

УДК 547.789.6+ 547.876

<sup>1</sup>Галега О.В., студ., <sup>2</sup>Повідайчик М.В., асп., <sup>2</sup>Комаровська-Порохнявець О.З., к.х.н., доц., <sup>1</sup>Онисько М.Ю., д.х.н., доц., <sup>1</sup>Сухарев С.М., д.х.н., проф.

## СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ СЕЛЕНО(МЕРКУРІЙ)ГАЛОГЕНОВМІСНИХ ПОХІДНИХ БЕНЗОТІАЗОЛУ

<sup>1</sup>ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м.Ужгород,  
вул.Підгірна, 46;

Національний університет «Львівська політехніка», 79013, м.Львів, вул. С.Бандери, 12  
e-mail: haleha.olha@student.uzhnu.edu.ua

Похідні бензотіазолу є достатньо добре досліджені як субстрати для одержання цілого ряду конденсованих та гібридних поліциклічних гетероциклів, які проявляють різноманітні біологічні активності, а саме проявляють протиракову, антимікробну, антиоксидантну активність, можуть використовуватися як антидіабетичні засоби, анальгетики, інгібітори вірусних інфекцій. В даній роботі досліджена можливість селено- та меркурій-індукованої циклізації 2-цинамілтіобензотіазолу та перспектива використання селено- та меркурій-вмісних похідних бензотіазолу як бактерицидних та фунгіцидних засобів. Встановлено, при реакції 2-цинамілтіобензотіазолу з діоксидом селену в бромоводневій кислоті в середовищі хлороформу відбувається нерегіоселективна селеноіндукована циклізація 2-цинамілтіобензотіазолу, яка приводить до утворення суміші селеновмісних регіоізомерів 4-феніл-3-(трибромо- $\lambda^4$ -селаніл)-3,4-дигідро-2H-[1,3]тіазино[2,3-b][1,3]бензотіазолій броміду та 4,4-дибромо-3-[бромо(феніл)метил]-3,4-дигідро-2H-4 $\lambda^4$ -[1,4,3]тіаселеназино[2,3-b][1,3]бензотіазолій броміду. Натомість, при меркуріюванні 2-цинамілтіобензотіазолу меркурій (II) хлоридом утворюється комплекс у співвідношенні 1:1. Експериментально визначені фунгібактерицидні властивості селено-, меркурій- та телуро-вмісних похідних бензотіазолу свідчать про перспективність їх використання як бактерицидних та протигрибкових засобів.

**Ключові слова:** 2-цинамілтіобензотіазол; тіазино[2,3-b][1,3]бензотіазолій; тіаселеназино[2,3-b][1,3]бензотіазолій; молекулярний комплекс; фунгібактерицидна активність.

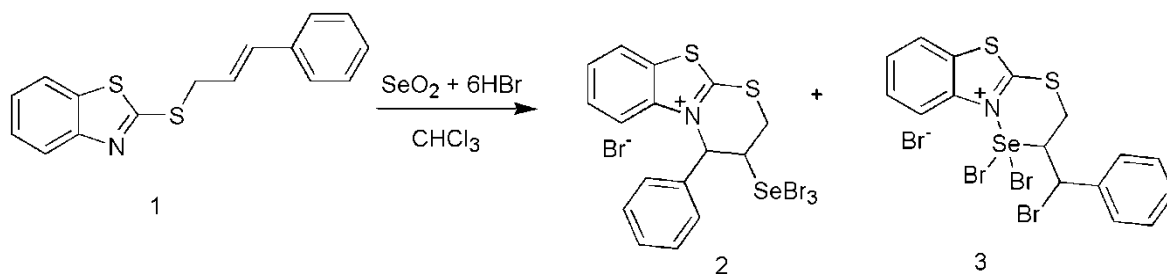
Похідні бензотіазолу є достатньо добре досліджені як субстрати для одержання цілого ряду конденсованих та гібридних поліциклічних гетероциклів, які проявляють різноманітні біологічні активності, а саме проявляють протиракову, антимікробну, антиоксидантну активність, можуть використовуватися як антидіабетичні засоби, анальгетики, інгібітори вірусних інфекцій, тощо [1-7]. Одним із шляхів синтезу конденсованих гетероциклів на основі бензотіазолу є реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації його S-алкенільних похідних під дією галогеновмісних електрофільних реагентів [8,9]. Однак, реакції інтернальних алільних тіоетерів бензотіазолу з халькогеновмісними електрофільними реагентами вивчені

недостатньо. Тому такі дослідження є актуальною проблемою. В цій роботі досліджена селено- та меркурій-індукована циклізація 2-цинамілтіобензотіазолу та перспектива використання селено- та меркурій-вмісних похідних бензотіазолу як бактерицидних та фунгіцидних засобів.

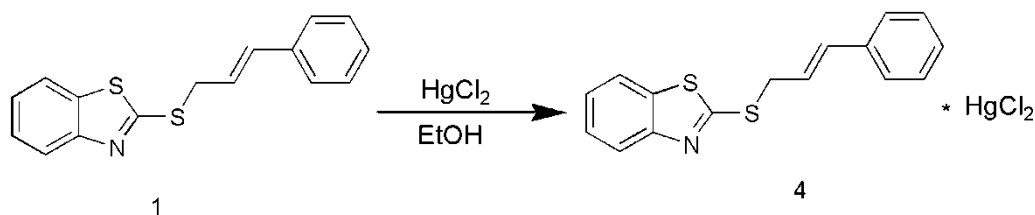
В попередніх дослідженнях [10] нами вказано, що галогенуванням 2-цинамілтіобензотіазолу з хорошими виходами отримано тіазинобензотіазоліній галогеніди. Натомість, телуроіндукована циклізація 2-цинамілтіобензотіазолу дією тетрагалогенідів телуру чи арилтелуртрихлоридів не відбувається при різних умовах проведення реакції. Зміна природи халькогену може суттєво вплинути регіохімію процесу. Тому першим

електрофільним реагентом і вибрано селен тетрабромід.

Реакцію 2-цинамільтіобензотіазолу **1** з діоксидом селену в бромоводневій кислоті проводили в середовищі хлороформу, щоб зменшити імовірність участі в реакції гексабромоселенатної кислоти, що могло би привести до протонування бензотіазолу. Встановлено, що після 6-ти годинного перемішування реагентів за кімнатної температури відбувається нерегіоселективна селеноіндукована циклізація 2-цинамільтіобензотіазолу, яка приводить до утворення суміші селеновмісних регіоізомерів 4-феніл-3-(трибromo- $\lambda^4$ -селаніл)-3,4-дигідро-2H-[1,3]тіазино[2,3-



Нами також здійснена спроба використати в якості циклізуючого агенту ртутір (II) хлорид. Меркуріювання 2-цинамільтіобензотіазолу проводили в етанолі з метою проведення реакції в гомогенних умовах. Згідно даних  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії,



Нами проведені дослідження на фунгібактерицидну активність синтезованих елементарних похідних бензотіазолу. Антимікробну активність селеновмісної суміші **2**, **3**, комплексу **4** та попередньо синтезованої солі – дигідрату гексабромотелурату 2-цинамільтіобензотіазолію **5** [10] вивчали на тест-культурах бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* та грибів *Candida tenuis*, *Aspergillus niger* методом дифузії речовин в агар на твердому поживному середовищі за

методом [12]. Мінімальну інгібуючу (МІК), бактерицидну (МБК) і фунгіцидну (МФК) концентрацію визначали методом серійних розведень речовини в рідкому поживному середовищі [13].

Як видно з Таблиць 1-3, сполукою лідером є сіль гексабромотелурату цинамільтіобензотіазолію **5**, яка проявляє високу чутливість до *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*. Також помірну активність проявляє комплекс цинамільтіобензотіазолу з ртутір хлоридом **4** по відношенню як до бактерій,

так і до грибків. Слід відмітити, на низькі МІК, МБК і МФК концентрації комплексу **4** по відношенню до *Escherichia coli*,

*Staphylococcus aureus*, *Candida tenuis*, а суміші селеновмісних бензотіазолів **2, 3** до *Candida tenuis*.

**Таблиця 1.** Фунгібактерицидна активність досліджуваних сполук (метод А)

Код сполуки	Концентрація, %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
		<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>M.luteum</i>	<i>C.tenuis</i>	<i>A.niger</i>
<b>2, 3</b>	0,5	0	15,0	23,0	16,0	0
	0,1	0	10,0	10,0	7,0	0
<b>4</b>	0,5	15,0	13,0	25,0	17,0	12,0
	0,1	0	0	11,0	10,0	7,0
<b>5</b>	0,5	35,0	35,0	7,0	0	0
	0,1	27,0	19,0	0	0	0

**Таблиця 2.** Показники мінімальної бактерицидної концентрації (МБК) і мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) сполук методом серійних розведень (метод Б)

Код сполуки	Культури бактерій					
	<i>Escherichia coli</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Mycobacterium luteum</i>	
	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл
<b>2,3</b>	+	+	250,0	500,0	31,2	62,5
<b>4</b>	7,8	15,6	7,8	15,6	<0,9	0,9
<b>5</b>	62,5	125,0	250,0	500,0	+	+

**Таблиця 3.** Показники мінімальної фунгіцидної концентрації (МФК) і мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) сполук методом серійних розведень (метод Б)

Код сполуки	Культури грибів			
	<i>Candida tenuis</i>		<i>Aspergillus niger</i>	
	МІК, мкг/мл	МФК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МФК, мкг/мл
<b>2,3</b>	7,8	15,6	+	+
<b>4</b>	3,9	7,8	62,5	125,0
<b>5</b>	+	+	+	+

Позначення: «+» в досліджуваних концентраціях спостерігався ріст мікроорганізму на рівні контролю.

### Висновки

Таким чином, можливість проходження халькогеніндукованої циклізації 2-цинамілтіобензотіазолу залежить від природи халькогену – при телурогалогенуванні утворюються солі або комплекси, а при селеногалогенуванні відбувається нерегіоселективна селеноіндукована гетероциклізація. Експериментально визначені фунгібактерицидні властивості синтезованих сполук на основі бензотіазолу

свідчать про перспективність їх використання як бактерицидних та протигрибкових засобів.

### Експериментальна частина

Спектри ЯМР виміряно на спектрометрі Mercury-400 з робочою частотою для  $^1\text{H}$  400 МГц. Точки топлення вимірювали на приладі Stuart Melting Point 30.

2-Цинамілтіобензотіазол **1** одержано за методикою [10].

**Суміш 4-феніл-3-(трибромо- $\lambda^4$ -селаніл)-3,4-дигідро-2Н-[1,3]тіазино[2,3-**b**][1,3]бензотіазолій броміду 2 та 4,4-дибромо-3-[бромо(феніл)метил]-3,4-дигідро-2Н-4 $\lambda^4$ -[1,4,3]тіаселеназино[2,3-**b**][1,3]бензотіазолій броміду 3.** До 0,35 ммоль 2-цинамілтіобензотіазолу, розчиненого у 5 мл хлороформу, додають розчин селенгексагалогенідної кислоти, отриманої при розчиненні 0,35 ммоль селен (IV) оксиду у 6-кратній кількості бромоводневої кислоти. Реакційну суміш перемішують 6 годин. Осад оранжевого кольору фільтрують, промивають хлороформом, сушать на повітрі. Вихід 57%. Т пл 105-108°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 Гц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  (м.ч.) 3.55 (д, 1H), 3.87 (м, 3H), 4.09 (м, 1H), 4.58 (с, 1H), 5.79 (с, 1H), 7.06 (с, 1H), 7.41 (м, 2H), 7.56 (м, 5H), 7.69 (м, 4H), 7.85 (м, 1H), 8.3 (д, 1H), 8.47 (д, 1H).

**Комплекс 2-цинамілтіобензотіазолу з меркурій (II) хлоридом 4.** До 0,35 ммоль 2-цинамілтіобензотіазолу, розчиненого у 15 мл етанолу, додають розчин 0,35 ммоль меркурій (II) хлориду в 10 мл етанолу. Реакційну суміш перемішують 12 годин. Розчинник випарюють і отримують цільовий продукт. Вихід 84%. Т пл 115-116°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 Гц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  (м.ч.) 4.24 (д, 2H), 6.46 (м, 1H), 6.78 (д, 1H), 7.36 (м, 7H), 7.88 (д, 1H), 8.02 (д, 2H). Вираховано, % для  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{HgNS}_2$ : C, 34.56; H, 2.34; N, 2.52; S, 11.53. Знайдено, %: C, 35.08; H, 2.58; N, 2.61; S, 12.21.

#### Список використаної літератури

1. Yoshida M., Hayakawa I., Hayashi N., Agatsuma T., Oda Y., Tanzawa F, Iwasaki S., Koyama K., Furukawa H., Kurakatad S., Sugano Y. Synthesis and biological evaluation of benzothiazole derivatives as potent antitumor agents. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 3328–3332. Doi: 10.1016/j.bmcl.2005.05.077.

2. Soni B., Ranawat M.S., Sharma R., Bhandari A., Sharma S. Synthesis and evaluation of some new benzothiazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 2938–2942. Doi: 10.1016/j.ejmech.2010.03.019.

3. Rouf A., Tanyeli C. Bioactive thiazole and benzothiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*

2015, 97, 911–927. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.10.058

4. Keri R.S., Patil M.R., Patil S.A., Budagumpi S. A comprehensive review in current developments of benzothiazolebased molecules in medicinal chemistry. *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 89, 207–251. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.10.059.

5. Irfan A., Batool F., Naqvi S.A.Z., Islam A., Osman S.M., Nocentini A., Alissa S.A., Supuran C.T. Benzothiazole derivatives as anticancer agents. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2020, 35(1), 265–279. Doi: 10.1080/14756366.2019.1698036.

6. Karali N., Guzel O., Ozsoy N., Ozbey S., Salman A. Synthesis of new spiroindolinones incorporating a benzothiazole moiety as antioxidant agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 1068–1077. Doi:10.1016/j.ejmech.2009.12.001.

7. Bhagdev K, Sarkar S. Benzothiazole Moiety and Its Derivatives as Antiviral Agents. *Med. Sci. Forum.* 2021., 7(1), 9. Doi: 10.3390/ECMS2021-10839.

8. Parvatkar P.T., Parameswaran P.S., Tilve S.G. Recent Developments in the Synthesis of Five- and SixMembered Heterocycles Using Molecular Iodine. *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 5460–5489. Doi: 10.1002/chem.201100324.

9. Mancuso R., Gabriele B. Recent Advances in the Synthesis of Thiophene Derivatives by Cyclization of Functionalized Alkynes. *Molecules.* 2014, 19, 15687–15719. Doi: 10.3390/molecules191015687.

10. Haleha O.V., Povidaichyk M.V., Svalyavin O.V., Ostapchuk E.M., Onysko M.Yu. Synthesis and conversion of thiazinobenzothiazolium salts. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii.* 2023, 2, 61–66. Doi: 10.32434/0321-4095-2023-147-2-61-66.

11. Філак І.О., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. Халькогеногалогенування 2-алкенілтіохінолін-3-карбальдегіду. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія,* 2011, 26, 74–77.

12. Garkavenko T.O., Gorbatyuk O.I., Kozytska T.G., Andriyashchuk V.O., Garkavenko V.M., Dybkova S.M., Azirkin I.B. Methodical recommendations for determining the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs: methodical recommendations. *Veterinary biotechnology,* 2021, 39, 29–43. Doi: 10.31073/vet\_biotech39-03.

13. Rayenko G.F., Avksentiev O.S., Saberov V.Sh., Ryabitsky A.B., Yenya V.I., Komarovska-Porokhnyavets O.Z., Lubenets V.I., Korotkikh N.I. Synthesis and the Antimicrobial Activity of Salt Carbenoid Compounds. *J. Org. Pharm.,* 2022, 20(2), 14–26. Doi:10.24959/ophej.22.258880.

Стаття надійшла до редакції: 15.05.2023

## SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SELENO(MERCURY)HALOGEN-CONTAINING BENZOTHAZOLE DERIVATIVES

<sup>1</sup>Haleha O.V., <sup>1</sup>Povidaichyk M.V., <sup>2</sup>Komarovska-Porokhnyavets O.Z., <sup>1</sup>Onysko M.Yu.,  
<sup>1</sup>Sukharev S.M.

<sup>1</sup>Uzhhorod National University, Pidhirna St., 46, 88000 Uzhhorod, Ukraine

<sup>2</sup>Lviv Polytechnic National University, S. Bandera St, 12, 79013 Lviv, Ukraine

e-mail: haleha.olha@student.uzhnu.edu.ua

Derivatives of benzothiazole are sufficiently well researched as substrates for obtaining a number of condensed and hybrid polycyclic heterocycles that exhibit various biological activities, namely, they exhibit anticancer, antimicrobial, antioxidant activity, can be used as antidiabetic agents, analgesics, and inhibitors of viral infections. In this work, the possibility of seleno- and mercury-induced cyclization of 2-cinnamylthiobenzothiazole and the prospect of the usage of seleno- and mercury-containing benzothiazole derivatives as bactericidal and fungicidal agents are investigated. It was established that non-regioselective selenium-induced cyclization of 2-cinnamylbenzothiazole occurs during the reaction of 2-cinnamylthiobenzothiazole with the mixture of selenium dioxide and hydrobromic acid in a chloroform medium; reaction leads to the formation of a mixture of selenium-containing regioisomers of 4-phenyl-3-(tribromo- $\lambda^4$ -selanyl)-3,4-dihydro-2H-[1,3]thiazino[2,3-b][1,3]benzothiazolium bromide and 4,4-dibromo-3-[bromo(phenyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-4 $\lambda^4$ -[1,4,3]thiaselenazino[2,3-b][1,3]benzothiazolium bromide. On the other hand, a molecular complex is formed in a ratio of 1:1, when mercuriating of 2-cinnamylthiobenzothiazole with mercury chloride. Experimentally determined fungicidal properties of seleno-, mercury-, and tellurium-containing derivatives of benzothiazole indicate the prospect of their use as bactericidal and antifungal agents

**Keywords:** 2-cinnamylthiobenzothiazole; thiazino[2,3-b][1,3]benzothiazolium, thiaselenazino[2,3-b][1,3]benzothiazolium, molecular complex, fungicidal activity.

### Referenses

1. Yoshida M., Hayakawa I., Hayashi N., Agatsuma T., Oda Y., Tanzawa F, Iwasaki S., Koyama K., Furukawa H., Kurakatad S., Sugano Y. Synthesis and biological evaluation of benzothiazole derivatives as potent antitumor agents. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 3328–3332. Doi: 10.1016/j.bmcl.2005.05.077.
2. Soni B., Ranawat M.S., Sharma R., Bhandari A., Sharma S. Synthesis and evaluation of some new benzothiazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 2938–2942. Doi: 10.1016/j.ejmech.2010.03.019.
3. Rouf A., Tanyeli C. Bioactive thiazole and benzothiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 97, 911–927. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.10.058
4. Keri R.S., Patil M.R., Patil S.A., Budagumpi S. A comprehensive review in current developments of benzothiazolebased molecules in medicinal chemistry. *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 89, 207–251. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.10.059.
5. Irfan A., Batoool F., Naqvi S.A.Z., Islam A., Osman S.M., Nocentini A., Alissa S.A., Supuran C.T. Benzothiazole derivatives as anticancer agents. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2020, 35(1), 265–279. Doi: 10.1080/14756366.2019.1698036.
6. Karali N., Guzel O., Ozsoy N., Ozbey S., Salman A. Synthesis of new spiroindolinones incorporating a benzothiazole moiety as antioxidant agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 1068–1077. Doi:10.1016/j.ejmech.2009.12.001.
7. Bhagdev K, Sarkar S. Benzothiazole Moiety and Its Derivatives as Antiviral Agents. *Med. Sci. Forum.* 2021., 7(1), 9. Doi: 10.3390/ECMS2021-10839.
8. Parvatkar P.T., Parameswaran P.S., Tilve S.G. Recent Developments in the Synthesis of Five- and SixMembered Heterocycles Using Molecular Iodine. *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 5460–5489. Doi: 10.1002/chem.201100324.
9. Mancuso R., Gabriele B. Recent Advances in the Synthesis of Thiophene Derivatives by Cyclization of Functionalized Alkynes. *Molecules.* 2014, 19, 15687–15719. Doi: 10.3390/molecules191015687.

10. Haleha O.V., Povidaichyk M.V., Svalyavin O.V., Ostapchuk E.M., Onysko M.Yu. Synthesis and conversion of thiazinobenzothiazolium salts. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*. 2023, 2, 61–66. Doi: 10.32434/0321-4095-2023-147-2-61-66.
11. Filak I.O., Onysko M.Yu., Lendel V.G. Chalkogenhalogenation 2-alkenylthioquinolin-3-carbaldehyde. *Sci. Bull. Uzhgorod Univ. Ser. Chem*, 2011, 26, 74–77 (in Ukr.).
12. Garkavenko T.O., Gorbatyuk O.I., Kozytska T.G., Andriyashchuk V.O., Garkavenko V.M., Dybkova S.M., Azirkin I.B. Methodical recommendations for determining the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs: methodical recommendations. *Veterinary biotechnology*, 2021, 39, 29–43. Doi: 10.31073/vet\_biotech39-03.
13. Rayenko G.F., Avksentiev O.S., Saberov V.Sh., Ryabitsky A.B., Yenia V.I., Komarovska-Porokhnyavets O.Z., Lubenets V.I., Korotkikh N.I. Synthesis and the Antimicrobial Activity of Salt Carbenoid Compounds. *J. Org. Pharm*, 2022, 20(2), 14–26. Doi:10.24959/ophej.22.258880.