

COMBINAȚII COORDINATIVE ALE CU(II) ȘI BI(III) CU LIGANZI AMINOPOLICARBOXILAT ȘI 4-ETIL-, 4-FENIL-TIOSEMICARBAZONE ALE 2-ACETILPIRIDINEI

CZU: 54.057:546.56+546.87+54-386

DOI: <https://doi.org/10.52673/18570461.23.3-70.04>

Doctorandă **Elena NEGUȚA**¹

E-mail: neguta26elena@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6120-6625>

Doctorand **Andrei NEGUȚA**¹

E-mail: andrei.negutza@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9801-0765>

Doctor în științe biologice **Olga GARBUZ**^{1,2}

E-mail: olhamos@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8783-892X>

Academician **Aurelian GULEA**¹

E-mail: guleaaurelian@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2010-7959>

Ion BULIMESTRU¹

E-mail: bulimestru@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5474-8458>

¹Universitatea de Stat din Moldova

²Institutul de Zoologie, USM

COORDINATION COMPOUNDS OF Cu(II) AND Bi(III) WITH AMINOPOLYCARBOXYLATE LIGANDS AND 4-ETHYL-, 4-PHENYL- THIOSEMICARBAZONES OF 2-ACETILPYRIDINE

Summary. The paper deals with the synthesis and analysis of two series of homometallic coordination compounds with 2-acetylpyridine thiosemicarbazones, with different substituents in the N4 position, having the general formulas $\{Cu(4XAcpytsc)\}_2Cu(APC) \cdot nH_2O$ in case of Cu(II) and $Bi(HAPC)(4XHAcpytsc)_m \cdot nH_2O$ for Bi(III) ions. Targeting at getting synergistic effects, two series of heterometallic coordination compounds of general formula $\{Cu(4XAcpytsc)\}Bi(APC) \cdot nH_2O$ with two aminopolycarboxylate ions have been synthesized ($n=1-8$; $m = 1$ or 2 ; $APC = edta^{4-}, cdt^{4-}$), (4XAcpytsc) - monodeprotonated or non-protonated (4XHAcpytsc) form of 4-ethyl- or 4-phenyl-thiosemicarbazones of 2-acetylpyridine (Acpytsc). The antioxidant property of the obtained homo- and heterometallic compounds was identified. The results have shown that the highest antioxidant property has the homometallic compound of Bi(III) with 2-acetylpyridine 4-phenyl-thiosemicarbazone and $edta^{4-}$ anion, with $IC_{50} = 0,71 \mu M$ which is approximately 13 times higher than the free ligand and 56 times higher than the reference Trolox.

Keywords: copper(II), bismuth(III), homo and heterometallic complexes, aminopolycarboxylate, thiosemicarbazone, 2-acetylpyridine.

Rezumat. În lucrare sunt prezentate sinteza și analiza a două serii de combinații coordinative homometallice cu tiosemicarbazone ale 2-acetilpiridinei, având diferiți substituenți în poziția N4, cu formulele generale $\{Cu(4XAcpytsc)\}_2Cu(APC) \cdot nH_2O$ în cazul Cu(II) și $Bi(HAPC)(4XHAcpytsc)_m \cdot nH_2O$ în cazul Bi(III). Urmărind obținerea efectelor sinergice, au fost sintetizate și două serii de complecși heterometalici $\{Cu(4XAcpytsc)\}Bi(APC) \cdot nH_2O$ cu doi ioni aminopolicarboxilat ($n = 1-8$; $m = 1$ sau 2 ; $APC = edta^{4-}, cdt^{4-}$), cu formele monodeprotonată (4XAcpytsc) sau nedeprotonată (4XHAcpytsc) ale 4-etil- sau 4-fenil-tiosemicarbazonele 2-acetilpiridinei (Acpytsc). A fost determinată proprietatea antioxidantă a compușilor homo- și heterometalici obținuți. Rezultatele au demonstrat că cea mai puternică proprietate antioxidantă o manifestă compusul homometalic al Bi(III) cu 4-fenil-tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei și anionul $edta^{4-}$, cu $IC_{50} = 0,71 \mu M$, valoare de aproximativ 13 ori mai mare decât cea a tiosemicarbazonei necoordinate și de 56 de ori mai mare decât cea a referinței Trolox.

Cuvinte-cheie: cupru(II), bismut(III), complecși homo- și heterometalici, aminopolicarboxilat, tiosemicarbazone, 2-acetilpiridina.

INTRODUCERE

Tiosemicarbazonele reprezintă o gamă largă de aplicații farmacologice și pot fi utilizate în calitate de agenți anticancer, antivirali și antimicrobieni [1; 2]. Multe tiosemicarbazone, cum ar fi marboranul sau triapina, sunt deja utilizate în practica medicală în testări clinice [3]. Proprietățile biologice ale tiosemicarbazonei sunt adesea legate de coordonarea la ionii metalelor, care, în consecință, afectează lipofilitatea, care la rândul său controlează rata de pătrundere a compușilor în celulă. După cum s-a determinat, complexii metalelor sunt, în general, mai activi decât liganzii liberi [4; 5]. Într-o serie de lucrări [4; 6; 7] a fost demonstrată activitatea inhibitoare *in vitro* a tiosemicarbazonei, derivate de la 2-acetilpiridină, împotriva unui număr mare de culturi bacteriene, inclusiv a speciilor cu rezistență la antibiotice. A fost stabilit că prezența unui substituent voluminos în poziția N(4) îmbunătățește semnificativ activitatea biologică a tiosemicarbazonei [5; 8], probabil datorită creșterii lipofilității.

Dintre complexii metalelor, cei cu conținut de cupru(II) au demonstrat cea mai pronunțată activitate biologică, ca agenți antivirali, antitumorali și antiinflamatori. Acest lucru poate fi explicat prin faptul că cuprul(II) este un ion biologic activ și esențial. Capacitatea sa de chelatare și potențialul redox pozitiv permit participarea la o serie de reacții de transport biologic. Mai mult ca atât, complexii cuprului(II) cu tiosemicarbazonele 2-acetilpiridinei posedă o activitate antineoplazică puternică împotriva diverselor tumori [9-11].

Compușii bismutului au fost folosiți pe scară largă în medicină de mai bine de două secole datorită eficacității lor ridicate și a toxicității scăzute. Aceștia și-au găsit diverse aplicații, în special în domeniul antimicrobian, grație proprietăților antiseptice, astringente, protectoare, antiacide, antisecretorii și gastrointestinale locale ale bismutului(III) [12-15]. Compușii bismutului sunt utilizați și în pansamente, ca antiseptic pentru aplicarea pe piele și pentru infecțiile bucale și ale tractului respirator superior. Un accent special a fost pus recent pe utilizarea compușilor bismutului pentru tratarea ulcerului duodenal, a bolilor peptice și pentru eradicarea *Helicobacter pylori*. S-a constatat că unii complecși de bismut(III) prezintă mecanisme distincte de inhibare a ureazei, Bi(edta)⁻ (edta⁴⁻ – etilendiaminetetraacetat) fiind unul foarte eficient. Cercetări rezumate într-o lucrare recentă arată că în afară de activitatea antimicrobiană, compușii bismutului manifestă o acțiune anticancer [16]. Aplicarea compușilor bismutului în chimioterapie se datorează capacității lor

de a reduce efectele secundare ale medicamentelor anticanceroase, cum ar fi cisplatina, fără a afecta activitatea anticancerigenă a medicamentului [17; 18].

Un număr mare de medicamente antimicrobiene și anticancer utilizate în prezent nu satisfac cerințele biologice și de sănătate moderne, deoarece nu sunt întotdeauna eficiente față de tulpinile rezistente la microorganisme sau nu sunt suficient de selective față de celulele canceroase. Sunt necesari noi agenți antimicrobieni și anticancer care vor spori eficiența tratamentului. Iată de ce elaborarea de noi compuși bioactivi continue să fie un obiectiv major pentru cercetători, inclusiv din domeniul chimiei.

MATERIALE ȘI METODE

Toți reactivii și solvenții utilizați au fost de puritate analitică, procurați de la Sigma-Aldrich, Acros Organics și Alfa Aesar.

1) Spectrele IR. Spectrele IR au fost înregistrate la spectrometrul BRUKER ALPHA, în intervalul 4000-400 cm⁻¹, în cadrul Laboratorului „Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică” al USM.

2) Analiza elementală pentru carbon, hidrogen, azot și sulf din 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 Institutului de Chimie.

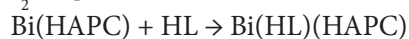
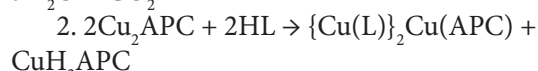
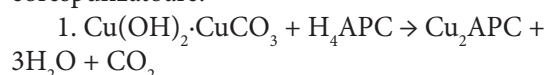
3) Proprietățile antioxidante au fost efectuate în cadrul Laboratorului de Sistematică și Filogenie Moleculară de la Institutul de Zoologie, Chișinău, Republica Moldova [19].

SINTEZA COMBINAȚIILOR COORDINATIVE

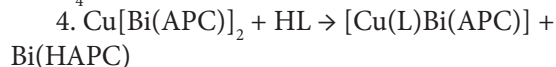
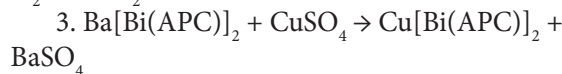
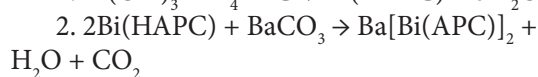
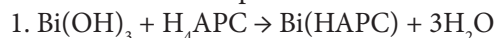
În baza argumentelor menționate, a fost efectuată sinteza și studiul unui șir de complecși coordinativi homometalici noi ai Cu(II) și Bi(III) cu ioni aminopolicarboxilat (APC) și 4-etil- sau 4-fenil-tiosemicarbazonele 2-acetilpiridinei. Ulterior au fost obținute și combinațiile coordinative heterometalice cu aceiași liganzi, urmărindu-se obținerea efectelor sinergice datorită celor două metale și a celor doi liganzi diferiți. În calitate de complexoni, care posedă un potențial mare de coordonare și capacitatea de a amplifica solubilitatea complecșilor în apă, au fost folosiți următorii acizi aminopolicarboxilici: acidul etilendiamintetraacetic (H₄edta) și acidul 1,2-ciclohexandiamintetraacetic (H₄cddta). La etapa a doua, la complecșii homometalici cu ioni APC au fost coordonate și tiosemicarbazonele respective. Conform protocolului menționat, au fost sintetizate două serii de complecși homometalici ai Cu(II) și Bi(III) și corespunzătorii complecși

heterometalici Cu(II)-Bi(III) cu liganzi micști, având formulele generale $\{Cu(4XAcpytsc)\}_2Cu(APC) \cdot nH_2O$, $Bi(HAPC)(4XHAcpytsc)_m \cdot nH_2O$ și $\{Cu(4XAcpytsc)\}_2Bi(APC) \cdot nH_2O$ ($n = 1-8$; $m = 1$ sau 2 ; $APC = edta^{4-}$ $cdta^{4-}$), cu forma monodeprotonată (4XAcpytsc) sau nedeprotonată (4XHAcpytsc) a 4-etil- sau 4-fenil-tiosemicarbazonei (Acpytsc).

Sinteza complexelor homometalici ai cuprului(II) și bismutului(III) a fost efectuată în urma reacției dintre soluțiile apoase ale aminopolicarboxilatocupraților(II) [20] și aminopolicarboxilatobismutaților(III) și soluțiile metanolice ale tiosemicarbazonei corespunzătoare:



Pentru obținerea complexelor heterometalici Cu(II)-Bi(III) cu aceiași liganzi, la etapa inițială au fost obținute combinațiile coordinative $Cu\{Bi(edta)\}_2 \cdot 9H_2O$ [21] și $Cu\{Bi(cdta)\}_2 \cdot 5H_2O$ [22]. Soluțiile apoase ale acestora au reacționat cu soluțiile alcoolice ale tiosemicarbazonei respective:



Rezultatele spectrofotometriei în domeniul IR au demonstrat coordinarea tiosemicarbazonei la ionii de cupru(II) prin intermediul atomilor de sulf și al atomilor de azot piridinic și iminic, atât în complexii homometalici, cât și heterometalici. Din cauza deprotonării

Tabelul 1

Unele benzi (cm^{-1}) din spectrul IR al combinațiilor coordinative obținute

Compusul	$\nu_{as}^{COO^-}$ APC ($\nu_{C=N}$)	$\nu_{sym}^{COO^-}$ APC	$\Delta(\nu_{as}^{COO^-} - \nu_s^{COO^-})$	$\nu_{C=S}$ baza Schiff	ν_{C-N} APC	ν_{C-S} baza Schiff	ν_{C-C} CH_2COO CH_2CH_2 (ciclohexan)
4Et-HAcpytsc	(1579)	-	-	1295	-	-	-
4Ph-HAcpytsc	(1581)	-	-	1299	-	-	-
$[Bi(Hedta)(4Et-HAcpytsc)_2] \cdot 7H_2O$	1593	1356	237	1314	1090	-	916 844
$Bi(Hedta)(4Ph-HAcpytsc)$	1601 1556	1398	203 158	1316	1058	-	914 871
$Bi(Hcdta)(4Et-HAcpytsc) \cdot 2H_2O$	1581 1542	1374	207 168	1309	1086	-	918 (877)
$Bi(Hcdta)(4Ph-HAcpytsc)$	1609 1568	1345	264 223	1315	1083	-	913 (878)
$\{Cu(4Et-Acpytsc)\}_2Cu(edta) \cdot H_2O$	1596 1564	1385 1366	211 198	-	1109 1075	774	921 861
$\{Cu(4Ph-Acpytsc)\}_2Cu(edta) \cdot 7H_2O$	1595	1395	200	-	1102 1077	753	909 857
$[\{Cu(4Et-Acpytsc)\}_2Cu(cdta)] \cdot 5H_2O$	1563	1375	188	-	1086	772	914 (885)
$[\{Cu(4Ph-Acpytsc)\}_2Cu(cdta)] \cdot H_2O$	1597 1557	1413	184 144	-	1084	748	933 (882)
$[Cu(4Et-Acpytsc)Bi(edta)] \cdot 5H_2O$	1570	1363 1357	207 213	-	1089	770	917 853
$Cu(4Ph-Acpytsc)Bi(edta) \cdot 6H_2O$	1579	1367	212	-	1077	749	919 856
$[Cu(4Ph-Acpytsc)Cu(4Ph-HAcpytsc)\{Bi(cdta)\}_3] \cdot 8H_2O$	1584	1389	195	1323	1106 1086	-	923 (881)

Rezultatele proprietăților antioxidante ale compușilor obținuți

Compușul	C, M	Inh. ABTS, %	SD, %	IC ₅₀ , M	SD
4Ph-HAcpytsc	100	94,71	0,31	9,46	0,11
[Bi(Hedta)(4Et-HAcpytsc) ₂]-7H ₂ O	100	95,97	0,06	10,50	0,08
Bi(Hedta)(4Ph-HAcpytsc)	100	94,50	0,33	0,71	0,01
Bi(Hcdta)(4Et-HAcpytsc)-2H ₂ O	100	95,59	0,30	8,63	0,05
Bi(Hcdta)(4Ph-HAcpytsc)	100	94,38	0,45	8,26	0,04
{Cu(4Et-Acpytsc)} ₂ Cu(edta)·H ₂ O	100	21,81	0,84	-	-
{Cu(4Ph-Acpytsc)} ₂ Cu(edta)·7H ₂ O	100	88,06	0,26	19,92	0,18
[{Cu(4Et-Acpytsc)} ₂ Cu(cdta)]·5H ₂ O	100	69,48	0,65	48,12	0,34
[{Cu(4Ph-Acpytsc)} ₂ Cu(cdta)]·H ₂ O	100	59,41	0,81	73,86	0,72
[Cu(4Et-Acpytsc)Bi(edta)]·5H ₂ O	100	33,33	1,47	-	-
Cu(4Ph-Acpytsc)Bi(edta)·6H ₂ O	100	45,90	2,11	100	-
[Cu(4Ph-Acpytsc)Cu(4Ph-HAcpytsc){Bi(cdta)} ₃]-8H ₂ O	100	74,53	1,53	17,43	1,02
Trolox	100	87,13	0,88	39,8	1,53

4-etil- și 4-fenil-tiosemicarbazonele 2-acetilpiridinei, semnalul oscilațiilor $\nu(\text{C}=\text{S})$, prezent în spectrul tiosemicarbazonei necoordinate la 1295-1299 cm^{-1} , dispăre din spectrul compușilor coordinativi, în schimb apare semnalul $\nu(\text{C}-\text{S})$ la 748-774 cm^{-1} , datorat formei tiolice a ligandului coordinat prin atomul de sulf. Semnalul condiționat de oscilațiile de valență $\nu(\text{C}=\text{N})$, prezent la 1579, 1581 cm^{-1} în tiosemicarbazonele libere se deplasează spre numere de undă mai mari în urma coordonării și nu a putut fi identificat în spectrul IR al compușilor analizați din cauza că îl maschează semnalul larg al vibrațiilor $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ din grupările carboxilat ale liganzilor APC cu maxime de absorbție la 1557-1600 cm^{-1} (tabelul 1). Oscilațiile de valență $\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$ apar în domeniul 1367-1400 cm^{-1} . Diferențele $\Delta\nu_{\text{as}}(\text{COO})-\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$ mai mari de 200 cm^{-1} din spectrele IR ale complexelor sugerează coordinarea grupelor carboxilat ale liganzilor APC predominant monodentat, iar diferențele mai mici de această valoare arată coordinarea preponderent bidentat-punte a fragmentelor carboxilat la ionii de metal. Maximele benzilor de absorbție $\nu(\text{C}-\text{C})$ ale fragmentelor acetat și etilenic din liganzii APC apar la 920 și 850 cm^{-1} , respectiv, valori obișnuite pentru complecși atât homo-, cât și heterometalici ai Cu(II) și Bi(III) cu liganzi aminopolicarboxilat.

În continuare a prezentat interes studiarea proprietăților antioxidante ale compușilor obținuți. Interesul față de radicalii liberi se datorează faptului că aceștia participă la procesele fiziologice importante în organismele vii, precum îmbătrânirea organismului, și la multiple procese patologice. Substanțele capabile să transforme radicalii liberi într-o formă inactivă sunt numite antioxidanți și se folosesc destul

de larg în practica medicală. Rezultatele proprietăților antioxidante sunt prezentate în tabelul 2.

Din tabelul 2 se observă că majoritatea compușilor sintetizați manifestă proprietăți antioxidante de 1,9-56 de ori mai mari decât standardul Trolox folosit în medicină. Este de menționat că complecșii homometalici ai Bi(III) posedă cele mai puternice proprietăți antioxidante (de 3,79-56 de ori). Dintre aceștia, cea mai puternică proprietate antioxidantă a manifestat-o compusul Bi(III) cu 4-fenil-tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei și anionul edta^{4-} cu $\text{IC}_{50}=0,71 \mu\text{M}$, valoare de aproximativ 13 ori mai mare decât cea a tiosemicarbazonei necoordinate și de 56 de ori mai mare decât cea a referinței Trolox.

CONCLUZII

Au fost stabilite condițiile optime de sinteză și obținuți 11 compuși coordinativi cu liganzi polidentati micști: tiosemicarbazona-aminopolicarboxilat, dintre care 4 compuși coordinativi homometalici ai Cu(II), 4 compuși homometalici ai Bi(III) și 3 complecși heterometalici Cu(II) - Bi(III) cu formulele generale: $\{\text{Cu}(4\text{XAcpytsc})\}_2\text{Cu}(\text{APC})\cdot n\text{H}_2\text{O}$, $\text{Bi}(\text{HAPC})(4\text{XAcpytsc})_m\cdot n\text{H}_2\text{O}$, și $\{\text{Cu}(4\text{XAcpytsc})\}\text{Bi}(\text{APC})\cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($n=1-8$), ($m=1,2$), în care 4-etil-, 4-fenil-tiosemicarbazonele 2-acetilpiridinei sunt în formă nedeprotonată (HL) sau monodeprotonată (L). Rezultatele spectroscopiei IR au confirmat coordinarea tiosemicarbazonele la ionii de metal și modul de coordinare monodentat sau bidentat-punte al grupelor carboxilat din liganzii APC. Rezultatele testărilor antioxidante au demonstrat că majoritatea compușilor sintetizați manifestă proprietăți antioxidante, printre

aceștia evidențiindu-se complecșii homometalici ai Bi(III). Așadar, complexul Bi(III) cu 4-fenil-tiosemicarbazona 2-acetilpiridinei și anionul edta⁴⁻ este de aproximativ 56 de ori mai activ decât martorul Trolox.

BIBLIOGRAFIE

- Hameed A., Al-Rashida M., Uroos M., et. al. Schiff bases in medicinal chemistry: a patent review. In: Expert opinion on therapeutic patents, 2017, 27 (1), 63-79, <https://doi.org/10.1080/13543776.2017.1252752>
- Bhushan S., Paras N.Y. Thiosemicarbazones as Potent Anticancer Agents and their Modes of Action. In: Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 2020, 20 (8), 638-661, <https://doi.org/10.2174/1389557519666191029130310>
- Finch R.A., Liu M.-C., Grill S.P., et al. Triapine (3-Aminopyridine-2-carboxaldehyde-thiosemicarbazone): A Potent Inhibitor of Ribonucleotide Reductase Activity with Broad Spectrum Antitumor Activity. In: Biochemical Pharmacology, 2000, 59, 983-991, [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(99\)00419-0](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00419-0)
- Beraldo H., Gambino D. The wide pharmacological versatility of semicarbazones, thiosemicarbazones and their metal complexes. In: Mini. Rev. Med. Chem., 2004, 4 (1), 31-39, doi: 10.2174/1389557043487484
- West D.X., Liberta A., Padhye S.B., Chikate R.C., Sonawane P.B., Kumbhar A.S., Yerande R.G. Thiosemicarbazone complexes of copper(II): structural and biological studies. In: Coord. Chem. Rev., 1993, 123, 49-71, [https://doi.org/10.1016/0010-8545\(93\)85052-6](https://doi.org/10.1016/0010-8545(93)85052-6)
- Dobek A.S., Klayman D.L., Dickson Jr. E.T., et. al. Inhibition of clinically significant bacterial organisms in vitro by 2-acetylpyridine thiosemicarbazones. In: Antimicrob. Agents Chemotherapy, 1980, 18, 27-36, doi: 10.1128/AAC.18.1.27
- Dobek A.S., Klayman D.L., Scovill J.P., Dickson Jr. E.T. Antibacterial Properties of 2-Acetylpyridine-1-Oxide Thiosemicarbazones. In: Chemotherapy, 1986, 32, 25-30, <https://doi.org/10.1159/000238385>
- West D.X., Padhye S.B., Sonawane P.B. Structural and physical correlations in the biological properties of transition metal heterocyclic thiosemicarbazone and S-alkyldithiocarbazate complexes. In: Structure and Bonding, 1991, 76, 1-50, https://doi.org/10.1007/3-540-53499-7_1
- Santini C., Pelli M., Gandin V., et al. Advances in Copper Complexes as Anticancer Agents. In: Chem. Rev., 2014, 114, 815-862, <https://doi.org/10.1021/cr400135x>
- Tabti R., Tounsi N., Gaidon C., Bentouhami E., Désaubry L. Progress in copper complexes as anticancer agents. In: Med. Chem., 2017, 7, 875-879, doi: 10.4172/2161-0444.1000445
- 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, 207-217, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.04.026>
- Yang N. and Sun H. Biocoordination chemistry of bismuth: Recent advances. In: Coordination chemistry reviews, 2007, 251 (17-20), 2354-2366, <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.03.003>
- Yang Y., Ouyang R., Xu L., et. al. Review: Bismuth complexes: synthesis and applications in Biomedicine. In: Journal of Coordination Chemistry, 2015, 68 (3), 379-397, <https://doi.org/10.1080/00958972.2014.999672>
- Keogan D.M., Griffith D.M. Current and Potential Applications of Bismuth-Based Drugs. In: Molecules, 2014, 19, 15258-15297, doi: 10.3390/molecules190915258
- Ferreira I.P., Piló E.D., Recio-Despaigne A.A. et. al. Bismuth (III) complexes with 2-acetylpyridine-and 2-benzoylpyridine-derived hydrazones: Antimicrobial and cytotoxic activities and effects on the clonogenic survival of human solid tumor cells. In: Bioorganic & medicinal chemistry, 2016, 24 (13), 2988-2998, <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.05.007>
- Kowalik M., Masternak J., Barszcz B. Recent research trends on bismuth compounds in cancer chemo- and radiotherapy. In: Current Medicinal Chemistry, 2019, 26 (4), 729-759, doi: 10.2174/0929867324666171003113540
- Boogaard P.J., Slikkerveer A., Nagelkerke J.F., and Mulder G.J. The role of metallothionein in the reduction of cisplatin-induced nephrotoxicity by Bi³⁺-pretreatment in the rat *in vivo* and *in vitro*: Are antioxidant properties of metallothionein more relevant than platinum binding? In: Biochem. Pharmacol., 1991, 41, 369-375, [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(91\)90533-B](https://doi.org/10.1016/0006-2952(91)90533-B)
- Satoh M., Aoki Y., Tohyama C. Protective role of metallothionein in renal toxicity of cisplatin. In: Cancer Chemother. Pharmacol., 1997, 40, 358-362, <https://doi.org/10.1007/s002800050670>
- Re R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M., Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. In: Free Radical Biology and Medicine, 1999, 26 (9-10), 1231-1237, doi:10.1016/S0891-5849(98)00315-3
- Leonteva M.V., Fridman A.Y. Structural varieties of binuclear copper complex based on ethylenediaminetetraacetic acid. In: Koordinatsionnaya Khimiya, 1988, 14 (3), 320.
- Sobanska S., Wignacour, J.-P., Conflant P., Drache M., Bulimestru I., Gulea A.A. New CuBi₂O₄ Precursor: Synthesis, Crystal Structure and Thermal Behaviour of Cu(BiEdta)₂·9H₂O. In: Eur. J. Solid State Inorg. Chem., 1996, 33 (8), 701-711.
- Bulimestru I., Shova S., Popa N., et al. Aminopolycarboxylate Bismuth(III)-Based Heterometallic Compounds as Single-Source Molecular Precursors for Bi₄V₂O₁₁ and Bi₂CuO₄ Mixed Oxides. In: Chem. Mater., 2014, 26, 6092-6097, doi: 10.1021/cm502009

NOTĂ. Cercetarea a fost realizată în cadrul Programului de stat, proiectul 20.80009.5007.10 *Produse noi, inovative cu performanțe remarcabile în medicină (biofarmaceutică). Elucidarea mecanismelor moleculare și celulare ale acțiunii acestor produse noi și argumentarea folosirii lor la eficiențizarea tratamentului unor patologii.*