

УДК 547.792.2. + 547.556. + 547.789

Фізер М.М., асп.; Балаж К., студ.; Сливка М.В., к.х.н., доц.;  
Коваль Г.М., д.м.н., проф.; Лендел В.Г., д.х.н., проф.

## СИНТЕЗ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ Se-, Te-ВМІСНИХ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛОТРИАЗОЛУ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,  
88000, м. Ужгород, вул. Підгірна, 46; e-mail: mmfizer@rambler.ru

В сучасних умовах, однією з найбільш важливих проблем хімії та медицини залишається пошук нових препаратів для підвищення ефективності лікування опортуністичних інфекцій. Формування резистентності, збудниками інфекційних хвороб, до антибактеріальних препаратів відноситься до провідних факторів, що обмежують ефективність цих лікарських препаратів в хіміотерапії інфекцій. Тому необхідно постійно здійснювати пошук нових сполук, які б пригнічували ріст мікроорганізмів. Одним з цих напрямків є хімічний синтез нових органічних сполук, які б мали дані властивості. Нами в якості об'єктів дослідження було обрано речовини, які містять конденсовану гетероциклічну систему [1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазолу. Це зумовлено тим, що в ряді робіт [1-5] було показано що похідні тіазолотриазолу проявляють протимікробну, антигрибкову та протизапальну дію. Також, в останні роки, все більше досліджень проводять в області елементарноорганічних біологічно активних сполук, зокрема, дедалі активніше розвивається органічний синтез халькогенвмісних сполук, а саме Селену та Телуру [6-8]. Досліджується біоактивність цих речовин і в ряді робіт відмічено значну протимікробну дію похідних Селену [9-12], також, ряд селен-, телурвмісних гетероциклічних систем проявляють фунгіцидну дію [13-14], було відмічено протимікробну активність телуркарбонових кислот [15], також синтезовано речовини з яскраво вираженою протівірусною активністю, які містять в своєму складі атом Телуру [16]. Враховуючи ці дані, ми вирішили синтезувати сполуки, що одночасно містять і систему тіазолотриазолу

і атом Селену чи Телуру. Одночасна присутність двох фармакоформних груп мала б призвести до посилення біоактивності, за рахунок синергічної дії складових молекули, і одержання нових високоактивних антибактеріальних речовин.

Хімічно синтезовані препарати мають ряд переваг над природними антибіотичними речовинами:

а) виключається виникнення стійкості через перехресне перенесення генетичної інформації між мікроорганізмами;

б) оскільки речовини є синтетичними, вони можуть містити декілька функціональних груп, які тільки підсилюють антимікробні властивості отриманої субстанції;

в) клітині мікроорганізму значно важче виробити специфічні засоби захисту, такі, як модифікація структури антибіотичної речовини чи зміна власних структурних компонентів, що позбавить антибіотик мішені біологічної дії.

Як базовий метод синтезу цільових тіазолотриазолів було обрано електрофільну циклізацію – цей метод дедалі більше досліджується і дає змогу одержувати найрізноманітніші поліконденсовані гетероциклічні системи [17]. Раніше було показано, що при дії електрофільних реагентів на алкеніл-заміщені 1,2,4-тріазол-3-тіони утворюються похідні [1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазолу [18-20]. Тому, в якості вихідних речовин використовували алкенільні похідні 5-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіону, які синтезували за описаними раніше методиками [18].

Було проведено серію досліджень можливості циклізації алільного фрагменту під дією галогенідів Селену та Телуру. Використовували розчини галогенідів у

відповідних галогеноводневих кислот. Продуктами даної реакції є конденсовані селено- (чи телуро-) вмісні системи тіазолотриазолу **2, 3**. Реакцію проводили в

оцтовій кислоті, ацетонітрилі та етилацетаті, для кожного випадку виходи різняться в залежності від розчинника, часу проведення реакції, та природи халькогенгалогеніду.

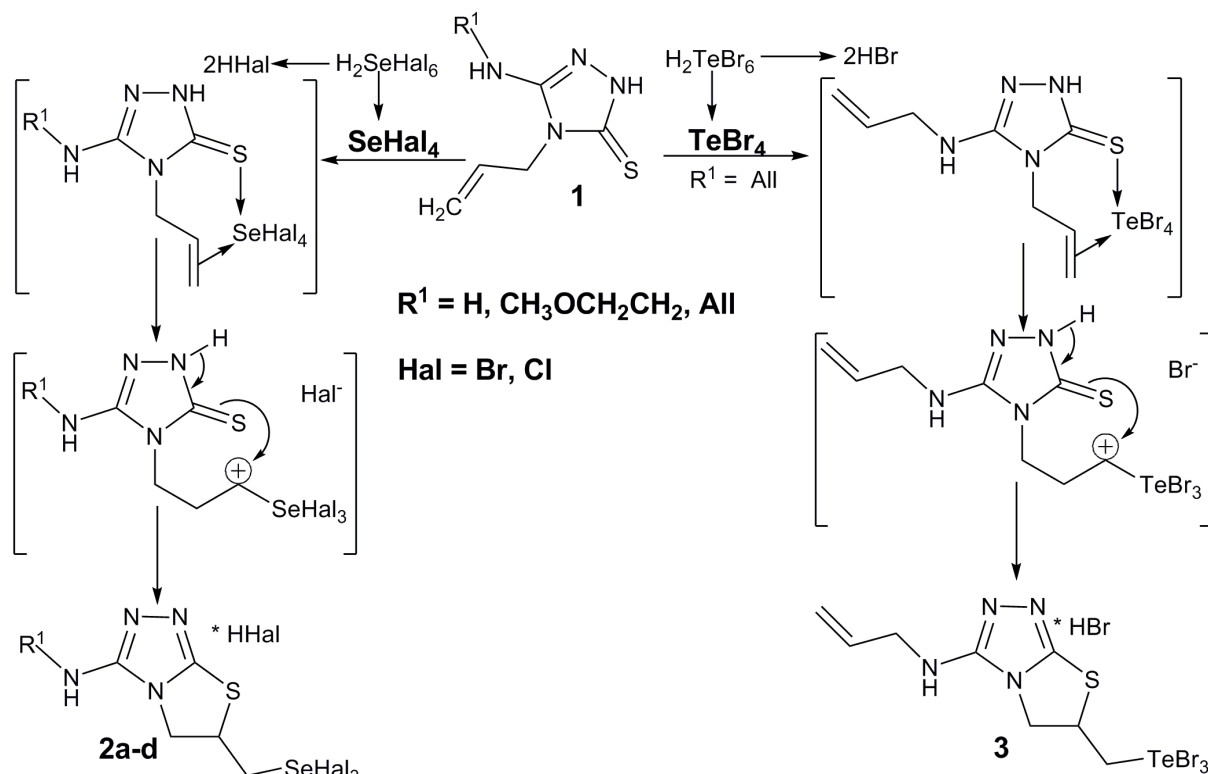


Схема 1.

Реакція циклізації проходить через стадію активації Карбон-Карбонового π-зв'язку, через координування до молекули халькогенгалогеніду, з послідовним перегрупування π-комплексу та утворенням карбокатиону, який атакує атом Сульфуру з утворенням тіазольного циклу.

Структури отриманих сполук підтверджували елементним аналізом та спектральними методами. Зокрема у спектрі ПМР сполуки **2c** чітко видно сигнали алільного фрагменту аліламінового замісника, що вказує на селективність проходження реакції циклізації за участю алкенільного фрагменту, що безпосередньо з'єднаний з триазольним циклом, і утворення конденсованої системи [1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазолу. Проходження циклізації саме по атому Сульфуру, а не по атому Нітрогену, в 5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонах, було показано в ряді робіт [18,20,21], що зумовлено значно більшою нуклеофільністю атома Сульфуру. Також в спектрі ПМР чітко

спостерігаються мультиплети двох метиленових та однієї метиноївої груп, тобто спостерігається класична спінова система  $A_2BX_2$ . Аналогічна картина розщеплень була раніше описана для ізомерних об'єктів [22].

Нами, для дослідження впливу ново синтезованих сполук на проникність мембрани, були обрані з музею кафедри мікробіології УжНУ такі культури бактерій: *Staphylococcus aureus*, *Actinomicetes israelie*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Salmonella derby*, *Enterobacter faecalis*, та дріжджові гриби *Candida albicans*.

Дію протимікробних речовин визначали за зонами затримки росту мікроорганізмів та грибів дифузійним методом. Висів проводили на середовище МПА. Для визначення активності досліджуваних сполук за діаметрами зон затримки росту бактерій та грибів використовували їх розчини різної концентрації. Через дві доби вирощування в

термостаті при температурі 37°C вимірювали діаметри зон затримки росту бактерій за допомогою лінійки.

Для визначення діаметрів зон затримки росту використовували розчини з концентрацією досліджуваної речовини 1 мг/мл, оскільки саме при цій концентрації, в разі високої активності, сполуки доцільно

розглядати як активні складові антибактеріальних засобів. Тобто, ми шукали таку речовину, яка б мала найвищу протимікробну активність до широкого спектру мікроорганізмів за мінімальних концентрацій. Отримані дані по біоактивності синтезованих сполук приведено в табл. 1.

**Таблиця 1.** Біологічна активність синтезованих сполук **2a-b, 3**.

№	<i>Staphylococcus lentus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterobacter faecalis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Salmonella derby</i>	<i>Actinomicetes israelie</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>
<b>2a</b>	+	CP	+	+	CP	CP	CP	CP	CP
<b>2b</b>	+	CP	+	+	CP	CP	CP	CP	CP
<b>2c</b>	+++	+	+++	+++	+	++	CP	++++	CP
<b>2d</b>	++	CP	++	++	+	CP	CP	CP	CP
<b>3</b>	CP	CP	CP	+	+	+	++++	++	+++

**Примітка.** CP – суцільний ріст мікроорганізмів; + – слаба антимікробна активність (1-5 мм зони затримки росту); ++ – помірна антимікробна активність (6-15 мм зони затримки росту); +++ – сильна антимікробна активність (16-25 мм зони затримки росту); ++++ – дуже сильна антимікробна активність (більше 25 мм зони затримки росту).

### Експериментальна частина

#### **N-заміщені-6-[(тригалогенохалькогеніл)метил]-5,6-дигідро[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазол-3-амінів галогеніди.**

Готують розчин 0.005 моль оксиду відповідного халькогену у водному розчині 0.04 моль відповідної галогеноводневої кислоти та 20 мл розчинника. Далі, до розчину 0.005 моль відповідного тіазолу в 20 мл розчинника, при постійному перемішуванні прикапують приготований розчин халькогенгалогеніду. Суміш перемішують добу, осад, що випав, фільтрують, промивають діетиловим етером та сушать на повітрі.

#### **6-[(Трибромоселеніл)метил]-5,6-дигідро[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазол-3-аміну гідробромід (2a).**

Вихід 28 %.

$T_{\text{топл}} = 80-82^{\circ}\text{C}$  (розкл.).

Знайдено: Br(57,68%); N(10,02%); S(5,69%).

Вирахувано: Br(57,61%); N(10,10%); S(5,78%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.ч.): 3.76-3.88 д.м. (2H,  $-\text{CH}_2\text{Se}$ ); 4.25-4.52 д. д. (2H,  $\text{CH}_{2(\text{цикл})}$ ); 4.89-4.93 м. (1H,  $\text{CH}_{(\text{цикл})}$ ); 9.01 с. (2H,  $\text{NH}_2$ ).

#### **N-(2-метоксиетил)-6-[(трихлороселеніл)метил]-5,6-дигідро[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазол-3-аміну гідрохлорид (2b).**

Вихід 35 %.

$T_{\text{топл}} = 75-76^{\circ}\text{C}$  (розкл.).

Знайдено: Cl(32,69%); N(13,01%); S(7,32%).

Вирахувано: Cl(32,60%); N(12,88%); S(7,37%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.ч.): 3.26 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 3.45 т. (2H,  $\text{OCH}_2-$ ); 3.75 м. (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.83-3.98 д.м. (2H,  $-\text{CH}_2\text{Se}$ ); 4.20-4.48 д. д. (2H,  $\text{CH}_{2(\text{цикл})}$ ); 4.90-4.95 м. (1H,  $\text{CH}_{(\text{цикл})}$ ); 9.18 т. (H, NH).

#### **N-аліл-6-[(трибромоселеніл)метил]-5,6-дигідро[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазол-3-аміну гідробромід (2c).**

Вихід 45 %.

$T_{\text{топл}} = 104-105^{\circ}\text{C}$  (розкл.).

Знайдено: Br(53,79%); N(9,37%); S(5,29%).

Вирахувано: Br(53,73%); N(9,42%); S(5,39%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.ч.): 3.77-3.90 д.м. (2H,  $-\text{CH}_2\text{Se}$ ); 3.98-4.00 м. (2H,  $-\text{CH}_2\text{N}$ ); 4.27-4.57 д. д. (2H,  $\text{CH}_2$ (цикл)); 4.94 м. (H,  $\text{CH}$ (цикл)); 5.22-5.40 м. (2H,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ); 5.83-5.94 м (H,  $=\text{CH}-$ ); 9.26 т. (H, NH).

**N-аліл-6-[(трихлороселеніл)метил]-5,6-дигідро[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазол-3-аміну гідрохлорид (2d).**

Вихід 41 %.

$T_{\text{топл}} = 102-103^\circ\text{C}$  (розкл.).

Знайдено: Cl(34,02%); N(13,46%); S(7,65%).

Вирахувано: Cl(34,00%); N(13,43%); S(7,69%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.ч.): 3.75-3.80 д.м. (2H,  $-\text{CH}_2\text{Se}$ ); 3.97-4.00 м. (2H,  $-\text{CH}_2\text{N}$ ); 4.26-4.55 д. д. (2H,  $\text{CH}_2$ (цикл)); 4.90-4.95 м. (1H,  $\text{CH}$ (цикл)); 5.21-5.41 м. (2H,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ); 5.82-5.94 м (H,  $=\text{CH}-$ ); 9.20 т. (H, NH).

**N-аліл-6-[(трибромотелурил)метил]-5,6-дигідро[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазол-3-аміну гідробромід (3).**

Вихід 52 %.

$T_{\text{топл}} = 146-147^\circ\text{C}$  (розкл.).

Знайдено: Br(49,69%); N(8,77%); S(4,90%).

Вирахувано: Br(49,67%); N(8,71%); S(4,98%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.ч.): 3.95-3.97 м. (2H,  $-\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.99-4.11 м. (2H,  $-\text{CH}_2\text{Te}$ ); 4.30-4.45 д. д. (2H,  $\text{CH}_2$ (цикл)); 4.89-4.91 м. (1H,  $\text{CH}$ (цикл)); 5.21-5.38 м. (2H,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ); 5.87-5.95 м (H,  $=\text{CH}-$ ); 9.31 т. (H, NH).

**Список використаних джерел**

- Gaware V.M., Dighe N.S., Pattan S.R., Shinde H.V., Musmade D.S., Chavan P.A., Patel P. Thiazolo-Triazole a nucleus possessing range of pharmacological activities: A review // *Der Pharmacia Lettre.* – 2010. – V. 2, № 2. – P. 35-40.
- Barbuceanu S.-F., Almajan G.L., Saramet I., Draghici C., Tarcomnicu A.I., Bancescu G. Synthesis, characterization and evaluation of antibacterial activity of some thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole incorporating diphenylsulfone moieties // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2009. – V. 44. – P. 4752-4757.
- Seelam N., Shrivastava S.P., Prasanthi S., Gupta S. Synthesis and in vitro study of some fused 1,2,4-triazole derivatives as antimycobacterial agents //

*Journal of Saudi Chemical Society* (2013) xxx, xxx–xxx, in press, DOI: 10.1016/j.jscs.2012.11.011.

4. El-Sherief H.A.H., Hozien Z.A., El-Mahdy A.F.M., Sarhan A.A.O. One pot synthesis and reactions of novel 5-amino[1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles // *ARKIVOC.* – 2011. – V. 10. – P. 71-84.

5. Jakhar K., Makrandi J. K. A green synthesis and antibacterial activity of 2-aryl-5-(coumarin-3-yl)-thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles // *Indian Journal of Chemistry.* – 2012. – V. 51B. – P. 1511-1516.

6. Martynov A.V., Makhaeva N.A., Larina L.I., Amosova S.V. Bis-E-chloromethylidene derivatives of 4-thio- and 4-selenomorpholinamines // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 2012. – V. 48, № 9. – P. 1425-1427.

7. Potapov V.A., Musalov M.V., Musalova M.V., Amosova S.V. Reaction of tellurium tetrachloride with acetylene // *Russian Chemical Bulletin, International Edition.* – 2009. – V. 58, No., № 11. – P. 2404-2405.

8. Amosova S.V., Martynov A.V., Shagun V.A., Musalov M.V., Larina L.I., Krivdin L.B., Zhilitskaya L.V., Voronkov M.G. Anti-Markovnikov addition of tellurium tetrachloride to trimethyl ethynyl silane // *Journal of Organometallic Chemistry.* – 2008. – V. 693. – P. 2509-2513.

9. Młochowski J., Kloc K., Lisiak R., Potaczek P., Wojtowicz H. Developments in the chemistry of selenaheterocyclic compounds of practical importance in synthesis and medicinal biology // *ARKIVOC.* – 2007. – V. 6. – P. 14-46.

10. Русецкая Н.Ю., Димидов Д.П., Саратовцев А.В., Горошинская И.А., Бородулин В.Б. Антибактериальное действие фторсодержащего селеноорганического препарата на клинические штаммы *Staphylococcus aureus* // *Биологические науки. Фундаментальные исследования.* – 2013. – № 6. – С. 1432-1435.

11. Abdel-Hafez Sh.H. Synthesis of Novel Selenium Containing Sulfa Drugs and Their Antibacterial Activities // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.* – 2010. – V. 36, № 3. – P. 370-376.

12. Pesarico A.P., Sartori G., dos Santos C.F.A., Neto J.S.S., Bortolotto V., Santos R.C.V., Nogueira C.W., Prigol M. 2,2-Dithienyl diselenide pro-oxidant activity accounts for antibacterial and antifungal activities // *Microbiological Research.* – 2013. – V. 168. – P. 563-568.

13. Libero F.M., Xavier M.C.D., Victoria F.N., Nascente P.S., Savegnago L., Perin G., Alves D. Synthesis of novel selenium and tellurium-containing tetrazoles: a class of chalcogen compounds with antifungal activity // *Tetrahedron Letters.* – 2012. – V. 53. – P. 3091-3094.

14. Guziec Jr.F.S., Guziec L.J. Six-membered Rings with Two or More Heteroatoms with at least One Selenium or Tellurium // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III.* – 2008. – P. 791-834.

15. Chau, Hei. Synthesis and properties of tellurium-containing long chain fatty acid derivatives // The University of Hong Kong for the degree of Doctor of Philosophy, June, 1993. <http://hdl.handle.net/10722/34688>
16. Albeck M., Sredni B. Methods and Compositions for Treating Pox Virus with Tellurium-Containing Compounds. WO 2009/066301 MAY 28 2009.
17. Godoi B., Schumacher R. F., Zeni G. Synthesis of Heterocycles via Electrophilic Cyclization of Alkynes Containing Heteroatom // Chem. Rev. – 2011. – V. 111. – P. 2937-2980.
18. Khripak S.M., Slivka M.V., Vilkov R.V., Usenko R.N., Lendel V.G. Regioselectivity of the mono-halogenation of 4-allyl-3-allylamino-1,2,4-triazole-5-thione // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2007. – V. 43, № 6. – P. 781-785.
19. Usenko R.M., Slivka M.V., Lendel V.G. Electrophilic heterocyclization of 3-allylthio-4H-1,2,4-triazoles by the action of halogens // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2011. – V. 47, № 8. – P. 1029-1036.
20. Fizer M., Slivka M., Rusanov E., Turov A., Lendel V. [1,3]Thiazolo[2',3':3,4][1,2,4]triazolo [1,5-a]pyrimidines – a New Heterocyclic System Accessed via Bromocyclization. // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2013. on-line. DOI 10.1002/jhet.2073. 2013. aop.
21. Ernst S., Jelonek S., Sieler J., Schulze K. 4-Methylallyl substituted 1,2,4-triazoline-3-thiones as a source of N-bridgehead heterocycles // Tetrahedron. – 1996. – V. 52, № 3. – P. 791-798.
22. Фізер М.М., Сливка М.В., Усенко Р.М., Русин І.Ф., Лендел В.Г. Взаємодія тетрагалогенідів телуру й селену із 3-алілітіо-4,5-дифеніл-1,2,4-триазолом // Науковий вісник Ужгородського ун-ту. Серія Хімія. – 2008. – Вип. 19. – С. 20-26.

Стаття надійшла до редакції: 24.05.2013

## SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NOVEL Se-, Te-CONTAINING THIAZOLOTRIAZOLE DERIVATIVES

**Fizer M.M., Balazh K., Slivka M.V., Koval' G.M., Lendel V.G.**

The selenium-, tellurium containing thiazolo-*s*-triazoles were synthesized. They had exhibit bactericidal effect and can be offered for further pre-clinical study to determine the possibility of their use in practical public health and veterinary medicine.