

ХІМІЯ

УДК 547.78+547.789

DOI <https://doi.org/10.32782/pcsd-2024-1-1>

Іванна ДАНИЛЮК

кандидат хімічних наук, науковий співробітник відділу хімії функціональних гетероциклічних систем, Інститут органічної хімії НАН України, вул. Академіка Кухаря, 5, м. Київ, Україна, 02660

ORCID: 0000-0002-6482-5963

Наталія КОВАЛЕНКО

кандидат хімічних наук, завідувач лабораторії кафедри хімії, Український державний університет імені Михайла Драгоманова, вул. Пирогова, 9, м. Київ, Україна, 01601

ORCID: 0000-0003-2782-2787

Валентина ТОЛМАЧОВА

кандидат хімічних наук, доцент, завідувач кафедри хімії, Український державний університет імені Михайла Драгоманова, вул. Пирогова, 9, м. Київ, Україна, 01601

ORCID: 0000-0002-4082-3381

Олена КОВТУН

Український державний університет імені Михайла Драгоманова, вул. Пирогова, 9, м. Київ, Україна, 01601

ORCID: 0000-0002-2253-8472

Ніна ЯКОВИЧУК

кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58000

ORCID: 0000-0003-1332-9510

Аліна ГРОЗАВ

кандидат хімічних наук, доцент кафедри медичної та фармацевтичної хімії, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58000

ORCID: 0000-0001-9821-0695

Леся САЛІЄВА

кандидат хімічних наук, доцент кафедри органічної та фармацевтичної хімії, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43025

ORCID: 0000-0002-1047-8652

Наталія СЛИВКА

кандидат хімічних наук, доцент, завідувач кафедри органічної та фармацевтичної хімії, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Україна, 43025

ORCID: 0000-0002-3811-7138

Михайло БОБК

доктор хімічних наук, професор, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу хімії функціональних гетероциклічних систем, директор Інституту органічної хімії НАН України, вул. Академіка Кухаря, 5, м. Київ, Україна, 02660

ORCID: 0000-0003-1753-3535

Бібліографічний опис статті: Данилюк, І., Коваленко, Н., Толмачова, В., Ковтун, О., Яковичук, Н., Грозав, А., Салієва, Л., Сливка Н., Вовк, М. (2024). Синтез [(2-(ціанометил)-1,3-тіазол-4-іл)метил](трифеніл)фосфоній броміду та оцінка протимікробної та антиоксидантної активності. *Проблеми хімії та сталого розвитку*, 1, 3–9, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2024-1-1>

СИНТЕЗ І ОЦІНКА ПРОТИМІКРОБНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ [(2-(ЦІАНОМЕТИЛ)-1,3-ТІАЗОЛ-4-ІЛ)МЕТИЛ](ТРИФЕНІЛ)ФОСФОНІЙ БРОМІДУ

Мітохондріально-таргетовані сполуки на основі трифенілфосфіну знайшли використання для отримання протипухлинних, протигрибкових, протипаразитарних та антиоксидантних агентів. Стратегії, що включають отримання біологічно активних сполук за рахунок поєднання ліпофільних трифенілфосфонієвих катіонних фрагментів з біологічно активними молекулярними платформами, широко досліджується для спрямованого мітохондріального націлювання. Саме тому доцільним видавався синтез модельного [(2-(ціанометил)-1,3-тіазол-4-іл)метил](трифеніл)фосфоній броміду та оцінка його протибактеріальної, протигрибкової та антиоксидантної дії.

Отримані результати проведеного біоскринінгу показали, що [(2-(ціанометил)-1,3-тіазол-4-іл)метил](трифеніл)фосфоній бромід виявляє від помірної до високої протибактеріальну активність (мінімальна інгібуєча концентрація (МІК) становила 7,81-250 мкг/мл), помірну протигрибкову дію (МІК становила 62.5-125 мкг/мл) та високу антиоксидантну активність, рівень інгібування радикалів DPPH складає 91.4%.

Ключові слова: 1,3-тіазол, трифенілфосфін, протибактеріальна активність, протигрибкова активність, антиоксидантна активність, біоскринінг.

Ivanna DANYLIUK

Ph.D., Research Fellow at the Department of Chemistry of Functional Heterocyclic Systems, Institute of Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, 5 Akademika Kuharya str., Kyiv, Ukraine, 02660

ORCID: 0000-0002-6482-5963

Nataliia KOVALENKO

Ph.D., Head of the laboratory of the Department of Chemistry, Dragomanov Ukrainian State University, 9 Pirogova str., Kyiv, Ukraine, 01601

ORCID: 0000-0003-2782-2787

Valentina TOLMACHOVA

Ph.D., Associate Professor, Head of the Department of Chemistry, Dragomanov Ukrainian State University, 9 Pirogova str., Kyiv, Ukraine, 01601

ORCID: 0000-0002-4082-3381

Olena KOVTUN

Associate Professor of the Department of Chemistry, Dragomanov Ukrainian State University, 9 Pirogova str., Kyiv, Ukraine, 01601

ORCID: 0000-0002-2253-8472

Nina YAKOVYCHUK

Ph.D., Associate Professor of the Department of Microbiology, Bukovinian State Medical University, 2 Teatralna Square, Chernivtsi, Ukraine, 58000

ORCID: 0000-0003-1332-9510

Alina GROZAV

Ph.D., Associate Professor of the Department of Medical and Pharmaceutical Chemistry, Bukovinian State Medical University, 2 Teatralna Square, Chernivtsi, Ukraine, 58000

ORCID: 0000-0001-9821-0695

Lesya SALIYEVA

Ph.D., Associate Professor of the Department of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli Avenue, Lutsk, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0002-1047-8652

Nataliia SLYVKA

Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0002-3811-7138

Mykhailo VOVK

Doctor of Chemistry, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Head of the Department of Chemistry of Functional Heterocyclic Systems, Director, Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, 5 Akademika Kuharya str., Kyiv, Ukraine, 02660

ORCID: 0000-0003-1753-3535

To cite this article: Danyiuk, I., Kovalenko, N., Tolmacheva, V., Kovtun, O., Yakovychuk, N., Grozav, A., Saliyeva, L., Slyvka, N., Vovk, M. (2024). Syntez [(2-(tsianometyl)-1,3-tiazol-4-il)metyl] (tryfenil)fosfonii bromidu ta otsinka protymikrobnoi ta antyoksydantnoi aktyvnosti [Synthesis of [(2-(cyanomethyl)-1,3-thiazol-4-yl)methyl](triphenyl)phosphonium bromide and evaluation of antimicrobial and antioxidant activity]. *Problems of Chemistry and Sustainable Development*, 1, 3–9, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2024-1-1>

SYNTHESIS AND EVALUATION OF ANTIMICROBIAL AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF [(2-(CYANOMETHYL)-1,3-THIAZOL-4-YL)METHYL](TRIPHENYL) PHOSPHONIUM BROMIDE

Triphenylphosphine-based mitochondrial-targeted compounds are widely used to obtain drugs with antitumor, antifungal, antiparasitic, and antioxidant properties. Strategies involving the production of biologically active compounds by coupling lipophilic triphenylphosphine cationic fragment with a biologically active molecular platforms have been widely explored for mitochondrial targeting. That is why we synthesized [(2-(cyanomethyl)-1,3-thiazol-4-yl)methyl](triphenyl)phosphonium bromide and evaluated its antibacterial, antifungal and antioxidant effects.

The obtained results of the bioscreening showed that [(2-(cyanomethyl)-1,3-thiazol-4-yl)methyl](triphenyl) phosphonium bromide exhibits moderate to high antibacterial activity (minimum inhibitory concentration (MIC) was 7.81-250 µg/ml), moderate antifungal effect (MIC was 62.5-125 µg/ml) and high antioxidant activity, the level of inhibition of DPPH radicals is 91.4%.

Key words: 1,3-thiazole, triphenylphosphonium, antibacterial activity, antifungal activity, antioxidant activity, bioscreening.

Важливим фактором створення антимікробних препаратів є націленість біомолекули саме на патогенну клітину не порушуючи при цьому нормальну життєдіяльність людської клітини. Саме тому, сучасний підхід до дизайну лікарських засобів базується на пошуку сполук, які мають достатню ліпофільність і позитивно заряджені центри, що можуть взаємодіяти із подвійним шаром бактеріальної мембрани і приводити до її руйнування. Позитивний заряд на ліпофільних сполуках сприяє їх нагромадженню в бактеріальній клітині, що надає їм селективної токсичності (Ibrahim, Haria, Mehta, Degani, 2023; Zielonka, Joseph, Sikora,

Hardy, Ouari, Vasquez-Vivar, Cheng, Lopez, Kalyanaraman, 2017; Cheng, Feng, Lv, Cui, Wang, Wang, Zhang, 2023). Стратегії, що включають отримання фармакологічно привабливих сполук за рахунок з'єднання ліпофільних катіонних онієвих солей, особливо солей трифенілфосфонію, з біологічно активними молекулами, широко досліджується для мітохондріального націлювання (рис. 1). Даний підхід використовують і в лікуванні раку (Cheng, Feng, Lv, Cui, Wang, Wang, Zhang, 2023).

Відомо, що мітохондрія є основним місцем виробництва внутрішньоклітинних активних форм кисню (АФК). Висока концентрація

АФК виконує шкідливі патологічні функції, які викликають окиснювальний стрес у клітинах, діючи безпосередньо на білки, ліпіди та ДНК, викликаючи окисне пошкодження, що приводить до раку, діабету, серцево-судинних захворювань, нейродегенеративних розладів і старіння. Основною функцією антиоксидантів є їх локалізація в мітохондрії для зниження вмісту АФК. Однак звичайні антиоксиданти, як правило, не досягають задовільних результатів, найвірогідніше через можливість важкого проникнення в мітохондрії. В свою чергу антиоксиданти, скеровані на мітохондрії, головним чином через ліпофільні катіони, зокрема трифенілфосфонієвий, є досить ефективними для такої цілі (Wang, Li, Xiao, Fu, Qin, 2020). Серед них на особливу увагу заслуговують похідні 1,3-тіазолу із трифенілфосфонієвим угрупованням. Поєднання в одній структурі поширеного в медичних препаратах тіазольного скарфолда (Mohanty, Behera, Behura, Shubhadarshinee, Mohapatra, Barick, Jali, 2022), модифікованого трифенілфосфонієвим фрагментом, суттєво полегшує націлювання на мітохондрії (Heller, Brockhoff, Goepferich, 2012; Oyewole, Birch-Machin, 2015; Lu, Bruno, Rabenau, Lim, 2016; Xu, Zeng, Jiang, Chang, Yuan, 2016) та є вагомим підґрунтям для цілеспрямованого пошуку, скринінгу, розроблення та впровадження на основі даного каркасу лікарських засобів із протимікробною, антиоксидантною та протираковою дією.

Зважаючи на викладене вище, а також на результатах попереднього дослідження (Danyliuk, Kovalenko, Tolmachova, Kovtun, Saliyeva, Slyvka, Holota, Kutrov, Tsapko, Vovk, 2023), взаємодією препаративно доступного 2-(4-(бромометил)тіазол-2-іл)ацетонітрилу **1** із трифенілфосфіном **2** в киплячому ізопропанолі нами синтезовано [(2-(ціанометил)-1,3-тіазол-4-іл)метил](трифеніл)фосфоній бромід **3**

із виходом 70% (схема 1) та проведено оцінку його протибактеріальної, протигрибкової та антиоксидантної дії.

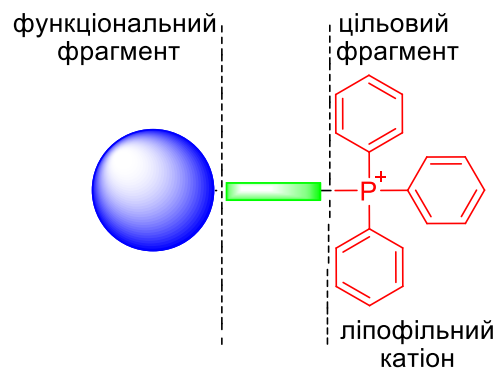


Рис. 1. Анатомія агентів, націлених на мітохондрії на основі трифенілфосфонію

Протибактеріальну та протигрибкову активність перевіряли мікрометодом серійних розведень відповідно до процедур Європейського комітету з тестування чутливості до антимікробних засобів (EUCAST) (Janowska, Andrzejczuk, Gawryś Wujec, 2023). Мінімальні бактеріостатичні (фунгістатичні) та бактерицидні (фунгіцидні) концентрації в ДМСО визначали щодо референс-штамів бактерій (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Bacillus cereus* 10702, *Escherichia coli* ATCC 25928, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Shigella sonnei* ATCC 25931) та грибів (*Candida albicans* ATCC 885-653, *Candida krusei* ATCC 6258, *Aspergillus niger* K9, *Aspergillus amstelodami* K12). За негативний контроль було взято ДМСО, який використовувався як розчинник, за позитивний контроль у випадку протибактеріальної активності – антибактеріальний засіб Декасан (Nazarchuk, 2016), а у випадку протигрибкової активності – Клотримазол (Crowley, Gallagher, 2014), засіб з фунгіцидною дією. Отримані результати біоскринінгу свідчать, що [(2-(ціанометил)-1,3-тіазол-4-іл)

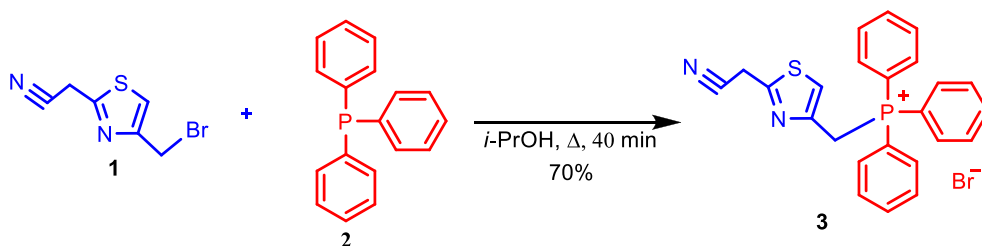


Схема 1. Синтез [(2-(ціанометил)-1,3-тіазол-4-іл)метил](трифеніл)фосфоній броміду

метил](трифеніл)фосфоній бромід виявляє протибактеріальну активність від помірної до високої (мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) становила 7,81-250 мкг/мл) (табл. 1) та помірну протигрибкову дію (МІК становила 62.5-125 мкг/мл) (табл. 2).

Для оцінки антиоксидантної активності сполуки **3** використовували аналіз інгібування радикалів 1,1-дифеніл-2-пікрілгідразиду (DPPH) у відповідності до описаної методики (Brand-Williams, Cuvelier, Berset, 1995). До метанольних розчинів досліджуваної речовини та аскорбінової кислоти як еталону додавали по 1 мл розчину DPPH (8 мг/100 мл) та залишали при кімнатній температурі в темному місці на 1 год. Величину поглинання визначали при 517 нм відносно контролю за допомогою спектрофотометра UV-1800 (Shimadzu, Японія). Кожен зразок аналізували в трьох повторах. Відсоток інгібування розраховували відносно холостого зразка:

$$I\% = \frac{(A_{\text{blank}} - (A_{\text{sample+DPPH}} - A_{\text{sample}}))}{A_{\text{blank}}} \cdot 100\%$$

A_{blank} – поглинання контрольної реакції (включає всі реагенти, крім досліджуваної сполуки);

$A_{\text{sample+DPPH}}$ – поглинання досліджуваної сполуки після 60 хв інкубації з розчином DPPH;

A_{sample} – поглинання досліджуваної сполуки без розчину DPPH (рис. 2).

Результати скринінгу продемонстрували, що [(2-(ціанометил)-1,3-тіазол-4-іл)метил](трифеніл)фосфоній бромід проявляє високу антиоксидантну активність, рівень інгібування радикалів DPPH складає 91.4%.

Отримані результати біоскринінгових досліджень [(2-(ціанометил)-1,3-тіазол-4-іл)метил](трифеніл)фосфоній броміду **3** переконливо показують, що вказана модельна сполука, а також її можливі аналоги видаються перспективними об'єктами для подальших поглиблених пошуків протимікробних та антиоксидантних агентів.

Експериментальна частина. Температуру плавлення визначали на приладі Кофлера. Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C записували на приладах Varian VXR-400 (400 і 126 МГц відповідно) у розчині ДМСО- d_6 , із ТМС як внутрішнім стандартом. РХ-МС-спектри записували на

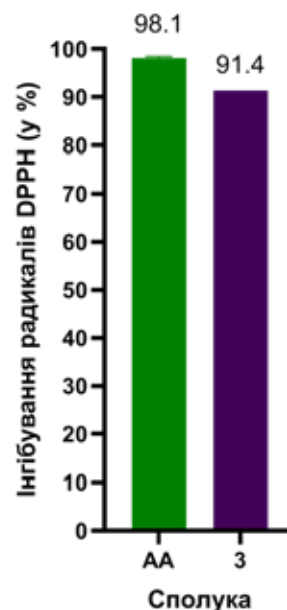


Рис. 2. Інгібування радикалів DPPH в концентрації 5 мМ [(2-(ціанометил)-1,3-тіазол-4-іл)метил](трифеніл)фосфоній бромідом **3**

високоєфективному рідинному хроматографі серії Agilent 1100, обладнаному діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC/MSD SL. Мас-спектрометричне виявлення зразків проводили за допомогою системи Infinity 1260 UHPLC (Agilent Technologies, Waldbronn, Німеччина), поєднаної з системою 6224 Accurate Mass TOF LC/MS (Agilent Technologies, Сінгапур). Елементний аналіз проводили на аналізаторі PerkinElmer 2400 CHN.

[(2-(Ціанометил)-1,3-тіазол-4-іл)метил](трифеніл)фосфоній бромід **3.**

Суміш 1 ммоль 4-бромометил тіазолу **1** та 1 ммоль трифенілфосфіну **2** кип'ятили в ізопропропанолі впродовж 40 хв. Реакційну суміш охолоджували, твердий осад цільового продукту відфільтровували та промивали ізопропанолом. Вихід: 3,4 г (70%), жовтий осад, т. топл. 220-221 °С. ЯМР ^1H спектр, ДМСО- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J, Гц): 4.48 с (2H, CH_2CN), 5.46 д (2H, $^2J = 15.2$, CH_2P), 7.48 с (1H, CH-S), 7.73-7.88 м (15H, Ar-H). Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч., (J, Гц): 25.91 (CH_2), 116.22 (CH_2), 118.73, 122.84, 130.18, 134.39, 135.1, 143.32, 159.67. Мас-спектр, m/z: 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: C 60.12; H 4.14; N 5.80. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{BrN}_2\text{PS}$. Вирахувано, %: C, 60.13; H, 4.21; N, 5.84.

Таблиця 1

**Протибактеріальна активність
[(2-(ціанометил)-1,3-тіазол-4-іл)метил](трифеніл)фосфоній бромід 3**

Сполука	<i>S. aureus</i>		<i>E. faecalis</i>		<i>B. cereus</i>		<i>E. coli</i>		<i>S. epidermidis</i>		<i>Sh. sonnei</i>	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
3	125	125	125	250	62,5	62,5	62,5	62,5	7,81	7,81	62,5	125
ДМСО*	+		+		+		+		+		+	
Контроль**	0,48	0,97	3,9	7,81	0,97	1,95	1,95	3,9	7,81	15,625	7,81	15,625

* виявлено розмноження бактерій

** як контрольні препарати використовували Декасан (розчин декаметоксину 0,2 мг/мл) виробництва «Юрія-Фарм»

Таблиця 2

**Противірикова активність
[(2-(ціанометил)-1,3-тіазол-4-іл)метил](трифеніл)фосфоній бромід 3**

Сполука	<i>C. albicans</i>		<i>C. krusei</i>		<i>Asp. niger</i>		<i>Asp. amstel.</i>	
	МФсК	МФцК	МФсК	МФцК	МФсК	МФцК	МФсК	МФцК
3	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5
ДМСО*	+		+		+		+	
Контроль**	0,97	1,95	0,24	1,95	0,48	0,48	1,95	1,95

* виявлено розмноження бактерій

** як контрольні препарати використовували клотримазол (розчин клотримазолу 10 мг/мл) виробництва ПАТ НДЦ «Борщівський ХФЗ».

ЛІТЕРАТУРА:

- Ibrahim M.K., Haria A., Mehta N.V., Degani M.S. Antimicrobial potential of quaternary phosphonium salt compounds: a review. *Future Med. Chem.* 2023. 15(22). P. 2113–2141.
- Zielonka J., Joseph J., Sikora A., Hardy M., Ouari O., Vasquez-Vivar J., Cheng G., Lopez M., Kalyanaraman B. Mitochondria-targeted triphenylphosphonium-based compounds: syntheses, mechanisms of action, and therapeutic and diagnostic applications. *Chem. Rev.* 2017. 117(15). P. 10043–10120.
- Cheng X., Feng D., Lv J., Cui X., Wang Y., Wang Q., Zhang L. Application prospects of triphenylphosphine-based mitochondria-targeted cancer therapy. *Cancers.* 2023. 15(3). P. 666.
- Wang J., Li J., Xiao Y., Fu B., Qin Z. Triphenylphosphonium (TPP)-based antioxidants: a new perspective on antioxidant design. *ChemMedChem.* 2020. 15(5). P. 404–410.
- Mohanty P., Behera S., Behura R., Shubhadarshinee L., Mohapatra P., Barick A.K., Jali B.R. Antibacterial activity of thiazole and its derivatives: A review. *Biointerface Res. Appl. Chem.* 2022. 12(2). P. 2171–2195.
- Heller A., Brockhoff G., Goepferich A. Targeting drugs to mitochondria. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2012. 82(1). P. 1–18.
- Oyewole A. O., Birch-Machin M. A. Mitochondria-targeted antioxidants. *FASEB J.* 2015. 29(12). P. 4766–4771.
- Lu P., Bruno B.J., Rabenau M., Lim C.S. Delivery of drugs and macromolecules to the mitochondria for cancer therapy. *J. Controlled Release* 2016. 240. P. 38–51.
- Xu W., Zeng Z., Jiang J.H., Chang Y.T., Yuan L. Discerning the chemistry in individual organelles with small-molecule fluorescent probes. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2016. 55. P. 13658–13699.
- Danyliuk I., Kovalenko N., Tolmachova V., Kovtun O., Saliyeva L., Slyvka N., Holota S., Kutrov G., Tsapko M., Vovk M. Synthesis and antioxidant activity evaluation of some new 4-thiomethyl functionalized 1,3-thiazoles. *Curr. Chem. Lett.* 2023. 12(4). P. 667–676.
- Janowska S., Andrzejczuk S., Gawryś P., Wujec M. Synthesis and Antimicrobial Activity of New Mannich Bases with Piperazine Moiety. *Molecules.* 2023. 28(14). P. 5562–14776.
- Nazarchuk O. A. Antiseptics: modern strategy of struggle with causing agents of the infection complications. *Klin Khir.* 2016. 9. P. 59–61.
- Crowley P.D., Gallagher H.C. Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future. *J. Appl. Microbiol.* 2014. 117(3). P. 611–617.
- Brand-Williams W., Cuvelier M.E., Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT – Food Science and Technology.* 1995. 28(1). P. 25–30.

REFERENCES:

1. Ibrahim, M.K., Haria, A., Mehta, N.V., & Degani, M.S. (2023). Antimicrobial potential of quaternary phosphonium salt compounds: a review. *Future Med. Chem.*, 15(22), 2113–2141.
2. Zielonka, J., Joseph, J., Sikora, A., Hardy, M., Ouari, O., Vasquez-Vivar, J., Cheng, G., Lopez, M., & Kalyanaraman, B. (2017). Mitochondria-targeted triphenylphosphonium-based compounds: syntheses, mechanisms of action, and therapeutic and diagnostic applications. *Chem. Rev.*, 117(15), 10043–10120.
3. Cheng, X., Feng, D., Lv, J., Cui, X., Wang, Y., Wang, Q., & Zhang, L. (2023). Application prospects of triphenylphosphine-based mitochondria-targeted cancer therapy. *Cancers*, 15(3), 666.
4. Wang, J., Li, J., Xiao, Y., Fu, B., & Qin, Z. (2020). Triphenylphosphonium (TPP)-based antioxidants: a new perspective on antioxidant design. *ChemMedChem*, 15(5), 404–410.
5. Mohanty, P., Behera, S., Behura, R., Shubhadarshinee, L., Mohapatra, P., Barick, A.K., & Jali, B.R. (2022). Antibacterial activity of thiazole and its derivatives: A review. *Biointerface Res. Appl. Chem.*, 12(2), 2171–2195.
6. Heller, A., Brockhoff, G., & Goepferich, A. (2012). Targeting drugs to mitochondria. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 82(1), 1–18.
7. Oyewole, A. O., & Birch-Machin, M. A. (2015). Mitochondria-targeted antioxidants. *FASEB J.*, 29(12), 4766–4771.
8. Lu, P., Bruno, B.J., Rabenau, M., & Lim, C.S. (2016). Delivery of drugs and macromolecules to the mitochondria for cancer therapy. *J. Controlled Release*, 240, 38–51.
9. Xu, W., Zeng, Z., Jiang, J.H., Chang, Y.T., & Yuan, L. (2016). Discerning the chemistry in individual organelles with small-molecule fluorescent probes. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 55, 13658–13699.
10. Danyliuk, I., Kovalenko, N., Tolmachova, V., Kovtun, O., Saliyeva, L., Slyvka, N., Holota, S., Kutrov, G., Tsapko, M., & Vovk, M. (2023). Synthesis and antioxidant activity evaluation of some new 4-thiomethyl functionalized 1,3-thiazoles. *Curr. Chem. Lett.*, 12(4), 667–676.
11. Janowska, S., Andrzejczuk, S., Gawryś, P., & Wujec, M. (2023). Synthesis and Antimicrobial Activity of New Mannich Bases with Piperazine Moiety. *Molecules.*, 28(14), 5562–14776.
12. Nazarchuk, O. A. (2016). Antiseptics: modern strategy of struggle with causing agents of the infection complications. *Klin Khir.*, 9, 59–61.
13. Crowley, P.D., & Gallagher, H.C. (2014). Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future. *J. Appl. Microbiol.*, 117(3), 611–617.
14. Brand-Williams, W., Cuvelier, M.E., & Berset C. (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT – Food Science and Technology.*, 28(1), 25–30.