

**СИНТЕЗ СПИРО-ОКСИНДОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4Н-ХРОМЕНОВ
МЕТОДОМ МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫХ РЕАКЦИЙ И
ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СВОЙСТВ**

Колесников А.А., Мисюля Д.И., Минеева И.В.

Колесников А.А.

Студент 5 курса специальности 1-3105 02 Химия лекарственных соединений
УО «Белорусский государственный университет»,
г. Минск, Беларусь
arsenijkolesnikov12@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 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 был рассмотрен синтез различных производных 4Н-хроменов с использованием мультикомпонентной реакции димедона (и других 1,3-дикарбонильных соединений), изатина и малонитрила (а также этил-2-цианоацетата). Синтез проводили в присутствии различных катализаторов и сравнивали их эффективность. Была исследована антибактериальная активность полученных соединений на различных бактериальных культурах: *Azotobacter chroococcum*; *Escherichia coli* M-17; *Bacillus subtilis*; *Bacillus mesentericus*.

Ключевые слова: 4Н-хромен; *Azotobacter chroococcum*; *Escherichia coli* M-17; *Bacillus subtilis*; *Bacillus mesentericus*; мультикомпонентная реакция

SYNTHESIS OF SPIRO-OXINDOL DERIVATIVES OF 4H-CHROMENES BY MULTICOMPONENT REACTIONS AND STUDY OF THEIR ANTIBACTERIAL PROPERTIES

Kolesnikov A.A.

*5th-year student, specialty 1-3105 02 Chemistry of Medicinal Compounds
educational institution "Belarusian State University",
Minsk, Belarus
arsenijkolesnikov12@gmail.com*

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 describes the synthesis of various 4H-chromene derivatives using a multicomponent reaction of dimedone (and other 1,3-dicarbonyl compounds), isatin, and malononitrile (as well as ethyl 2-cyanoacetate). The synthesis was carried out in the presence of various catalysts, and their effectiveness was compared. The antibacterial activity of the resulting compounds was studied in various bacterial cultures: *Azotobacter chroococcum*; *Escherichia coli* M-17; *Bacillus subtilis*; and *Bacillus mesentericus*.*

Key words: *4H-chromene; Azotobacter chroococcum; Escherichia coli M-17; Bacillus subtilis; Bacillus mesentericus; multicomponent reaction*

Известно, что оксиндольные соединения обладают разнообразной биологической активностью, а некоторые оксиндолы, спиро-аннелированные с гетероциклами в 3-положении, значительно усиливают биологическую активность. То же характерно и для производных, включенных в 4H-хроменовый каркас производных хромана. В связи с этим, поиск синтетических путей включения оксиндольного фрагмента в состав производных 4H-хромена представляет собой актуальную синтетическую задачу, а влияние структурных изменений в составе этих веществ на антимикробную активность (как один из многочисленных примеров биологической активности) — еще и биохимическую.

Развивающаяся химия мультикомпонентных реакций (МКР) — перспективный раздел химии гетероциклов, обладающий одноименным синтетическим методом, оценка применимости которого для введения оксиндольного фрагмента в состав 4*H*-хроменовых производных, представляется особенно интересной [1].

Целью исследования стало получение ряда спиро-оксиндолов с конденсированными 4*H*-хроменами с помощью МКР с применением катализаторов различной природы в этаноле, а также провести оценку антибактериального действия продуктов относительно *Azotobacter chroococcum*, *Escherichia coli* М-17, *Bacillus subtilis* и *Bacillus mesentericus*.

В данном исследовании была применена модельная реакция на основе димедона (**1**) и (2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)малонитрила (**2**) приводящая к получению хромена **3** (рис. 1).

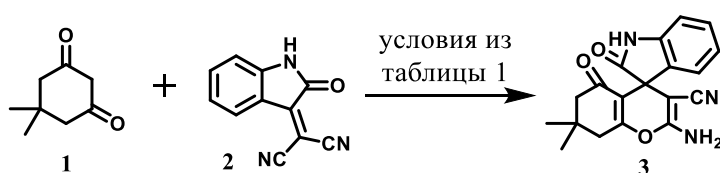


Рис. 1. Мультикомпонентная реакция, используемая для синтеза производного 4*H*-хромена **3**

Выходы продуктов МКР (рис. 2) в зависимости от используемого катализатора приведены в таблице 2. Лучшим катализатором оказался 2,6 — лутидин (10 мольн. %) в этаноле при комнатной температуре и перемешивании в течение 24 ч (таблица 1, рис. 2).

Таблица 1

Результаты исследования различных катализаторов МКР

Эксперимент	Катализатор	Выход продукта 3, %
Органические основания		
1	морфолин	36
2	пиперидин	37
3	Et ₃ N	39
4	Et ₂ NH	53
5	пиридин	67
6	DABCO	69
7	DBU	75
8	имидазол	79
9	TMEDA	81
10	2,2'-бипиридин	87
11	пирролидин	91
12	DMAP	93
13	2,6-лутидин	94
Неорганические основания и соли		
14	Cs ₂ CO ₃	67
15	K ₂ CO ₃	82
16	Na ₂ CO ₃	92

Продолжение таблицы 1

Эксперимент	Катализатор	Выход продукта 3, %
17	NaHCO ₃	85
18	KHCO ₃	89
19	цитрат натрия трехзамещенный	84
20	LiOH	10
21	NaOH	80
22	KOH	86
23	AcONH ₄	50
24	HCOONH ₄	59
25	AcOK	64
26	AcONa	75
27	PhCOONa	83
28	NH ₄ Cl	91

Трехкомпонентный синтез при катализе 2,6-лутидином дал умеренный выход продукта **3** (рис. 2).

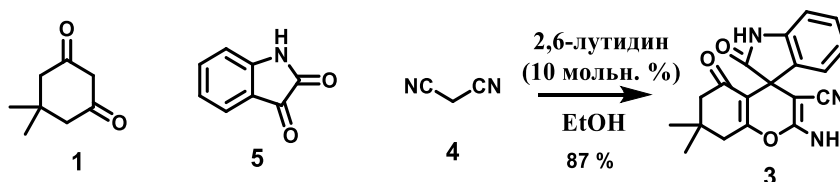


Рис. 2. Мультикомпонентная реакция, используемая для синтеза производного 4*H*-хромена **3**, катализируемая 2,6-лутидином

Применяя 2,6-лутидин как катализатор и проведя замену димедона на другие 1,3-дикарбонильные соединения, был синтезирован ряд гетероциклических соединений **6–11**. Замена соединения **2** на аналогичное производное циануксусного эфира позволила получить соединение **12** (рис. 3).

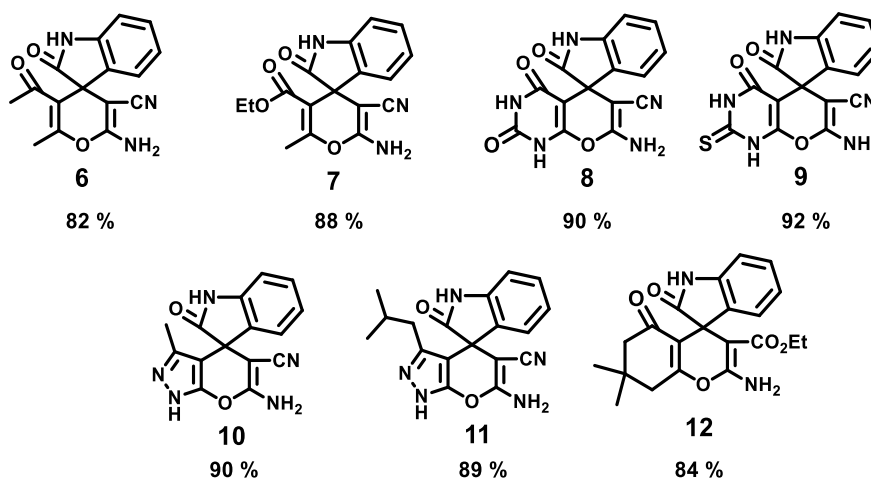


Рис. 3. Другие производные 4*H*-хромена **6–12**, полученные с помощью мультикомпонентной реакции, катализируемой 2,6-лутидином

Структуры всех полученных в результате эксперимента соединений были подтверждены спектроскопическими методами ^1H и ^{13}C ЯМР. Далее был исследован ряд новых катализаторов для исследуемой МКР. Лучший результат продемонстрировали аминокислоты D,L- орнитин гидрохлорид, D,L-треонин, D,L-норлейцин и D,L-лизин моногидрохлорид и ионные жидкости (таблица 2).

Таблица 2

Результаты исследования аминокислот, ионных жидкостей и ЧАС как новых катализаторов МКР

Эксперимент	Катализатор	Выход продукта, %
Аминокислоты		
29	L-гистидин	61
30	L-пролин	65
31	глицин	72
32	D,L-серин	86
33	D,L-аспарагиновая кислота	90
34	D,L-лейцин	90
35	D,L-норлейцин	99
36	D,L-треонин	99
37	D,L-орнитин гидрохлорид	99
38	D,L-лизин моногидрохлорид	99
Ионные жидкости и четвертичные аммониевые соли		
39	DABCO-1BuBr	99
40	DABCO-2BuBr	97
41	DABCO-1HClO ₄	99
42	DABCO-2HClO ₄	86
43	DABCO-1H ₂ SO ₄	99
44	DABCO-2H ₂ SO ₄	43
45	DABCO-1H ₃ PO ₄	99
46	DABCO-2H ₃ PO ₄	99
47	DABCO-1AcOH	92
48	DABCO-2AcOH	86
49	Me ₄ NI	78
50	Et ₄ NI	93
51	Bu ₄ NI	74
52	Bu ₄ NBr	99
53	Me ₃ NCH ₂ CO ₂ H Cl	80
54	Me ₃ NC ₁₆ H ₃₃ Br	84
«Зеленые методы» и биокатализаторы		
55	NADH (5 мольн. %)	84
56	рибофлавин (витамин B ₂)	85
57	креатинин	86
58	ацетилхолинэстераза (6 мг)	90
59	тиамин (витамин B ₁)	90
60	зола эндокарпия <i>Juglans regia</i> L.	91
61	глутатион восстановленный (5 мольн. %)	93

Ионные жидкости на основе однозамещенного DABCO обеспечивают почти количественный выход целевых продуктов МКР. Особый интерес представляют катализаторы на основе биомолекул: коферментов, ферментов, витаминов, олигопептидов и др., которые также обеспечивают высокие выходы продуктов. То же справедливо и для золы эндокарпия грецкого ореха.

Затем была исследована биологическая активность полученных соединений на *Azotobacter chroococcum*, *Escherichia coli* M-17, *Bacillus subtilis*, *Bacillus mesentericus*. Культуру *Azotobacter chroococcum* выращивали на синтетической твердой питательной среде Эшби, *Escherichia coli* M-17, *Bacillus subtilis* и *Bacillus mesentericus* — на 2 %-ном мясопептонном агаре. Оценку воздействия исследуемых хроменов осуществляли с помощью диско-диффузионного метода: круги фильтровальной бумаги $d = 6$ мм смачивали раствором исследуемого хромена концентрации 3 мг/мл в DMSO (для *A. chroococcum*) и DMF (для *E. coli*, *B. subtilis* и *B. mesentericus*), инертность бактерий к чистым растворителям подтверждена. Круги вносили на питательную среду непосредственно после нанесения на неё инокулята чистой культуры. Диаметр зон ингибирования (в мм) оценивали на 3–5 сутки культивирования при 20–23 °С. Достоверность различий оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Общий контроль — раствор цетилтриметиламмоний бромид (ЦТМА, 3 мг/мл), для грамположительных бактерий — раствор антибиотика ампициллина (Amp, 10 мкг/мл), для грамотрицательных — доксициклина (Dox, 125 мкг/мл). Данные по явным признакам воздействия полученных веществ на бактериальные культуры приведены в таблице 3.

Таблица 3

Производные 4*H*-хромена, относительно которых была замечена явная антибактериальная активность

Культура/вещество	контроль			пр-т 9	пр-т 10
	Dox	Amp	ЦТМА		
<i>Escherichia coli</i>	16,6±0,8	–	9,0±0,0	8,6±0,5	–
<i>Bacillus subtilis</i>	–	19,2±0,7	12,8±0,4	–	11,2±1,0

Все исследуемые производные хромена (3, 6–12) не оказали явного воздействия на *A. chroococcum*. Что касается *E. coli*, почти все хромены, за исключением лишь 9, оказались инертными относительно данной культуры. Указанный продукт 9 проявил слабый бактериостатический эффект относительно кишечной палочки. При культивировании *B. subtilis* было замечено, что вещество 10 оказало на культуру бактериостатическое действие, остальные хромены оказались инертными к данной культуре. Данные хромены также были испытаны на *B. mesentericus*, они оказались инертными по отношению к культуре. Сравнительно с контролем, характер антибактериального действия двух продуктов — 9 и 10, — бактериостатический, что видно по несколько диффузной зоне ингибирования роста и в сравнении с контролем (явными и сильными бактериоцидными агентами).

Примечателен факт того, что в изначально инертных относительно бактерий пиридиноподобных системах (**8**) при замене карбонильного атома кислорода на серу (**9**) можно наблюдать усиление антибактериальных свойств (пусть и достоверно (при $P < 0,01$) слабее ЦТМА и особенно — антибиотиков).

Особенного внимания заслуживают структуры, содержащие пиразолоновый фрагмент (**10** и **11**). Вариабельность алкильных заместителей в последних существенным образом влияет на бактериостатические свойства веществ: от полного их отсутствия (**11**) до заметной активности относительно грамположительных микроорганизмов (**10**). По-видимому, роль метилового заместителя при этом более предпочтительна, чем разветвленных структур, вроде изобутилового.

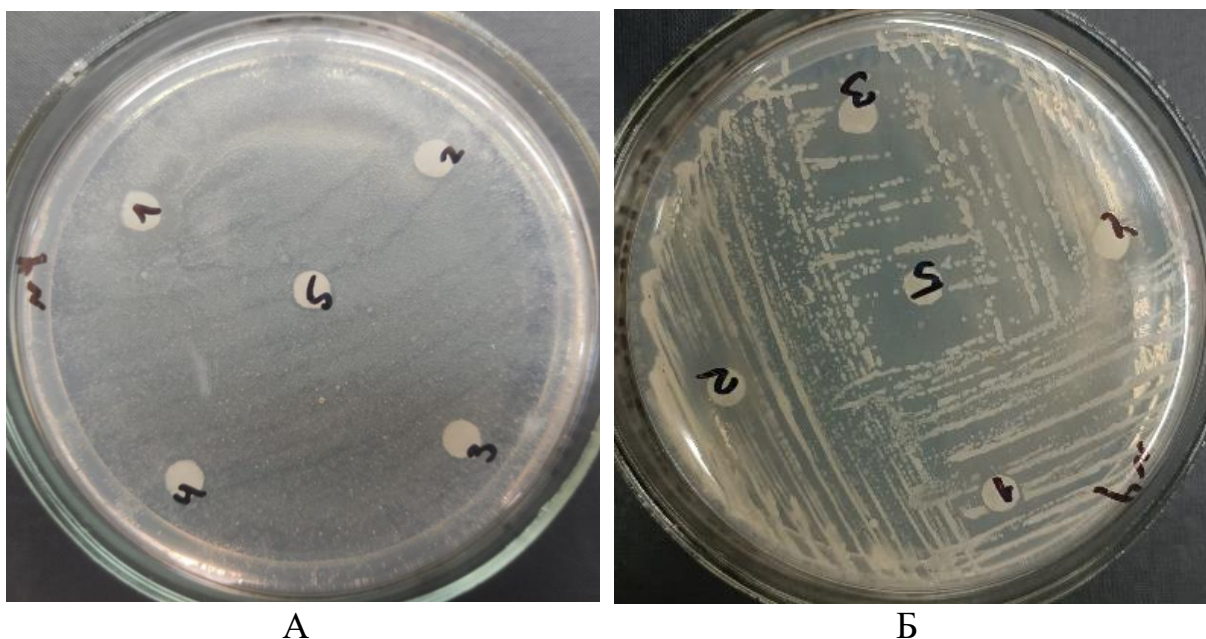


Рис. 4. Антибактериальная активность вещества **10** на *E. coli* (А) и на *B. subtilis* (Б)

Полученные хроменовые производные **9** и **10** действуют относительно кишечной и сенной палочек, соответственно, как бактериостатики. При этом, функционализируя производные 4*H*-хромена с помощью МКР, можно тонко воздействовать на биологические свойства получаемых веществ, вплоть до уровня конкретных таксонов (или нетаксономических групп).

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. Kumar, L. Biological Significance of Pyrazolone: A Review / L. Kumar, C. Thakur, V. Sharma // International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences. – 2012. – Vol. 2, no. 1. – P. 13–22.