

УДК 547.541.2

DOI: 10.17122/bcj-2024-2-72-80

Л. А. Мехдиева (докторант) ^а, П. Ш. Мамедова (д.х.н., зав. лаб.) ^а, Э. Р. Бабаев (к.х.н., в.н.с.) ^б

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ АЗОМЕТИНЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

*Институт химии присадок имени акад. А. М. Гулиева Министерства науки и образования Азербайджана,**^а лаборатория «Смазочно-охлаждающие композиции»,**^б лаборатория «Защитные органические соединения»**AZ1029, г. Баку, Беюкшорское шоссе, квартал 2062; e-mail: elbeibabaev@yahoo.de*

L. A. Mehdiyeva, P. Sh. Mamedova, E. R. Babayev

BIOLOGICALLY ACTIVE AZOMETHINES AND THEIR APPLICATIONS

*Institute of Chemistry of Additives named after acad. A.M. Guliyeva**of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan**Baku city, AZ1029, Boyukshor highway, block 2062; e-mail: elbeibabaev@yahoo.de*

Азометины обладают широким спектром практического применения, в связи с этим вызывают важный как теоретический, так и практический интерес. Из целого ряда областей применения оснований Шиффа особо следует выделить наличие высокой биологической активности этих соединений, что обуславливает их использование в фармакохимии и фармацевтике. В представленной статье показаны результаты исследований в области изучения биоактивности азометиновых соединений, а также влияние функциональных заместителей на фармакофорные свойства оснований Шиффа.

Ключевые слова: азокрасители; азометины; альдегиды; карбонильные соединения; кетоны; основания Шиффа; первичные амины.

Азометины (основания Шиффа) являются наиболее широко используемыми органическими соединениями и проявляют широкий спектр биологической активности, включая противогрибковые, антибактериальные, противомаларийные, антипролиферативные, противовоспалительные, противовирусные и жаропонижающие свойства. В этом направлении имеется большое количество публикаций и обзорных работ. Так, в обзоре ¹ обобщены сведения о синтезе и биологической активности оснований Шиффа и их комплексов.

В другой обзорной работе ² сообщается, что основания Шиффа представляют собой универсальные органические соединения, значение которых с каждым днем приобретает все большее значение благодаря их широкому применению. Ос-

Azomethines have a wide range of practical applications; therefore, they are of great both theoretical and practical interest. Of a number of areas of application of Schiff bases, the high biological activity of these compounds should be highlighted, which determines their use in pharmacology and pharmaceuticals. The presented article shows the results of studies in the field of studying the bioactivity of azomethine compounds, as well as the effect of functional substituents on the pharmacophore properties of Schiff bases.

Key words: aldehydes; azo dyes; azomethines; carbonyl compounds; ketones; primary amines; Schiff bases.

нования Шиффа, содержащие иминовые или азометиновые функциональные группы, получают конденсацией первичных аминов с карбонильными соединениями, или они могут встречаться в природе в растениях. Они имеют большое значение в промышленности и проявляют многочисленные биологические активности, включая антибактериальную, противогрибковую, противовирусную, противораковую и т. д. Этот обзор состоит из последних разработок и различных методологий синтеза оснований Шиффа, а также изучения их биологической активности за последние 20 лет.

Основания Шиффа широко используются в промышленных целях, а также проявляют широкий спектр биологической активности ³. В этом кратком обзоре собраны примеры наиболее перс-

Дата поступления 16.11.23

пективных противомаларийных, антибактериальных, противогрибковых и противовирусных оснований Шиффа. Также описан обзор синтетических методологий, используемых для получения оснований Шиффа.

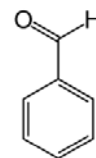
В обзорной работе ⁴ показано, что основания Шиффа (SB) имеют широкое применение в различных областях, таких как аналитическая, неорганическая и органическая химия. Они используются в качестве красителей, катализаторов, стабилизаторов полимеров, люминесцентных хемосенсоров, катализаторов при фиксации биосмазочных добавок CO₂, а также были предложены для применения в солнечной энергетике. Кроме того, широкий спектр фармакологических и биологических применений, таких как противомаларийное, антипролиферативное, обезболивающее, противовоспалительное, противовирусное, жаропонижающее, антибактериальное и противогрибковое применение, подчеркивает необходимость синтеза SB.

Широкое применение также находят и комплексы оснований Шиффа с различными металлами. Так, в работе ⁵ сообщается, что металлокомплексы играют решающую роль в фармацевтических науках благодаря их широкой и значимой функционализации. Основания Шиффа представляют собой многогранные фармакофоры, способные образовывать хелатирующие комплексы с различными металлами в различных степенях окисления. Комплексы с SB широко изучаются из-за их многочисленных преимуществ, включая низкую стоимость и простые синтетические стратегии. Сообщалось, что они обладают разнообразной биологической активностью, в том числе противомикробной, противораковой, антиоксидантной, противомаларийной, обезболивающей, противовирусной, жаропонижающей и противодиабетической. В данном обзоре обобщены последние исследования антимикробной и антипролиферативной активности комплексов SB-металл. Кроме того, описаны недавние исследования, касающиеся моноклеарных и бинуклеарных комплексов с SB, в том числе антиоксидантных, противодиабетических, противомаларийных и др.

Фармакофорные свойства оснований Шиффа также стали объектом обсуждений в работах ^{6–10}. Описаны общие закономерности фармакофорных свойств оснований Шиффа. Наличие высокой биоактивности оснований Шиффа объясняется присутствием в их составе иминовой группы, однако функциональные заместители, содержащиеся в составе оснований Шиффа, также накладывают свой эффект на общие биологически активные свойства этих соединений, поэтому анализ их влияния является актуальной задачей.

В связи с вышеизложенным, целью настоящей работы стало изучение влияния отдельных функционально замещенных оснований Шиффа и влияние функционального заместителя на их биологическую активность.

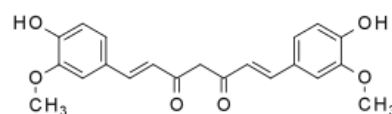
Основания Шиффа на основе производных бензальдегида



бензальдегид

Так, в работе ¹¹ показано, что некоторые азометины, в том числе замещенные бензилиден-4-хлорбензоламины, были синтезированы с использованием летучей золы: PTS катализировала конденсацию 4-хлоранилина и замещенных бензальдегидов в условиях отсутствия растворителя при микроволновом нагреве. Выход иминов превысил 85%. Чистота всех иминов была проверена с использованием их физических констант и данных спектров УФ, ИК и ЯМР. Эти спектральные данные были сопоставлены с константами заместителей Гаммета и параметрами *F* и *R* с использованием одно- и многолинейного регрессионного анализа. По результатам статистического анализа изучено влияние заместителей на приведенные выше спектральные данные. Антимикробная активность всех иминов изучена стандартными методами. Показана высокая антибактериальная активность синтезированных соединений.

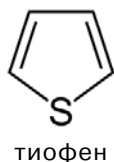
Основания Шиффа на основе куркумина



куркумин

Куркумин (1,7-бис[4-гидрокси-3-метоксифенил]-1,6-гептадиен-3,5-дион) является основным пигментом, присутствующим в корневище куркумы, и проявляет различные биологические свойства ². В этой работе исследователи выбрали карбонильную группу куркумина для модификации и получения новых оснований Шиффа. Этот обзор критически рассматривает и обобщает синтез и биологическую активность основания Шиффа на основе гидразона и оксимных производных куркумина за последнее десятилетие. Показано, что эти соединения, а также их металлокомплексы обладают более высокой биологической активностью.

Основания Шиффа на основе тиофена

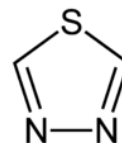


В работе ¹³ были синтезированы новые тиофеновые основания Шиффа с морфолином. Строение соединений подтверждено методами ¹H-ЯМР, ¹³C-ЯМР и ИК-спектроскопии, а также испытана их антиоксидантная, антибактериальная, антилейшманиальная и ферментативная активность. Антиоксидантная активность, наблюдаемая у полученных соединений, была очень высокой. По полученным результатам, соединения не обладали противолейшманиозной активностью (МИК > 20000 мкг/мл). Установлено, что синтезированные соединения обладают разной степенью антибактериальной активности в отношении девяти различных стандартных бактериальных изолятов. Эффект ингибирования фермента полученными соединениями был незначительным, и они проявляли низкую аффинность связывания с ферментом в исследованиях молекулярного докинга. Эти соединения образуют множество *p*-взаимодействий с остатком активного центра, однако они не ингибируют фермент из-за того, что не взаимодействовали с ключевыми остатками ферментов. Результаты исследований авторов *in silico* и *in vitro* были совместимы друг с другом. В результате авторы заключают, что синтезированные соединения могут быть использованы в качестве антиоксидантных и противомикробных препаратов.

Синтезирован ряд оснований Шиффа: 1,8-бис(тиофен-2-карбоксальдимин)-*n*-ментан (L1) и 1,8-бис(фуран-2-карбоксальдимин)-*n*-ментан (L2) и охарактеризован методом элементного анализа, ¹H-, ¹³C ЯМР, УФ-видимая область, FT-IR и LC-MS-спектроскопии ¹⁴. Были синтезированы комплексы основания Шиффа – медь(II) и структурно охарактеризованы спектроскопическими методами, а также магнитными измерениями электропроводности. Спектроскопические данные предполагают, что лиганды оснований Шиффа координируются через доноры азотин-N и тиофен-S/фуран-O (как хелатирующие системы SNNS и ONNO), образуя тетрагональную геометрию вокруг ионов меди (II). Основания Шиффа и комплексы Cu(II) были проверены на их биологическую активность в отношении различных видов патогенных бактерий, а именно грамположительных бактерий: *Bacillus subtilis*, *Yersinia enterocolitica*, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, *Micrococcus luteus* и грамотрицательные бактерии:

Escherichia coli, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumoniae* с использованием метода микроразведений (значения МИК в мМ). Результаты биологической активности показывают, что комплексы Cu(II) обладают более высокой активностью, чем исходные лиганды, и хелатирование металлов может существенно влиять на антибактериальное поведение органических лигандов.

Основания Шиффа на основе производных 1,3,4-тиадиазола



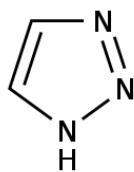
1,3,4-тиадиазол

Синтез некоторых новых оснований Шиффа, содержащих 1,3,4-тиадиазольный фрагмент, по реакции 2-амино-5-меркапто-1,3,4-тиадиазола с ароматическими альдегидами в присутствии кислотного и межфазного катализатора (РТС) осуществлен в работе ¹⁵. Структура всех оснований Шиффа была охарактеризована с помощью ИК-Фурье и ЯМР-спектроскопии, а также элементного анализа. Антибактериальную активность этих соединений исследовали в отношении *Staphylococcus aureus* (RTCC, 1885) и *Escherichia coli* (ATCC, 35922).

Основания Шиффа на основе производных гидразона

Ряд комплексов металлов (II) ML, где М = Co (II), Ni (II), Cu (II) и Zn (II), был синтезирован из азолиганда основания Шиффа N'-(5-((4-хлорфенил)дiazенил)-2-гидроксibenзилиден)-2-гидроксibenзогидразида и охарактеризован на основе элементного анализа, спектров ИК и ¹ЯМР Н, а также с помощью сканирующей электронной микроскопии (SEM), порошковой рентгеновской дифракции, спектральных исследований флуоресценции и измерений молярной проводимости ¹⁶. Измерения электропроводности показывают, что комплексы являются неэлектролитами. Методом колодезной диффузии изучена биологическая активность комплексов лиганда и металла в отношении ряда микроорганизмов. Все синтезированные соединения могут служить потенциальными фотоактивными материалами, о чем свидетельствуют их характерные флуоресцентные свойства.

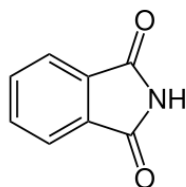
Основания Шиффа на основе производных триазола



триазол

Лечение инфекционных заболеваний является сложной проблемой, стоящей перед медицинским сообществом¹⁷. Появление устойчивых к лекарственным препаратам штаммов бактерий и грибов вызывает серьезную озабоченность. Исследователи и медицинские работники работают над разработкой новых и инновационных методов лечения инфекционных заболеваний. Основания Шиффа являются одним из перспективных классов соединений. В данной работе получены новые производные реакции 4-амино-5-(3-фторфенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тиона с соответствующими бензальдегидами с различными заместителями в положении 4. Были протестированы антибактериальная и противогрибковая активность всех синтезированных соединений. Несколько новых веществ показали умеренную противогрибковую активность в отношении *Candida spp.* Самая высокая активность против *C. Albicans* была показана соединением с 4-метоксифенильным фрагментом и значением МИК 62.5 мкг/мл. Для проверки токсичности синтезированных соединений исследовали их действие на клеточные линии. Кроме того, авторы попытались выяснить механизм антибактериального и противогрибкового действия тестируемых соединений с помощью молекулярного докинга к топоизомеразе IV, *D*-аланил-*D*-аланинлигазе и дигидрофолатредуктазе.

Основания Шиффа на основе производных фталимида



фталимид

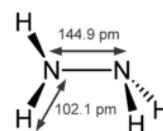
Новая серия биологически активных замещенных оснований Шиффа общей формулы $R_1N=CHR_2$, где R_1 = 3-нитро-*N*-аминофталимид, 3-бром-*N*-аминофталимид, 4-нитро-*N*-аминофталимид, 4-бром-*N*-аминофталимид, R_2 = 2,6-ди-

хлорбензальдегид, *o*-анисальдегид и *o*-ванилин синтезирована реакцией замещенных *N*-аминофталимидов и замещенных альдегидов в этаноле¹⁸. Эти соединения были охарактеризованы различными физико-химическими методами, такими как определение температуры плавления, элементный анализ, многоядерный ЯМР (¹H, ¹³C). Синтезированные соединения исследованы на антибактериальную и противогрибковую активность.

Основания Шиффа на основе аминокислот

Аминокислоты функционально участвуют в ряде биологических процессов и имеют координационные центры $-NH_2$ и $-COOH$, которые конденсируются с альдегидами или кетонами с образованием оснований Шиффа, которые легко координируются с ионами металлов. Большинство оснований Шиффа, полученных из аминокислот, и их комплексы с металлами проявляют различную фармакологическую активность¹⁹. Этот обзор посвящен исследованиям комплексов оснований Шиффа производных аминокислот за последние пять лет. Авторы выделяют антимикробные, противораковые и антиоксидантные реакции некоторых координационных соединений оснований Шиффа, включающих аминокислоты, имеющие доноры азота, кислорода и серы, а также различные ионы металлов.

Основания Шиффа на основе производных гидразина

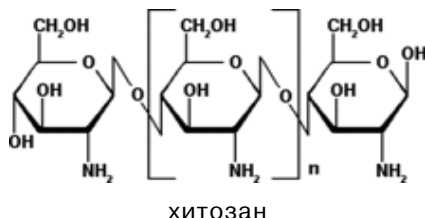


гидразин

Гидразоновые лиганды вместе с их металлокомплексами обладают важным биологическим потенциалом. Цель работы²⁰ состояла в том, чтобы синтезировать новые лиганды оснований Шиффа и их металлокомплексы, которые могут действовать как жизненно важные лекарства. Металлокомплексы Zn(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Co(II), Hg(II), Cd(II), Sn(II), Zr(II) и Fe(II) были синтезированы из нового лиганда основания Шиффа (1-((3-(4-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-2-ил)метил)ен)гидразина. Синтезированные металлокомплексы исследованы на антимикробную, противомаларийную и противотуберкулезную активность. Установлено, что синтезированный лиганд имеет бидентатную природу. Стехиометрия ионов металла к лиганду составляла 1:2. Комплексы Co(II), Cu(II), Mn(II) и Cd(II) проявляют превосходную антимикробную актив-

ность. Комплекс Mn(II) был активен в отношении *M. Tuberculosis*, а Cu(II) и Cd(II) проявляли превосходную активность против малярии по сравнению со стандартными препаратами.

Основания Шиффа на основе производных хитозана

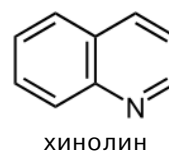


В попытке усилить биологическую активность хитозана были синтезированы и испытаны биополимерные основания Шиффа из хитозана и различных салициловых альдегидов и их комплексов палладия (II) и платины (II) ²¹. Химические структуры этих производных были охарактеризованы с использованием ¹H-ЯМР, FTIR-спектроскопии и XPRD. Термический анализ проводили с помощью ТГА/ДТГ-ДТА. Электронные спектры поглощения и морфологию поверхности анализировали с помощью SEM-EDAX. Хитозан и его производные оценивали на предмет их антимикробной активности *in vitro* в отношении двух распространенных бактериальных и грибковых патогенов *Pseudomonas syringae* и *Fusarium graminearum* соответственно, и их противоопухолевую активность в отношении клеточной линии рака молочной железы человека (MCF-7). Установлено, что по сравнению с немодифицированным хитозаном, исходный хитозан, модифицированный основаниями Шиффа и их комплексами, обладает высокой токсичностью в отношении клеточной линии MCF-7 и оказывает антибактериальное действие в отношении *P. syffa*. Однако модифицированные производные хитозана обладали менее выраженным противогрибковым действием в отношении *F. graminearum* по сравнению с немодифицированным хитозаном, что свидетельствует о различных механизмах действия.

В работе ²² проведена модификация хитозана основанием Шиффа с производными ацетофенона. Инфракрасный анализ с преобразованием Фурье (FT-IR), сканирующий электронный микроскоп (SEM) и рентгеновская дифракция (XRD) использовались в качестве подходящей характеристики производных основания Шиффа. Также было изучено термическое поведение приготовленных материалов. Были изучены различные виды биологической активности полученных материалов, антимикробная активность, в том числе

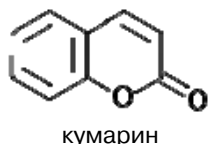
антибактериальная (исследована в отношении *Streptococcus sp.*, *Bacillus subtilis* и *Sarcina lutea* на примере грамположительных бактерий и *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* на примере грамотрицательных бактерий), антигрибковых (*Candida albicans*) и антипротозойных микроорганизмов (*Trypanosoma cruzi* и *Leishmania donovaniwas*). Антиоксидантную активность хитозана и его производных оснований Шиффа определяли методами FRAP и DPPH. Карциному толстой кишки (Colo 205), гепатоцеллюлярную карциному (Hep G2), карциному мочевого пузыря (T24P) и эмбриональную аденокарциному почки (293) использовали для изучения противораковой активности хитозана и его модифицированных производных. Новые производные основания Шиффа для хитозана показали более высокую антибактериальную, противогрибковую, антипротозойную и антиоксидантную активность, чем исходный хитозан. Но в случае противоракового теста HepG2 и T24P хитозан оказался более эффективным, чем модифицированные производные.

Основания Шиффа на основе производных хинолина



В работе ²³ описано получение новых производных фенилхинолина, в котором производные коричной кислоты реагировали с производными анилина в абсолютном этаноле с получением замещенных 4-фенилхинолин-2(1H)-она. Обработка последних гидразином гидрата протекает с получением гидразона, затем гидразон использовали для реакции с муравьиной кислотой и различных ароматических альдегидов для получения производных 1,2,4-триазола и азометинов соответственно через образование оснований Шиффа. Полученные соединения были охарактеризованы такими методами спектроскопии, как FT-IR, УФ и ¹H-ЯМР анализ. Биологическая активность некоторых полученных соединений была оценена в отношении двух типов бактерий (кишечная палочка и золотистый стафилококк). Результаты в целом показали, что все испытываемые соединения обладают хорошей биологической активностью в отношении тестируемых организмов.

Основания Шиффа на основе производных кумарина



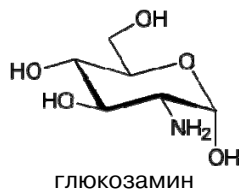
В работе ²⁴ получены и охарактеризованы трехъядерные соединения переходных металлов оснований Шиффа, синтезированные из *n*-фенилендиамина, бензила и 3-аминокумарина и солей Cu (II), Ni (II), Mn (II), Zn (II) и Cr (III). Характеристика и детали склеивания полученных трехъядерных производных оснований Шиффа были подтверждены физико-химическим методом и спектральными исследованиями, такими как инфракрасный, ультрафиолетовый-видимый, циклическая вольтамметрия, ЭПР, магнитофизический и термогравиметрический методы. Метод электрофореза использовался для понимания исследования расщепления ДНК pUC18. В результате было установлено, что Шиффовые комплексы расщепляют ДНК в присутствии H₂O₂. Кроме того, антибактериальную активность испытывали диско-диффузионным методом. Антибактериальное действие соединений тестировали против таких бактерий, как *Klebsiella pneumoniae*, кишечной палочки и золотистого стафилококка.

Основания Шиффа на основе производных камфоры



В работе ²⁵ описаны биологически активные производные оснований Шиффа, содержащих фрагмент камфоры.

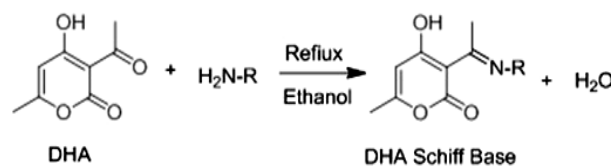
Основания Шиффа на основе производных глюкозамина



Сообщается ²⁶, что теоретически две формы терефталевого альдегида (ТРА) эквивалентны, поэтому одно- или двойное основание Шиффа из ТРА и *D*-глюкозамина (Glc) может образоваться одновременно. Однако предпочтительно получать отдельно одно основание Шиффа (L1) или двойное основание Шиффа (L2) для различных систем синтеза в среде безводного метанола или вода-метанол. Показано, что приготовленные два вида оснований Шиффа обладают сильными оптическими свойствами, высокой бактериостатической активностью и могут использоваться в качестве флуоресцентных зондов для визуализации опухолевых клеток.

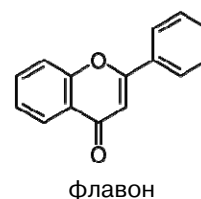
Основания Шиффа на основе производных дегидроуксусной кислоты

Синтезирован и охарактеризован с помощью элементного и спектрального (ИК и ¹H ЯМР) анализ новый ряд оснований Шиффа, полученных из ДГК (дегидроуксусной кислоты) и ароматических первичных аминов ²⁷. Сигналы спектра ЯМР ¹H и характерные пики в ИК-спектрах используются для выяснения молекулярной структуры синтезированных оснований Шиффа.



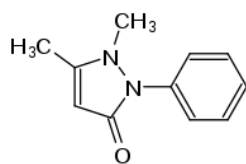
Антимикробная активность синтезированных соединений была проверена *in vitro* в отношении *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, видов бактерий *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* и грибковых организмов *Aspergillus niger*, и было обнаружено, что они проявляют более сильную противогрибковую активность, чем антибактериальную активность. Среди изученных ДГК-производных основание Шиффа 2-амино-4,6-диметилпиримидина проявляет выраженную противогрибковую и антибактериальную активность.

Основания Шиффа на основе производных флавона



В работе ²⁸ был синтезирован ряд производных основания Шиффа флавона на основе тиофена, исходя из флороглюцина. Первоначально ацетофеноновое производное флороглюцина, 2-гидрокси-4,6-ди-О-метилфлороглюцин, было получено ацетилированием с последующим селективным О-метилированием. Позже это соединение конденсировали с тиофенальдегидом с получением соответствующего тиофенхалкона и подвергали циклизации с I₂/ДМСО с получением соответствующего промежуточного соединения флавонов на основе тиофена. На заключительном этапе указанные производные основания Шиффа были получены композицией в 8-м положении флавонового каркаса с последующей конденсацией с различными аминами. Все синтезированные соединения были протестированы на антибактериальную и противораковую активность. Среди протестированных соединений производное с заместителями (3-Cl, 4-NO₂) показало антибактериальную активность от хорошей до превосходной в отношении четырех микроорганизмов.

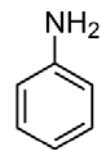
Основания Шиффа на основе производных антипирина



антипирин (феназон)

В работе ²⁹ ряд оснований Шиффа аналогов 4-аминоантипирина был протестирован на бактерицидную и цитотоксическую активность в отношении отдельных бактериальных штаммов и науплий артемии (*Artemia salina*) соответственно. Из испытанных соединений два соединения продемонстрировали хорошее ингибирование роста бактерий против *E. coli* и *C. sakazakii*, тогда как три соединения продемонстрировали высокую цитотоксичность со значениями LC₅₀ 225, 480 и 581 частей на миллион в краткосрочном биологическом анализе с использованием *A. salina*. Качественные взаимосвязи структура-цитотоксическая активность изучали по физико-химическим параметрам; наблюдалась хорошая корреляция между clogP и цитотоксической активностью.

Основания Шиффа на основе производных анилина

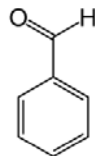


анилин

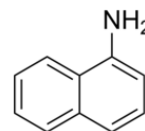
Ряд замещенных арилазооснований Шиффа был синтезирован с выходом от 6 до 43 % по реакции 4-N,N-бис-2'-цианоэтиламинобензилиден-(незамещенного/замещенного)-анилинов с диазотированными ароматическими аминами ³⁰. Некоторые из новых продуктов были оценены на предмет их противораковой и анти-ВИЧ-активности и получены убедительные результаты.

Таким образом, анализ результатов научных исследований в области изучения биологически активных свойств азометиновых производных показывает, что эти соединения обладают высокой биоактивностью, в связи с чем находят широкое применение в фармакохимии и фармацевтике.

В наших исследованиях были синтезированы основания Шиффа на основе:



бензальдегид



α-нафтиламин

Для проведения реакции использовали 0.05 моль бензальдегида (5.1 г) и 0.05 моль 1-нафтиламина (7.2 г). Реакцию проводили в среде метанола (80 мл). Полученное основание Шиффа охарактеризовано с определением его физико-химических показателей и подтверждения строения методами ИК- и ЯМР-спектроскопии. Полученное соединение было протестировано на наличие антимикробной и антифунгальной активности в отношении грам-положительных (золотистый стафилококк) и грам-отрицательных (кишечная и синегнойная палочка) патогенов, а также в отношении дрожжеподобных грибов рода Кандида. Исследования проводились методом серийных разведений (диффузионно-контактный метод) В качестве питательной среды использовали среду Сабуро. Результаты показали, что синтезированные нами основания Шиффа обладают высокой антибактериальной активностью в отношении вышеуказанных микроорганизмов, в связи с чем они были рекомендованы для использования в качестве местных антисептических препаратов.

Литература

1. Zoubi W. Biological Activities of Schiff Bases and Their Complexes: A Review of Recent Works // *International Journal of Organic chemistry*.– 2013.– V.3, №3A.– Pp.73-95.
2. Dutta D., Bhattacharyya N.K., Biswas J. A review on synthesis and biological activity of Schiff Bases // *Indian Journal of Chemistry*.– 2021.– V.60B.– Pp.1478-1489.
3. da Silva C., Modolo V., Alves R.B., Resende M. Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities // *Journal of Advanced Research*.– 2011.– V.2, №1.– Pp.1-8.
4. Ceramella J., Iacopetta D., Catalani A., Cinllo F. A Review on the Antimicrobial Activity of Schiff Bases: Data Collection and Recent Studies // *Antibiotics (Basel)*.– 2022.– V.11, №2.– Pp.191-203.
5. Sinicropi M.S., Ceramella J., Catalano A., Mariconda A. Metal Complexes with Schiff Bases: Data Collection and Recent Studies on Biological Activities // *Inter. J. Mol. Sci.*– 2022.– V.23, №23.– Pp.14840-14862.
6. Mukhtar Sh., Hassan A., Morsy N., Hafez T. Overview on Synthesis, Reactions, Applications, and Biological Activities of Schiff Bases // *Egyptian Journal of Chemistry*.– 2021.– V.64, №11.– Pp.6541-6554.
7. Baluja S., Solanki A., Kachhadia N. Evaluation of biological activities of some Schiff bases and metal complexes // *Journal of the Iranian Chemical Society*.– 2006.– V.3.– Pp.312-317.
8. Shivhare R., Danao K., Nandurkar D., Rokde V. Schiff Base as Multifaceted Bioactive Core // in book «Schiff Base in Organic, Inorganic and Physical Chemistry».– 2022.– 362 p.
9. Mohammad A. An overview on synthesis and medicinal chemistry potentials of biologically active antimicrobial Schiff's bases and its complexes: a review // *Moroccan Journal of Chemistry*.– 2015.– V.3, №3.– Pp.627-652.
10. Sahu R., Thakur D.S., Kashyap P. Schiff Base: An Overview of its Medicinal Chemistry Potential for New Drug Molecules // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*.– 2012.– V.5, №3.– Pp.16-38.
11. Suresh R., Sakthinathan S.P., Kamalakkannan D., Ranganathan K. Solvent-free synthesis of azomethines, spectral correlations and antimicrobial activities of some *E*-benzylidene-4-chlorobenzenamines // *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*.– 2015.– V.29, №2.– Pp.275-290.
12. Omid S., Kakanejadifard A. A review on biological activities of Schiff base, hydrazone, and oxime derivatives of curcumin // *RSC Advances*.– 2020.– V.10, №50.– Pp.30186-30202.
13. Unluer D., Unver Y., Bektas E., Direkel Sh. Synthesis, Biological Activities and Molecular Docking Studies of New Schiff Bases Derivatives // *Gumuhane universitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*.– 2020.– V.10, №3.– Pp.681-694.
14. Gunduzalp A.B., Ozsen I., Alyar H., Ozbek N. Biologically active Schiff bases containing thiophene/furan ring and their copper(II) complexes: Synthesis, spectral, nonlinear optical and density functional studies // *Journal of Molecular Structure*.– 2016.– V.1120.– Pp.259-266.
15. Mobinikhaledi A., Jabbarpour M., Hamta A. Synthesis of some novel and biologically active Schiff bases bearing a 1,3,4-thiadiazole moiety under acidic and PTC conditions // *J. Chilean Chem. Soc.*– 2011.– V.56, №3.– Pp.812-814.

References

1. Zoubi W. [Biological Activities of Schiff Bases and Their Complexes: A Review of Recent Works]. *International Journal of Organic chemistry*, 2013, vol.3, no.3A, pp.73-95.
2. Dutta D., Bhattacharyya N.K., Biswas J. [A review on synthesis and biological activity of Schiff Bases]. *Indian Journal of Chemistry*, 2021, vol.60B, pp.1478-1489.
3. da Silva C., Modolo V., Alves R.B., Resende M. [Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities]. *Journal of Advanced Research*, 2011, vol.2, no.1, pp.1-8.
4. Ceramella J., Iacopetta D., Catalani A., Cinllo F. [A Review on the Antimicrobial Activity of Schiff Bases: Data Collection and Recent Studies]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, vol.11, no.2, pp.191-203.
5. Sinicropi M.S., Ceramella J., Catalano A., Mariconda A. [Metal Complexes with Schiff Bases: Data Collection and Recent Studies on Biological Activities]. *Inter. J. Mol. Sci.*, 2022, vol.23, no.23, pp.14840-14862.
6. Mukhtar Sh., Hassan A., Morsy N., Hafez T. [Overview on Synthesis, Reactions, Applications, and Biological Activities of Schiff Bases]. *Egyptian Journal of Chemistry*, 2021, vol.64, no.11, pp.6541-6554.
7. Baluja S., Solanki A., Kachhadia N. [Evaluation of biological activities of some Schiff bases and metal complexes]. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 2006, vol.3, pp.312-317.
8. Shivhare R., Danao K., Nandurkar D., Rokde V. [Schiff Base as Multifaceted Bioactive Core]. in book *Schiff Base in Organic, Inorganic and Physical Chemistry*, 2022, 362 p.
9. Mohammad A. [An overview on synthesis and medicinal chemistry potentials of biologically active antimicrobial Schiff's bases and its complexes: a review]. *Moroccan Journal of Chemistry*, 2015, vol.3, no.3, pp.627-652.
10. Sahu R., Thakur D.S., Kashyap P. [Schiff Base: An Overview of its Medicinal Chemistry Potential for New Drug Molecules] *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 2012, vol.5, no.3, pp.16-38.
11. Suresh R., Sakthinathan S.P., Kamalakkannan D., Ranganathan K. [Solvent-free synthesis of azomethines, spectral correlations and antimicrobial activities of some *E*-benzylidene-4-chlorobenzenamines]. *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, 2015, vol.29, no.2, pp.275-290.
12. Omid S., Kakanejadifard A. [A review on biological activities of Schiff base, hydrazone, and oxime derivatives of curcumin]. *RSC Advances*, 2020, vol.10, no.50, pp.30186-30202.
13. Unluer D., Unver Y., Bektas E., Direkel Sh. [Synthesis, Biological Activities and Molecular Docking Studies of New Schiff Bases Derivatives]. *Gumuhane universitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2020, vol.10, no.3, pp.681-694.
14. Gunduzalp A.B., Ozsen I., Alyar H., Ozbek N. [Biologically active Schiff bases containing thiophene/furan ring and their copper(II) complexes: Synthesis, spectral, nonlinear optical and density functional studies]. *Journal of Molecular Structure*, 2016, vol.1120, pp.259-266.
15. Mobinikhaledi A., Jabbarpour M., Hamta A. [Synthesis of some novel and biologically active Schiff bases bearing a 1,3,4-thiadiazole moiety under acidic and PTC conditions]. *J. Chilean Chem. Soc.*, 2011, vol.56, no.3, pp.812-814.

16. Hussain I., Ullah A., Khan A. Synthesis, Characterization and Biological Activities of Hydrazone Schiff Base and its Novel Metals Complexes // *Sains Malaysiana*.– 2019.– V.48, №7.– Pp.1439-1446.
17. Janowska S., Khylyuk D., Janowski M., Kosikowski U. Synthesis and Biological Evaluation of New Schiff Bases Derived from 4-Amino-5-(3-fluorophenyl)-1,2,4-triazole-3-thione // *Molecules*.– 2023.– V.28, №6.– Pp.2718-2723.
18. Sinha G.K., Priya A., Sonai P., Narayan S. Synthesis and Biological Activity of Some Schiff Bases from Phthalimides // *Universal Journal of Chemistry*.– 2017.– V.5, №2.– Pp.36-42.
19. Arunadevi A., Raman N. Biological response of Schiff base metal complexes incorporating amino acids – a short review // *Journal of Coordination Chemistry*.– 2020.– V.73, №15.– Pp.2095-2116.
20. Joshi N., Mule S., Gore V., Suryawanshi R. Synthesis and Biological Study of Novel Schiff Base (1-(3-(4-fluorophenyl)-1-isopropyl-1H-indol-2-yl)methylene) hydrazine) Ligand and Metal Complexes // *Journal of Exploratory Research in Pharmacology*.– 2022.– V.7, №3.– Pp.202-207.
21. Gonsalves H., Attjioui M., Ferreira A.P., Dockal E.R. Synthesis, Characterization and Biological Activities of Biopolymeric Schiff Bases Prepared with Chitosan and Salicylaldehydes and Their Pd(II) and Pt(II) Complexes // *Molecules*.– 2017.– V.22, №11.– Pp.1987-1996.
22. Raouf O., Selim S., Mohamed H., Abdel-Gawad O. Synthesis, Characterization and Biological Activity of Schiff Bases Based on Chitosan and Acetophenone Derivatives // *Advanced Journal of Chemistry – Section A*.– 2020.– V.3, №3.– Pp.274-282.
23. Dawood R.S. Synthesis, Characterization and Biological Activity Study of Some New Schiff Bases Derived From Phenyl quinoline-2(1H)-one // *Al-Anbar J. Vet. Sci.*– 2012.– V.5, №2.– Pp.114-122.
24. Sivakumar K., Chandrasekaran V. Synthesis, characterization, DNA cleavage and biological activities of Schiff base derived from *p*-phenylenediamine, benzyl and 3-amino-coumarin and their transition metal compound // *Journal of Critical Reviews*.– 2020.– V.7, №4.– Pp.2769-2778.
25. Gupta A.A., Sengupta A.K. Synthesis of some new Schiff bases derived from camphor and their biological activities // *Current Science*.– 1982.– V.51, №18.– Pp.887-889.
26. Weng Q., Jinquan J., Chen X., Dengwang L. Controllable Synthesis and Biological Application of Schiff Bases from D-Glucosamine and Terephthalaldehyde // *ACS Omega*.– 2020.– V.5, №38.– Pp.24864-24870.
27. Biradar Sh., Narte D.V., Kale R., Momin K. Synthesis, Spectral and Biological Studies of DHA Schiff Bases // *Journal of Applied Organometallic Chemistry*.– 2021.– V.1, №1.– Pp.41-47.
28. Bollikolla H., Khandapu B., Saketi J., Anandarn R. Synthesis of Thiophene-Based Flavone Schiff Base Derivatives and a Comparison of Biological Activities with Furanflavone Analogs // *Iranian Journal of Chemistry and Cmecical Engineering*.– 2022.– V.41, №8.– Pp.2616-2627.
29. Alam M.S., Lee D.U., Bari L. Antibacterial and Cytotoxic Activities of Schiff Base Analogues of 4-Aminoantipyrene // *J. Kor. Soc. Applied Biol. Chem.*– 2014.– V.57, №5.– Pp.613-619.
30. Pathak P., Jolly V.S., Sharma K.P. Synthesis and Biological Activities of Some New Substituted Arylazo Schiff Bases // *Oriental Journal of Chemistry*.– 2022.– V.16, №7.– Pp.159-165.
16. Hussain I., Ullah A., Khan A. [Synthesis, Characterization and Biological Activities of Hydrazone Schiff Base and its Novel Metals Complexes]. *Sains Malaysiana*, 2019, vol.48, no.7, pp.1439-1446.
17. Janowska S., Khylyuk D., Janowski M., Kosikowski U. [Synthesis and Biological Evaluation of New Schiff Bases Derived from 4-Amino-5-(3-fluorophenyl)-1,2,4-triazole-3-thione]. *Molecules*, 2023, vol.28, no.6, pp.2718-2723.
18. Sinha G.K., Priya A., Sonai P., Narayan S. [Synthesis and Biological Activity of Some Schiff Bases from Phthalimides]. *Universal Journal of Chemistry*, 2017, vol.5, no.2, pp.36-42.
19. Arunadevi A., Raman N. [Biological response of Schiff base metal complexes incorporating amino acids - a short review]. *Journal of Coordination Chemistry*, 2020, vol.73, no.15, pp.2095-2116.
20. Joshi N., Mule S., Gore V., Suryawanshi R. [Synthesis and Biological Study of Novel Schiff Base (1-(3-(4-fluorophenyl)-1-isopropyl-1H-indol-2-yl)methylene) hydrazine) Ligand and Metal Complexes]. *Journal of Exploratory Research in Pharmacology*, 2022, vol.7, no.3, pp.202-207.
21. Gonsalves H., Attjioui M., Ferreira A.P., Dockal E.R. [Synthesis, Characterization and Biological Activities of Biopolymeric Schiff Bases Prepared with Chitosan and Salicylaldehydes and Their Pd(II) and Pt(II) Complexes]. *Molecules*, 2017, vol.22, no.11, pp.1987-1996.
22. Raouf O., Selim S., Mohamed H., Abdel-Gawad O. [Synthesis, Characterization and Biological Activity of Schiff Bases Based on Chitosan and Acetophenone Derivatives]. *Advanced Journal of Chemistry – Section A*, 2020, vol.3, no.3, pp.274-282.
23. Dawood R.S. [Synthesis, Characterization and Biological Activity Study of Some New Schiff Bases Derived From Phenyl quinoline-2(1H)-one]. *Al-Anbar J. Vet. Sci.*, 2012, vol.5, no. 2, pp.114-122.
24. Sivakumar K., Chandrasekaran V. [Synthesis, characterization, DNA cleavage and biological activities of Schiff base derived from *p*-phenylenediamine, benzyl and 3-amino-coumarin and their transition metal compound]. *Journal of Critical Reviews*, 2020, vol.7, no.4, pp.2769-2778.
25. Gupta A.A., Sengupta A.K. [Synthesis of some new Schiff bases derived from camphor and their biological activities]. *Current Science*, 1982, vol.51, no.18, pp.887-889.
26. Weng Q., Jinquan J., Chen X., Dengwang L. [Controllable Synthesis and Biological Application of Schiff Bases from D-Glucosamine and Terephthalaldehyde]. *ACS Omega*, 2020, vol.5, no.38, pp.24864-24870.
27. Biradar Sh., Narte D.V., Kale R., Momin K. [Synthesis, Spectral and Biological Studies of DHA Schiff Bases]. *Journal of Applied Organometallic Chemistry*, 2021, vol.1, no.1, pp.41-47.
28. Bollikolla H., Khandapu B., Saketi J., Anandarn R. [Synthesis of Thiophene-Based Flavone Schiff Base Derivatives and a Comparison of Biological Activities with Furanflavone Analogs]. *Iranian Journal of Chemistry and Cmecical Engineering*, 2022, vol.41, no.8, pp.2616-2627.
29. Alam M.S., Lee D.U., Bari L. [Antibacterial and Cytotoxic Activities of Schiff Base Analogues of 4-Aminoantipyrene]. *J. Kor. Soc. Applied Biol. Chem.*, 2014, vol.57, no.5, pp.613-619.
30. Pathak P., Jolly V.S., Sharma K.P. [Synthesis and Biological Activities of Some New Substituted Arylazo Schiff Bases]. *Oriental Journal of Chemistry*, 2022, vol.16, no.7, pp.159-165.