

**ИОД КАК КАТАЛИЗАТОР МИХАЭЛЕВСКОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ
ИНДОЛА К α,β -НЕНАСЫЩЕННЫМ КАРБОНИЛЬНЫМ
СОЕДИНЕНИЯМ. ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
ПОЛУЧЕННЫХ 3-ИНДОЛИЛКЕТОНОВ**

Сехина К.И., Мисюля Д.И., Минеева И.В.

Сехина К.И.

Студентка 5 курса специальности 1-31 05 02 Химия лекарственных соединений
УО «Белорусский государственный университет»,
г. Минск, Беларусь
sehina.k@list.ru

Мисюля Д.И.

магистр химических наук,
Аспирант 1-го года обучения специальности 02.00.03 органическая химия УО
«Белорусский государственный университет»,
стажер м.н.с.

сектора тонкого органического синтеза учреждения Белорусского государ-
ственного университета «Научно-исследовательский институт
физико-химических проблем»,

г. Минск, Беларусь
d.misiulia@yandex.by

Минеева И. В.

Доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической химии
химического факультета УО «Белорусский государственный университет»,
Заведующий сектором тонкого органического синтеза учреждения Белорус-
ского государственного университета «Научно-исследовательский институт
физико-химических проблем»,

г. Минск, Беларусь
i.mineyeva@yandex.ru

В данной статье рассмотрены особенности катализируемой иодом реак-
ции Михаэлевского присоединения индола к халконам, содержащим лабильное
циклопропановое кольцо; проанализировано влияние природы растворителя на
выход целевых β -индолилкетон. Авторами исследования показана эффектив-
ность использования 1,4-диоксана в качестве оптимальной среды для ряда хал-
конов; предложен метод синтеза новых соединений, в том числе с гем-дихлор-
циклопропановым фрагментом, а также проведена теоретическая оценка их
мембранной проницаемости с помощью онлайн-сервиса PerMM. В ходе исследо-
вания *in vitro* установлено, что некоторые из синтезированных веществ явля-
ются слабыми бактериостатиками в отношении *E. coli* и не проявляют актив-
ности в отношении *A. chroococcum*, *B. subtilis* и *B. mesentericus*.

Ключевые слова: индол; халкон; 3-индолилкетон; присоединение по Миха-
элю; расчеты *in silico*

**IODINE AS A CATALYST FOR MICHAEL ADDITION OF INDOLE TO
 α,β -UNSATURATED CARBONYL COMPOUNDS. STUDY OF THE
BIOLOGICAL PROPERTIES OF THE RESULTING 3-INDOLYL KETONES**

Sekhina K. I.

*5th-year student, specialty 1-31 05 02 Chemistry of Medicinal Compounds
educational institution "Belarusian State University",
Minsk, Belarus
sehina.k@list.ru*

Misiulia D. I.

*Master of Chemical Sciences,
First-year postgraduate student majoring in organic chemistry (02.00.03) at the Bela-
rusian State University, Junior Researcher Intern
Sector of Fine Organic Synthesis at the Research Institute for Physical-Chemical
Problems of the Belarusian State University,
Minsk, Belarus
d.misiulia@yandex.by*

Mineyeva I. V.

*Doctor of Chemical Sciences, Professor, Professor of the Department of Organic
Chemistry, Faculty of Chemistry, Belarusian State University
Head of the Fine Organic Synthesis Sector, Research Institute for Physical-Chemical
Problems, Belarusian State University,
Minsk, Belarus
i.mineyeva@yandex.ru*

*This article examines the features of the iodine-catalyzed Michael addition reac-
tion of indole to chalcones containing a labile cyclopropane ring and analyzes the effect
of the solvent on the yield of target β -indolyl ketones. The authors demonstrate the ef-
fectiveness of 1,4-dioxane as an optimal medium for a number of chalcones. They also
propose a method for synthesizing new compounds, including those with a gem-dichlo-
rocyclopropane fragment, and conduct a theoretical evaluation of their membrane per-
meability using the PerMM online service. In vitro studies revealed that some of the
synthesized compounds are weak bacteriostatic against *E. coli* and are inactive against
A. chroococcum, *B. subtilis*, and *B. mesentericus*.*

Key words: *indole; chalcone; 3-indolyl ketone; Michael addition; in silico cal-
culations*

Химия индолов остается одним из наиболее активно развивающихся направлений гетероциклической химии, а β -индолилкетоны являются важными строительными блоками для синтеза природных соединений, таких как гапалин-дол D. Для их получения разработаны методы присоединения индолов к α,β -не-насыщенным кетонам, однако многие из них обладают недостатками: использование сильноокислотных условий, дорогостоящих реагентов, длительное время реакции, низкие выходы и сложность выполнения. В связи с этим актуален поиск новых каталитических систем, отвечающих принципам «зеленой химии» [1].

Перспективным является применение молекулярного иода – недорогого и легкодоступного катализатора, который уже показал эффективность в аналогичных превращениях с халконами различного строения в различных растворителях, таких как EtOH, MeOH, CH₂Cl₂, CH₃CN, Et₂O и без растворителя, в толуоле и 1,2-дихлорэтано [1], [2].

Цель данного исследования – оценка роли иода как катализатора для проведения реакций михаэлевского присоединения индола к α,β-ненасыщенным карбонильным соединениям, содержащим лабильное циклопропановое кольцо, выявление факторов и закономерностей данного присоединения, прогноз некоторых биологических свойств полученных 3-индолилкетонов методами *in silico*, а также оценка их антибактериального потенциала в условиях *in vitro*.

Для оценки роли растворителя на результат реакции халконов и индола при катализе иодом была выбрана модельная реакция, схема которой приведена на рисунке 1. Подбор условий реакции представлен в таблице 1.

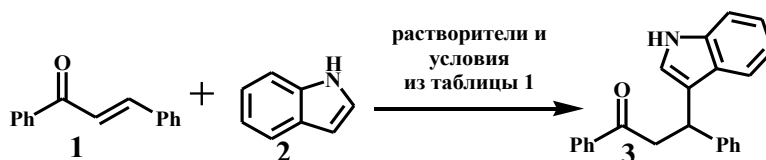


Рис. 1. Модельная реакции для изучения присоединения индола к халкону

Для халконов в качестве подходящего растворителя был выбран 1,4-диоксан и полученный результат был перенесен на ряд халконов, содержащих циклопропановый фрагмент **3-8** (рис. 2). Метод продемонстрировал широкую субстратную толерантность: с высокими выходами получены продукты присоединения для халконов, содержащих гем-дихлорциклопропановый фрагмент. Исключение составили соединения с метилкетонным и фурановым фрагментами, а также некоторые субстраты с акцепторными группами, склонные к образованию трудно-разделимых смесей.

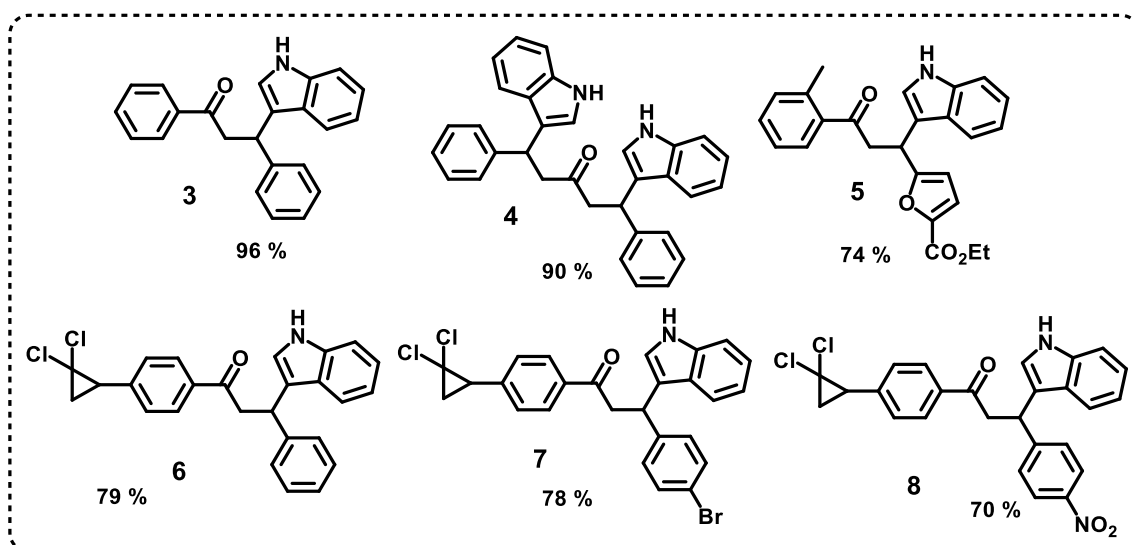


Рис. 2. Ключевые β-индолилкетоны **3-8**, синтезированные в данной работе

Структуры всех полученных в результате эксперимента соединений были подтверждены спектроскопическими методами ^1H и ^{13}C ЯМР.

В данном исследовании было установлено, что лучший результат для получения соединения **3** показал иод в ТГФ или 1,4-диоксане для полной конверсии (таблица 1).

Таблица 1

Результаты экспериментов для подбора оптимальных условий реакции между халконом **1** и индолом **2**

№ эксперимента	Растворитель	Температура, °C	Время, ч	Выход продукта 3 , %
1	Et ₂ O	20	12	80
2	ТГФ	20	12	88
3	1,4-диоксан	20	12	96
4	CH ₃ CN	20	12	82
5	1,2-дихлорэтан	20 ^a	12	78
6	CH ₂ Cl ₂	20	12	62
7	MeOH	20 ^a	12	43
8	EtOH	20 ^a	12	37
9	<i>i</i> -PrOH	20 ^a	12	21
10	толуол	20 ^a	12	11
11	DMCO	20	24	0
12	DMФА	20	24	0
13	H ₂ O	20	24	0
14	AcOH	20 ^a	24	c ^b

Примечание. Во всех экспериментах использовали 0,5 ммоль халкона, 0,5 ммоль индола и 0,025 ммоль иода в 2 мл выбранного растворителя; ^a – повышение температуры приводило к трудноразделимым смесям продуктов; ^b – трудноразделимая смесь продуктов, в том числе олигомеризации индола.

В литературе редко описывают биологическую роль *гем*-дихлорциклопропанового фрагмента. Так, его присутствие может способствовать появлению противораковой активности, он встречается в таком лекарственном препарате, как ципрофибрат, используемого для лечения гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии. Также *гем*-дихлорпропановый фрагмент встречается в препарате капропамид, который находит применение в составе пестицидов для обработки риса [3].

С целью проведения предварительной теоретической оценки проходимости веществ **3–8** при помощи пассивной диффузии через фосфолипидный бислой черной искусственной липидной мембраны (BLM), гематоэнцефалический барьер (BBB) и клеточную мембрану аденокарциномы толстой кишки (Caco-2) был использован online-сервис PerMM [4]. Результаты представлены ниже (таблица 2). Как можно заметить, значения логарифмов коэффициентов проницаемости подавляющей части продуктов $\geq -4,35$ [4], что говорит нам о том, что данные соединения, могут оказаться в цитоплазме пассивным путем, чтобы в дальнейшем иметь вероятность участия во внутриклеточных процессах различной природы.

Таблица 2

Значения теоретически рассчитанной свободной энергии связывания и коэффициентов проницаемости соединений 3-8 для различных мембран (глюкоза и холестерин – контроль, pH = 7,4 и T = 37 °C)

Исходный субстрат	Свободная энергия связывания с мембраной, ккал/моль	Логарифм коэффициента проницаемости (BLM)	Логарифм коэффициента проницаемости (BBV)	Логарифм коэффициента проницаемости (Caco-2)
3	-8,15	4,02	-1,47	-2,45
4	-6,35	0,89	-2,58	-3,25
5	-5,97	1,37	-2,41	-3,13
6	-7,60	3,12	-1,80	-2,68
7	-6,89	3,36	-1,71	-2,62
8	-7,60	3,07	-1,81	-2,70
Глюкоза	-1,82	-10,44	-6,58	-6,15
Холестерин	-9,69	6,03	-0,77	-1,94

Для оценки биологических свойств полученных соединений 3-8 выращивали культуру *Azotobacter chroococcum* на безазотной твердой агаризованной (1,5 масс. %) питательной среде Эшби. Вещества растворяли в диметилсульфоксиде в концентрации 3 мг/мл, смачивали этими растворами диски из фильтровальной бумаги ($d = 6$ мм). Смоченные диски, в количестве 5 шт., выкладывали на засеянную азотобактером питательную среду. Результаты фиксировали на 5-е сутки культивирования при температуре 22–23°C. Установлено, что ни одно соединение не оказывает антибактериального действия на *A. chroococcum*.

Аналогичным образом изучали действие этих же соединений на бактерии *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* (рис. 3) и *Bacillus mesentericus*, но с использованием в качестве питательной среды 2%-го мясopептонного агара и диметилформамида в качестве растворителя (3 мг/мл). Учет результатов производили на 3-и сутки. Было определено, что анализируемые вещества, за исключением соединений 3 и 6, являются слабыми бактериостатиками по отношению к *E. coli* (таблица 3). Также установлено, что все полученные соединения не проявляют видимой антибактериальной активности по отношению к *B. subtilis* и *B. mesentericus*.

Таблица 3

Влияние исследуемых веществ на бактериальную культуру *E. coli*: антибактериальная активность и средний диаметр зон ингибирования

№	Антибактериальная активность	Средний диаметр зон ингибирования, мм
3	Отсутствует	–
4	Слабая бактериостатическая	8,8±0,40
5	Слабая бактериостатическая	8,4±0,50
6	Отсутствует	–
7	Слабая бактериостатическая	7,8±0,40
8	Слабая бактериостатическая	10,2±0,40
Доксициклин, 30 мкг/мл (контроль)	Сильная бактериостатическая	11,4±1,02

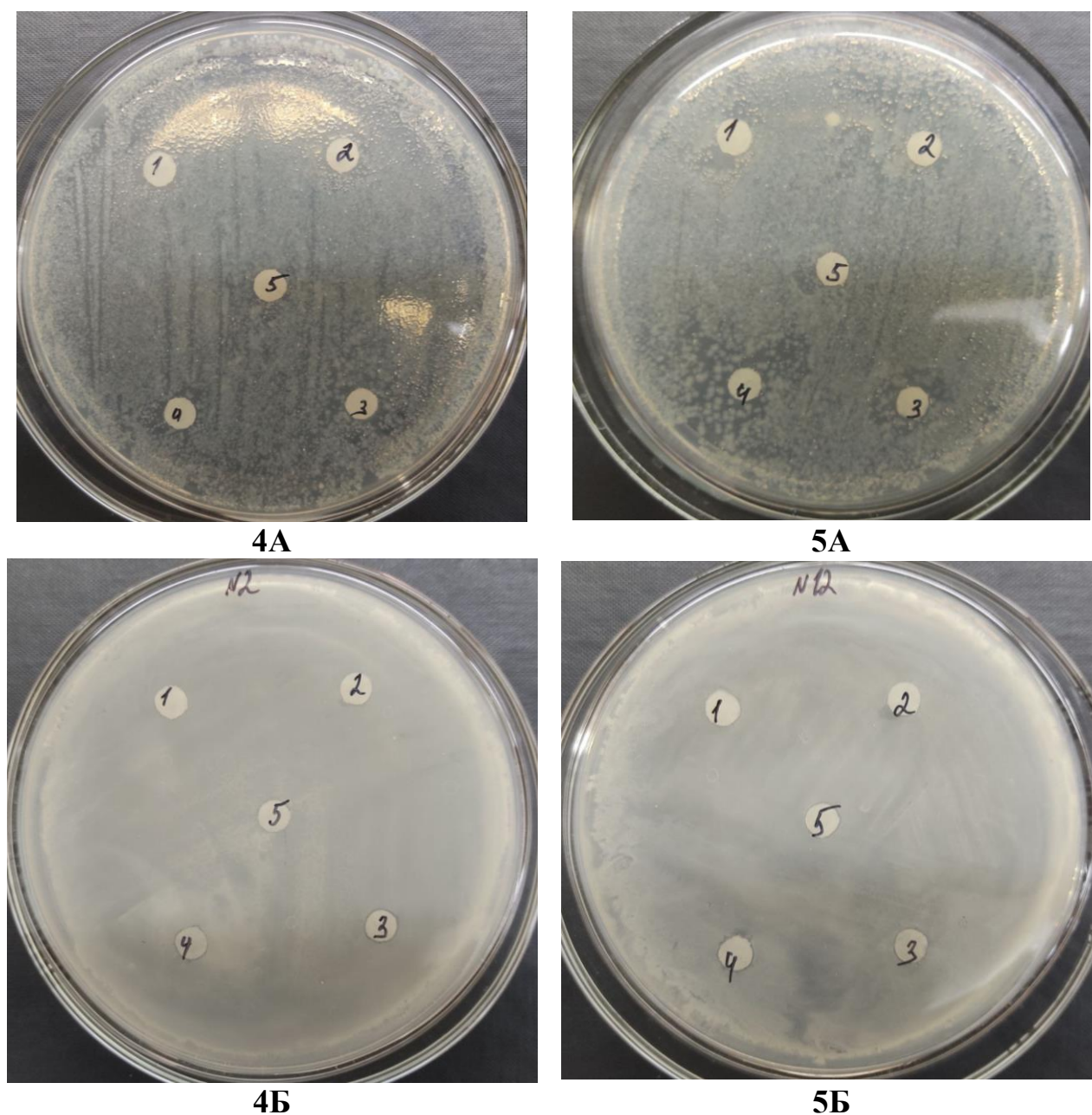


Рис. 3. Влияние тестируемых соединений 4 и 5 на рост культуры: А – *E. coli*, слабая бактериостатическая активность; Б – *B. subtilis*, отсутствие активности.

Действие некоторых веществ было отнесено к слабому бактериостатическому на том основании, что диффузный характер зон ингибирования в случае продуктов синтеза морфологически не схож с более-менее четким и ясным (хотя и с размытой границей) профилем зон в случае контроля. Тем не менее, большинство исследуемых продуктов (особенно 8) действуют на уровне, приближающемся к контролю, что представляет собой особый интерес для дальнейшего изучения.

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта БРФФИ (№ гос. регистрации 20250778) и проекта НИР ГПНИ «Новые полифункциональные 3-гидрокси-2-оксоиндолы и гетероциклические соединения на их основе с высоким потенциалом биологической активности для создания прототипов лекарственных средств» 2026–2030 гг.

Список литературы

1. Wang, S.-Y. The Michael addition of indole to α,β -unsaturated ketones catalyzed by iodine at room temperature / S.-Y. Wang, S.-J. Ji, T.-P. Loh // *Synlett.* – 2003. – №15. – P. 2377–2379.
2. Pal R., Facile iodine-catalyzed Michael addition of indoles to α,α -bis(arylmethylene)cyclopentanones: an efficient synthesis of E -2-(3-indolyphenylmethyl)-5-phenylmethylenecyclopentanones / R. Pal, A. Das Gupta, A. K. Mallik // *International Scholarly Research Network ISRN Organic Chemistry.* – vol. 2012. – DOI: 10.5402/2012/674629.
3. Jonnalagadda, S.S. Synthesis and biological evaluation of 1,1dichloro-2,3-diarylcyclopropanes as antitubulin and anti-breast cancer agents / Jonnalagadda S.S., ter Haar E., Hamel E. [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 1997. – Vol. 5, № 4. – P. 715–722.
4. Lomize, A. L. Anisotropic solvent model of the lipid bilayer. 2. Energetics of insertion of small molecules, peptides, and proteins in membranes / A. L. Lomize, I. D. Pogozheva, H. I. Mosberg // *J. Chem. Inf. Model.* – 2011. – Vol. 51. – №. 4. – P. 930–946.