

А. О. Насруллаев<sup>1</sup>, Ж. И. Исламова<sup>1</sup>, Б. Ж. Элмуратов<sup>1</sup>, А. М. Бектемиров<sup>2</sup>,  
С. О. Осипова<sup>2</sup>, З. А. Хушбактова<sup>1</sup>, В. Н. Сыров<sup>1</sup>, Х. М. Шахидоятов<sup>1</sup>

## СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ ХИНАЗОЛИНТИОНОВ

<sup>1</sup> Институт химии растительных веществ им. акад. С. Ю. Юнусова АН РУз, Узбекистан, Ташкент; e-mail: zainab@icps.org.uz, burkhon@rambler.ru

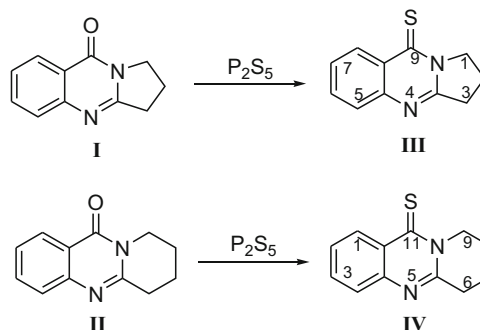
<sup>2</sup> НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз, Узбекистан, Ташкент

Осуществлен синтез дезоксивазицинтиона (**III**), макиназолинтиона (6,7,8,9-тетрагидро-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-11-тиона, **IV**). Конденсация их с ароматическими и гетероциклическими альдегидами идет по  $\alpha$ -метиленовой группе ( $\text{CH}_2$ -3 (**III**) или  $\text{CH}_2$ -6 (**IV**)). При этом в зависимости от условий реакции образуются либо 3-(или 6)-арилиденные производные (**V – XIII**), либо 6-гидроксиметиларильные производные (**XIV**). Формилированием **IV** синтезировано 6-гидроксиметилиденное производное (**XV**). Осуществлен синтез 6-хлор-, -гидроселено- и -анилинометилиденмакиназолинтионов (**XVI – XIX**). Изучена противомикробная активность полученных соединений в отношении *S. aureus*, *E. coli*, *Bacillus cereus*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*.

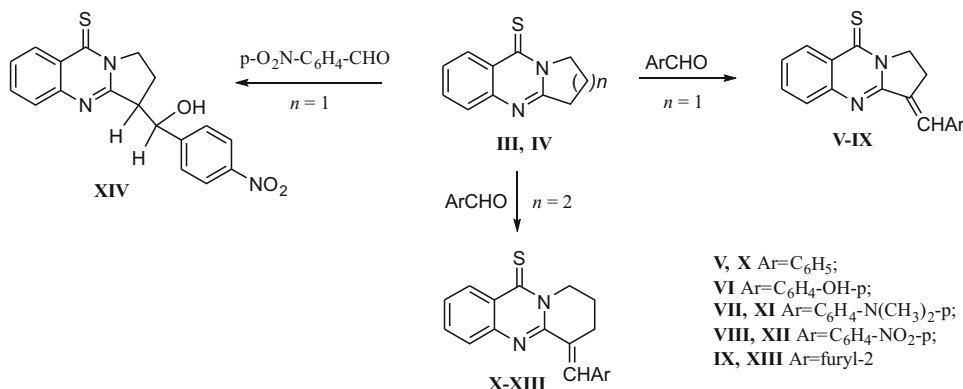
**Ключевые слова:** дезоксивазицинтион; макиназолинтион; конденсация с альдегидами; реагент Вильсмейера — Хаака; нуклеофильное замещение; 6-гидрокси-, -гидроселено-, -хлор-, -анилинометилиден производные; противомикробная активность.

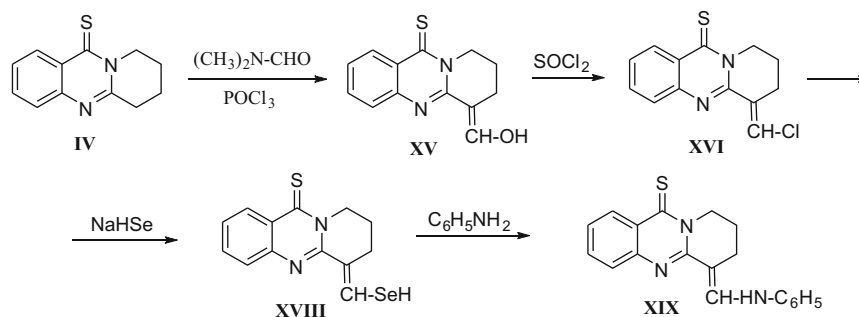
Целью настоящей работы является синтез и поиск противомикробной активности среди тиоаналогов природных алкалоидов дезоксивазицинтиона (2,3-дигидропирроло[2,1-b]хиназолин-9(1H)-она, **I**) и макиназолинтиона (6,7,8,9-тетрагидро-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-11-она, **II**) для возможного выявления зависимости структура — биологическая активность. Эти исследования являются продолжением ранее проведенных экспериментов по выявлению БАС среди производных хиназолиновых алкалоидов и их аналогов [1 – 6]. В данном сообщении в качестве объекта исследования рассматриваются 2,3-дигидропирроло[2,1-b]хиназолин-9(1H)-тион (**III**, дезоксивазицинтион), 6,7,8,9-тетрагидро-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-11-тион (**IV**, макиназолинтион) и их продукты конденсации с ароматическими (бензальдегид, *m*-, *n*-нитробензальдегиды, *n*-диметиламино-, *n*-гидроксibenзальдегиды), гетероциклическими (фурфурол) альдегидами (**V – XIV**), 6-гидрокси-, -хлор-, -гидроселено-, анилинометилиденными производными (**XV – XIX**) — продукты формилирования и дальнейшего превращения полученного 6-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидро-11H-пиридо-[2,1-b]хиназолин-11-тиона.

Соединения **III** и **IV** получены из алкалоидов **I** и **II** под действием пентасульфида фосфора [7].



Для сравнения зависимости биологической активности от структуры мы выбрали тионы **III** и **IV**, их арилиденпроизводные (**V – XIII**), 3-[гидрокси(4-нитрофенил)метил]-2,3-дигидропирроло[2,1-b]хиназолин-9(1H)-тион (**XIV**), а также 6-гидрокси-, гидроселено-, хлор-анилинометилиден-6,7,8,9-тетрагидро-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-11-тионы (**XV, XVI, XVIII, XIX**) [7, 8]. Водорастворимая форма соединения **XVI** получена синтезом гидрохлорида 6-хлорметилиден-6,7,8,9-тетрагидро-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-11-тиона





(XVII). Конденсация соединений III, IV с альдегидами может идти в 2 направлениях с образованием 3-арилиденпроизводных V – XIII [7, 8]. Они образуются через промежуточные 3-[гидрокси(4-нитрофенил)метил]производные типа XIV. Подобные соединения оказались неустойчивыми и легко превращаются в V – XIII, особенно в кислой среде. 3-[Гидрокси(4-нитрофенил)метил]-2,3-дигидропирроло[2,1-*b*]-хиназолин-9(1*H*)-тион (XIV) удалось получить при проведении реакции в спиртовом растворе щелочи. В растворе уксусной кислоты из соединения IV и *n*-нитробензальдегида, как и в случае других альдегидов, был получен 6-(4-нитробензилиден)-6,7,8,9-тетрагидро-11*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-тион (XII) [8].

Соединение XV получено формилированием тиона IV по Вильсмейеру — Хааку (ДМФА + POCl<sub>3</sub>) [8]. Его гидроксильная группа легко замещается на хлор под действием тионилхлорида, причем в зависимости от условий реакции получают 6-(хлорметилиден)-6,7,8,9-тетрагидро-11*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-тион (XVI) или его гидрохлорид (XVII). Взаимодействие XVI с гидроселенидом натрия в момент образования (Se + NaBH<sub>4</sub>) приводит к образованию 6-(гидроселенометилиден)-6,7,8,9-тетрагидро-11*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-тион (XVIII) [8]. Нуклеофильным замещением гидроселенильной группы анилином осуществлен синтез 6-(анилинометилиден)-6,7,8,9-тетрагидро-11*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-тиона (XIX).

#### Экспериментальная химическая часть

Масс-спектры снимали на приборе MS-30 (Kratos), ИК-спектры — на спектрометре ИК-Фурье Система 2000 в вазелине, <sup>1</sup>H ЯМР — спектры — на приборе Unity 400 + (рабочая частота 400 МГц, внутренний стандарт TMC, шкала δ) в растворах CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>COOD, DMSO-*d*<sub>6</sub>, TFA + CD<sub>3</sub>COOD. Чистоту продуктов и ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil (Россия) и Whatman® UV-254 (Германия).

**2,3-Дигидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9(1*H*)-он (I) и 6,7,8,9-тетрагидро-11*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-он (II)** синтезированы по методам, описанным в [9, 10].

**Общая методика конденсации тионов III и IV с ароматическими (гетероциклическими) альдегидами** [7, 8]. Конденсация соединений III и IV с ароматическими альдегидами проведена видоизмененным методом. 1 ммоль соединения III или IV растворяют в

2 – 3 мл ледяной уксусной кислоты, прибавляют 1 ммоль ароматического (гетероциклического) альдегида. Реакционную смесь нагревают при 117 °С в течение 2 – 7 ч, охлаждают, прибавляют 10 мл дистиллированной воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают дистиллированной водой, сушат и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя [7, 8].

**3-Бензилиден-2,3-дигидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9(1*H*)-тион (V).** Из 0,202 г (1 ммоль) III и 0,101 мл (0,106 г, 1 ммоль) (*d* = 1,0498 г/см<sup>3</sup>) бензальдегида получают 0,18 г (62 %) соединения V с *T*<sub>пл</sub> 214 – 215 °С (из циклогексана), *R*<sub>f</sub> = 0,86 (бензол — метанол, 5:1), по литературным данным [7] выход продукта 48,3 %.

**3-(*n*-Гидроксибензилиден)-2,3-дигидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9(1*H*)-тион (VI).** Аналогично вышеописанному способу из 0,404 г (2 ммоль) III, 0,244 г (2 ммоль) *n*-гидроксибензальдегида получают 0,233 г (38 %) продукта реакции VI с *T*<sub>пл</sub> 256 – 258 °С (из толуола), *R*<sub>f</sub> = 0,50 (бензол — метанол, 5:1), по литературным данным [7] выход продукта 24,5 %.

**3-(*n*-Диметиламинобензилиден)-2,3-дигидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9(1*H*)-тион (VII).** Из 0,404 г (2 ммоль) III, 0,298 г (2 ммоль) *n*-диметиламинобензальдегида получают 0,52 г (78 %) соединения VII с *T*<sub>пл</sub> 241 – 242 °С (из бензола), *R*<sub>f</sub> = 0,85 (бензол — метанол, 5:1), по литературным данным [7] выход продукта 65,7 %.

**3-(*n*-Нитробензилиден)-2,3-дигидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9(1*H*)-тион (VIII).** Реакцию проводят аналогично вышеприведенному методу. Из 0,202 г (1 ммоль) III, 0,151 г (1 ммоль) *n*-нитробензальдегида получают 0,251 г (75 %) продукта реакции VIII с *T*<sub>пл</sub> 288 – 291 °С (из водного ДМФА), *R*<sub>f</sub> = 0,87 (бензол — ацетон, 5:1), по литературным данным [7] выход продукта 59,7 %.

**3-(Фурфурилиден-2)-2,3-дигидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9(1*H*)-тион (IX).** Из 0,404 г (2 ммоль) III, 0,19 г (0,164 мл, 2 ммоль) фурфура получают 0,426 г (76 %) соединения IX с *T*<sub>пл</sub> 250 – 251 °С (из бензола), *R*<sub>f</sub> = 0,82 (бензол — ацетон, 5:1), по литературным данным [7] выход продукта 62,5 %.

**6-Бензилиден-6,7,8,9-тетрагидро-11*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-тион (X).** Из 0,218 г (1 ммоль) макиназолинтиона (IV) и 0,10 мл (0,106 г, 1 ммоль) (*d* = 1,0498 г/см<sup>3</sup>) бензальдегида 0,237 г (78 %) соединения X с *T*<sub>пл</sub> 168 – 169 °С (из гексана), *R*<sub>f</sub> = 0,84 (бен-

зол — метанол, 5:1), по литературным данным [8] выход продукта 65 %.

**6-(*n*-Диметиламинобензилиден)-6,7,8,9-тетрагидро-11*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-тион (XI).** Аналогично вышеописанному из 0,317 г (1,5 ммоль) IV и 0,224 г (1,5 ммоль) *n*-диметиламинобензальдегида получают 0,411 г (79 %) продукта реакции XI с  $T_{\text{пл}}$  185 – 186 °С (из циклогексана),  $R_f = 0,85$  (бензол — метанол, 5:1), по литературным данным [8] выход продукта 60 %.  $m/z$  (I, %): 348([M+1]<sup>+</sup>, 22), 332 ([M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 81), 318 (16,3), 227 ([M-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 11,6), 186 (4,6), 158 (9,3), 134 (100), 121 (21), 107 (4,6).

**6-(*n*-Нитробензилиден)-6,7,8,9-тетрагидро-11*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-тион (XII).** Из 0,432 г (2 ммоль) IV и 0,332 г (2 ммоль) *n*-нитробензальдегида аналогично вышеприведенному методу получают 0,614 г (88 %) соединения XII с  $T_{\text{пл}}$  208 – 209 °С (из циклогексана),  $R_f = 0,85$  (бензол — метанол, 5:1), по литературным данным [8] выход продукта 74 %.  $m/z$  (I, %): 350 ([M+1]<sup>+</sup>, 4,2), 303 ([M-NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100), 289 (35,1), 275 (79), 270 (58,5), 255 (55), 243 (31), 229 (21,3), 227 (9,6), 213 (44,7), 200 (19), 181 (33), 168 (8,5), 141 (17), 128 (16), 115 (17), 90 (19).

**6-(Фурфурилиден-2)-6,7,8,9-тетрагидро-11*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-тион (XIII).** Аналогично вышеописанной методике из 0,432 г (2 ммоль) IV и 0,16 мл (0,192 г, 2 ммоль) ( $d = 1,1598$  г/см<sup>3</sup>) фурфура получают 0,482 г (82 %) продукта реакции XIII с  $T_{\text{пл}}$  168 – 170 °С (из циклогексана),  $R_f = 0,83$  (бензол — метанол, 5:1), по литературным данным [8] выход продукта 68 %.

**3-[Гидрокси(4-нитрофенил)метил]-2,3-дигидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9(1*H*)-тион (XIV).** К раствору 0,202 г (0,1 ммоль) III в 8 мл 96 % этанола прибавляют 0,151 г (1 ммоль) *n*-нитробензальдегида и 8 мг (0,2 ммоль) NaOH. После полного растворения реагентов реакцию смесь оставляют при комнатной температуре в течение 24 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и получают 0,24 г (68 %) соединения XIV с  $T_{\text{пл}}$  194 – 196 °С,  $R_f = 0,7$  (бензол — метанол, 5:1).

**6-Гидроксиметилиден-6,7,8,9-тетрагидро-11*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-тион (XV), 6-хлорметилиден-6,7,8,9-тетрагидро-11*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-тион (XVI), гидрохлорид 6-хлорметилиден-6,7,8,9-тетрагидро-11*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-тиона (XVII), 6-гидроселенометилиден-6,7,8,9-тетрагидро-11*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-тион (XVIII)** получают по методу [8].

**6-Гидроксиметилиден-6,7,8,9-тетрагидро-11*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-тион (XV).**

Из 1 г (0,046 моль) макиназолинтиона (IV), 1,93 г (0,027 моль) безводного ДМФА и 1,54 г (0,01 моль) оксихлорида фосфора получают 0,88 г (78 %) продукта реакции XV с  $T_{\text{пл}}$  = 206 – 208 °С (ацетон).  $R_f = 0,74$  (бензол — метанол, 5:1).

**6-Хлорметилиден-6,7,8,9-тетрагидро-11*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-тион (XVI).**

Из 0,6 г (2,44 ммоль) соединения XV и 4 мл (56,8 ммоль,  $d = 1,66$  г/см<sup>3</sup>) свежеперегнанного хлористого тионила получают 0,63 г (98 %) продукта реакции XVI с  $T_{\text{пл}}$  = 120 °С (с разл.),  $R_f = 0,96$  (бензол — метанол, 5:1). ИК-спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 1563 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ), 1474 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1278 ( $\nu_{\text{C=S}}$ ), 771 ( $\nu_{\text{C-Cl}}$ ).

**Гидрохлорид 6-хлорметилиден-6,7,8,9-тетрагидро-11*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-тиона (XVII).** Из 1 г (4,1 ммоль) соединения XV и 0,4 мл (5,6 ммоль,  $d = 1,66$  г/см<sup>3</sup>) хлористого тионила в 20 мл сухого хлороформа получают 0,96 г (78,5 %) гидрохлорид (XVII), с  $T_{\text{пл}}$  200 – 202 °С.  $R_f = 0,83$  (бензол — метанол, 5:1). ИК-спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 1567 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ), 1484 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1284 ( $\nu_{\text{C=S}}$ ), 757 ( $\nu_{\text{C-Cl}}$ ).

**6-Гидроселенометилиден-6,7,8,9-тетрагидро-11*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-тион (XVIII).** Из 0,9 г (3 ммоль) 6-хлорметилиденмакиназолинтиона (XVI), 0,26 г (3,3 ммоль) селена, 0,25 г (6,6 ммоль) боргидрида натрия и 25 мл дистиллированной воды получают 0,56 г (52 %) продукта реакции XVIII с  $T_{\text{пл}}$  112 – 114 °С (циклогексан),  $R_f = 0,89$  (бензол — метанол, 5:1).

**6-Анилинометилиден-6,7,8,9-тетрагидро-11*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-тион (XIX).** Смесь 0,2 г (0,82 ммоль) XV и 0,7 мл (7,7 ммоль) анилина нагревают при 60 – 65 °С в течение 8 ч, охлаждают и обрабатывают 5 мл диэтилового эфира. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром и перекристаллизовывают из метанола. Выделяют 0,19 г (73 %) соединения XIX с  $T_{\text{пл}}$  152 °С,  $R_f = 0,85$  (бензол — метанол, 5:1).

#### Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность соединений определяли по чувствительности тест-культур микроорганизмов методом диффузии в агаре и серийных разведений [11] с учётом рекомендаций CLSI M07-A9 (2012) с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК), выраженной в мг/мл.

В работе использовали 5 штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий и дрожжеподобных грибов: *S. aureus* ATCC 25923/004134; *E. coli* ATCC 25922; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853/004135; *Bacillus cereus* 24/003600; *Candida albicans* 7/003838.

Все культуры микроорганизмов повторно идентифицированы в соответствии с общепринятыми рекомендациями и определителем бактерий Берджи, 8 – 9 издания (1984, 1997 гг.) по культуральным, морфологическим, тинкториальным, ферментативно-биохимическим свойствам.

В работе использовали питательные среды СП “Kafolat Kapoor Fashion” (производства HiMedia, India).

Для лабораторных исследований использовали 24-часовую агаровую культуру микроорганизмов, стандартизованную по стандарту 0,5 по МакФарланду и дополнительно разведенную в 10 раз стерильным физио-

логическим раствором до концентрации  $10^7$  микробных тел/мл.

Посев испытуемых штаммов микроорганизмов в концентрации  $10^7$  микробных тел/мл производили на пластинчатый питательный агар Мюллера-Хинтона (Muller Hinton M173, HiMedia, India) методом газона. Для тестирования противогрибковой активности применяли питательный агар Мюллера — Хинтона (Muller Hinton M173, HiMedia, India) с добавлением 2 % глюкозы.

Учет результатов проводили через 18 – 24 ч инкубации в термостате при 37 °С по наличию зон угнетения роста тест-микроорганизмов вокруг лунок с образцами соединений.

Замер диаметров зон проводили с помощью линейки HiAntibiotic ZoneScale-с и выражали диаметр зоны отсутствия роста в мм. Контролем роста микроорга-

низмов служил посев тест-культур микроорганизмов на среду без исследуемых веществ.

Учет и интерпретацию результатов проводили по следующим критериям: 6 – 7 мм — отсутствие противомикробной активности, 8 – 10 мм — минимальная активность, 10 – 17 мм — умеренная противомикробная активность, 17 мм и выше — выраженная противомикробная активность.

В основу протокола исследований и интерпретации результатов определения МПК положены рекомендации и критерии Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [12, 13].

Применялся метод серийных разведений в бульоне (микрометод) и в агаре с использованием среды Мюллера — Хинтона (Muller Hinton M173, HiMedia, India). Исследуемые вещества растворяли в диметилсульфоксиде, а затем в дистиллированной воде, pH 7,2 – 7,4, и готовили серию последовательных разведений, со-

Таблица 1

Данные ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., J/Гц) и ИК-спектров ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ) синтезированных соединений

Соединение	ЯМР $^1\text{H}$ спектр (J, Гц)	ИК-спектр
V	8,70 (дд, 1H, J = 8,3, J = 1,2, H-8), 7,83 (т, 1H, J = 2,9, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,69 – 7,72 (м, 2H, H-5,6), 7,52 (д, 2H, J = 7,5, H-2',6'), 7,43 (м, 1H, H-7), 7,38 – 7,44 (м, 2H, H-3',5'), 7,33 (тд, 1H, J = 7,5, J = 1,2, H-4'), 4,5 (т, 2H, J = 7,5, H-1), 3,28 (тд 2H, J = 7,5, J = 2,9, H-2)	1599 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ), 1470 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1286 ( $\nu_{\text{C=S}}$ )
VI	9,99 (с, 1H, OH), 8,54 (дд, 1H, J = 8,0, J = 1,3, H-8), 7,79 (тд, 1H, J = 8,0, J = 1,6, H-6), 7,68 (д, 1H, J = 8,0, H-5), 7,64 (т, 1H, J = 2,5, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,48 (д, 2H, J = 8,6, H-2',6'), 7,46 (т, 1H, J = 8,0, H-7), 6,84 (д, 2H, J = 8,6, H-3',5'), 4,39 (т, 2H, J = 8,2, H-1), 3,21 (тд, 2H, J = 8,2, J = 2,5, H-2)	3478 ( $\nu_{\text{O-H}}$ ), 1604 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ), 1470 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1290 ( $\nu_{\text{C=S}}$ )
VII	8,30 (д, 1H, J = 8,2, H-8), 7,72 (с, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,57 (т, 1H, J = 8,2, H-6), 7,49 (д, 2H, J = 8,9, H-2',6'), 7,40 (д, 2H, J = 8,9, H-3',5'), 7,36 (д, 1H, J = 8,2, H-5), 7,32 (д, 1H, J = 8,2, H-7), 4,37 (т, 2H, J = 6,5, H-1), 3,13 (т, 2H, J = 6,5, H-2), 3,07 (6H, с, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	1602 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ), 1461 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1287 ( $\nu_{\text{C=S}}$ )
VIII	8,32 (дд, 1H, J = 8,4, J = 1,1, H-8), 8,0 (д, 2H, J = 8,7, H-3',5'), 7,94 (уш.с, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,63 (тд, 1H, J = 8,4, J = 1,1, H-6), 7,54 (д, 1H, J = 9,2, H-5), 7,5 (д, 2H, J = 8,8, H-2',6'), 7,36 (тд, 1H, J = 8,4, J = 1,1, H-7), 4,4 (т, 2H, J = 6,6, H-1), 3,2 (тд, 2H, J = 6,6, J = 2,6, H-2)	1611 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ), 1508 ( $\nu_{\text{NO}_2}$ ), 1460 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1282 ( $\nu_{\text{C=S}}$ )
IX	8,70 (1H, дд, J = 8,3, J = 1,2, H-8), 7,69 (1H, тд, J = 8,3, J = 1,2, H-6), 7,65 (1H, дд, J = 8,3, J = 1,7, H-5), 7,60 (т, 1H, J = 2,9, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,53 (д, 1H, J = 1,7, H-5'), 7,40 (тд, 1H, J = 8,3, J = 1,7, H-7), 6,60 (д, 1H, J = 3,3, H-3'), 6,49 (дд, 1H, J = 3,3, J = 1,7, H-4'), 4,5 (т, 2H, J = 7,9, H-1), 3,3 (тд, 2H, J = 7,9, J = 2,9, H-2)	1583 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ), 1467 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1283 ( $\nu_{\text{C=S}}$ )
X	8,70 (д, 1H, J = 7,7, H-9), 8,1 (т, 1H, J = 2,0, =CH), 7,65 – 7,68 (м, 2H, H-6,7), 7,34 – 7,42 (м, 5H, H <sub>Ph</sub> ), 7,28 (тд, 1H, J = 7,7, J = 1,6, H-8), 4,6 (т, 2H, J = 5,7, H-1), 2,9 (тд, 2H, J = 6,6, J = 2,0, H-3), 2,0 (м, 2H, H-2)	1567 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ), 1491 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1268 ( $\nu_{\text{C=S}}$ )
XI	8,72 (дд, 1H, J = 8,2, J = 1,1, H-9), 8,0 (т, 1H, J = 2,0, =CH), 7,66 (2H, J = 7,1, H-2',6'), 7,38 – 7,40 (м, 3H, H-6,7,8), 6,7 (д, 2H, J = 7,1, H-3',5'), 4,6 (т, 2H, J = 5,7, H-1), 2,96 (с, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,9 (тд, 2H, J = 6,0, J = 2,0, H-3), 2,0 (м, 2H, H-2)	1566 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ), 1470 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1267 ( $\nu_{\text{C=S}}$ )
XII	8,74 (д, 1H, J = 8,2, H-9), 8,23 (д, 2H, J = 8,8, H-3',5'), 8,2 (с, 1H, =CH), 7,66 – 7,74 (м, 2H, H-6,7), 7,56 (д, 2H, J = 8,8, H-2',6'), 7,46 (т, 1H, J = 8,2, H-8), 4,62 (т, 1H, J = 6,0, H-1a), 4,13 (т, 1H, J = 6,0, H-1b), 2,90 (т, 2H, J = 6,0, H-3), 1,98 – 2,11 (м, 2H, H-2)	1568 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ), 1509 ( $\nu_{\text{NO}_2}$ ), 1469 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1223 ( $\nu_{\text{C=S}}$ )
XIII	8,28 (д, 1H, J = 8,2, H-9), 7,5 (т, 1H, J = 8,2, H-7), 7,39 (д, 1H, J = 1,7, H-5'), 7,30 (т, 1H, J = 1,7, =CH), 7,23 – 7,29 (м, 2H, H-6,8), 6,68 (д, 1H, J = 3,4, H-3'), 6,3 (дд, 1H, J = 3,4, J = 1,7, H-4'), 4,36 (т, 2H, J = 5,5, H-1), 2,78 (тд, 2H, J = 6,8, J = 1,7, H-3), 1,85 (м, 2H, H-2)	1569 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ), 1469 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1272 ( $\nu_{\text{C=S}}$ )
XIV	8,43 (д, 2H, J = 8,6, H-3',5'), 8,2 (дд, 1H, J = 1,5, J = 8,2, H-8), 7,9 (дт, 1H, J = 1,5, J = 7,5, H-6), 7,8 (д, 2H, J = 8,6, H-2',6'), 7,6 (дт, 1H, J = 1,5, J = 7,5, H-7), 5,95 (д, 1H, J = 5,0, OH), 4,0 – 4,1 (м, 1H, H-1), 3,9 – 3,92 (м, 1H, H-1), 3,7 (дт, 1H, J = 7,5, 3-CH), 2,1 – 2,2 (м, 1H, H-2), 1,88 – 1,91 (м, 1H, H-2)	3258 ( $\nu_{\text{O-H}}$ ), 2964 ( $\nu_{\text{CH}_2}$ ), 1554 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ), 1520 ( $\nu_{\text{NO}_2}$ ), 1473 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1289 ( $\nu_{\text{C=S}}$ )
XV	14,67 (с, 1H, OH), 8,54 (с, 1H, =CH), 7,95 (дд, 1H, J = 7,9, J = 1,7, H-9), 7,57 (тд, 1H, J = 8,3, J = 1,7, H-7), 7,2 (д, 1H, J = 8,3, H-6), 7,16 (тд, 1H, J = 7,9, J = 0,8, H-8), 3,94 (т, 2H, J = 5,8, H-1), 2,48 (т, 2H, J = 6,2, H-3), 1,91 (м, 2H, H-2)	3435 ( $\nu_{\text{O-H}}$ ), 1563 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ), 1488 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1283 ( $\nu_{\text{C=S}}$ )
XVIII	8,77 (1H, т, J = 1,9, =CH), 8,1 (1H, дд, J = 8,0, J = 1,6, H-9), 7,99 (1H, д, J = 8,0, H-6), 7,77 (1H, тд, J = 8,0, J = 1,6, H-7), 7,5 (1H, тд, J = 8,0, J = 1,3, H-8), 4,13 (2H, т, J = 6,4, H-1), 2,73 (2H, тд, J = 6,8, J = 1,9, H-3), 1,98 (2H, м, H-2)	2795 ( $\nu_{\text{Se-H}}$ ), 1563 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ), 1474 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1283 ( $\nu_{\text{C=S}}$ )
XIX	12,3 (д, 1H, J = 11,7, NH), 8,01 (дд, 1H, J = 7,7, J = 1,5, H-9), 7,57 (тд, 1H, J = 8,4, J = 1,5, H-7), 7,47 (д, 1H, J = 8,4, H-6), 7,34 (д, 1H, J = 11,7, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NPh), 7,09 – 7,23 (м, 5H, H <sub>Ph</sub> ), 6,84 (т, 2H, J = 7,3, H-8), 3,94 (т, 2H, J = 6,2, H-1), 2,58 (т, 2H, J = 6,2, H-3), 1,96 (м, 2H, H-2)	3017 ( $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2950 ( $\nu_{\text{CH}_2}$ ), 1534 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ), 1466 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 1281 ( $\nu_{\text{C=S}}$ )

стоящую из 10 рядов в диапазоне конечных концентраций в агаре от 10 до 0,0185 мг/мл.

Учет результатов проводили через 24 ч инкубации при 37 °С по наличию или отсутствию видимого роста тест-культур микроорганизмов на поверхности питательной среды с веществом. Контролем роста микроорганизмов служил посев тест-культур микроорганизмов на среду без препаратов.

### Результаты и их обсуждение

Противомикробная активность анализируемых соединений резко изменялась при переходе от пятичленного к шестичленному аналогу, а также зависела от природы функциональной группы у  $\alpha$ -углеродного атома.

Среди соединений группы III – XIX наибольшее число веществ проявляло выраженную активность в отношении *B. cereus* (соединения XVI, XVIII, XIV, XVII), умеренная активность обнаружена у III, IV, VIII, X, VII, XIII; минимальная активность определялась у соединений VI, IX, XIX. Соединение XVII обладало выраженной активностью в отношении *S. aureus*, а XIV, XVII — в отношении *C. albicans*.

Умеренная активность в отношении *S. aureus* определялась у соединений XVI и XVIII, в отношении *C. albicans* — у соединений X, IX, XVI, VIII.

В отношении *E. coli* умеренную активность проявили соединения XVIII, XIV и минимальную — соединения XIX, XVI, XVII. У всех 17 соединений отсутствовала активность в отношении *P. aeruginosa*.

Анализ зависимости биологической активности от структуры полученных соединений показывает, что исходные алкалоиды I и II обладают слабой активностью

в отношении почти всех штаммов грамположительных, грамотрицательных бактерий и дрожжеподобных грибов. При переходе к соответствующим тионам III и IV противомикробная активность в некоторой степени повышается, особенно в отношении *B. cereus*. При введении в  $\alpha$ -положение молекулы арилиденной группы (соединения V – XIII) биологическая активность меняется в зависимости от природы заместителя в ароматическом кольце и количества метиленовых групп в III или IV.

Так, соединение VII показывает хороший эффект в отношении *B. cereus* и *C. albicans*, в то время как его шестичленный аналог — XI — по эффективности даже уступает исходным соединениям III, IV. 3-(*n*-Гидрокси-, -нитробензилиден)производные (VI, VIII) также уступают по активности соединению VII. Соединения, содержащие фулфурилиденные фрагменты (IX, XIII), обладают слабой активностью (табл. 2).

Бензилиденные производные (V и X) обладали умеренной активностью. Среди метилиденпроизводных XV – XIX наиболее выраженной активностью в отношении *B. cereus* и *C. albicans* обладали XVI и его хлоргидрат (XVII). Такая же высокая эффективность была и у тиона XVIII. Выраженная противомикробная активность обнаружена у тиона XIV.

Таким образом, в этой группе соединений наиболее часто противомикробная активность определялась в отношении *B. cereus* и *C. albicans*, причем соединения XVI, XVII проявили выраженную активность в отношении грамотрицательных *B. cereus*, грамположительных *S. aureus* и дрожжеподобных грибов *C. albicans* при отсутствии активности в отношении *P. aeruginosa* и минимальной активности в отношении *E. coli*.

Для наиболее активных соединений (XVI, XVII, XVIII) проведено исследование МПК и выявлено, что по спектру воздействия на *S. aureus* самым перспективным оказалось соединение XVI. Более низкие величины МПК данного соединения установлены к грамотрицательным *E. coli* и *Bacillus cereus*. МПК к *Pseudomonas aeruginosa* у всех образцов была выше 10 мг/мл (табл. 3).

В результате проведенных исследований установлено, что наиболее широкий спектр противомикробной активности в ряду трициклических хиназолинтионов наблюдался у 6-хлорметилиден-6,7,8,9-тетрагидро-11H-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-тиона (XVI), его гидрохлорида XVII и 6-гидроселенометилен-6,7,8,9-тетра-

Таблица 2  
Результаты изучения противомикробной активности образцов (диаметры зон задержки роста тест-штаммов, мм)

Соединение	<i>S. aureus</i> ATCC 25923/004134	<i>E. Coli</i> ATCC 15922	<i>Bacillus cereus</i> 24/003600	<i>Candida albicans</i> 7/003838	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853/004135
I	8	8	11	9	6
II	9	8	12	7	6
III	7	6	15	7	6
IV	7	6	15	6	6
V	6	8	10	10	6
VI	7	6	10	6	6
VII	7	6	15	14	6
VIII	6	6	13	7	6
IX	7	6	8	7	6
X	6	6	12	12	6
XI	7	6	6	7	6
XII	6	6	6	6	6
XIII	7	6	15	8	6
XIV	6	14	20	18	6
XV	10	6	9	6	9
XVI	18	10	25	18	6
XVII	15	10	20	16	6
XVIII	16	11	20	16	6
XIX	6	8	10	6	6

Таблица 3  
Результаты определения МПК, мг/мл

Соединение	<i>S. aureus</i> ATCC 25923 / 004134	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Bacillus cereus</i> 24 / 003600	<i>Candida albicans</i> 7 / 003838	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 / 004135
XVI	1,25	10,0	5,0	10,0	> 10,0
XVII	5,0	10,0	5,0	10,0	> 10,0
XVIII	10,0	10,0	10,0	10,0	> 10,0

гидро-11H-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-тиона (XVIII). Из них выделялось 6-хлорметилиден-производное, которое оказалось активным как в отношении грамположительных бактерий *S. aureus* и дрожжеподобных грибов *C. albicans*, так и грамотрицательных *B. cereus*, что подтвердилось определением МПК изученных соединений. Выявлена определенная зависимость противомикробной активности от структуры исследованных соединений, что указывает на перспективность поиска более активных веществ в этом ряду.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Х. М. Шахидоятов, Б. Ж. Элмурадов, *Химия природ. соедин.*, № 5, 677 – 695 (2014).
2. Б. Ж. Элмурадов, А. Ш. Абдуразаков, Х. М. Шахидоятов, *Химия природ. соедин.*, № 4, 383 – 386 (2008).
3. Х. М. Шахидоятов, З. У. Самаров, З. М. Халимова, Р. Я. Окманов, *Химия природ. соедин.*, № 4, 387 – 393 (2008).
4. А. Ш. Абдуразаков, Б. Ж. Элмурадов, Х. М. Шахидоятов, *Химия природ. соедин.*, № 3, 342 – 347 (2009).

5. Т. Ф. Ибрагимов, Н. С. Мухамедов, Х. М. Шахидоятов, *Химия природ. соедин.*, № 4, 503 – 504 (2010).
6. Б. Ж. Элмурадов, Х. А. Бозоров, Х. М. Шахидоятов, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 11, 1717 – 1724 (2010).
7. А. О. Насруллаев, Б. Ж. Элмурадов, Ч. Э. Махмадиярова и др., *Химия и хим. технол.*, № 2, 30 – 34 (2011).
8. А. О. Насруллаев, Ж. Э. Турдибаев, Б. Ж. Элмурадов и др., *Химия природ. соедин.*, № 4, 573 – 577 (2012).
9. Х. М. Шахидоятов, А. Ирисбаев, Л. М. Юн и др., *Химия гетероцикл. соедин.*, 1564 (1976).
10. Х. М. Шахидоятов, *Дис. ... докт. хим. наук*, Москва (1983).
11. *Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным средствам. Методические рекомендации*, МУК 4.2. 1890-04, Москва (2004).
12. *Performans Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*, Approved Standard — Eleventh Edition, M02-A11, CLSI, 32 (1), (2012).
13. *Performans Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, Twenty-Second Informational Supplement M100-S22, CLSI, 32 (3), (2012).

Поступила 11.09.14

## SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF TRICYCLIC QUINASOLINES

A. O. Nasrullaev<sup>1</sup>, Zh. I. Islamova<sup>1</sup>, B. Zh. Elmuradov<sup>1</sup>, A. M. Bektemirov<sup>2</sup>, S. O. Osipova<sup>2</sup>, Zh. A. Khushbaktova<sup>1\*</sup>, V. N. Syrov<sup>1</sup>, and Kh. M. Shakhidoyatov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup> Research Institute of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases, Ministry of Public Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

\* e-mail: zainab@icps.org.uz

We have synthesized deoxyvasicinthione (III) and mackinazolinthione (6,7,8,9-tetrahydro-11H-pyrido[2, 1-*b*]quinazoline-11-thione, IV). Condensation of these compounds with aromatic and heterocyclic aldehydes proceeds via alpha-methylene group CH<sub>2</sub> – 3 (III) or CH<sub>2</sub> – 6 (IV). Depending on the reaction conditions, either 3- and 6-arylidene derivatives (V – XIII) or 6-hydroxymethylaryl derivatives (XV) are formed. 6-Hydroxymethylaryl derivative XV was synthesized by formylation of compound IV. In addition, 6-chloro-, hydroseleno-, and anilinomethylidene-mackinazolinthiones (XVI – XIX) were synthesized and their antimicrobial activity was studied with respect to *S. aureus*, *E. coli*, *Bacillus cereus*, *Candida albicans*, and *Pseudomonas aeruginosa* strains.

**Keywords:** deoxyvasicinthione; mackinazolinthione; mack-6-hydroxymethylaryl derivative; condensation with aldehydes; Vilsmeier – Haack reagent; nucleophilic substitution; 6-hydroxy, hydroseleno-, chloro-, anilinomethylidene derivatives; antimicrobial activity.