

В. Р. Ахметова (д.х.н., проф.)^{1,2}, Э. М. Бикбулатова (асп.)¹,
А. Д. Халитова (магистрант)², З. Я. Абдуллина (магистрант)²

N,N-ДИМЕТИЛАМИНОМЕТИЛ-ФЕНОЛЫ И ИХ Cu-ОКСАЗИНОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ: СИНТЕЗ И ИНГИБИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ *CANDIDA ALBICANS*

¹ Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН, лаборатория гетероатомных соединений,
450075, г. Уфа, пр. Октября, 141, e-mail: vnirara@mail.ru

² Уфимский государственный нефтяной технический университет,
кафедра газохимии и моделирования химико-технологических процессов,
450062, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1, e-mail: zilya-abdullina-96@mail.ru

V. R. Akhmetova^{1,2}, E. M. Bikbulatova¹, A. D. Khalitova², Z. Ya. Abdullina²

N,N-DIMETHYLAMINOMETHYL-PHENOLS AND THEIR Cu-OXAZINE COMPLEXES: SYNTHESIS AND INHIBITORY ACTIVITY WITH RESPECT TO *CANDIDA ALBICANS*

¹ Institute of Petrochemistry and Catalysis of the RAS,
141, Prospekt Oktyabrya Str., 450075, Ufa, Russia; e-mail: vnirara@mail.ru

² Ufa State Petroleum Technological University
1, Kosmonavtov Str., 450062, Ufa, Russia; e-mail: zilya-abdullina-96@mail.ru

Реакцией аминометилирования фенолов с помощью N,N,N',N'-тетраметилдиаминометана в присутствии 20% K₂CO₃ синтезирован ряд *ortho*-замещенных N,N-диметиламинометил-фенолов (9 примеров), которые трансформированы в комплексы меди(II), содержащие Cu-оксазиновые циклы (7 примеров). Показано, что медьсодержащие производные фенолов проявляют ингибирующую активность к тест-культуре *Candida albicans*, вызывающей кандидоз.

Ключевые слова: аминометилирование; кандидоз; медьорганические комплексы; N,N,N',N'-тетраметилдиаминометан; фенолы; *Candida albicans*.

Работа выполнена в рамках проектной части государственного задания АААА-А19-119022290010-9. Антимикробный скрининг осуществлен при финансовой поддержке проекта CO-ADD (The Community for Antimicrobial Drug Discovery) фондом Wellcome Trust (Великобритания) и Университетом Квинсленда (Австралия).

By aminomethylation of phenols using N,N,N',N'-tetramethyldiaminomethane, a series of *ortho*-substituted N,N-dimethylaminomethylphenols (9 examples) was synthesized, which were transformed into copper(II) complexes containing Cu-oxazine rings (7 examples). It is shown that copper-containing derivatives of phenols exhibit inhibitory activity to the *Candida albicans* test culture, which causes a dangerous candidiasis.

Key words: aminomethylation; *Candida albicans*; candidiasis; organo-copper complexes; phenols; N,N,N',N'-tetramethyldiaminomethane.

The work was performed as part of the project part of state task АААА-А19-119022290010-9. The antimicrobial screening performed by CO-ADD (The Community for Antimicrobial Drug Discovery) was funded by the Wellcome Trust (UK) and The University of Queensland (Australia).

Дата поступления 08.06.19

Известно, что аминотетраметилирование фенола под действием формальдегида и вторичных аминов проходит по *орто*-положению субстрата ¹. Для реакции Манниха по *орто*- или *орто,орто*-положениям фенола используют N,N,N',N'-тетраметилдиаминометан как синтетический эквивалент формальдегида и диметиламина ². Аналогично, в синтезе антиоксидантной присадки Агидол-З ³ применяют доступный реагент N,N,N',N'-тетраметилдиаминометан для аминотетраметилирования 2,6-дитретбутилфенола (Агидол-0). Аминотетраметилированные фенолы представляют интерес как лиганды для моно- и дидерных переходных металлов. *Орто*-аминотетраметилированные фенолы – перспективные прекурсоры для металлогетероциклических соединений со структурой оксазинов. Так, моноклеарные комплексы железа с моноаминотетраметилированными фенолами в качестве лигандов оказались отличными имитаторами для активного участка железо-тирозиновых белков ⁴. Для имитации активности гемоцианина и тирозиназы были исследованы различные дидерные комплексы меди на основе диаминотетраметилированных фенолов ⁵.

В данной работе изучен синтез моноаминотетраметилированных фенолов под действием N,N,N',N'-тетраметилдиаминометана и их трансформация с диацетатом меди с целью синтеза комплексов меди(II) с металлоксазиновым циклом, для которых характерна антимикробная и противоопухолевая активность ^{6–8}.

Материалы и методы исследования

Для синтеза целевых соединений использовались коммерчески доступные фенолы **1a-i** и реагенты с чистотой более 98%. ГХ-МС анализы выполнены на хроматографе Shimadzu GC 2010 с масс-спектроскопическим детектором GCMS-QP2010 Ultra (Shimadzu, Япония) с капиллярной колонкой Supelco 5 ms (60 м × 0.25 мм × 0.25 мкм), газ-носитель гелий. Масс-спектр для соединения **3a** записан на приборе Bruker MALDI TOF/TOF Autoflex III. ИК спектры записаны на Фурье-спектрометре Bruker Vertex-70V в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C соединений **2** зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III HD 500 (500, 125 МГц). Растворитель CDCl₃ (DMSO *d*₆), внутренний стандарт для спектров ЯМР ¹H и ¹³C – ТМС, гомо- и гетероядерные двумерные эксперименты выполнены с использованием стандартных импульсных последовательностей фирмы Bruker. Температуры плавления определены на приборе РНМК 80/

2617 (столик Кофлера). Элементный анализ образцов проводили на анализаторе фирмы Carlo Erba 1106. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil, проявление парами иода. Антимикробный скрининг синтезированных соединений осуществлен по стандартным методикам ⁹ в Университете Квинсленда, Австралия.

Методика синтеза 2(4)-[(диметиламино)метил]фенолов (**2a-i**).

В реактор загружали 2 ммоль соответствующего фенола (**1a-i**) и 0.33 мл (2.5 ммоль) N,N,N',N'-тетраметилдиаминометана в 5 мл хлороформа в присутствии 5% мол. K₂CO₃, выдерживали при температуре 60 °С в течение 4 ч. Полученный раствор упаривали на ротаторном испарителе, продукт очищали колоночной хроматографией на SiO₂. (элюент гексан:EtOAc, 2:1).

2-Диметиламинометил-фенол (2a) ¹⁰. Выход 96%, желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.27 (с, 6H; (CH₃)₂N); 3.58 (с, 2H, CH₂N); 6.75, 6.84, 6.94, 7.14 (с, 4H, H_{Ar}); 5.94 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 44.38 (CH₃)₂N); 62.80 (CH₂N); 115.99, 118.92, 121.97 128.33, 128.69 (C_{Ar}), 158.15 (C-OH) Масс-спектр, *m/z* (*I*_{омн}, %): 151 [M]⁺. C₉H₁₃NO.

4-трет-Бутил-2-диметиламинометил-фенол (2b) ¹¹. Выход 82%, желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.36 (с, 9H, CH₃) 2.35 (с, 6H; (CH₃)₂N); 3.66 (с, 2H, CH₂N); 6.83 и 6.85 (C_{Ar} 6), 7.04 (C_{Ar} 3); 7.23, 7.24, 7.25, 7.26 (C_{Ar} 5); 10.77 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 31.76 (CH₃)₃; 33.98 (CH₃)₃C; 44.54 ((CH₃)₂N); 63.34 (CH₂N); 115.59, 121.19, 125.08 125.43, 141.43 (C_{Ar}), 155.71 (C-OH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{омн}, %): 207 [M]⁺. C₁₃H₂₁NO.

2-Диметиламинометил-3,5,6-триметил-фенол (2c). Выход 74%, белый порошок. *T*_{пл} = 68–72 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.16 (с, 3H, CH₃); 2.21 (с, 3H, CH₃); 2.24 (с, 3H, CH₃); 2.35 (с, 3H, (CH₃)₂N); 3.65 (с, 2H, CH₂N); 6.51 (с, 1H, H_{Ar}); 11.82 (уш. с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 11.19 (CH₃); 19.40 (CH₃); 19.82 (CH₃); 44.33 ((CH₃)₂N); 58.53 (CH₂N); 116.88, 121.18, 122.14, 132.56, 136.40, (C_{Ar}); 156.40 (C-OH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{омн}, %): 193 [M]⁺. C₁₂H₁₉NO.

2-Диметиламинометил-6-изопропил-3-метил-фенол (2d). Выход 62%, желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.25 и 1.27 (д, 6H, CH₃, ²*J*=7.0); 2.25 (с, 3H, CH₃); 2.36 (с, 6H, (CH₃)₂N); 3.34 (м, 1H,

(CH₃)₂CH); 3.69 (с, 2Н, CH₂N), 6.64 и 6.66 (д.д, 1Н, C_{Ar}, ²J=7.8); 7.00 и 7.05 (д.д, 1Н, C_{Ar}, ²J=7.8); 11.83 (уш. с, 1Н, ОН). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 19.59, 22.74, 26.40 (CH₃C_{Ar}); 44.35 ((CH₃)₂N); 58.69 (CH₂N); 119.40, 120.53, 124.58, 131.46, 133.33 (C_{Ar}); 155.81 (C-OH). Масс-спектр, m/z (I_{омн}, %): 207 [M]⁺. C₁₃H₂₁NO.

2-Диметиламинометил-3,5-диметил-фенол (2e)¹². Выход 73%, коричневое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.21 (с, 3Н, CH₃); 2.26 (с, 3Н, CH₃); 2.34 (с, 3Н, (CH₃)₂N); 3.65 (с, 2Н, CH₂N); 6.48 (с, 1Н, C_{Ar}); 6.54 (с, 1Н, C_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 19.65 (CH₃), 21.07 (CH₃), 44.43 ((CH₃)₂N); 58.34 (CH₂N); 114.90, 116.84, 121.91, 135.96, 138, 158.44 (C_{Ar}). Масс-спектр, m/z (I_{омн}, %): 179 [M]⁺. C₁₁H₁₇NO.

2-Диметиламинометил-4-пропокси-фенол (2f). Выход 69%, оранжевое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.02 (т, 3Н, CH₃, ²J=7.4); 1.76 (м, 2Н, CH₂, ²J=7.2); 2.30 (с, 6Н, (CH₃)₂N); 3.57 (с, 2Н, CH₂N); 3.84 (т, 2Н, CH₂, ²J=6.6); 6.55, 6.74 и 6.75 (3Н, C_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 10.56 (CH₃), 22.74 (CH₂), 44.47 ((CH₃)₂N); 62.91 (CH₂N); 70.13 (CH₂O); 114.26, 115.03, 116.25, 122.57, 151.69, (C_{Ar}); 151.9 (C-OH). Масс-спектр, m/z (I_{омн}, %): 223 [M]⁺. C₁₃H₂₁NO₂.

2-(3-Диметиламинометил-4-гидрокси-фенокси)-6-гидроксиметил-тетрагидропиран-3,4,5-триол (2g). Выход 60%, коричневое масло. Спектр ЯМР ¹H (DMSO d₆), δ, м. д. (J, Гц): 2.19 (с, 6Н, (CH₃)₃N); 3.12-3.26 (м, 4Н, СН); 3.45 (с, 2Н, CH₂N); 3.67 (м, 2Н, CH₂OH); 4.64 (д, 1Н, ОСНО₂, J = 7.5 Гц); 5.65 (уш.с, 5Н, ОН); 6.61 и 6.63 (д, 2Н, НАr, ²J = 8.4 Гц); 6.76 (м, 1Н, НАr). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO d₆), δ, м. д. (J, Гц): 44.53 ((CH₃)₃N); 59.34 (CH₂N); 61.21 (CH₂OH); 70.07 (СНОН); 73.56 (СНОН); 76.76 (СН); 79.05 (СНОН); 101.89 (О-СН-О); 112.63, 117.35, 118.33, 123.55 (C_{Ar}); 149.64 (C-OH); 151.56 (C-O). Масс-спектр, m/z (I_{омн}, %): 329.346 [M]⁺. C₁₅H₂₃NO₇.

2-Диметиламинометил-фенилен-1,4-диол (2h). Выход 73%, красно-коричневый порошок. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.31 (с, 6Н; (CH₃)₂N); 3.56 (с, 2Н, CH₂N); 6.47, 6.58, 6.67 (с, 3Н, НАr); 8.02 (с, 2Н, 2ОН). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 44.93 (CH₃)₂N); 56.07 (CH₂N); 114.28, 115.96, 116.17 119.35 (C_{Ar}), 148.27 (C-OH), 158.77 (C-OH). Масс-спектр, m/z (I_{омн}, %): 167 [M]⁺. C₉H₁₃NO₂.

4-Диметиламинометил-2,6-диметил-фенол (2i)¹³. Выход 86%, коричневый порошок, T_{пл.} = 112–114 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.20 (с, 6Н; (CH₃)₂N); 2.24 (с, 6Н, CH₃); 3.33 (с, 2Н, CH₂); 5.94 (уш. с, 1Н, ОН); 6.89 (с, 2Н, НАr). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 16.07 (CH₃); 45.13 (CH₃)₂N); 63.81 (CH₂N); 123.77, 129.52, 144.23 (C_{Ar}); 151.75 (C-OH). Масс-спектр, m/z (I_{омн}, %): 179 [M]⁺. C₁₁H₁₇NO.

Методика синтеза N,O-комплексов меди(II).

В реактор загружали 2 ммоль соответствующего 2-[(диметиламино)метил]фенола **2a, b, d-h** и 0.4 г (2 ммоль) ацетата меди моногидрата в 5 мл этанола. Перемешивали смесь при комнатной температуре (≈20 °С) в течение 3 ч. Полученный раствор упаривали на роторном испарителе. Зеленый порошок промывали водой, сушили на воздухе.

N,O-Комплекс {2-[(диметиламино)метил]фенол}диацетат меди(II) (3a). Выход 92%, порошок зеленого цвета, T_{пл.} 128-130 °С. УФ-спектр (CHCl₃, λ_{max}, нм): 401.03. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 591 (Cu-N), 611, 666 (Cu-O), 752, 882, 958, 1024, 1112, 1254, 1400, 1484, 1572, 1599, 3452 (ОН). Найдено (%): С, 47.40; Н, 5.86; N, 4.12; C₁₃H₁₈CuNO₅. 331.0481. Вычислено (%): С, 47.05; Н, 5.47; N, 4.22. Масс-спектр, m/z: [M] 331.229.

N,O-Комплекс {2-[(диметиламино)метил]-4-трет-бутилфенол}диацетат меди(II) (3b). Выход 52%, порошок зеленого цвета, T_{пл.} 154-158 °С. УФ-спектр (CHCl₃, λ_{max}, нм): 277.17. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 519 (Cu-N), 612, 665 (Cu-O), 689, 750, 800, 829, 885, 983, 1023, 1135, 1203, 1268, 1333, 1401, 1515, 1565, 1610, 3365 (ОН). Найдено (%): С, 52.69; Н, 6.63; N, 3.65. C₁₇H₂₆CuNO₅. Вычислено (%): С, 52.63; Н, 6.76; N, 3.61.

N,O-Комплекс {2-[(диметиламино)метил]-6-изопропил-3-метил-фенол}диацетат меди(II) (3d). Выход 64%, коричневый порошок, T_{пл.} 124-128 °С. УФ-спектр (CHCl₃, λ_{max}, нм): 281.52. ИК-спектр, ν/см⁻¹: 543, 583 (Cu-N), 594, 637 (Cu-O), 777, 803, 845, 916, 973, 1016, 1066, 1102, 1152, 1178, 1269, 1303, 1336, 1363, 1434, 1457, 1576, 1713, 1861, 3486 (ОН).

N,O-Комплекс {2-[(диметиламино)метил]-3,5-диметилфенол}диацетат меди(II) (3e). Выход 57%, порошок зеленого цвета, T_{пл.} 119-120 °С. УФ-спектр (CHCl₃, λ_{max}, нм): 278.63 ИК-спектр, ν/см⁻¹: 410, 504, 579 (Cu-N), 628 (Cu-O), 666, 755, 784, 840, 881, 1074, 1176, 1215, 1256, 1384, 1470, 1622, 1644, 1651, 3426 (ОН). Найдено (%): С, 50.29; Н, 6.36; N,

3.92. C₁₅H₂₂CuNO₅. Вычислено (%): С, 50.06; Н, 6.16; N, 3.89.

N,O-Комплекс{2-[(диметиламино)метил]-4-пропоксифенол}диацетат меди(II) (3f). Выход 83%, порошок зеленого цвета, $T_{пл.}$ 114-118 °С. УФ-спектр (CHCl₃, λ_{max} , нм): 292.59 ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 611, 665 (Cu-O), 751, 808, 838, 978, 1024, 1167, 1220, 1264, 1335, 1401, 1473, 1490, 1571, 2855, 2874, 2958, 3458 (ОН). Найдено (%): С, 49.06; Н, 6.61; N, 3.25. C₁₆H₂₄CuNO₆. Вычислено (%): С, 49.29; Н, 6.20; N, 3.59.

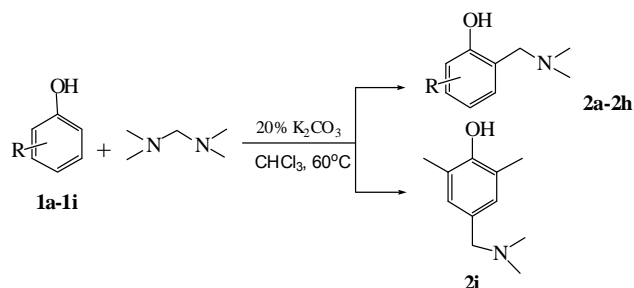
N,O-Комплекс {2-[(3-диметиламино)метил]-4-гидрокси-фенокси-6-гидроксиметил-тетрагидропиран-3,4,5-триол}диацетат меди(II) (3g). Выход 52%, зеленый порошок, $T_{пл.}$ = 70-75 °С. УФ-спектр (CHCl₃, λ_{max} , нм): 287.32 ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 626, 681 (Cu-O), 765, 828, 988, 1021, 1048, 1262, 1343, 1621, 1731, 3417 (ОН).

N,O-Комплекс {2-[(диметиламино)метил]-бензол-1,4-диол}диацетат меди(II) (3h). Выход 52%, коричневый порошок, $T_{пл.}$ 110-112 °С. УФ-спектр (CHCl₃, λ_{max} , нм): 368.37. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 616, 660 (Cu-O), 756, 775, 859, 948, 1017, 1058, 1145, 1180, 1215, 1288, 1334, 1568, 1626, 3060, 3445(ОН).

Результаты и их обсуждение

Объектами исследования служили фенол **1a**, *para*-третбутилфенол **1b**, 2,3,5-триметилфенол **1c**, 2-изопропил-5-метилфенол **1d**, 3,5-диметилфенол **1e**, 4-пропоксифенол **1f**, арбутин **1g**, гидрохинон **1h**, 2,6-диметилфенол **1i**.

При разработке удобного способа функционализации фенолов **1a-i** установлено, что реакция аминотетраметилдиаминметана при 60 °С с образованием соответствующих *орто*-(**2a-2h**) и *para*-замещенных (**2i**) фенолов (схема 1).



Выход продуктов ранжировался от 60 до 96 % в зависимости от структуры исходных фенолов **1a-i**. Как видно (табл. 1), на выход целевых продуктов в большей степени влияет объем заместителей в исходных фенолах (стерический фактор).

Наибольший выход 96% достигается для незамещенного фенола **1a**, тогда как для арбутина **1g**, имеющего в *para*-положении объемный глюкопиранозильный заместитель, выход целевого продукта составил 60% (табл. 1).

Строение соединений **2a-2h** подтверждается спектральными данными. В ЯМР ¹H соединения **2a** наблюдается сигнал 6 метильных протонов при атоме N в области δ 2.31 м.д. и 2 метиленовых протонов между ароматическим кольцом и атомом N в области δ 3.58 м.д. Ароматические протоны резонируют в области δ 6.73-7.28 м.д., а протон гидроксильной группы – в области δ 10.92 м.д. В спектре ЯМР ¹³C имеются все сигналы атомов углерода молекулы **2a**. Для *para*-аминотетраметилфенола **2i** строение подтверждается РСА (рис. 1).

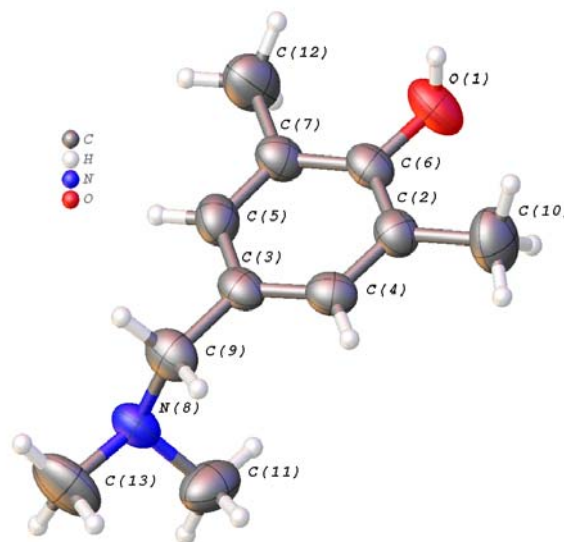
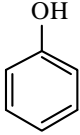
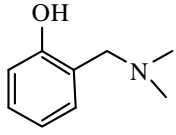
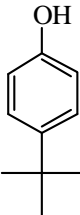
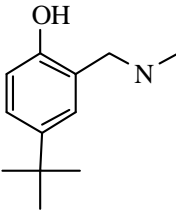
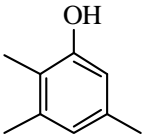
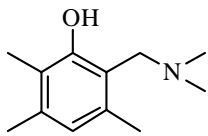
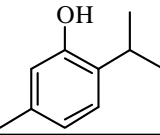
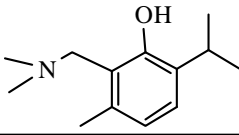
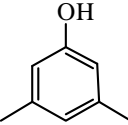
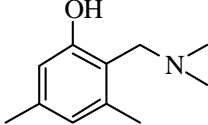
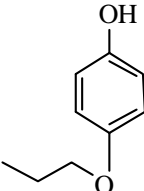
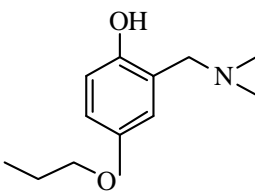
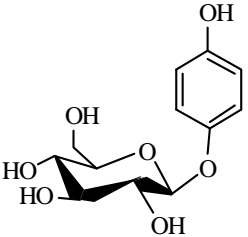
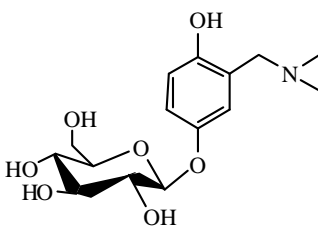
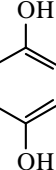
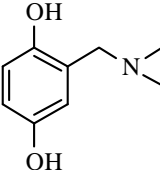
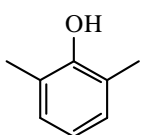
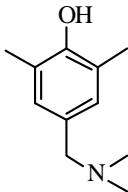


Рис. 1. Строение молекулы **2i** в кристалле

Орто-замещенные аминотетраметилфенолы **2a-h** являются перспективными лигандами для металлооксазиновых комплексов (схема 2).

С учетом этого мы осуществили синтез аминотетраметилфенолов с ацетатом меди с образованием металлоорганических комплексов **3a,b,d-h** в виде зеленых порошков. Строение соединений подтверждалось при помощи ИК, УФ и масс-спектрологии.

**Структурные формулы фенолов 1а-і, продуктов их аминотетилирования 2а-і
и выход соединений 2а-і**

№ п/п	Шифр исходных фенолов	Формула	Шифр продуктов аминотетилирования	Формула	Выход 2, %
1	1а		2а		96
2	1b		2b		85
3	1с		2с		74
4	1d		2d		62
5	1е		2е		73
6	1f		2f		69
7	1g		2g		60
8	1h		2h		82
9	1i		2i		86

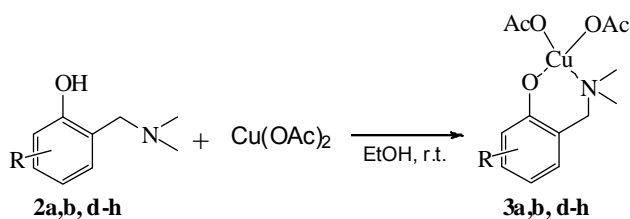


Схема 2.

В ИК-спектре полосы поглощения связи Cu-O проявляются в области δ 667 cm^{-1} , а связь Cu-N в области ν 504-591 cm^{-1} ¹⁴. Для комплекса меди **3a** в УФ-спектре проявляются полоса поглощения в области λ 279.60 нм и плечо в области λ 401.03 нм. В масс-спектре соединения **3a** наблюдается молекулярный ион с $[\text{M}]^+ 331.229$.

Антимикробный скрининг синтезированных соединений осуществлен в рамках проекта «Community for Open Antimicrobial Drug Discovery» (CO ADD) в Университете Квинсленда, г. Брисбен, Австралия.

Скрининг ингибирующей активности восьми синтезированных соединений **2a, 3a,b,d-h** показал, что медьоксазиновые производные фенола **3a,b,e,f** подавляют развитие грибов *Candida albicans*, вызывающих заболевание кандидоз, тогда как лиганд **2a** не является

Литература

1. Марч Д. Органическая химия: реакции, механизмы и структура. – М.: Мир, 1987. – Т.2. – 370 с.
2. Тимофеев В.П., Гершанов Ф. Б., Ниязов Н. А., Селимов Ф. А. Аминометилированные основания Шиффа. Арилазометины в реакции Манниха // Баш. хим. ж. – 2003. – Т.10, №2. – С.48-51.
3. Гинтер Д.А., Фетисов В.И., Фаткуллин Р.Н. Реконструкция колонны выделения бисамина в цехе №13 ЗАО «СНХЗ» и изучение ее гидродинамических характеристик // Теория и практика массообменных процессов химической технологии: Матер. II Междунар. науч. конф. – Уфа: УГНТУ, 2001. – С.105.
4. Ainscough E. W., Brodie A. M., Plowman J. E., Brown K. L., Addison A. W., Gainsford A. R. Small molecule analogs for the specific iron-binding site of lactoferrin: a single-crystal x-ray structure of bis(methanol)bis[2-(5-methylpyrazol-3-yl)phenolato]iron(III) nitrate-methanol and spectroscopic studies on iron(III) phenolate complexes // Inorganic Chemistry. – 1980. – V.19, №12. – Pp.3655-3663.
5. Oberhausen K. J., Richardson J. F., Buchanan R M., McCusker J. K., Hendrickson D. N., Latour J.-M. Synthesis and characterization of dinuclear copper(II) complexes of the dinucleating ligand 2,6-bis[bis((1-methylimidazol-2-yl)methyl)amino)methyl]-4-methylphenol // Inorganic Chemistry. – 1991. – V.30, №6. – Pp.1357-1365.

активным. Установлено, что при минимальной ингибирующей концентрации (МИС) соединения **3f** в ДМСО 16 мкг/мл достигается максимальное ингибирование до 98.80% (табл. 2).

Таблица 2

Оценка N,O-комплексов {2-[(диметиламино)метил]фенол}диацетататов меди (II) **3a,b,e,f** на тест-культуру *Candida albicans*

Соединение	МИС, мкг/мл (% максимального ингибирования) <i>Candida albicans</i>
3a	16 (97.40)
	16 (98.20)
3b	16 (98.00)
	16 (98.10)
3e	16 (97.90)
	16 (97.90)
3f	8 (96.40)
	16 (98.80)

Таким образом, N,O-комплекс{2-[(диметиламино)метил]-4-пропоксифенол}диацетат меди(II) **3f** представляет интерес для более углубленного изучения в качестве препарата, эффективно ингибирующего условно-патогенные микроорганизмы *Candida albicans*.

References

1. March D. *Organicheskaya khimiya: reaktsii, mekhanizmy i struktura* [Organic chemistry. Reactions, mechanisms and structure]. Moscow, Mir Publ., 1987, v.2, 370 p.
2. Timofeev V.P., Gershanov F. B., Niyazov N. A., Selimov F. A. *Aminometilinovannye osnovaniya Shiffa. Arilazometiny v reaktsii Mannikha* [Aminomethylated Schiff bases. Arylazomethines in the Mannich reaction]. *Bashkirskii Khimicheskii Zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2003, vol.10, no.2, pp.48-51.
3. Ginter D.A., Fetisov V.I., Fatkullin R.N. *Rekonstruktsiya kolonny vydeleniya bisamina v tsekhe №13 ZAO «SNKHZ» i izucheniye yeye gidrodinamicheskikh kharakteristik* [Reconstruction of a bisamine recovery column in workshop No. 13 of CJSC SNKhZ and study of its hydrodynamic characteristics]. *Teoriya i praktika massoobmennykh protsessov khimicheskoy tekhnologii: Mater. II Mezhdunar. nauch. konf.* [Theory and practice of mass transfer processes in chemical technology: Materials of the II Intern. scientific conf.]. Ufa, USPTU Publ., 2001, pp.105-106.
4. Ainscough E.W., Brodie A.M., Plowman J.E., Brown K.L., Addison A.W., Gainsford A.R. [A single-crystal structure of bis (methanol) bis [2- (5-methylpyrazol-3-yl) phenolato] iron (III) nitrate-methanol and spectroscopic studies on iron (III) phenolate complexes]. *Inorganic Chemistry*, 1980, vol.19, no.12, pp.3655-3663.

6. Pahontu E., Ilies D-C, Shova S., Paraschivescu C., Badea M., Gulea A., Rou T. Synthesis, Characterization, Crystal Structure and Antimicrobial Activity of Copper(II) Complexes with the Schiff Base Derived from 2-Hydroxy-Methoxybenz aldehyde // *Molecules*.— 2015.— V.20, №4.— Pp.5771-5792.
7. Muthukumar C., Sabastiyam A., Ramesh M., Subramanian M., Yosuva M. Synthesis, Physico-chemical Characterization And Antimicrobial Studies On 7-Diethylaminosalicyl-8-hydroxyquinoline And Its Metal Complexes // *Int. J. ChemTech. Res.*— 2012.— V.4, №4.— Pp. 1322-1328.
8. Creaven B.S., Duff B., Egan D. A., Kavanagh K., Rosair G., Thangella V. R. Maureen Walsh. Anticancer and antifungal activity of copper(II) complexes of quinolin-2(1H)-one-derived Schiff bases // *Inorg. Chim. Acta.*— 2010.— V.363.— Pp.4048-4058.
9. Blaskovich M.A., Zuegg J., Elliott A.G., Cooper M.A. Helping chemists discover new antibiotics // *ACS Infectious Diseases*.— 2015.— V.1, №7.— Pp.285-287.
10. Патент №2144529 РФ. Региоселективный способ получения 2-(N,N-диметиламинометил) фенола / Ниязов Н.А., Тимофеев В.П., Сурков В.Д., Любимов Н.В. // *Б.И.*— 2000.— №2; Патент №2384567 РФ. Способ получения 2[(диметиламино) метил]фенола катализируемым хлоридом меди аминометилированием фенола с N,N,N',N'-тетраметилметилендиамином / Шайбакова М.Г., Титова И.Г., Махмудияров Г.А., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. // *Б.И.*— 2010.— №8.
11. Салахутдинов Н.Ф. Крысин, А.П., Коптюг, В.А. Селективная функционализация ароматических соединений. I. О-аминоалкилирование фенола и *о-трет*-бутилфенола // *ЖОрХ.*— 1990.— Т.26, №4.— С.775-777.
12. Patent №05331114 Japan. Preparation of O-(aminoalkyl)phenols / Yoichiro E. // *Опубл. в 1993.*
13. Патент № 2447888 РФ. Средство с противоопухолевой активностью для лечения цитотоксических эффектов паранеопластических процессов и химиотерапии / Гросс М.А., Кандалинцева Н. В., Просенко А.Е., Сорокина И. В., Толстикова Т.Г. // *Б.И.*— 2011.— №11.
14. Исаева Э. Л. Строение и структура комплексных соединений Cu(II) и Ni(II) с некоторыми бензоксазинами // *Известия ДГПУ. Серия «Естественные и точные науки».*— 2015.— №4(33).— С.21-29.
5. Oberhausen K. J., Richardson J. F., M. Buchanan M. R., McCusker J. K., Hendrickson D. N., Latour J.-M. [Synthesis and characterization of the dinucleating ligand 2,6-bis [(bis ((1-methylimidazol-2-yl)methyl)amino)-methyl]-4-methylphenol]. *Inorganic Chemistry*, 1991, vol.30, no.6, pp.1357-1363.
6. Pahontu, E., Ilies DC, Shova, S., Paraschivescu, C., Badea, M., Gulea, A. and Roue. [Synthesis, Characterization, Crystal Structure and Antimicrobial Activity of Copper (II) Complexes with the Schiff Base Derived from 2-Hydroxy-Methoxybenz aldehyde]. *Molecules*, 2015, vol.20, no.4, pp.5771-5792.
7. Muthukumar C., Sabastiyam A., Ramesh M., Subramanian M. and Yosuva Suvaikin M. [Synthesis, Physico-chemical Characterization And Antimicrobial Studies On 7-Diethylaminosalicyl-8-hydroxyquinoline and Its Metal Complexes]. *Int. J. ChemTech. Res.*, 2012, vol.4, no.4, pp.1322-1328.
8. Creaven B.S., Duff B., Egan D. A., Kavanagh K., Rosair G., Thangella V. R. Maureen Walsh. [Anticancer and antifungal activity of the copper (II) complexes of quinolin-2(1H)-one-derived Schiff bases]. *Inorg. Chim. Acta*, 2010, vol.363, pp.4048-4058.
9. Blaskovich M.A., Zuegg J., Elliott A.G., Cooper M.A. [Helping chemists discover new antibiotics]. *ACS Infectious Diseases*, 2015, vol.1, no.7, pp.285-287.
10. Niyazov N.A., Timofeev V.P., Surkov V.D., Lyubimov N.V. *Regioselektivnyi sposob polucheniya 2-(N,N-dimetilaminometil)fenola* [Regioselective method of preparing 2-(N, N-dimethylaminomethyl) phenol]. Patent RF, no.2144529, 2000; Shaybakova M.G., Titova I.G., Makhmudiyarov G.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Sposob polucheniya 2[(dimetilamino)metil] fenola kataliziruyemym khloridom medi aminometilirovaniyem fenola s N,N,N',N'-tetrametilmetilendiaminom* [Process for preparation of 2 [(dimethylamino) methyl] phenol by cuprous chloride-modified amino phenol by phenol with N,N,N',N'-tetramethylmethylenediamine]. Patent RF, no.2384567, 2010.
11. Salakhutdinov N.F. [Selective functionalization of aromatic compounds. I. O-Aminoalkylation of phenol and *о-трет*-butylphenol]. *Russ. J. Org. Chem.*, 1990. vol.26 no.4, pp.775-777.
12. Yoichiro E. [Preparation of O-(aminoalkyl) phenols]. Patent JP, no.05331114, 1993.
13. Prosenko A. E. [Agent for the cytotoxic effects of paraneoplastic processes and chemotherapy]. Patent RF, no.2447888, 2012.
14. Isaeva E. L. *Stroyeniye i struktura kompleksnykh soyedineniy Cu(II) i Ni(II) s nekotorymi benzoksazinami* [The structure of complex compounds of Cu (II) And Ni (II) with some benzoxazines]. *Izvestiya DGPU. Seriya «Yestestvoennyye i tochnyye nauki»* [News of the Dagestan State Pedagogical University, Natural and Exact Sciences], 2015. no.4, pp.21-29.