

# Antimicrobial effect coordinative compounds of copper with 4-(dimethylphenyl)-thiosemicarbazones of 2-phormylpyridine

C. Lozan-Tirsu

Department of Microbiology, Virology and Immunology  
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova  
Corresponding author: karo\_lina\_ro@yahoo.com. Manuscript received March 19, 2014; accepted June 25, 2014

## Abstract

**Background:** This study is referring to a new group of coordinative compounds of copper with 4-(dimethylphenyl)-thiosemicarbazones 2-phormylpyridine, which posses a high antibacterial activity against gram-positive and gram-negative microorganisms and which present new directions in the elaborations of antibacterial preparations.

**Material and methods:** The antimicrobial activity has been studied *in vitro* in liquid nutritive media [peptone broth, 2%, pH 7.0] by means of using the method of successive dilutions. The substances were dissolved in DMSO in concentration of 10 ml, the subsequent dilutions were prepared in peptone broth. The reference strains *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Salmonella abony*, and *Shigella sonnei* were used as reference cultures. Determination of minimal inhibitory concentration and minimal bactericidal concentration was performed by using the standard method described in the literature.

**Results:** The results of the study demonstrate the antimicrobial activity of the compounds, coordinative compounds I-VI that exhibit antimicrobial activity against gram-positive microorganisms 320-520 times higher than furacilina (prototype) and 16-8 times higher than their analogous structures.

**Conclusions:** Coordinative compounds of copper 4-(dimethylphenyl)-2-phormylpyridine thiosemicarbazones newly synthesized posses high bactericidal and bacteriostatic activity against a wide spectrum of microorganisms such as gram-positive and gram-negative bacteria. The experimentally obtained data demonstrate that coordinative compounds I-VI manifest antimicrobial activity against gram-positive microorganism of 320-520 times higher than furacilin (prototype) and 16-8 times higher than their structural analogue. The bacteriostatic and bactericidal activity of I-IV compounds against *Escherichia coli* and *Salmonella abony* is equivalent with the furacilin one, but against *Shigella sonnei* exceeds the prototypes activity by 320-8 times. The identified properties of nominated compounds present interest because of expanding arsenal of antimicrobial remedies and can be used for combating the strains of microorganisms which are resistant to traditional drugs.

**Key words:** gram-negative bacteria, gram-positive bacteria, coordinative compounds, antibacterial activity.

## Efectul antimicrobian al compușilor coordinativi ai cuprului cu 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei

### Introducere

În ultimii ani, există foarte multe avertismente, la nivel mondial, ce țin de problema antibioticorezistenței. Folosirea exagerată a antibioticelor și utilizarea lor greșită, mărește alarmant numărul de cazuri al infecțiilor rezistente la antibiotice, specialiștii fiind îngrijorați din cauza bacteriilor ce nu pot fi distruse de gama largă de antibiotice existente. Microorganismele rezistente la antibioticele cu spectru larg de acțiune au crescut alarmant în ultimul timp. Mai mult, aproape toate țările europene au raportat cazuri de rezistență la antibiotice a bacteriilor. Rezistența din ce în ce mai mare la antibiotice pune în pericol eficacitatea acestor medicamente în prezent și în viitor. Creșterea rezistenței microbiene se datorează atât consumului crescut de antibiotice, cât și răspândirii crescute a microbilor rezistenți în comunitate. Împiedicarea creșterii rezistenței microbiene la antibiotice, în vederea asigurării unui act medical eficace și a păstrării sănătății publice, reprezintă un motiv serios în vederea continuării eforturilor de a reduce consumul nejustificat de antibiotice, dar și de utilizare corectă a acestora. În scopul controlului situației, Organizația Mondială a Sănătății a elaborat o strategie globală și indicații pentru a ajuta țările să implementeze sisteme sigure de monitorizare a rezistenței la antibiotice și să întreprindă acțiuni de intervenție, cum ar fi obligația, ca antibioticele să fie procurate numai prescrise de medic [1, 2]. Rezistența multiplă la antibiotice și la agenții de sinteză chimică este o provocare majoră a clinicii

infecțioase, ceea ce impune obținerea unor noi antibiotice sau crearea prin semisinteză a unor noi derivați chimici eficienți. Prin urmare, studiile destinate elaborării preparatelor noi antimicrobiene rămân a fi prioritare în continuare. Astfel, scopul lucrării a fost de a studia proprietățile antimicrobiene ale compușilor coordinativi ai cuprului cu 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei.

### Material și metode

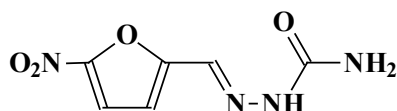
Baza de studiu – Catedra Microbiologie Virusologie și Imunologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, laboratorul microbiologic al Centrului de Epidemiologie a Bolilor Extrem Contagioase și Securitate Biologică a Centrului Național de Sănătate Publică.

În calitate de obiect de studiu *in vitro* au fost incluse tulpinile de referință: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ГИСК 8035, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Shigella sonnei* “S-form” și *Salmonella abony* ГИСК 03/03y. Compușii coordinativi ai cuprului cu 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei au fost sintetizați la catedra Chimie anorganică, Universitatea de Stat din Moldova. Determinarea activității antimicrobiene a compușilor a fost efectuată în mediu nutritiv lichid prin metoda diluțiilor succesive. Substanțele au fost dizolvate în dimetilformamidă. Cultivarea microorganismelor, obținerea suspensiei, determinarea concentrației minime de inhibiție (CMI) și concentrației

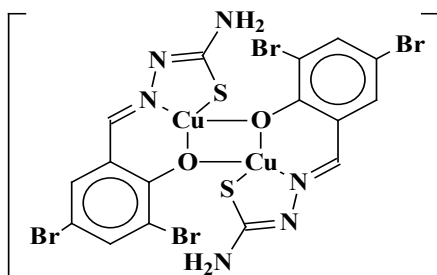
minime bactericide (CMB) au fost efectuate după metoda standard [3, 4].

### Rezultate și discuții

În ultimii ani, studierea activității biologice a compușilor coordinativi ai cuprului a sporit considerabil. În acest sens au fost sintetizați și studiați un șir de compuși coordinativi ai cuprului care prezintă interes științific și practic. Studiul dat se referă la chimie și medicină, și anume la un șir de complecși de cupru biologic activi din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție. [8, 9, 10]. În practica medicală pentru tratarea și profilaxia proceselor inflamatorii și purulente se utilizează furacilina - semicarbazona aldehidei 5-nitro-2-furanice (prototipul), care are următoarea formulă:

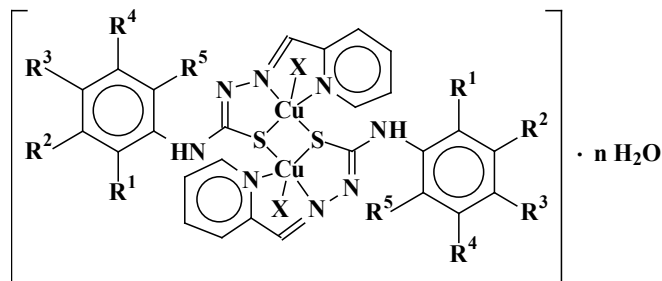


Acest compus inhibă creșterea și multiplicarea majorității microorganismelor gram pozitive și gram negative în limitele concentrațiilor 2,34-9,37 mg/ml, însă nu poate fi utilizat în cazurile, când este necesară o activitate antimicrobiană mai înaltă a preparatului față de bacteriile susnumite [8]. Compușii coordinativi revendicați se aseamănă după structură cu di(m-O)-bis(3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazidocupru) (analogul structural) cu formula:



Dezavantajele complexului dat constau în faptul că el inhibă creșterea și multiplicarea numai a microorganismelor gram pozitive în limitele concentrațiilor 0,072-600 mg/ml, însă nu-și găsește aplicare în practica medicală din cauza activității scăzute față de microorganismele gram negative. *Esența* studiului constă în obținerea compușilor coordinativi

ai cuprului cu 4-(dimetilfenil)tiosemicarbazon 2-formilpiridinei cu formula:



I – VI

I:  $R^1 = R^5 = \text{CH}_3$ ;  $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$ ;  $X = \text{Cl}$ ;  $n = 4$ .

II:  $R^1 = R^5 = \text{CH}_3$ ;  $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$ ;  $X = \text{NO}_3$ ;  $n = 4$ .

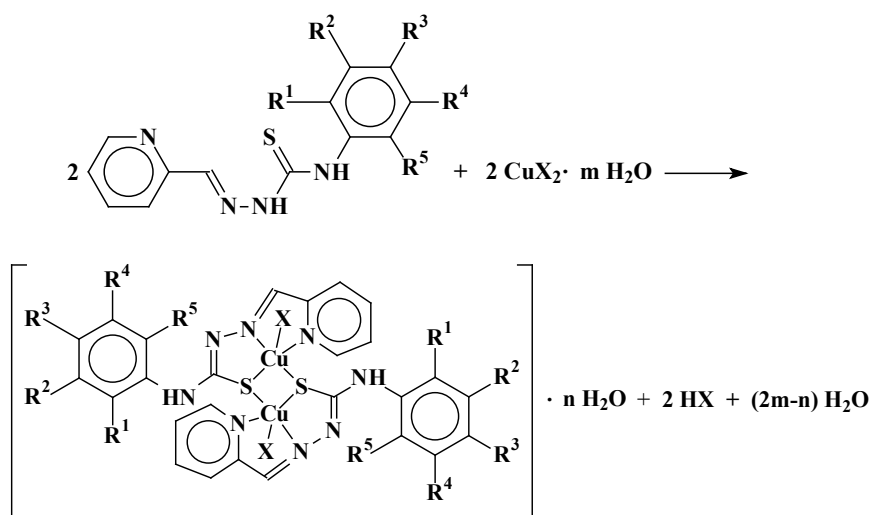
III:  $R^1 = R^4 = \text{CH}_3$ ;  $R^2 = R^3 = R^5 = \text{H}$ ;  $X = \text{Cl}$ ;  $n = 2$ .

IV:  $R^1 = R^4 = \text{CH}_3$ ;  $R^2 = R^3 = R^5 = \text{H}$ ;  $X = \text{NO}_3$ ;  $n = 4$ .

V:  $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$ ;  $R^1 = R^4 = R^5 = \text{H}$ ;  $X = \text{NO}_3$ ;  $n = 4$ .

VI:  $R^1 = R^3 = \text{CH}_3$ ;  $R^2 = R^4 = R^5 = \text{H}$ ;  $X = \text{NO}_3$ ;  $n = 4$ .

În acest studiu, pentru prima dată în calitate de inhibitori de creștere și multiplicare a microorganismelor gram pozitive și gram negative, se propun compușii coordinativi ai cuprului cu 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazone 2-folmilpiridinei, care conțin o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute. Analiza comparativă a compușilor revendicați cu prototipul demonstrează că ei se deosebesc prin aceea, că în analogul structural este mărit numărul de coordinare al atomului central prin introducerea în sfera internă a complexului unui rest de acid (clor sau nitro), fragmentul 3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazidocupru este înlocuit cu 2-formilpiridinic și atomul de hidrogen al grupului  $\text{NH}_2$ -marginale este înlocuit cu grupul dimetilfenilic. Datorită acestor particularități, în structura complexelor declarați se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute. Compușii I-VI se obțin la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți (50-55°C) a hidraților clorurii (I și III) sau nitratului (II și IV-VI) de cupru(2+) cu 4-(2,6-dimetilfenil)-(I și II), 4-(2,5-dimetilfenil)-(III și IV), 4-(3,4-dimetilfenil)-(V) sau 4-(2,4-dimetilfenil)-(VI)-tiosemicarbazona 2-formilpiridinei luate în raport molar 1:1. Reacția decurge în 50-60 min, conform următoarei scheme:



I-VI

I:  $R^1 = R^5 = CH_3$ ;  $R^2 = R^3 = R^4 = H$ ;  $X = Cl$ ;  $m = 2$ ;  $n = 4$ .II:  $R^1 = R^5 = CH_3$ ;  $R^2 = R^3 = R^4 = H$ ;  $X = NO_3$ ;  $m = 3$ ;  $n = 4$ .III:  $R^1 = R^4 = CH_3$ ;  $R^2 = R^3 = R^5 = H$ ;  $X = Cl$ ;  $m = 2$ ;  $n = 2$ .IV:  $R^1 = R^4 = CH_3$ ;  $R^2 = R^3 = R^5 = H$ ;  $X = NO_3$ ;  $m = 3$ ;  $n = 4$ .V:  $R^2 = R^3 = CH_3$ ;  $R^1 = R^4 = R^5 = H$ ;  $X = NO_3$ ;  $m = 3$ ;  $n = 4$ .VI:  $R^1 = R^3 = CH_3$ ;  $R^2 = R^4 = R^5 = H$ ;  $X = NO_3$ ;  $m = 3$ ;  $n = 4$ .

Mecanismul reacției date constă în deprotonizarea grupurilor tiolice ale tiosemicarbazonei sus numite în prezența azotului piridinic al liganzilor și coordonarea anionilor formați la ionul de cupru(2+) ca liganzi N,N,S-tridentati monodeprotonați. Al patrulea loc în sfera internă a atomului central îl ocupă atomul de sulf al moleculei vecine. La rândul său, în molecula vecină, al patrulea loc coordinativ este ocupat de atomul de sulf al primului fragment de complex. Al cincilea loc în sfera coordinativă a ambilor atomi centrali de cupru îl ocupă ionii de clor (I și III) sau nitrat (II și IV-VI). Procedul de obținere a compușilor I-VI revendicați este simplu în executare, substanțele inițiale accesibile, randamentul constituie 64-72% față de cel teoretic calculat. Complecșii sintetizați au culoarea verde întunecată, sunt stabili în contact cu aerul, puțin solubili în apă și alcoolii alifatici, sunt solubili în dimetilformamidă și dimetilsulfoxidă, practic insolubili în eter. Cercetarea vizuală la microscop a compușilor coordinativi sintetizați demonstrează că ei posedă omogenitate fazică. Din cauza dimensiunilor mici și absenței monocristalelor acestor complecși, pentru determinarea individualității componentei și structurii lor, au fost utilizate metoda de analiză a elementelor, spectroscopia IR, magnetochimia și termogravimetria. În urma cercetărilor, s-a demonstrat că acești compuși coordinativi manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă față de un spectru larg de microorganisme gram pozitive și gram negative. Rezultatele

studiului activității antimicrobiene al compușilor I-VI sunt prezentate în tabelul 1, din care se vede că 4-(dimetilfenil)tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei inițiale nu manifestă activitate antimicrobiană față de microorganismele sus numite, iar compușii declarați posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,0009-2,34 mg/ml față de bacteriile gram pozitive și 0,009-75,0 mg/ml față de microorganismele gram negative. Pentru comparație, în același tabel sunt prezentate rezultatele activității antimicrobiene caracteristice furacilinei (prototipului) și di(m-O)-bis(3,5-dibromosaliciliden-tiosemicarbazidocupru) – analogului structural al compușilor declarați, care manifestă cea mai înaltă activitate dintre substanțele din șirul tiosemicarbazonic, cunoscute în literatura de specialitate. Datele experimentale obținute demonstrează, că compușii coordinativi I-VI manifestă activitate antimicrobiană față de microorganismele gram pozitive de 320-520 ori mai înaltă decât furacilina (prototipul) și de 16-8 ori mai înaltă decât analogul lor structural. Activitatea bacteriostatică și bactericidă a compușilor I-VI față de *Escherichia coli* și *Salmonella abony* se află la nivelul furacilinei, iar față de *Shigella sonnei* depășește activitatea prototipului de 320-328 ori.

### Concluzii

1. Compușii coordinativi ai cuprului cu 4-(dimetilfenil)tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei nou sintetizați manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă față de un spectru larg de microorganisme atât gram pozitive, cât și gram negative.

2. Datele experimentale obținute demonstrează că compușii coordinativi I-VI manifestă activitate antimicrobiană față de microorganismele gram pozitive de 320-520 ori mai înaltă decât furacilina (prototipul) și de 16-8 ori mai înaltă decât analogul lor structural.

Tabelul 1

Concentrația minimă de inhibiție (cmi) și concentrația minimă bactericidă (cmb) a compușilor coordinativi revendicați față de microorganismele gram pozitive și gram negative (mg/ml)

Compusul	Microorganisme gram pozitive				Microorganisme gram negative					
	<i>Staphylococcus aureus</i> , ATCC 25923		<i>Bacillus cereus</i> ГИСК 8035		<i>Escherichia coli</i> , ATCC 25922		<i>Shigella sonnei</i> "S-form"		<i>Salmonella abony</i> ГИСК 03/03	
	DMI	CBM	DMI	CBM	DMI	CBM	DMI	CBM	DMI	CBM
HL <sup>1-4</sup>	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300
I	0,009	0,018	0,009	0,018	9,37	37,5	0,07	0,07	9,37	9,37
II	0,58	2,34	0,58	1,17	37,5	75	0,58	0,58	37,5	75
III	0,018	0,018	0,009	0,03	9,37	18,75	0,018	0,018	9,37	9,37
IV	0,018	0,018	0,03	0,03	37,5	75	0,07	0,029	37,5	75
V	0,009	0,03	0,009	0,018	37,5	75	0,009	0,009	9,35	18,75
VI	0,009	0,009	0,018	0,018	9,37	37,5	0,009	0,009	9,37	9,37
Furacilina	2,34	9,37	4,68	4,68	2,34	9,37	2,34	4,68	4,68	4,68
AS	0,145	0,145	b	b	18,7	37,5	b	b	b	b

Notă: <sup>a)</sup>HL<sup>1</sup> – 4-(2,6-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei, HL<sup>2</sup> – 4-(2,5-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei, HL<sup>3</sup> – 4-(3,4-dimetilfenil) tiosemicarbazona 2-formilpiridinei, HL<sup>4</sup> – 4-(2,4-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei; AS – analogul structural.

3. Activitatea bacteriostatică și bactericidă a compușilor I-VI față de *Escherichia coli* și *Salmonella abony* este echivalentă cu cea a furacilinei, iar față de *Shigella sonnei* depășește activitatea prototipului de 320-328 ori.

4. Proprietățile depistate ale compușilor nominalizați prezintă interes din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicrobiene, care pot fi utilizate în cazul rezistenței microorganismelor față de medicamentele tradiționale.

#### References

1. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2010. Surveillance report. Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2010. Stockholm: ECDC, 2010. www.ecdc.europa.eu.
2. Bronzwaer S, Lonnroth A, Haigh R. The European Community strategy against antimicrobial resistance. *Euro Surveill.* 2004;9:30-34.
3. Buiuc D. Microbiologie clinică [Clinic microbiology]. București, 1998;435-448.
4. Buiuc D, Neguț M. Tratat de microbiologie clinică [The treatise of clinic microbiology]. București, 1999.
5. Chumakov IuM, Tsapkov VI, Jeanneau E, et al. Crystal structures of copper(II) chloride, copper(II) bromide and copper(II) nitrat complexes with piridin-2-carbaldehid thiosemicarbazone. *Cryst. Report.* 2008;53(5):786-792.
6. Galetchi P, Buiuc D, Plugaru Ș. Ghid practic de microbiologie medicală [Practical guide to medical microbiology]. Chișinău: Știința, 1997;86-101.
7. Jehl F, Chomorat M, Weber M, et al. De la antibiogramă la prescripție [From the prescription antibiotic]. București, 2010.
8. Mashkovskii MD. Lekarstvennye sredstva [Drugs]. Moskva: Novaya volna, 2008;1206.
9. Nakomoto K. Infrakrasnye spektry i spektry koordinatsionnora-seennye neorganicheskikh i koordinatsionnykh soedineniy [Infrared spectra and spectra of anorganic coordination dispersed compounds]. Moskva, 1991;257.
10. Chumakov Iu, Tsapkov VI, Gulya AP. Koordinatsionnaya khimia [Coordination chemistry]. 2006;32(10):77.

## Surgical approaches for single ventricle palliation

\*O. Repin, L. Maniuc, V. Corcea, E. Cheptanaru, O. Maliga, E. Virilan, I. Cucu, D. Frunze

Department of Cardiac Surgery, Republican Teaching Hospital, Chisinau, the Republic of Moldova

\*Corresponding author: olegrepin@yahoo.com. Manuscript received December 10, 2013; accepted July 02, 2014

#### Abstract

**Background:** "Single" ventricle is one of the most difficult problems in contemporary pediatric cardiac surgery and cardiology. Usually that kind of patients need multistage operations.

**Material and methods:** In the department of Congenital Heart Defects 53 patients at the age from 9 days till 30 years old with different complex congenital cardiac malformations were selected for univentricular repair. Left ventricular (LV) morphology was present in 33 (62.3%), right ventricular (RV) morphology – in 17 (32.1%), and mixed morphology – in 3 (5.7%).

**Results:** Totally 80 stage operations were done (18 - bidirectional Glenn and 6 – completion of Fontan) with 2 perioperative deaths (2.5%) in patients with complete atrioventricular canal with unbalanced ventricles. In all cases Fontan operation was performed in extracardiac conduit modification. The evolution of the surgical management of univentricular heart is discussed along with the indications, selection criteria, and operative approaches for staged palliation. Herein, we discuss the short-term and long-term results and complications of Fontan operation.

**Conclusion:** Staged Fontan operation can be performed with low mortality rate and acceptable quality of life for the patients with univentricular physiology. Short-term and long-term results depend on underlying cardiac and pulmonary anatomy.

**Key words:** congenital heart defects, single ventricle, Fontan operation.

## Tratamentul chirurgical al pacienților cu ventricul unic funcțional

#### Introducere

Cordul „univentricular” este un termen folosit în descrierea anomaliilor cardiace complexe, care se caracterizează prin prezența unui singur ventricul cu funcție de pompă. O astfel de morfologie cardiacă menține atât circulația sistemică, cât și cea pulmonară care, în comparație cu circulația normală consecutivă, funcționând paralel. În scopuri practice, acestui grup îi putem atribui toate anomaliile cardiace, în care este imposibil de efectuat corecția biventriculară. Din viciile cardiace congenitale „ventriculul unic” (VU) ocupă 7,7% sau de la 4 până la 8 cazuri la 10 000 de nou-născuți [1].

#### Clasificarea

Cea mai reușită clasificare a VU a fost elaborată de către R. Van Praagh și coaut. (1964), care a fost stabilită în baza struc-

turii anatomice a ventriculului și poziției vaselor magistrale. Din punctul de vedere al autorilor, arhitectonica internă a VU poate avea structura:

- ◆ Ventricul stâng.
- ◆ Ventricul drept.
- ◆ Ventricul drept și stâng.
- ◆ Tract de ieșire al ventriculului drept.
- ◆ Structură nedeterminată.
- ◆ Asplenie în izomerismul atriului drept.
- ◆ Polisplenie în izomerismul atriului stâng.

În orice variantă anatomică, poziționarea vaselor magistrale poate fi:

- ◇ anatomic corectă (tip I);
- ◇ poziționarea aortei din dreapta referită la artera pulmonară (tip II);