

И. С. Ортиков¹, Ж. Э. Турдибаев¹, Ж. И. Исламова¹, Б. Ж. Элмуратов¹,
А. Ш. Абдуразаков¹, А. М. Бектемиров², С. О. Осипова², З. А. Хушбактова¹,
В. Н. Сыров¹, Х. М. Шахидоятов¹

ПОИСК БАКТЕРИЦИДОВ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ДЕЗОКСИВАЗИЦИНОНА, МАКИНАЗОЛИНОНА И ТИЕНОПИРИМИДИНОНОВ

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

² НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз, Узбекистан, Ташкент.

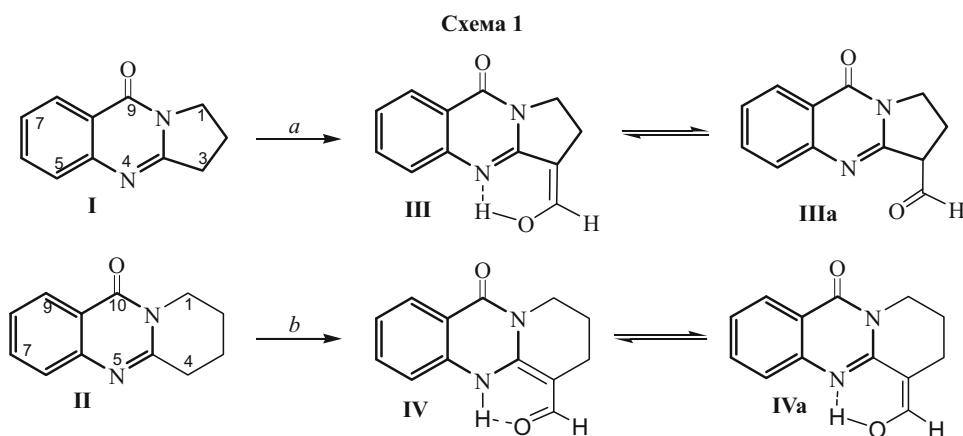
Осуществлен синтез арилиден- и арилгидроксиметилпроизводных 1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-она и 2,3,4,10-тетрагидро-1*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-10-она. Из аминопроизводных синтезированы основания Шиффа. Получены гидроксиметилиденпроизводные и ариламинотетрагидро-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-оны и 2,3,4,10-тетрагидро-1*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-10-оны. Изучена антимикробная активность синтезированных соединений против *S. aureus*, *E. coli*, *Bacillus cereus*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*. Показана перспективность поиска бактерицидов в этом ряду.

Ключевые слова: дезоксибазацинон; макиназолин; конденсация; ароматические альдегиды; реакция Вильсмейера — Хаака; нуклеофильное замещение; арилиден-; арилгидроксиметил-; -ариламинотетрагидропроизводные; противомикробное действие.

Конденсацией дезоксибазацинона (1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-она, **I**), макиназолинона (2,3,4,10-тетрагидро-1*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-10-она, **II**) и их производных с ароматическими альдегидами осуществлен синтез 3- и 4-арилиден- (**XVII** – **XIX**) или 3- (и 4-) -арил-, 3- (и 4)-гидроксиметилпроизводных (**XXI**, **XXIII**). Показано, что в случае 7-амино-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-она (**XXIV**) и 8-амино-2,3,4,10-тетрагидро-1*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-10-она (**XXV**) реакция идет по аминогруппе с образованием соответствующих оснований Шиффа. Взаимодействием дезоксибазацинона и макиназолинона с этил(пропил)формиатом или реагентом Вильсмейера — Хаака получены 3-гидроксиметилиден- (**III**) и 4-формил- (**IV**) производные, которые превращаются в 3-ариламинотетрагидро-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-оны (**VI** – **XI**) и 4-ариламинотетрагидро-2,3,4,10-тетрагидро-1*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-10-оны (**XII** – **XV**) под действием ароматических аминов. Изучена противомикробная активность синтезированных соединений в отношении *S. aureus*, *E. coli*, *Bacillus cereus*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*.

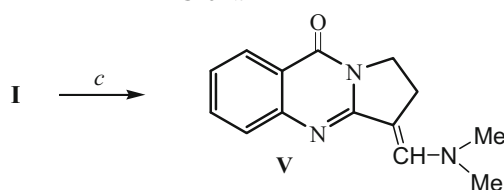
Поиск биологически активных веществ в ряду алкалоидов хиназолинового ряда — дезоксибазацинона (1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-она, **I**), макиназолинона (2,3,4,10-тетрагидро-1*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-10-она, **II**), их производных и гомологов представляет несомненный интерес, поскольку среди них выявлены препараты, обладающие широким спектром биологического действия [1 – 7]. В данной работе приводятся данные по синтезу метилиденпроизводных алкалоидов **I**, **II**, содержащих у метиленовой группы в α -положении фрагменты аминов, ароматическое кольцо, их различные производные и гомологи.

Формилирование **I** с этил- или пропилформиатами в присутствии металлического натрия (*a*) [8] и 2,3,4,10-тетрагидро-1*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-10-она (**II**) реагентом Вильсмейера – Хаака (*b*) приводит к образованию их 3-гидроксиметилиден- (**III**) и 4-формилпроизводных (**IV**) соответственно (схема 1) [9].



Реагенты и условия: *a*) HCOOR, Na, 0 °C (1 ч), 20 °C (12 ч); *b*) 1) ДМФА, POCl₃, 0 °C (1 ч), 95 – 98 °C (2 ч); 2) AcONa/H₂O.

Схема 2



Реагенты и условия (с): 1) ДМФА, POCl_3 , 0°C , 1 ч; $95 - 98^\circ\text{C}$, 2 ч; 2) NH_4OH

Гидроксиметилиденпроизводные могут находиться как в виде енольной формы **III**, **IVa**, так и в альдегидной форме **IIIa**, **IV** [10, 11]. Устойчивость енольной формы соединений **III**, **IVa** обусловлена возможностью образования внутримолекулярной водородной связи с участием атома азота N-1 и водорода гидроксильной группы.

Взаимодействие алкалоида **I** с реагентом Вильсмейера — Хаака с последующей обработкой водным раствором аммиака дает 3-диметиламинометилиден-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-он (**V**) (схема 2) [9].

Мы изучили реакции нуклеофильного замещения соединений **III**, **IV** и **IVa** с ароматическими аминами (*o*-, *n*-аминофенолы, *o*-, *n*-фенилендиамины, *o*-, *m*-, *n*-аминобензойные кислоты). В результате синтезированы соответствующие 3-ариламинометилиден-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-оны (**VI** – **XI**), 4-ариламинометилиден-2,3,4,10-тетрагидро-1*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-10-оны (**XII** – **XV**) или 4-арилиминометилиденное производное (**XVI**) (схема 3) [8].

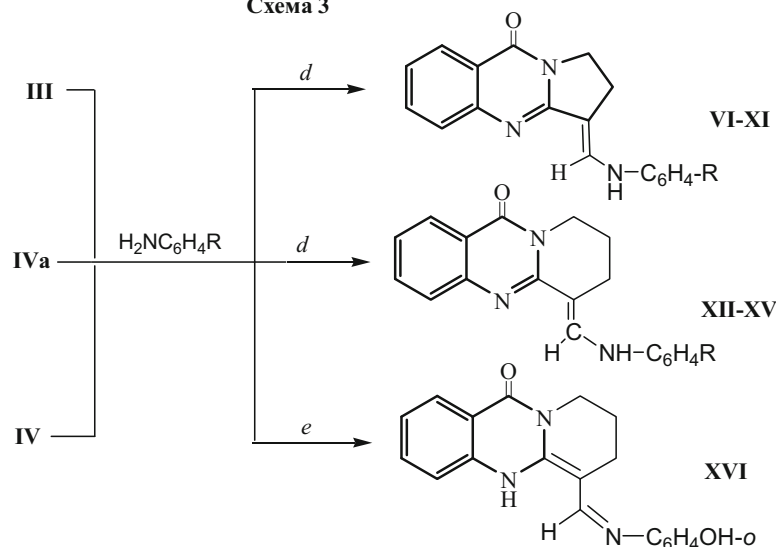
Конденсация алкалоидов **I**, **II** и 6-нитро-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-она (**XXII**) с ароматическими и гетероциклическими альдегидами идет в 2 направлениях с образованием их 3-(или 4-)-арилиден(фурфурилиден)- (**XVII** – **XIX**) или 3-(или 4-)-арилгидроксиметилпроизводных (**XXI**, **XXIII**). Восстановление нитрогруппы соединения **XIX** боргидридом натрия в соотношении реагентов **XIX** — NaBH_4 1:10 дает **XX** (схема 4) [12 – 17].

Путь образования 3-(или 4-)-арилиден(фурфурилиден)- (**XVII** – **XIX**) реализуется в случае проведения конденсации в растворе ледяной уксусной кислоты при кипячении эквимольных количеств исходных реагентов (пути *f*, *j*) или в присутствии щелочных катализаторов (путь *g*, **XVIII**) (схема 4) [12 – 15]. Альдегиды, имеющие электроакцепторные заместители (*m*-, *n*-нитробензальдегиды) реагируют с соединениями **II**, **XXII** в щелочном растворе этанола по пути *h* и с хорошими выходами дают 3-(или 4-)-арилгидроксиметилпроизводные (**XXI**, **XXIII**) [16, 17].

При наличии аминогруппы в положении 7 (**XXIV**) или в положении 8 (**XXV**) ароматического кольца реакция идет с образованием соответствующих оснований Шиффа (**XXVI**, **XXVII**) (схема 5) [15].

Нами также осуществлен синтез бициклических тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-онов (**XXIX** – **XXXI**) по следующей схеме: конденсация этилового эфира 3,4-диметил-2-аминотиофенкарбоновой кислоты **XXVIII** с формамидом, мочевиной и тиомочевиной, соответственно (схема 6) [18, 19].

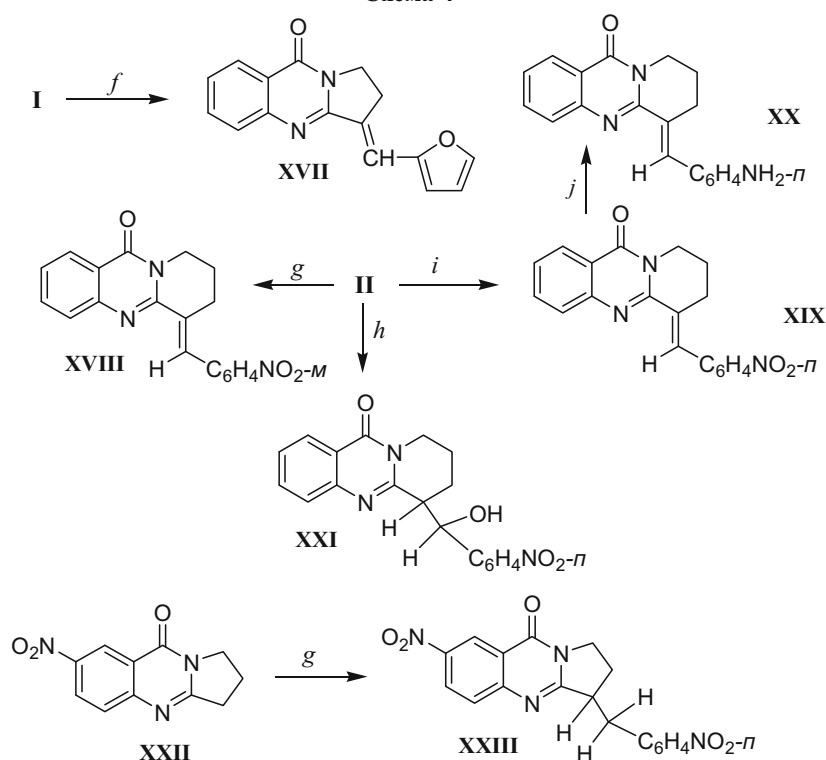
Схема 3



VI: R = OH-*o*; **VII**: R = OH-*n*; **VIII**: R = NH₂-*o*; **IX**: R = NH₂-*n*; **X**: R = COOH-*m*; **XI**: R = COOH-*n*; **XII**: R = OH-*o*; **XIII**: R = OH-*n*; **XIV**: R = COOH-*m*; **XV**: R = COOH-*n*.

Реагенты и условия: *d*) $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{R}$, CH_3OH , $60 - 65^\circ\text{C}$, 3 – 6 ч; *e*) $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{OH-}o$, CHCl_3 , $60 - 65^\circ\text{C}$, 3 – 4 ч.

Схема 4



Реагенты и условия: f) фурфурол, AcOH, 117 °С, 2 – 4 ч;
 g) *m*-O₂N-C₆H₄-CHO, EtOH, NaOH, 20 – 25 °С, 2 недели;
 h) *n*-O₂N-C₆H₄-CHO, EtOH, NaOH, 80 °С, 1 ч;
 i) *n*-O₂N-C₆H₄-CHO, AcOH, 117 °С, 3 ч;
 j) NaBH₄, EtOH, 78 °С, 7 ч.

Метильная группа при С-5 5,6-диметилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-она (XXIX) под действием нитрующей смеси подвергается ароматическому ипсо-замещению с образованием 5-нитро-6-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-она (XXXII) (схема 7) [20].

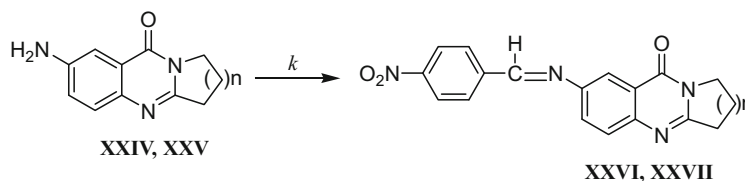
Экспериментальная химическая часть

Масс-спектры снимали на приборе MS-30 (Kratos), ИК-спектры — на спектрометре ИК-Фурье Система 2000 в таблетках с KBr, ЯМР ¹H спектры — на приборе Unity 400+ (рабочая частота 400 МГц, внутренний стандарт ГМДС, шкала δ) в растворах CD₃COOD, CDCl₃, DMSO-*d*₆. Чистоту продуктов и ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil (Россия) и Whatman® UV-254 (Германия).

1,2,3,9-Тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-он (I) и 2,3,4,10-тетрагидро-1*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-10-он (II) получали согласно [9, 21]. Синтез 3-гидроксиметилден-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-она (III) и 4-формил-2,3,4,10-тетрагидро-1*H*-пиридо [2,1-*b*]хиназолин-10-она (IV) осуществлен по [8, 9], а соединения V — по методу [9].

3-Гидроксиметилден-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-он (III). Смесь 1,0 г (5 ммоль) I в 5 мл этилформиата охлаждают до 0 °С и при перемешивании порциями прибавляют 0,23 г (10 ммоль) металлического натрия в течение 30 мин. Реакционную смесь оставляют при комнатной температуре на ночь, затем разлагают измельченным льдом. Экстрагируют хлороформом (2 × 30 мл), экстракт сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняют и остаток перекристаллизовывают из ацетона. Получают 0,8 г (70 %) соединения III, *R*_f 0,48 (хлороформ — метанол 10:1), *T*_{пл} 206 – 208 °С, которая соответствует литературным данным (206 – 208 °С, [10]). ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3429 (OH), 1681 (C=O), 1618 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., J/Гц): 10,6

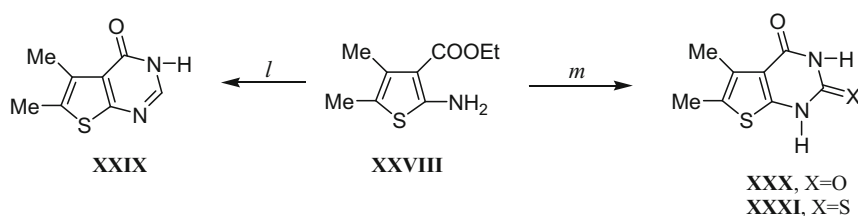
Схема 5



XXIV, XXVI: *n* = 1; XXV, XXVII: *n* = 2

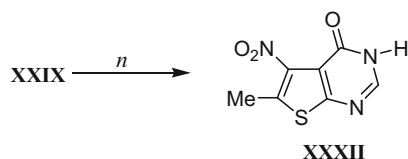
Реагенты и условия: k) *n*-O₂N-C₆H₄-CHO, пиридин, 5 – 6 °С, 3 – 5 недель

Схема 6



Реагенты и условия: *l*) формамид, 140 – 150 °С, 6 ч;
m) 1) мочеви́на, 180 – 200 °С, 3 – 5 ч; 2) тиомочеви́на, 210 – 230 °С, 3 – 7 ч.

Схема 7



Реагенты и условия: *n*) HNO₃ + H₂SO₄, 40 – 50 °С, 5 ч.

(с, 1H, OH), 7,96 (д, 1H, J 7,8, H-8), 7,63 (тд, 1H, J 8,6, J 1,9, H-6), 7,41 (д, 1H, J 7,5, H-5), 7,26 (т, 1H, J 7,5, H-7), 3,97 (т, 2H, J 7,5, H-1), 2,71 (т, 2H, J 6,7, H-2). Масс-спектр (*m/z*, %): 214 ([M]⁺, 52), 196 ([M-OH]⁺, 2,2), 185 (100), 130 (16,3), 77 (50).

4-Формил-2,3,4,10-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-10-он (IV). К охлажденному на ледяной бане 0,68 мл (8,25 ммоль) свежеперегнанному диметилформамиду (ДМФА) по каплям прибавляют 0,8 мл (8,25 ммоль) оксихлорида фосфора, перемешивают 15 мин, по порциям прибавляют 0,5 г (2,5 ммоль) II. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре и оставляют на ночь. Реакционную смесь нагревают на водяной бане в течение 2 ч при 95 – 98 °С и после охлаждения до комнатной температуры обрабатывают насыщенным раствором ацетата натрия до pH 7. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и получают 0,51 г (90 %) продукта реакции IV с $T_{\text{пл}}$ 199 – 201 °С (ацетон). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 1694, 1675 (C=O), 1630 (C=N). Молекулярная масса 228 (масс-спектрометрически).

3-Диметиламинометилен-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-он (V). К раствору 19,3 г (0,27 моль) свежеперегнанного безводного ДМФА, охлажденного льдом (водяная баня), при энергичном перемешивании механической мешалкой прибавляют по каплям 16,7 г (0,12 моль) оксихлорида фосфора, затем по порциям прибавляют 10 г (0,054 моль) соединения I. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при комнатной температуре и оставляют на ночь; затем смесь нагревают 2 ч на водяной бане (95 – 98 °С), охлаждают, разлагают водой и подщелачивают 25 % водный раствором аммиака, выпавший коричневый осадок отфильтровывают и промывают водой. Получают 10,1 г (78 %) продукта реакции с $T_{\text{пл}} = 177 – 179$ °С (ацетон). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 2976 (CH₃), 1665 (C=O), 1575 (C=N), 1480 (C-N). Молекулярная масса 241 (масс-спектрометрически).

Общая методика реакции нуклеофильного замещения соединений III и IV. Синтез аминометиленпроизводных VI – XVI [8, 22]. Смесь 1 ммоль соединения III или IV и 1,1 ммоль ароматического амина в метаноле (или в хлороформе) нагревают при 60 – 65 °С в течение 3 – 6 ч. По окончании реакции реакцию смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и сушат. После перекристаллизации из соответствующего растворителя получают VI – XVI.

3-(*o*-Гидроксифениламино)метилен-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-он (VI). Из 0,21 г (1 ммоль) соединения III и 0,11 г (1 ммоль) *o*-аминофенола получают 0,25 г (80 %) продукта реакции VI с $T_{\text{пл}}$ 279 – 281 °С (водный ДМФА), R_f 0,73 (хлороформ — метанол, 10:1). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3136 (OH), 3092 (NH), 1666 (C=O), 1577 (C=N), 1466 (C-N). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J/Гц): 10,97 (с, 1H, OH), 8,18 (д, 1H, J 14,2, NH), 7,85 (д, 1H, J 7,8, H-8), 7,77 (д, 1H, J 14,2, =CH), 7,47 (т, 1H, J 8,1, H-6), 7,16 (т, 1H, J 7,8, H-4'), 7,08 (д, 1H, J 8,1, H-5), 6,80 (д, 1H, J 7,8, H-3'), 6,71 (т, 1H, J 7,8, H-7), 6,60 (т, 1H, J 7,8, H-5''), 6,58 (д, 1H, J 7,8, H-6'), 4,11 (т, 2H, J 7,8, H-1), 2,80 (т, 2H, J 7,8, H-2). Масс-спектр (*m/z*, %): 305 ([M]⁺, 90), 288 ([M-OH]⁺, 28), 212 ([M-C₆H₄-COOH]⁺, 7,6), 197 ([M-NH-C₆H₄-OH]⁺, 33), 186 (100), 185 (98), 159 (8), 145 (3,5), 144 (10), 130 (7).

3-(*n*-Гидроксифениламино)метилен-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-он (VII). По вышеописанному методу из 0,214 г (1 ммоль) III и 0,11 г (1 ммоль) *n*-аминофенола получают 0,24 г (79 %) соединения VII с $T_{\text{пл}}$ 290 – 292 °С (метанол), R_f 0,53 (хлороформ — метанол 10:1). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3333 (OH), 3256 (NH), 1650 (C=O), 1574 (C=N), 1466 (C-N). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J/Гц): 8,07 (д, 1H, J 14,1, NH), 8,02 (д, 1H, J 14,1, =CH), 7,84 (д, 1H, J 7,7, H-8), 7,46 (т, 1H, J 8,4, H-6), 7,15 (т, 1H, J 7,7, H-7), 7,06 (д, 1H, J 8,4, H-5), 6,7 (д, 2H, J 9,0, H-2',6'), 6,61 (д, 2H, J 9,0, H-3',5'), 4,09 (т, 2H, J 8,2, H-1), 2,75 (т, 2H, J 8,2, H-2).

3-(*o*-Фенилендиамино)метилен-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-он (VIII). Из 1,0 г (4,67 ммоль) III и 0,5 г (4,67 ммоль) *o*-фенилендиамина получают 0,98 г (74 %) VIII с $T_{\text{пл}}$ 162 – 163 °С, R_f 0,81 (хлороформ — метанол, 10:1).

ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3150 (NH_2), 1672 ($\text{C}=\text{O}$), 1555 ($\text{C}=\text{N}$), 1473 ($\text{C}-\text{N}$). Масс-спектр (m/z , %): 304 ($[\text{M}]^+$, 58,6), 288 ($[\text{M}-\text{NH}_2]^+$, 9), 212 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2]^+$, 7), 197 ($[\text{M}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2]^+$, 14), 185 (100), 147 (27,6), 76 (40).

3-(*n*-Фенилендиамино)метилен-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-он (IX). Аналогично вышеописанному методу из 0,214 г (1 ммоль) III и 0,108 г (1 ммоль) *n*-фенилендиамина получают 0,24 г (80 %) соединения IX с $T_{\text{пл}}$ 220 – 222 °С, R_f 0,45 (хлороформ — метанол, 10:1). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3164 (NH_2), 1664 ($\text{C}=\text{O}$), 1546 ($\text{C}=\text{N}$), 1469 ($\text{C}-\text{N}$). Масс-спектр (m/z , %): 304 ($[\text{M}]^+$, 38), 200 (76), 185 ($[\text{M}-\text{CHNH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2]^+$, 14), 144 (75), 136 (95), 108 (100), 79 (20).

3-(*m*-Карбоксифениламино)метилен-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-он (X). Аналогично вышеописанному методу из 0,43 г (2 ммоль) III и 0,27 г (2 ммоль) *m*-аминобензойной кислоты получают 0,39 г (64 %) соединения X с $T_{\text{пл}}$ 288 °С (с разл.) (ДМФА), R_f 0,29 (хлороформ — метанол, 5:1). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3406 (О-Н), 3244 (N-Н), 1697, 1677 ($\text{C}=\text{O}$), 1555 ($\text{C}=\text{N}$), 1480 ($\text{C}-\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 8,29 (уш.д, 1H, J 13,9, NH), 8,13 (уш.д, 1H, J 13,9, =CH), 7,88 (д, 1H, J 8,0, H-8), 7,62 (уш.д, 2H, J 8,3, H-4',6'), 7,51 (д, 1H, J 8,0, H-6), 7,21 (д, 1H, J 8,0, H-2'), 7,17 (т, 1H, J 8,0, H-5'), 7,09 (уш.д, 2H, J 8,0, H-5,7), 4,13 (т, 2H, J 7,6, H-2), 2,80 (т, 2H, J 7,6, H-1). Масс-спектр (m/z , %): 333 ($[\text{M}]^+$, 100), 332 ($[\text{M}-1]^+$, 49), 288 ($[\text{M}-\text{COOH}]^+$, 3,5), 286 (10,5), 212 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}]^+$, 25), 197 ($[\text{M}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}]^+$, 8), 186 (9), 185 (31), 184 ($[\text{M}-\text{CH}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}]^+$, 5), 172 (4,2), 158 (4), 146 (7), 130 (4).

3-(*n*-Карбоксифениламино)метилен-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-он (XI). По вышеописанному методу из 0,43 г (2 ммоль) III, 0,27 г (2 ммоль) *n*-аминобензойной кислоты получают 0,43 г (65 %) соединения XI с $T_{\text{пл}}$ 334 – 336 °С (диоксан), R_f 0,47 (хлороформ — метанол, 5:1). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3292 (О-Н), 3165 (N-Н), 1715, 1672 ($\text{C}=\text{O}$), 1570 ($\text{C}=\text{N}$), 1474 ($\text{C}-\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 8,26 (уш.д, 1H, J 13,7, NH), 8,13 (уш.д, 1H, J 13,7, =CH), 7,89 (дд, 1H, J 8,1, J 1,1, H-8), 7,78 (уш.д, 2H, J 8,7, H-3',5'), 7,52 (т, 1H, J 8,1, H-7), 7,22 (дд, 1H, J 8,1, J 1,1, H-6), 7,15 (д, 1H, J 8,1, H-5), 6,91 (уш.д, 2H, J 8,7, H-2',6'), 4,14 (т, 2H, J 7,9, H-2), 2,81 (т, 2H, J 7,9, H-1). Масс-спектр (m/z , %): 333 ($[\text{M}]^+$, 100), 332 ($[\text{M}-1]^+$, 49), 288 ($[\text{M}-\text{COOH}]^+$, 17), 212 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}]^+$, 15), 197 ($[\text{M}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}]^+$, 12), 185 (22,4), 184 ($[\text{M}-\text{CH}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}]^+$, 21), 169 (12,6), 144 (3), 131 (6,0).

4-(*o*-Гидроксифениламино)метилен-2,3,4,10-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-10-он (XII). Из 0,228 г (1 ммоль) соединения IV и 0,109 г (1 ммоль) *o*-аминофенола получают 0,248 г (78 %) XII с $T_{\text{пл}}$ 224 – 226 °С (метанол), R_f 0,63 (хлороформ — метанол, 5:1). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3273 (О-Н), 2934 (N-Н), 1639 ($\text{C}=\text{O}$), 1523 ($\text{C}=\text{N}$), 1474 ($\text{C}-\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 10,14 (с, 1H, OH), 7,98 (дд, 1H, J 8,0, J 1,5, H-9), 7,68 (тд, 1H, J 7,1, J 1,5, H-7), 7,63 (д, 1H, J 12,2, =CH), 7,55 (д, 1H, J 7,8, H-3'), 7,27 (м, 2H, H-8,6'), 6,83 (дд, 1H, J 7,1, J 2,1, H-6), 6,73 (м, 2H, H-4'5'), 3,90 (т, 2H, J 5,6, H-1), 2,56 (т, 2H, J 5,6, H-3), 1,88 (м, 2H, H-2). Масс-спектр (m/z , %): 319 ($[\text{M}]^+$, 100), 302 ($[\text{M}-\text{OH}]^+$, 16), 226 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}]^+$, 8,4), 199 ($[\text{M}-\text{CH}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}]^+$, 77), 185 (20), 145 (5), 119 (29).

4-(*n*-Гидроксифениламино)метилен-2,3,4,10-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-10-он (XIII). Из 0,228 г (1 ммоль) IV, 0,109 г (1 ммоль) *n*-аминофенола аналогично вышеописанному способу получают соединения XIII. Выход 0,255 г (80 %), $T_{\text{пл}}$ 240 – 242 °С. R_f = 0,56 (хлороформ — метанол, 5:1). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3231 (О-Н), 2939 (N-Н), 1628 ($\text{C}=\text{O}$), 1523 ($\text{C}=\text{N}$), 1474 ($\text{C}-\text{N}$). Масс-спектр (m/z , %): 319 ($[\text{M}]^+$, 100), 302 ($[\text{M}-\text{OH}]^+$, 7), 226 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}]^+$, 8,2), 199 (16,8), 184 (6,3), 119 (14).

4-(*m*-Карбоксифениламино)метилен-2,3,4,10-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-10-он (XIV). Аналогично вышеописанному способу из 0,228 г (1 ммоль) IV, 0,137 г (1 ммоль) *m*-аминобензойной кислоты получают 0,232 г (67 %) соединения XIV с $T_{\text{пл}}$ 276 – 278 °С (метанол), R_f = 0,58 (хлороформ — метанол, 5:1). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3450 (О-Н), 2924 (N-Н), 1686 (О-С=О), 1646 ($\text{C}=\text{O}$), 1527 ($\text{C}=\text{N}$), 1474 ($\text{C}-\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 8,15 (д, 1H, J 13,7, NH), 8,02 (д, 1H, J 13,7, =CH), 7,87 (д, 1H, J 8,1, H-9), 7,69 (с, 1H, H-2'), 7,63 (д, 1H, J 7,2, H-6), 7,5 (т, 1H, J 7,5, H-8), 7,12 – 7,20 (м, 4H, H-7,4',5',6'), 3,9 (т, 2H, J 6,0, H-1), 2,33 (т, 2H, J 6,0, H-3), 1,78 (м, 2H, H-2). Масс-спектр (m/z , %): 347 ($[\text{M}]^+$, 100), 330 ($[\text{M}-\text{OH}]^+$, 41), 302 ($[\text{M}-\text{COOH}]^+$, 4,2), 226 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}]^+$, 17,5), 211 ($[\text{M}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}]^+$, 8,4), 199 (16,8), 198 ($[\text{M}-\text{CHNH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}]^+$, 8,4), 185 (7,7), 144 (3,5), 119 (10,5).

4-(*n*-Карбоксифениламино)метилен-2,3,4,10-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-10-он (XV). Из 0,228 г (1 ммоль) IV, 0,137 г (1 ммоль) *n*-аминобензойной кислоты аналогично вышеописанной методике получают 0,235 г (68 %) соединения XV с $T_{\text{пл}}$ 296 – 298 °С (метанол), R_f = 0,61 (хлороформ — метанол, 5:1). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3422 (О-Н), 3053 (N-Н), 1697 (О-С=О), 1636 ($\text{C}=\text{O}$), 1521 ($\text{C}=\text{N}$), 1476 ($\text{C}-\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 10,89 (с, 1H, OH), 8,1 (д, 1H, J 13,6, =CH), 8,05 (д, 1H, J 13,6, NH), 7,89 (д, 1H, J 8,1, H-9), 7,78 (д, 1H, J 8,4, H-3',5'), 7,52 (т, 1H, J 8,1, H-7), 7,21 (т, 1H, J 8,1, H-8), 7,17 (д, 1H, J 8,1, H-6), 6,96 (д, 2H, J 8,4, H-2',6'), 3,91 (т, 2H, J 5,8, H-1), 2,35 (т, 2H, J 6,5, H-3), 1,82 (м, 2H, H-2). Масс-спектр (m/z , %): 347 ($[\text{M}]^+$, 100), 330 ($[\text{M}-\text{OH}]^+$, 39,8), 302 ($[\text{M}-\text{COOH}]^+$, 4,9), 226 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}]^+$, 17,5), 211 ($[\text{M}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}]^+$, 9,1), 199 (17,5), 198 ($[\text{M}-\text{CHNH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}]^+$, 7,7), 185 (8,4), 144 (2,8), 119 (11,2).

4-(*o*-Гидроксифенилимино)метилен-2,3,6,10-тетрагидро-1*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-10-он (XVI).

Смесь 0,228 г (1 ммоль) IV и 0,110 г (1 ммоль) *o*-аминофенола в 8 мл хлороформа кипятят в течение 3 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 0,192 г (60 %) соединения XVI с $T_{\text{пл}}$ 210 – 211 °С (хлороформ), $R_f = 0,60$ (бензол — метанол, 5:1). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3345 (O-H), 3110 (N-H), 1665 (C=O), 1533 (C=N), 1480 (C-N). Молекулярная масса 319 (масс-спектрометрически).

Синтез соединений XVII – XIX осуществляют по методу [15].

3-(Фурфурилен-2)-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-он (XVII). Смесь 0,3 г (1,6 ммоль) алкалоида I, 0,14 мл (0,16 г, 1,7 ммоль) ($\rho = 1,1598 \text{ г/см}^3$) фурфура в 5 мл ледяной уксусной кислоты кипятят в течение 2 – 4 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из водного ДМФА. Получают 0,29 г (70 %) продукта реакции XVII с $T_{\text{пл}}$ 234 °С, $R_f = 0,74$ (бензол — метанол, 5:1). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 8,07 (дд, 1H, J 1,4, J 7,8, H-8), 7,72 (тд, 1H, J 1,4, J 7,08, H-6), 7,61 (д, 1H, J 8,2, H-5), 7,48 (т, 1H, J 5,7, H-7), 7,39 (уш.с, 1H, =CH), 7,37 (д, 1H, J 1,18, H-4'), 6,81 (д, 1H, J 3,55, H-2'), 6,61 (дд, 1H, J 1,65, J 3,31, H-3'), 4,3 (т, 2H, J 7,09, H-1), 3,18 (тд, 2H, J 2,8, J 10,15, H-2).

4-(*m*-Нитро)бензилен-2,3,4,10-тетрагидро-1*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-10-он (XVIII). В 15 мл этилового спирта (96 %) растворяют 12 мг (0,3 ммоль) NaOH, 0,3 г (1,5 ммоль) II и 0,23 г (1,5 ммоль) *m*-нитробензальдегида и реакционную смесь оставляют при комнатной температуре на 2 недели. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством спирта и сушат. Получают 0,2 г (60 %) соединения XVIII с $T_{\text{пл}}$ 161 – 162 °С (бензол), $R_f = 0,71$ (бензол — метанол, 5:1). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 8,27 (д, 1H, J 1,9, H-2'), 8,23 (дд, 1H, J 1,6, J 8,0, H-4'), 8,14 (дд, 1H, J 2,1, J 8,0, H-8), 7,67 – 7,72 (м, 4H, H-5, 5',6'; =CH-), 7,55 (т, 1H, J 8,0, H-6), 7,40 (дт, 1H, J 1,6, J 8,0, H-7), 4,13 (т, 2H, J 5,9, H-1), 2,90 (дт, 2H, J 2,1, J 6,7, H-3), 2,0 (м, 2H, H-2). Масс-спектр (m/z , I, %): 333 ($[\text{M}]^+$, 100), 332 ($[\text{M}-1]^+$, 64), 287 ($[\text{M}-\text{NO}_2]^+$, 11,9), 286 (64), 211 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2]^+$, 5), 199 (6,3), 185 (3,5), 144 (7), 119 (48), 76 (16).

4-(*n*-Нитро)бензилен-2,3,4,10-тетрагидро-1*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-10-он (XIX). Растворяют 1,0 г (5 ммоль) II в 10 мл ледяной уксусной кислоте, прибавляют 0,8 г (5,3 ммоль) *n*-нитробензальдегида и кипятят в течение 3 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из этилацетата и получают 1,36 г (82 %) соединения XIX с $T_{\text{пл}}$ 226 – 227 °С, $R_f = 0,91$ (хлороформ — метанол, 15:1). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1717 (C=O), 1607 (C=N), 1541 (C-N), 1509 (NO_2). Спектр ^1H ЯМР (δ , м.д., J/Гц): 8,03 (д, 1H, J 7,7, H-8), 7,98 (д, 2H, J 8,9, H-3',5'), 7,67 (т, 1H, J 8,4, H-6), 7,61 (с, 1H, =CH), 7,44 (д, 1H, J 8,4, H-5), 7,42 (т, 1H, J 7,4, H-7), 7,34 (д, 2H, J 8,9, H-2',6'), 3,95 (т, 2H, J 5,7, H-1), 2,71 (тд, 2H, J 1,5, J 6,6, H-3), 1,87 (м, 2H, H-2).

4-(*n*-Амино)бензилен-2,3,4,10-тетрагидро-1*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-10-он (XX). Смесь 0,1 г (0,3 ммоль) XIX, 0,114 г (3 ммоль) боргидрида натрия в 20 мл этанола кипятят в течение 7 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из водного ДМФА и получают 0,085 г (93,4 %) соединения XX с $T_{\text{пл}}$ 289 – 290 °С, $R_f = 0,94$ (бензол — метанол, 5:1). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3150 (N-H), 1660 (C=O), 1576 (C=N), 1510 (C-N). Спектр ^1H ЯМР (δ , м.д., J/Гц): 7,87 (д, 1H, J 7,9, H-8), 7,71 (д, 2H, J 7,5, H-3',5'), 7,44 (т, 1H, J 7,5, H-6), 7,35 (с, 1H, =CH), 7,29 (д, 1H, J 7,5, H-5), 7,15 (т, 1H, J 7,9, H-7), 6,94 (д, 2H, J 7,5, H-2',6'), 3,68 (т, 2H, J 6,6, H-1), 2,56 (тд, 2H, J 1,3, J 6,8, H-3), 1,75 (м, 2H, H-2).

4-[(*n*-Нитрофенил)гидроксиметил]-2,3,4,10-тетрагидро-1*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-10-он (XXI). В 15 мл этилового спирта (96 %) растворяют 20 мг (0,5 ммоль) NaOH, 0,5 г (2,5 ммоль) II и 0,38 г (2,5 ммоль) *n*-нитробензальдегида; реакционную смесь кипятят 1 ч. Отгоняют спирт и остаток перекристаллизовывают из этилацетата, получают 0,55 г (62,5 %) соединения XXI с $T_{\text{пл}}$ 171 – 172 °С, $R_f = 0,78$ (бензол — метанол, 5:1). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 8,37 (дд, 1H, J 1,3, J 7,8, H-8), 7,99 (д, 2H, J 8,6, H-3',5'), 7,34 (д, 1H, J 7,8, H-5), 7,19 (дт, 1H, J 1,3, J 7,8, H-6), 7,0 (т, 1H, J 7,8, H-7), 6,97 (д, 2H, J 8,6, H-2',6'), 5,39 (т, 2H, J 3,2, OH), 4,11 (д, 1H, J 4,3, (OH)CH), 3,94 (м, 1H, 4-CH), 2,87 (м, 1H, H_a-1), 2,13 (м, 1H, H_b-1), 1,1 (м, 1H, H_a-3), 0,86 (м, 2H, H-2), 0,7 (м, 1H, H_b-3). Масс-спектр (m/z , I, %): 351 ($[\text{M}]^+$, 3,5), 333 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 6,3), 302 (1,4), 201 (20,3), 200 (100), 199 (49), 185 (31,5), 173 (14), 144 (8,4), 119 (21), 104 (17,5), 76 (31,5).

7-Нитро-3-[(*n*-нитрофенил)гидроксиметил]-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-он (XXIII).

Аналогично вышеописанному методу из 0,231 г (1,0 ммоль) 7-нитро-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-она (XXII), 0,151 г (1,0 ммоль) *n*-нитробензальдегида, 0,008 г (0,2 ммоль) NaOH получают 0,4 г (83 %) соединения XXIII с $T_{\text{пл}}$ 224 – 225 °С, $R_f = 0,9$ (бензол — метанол, 3:1). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3455 (O-H), 1670 (C=O), 1540 (C=N), 1475 (C-N). Молекулярная масса 382 (масс-спектрометрически).

7-[*N*-(*n*-Нитробензилен)имино]-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-он (XXVI).

В 5 мл пиридина растворяют 0,1 г (0,5 ммоль) 7-амино-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-она (XXIV) и 79 мг (0,52 ммоль) *n*-нитробензальдегида. Реакционную смесь оставляют при 5 – 6 °С в течение 5 недель. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают несколько раз циклогексаном и сушат. Получают 80 мг (48 %) продукта реакции XXVI с $T_{\text{пл}}$ 258 – 260 °С, $R_f = 0,74$ (бензол — метанол, 3:1). Спектр ^1H ЯМР (δ , м.д., J/Гц): 8,93 (с, 1H, H-12), 8,33 (д, 2H, J 8,7, H-3',5'), 8,19 (д, 2H, J 8,7, H-2',6'), 7,98 (д, 1H, J 2,5, H-8), 7,78 (дд, 1H, J 2,5, J 8,7, H-6), 7,63 (д, 1H, J 8,7, H-5), 4,03 (т, 2H, J 7,2, H-1), 3,05 (т, 2H, J 8,1, H-3), 2,13 (м, 2H, H-12). Масс-спектр (m/z , %): 334 ($[\text{M}]^+$, 93), 304 ($[\text{M}-\text{NO}]^+$, 100), 303 (66,2), 288 ($[\text{M}-\text{NO}_2]^+$, 12,4), 287 (29), 212 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2]^+$, 2,0), 185 ($[\text{M}-\text{N}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2]^+$, 11), 157 (4,8), 143 (2), 131 (5,5), 118 (18,6), 101 (14,5).

8-[N-(*n*-Нитробензильден)имино]-2,3,4,10-тетрагидро-1*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-10-он (XXVII). Аналогично вышеприведенному методу из 0,1 г (0,46 ммоль) 8-амино-2,3,4,10-тетрагидро-1*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-10-она (XXV) и 76 мг (0,50 ммоль) *n*-нитробензальдегида получают 85 мг (53 %) продукта реакции XXVII с $T_{\text{пл}} 244 - 245$ °C, $R_f = 0,8$ (бензол — метанол, 3:1). Спектр ^1H ЯМР (δ , м.д., J/Гц): 8,93 (с, 1H, =CH), 8,33 (д, 2H, J 8,8, H-2',6'), 8,20 (д, 2H, J 8,8, H-3',5'), 7,96 (д, 1H, J 2,5, H-9), 7,7 (дд, 1H, J 8,5, J 2,5, H-7), 7,60 (д, 1H, J 8,5, H-6), 3,92 (т, 2H, J 5,6, H-1), 2,87 (т, 2H, J 6,6, H-4), 1,78 – 1,88 (м, 4H, H-2,3).

Синтез соединений XXIX – XXXII осуществляют по методу [19, 20].

5,6-Диметилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (XXIX). Раствор 6 г (0,03 моль) 2-амино-3-этоксикарбонил-4,5-диметилтиофена в 12 мл формамида нагревают на масляной бане при 140 – 150 °C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждают и выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. После перекристаллизации из этанола получают 5,26 г (97 %) соединения XXIX с $T_{\text{пл}} 270$ °C, $R_f = 0,65$ (бензол — метанол, 3:1). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1692 (C=O), 1595 (C=N), 1506 (C-N). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 11,95 (с, 1 H, NH), 7,81 (с, 1H, H-2), 2,48 (с, 3H, 5-CH₃), 2,39 (с, 3H, 6-CH₃). Электроспрей-МС, m/z (%): 181 ([M+H]⁺, 3,1), 148 (13,5), 126 (17,7), 99 (16,7), 65 (100). C₈H₈N₂OS (180,15).

2-Оксо-5,6-диметилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (XXX). Смесь 2 г (10,05 ммоль) 2-амино-3-этоксикарбонил-4,5-диметилтиофена и 4,2 г (70,2 ммоль) мочевины нагревают на песчаной бане при 220 – 230 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают и обрабатывают 5 % NaOH, выпавший осадок отфильтровывают и фильтрат подкисляют 10 % уксусной кислотой. Осадок промывают водой и сушат. Получают 1,8 г (91 %) продукта XXX с $T_{\text{пл}} 350 - 351$ °C (этанол), $R_f = 0,4$ (бензол — ацетон, 3:1). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 2975 (CH₃), 1690, 1665 (C=O), 1584 (C=N), 1495 (C-N).

2-Тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (XXXI). Смесь 2 г (10,05 ммоль) 2-амино-3-этоксикарбонил-4,5-диметилтиофена и 2,28 г (30 ммоль) тиомочевины нагревают на песчаной бане при 200 – 210 °C в течение 2 ч. Смесь охлаждают и обрабатывают 5 % NaOH, выпавший осадок отфильтровывают и фильтрат подкисляют 10 % уксусной кислотой. Осадок промывают водой, сушат и после перекристаллизации из этанола получают 1,6 г (75 %) соединения XXXI с $T_{\text{пл}} 313 - 315$ °C, $R_f = 0,5$ (бензол — ацетон, 3:1). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 2970 (CH₃), 1670 (C=O), 1582 (C=N), 1480 (C-N), 1275 (C=S).

5-Нитро-6-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (XXXII). 2 г (0,011 моль) соединения XXIX растворяют в 5,3 мл конц. H₂SO₄ ($\rho = 1,820$ г/мл) при охлаждении (ледяная баня) и прибавляют нитрующую смесь, состоящую из 2,04 мл HNO₃ ($\rho = 1,360$ г/мл) и 3,53 мл H₂SO₄ ($\rho = 1,820$ г/мл) в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивают при 40 – 50 °C в течение 5 ч и после охлаждения до комнатной температуры разлагают льдом. Осадок отфильтровывают, промывают дистиллированной водой до pH = 7 и сушат. Получают 1,6 г (69,6 %) продукта XXXII с $T_{\text{пл}} 310$ °C (метанол), $R_f = 0,25$ (бензол — метанол, 3:1). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3440 (NH), 1691 (C=O), 1596 (C=N), 1505 (NO₂). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 13,41 (с, 1 H, NH), 8,06 (с, 1H, H-2), 2,97 (с, 3H, 6-CH₃). Электроспрей-МС, m/z (%): 211 ([M]⁺, 2,8), 193 (47), 174 (18), 165 (100), 138 (65), 110 (45), 83 (40). C₇H₆N₂O₃S (211,17).

Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность определяли по чувствительности тест-культур микроорганизмов методом диффузии в агаре [23].

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 МакФарланду и дополнительно разведенную в 10 раз стерильным физиологическим раствором до концентрации 10⁷ микробных тел/мл.

Посев испытуемых штаммов микроорганизмов в концентрации 10⁷ 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 °C 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 микроорганизмов служил посев тест-культур микроорганизмов на среду без исследуемых веществ.

Учет результатов и интерпретация проводились 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.

Результаты и их обсуждение

В процессе изучения противомикробной активности производных алкалоидов **I** и **II** выявлено, что исходное 3-гидроксиметилиденовое производное **III** обладает выраженной активностью в отношении *S. aureus* и *B. cereus* и умеренной — в отношении *E. coli*, *C. albicans* и *P. aeruginosa*. Соединение **IV** обладало только слабо выраженной активностью против *E. coli*, *B. cereus* и *P. aeruginosa*, практически не воздействуя при этом на *S. aureus* и *C. albicans* (таблица). В ряду их метилиденпроизводных (**V** – **XVI**) особо выделялись **XVI** и **V**, которые проявили ярко выраженную антибактериальную активность как в отношении грамположительных (*S. aureus*), так и грамотрицательных бактерий (*B. cereus* и *P. aeruginosa*). Для этих же соединений оказалась характерной и выраженная антимикотическая активность в отношении дрожжеподобных грибов, которая также выявлена и у соединения **XIII**. Соединения **VIII**, **IX**, **XII**, **XIV** обладали умеренной антимикотической активностью.

Арилиден(фурфурилиден) — **I** и **II** (**XVII** – **XXVII**) и тиенопиримидиноны (**XXIX** – **XXXII**) проявили сравнительно слабое противомикробное действие. В отношении *S. aureus* умеренную антибактериальную активность проявили соединения **XXXI** и **XXXII**, остальные оказались малоэффективными. Умеренная активность характерна: против *E. coli* для соединений **XXVII**, **XXX**, **XXXII**; против *B. cereus* — соединения **XXVII**, **XXXI**, **XXXII**; против *P. aeruginosa* — **XXI**, **XXVI**, **XXVII**, **XXXII**. Выраженная активность в отношении *C. albicans* обнаружена у соединений **XXVII**, **XXXI**, умеренное действие проявилось у соединений **XXI**, **XXVI**, **XXX** и **XXXII**. В этом ряду только 5-нитро-6-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (**XXXII**) проявил умеренную противомикробную активность в отношении всех использованных в опыте тест-культур.

Изучение зависимости биологической активности от химической структуры полученных производных **I** и **II** выявило, что при введении в их молекулы остатков аминов происходит увеличение их противомикробной активности, в то время как присутствие арилиден- или арилгидроксиметилиденовых фрагментов, наоборот, снижает активность до минимума.

Противомикробная активность синтезированных соединений (диаметры зон задержки роста тест-штаммов, мм)

Соединение	Тест-штамм				
	1	2	3	4	5
III	21	15	19	10	10
IV	7	13	10	7	14
V	20	12	20	20	16
VI	6	6	7	6	10
VII	6	6	7	16	9
VIII	7	6	7	8	8
IX	6	6	7	6	10
X	6	6	7	6	6
XI	7	6	9	8	9
XII	10	6	7	6	7
XIII	6	6	7	10	7
XIV	10	6	9	6	9
XV	6	6	7	10	7
XVI	32	8	20	30	18
XVII	6	6	6	6	6
XVIII	6	6	6	7	6
XIX	6	6	6	8	6
XX	6	6	6	8	8
XXI	6	6	6	10	10
XXIII	9	6	9	9	6
XXVI	7	6	8	10	10
XXVII	7	11	14	20	12
XXIX	6	6	6	7	6
XXX	8	16	8	14	6
XXXI	12	6	12	18	8
XXXII	12	15	16	12	10

Примечание: **1** — *S. aureus* ATCC 25923/004134; **2** — *E. coli* ATCC 15922; **3** — *Bacillus cereus* 24/003600; **4** — *Candida albicans* 7/003838; **5** — *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853/004135.

Таким образом, проведенные исследования показали, что поиск бактерицидов в ряду метилиденпроизводных **I** и **II** является перспективным направлением и открывает новые возможности для создания методов синтеза антимикробных препаратов широкого спектра действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kh. M. Shakhidoyatov, B. Zh. Elmuradov, *Chem. Nat. Compd.*, **50**(5), 781 – 800 (2014).
2. X. M. Шахидоятов, *Хиназолон-4 и их биологическая активность*, ФАН, Ташкент (1988), сс. 99 – 104.
3. X. M. Шахидоятов, X. Y. Ходжаниязов, *Функционально-замещенные пириимидины*, ФАН, Ташкент (2010), сс. 244 – 250.
4. J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.*, **21**(5), 650 – 658 (2004).
5. I. M. Lagoja, *Chem. Biodiversity*, **2**, 1 – 50 (2005).
6. S. Patil, R. Ojha, G. Kaur, et al., *Nat. Prod. J.*, **3**(1), 30 – 34 (2013).
7. N. Shrivastava, A. Shrivastava, A. Banerjee, M. Nivsakar, *J. Herb. Pharmacother.*, **6**(2), 43 – 49 (2006).
8. Zh. E. Turdibaev, B. Zh. Elmuradov, M. M. Khakimov, Kh. M. Shakhidoyatov, *Chem. Nat. Compd.*, **47**(4), 600 – 603 (2011).
9. Э. О. Орипов, X. M. Шахидоятов, Ч. Ш. Кадыров, Н. Д. Абдуллаев, *Химия гетероцикл. соед.*, № 5, 684 – 691 (1979).
10. Б. Ж. Элмурадов, *Дис. ... канд. хим. наук*, Ташкент (2003).
11. B. Zh. Elmuradov, Kh. M. Shakhidoyatov, *Chem. Nat. Compd.*, **40**(5), 496 – 498 (2004).
12. A. Sh. Abdurazakov, B. Zh. Elmuradov, Zh. E. Turdibaev, Kh. M. Shakhidoyatov, *Chem. Nat. Compd.*, **45**(3), 402 – 407 (2009).
13. A. Sh. Abdurazakov, B. Zh. Elmuradov, I. S. Ortikov, et al., *Chem. Nat. Compd.*, **49**(2), 305 – 309 (2013).
14. B. Zh. Elmuradov, A. Sh. Abdurazakov, Kh. M. Shakhidoyatov, *Chem. Nat. Compd.* **44**(4), 475 – 478 (2008).
15. A. Ш. Абдуразаков, *Дис. ... канд. хим. наук*, Ташкент (2011).
16. B. Zh. Elmuradov, Ch. E. Makhmadiyarova, K. K. Turgunov, et al., *Acta Cryst.*, **E67**, o1680 (2011).
17. Kh. M. Shakhidoyatov, M. Ya. Yamankulov, Ch. Sh. Kadyrov, *Chem. Nat. Compd.*, **13**, 461 – 463 (1977).
18. M. Shodiyev, B. A. Urakov, N. I. Mukarramov, Kh. M. Shakhidoyatov, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **29**(11), 1358 – 1360 (1993).
19. I. S. Ortikov, B. Zh. Elmuradov, Kh. M. Shakhidoyatov, *Am. Chem. Sci. J.*, **4**(6), 774 – 786 (2014).
20. B. Zh. Elmuradov, Kh. A. Vozorov, A. Zh. Kurbanbayeva, et al., *Am. Chem. Sci. J.*, **3**(4), 364 – 377 (2013).
21. X. M. Шахидоятов, A. Ирисбаев, Л. М. Юн, и др., *Химия гетероцикл. соед.*, № 11, 1564 – 1569 (1976).
22. A. O. Nasrullaev, Zh. E. Turdibaev, B. Zh. Elmuradov, et al., *Chem. Nat. Compd.*, **48**(4), 638 – 642 (2012).
23. *Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным средствам. Методические рекомендации*, МУК 4.2.1890 – 04, Москва (2004).

Поступила 23.03.15

SEARCH FOR BACTERICIDES AMONG DERIVATIVES OF DEOXYVASICINONE, MACKINAZOLINONE AND THIENOPYRIMIDINONES

I. S. Ortikov¹, Zh. E. Turdibayev¹, Zh. I. Islamova¹, B. Zh. Elmuradov¹, A. Sh. Abdurazakov¹, A. M. Bektemirov², S. O. Osipova², Z. A. Khushbaktova^{1*}, V. N. Syrov¹, and Kh. M. Shakhidoyatov¹

¹ Yunusov Institute of Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

² 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

A series of arylidene- and aryl-hydroxymethyl derivatives of 1,2,3,9-tetrahydropyrrolo[2,1-*b*]quinazolin-9-one and 2,3,4,10-tetrahydro-1*H*-pyrido[2,1-*b*]quinazolin-10-one have been synthesized. Amino derivatives were used to obtain the corresponding Schiff bases. Hydroxymethylidene derivatives and arylaminomethylidene 1,2,3,9-tetrahydropyrrolo[2,1-*b*]quinazolin-9-ones and 2,3,4,10-tetrahydro-1*H*-pyrido[2,1-*b*]quinazolin-10-ones have been obtained. Antimicrobial activity of the synthesized compounds has been studied against *S. aureus*, *E. coli*, *B. cereus*, *C. albicans*, and *P. aeruginosa* strains. It is concluded that the search for new bactericides in this series of compounds is promising.

Keywords: deoxyvasicinone; mackinazolinone; thienopyrimidinones; condensation; aromatic aldehydes; Vilsmeier – Haack reaction; nucleophilic substitution; arylidene derivatives; arylaminomethylidene derivatives; antimicrobial activity.