la complexul 4, care este de cca 76 și 19 ori mai activ decât Furacilina (CMI = 4,67 $\mu\text{g}/\text{mL}$) față de cele două bacterii, corespunzător.

În cazul tulpinilor Gram-negative, *Escherichia coli* (ATCC 25922) și *Acinetobacter baumannii* (BAA-747), activitatea compușilor nu depășește activitatea Furacilinei.

Activitatea antifungică a compușilor coordinativi

Dintre toți complexii analizați, activitate antifungică superioară împotriva speciilor *Candida albicans* (ATCC 10231), au manifestat complexul homometalic 2 și cel heterometalic 3, cu valorile CMI în diapazonul (0,98 - 1,95 $\mu\text{g/mL}$), care o depășesc pe cea a ligandului necoordinat (3,91 $\mu\text{g/mL}$) și este net superioară Nistatinei (CMI = 32,0 $\mu\text{g/mL}$) (Tab. 2).

Tabelul 2. Activitatea antifungică ($\mu\text{g/mL}$) a compușilor coordinativi sintetizați.

Compusul	Candida albicans ATCC 10231	
	CMI	CMF
$\text{Cu}_2\text{edta}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$	250	500
HAcPyTSC-4Et	3,91	31,25
$[\text{Cu}(\text{HFoPyTSC-4Et})\text{Cu}(\text{edta})]\cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ (1)	31,25	250
$\{\text{Cu}(\text{AcPyTSC-4Et})\}_2\text{Cu}(\text{edta})\cdot \text{H}_2\text{O}$ (2)	0,98	1,96
$\text{Cu}(\text{FoPyTSC-4Et})\text{Bi}(\text{edta})\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3)	1,95	7,82
$[\text{Cu}(\text{AcPyTSC-4Et})\text{Bi}(\text{edta})]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4)	62,5	125
NISTATINA	32,0	64,0

În cazul tulpinei *Candida albicans* (ATCC 10231) cea mai înaltă activitate a fost înregistrată în cazul complexului 2, cu CMI = 0,98 $\mu\text{g/mL}$, valoare de cca 32 de ori mai mare decât activitatea Nistatinei (CMI = 32,0 $\mu\text{g/mL}$).

Concluzii

1. Au fost stabilite condițiile optime de sinteză și obținuți 2 compuși coordinativi homometalici ai Cu(II) și 2 complecși heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu liganzi polidentati micști: tiosemicarbazona - aminopolicarboxilat. Formulele generale ale complecșilor obținuți sunt: $\text{Cu}(\text{L})\text{Cu}(\text{APC})\cdot n\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{L})_2\text{Cu}(\text{APC})\cdot n\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{L})\text{Bi}(\text{APC})\cdot n\text{H}_2\text{O}$, ($n = 1 - 5$), în care 4-etiltiosemicarbazonele 2-formil și 2-acetilpiridinei sunt în formă nedeprotonată (HL) sau monodeprotonată (L).

2. În structura complexului homometalic $[\text{Cu}(\text{HFoPyTSC-4Et})\text{Cu}(\text{edta})]\cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ raportul molar dintre fragmentul "cationic" $\{\text{Cu}(\text{HL})\}^{2+}$ și cel "anionic" $\{\text{Cu}(\text{APC})\}^{2-}$ este 1:1. Ioni de Cu(II) au numărul de coordinare cinci, adoptând o geometrie piramidal - tetragonală în cazul coordinării tiosemicarbazonei nedeprotonate sau șase, cu geometrie bipiramidal - tetragonală, pentru ionii Cu(II) coordinați la ioni edta⁴⁻.

3. Structura complexului $[\text{Cu}(\text{AcPyTSC-4Et})\text{Bi}(\text{edta})]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ este formată din fragmente cationice $\{\text{Cu}(\text{AcPyTSC-4Et})\}^+$ și anionice $\{\text{Bi}(\text{edta})\}^-$ în raport molar de 1:1. Structura reprezintă rețele tridimensionale, asamblate prin intermediul atomilor de oxigen-punte ai grupărilor carboxilat ale liganzilor edta⁴⁻. Numărul de coordinare al ionilor de Cu(II) este cinci, iar geometria piramidal - tetragonală. Numărul de coordinare al ionilor de Bi(III) este opt, poliederul de coordinare reprezentând un dodecaedru.

4. Activitatea antimicrobiană a compușilor coordinativi este mai înaltă împotriva tulpinilor Gram-pozitive, comparativ cu cea manifestată împotriva tulpinilor Gram-negative. Complecșii cu 4-etiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei sunt mai activi decât complecșii cu 4-etiltiosemicarbazona 2-formilpiridinei. Cea mai înaltă activitate a manifestat-o complexul heterometalic $[\text{Cu}(\text{AcPyTSC-4Et})\text{Bi}(\text{edta})]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$, fiind de cca 76 și 19 ori mai activ decât Furacilina (CMI = 4,67 $\mu\text{g/mL}$) în cazul tulpinilor *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) și *Bacillus cereus* (ATCC 11778), respectiv.

5. Activitatea antifungică a complecșilor față de tulpina *Candida albicans* se include în domeniul concentrațiilor 0,98 - 31,25 $\mu\text{g/mL}$. Cea mai pronunțată activitate a avut-o complexul homometalic $\{\text{Cu}(\text{AcPyTSC-4Et})\}_2\text{Cu}(\text{edta})\cdot \text{H}_2\text{O}$, cu CMI = 0,98 $\mu\text{g/mL}$, care este de cca 32 de ori mai activ decât Nistatina (CMI = 32,0 $\mu\text{g/mL}$).

Referințe:

1. SHIM, J., JYOTHI, N. R., FAROOK, N. A. M. *Biological Applications of Thiosemicarbazones and Their Metal Complexes*. In: *Asian Journal of Chemistry*, 2013, 25(10), pp. 5838-5840. Doi:10.14233/ajchem.2013.OH105.
2. POLO-CERÓN, D. *Cu(II) and Ni(II) Complexes with New Tridentate NNS Thiosemicarbazones: Synthesis, Characterisation, DNA Interaction, and Antibacterial Activity*. In: *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2019, pp. 1-14. Doi:10.1155/2019/3520837.
3. PADMANABHAN, P., KHALEEFATHULLAH, S., KAVERI, K., PALANI, G., RAMANATHAN, G., THENNARASU, S., et al. *Antiviral activity of Thiosemicarbazones derived from α -amino acids against Dengue virus: Anti Viral activity of Thiosemicarbazones Derivatives*. In: *Journal of Medical Virology*, 2017, 89(3), pp. 546-552. Doi:10.1002/jmv.24655.
4. PACCA, C. C., MARQUES, R. E., ESPINDOLA, J. W. P., FILHO, G. B. O. O., LEITE, A. C. L., TEIXEIRA, M. M., et al. *Thiosemicarbazones and Phthalyl-Thiazoles compounds exert antiviral activity against yellow fever virus and Saint Louis encephalitis virus*. In: *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 87, pp. 381-387. Doi:10.1016/j.biopha.2016.12.112.
5. FINCH, R. A., LIU, M. -C., GRILL, S. P., ROSE, W. C., LOOMIS, R., VASQUEZ, K. M., CHENG, Y. -C., SARTORELLI, A. C. *Triapine (3-Aminopyridine-2-carboxaldehyde-thiosemicarbazone): A Potent Inhibitor of Ribonucleotide Reductase Activity with Broad Spectrum Antitumor Activity*. In: *Biochemical Pharmacology*, 2000, 59, pp. 983-991. DOI: 10.1016/s0006-2952(99)00419-0.
6. KUNOS, C. A., CHU, E., MAKOWER, D., KAUBISCH, A., SZNOL, M., IVY, S. P. *Phase I Trial of Triapine-Cisplatin-Paclitaxel Chemotherapy for advanced Stage or Metastatic Solid Tumor Cancers*. In: *Front. Oncol.*, 2017, 7. Articol on-line. Accesat la <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00062>.
7. TABTI, R., TOUNSI, N., GAIDDON, C., BENTOUHAMI, E., DÉSAUBRY, L. *Progress in copper complexes as anticancer agents*. In: *Medicinal chemistry*, 2017, 7, pp. 875-879. DOI: 10.4172/2161-0444.1000445.
8. GOU, Y., LI, J., FAN, B., XU, B., ZHOU, M., YANG, F. *Structure and biological properties of mixed-ligand Cu(II) Schiff base complexes as potential anticancer agents*. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, 134, pp. 207-217. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.04.026.
9. ODULARU, A. T. *Bismuth and Its Wide Applications*. In: *International Journal of Progressive Sciences and Technologies*, 2016, 2, pp. 1-12. Disponibil: <http://ijpsat.ijsht-journals.org>.
10. YANG, Y., OUYANG, R., XU, L., et. al. Review: *Bismuth complexes: synthesis and applications in Biomedicine*. In: *Journal of Coordination Chemistry*, 2015, 68, pp. 379-397. DOI: 10.1080/00958972.2014.999672.
11. HUSEYIN A., KOKSAL, A. R., BOGA S., SEN, I., CANAN A. *Role of Bismuth in the Eradication of Helicobacter pylori*. In: *American Journal of Therapeutics*, 2016, pp. 1-7. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000389.
12. KOWALIK, M., MASTERNAK, J., BARSZCZ, B. *Recent research trends on bismuth compounds in cancer chemo- and radiotherapy*. In: *Current medicinal chemistry*, 2019, 26, pp. 729-759. DOI: 10.2174/0929867324666171003113540.
13. ANDERSON, FLOYD E., DUCA, CHARLES J., SCUDI, JOHN V. *Some Heterocyclic Thiosemicarbazones*. In: *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73(10), pp. 4967-4968. Doi: 10.1021/ja01154a501.
14. BERMEJO, E., CARBALLO, R., CASTIÑEIRAS, A., DOMÍNGUEZ, R., MAICHLE-MÖSSMER, C., STRÄHLE, J., WEST, D. X. *Synthesis, characterization and antifungal activity of group 12 metal complexes of 2-acetylpyridine-4N-ethylthiosemicarbazone (H4EL) and 2-acetylpyridine-N-oxide-4N-ethylthiosemicarbazone (H4ELO)*. In: *Polyhedron*, 1999, 18(27), pp. 3695-3702. Doi: 10.1016/s0277-5387(99)00309-5.
15. *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Standard*; 3. ed.; Rex, J. H., Clinical and Laboratory Standards Institute, Eds.; Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI: Wayne, Pa, 2008.
16. bWEINSTEIN, M. P., PATEL, J. B. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically: M07-A11*; 11 edition; Documents / Clinical and Laboratory Standards Institute; Committee for Clinical Laboratory Standards: Wayne, PA, 2018.

17. ANTSYSHKINA, A. S., SADIKOV, G. G., POZNYAK, A. L., AND SERGIENKO, V. S. *Crystal Structure of $[Cu_2(Edta)(Py)_2(H_2O)_2] \cdot 2H_2O$ and $[Cu(Im)_6]\{Cu(Im)_4[Cu(Edta)(Im)]_2\} \cdot 6H_2O$, Products of the Interaction of (Ethylenediaminetetraacetato)diaquadicopper(II) with Pyridine and Imidazole.* In: *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 2006, 51(2), pp. 241-252. ISSN 0036-0236.
18. SOBANSCA, S., WIGNACOURT, J. -P., CONFLANT, P., DRACHE, M., BULIMESTRU, I., GULEA, A. *A New $CuBi_2O_4$ Precursor: Synthesis, Crystal Structure and Thermal Behaviour of $Cu(BiEDTA)_2 \cdot 9H_2O$.* In: *Eur. J. Solid State Inorg. Chem.*, 1996, 33(8), pp. 701-711.

Date despre autori:

Elena NEGUȚA, doctorandă, Școala Doctorală Științe Biologice, Geonomice, Chimice și Tehnologice, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: neguta26elena@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6120-6625

Aurelian GULEA, doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar, academician, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: aurelian.gulea@usm.md

ORCID: 0000-0003-2010-7959

Aliona COTOVAIA, doctor în științe chimice, conferențiar universitar, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: aliona.cotovaia@usm.md

ORCID: 0000-0002-5299-2887

Ion BULIMESTRU, doctor în științe chimice, conferențiar universitar, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: ion.bulimestru@usm.md

ORCID: 0000-0002-5474-8458

Greta BĂLAN, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”.

E-mail: greta.balan@usmf.md

ORCID: 0000-0003-3704-3584

Sergiu ȘOVA, doctor în științe chimice, conferențiar universitar, cercetător științific superior, Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni”, Iași, România.

E-mail: shova@icmpp.ro

ORCID: 0000-0002-1222-4373

Notă: Materialul experimental prezentat în articol a fost elaborat în cadrul proiectului 20.80009.5007.10 „Produce noi, inovative cu performanțe remarcabile în medicină (biofarmaceutică). Elucidarea mecanismelor moleculare și celulare ale acțiunii acestor produse noi și argumentarea folosirii lor la eficientizarea tratamentului unor patologii”.

Prezentat la 15.12.2023