

Квантово-химическое прогнозирование направленного синтеза аналогов биологически активных малеинимидоиндолакарбазолов

Е.Е.Быков, С.А.Лакатош, М.Н.Преображенская.

Учреждение Российской академии медицинских наук НИИ по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф.Гаузе РАМН, Москва, 119021, Б.Пироговская 11 Факс: +7(495)245-0296 E-mail: evgenbykow@yandex.ru

Квантово-химические расчёты протонированных форм молекул 3-индолил-4-гетероарилмалеинимидов полуэмпирическим методом AM1 и методом функционала плотности B3LYP/6-31G(d) позволили прогнозировать возможность и направления их внутримолекулярных циклизаций. Так, значения граничной электронной плотности (индексов Фукуи $f_{ВЗМО}$) на α -углеродных атомах пиррольной системы **1**, согласно данным расчётов выше, чем на таковых для пирразольной **2** и имидазольной **3** систем (Рис. 1). Это давало основание предполагать, что внутримолекулярная циклизация может являться более предпочтительной для системы **1**.

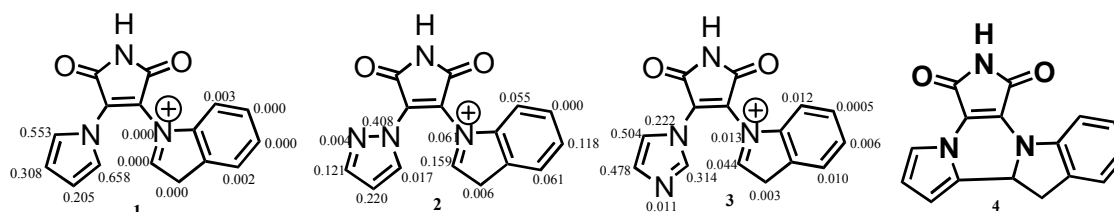


Рис. 1. Распределение граничной электронной плотности $f_{ВЗМО}$ в протонированных формах 3-индолил-4-гетероарил-малеинимидов

Последующие расчёты активационных барьеров циклизаций систем **1,2,3** показали что пиррольная система **1** циклизуется с более низким барьером, чем пирразольная **2** и имидазольная **3** (Табл.1).

Система	1	2	3
ΔE^\ddagger , ккал.моль ⁻¹	9.62	16.02	14.47

Таблица 1. Активационные барьеры внутримолекулярных циклизаций протонированных форм 3-индолил-4-гетероарил-малеинимидов

На основании приведённых данных расчётов удалось синтезировать малеинимидо-индола-пирроло-пирразин **4** (Рис.1), являющийся аналогом малеинимидоиндолакарбазола, проявляющего высокую активность в отношении протеинкиназ [1, 2]. Для пирразол- или имидазол содержащих производных (**2, 3**) рассчитанный активационный барьер значительно выше, что объясняет неудачу при попытках получения продуктов внутримолекулярной конденсации под действием протонных кислот.

1. Лакатош С.А., Преображенская М.Н. «Химия и биологическая активность природных индольных систем (часть 1)» т.4 с.152, ICSPF, Москва-2005, под ред. В.Г.Карцева.

2. Быков Е.Е., Лакатош С.А., Преображенская М.Н. Известия Академии наук. Серия химическая.– 2006.–№ 5.– С. 754-760.