

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Е. А. Дикусар<sup>1</sup>, С. К. Петкевич<sup>1</sup>, А. В. Клецков<sup>1</sup>, В. И. Поткин<sup>1</sup>, С. Г. Стёпин<sup>2</sup>

## СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ (E,E)-АЗОАЗОМЕНИНОВ НА ОСНОВЕ 4-АМИНОАЗОБЕНЗОЛА И ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗАЛЬДЕГИДА ВАНИЛИНОВОГО РЯДА

<sup>1</sup>Институт физико-органической химии НАН Беларуси, г. Минск

<sup>2</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

Конденсацией 4-аминоазобензола с замещенными гетероцикл содержащими производными бензальдегида ванилинового ряда синтезированы (E,E)-азоазометины с выходами 80–90%. Целенаправленное введение различных функциональных групп путем построения молекул с помощью сложноэфирных и азометиновых ковалентных связей позволяет придать новые биологически активные свойства давно известным классам химических соединений. Целевые (E,E)-азоазометины являются перспективными веществами для создания на их основе потенциальных лекарственных средств с антимикробной и фунгицидной активностью.

**Ключевые слова:** 4-аминоазобензол, производные бензальдегида, (E,E)-азоазометины, сложные эфиры, гетероциклические соединения, лекарственные средства.

### ВВЕДЕНИЕ

Согласно литературным данным, всего лишь 1 из 10 000 химических соединений с предполагаемой терапевтической активностью (экстрагируемых из растительного сырья, синтезируемых или тестируемых в исследовательских лабораториях) проходит весь путь от разработки до внедрения в клиническую практику [1]. Все потенциально биологически активные соединения обычно подвергают биоскринингу с использованием специальных тест-систем *in vitro* и *in vivo*. Соответствующий скрининг предполагает сведение к минимуму риска, сопровождающего этот этап исследования. Ошибка, допущенная при выборе потенциальных лекарственных средств, может привести к большим финансовым потерям в результате обнаружения недостатков в доклинических и особенно в клинических испытаниях. Поэтому выяснение зависимости между химическим строением веществ, их физико-химическими свойствами и биологической активностью является актуальной исследовательской задачей. Установление таких закономерностей позволяет проводить синтез фармацевтических субстанций более целенаправленно и целесообразно. При этом важно выяснить, какие химические группы и особенности пространственной (стерической) структу-

ры молекул определяют основные биологические эффекты исследуемых веществ [2–4].

Целью настоящей работы являлся синтез новых азометиновых соединений, содержащих азо- и изотиазольные фармакофорные группы. Известно, что соединения данного класса проявляют бактерицидную и фунгицидную активность [5–7] и другие виды биологической активности [8, 9].

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Инфракрасные спектры (ИК) синтезированных соединений записывали на ИК Фурье-спектрофотометре Protégé-460 фирмы Nicolet в таблетках калия бромида.

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на спектрометре Bruker Avance-500 в дейтерохлороформе CDCl<sub>3</sub>. Химические сдвиги измерены относительно остаточных сигналов дейтерированного растворителя (CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub> 7,26, δ<sub>C</sub> 77,2 м.д.).

Масс-спектры получены на приборе Agilent 5975 inert MSD / 6890N Network GC System в режиме ионизации электронным ударом с энергией электронов 70 эВ; капиллярная колонка HP-5MS (30 м x 0,25 мм x 0,25 мкм); фаза – 5% PhMe Silicone; температура испарителя +250°C.

Исходные альдегиды (за исключени-

ем соединения **9**) получали по методикам, описанным в работе [9]. **4-Формил-2,6-диметоксифенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат 9** синтезирован по следующей методике. К смеси 0,24 г (1,10 ммоль) хлорангидрида 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты и 0,18 г (1,00 ммоль) сиреневого альдегида в 30 мл сухого диэтилового эфира добавляли 0,12 г (1,10 ммоль) триэтиламина, и перемешивали при 20–23°C 24 ч. Выпавший осадок гидрохлорида триэтиламина и целевого продукта отфильтровывали, промывали водой (10 x 50 мл) и 5%-ным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (5 x 50 мл) и снова водой (5 x 50 мл). Остаток сушили на воздухе при 50°C 1 сут. Выход 80%, т.пл. 173–174°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3100, 3070, 3010, 2965, 2955, 2940, 2922, 2885, 2844, 2828, 2795, 2740, 2712, 1745 (C=O), 1696 (C=O), 1609, 1502, 1466, 1422, 1387, 1350, 1333, 1237, 1186, 1140, 1127, 1067, 1036, 960, 870, 838, 820, 780, 753, 730, 710, 635, 621, 570. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 3,86 с (6H, 2Me); 7,15 с (2H, 2CH<sub>Ar</sub>); 9,88 с (1H, CHO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 56,47 (2Me); 106,03 (2CH<sub>Ar</sub>); 152,81 (2C<sub>четв.</sub>); 126,55; 132,81; 134,92; 151,10; 152,91; 155,86 (6C<sub>четв.</sub>); 191,03 (CH=O). Найдено, %: C 43,52; H 2,58; Cl 19,23; N 3,50; S 8,42. [M]<sup>+</sup> 361. C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>S. Вычислено, %: C 43,11; H 2,50; Cl 19,58; N 3,87; S 8,84. M 362,18.

4-Аминоазобензол имел квалификацию «ч» и т.пл. 123–126°C, содержание основного вещества – не менее 99%.

**Функционально замещенные (E,E)-азоазометины 2–8.** Раствор 1 ммоль ароматического амина **1** и 1 ммоль соответствующего альдегида в 30 мл абсолютного метанола в присутствии 2 капель ледяной уксусной кислоты кипятили 1 ч. Горячий раствор фильтровали через бумажный складчатый фильтр, охлаждали и оставляли на 10–15 ч при 0–5°C. Образовавшиеся азометины **2–8** отделяли фильтрованием на стеклянном пористом фильтре или декантацией, промывали небольшим количеством (2–5 мл) холодного метанола и сушили на воздухе при 50°C в течение 24 ч.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Конденсацией 4-аминоазобензола **1** с замещенными гетероциклсодержащими производными бензальдегида ванилино-

вого ряда синтезированы новые гетероциклсодержащие (E,E)-азоазометины **2–8** (рисунок 1). Конденсацию проводили кипячением эквимольных количеств амина **1** и соответствующих производных бензальдегида в среде абсолютного метанола в течение 1 ч. В качестве катализатора использовали уксусную кислоту. Использование данной методики позволяет синтезировать целевые (E,E)-азоазометины с высокими выходами 80–90% без дополнительной очистки.

Состав и строение полученных соединений установлены на основании данных ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, масс-спектров и элементного анализа. (E,E)-Конфигурации азоазометинов **2–8** приписаны им на основании сопоставления данных, полученных для аналогичных соединений [10]. Схема синтеза азоазометинов **2–8** приведена на рисунке 1.

В качестве исходных соединений были выбраны сложные эфиры альдегидофенолов ванилинового ряда и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты – 4-гидроксibenзальдегида, изованилина, ванилина, ванилала и сиреневого альдегида (на их основе были синтезированы азоазометины **2–6**) и сложные эфиры ванилина и 4-хлор-5-бутилтио- и 4-хлор-5-бензилтиоизотиазол-3-карбоновых кислот (азоазометины **7** и **8**). Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений приведены ниже.

**4-(E)-[4-(E)-Фенилдиазенил]фенилиминометилфенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат 2.** Выход 89%, т.пл. 175–176°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3090, 3065, 3030, 2960, 2923, 2880, 2840, 1761 (C=O), 1621 (C=N), 1600, 1590, 1578, 1505, 1497, 1490, 1463, 1439, 1413, 1377, 1356, 1301, 1284, 1224, 1196, 1186, 1155, 1140, 1102, 1071, 1013, 972, 965, 945, 920, 883, 853, 836, 814, 769, 763, 740, 730, 705, 686, 660, 645, 630, 590, 562. Найдено, %: C 57,65; H 3,04; Cl 14,46; N 11,32; S 6,18. [M]<sup>+</sup> 480. C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: C 57,39; H 2,93; Cl 14,73; N 11,64; S 6,66. M 481,35.

**2-Метокси-5-(E)-[4-(E)-фенилдиазенил]фенилиминометилфенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат 3.** Выход 90%, т.пл. 177–178°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3090, 3060, 3040, 3030, 3005, 2970, 2955, 2928, 2870, 2840, 2830, 1750 (C=O), 1616 (C=N), 1590, 1572, 1513, 1437, 1394, 1351, 1320, 1274, 1226, 1197, 1180, 1150,

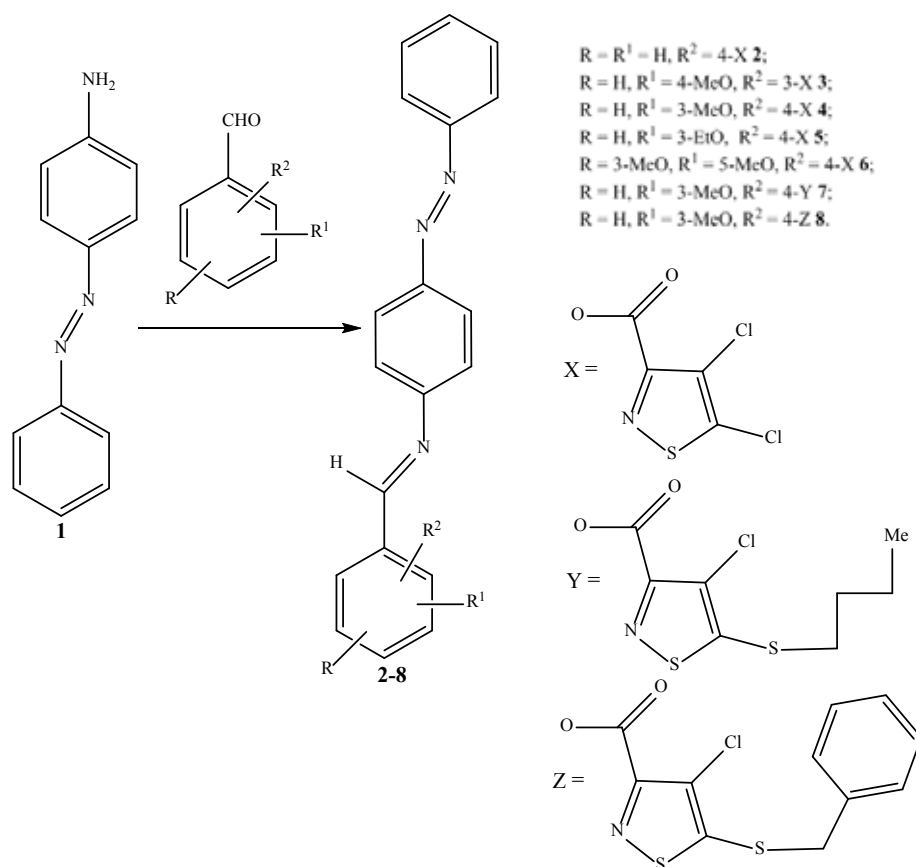


Рисунок 1. – Схема получения (E,E)-азоазометинов 2–8

1135, 1117, 1105, 1068, 1025, 983, 956, 930, 903, 865, 843, 805, 771, 730, 720, 707, 689, 630, 620, 589. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 3,91 с (3H, Me); 7,10 д (1H,  $1CH_{Ar}$ ,  $J$  8,5 Гц); 7,31 д (2H,  $2CH_{Ar}$ ,  $J$  8,6 Гц); 7,46 т (1H,  $1CH_{Ar}$ ,  $J$  7,3 Гц); 7,52 т (2H,  $2CH_{Ar}$ ,  $J$  7,3 Гц); 7,80 дд (1H,  $1CH_{Ar}$ ,  $J$  8,5 и 1,9 Гц); 7,88 д (1H,  $1CH_{Ar}$ ,  $J$  1,9 Гц); 7,92 д (2H,  $2CH_{Ar}$ ,  $J$  7,3 Гц); 7,98 д (2H,  $2CH_{Ar}$ ,  $J$  8,6 Гц); 8,43 с (1H,  $CH=N$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 56,39 (Me); 112,45 ( $1CH_{Ar}$ ); 121,75 ( $2CH_{Ar}$ ); 122,80 ( $1CH_{Ar}$ ); 122,95 ( $2CH_{Ar}$ ); 124,26 ( $2CH_{Ar}$ ); 129,24 ( $2CH_{Ar}$ ); 129,46 ( $1CH_{Ar}$ ); 130,96 ( $1CH_{Ar}$ ); 159,15 ( $CH=N$ ); 126,59; 129,67; 139,67; 150,84; 151,19; 152,92; 153,39; 154,02; 154,44; 156,83 ( $10C_{четв}$ ). Найдено, %: C 56,77; H 3,18; Cl 13,09; N 10,56; S 6,01.  $[M]^+$  510.  $C_{24}H_{16}Cl_2N_4O_3S$ . Вычислено, %: C 56,37; H 3,15; Cl 13,86; N 10,96; S 6,27.  $M$  511,38.

**2-Метокси-4-(E)-[4-(E)-фенилдиазенил]фенилиминометилфенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат 4.** Выход 87%, т.пл. 153–154°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3075, 3060, 3040, 3000, 2970, 2935, 2920, 2880, 2840, 2825, 1757 (C=O), 1625 (C=N), 1600, 1583, 1570, 1505, 1490, 1475, 1463,

1440, 1417, 1380, 1349, 1302, 1275, 1260, 1230, 1201, 1180, 1149, 1130, 1119, 1100, 1070, 1032, 1006, 980, 966, 945, 930, 870, 849, 820, 799, 775, 745, 730, 707, 688, 619, 552. Найдено, %: C 56,70; H 3,21; Cl 13,44; N 10,59; S 6,04.  $[M]^+$  510.  $C_{24}H_{16}Cl_2N_4O_3S$ . Вычислено, %: C 56,37; H 3,15; Cl 13,86; N 10,96; S 6,27.  $M$  511,38.

**4-(E)-[4-(E)-Фенилдиазенил]-2-этоксифенилиминометилфенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат 5.** Выход 80%, т.пл. 198–199°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3080, 3060, 3040, 3030, 2985, 2978, 2960, 2927, 2915, 2890, 2875, 2850, 1755 (C=O), 1625 (C=N), 1601, 1584, 1570, 1507, 1495, 1477, 1460, 1444, 1430, 1392, 1374, 1365, 1346, 1302, 1278, 1260, 1224, 1210, 1201, 1180, 1152, 1030, 1119, 1100, 1073, 1038, 1020, 1010, 995, 982, 960, 952, 925, 907, 877, 848, 820, 799, 771, 760, 658, 630, 712, 688, 660, 640, 620, 608, 590, 545, 551. Найдено, %: C 56,37; H 3,59; Cl 13,12; N 10,21; S 5,86.  $[M]^+$  524.  $C_{25}H_{18}Cl_2N_4O_3S$ . Вычислено, %: C 57,15; H 3,45; Cl 13,49; N 10,66; S 6,10.  $M$  525,40.

**2,6-Диметокси-4-(E)-[4-(E)-фенилдиазенил]фенилиминометилфенил**

**4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат 6.** Выход 88%, т.пл. 203–204°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3090, 3080, 3060, 3040, 3030, 3008, 2995, 2970, 2940, 2922, 2880, 2852, 1756 (C=O), 1626 (C=N), 1595, 1586, 1502, 1490, 1480, 1464, 1418, 1401, 1370, 1356, 1333, 1236, 1210, 1186, 1124, 1071, 962, 870, 845, 830, 820, 805, 767, 755, 730, 715, 690, 650, 625, 615, 560. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 3,93 с (6H, 2Me); 7,25 с (2H, 2CH<sub>Ar</sub>); 7,35 д (2H, 2CH<sub>Ar</sub>, J 8,6 Гц); 7,47 т (1H, 1CH<sub>Ar</sub>, J 7,3 Гц); 7,53 т (2H, 2CH<sub>Ar</sub>, J 7,3 Гц); 7,93 д (2H, 2CH<sub>Ar</sub>, J 7,3 Гц); 8,00 д (2H, 2CH<sub>Ar</sub>, J 8,6 Гц); 8,45 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 56,57 (2Me); 105,58 (2CH<sub>Ar</sub>); 121,78 (2CH<sub>Ar</sub>); 122,98 (2CH<sub>Ar</sub>); 124,29 (2CH<sub>Ar</sub>); 129,27 (2CH<sub>Ar</sub>); 131,06 (1CH<sub>Ar</sub>); 160,26 (CH=N); 152,68 (2C<sub>четв</sub>); 126,67; 130,89; 134,92; 151,02; 151,08; 152,90; 153,35; 154,20; 156,32 (9C<sub>четв</sub>). Найдено, %: C 55,78; H 3,50; Cl 12,88; N 10,07; S 5,60. [M]<sup>+</sup> 540. C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 55,46; H 3,35; Cl 13,10; N 10,35; S 5,92. M 541,40.

**2-Метокси-4-(E)-[4-(E)-фенил-дiazенил]фенилиминометилфенил 5-бутилтио-4-хлоризотиазол-3-карбоксилат 7.** Выход 82%, т.пл. 126–127°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3070, 3045, 3005, 2960, 2940, 2926, 2870, 2857, 1739 (C=O), 1631 (C=N), 1599, 1586, 1508, 1489, 1464, 1452, 1440, 1410, 1347, 1313, 1290, 1261, 1225, 1215, 1189, 1154, 1111, 1097, 1069, 1032, 1005, 963, 920, 877, 855, 843, 825, 810, 802, 771, 760, 730, 710, 690, 630, 620, 570. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 0,97 т (3H, MeCH<sub>2</sub>, J 7,4 Гц); 1,51 секстет (2H, MeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J 7,4 Гц); 1,77 квинтет (2H, MeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J 7,4 Гц); 3,08 т (2H, CH<sub>2</sub>S, J 7,4 Гц); 3,94 с (3H, OMe); 7,32 д (1H, 1CH<sub>Ar</sub>, J 8,1 Гц); 7,34 д (2H, 2CH<sub>Ar</sub>, J 8,6 Гц); 7,42 дд (1H, 1CH<sub>Ar</sub>, J 8,1 и 1,7 Гц); 7,47 т (1H, 1CH<sub>Ar</sub>, J 7,2 Гц); 7,52 т (2H, 2CH<sub>Ar</sub>, J 7,5 Гц); 7,74 д (1H, 1CH<sub>Ar</sub>, J 1,7 Гц); 7,93 д (2H, 2CH<sub>Ar</sub>, J 7,5 Гц); 7,99 д (2H, 2CH<sub>Ar</sub>, J 8,6 Гц); 8,48 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 13,64 (MeCH<sub>2</sub>); 21,91 (MeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 31,08 (MeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 34,94 (CH<sub>2</sub>S); 56,33 (OMe); 110,95 (1CH<sub>Ar</sub>); 121,75 (2CH<sub>Ar</sub>); 122,95 (2CH<sub>Ar</sub>); 123,14 (1CH<sub>Ar</sub>); 123,49 (1CH<sub>Ar</sub>); 124,25 (2CH<sub>Ar</sub>); 129,23 (2CH<sub>Ar</sub>); 131,00 (1CH<sub>Ar</sub>); 160,02 (CH=N); 124,36; 135,53; 142,30; 150,94; 151,77; 152,86; 153,48; 154,26; 157,13; 161,25 (10C<sub>четв</sub>). Найдено, %: C 59,89; H 4,58; Cl 6,03; N 9,54; S 11,10. [M]<sup>+</sup> 564.

C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 59,51; H 4,46; Cl 6,27; N 9,91; S 11,35. M 565,10.

**2-Метокси-4-(E)-[4-(E)-фенил-дiazенил]фенилиминометилфенил 5-бензилтио-4-хлоризотиазол-3-карбоксилат 8.** Выход 84%, т.пл. 167–168°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3090, 3065, 3035, 3005, 2985, 2935, 2923, 2870, 2852, 1749 (C=O), 1630 (C=N), 1589, 1583, 1508, 1490, 1467, 1455, 1435, 1412, 1395, 1343, 1310, 1290, 1265, 1219, 1177, 1155, 1130, 1109, 1065, 1027, 1005, 980, 966, 935, 873, 835, 825, 810, 802, 769, 755, 740, 730, 708, 689, 665, 645, 625, 616, 560. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 3,94 с (3H, Me); 4,25 с (2H, CH<sub>2</sub>); 7,32 д (1H, 1CH<sub>Ar</sub>, J 8,1 Гц); 7,33–7,39 м (7H, 7CH<sub>Ar</sub>); 7,43 дд (1H, 1CH<sub>Ar</sub>, J 8,1 и 1,6 Гц); 7,47 т (1H, 1CH<sub>Ar</sub>, J 7,2 Гц); 7,53 т (2H, 2CH<sub>Ar</sub>, J 7,8 Гц); 7,75 д (1H, 1CH<sub>Ar</sub>, J 1,6 Гц); 7,94 д (2H, 2CH<sub>Ar</sub>, J 7,8 Гц); 8,00 д (2H, 2CH<sub>Ar</sub>, J 8,6 Гц); 8,48 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 39,43 (CH<sub>2</sub>); 56,34 (Me); 110,97 (1CH<sub>Ar</sub>); 121,76 (2CH<sub>Ar</sub>); 122,96 (2CH<sub>Ar</sub>); 123,14 (1CH<sub>Ar</sub>); 123,50 (1CH<sub>Ar</sub>); 124,27 (2CH<sub>Ar</sub>); 128,54 (1CH<sub>Ar</sub>); 129,13 (2CH<sub>Ar</sub>); 129,18 (2CH<sub>Ar</sub>); 129,25 (2CH<sub>Ar</sub>); 131,02 (1CH<sub>Ar</sub>); 160,03 (CH=N); 126,01; 135,04; 135,55; 142,31; 150,97; 151,77; 152,89; 153,14; 154,28; 157,12; 159,09 (11C<sub>четв</sub>). Найдено, %: C 62,47; H 4,02; Cl 5,61; N 9,07; S 10,50. [M]<sup>+</sup> 598. C<sub>31</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 62,15; H 3,87; Cl 5,92; N 9,35; S 10,70. M 599,12.

Выбор производных замещенных изотиазол-3-карбоновых кислот обусловлен высокой биологической активностью, проявляемой этим классом гетероциклических соединений [11–14]. 4-Аминоазобензол **1** в качестве компонента для химической модификации замещенных гетероцикл содержащих бензальдегидов ванилинового ряда выбран по причине его доступности, низкой стоимости и проявляемой биологической активности (в частности фунгицидной) соединениями, содержащими в своем составе азогруппу (N=N) [5]. Кроме того, производные 4-аминоазобензола **1** являются перспективными модельными соединениями для их теоретического и физико-химического исследования [15–17], в том числе и в плане их медицинского применения (трейлерная доставка лекарственных средств в клетки-мишени) [14].

Синтезированные соединения 2–8 подготовлены для биотестирования на фунгицидную и бактерицидную активность.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложены методики синтеза (*E,E*)-азоазометинов, содержащих как гетероциклические фрагменты – производные 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой или 4-хлор-5-бутил(или бензил)тиоизотиазол-3-карбоновых кислот, так и азогруппы, объединенные в одной молекуле с помощью альдегидофенольных линкеров. Синтезировано 7 новых гетероциклсодержащих (*E,E*)-азоазометинов – перспективных соединений для создания на их основе потенциальных лекарственных средств с антимикробной и фунгицидной активностью.

Строение синтезированных соединений доказано данными элементного анализа и спектральными методами.

### SUMMARY

E. A. Dikusar, S. K. Petkevich,  
A. V. Kletskov, V. I. Potkin, S. G. Stepin  
SYNTHESIS OF HETEROCYCLIC  
(*E,E*)-AZOAZOMETHINES ON THE  
BASIS OF 4-AMINOAZOBENZENE  
AND BENZALDEHYDE DERIVATIVES  
OF VANILLIN CHAIN

(*E,E*)-azoazomethines with 80–90% yields have been synthesized by condensation of 4-aminoazobenzene with substituted heterocycle-containing benzaldehyde derivatives of vanillin chain. Purposeful introduction of various functional groups by constructing molecules with the help of complex ester and azomethine covalent bonds makes possible to impart new biologically active properties to the classes of chemical compounds known long ago. The purposeful (*E,E*)-azoazomethines are perspective substances for producing new formulations having bactericidal and fungicidal activity based on them.

Keywords: 4-aminoazobenzene, benzaldehydes, (*E,E*)-azoazomethines, esters, heterocyclic compounds, a drug.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Страчунский, Л. С. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей / Л. С. Страчунский, С. Н. Коз-

лов. – М.: Боргес, 2002. – 432 с.

2. Биологические испытания химических соединений. Скрининг. Фундаментальные основы создания новых лекарственных препаратов. Фармакогенетические проблемы в медицине. Биомедицинская безопасность – новая стратегия, основанная на метаболической паспортизации: в 7 т. / Под. ред. Л.А. Пирузяна. – М.: Academia, 2011. – Т. 1. – 430 с.

3. Биологические испытания химических соединений. Скрининг. Фундаментальные основы создания новых лекарственных препаратов. Фармакогенетические проблемы в медицине. Биомедицинская безопасность – новая стратегия, основанная на метаболической паспортизации: в 7 т. / Под. ред. Л.А. Пирузяна. – М.: Academia, 2012. – Т. 5. – 619 с.

4. Биологические испытания химических соединений. Скрининг. Фундаментальные основы создания новых лекарственных препаратов. Фармакогенетические проблемы в медицине. Биомедицинская безопасность – новая стратегия, основанная на метаболической паспортизации: в 7 т. / Под. ред. Л.А. Пирузяна. – М.: Academia, 2012. – Т. 6. – 566 с.

5. Рахимова, Р. М. Фармако-токсикологическая оценка и лечебные свойства ароматических азосоединений при паразитарных болезнях кожи: автореф. дисс. ... канд. ветеринар. наук: 02.00.04 / Р. М. Рахимова; Каз. гос. акад. вет. мед. – Казань, 2009. – 22 с.

6. Режепов, К. Ж. Азосоединения на основе производных госсипола: синтез, структура и биологическая активность: автореф. дисс. ... канд. хим. наук 02.00.10 / К. Ж. Режепов; АН Респ. Узб. ИБОХ. – Ташкент, 2006. – 22 с.

7. Алиев, Н. Н. Изучение антимикробной активности некоторых новых азосоединений пиридоксина и их цинк-комплексов / Н. Н. Алиев, Ф. А. Гейдарова // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2012. – № 2. – С. 60–62.

8. Радченко, Е. В. Исследования связи между структурой и биологической активностью органических соединений на основе анализа локальных молекулярных характеристик: автореф. дисс. ... канд. хим. наук / Е. В. Радченко. – М., 2002. – 22 с.

9. Дикусар, Е. А. Простые и сложные эфиры в линкерных технологиях. Современные аспекты молекулярного дизайна –

от душистых веществ до биологически активных соединений / Е. А. Дикусар – Saarbrücken, Deutschland: LAP LAMBERT Academic Publishing / OmniScriptum GmbH & Co. KG, 2014. – 582 с.

10. Saleem, L. M. N. *Trans-cis* isomerization of Schiff's bases (*N*-benzylideneanilines) on addition of lanthanide shift reagents / L. M. N. Saleem // *Organic Magnetic Resonance*. – 1982. – Vol. 19, № 1. – P. 176–180.

11. Synthesis of Novel Vanillin Derivatives containing Isothiazole Moieties and its Synergistic Effect in Mixtures with Insecticides / V. Potkin [et al.] // *Natur. Prod. Commun.* – 2009. – Vol. 4. – № 9. – P. 1205–1208.

12. New Data on Vanillin-Based Isothiazolic Insecticide Synergists / A. V. Kletskov [et al.] // *Natur. Prod. Commun.* – 2017. – Vol. 12. – № 1. – P. 105 – 106.

13. Особенности действия конъюгатов дендримера ПАМAM G4 с некоторыми замещенными изотиазолами и изоксазолами на срезы гиппокампа крысят / В. И. Поткин [и др.] // *Вестник фармации*. – 2015. – № 3 (69). – С. 66–74.

14. Синтез и усиливающее действие производных ванилинового ряда, содержащих изотиазольный гетероцикл, в композициях с инсектицидами / В. И. Поткин [и др.] // *Доклады НАН Беларуси*. – 2013. –

Т. 57. – № 3. – С. 76–83.

15. Interaction between new synthesized derivative of (*E,E*)-azomethines and BN(6,6-7) nanotube for medical application: Geometry optimization, molecular structure, spectroscopic (NMR, UV/Vis, excited state), FMO, MEP and HOMO-LUMO investigations / M. Sheikhi [et al.] // *J. Mol. Struct.* – 2017. – Vol. 1146. – P. 1–8.

16. Synthesis, geometry optimization, spectroscopic investigation (UV/Vis, excited states, FT-IR) and application of new azomethine dyes / S. Shahab [et al.] // *J. Mol. Struct.* – 2017. – Vol. 1148. – P. 134–149.

17. New derivatives of (*E,E*)-azomethines: Design, quantum chemical modeling, spectroscopic (FT-IR, UV/Vis, polarization) studies, synthesis and their application: Experimental and theoretical investigation / M. Sheikhi // *J. Mol. Struct.* – 2018. – Vol. 1152. – P. 368–385.

**Адрес для корреспонденции:**

220072, Республика Беларусь,

г. Минск, ул. Сурганова 13,

Институт физико-органической химии

Национальной академии наук Беларуси,

тел +375-17-2841600,

моб. +375-29-6228644,

e-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by,

Дикусар Е. А.

Поступила 11.12.2017 г.

**Ю. С. Маслий, Е. А. Рубан**

**ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА И КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В НАСТОЙКЕ «ФИТОДЕНТ» И РАЗРАБАТЫВАЕМОМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ГЕЛЕ**

**Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина**

Одним из факторов, приводящих к запуску деструктивных процессов в тканях пародонта, является недостаток витаминов и минералов. Известно, что микро- и макроэлементы способны не только останавливать воспалительный процесс, но и стимулировать микроциркуляцию крови и обменные процессы в тканях пародонта и слизистой, способствовать укреплению зубной эмали и повышению устойчивости к кариозным поражениям, а также улучшать питание десен и зубов. Целью нашей работы явилось изучение качественного состава и количественного содержания макро- и микроэлементов настойки «Фитодент», а также стоматологического геля, содержащего данный растительный препарат. Анализ проведен атомно-эмиссионным методом с дуговым возбуждением спектров. Проведенными исследованиями подтверждено постоянство состава макро- и микроэлементов в настойке «Фитодент» и разрабатываемом геле: обнаружено 19 необходимых и важных для нормального протекания процессов в ротовой полости элементов, что, в свою очередь, будет спо-