

**ПРИМЕНЕНИЕ ИОННЫХ ЖИДКОСТЕЙ НА ОСНОВЕ DABCO В  
СИНТЕЗЕ 2-АМИНО-4Н-ХРОМЕНОВ С ИНДОЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ  
И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СВОЙСТВ**

*Моложавая А.А., Мисюля Д.И., Кузьмин К.А., Минеева И.В.*

**Моложавая А.А.**

*Студент 5 курса специальности 1-31 05 02 Химия лекарственных соединений,  
УО «Белорусский государственный университет»,  
г. Минск, Беларусь  
Arabellazer@gmail.com*

**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  
государственного университета «Научно-исследовательский институт  
физико-химических проблем»,  
г. Минск, Беларусь  
d.misiulia@yandex.by*

**Кузьмин К.А.**

*Курсант 2 курса специальности 6-05-0531-03 Химия (радиационная, химическая  
и биологическая защита), Военный факультет,  
УО «Белорусский государственный университет»,  
г. Минск, Беларусь  
gerofan02@gmail.com*

**Минеева И.В.**

*Доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической химии  
химического факультета УО «Белорусского государственного университета»,  
заведующий сектором тонкого органического синтеза учреждения  
Белорусского государственного университета  
«Научно-исследовательский институт физико-химических проблем»,  
г. Минск, Беларусь  
i.mineyeva@yandex.ru*

*В данной статье разработан высокоэффективный одностадийный метод синтеза производных 2-амино-4-(индол-3-ил)-4Н-хромена с использованием тандемной многокомпонентной реакции циклизации Кнёвенагеля–Пиннера–Михаэля. Реакцию катализируют органические основания (DABCO) и, в особенности, ионные жидкости на основе DABCO с различными анионами. Показано, что структура катализатора существенно влияет на выход целевых продуктов: максимальные выходы (91–99 %) достигнуты с ионными жидкостями DABCO-2AcOH и DABCO-1BuBr. Для соединения 5 изучена антибактериальная активность в отношении штаммов *Azotobacter*, *Bacillus mesentericus*, *Bacillus subtilis* и *Escherichia coli*; установлены диаметры зон ингибирования (от 8,6 до 9,6 мм), сопоставимые с действием хлоргексидина.*

**Ключевые слова:** ионные жидкости; мультикомпонентная реакция; 2-амино-4H-хромен; циклизация Кнёвенагеля-Пиннера-Михаэля; DABCO

## **APPLICATION OF IONIC LIQUIDS BASED ON DABCO IN THE SYNTHESIS OF 2-AMINO-4H-CHROMENES WITH AN INDOLE FRAGMENT AND STUDY OF THEIR ANTIBACTERIAL PROPERTIES**

**Molozhavaya A.A.**

*5th-year student, specialty 1-31 05 02 Chemistry of Medicinal Compounds,  
Belarusian State University, Minsk, Belarus  
Arabellazer@gmail.com*

**Misiulia D.I.**

*Master of Chemical Sciences,  
First-year postgraduate student majoring in organic chemistry (02.00.03) at the  
Belarusian 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*

**Kuzmin K.A.**

*Second-year cadet, 6-05-0531-03, Chemistry (Radiation, Chemical, and Biological  
Defense), Military Faculty, Belarusian State University, Minsk, Belarus  
gerofan02@gmail.com*

**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 presents a highly efficient one-step method for the synthesis of 2-amino-4-(indol-3-yl)-4H-chromene derivatives via a tandem multicomponent Knoevenagel–Pinner–Michael cyclization reaction. The reaction is catalyzed by organic bases (DABCO) and, notably, by DABCO-based ionic liquids with various anions. The catalyst structure is shown to significantly affect the yield of the target products: the highest yields (91–99 %) were achieved with the ionic liquids DABCO-2AcOH and DABCO-1BuBr. For compound 5, the antibacterial activity against *Azotobacter*, *Bacillus mesentericus*, *Bacillus subtilis*, and *Escherichia coli* was investigated; the inhibition zone diameters (ranging from 8.6 to 9.6 mm) were found to be comparable to those of chlorhexidine.*

**Key words:** ionic liquids; multicomponent reaction; 2-amino-4H-chromene; Knoevenagel-Pinner-Michael cyclization; DABCO

Производные 2-амино-4*H*-хромена являются важными структурными компонентами природных и синтетических биологически активных соединений. Они находят широкое применение в качестве пигментов, агрохимикатов, компонентов косметических средств и лекарственных препаратов [1], [2]. Среди различных структурных типов 2-амино-4*H*-хромены рассматриваются как ключевые ядра в синтезе терапевтических средств и молекул, имеющих фармакологическое значение (рис. 1) [3].

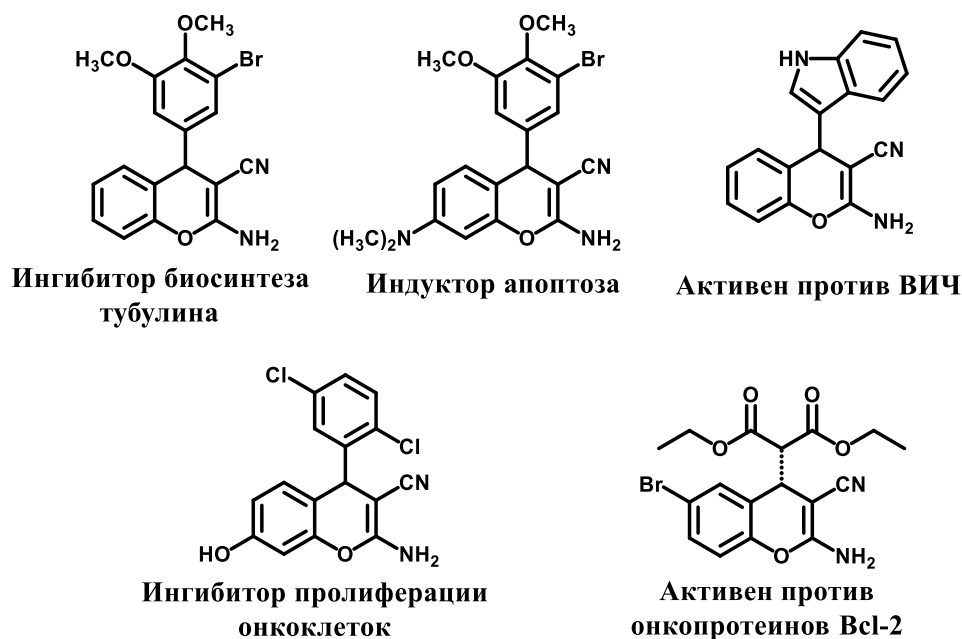


Рис. 1. Описанные производные 2-амино-3-циано-4*H*-хроменов с установленной биологической активностью

Особый интерес представляют гибридные молекулы, сочетающие хроменовый и индольный фрагменты, поскольку 3-замещенные индолы сами по себе обладают широким спектром биологической активности [4], [5]. Молекулярные структуры, содержащие два типа биоактивных гетероциклов в одном ядре, могут усиливать биологическую активность или интегрировать свойства обоих типов с биологической точки зрения [6].

Традиционные методы синтеза 2-амино-4-(индол-3-ил)-4*H*-хроменов часто сопряжены с использованием переходных металлов, жесткими условиями (высокая температура, длительное время реакции) и трудоемким выделением продуктов [7]. В связи с этим разработка экологичных, эффективных и селективных подходов к получению таких соединений остается актуальной задачей. Мультикомпонентные реакции (МКР), включающие образование сложных целевых молекул из трех или более простых материалов за один синтетический этап, в последние годы стали мощным инструментом для разработки синтетических подходов к созданию лекарств [8]. МКР обладают высокой атомной экономией, простотой выполнения, упрощенными процессами очистки и возможностью автоматизации [9].

Цель работы – разработать высокоэффективный одностадийный процесс синтеза производных 2-амино-4-(индол-3-ил)-4*H*-хромена посредством тандемной многокомпонентной реакции циклизации Кнёвенагеля–Пиннера–Михаэля, катализируемой основаниями, а также ионными жидкостями на основе DABCO, и оценить зависимость антибактериальной активности получаемых продуктов от их структуры.

В качестве модельных субстратов использовали 5-нитросалициловый альдегид (**1**), малононитрил (**2**) и 1*H*-индол (**3**) и 3-метил-1*H*-индол (**4**) (рис. 2).

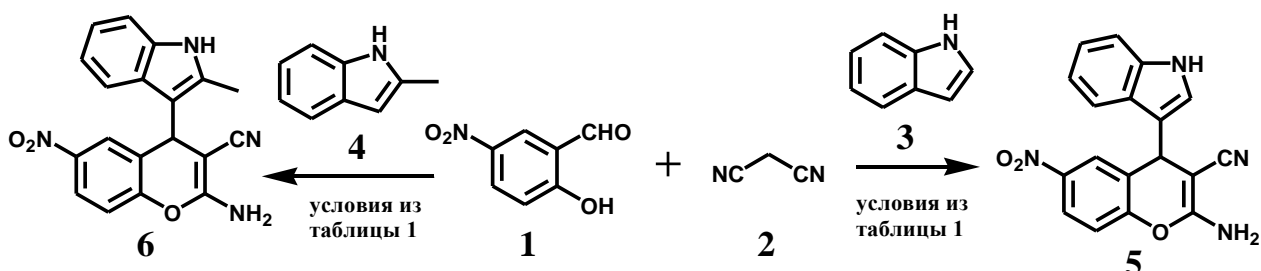


Рис. 2. Трехкомпонентная реакция циклизации Кнёвенагеля–Пиннера–Михаэля в синтезе соединений **5** и **6**

Десять ионных жидкостей на основе DABCO (диазабцикло[2.2.2]октана) были синтезированы по известным литературным методикам [10]. Реакцию проводили при кипячении в течение 6 ч в присутствии 10 мольн. % катализатора. После завершения реакцию смесь обрабатывали водой, выпавший осадок отфильтровывали, промывали и сушили на воздухе. Целевые продукты **5** и **6** в случае необходимости очищали перекристаллизацией из этанола. В ходе скрининга катализаторов (таблица 1) было испытано как органическое основание (DABCO), так и ионные жидкости на основе DABCO с различными анионами. Структуры всех полученных в результате эксперимента соединений были подтверждены спектроскопическими методами  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР.

Таблица 1

Результаты скрининга катализаторов реакции Кнёвенагеля–Пиннера–Михаэля

№ п/п	Катализатор	Растворитель	Выход продукта <b>5</b> , %	Выход продукта <b>6</b> , %
1	DABCO	EtOH	65	64
2	DABCO-2HClO <sub>4</sub>	EtOH	38	94
3	DABCO-1HClO <sub>4</sub>	EtOH	73	- <sup>1)</sup>
4	DABCO-2H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	EtOH	38	97
5	DABCO-1H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	EtOH	74	-
6	DABCO-2H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	EtOH	60	42
7	DABCO-1H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	EtOH	53	-
8	DABCO-2AcOH	EtOH	<b>91</b>	80
9	DABCO-1AcOH	EtOH	80	<b>99</b>
10	DABCO-2BuBr	EtOH	69	<b>99</b>
11	DABCO-1BuBr	EtOH	<b>92</b>	-

Примечание. <sup>1)</sup> эксперимент не проводился.

Наилучшие результаты показали ионные жидкости DABCO-2AcOH и DABCO-1BuBr, обеспечивающие выход целевого продукта **5** 91 и 92 % соответственно. Для соединения **6** – DABCO-2BuBr и DABCO-1AcOH.

Каталитическая активность ионных жидкостей значительно превышает эффективность нейтрального DABCO, что может быть обусловлено синергетическим эффектом кислотно-основных центров и улучшенной растворимостью реагентов в реакционной среде. Следует отметить, что использование ионных жидкостей с анионами  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{HSO}_4^-$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  даёт более низкие выходы (38–74 %), что, вероятно, связано с их меньшей способностью активировать карбонильную группу альдегида и стабилизировать интермедиаты. Кроме того, в конечной реакционной смеси возможно присутствие структур **7-13** изображенных на рисунке 3 и уменьшающих выход целевых соединений.

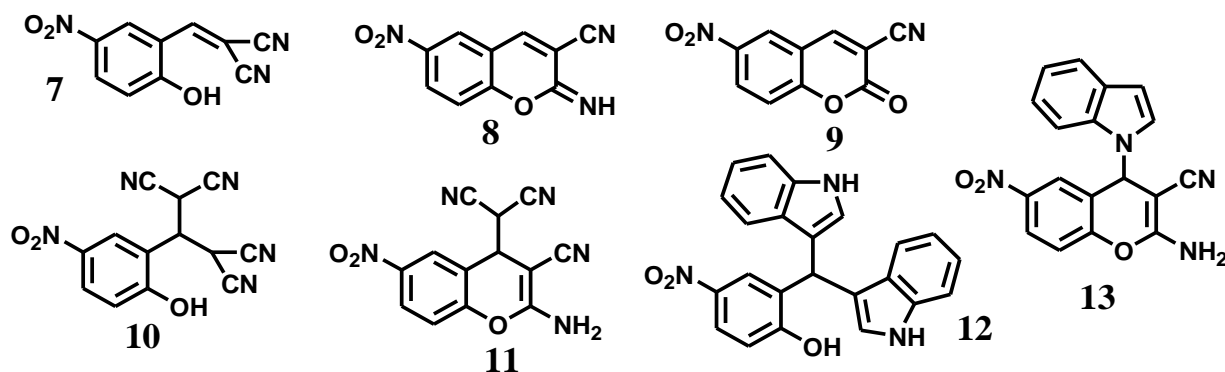


Рис. 3. Возможные побочные продукты МКР образования соединения **5**

Предложенный метод обладает рядом преимуществ: мягкие условия, короткое время реакции (6 ч), простота выделения продукта (фильтрация и перекристаллизация), отсутствие переходных металлов. Использование этанола как экологически безопасного растворителя соответствует принципам «зеленой химии».

Были изучены антибактериальные свойства вещества **5** по отношению к *Azotobacter chroococcum*, *Escherichia coli* M-17, *Bacillus subtilis*, *Bacillus mesentericus* (рис. 4). Культура азотобактера выращивали на твердой среде Эшби, прочих – на 2 %-ном мясо-пептонном агаре. Раствор вещества **5** был приготовлен путем растворения 3 мг образца в 1 мл DMF (N,N-диметилформамид) для бактерий *Bacillus mesentericus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* и в 1 мл DMSO (диметилсульфоксид) для *Azotobacter chroococcum*. В качестве контрольного вещества использовался хлоргексидина биглюконат концентрацией 0,5 мг\мл в воде. Образцы инкубировались в течение 3–5 суток.

Статистически (t-критерий Стьюдента) достоверно лишь отличие ( $P < 0,05$ ) действия вещества в случае с сенной палочкой. В случае азотобактера продукт **5** действует на уровне (и даже несколько выше) хлоргексидина, хотя и характер их действия различен: сильный бактериостатик в случае контроля и слабый – в случае изучаемого вещества. Тем не менее, количественные различия между ними представляют собой интерес для дальнейшего изучения. При этом интерес представляет и видоспецифичность действия полученного продукта **5**.

Значения диаметров зон ингибирования

Вещество	Диаметр зоны ингибирования, мм			
	<i>Azotobacter chroococcum</i>	<i>Bacillus mesentericus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Escherichia coli</i> М-17
Хлоргексидин	9	10	11	14
	9	10	11	13
	8	9	11	13
	10	10	12	13
	8	10	11	14
	$8,8 \pm 0,70$	$9,8 \pm 0,40$	$11,2 \pm 0,40$	$13,4 \pm 0,50$
5	9	9	8	нет эффекта
	10	9	8	
	10	9	10	
	10	9	8	
	9	10	9	
	$9,6 \pm 0,50$	$9,2 \pm 0,40$	$8,6 \pm 0,80$	

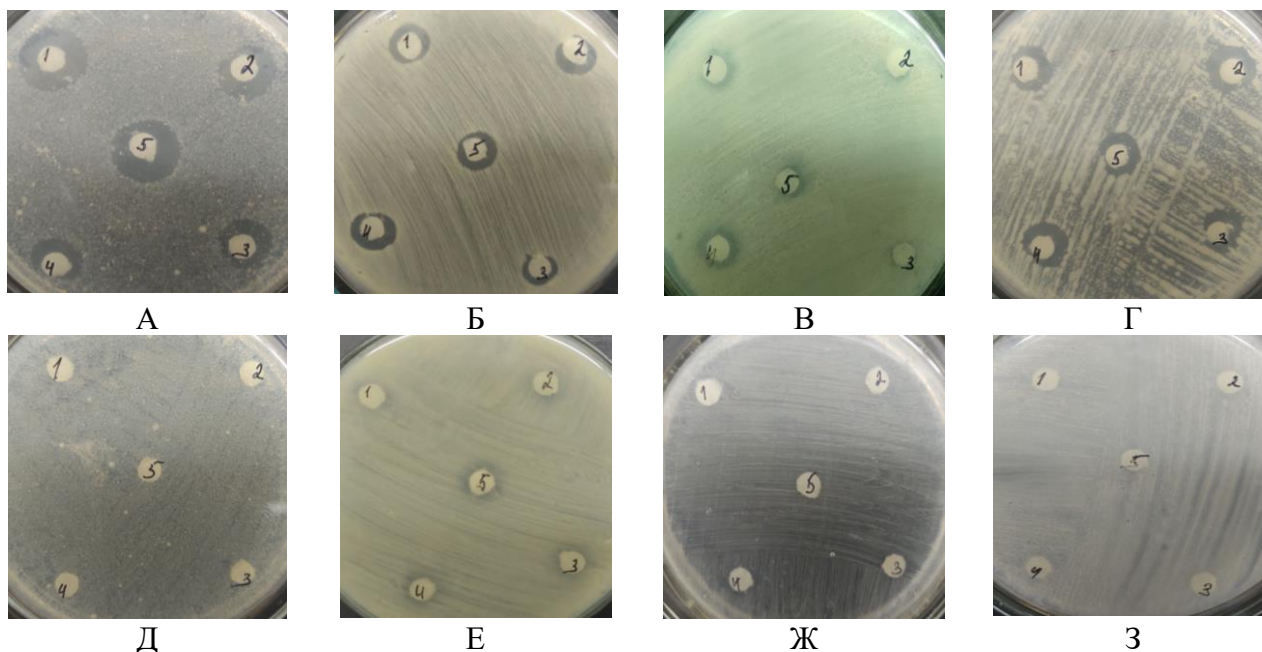


Рис. 4. Результаты инкубации с хлоргексидином:

а — *E. coli*; б — *B. mesentericus*; в — *A. chroococcum*; г — *B. subtilis*) и веществом 5 (д — *E. coli*; е — *B. mesentericus*; ж — *A. chroococcum*; з — *B. subtilis*).

Таким образом, при помощи простого метода трехкомпонентной реакции циклизации Кнёвенагеля–Пиннера–Михаэля возможно получение библиотек биологически активных 2-амино-4*H*-хроменов, содержащих индольный фрагмент. Антибактериальная активность полученного соединения, а также ее селективность, открывают перспективу к регулированию этого вида биологической активности вещества с помощью мультикомпонентных реакций.

Работа выполнена при финансовой поддержке 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. Bonsignore, L. Synthesis and pharmacological activity of 2-amino-4*H*-chromenes / Bonsignore L., Loy G., Secci D., Calignano A. // *Eur. J. Med. Chem.* – 1993. – Vol. 28, № 6. – P. 517–520.
2. Khadem, S. Chromene and chromene derivatives as anticancer agents / Khadem S., Marles R. J. // *Molecules.* – 2012. – Vol. 17, № 1. – P. 191–206.
3. Schweizer, E. E. The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Chromenes, Chromanes, and Chromones / Schweizer E. E., Meeder-Nycz D. // ed. G. P. Ellis. – New York : John Wiley, 2007. – Chap. II. – P. 11–141.
4. Kausar, N. An efficient one-pot synthesis of 2-amino-4*H*-chromenes catalyzed by ionic liquid under solvent-free conditions / Kausar N., Al Masum A., Islam M. M., Das A. R. // *Mol. Divers.* – 2017. – Vol. 21, № 2. – P. 325–332.
5. Deng, J. Dynamic pharmacophore model for HIV-1 integrase inhibitors / Sanchez T., Neamati N., Briggs J. M. // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49, № 5. – P. 1684–1692.
6. Kausar, N. An efficient one-pot synthesis of 2-amino-4*H*-chromenes catalyzed by ionic liquid under solvent-free conditions / Kausar N., Al Masum A., Islam M. M., Das A. R. // *Mol. Divers.* – 2017. – Vol. 21, № 2. – P. 325–332.
7. Rajesh, U. C. Ionic liquid immobilized on magnetic nanoparticles: a highly efficient and reusable catalyst for the synthesis of 2-amino-4*H*-chromenes / Rajesh U. C., Wang J., Prescott S., Tsuzuki T., Rawat D. S. // *ACS Sustainable Chem. Eng.* – 2015. – Vol. 3, № 1. – P. 9–18.
8. Wessjohann, L. A. Multiple multicomponent reactions: a new strategy for the synthesis of complex molecules / Wessjohann L. A., Rivera D. G., Vercillo O. E. // *Chem. Rev.* – 2009. – Vol. 109, № 2. – P. 796–814.
9. de Graaff, C. Recent developments in asymmetric multicomponent reactions / de Graaff C., Ruijter E., Orru R. V. A. // *Chem. Soc. Rev.* – 2012. – Vol. 41, № 10. – P. 3969–4009.
10. Li, C.-B. An efficient and ecofriendly three-component reaction for the rapid synthesis of 2-amino-4*H*-chromenes catalyzed by a DABCO-based ionic liquid / Li C.-B., Li Y.-W., Xu D.-Z. // *Synthesis.* – 2018. – Vol. 50, № 18. – P. 3708–3714.
11. 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.