

# СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 2,4-ЗАМЕЩЕННЫХ ХИНАЗОЛИНОВ

Туляшева М.А., Каримов А.К., Шахидоятов Х.М.

Ташкентский фармацевтический институт

Институт химии растительных веществ

Ташкент, Узбекистан

**Резюме:** Были проведены ряд синтезов 2,4-замещенных хиनाзолинов и изучено биологическая активность полученных веществ. Результаты исследований показали, что изучаемые 2-Н (метилтио) хиназолин-4-илиденуксусные эфиры обладают ростстимулирующей и фунгицидной активностью.

**Ключевые слова:** 2,4-замещенные хиназолины, синтез, биологическая активность, фунгицид.

# THE SYNTHESIS AND STUDY OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF 2,4-SUBSTITUTED QUINAZOLINES

Tulyasheva M.A., Karimov A.K., Shakhidoyatov Kh.M.

The Tashkent Pharmaceutical Institute

Institute of Chemistry of Plant Substances

Tashkent, Uzbekistan

**Resume:** The number of syntheses of 2,4-substituted quinazolines was performed and its biological activity was investigated. Results of researches demonstrated that investigated 2-N (methylthio) quinazoline-4-ilydeneacetic ethers have growth regulating and fungicide activity.

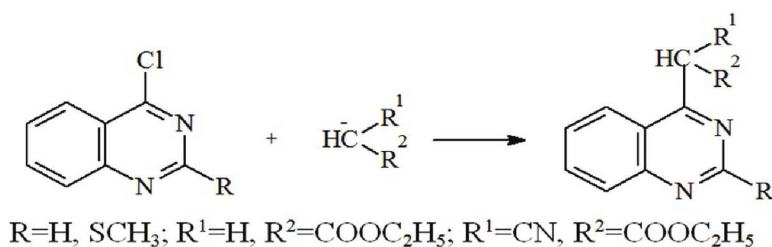
**Key words:** 2,4-substituted quinazolines, synthesis, biological activity, fungicide.

Регуляторы роста растений, гербициды, фунгициды, бактерициды и другие химические препараты играют важную роль в повышении продуктивности сельскохозяйственных культур. Анализ литературных данных показывает, что производные хиназолина обладают широким спектром биологического действия. Среди них найдены препараты, которые применяются в медицинской практике, сельском хозяйстве и др. областях народного хозяйства.

Производные хиназолина были запатентованы в качестве фунгицидов, например, моно(ди)алкиламинометилен-1Н(алкил)хиназолон-4 и 6-йод-2-трет-бутил-3-оксихина-золон-4 [1], предложенный для борьбы с криптогамией. Фунгицидную активность проявляют производные хиназолон-4 с трихлорметилсульфенильной группой, 2-гуанидинохиназолон-4 и др. Среди производных хиназолина найдены вещества, обладающей рострегулирующей активностью. 2-Метил-3-карбоксиметил-6,8-дихлорхиназолон-4 ингибирует рост растений. 6-Йод-1,2,3,9-тетрагидропирроло-(2,1-в)-хиназолон-9 в концентрации  $10^{-4}$  стимулирует рост хлопчатника. В качестве гербицидов, запатентованы тетрагидрохиназолон-4, трифторметил-6,8-дихлорхиназолон-4 и другие замещенные хиназолины.

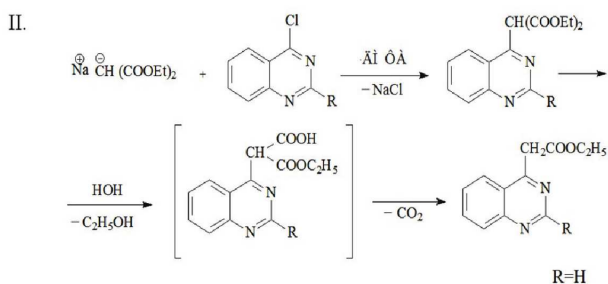
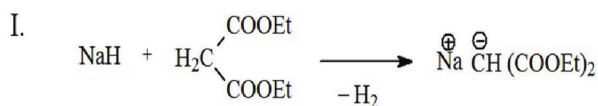
Кроме этого хиназолиновые алкалоиды обладают рядом фармакологических свойств. Среди них найдены вещества, обладающие антихолинэстеразным, спазмолитическим, противосудорожным, седативным, транквилизирующим, мышечно-расслабляющим, антиревматическим, гипотензивным, бронхорасширяющим, желчегонным, диуретическим, антималярийным свойствами, ингибиторы моноаминоксидазы и др. Множество таких препаратов найдены среди производных хиназолина, которые широко применяются в медицине [2,3] и успешно используются в сельском хозяйстве. С целью поиска новых синтетических биологически активных веществ в ряду производных хиназолина нами было проведено ряд синтезов 2,4-замещенных хиназолинов и изучено биологическая активность полученных соединений.

В данной работе приводим полученные нами результаты по синтезу 2-замещенных-3,4-дигидрохиназолин-4-илиденциануксусных и уксусных эфиров. Эти соединения были синтезированы взаимодействием соответствующих 2-замещенных-4-хлорхиназолинов с анионами циануксусного и малонового эфиров.



Реакции нуклеофильного замещение 2-Н(SCH<sub>3</sub>)-4-хлорхиназолинов с циануксусным и малоновыми эфирами проводились в среде диметилформаида, в присутствии катализатора гидроида натрия.

Следует отметить, на примере 4-хлорхиназолина было установлено, что реакции 2-замещенных-4-хлорхиназолинов с анионом малонowego эфира идут аномально, т.е. вместо ожидаемого хиназолин-4-ил-иденмалонowego эфира мы получили этиловый эфир хиназолин-4-ил-иденуксусной кислоты. Образование этого соединения является, по-видимому, результатом гидролиза одной этоксикарбонильной группы и последующего её декарбонилирования. Ход реакции можно представить следующей схемой:

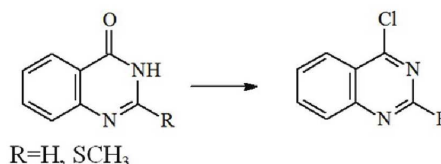


Такой факт, т.е. образование эфиров 2-*R*-хиназолин-4-илиденуксусных кислот вместо ожидаемых малонových эфиров был отмечен в литературе на примере реакции 2-хлорпиримидинов с анионом малонowego эфира. Так, взаимодействие замещенных 2-хлорпиримидинов с Na-малонowym эфиром в ДМФА дает эфиры соответствующих пиримидилуксусных кислот, т.е. при этом вместо соответствующих малонových эфиров образуются уксусные эфиры [4].

Исходные вещества были получены на

основе антрилиловой кислоты путем стадийного синтеза. Конденсацией антрилиловой кислоты с роданидом аммония был получен 2-тиоксохиназолон-4. Алкилирование его с йодистым метилом дает 2-метилтиохиназолон-4. Под действием хлорокиси фосфора в присутствии каталитических количеств диметилформаида он превращается в 2-метилтио-4-хлорхиназолин.

При кипячении антрилиловую кислоту в формаиде был получен хиназолон-4, который в свою очередь подвергался хлорированию в жестких условиях. Хлорирование проводилось в присутствии пятихлористого фосфора в среде хлор окиси фосфора при кипячении в течение трех часов. Таким образом, был получен очередное исходное вещество 4-хлорхиназолин.



Мы провели поиск препаратов среди производных хиназолина. Испытание проводились в лабораторных условиях с чувствительными тест растениями. Выявлено, что 2-метилтиохиназолин-4-илиденуксусный эфир обладает рост регулирующей активностью в концентрации 0,001%, где увеличение длины корня томатов составило 151,3%, а длина стебля 133,5% тогда как на контрольном варианте длина корня составило 98,8%, а длина стебля 102,4%. Биологическая активность наблюдалась так же у 2-Н-хиназолин-4-илиденуксусного эфира, где развитие корневой системы составило 136,2%, а длина стебля 125,0%. Отмечена тенденция воздействия этих форм препаратов и на семена хлопчатника. (Таб.1.)

Изучение фунгицидного действия по первому этапу скрининга на мицелии грибов в чашках Петри показало, что 2-метилтиохиназолин-4-илиденуксусный эфир

**Таблица 1.**  
Изучение рост регулирующей активности  
(Био-тест томаты)

№	Препараты	Концентрация (%)	Длина корня (%)	Длина стебля (%)
1.	Контроль	Вода	98,8	102,4
2.	Эталон "Раслин"	0,01	128,8	122,4
3.	2-метилтиохиназолин-4-илиденуксусный эфир	0,01	100,1	112,7
		0,001	132,3	108,9
		0,0001	151,3	133,5
4.	2-Н-хиназолин-4-илиденуксусный эфир	0,01	136,2	125,0
		0,001	128,7	112,2
		0,0001	76,7	117,6

**Таблица 2.**  
Изучение фунгицидной активности  
(Био-тест семена хлопчатника)  
Активными считаются соединения, подавляющие рост тест гриба на 70-100%

№	Preparation	Подавление тест-грибов	
		Rhizoctonia solani (корневая гниль) (%)	Xanthomonas malvacearum (возбудитель гоммоза) (%)
1.	Контроль	100	100
2.	Бронотак	81,0	86,0
3.	2-метилтиохиназолин-4-илиденуксусный эфир	<b>75,0</b>	24,0
4.	2-Н-хиназолин-4-илиденуксусный эфир	18,2	<b>72,0</b>

обладает наиболее высокой активностью по отношению возбудителей корневой гнили. Ингибирование роста патогенных грибов *Rhizoctonia solani* составило 75%. Активность 2-Н-хиназолин-4-илиденуксусного эфира по отношению тест-гриба *Xanthomonas malvacearum* (возбудитель гоммоза хлопчатника) составила 72%. (Таб. 2.)

Таким образом, Результаты лабораторных исследований, как приведены в таблицах 1 и 2, показали, что изучаемые 2-Н(метилтио)хиназолин-4-илиденуксусные эфиры обладают ростстимулирующей и фунгицидной активностью.

Работа в этом направлении продолжается.

**Экспериментальная часть**

УФ-спектры полученных соединений измерялись на приборе Lambda 16 (Perkin-Elmer) в кварцевых кюветках с толщиной поглощающего слоя  $l=1$  см при концентрации растворов  $3.3 \cdot 10^{-5}$ ,  $4.3 \cdot 10^{-5}$  М. ИК спектры сняты на спектрометре

FTIR-System 2000 (Perkin-Elmer) в таблетках KBr. Условия снятия спектров ЯМР  $^1\text{H}$  аналогичны описанным в работе [5].

2-Н-хиназолин-4-илиденуксусный эфир. Смесь 12 мл абсолютного диметилформамида, 0,9 мл (0,0056 моль) малонового эфира и 0,14 г (0,0056 моль) гидрида натрия перемешивали при комнатной температуре в течение 20-30 мин. После растворения гидрида натрия в реакционную смесь добавляли 0,93 г (0,0056 моль) 4-хлорхиназолина. Реакцию проводили в течение 8 часов на масляной бане при 115-120°C. После охлаждения в реакционную смесь добавляли воду и выпавшие кристаллы отфильтровали. Перекристаллизовали из петролейного эфира. Выход этилового эфира хиназолин-4-илиденуксусной кислоты 0,65 г (40%).

Т.пл.=114-115°C.  $R_f=0,28$ .

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ), d, м.д. (Varian Inova-400 (400 МГц)): 12,42(1H, уш.с.  $\text{N}^3\text{H}$ ), 7,86

(1H, уш.с. H<sub>2</sub>), 7,74 (1H, д.д., J=8,0 Гц; J=1,6 Гц H<sub>5</sub>), 7,6 м.д. (1H, д.д.д., J=9,6 Гц, 6,8-1,6 H<sub>7</sub>), 7,58 (1H, J=9,6 Гц, 2,0 H<sub>8</sub>), 7,37 (1H, д.д.д., J=8,0 Гц, 6,8; 2,0 H<sub>6</sub>); 4,22 (2H, к, J=7,2 Гц, CH<sub>2</sub>), 1,28 (3H, м, J=7,2 Гц, CH<sub>3</sub>); 5,55 (1H, с, H<sub>9</sub>).

ИК-спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3243 (NH), 3200, 3070 (ArH), 2982, 2901 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1688 (C=O); 1639 (C=N); 1610, 1562, 1489 (Ar).

УФ-спектр (EtOH)  $\lambda_{\max}$ , нм (lge): 228<sub>пл.</sub>, 235<sub>пл.</sub>, 252<sub>пл.</sub>, 275, 280, 344, 359, 378.

## Литература:

1. Chaurasia M. R., Sharma S. K., Kumar R. Synthesis of new 6,8-disubstituted 2-guanidino-4(3H)-quinazolinones as potential antifungal agents// *Agric. Biol. Chem.* 1990.- Vol. 44. N 3. P. 663-665.

2. Noolvi M.N., Patel H.M., Bhardvaj V., Chauhan A. Synthesis and in vitro antitumor activity of substituted

quinazoline and quinoxaline derivatives: Search of anticancer agent. *European Journal of Medical Chemistry* 2011; 46: 2327-2346.

3. Patel N.B., Patel J.C. Synthesis and antimicrobial activity of Schiff bases and 2-azetidinones derived from quinazolin-4-(3H)-one. *Arabian Journal of Chemistry*. 2011; 4. 403-411.

4. Загуляева О.А., Мамаев В.П. Пиримидины. X. Взаимодействие замещенных 2-хлорпиримидинов с Na-производными малонового и циануксусного эфиров и динитрила малоновой кислоты // *Химия гетероцикл. соед.* - Рига, 1997. - Сб. 1. Азотсодержащие гетероциклы. - С. 354-459.

5. Tulyahseva, B.F. Rasulev, K.K. Turgunov, A.G. Tojiev, B. Tashkhodjaev, N.D. Abdullaev, Kh.M. Shakhidoyatov, Synthesis, Tautomeric States and Crystal Structure of (Z)-Ethyl 2-Cyano-2-(3H-Quinazoline-4-ylidene) Acetate and (Z)-Ethyl 2-Cyano-2-(2-Methyl-3H-Quinazoline-4-ylidene) Acetate. *Molecules*. 2005. 10. P.1209-1221.