РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦНСКИХ НАУК Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф.Гаузе

На правах рукописи

Быков Евгений Евгеньевич

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ТРАНСФОРМАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛИЛМАЛЕИНИМИДОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПРОТОННЫХ КИСЛОТ

Специальность № 02.00.10 биоорганическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор, Преображенская Мария Николаевна

г. Москва — 2009 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава 2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

 2.2.1. Направление протонирования 1-метил-3-(N-этиланилино-4-(индол-1-ил)

 и
 1-метил

 3-(N-этиланилино-4-(индол-3-ил)

 малеинимидов.
 55

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

DDQ – Дицианодихлорхинон; ТFA – Трифторуксусная кислота;

ПК – Протеинкиназа; ПКС– Протеинкиназа С;

МО – Молекулярная орбиталь;

ВЗМО – Высшая занятая молекулярная орбиталь

НСМО – Низшая свободная молекулярная орбиталь

ППЭ- Поверхность потенциальной энергии (функция полной энергии молекулы или иной частицы от координат атомных ядер, графически изображаемая в виде энергетического профиля).

DFT- (Density Functional Theory, теория функционала плотности)

Введение

проблемой Актуальность темы. Актуальной современной биоорганической химии является поиск ингибиторов протеинкиназ [1]. Протеинкиназы (в дальнейшем ПК) представляют собой крупнейшее семейство регуляторных ферментов эукариотических организмов [2-4]. Активация ПК, происходящая в результате связывания рецептора с лигандом, приводит к модуляции активности белков-мишеней за счёт переноса фосфатной группы кофактора этого фермента – АТФ на гидроксильные группы серина, треонина или тирозина этих белков. Белки-мишени могут являться регуляторами таких функций клетки, как дифференциация, пролиферация, экспрессия генов и т.д., в числе индукция множественной том И лекарственной устойчивости опухолевых клеток [5]. Протеинкиназы участвуют в регуляции таких процессов, как ангиогенез, инвазивность и программируемая смерть клеток [6]. Нарушения в регуляторной сети протеинкиназ приводят к развитию значительного числа болезней (более 400), включая рак. Поэтому мишеньнаправленное ингибирование протеинкиназ рассматривается как привлекательная терапевтическая стратегия при лечении онкологических заболеваний. Несмотря на значительные достижения в создании биомишеньспецифических препаратов большой проблемой остается конструирование высоко активных ингибиторов с высокой степенью избирательности [7]. Одним из перспективных направлений поиска ингибиторов ПК является синтез и изучение соединений, построенных на матрице бис(индол-3-ил)малеинимидов. Бис(индол-3-ил)малеинимид (A) и его N-производные являются активными ингибиторами протеин киназы С. На матрице этих соединений построены высоко активные противоопухолевые препараты, например, антибиотики ребеккамицин (В) и стауроспорин (С) и их аналоги.



Цель работы и задачи исследования. В то время как под действием бис(индол-3-ил)малеинимиды **(A)** кислот образуют плоские протонных структуры полианнелированных малеинимидоиндолокарбазолов (**D**), кислотная внутримолекулярная конденсация бис(индол-1-ил)малеинимидов (Е) или 3-(индол-1-ил)-4-(индол-3-ил)малеинимидов (G) и их аналогов проходит с образованием неплоских гетероциклических систем (F) и (H), содержащих центральный семичленный цикл. В связи с расхождениями в направлении различно сочленённых бис-индолилмалеинимидов реакций циклизации представляло интерес выяснить методами квантовохимических расчётов совокупность факторов, определяющих направленность циклизации.



Целью настоящей работы было квантово-химическое изучение бис(индол-3-ил)-, 3-(индол-1-ил)-4-(индол-3-ил)- и бис(индол-1-ил)- малеинимидов, их производных и аналогов их геометрического и электронного строения:

а) Для выяснения факторов, определяющих направление их циклизации под действием протонных кислот;

б) Для прогнозирования направления внутримолекулярной циклизации 3индолил-4-гетероарилмалеинимидов под действием протонных кислот с образованием полианнелированных систем.

Более детальные представления о механизмах данных превращений, полученные в результате проведённого квантовохимического анализа важны для разработки методов синтеза новых соединениймалеинимидоиндолкарбазолов (**D**) или малеинимидоиндоло[1,4]диазепинов (азепинов) (**F**) (**H**), и их аналогов, отличающихся большим химическим разнообразием молекулярных фрагментов и рассматривающихся в качестве объектов для дальнейших биологических испытаний.

Научная новизна. Квантово-химические расчёты электронных И бис(индол-3-ил)энергетических параметров И бис(индол-1-ил)малеинимидов, их производных и аналогов, а также интермедиатов и активированных комплексов в реакциях циклизации под действием протонных кислот методом DFT (функционала плотности) были проведены впервые. Впервые изучены факторы, определяющие направление циклизации 4замещенных 3-индолилмалеинимидов (I) и показано, что путём изменения характера введенного заместителя в положение 4 возможно найти условия при которых образуются полианнелированные **(K)**, системы содержащие центральный плоский шестичленный цикл – аналоги высоко активных малеинимидоиндолокарбазолов, что затем было подтверждено экспериментально.



Практическая ценность работы. Проведённые расчёты и последующее выяснение электронных, стерических и других факторов, определяющих направленность циклизации, стали основой для выработки представлений о деталях механизмов трансформации бис-индолилмалеинимидов под действием протонных кислот. Описанный подход дал возможности для рационального направленного синтеза полианнелированных систем на основе производных индолилмалеинимидов [10,11]. Среди изученных соединений обнаружены высоко активные ингибиторы эукариотических протеинкиназ (протеин киназы С, циклин-зависимых киназ CDK, PIM и других), а также бактериальных серинопределяющих устойчивость треониновых протеин киназ. бактерий к аминогликозидным антибиотикоам (например, канамицину) [8,9].

Апробация работы. Научные результаты и положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях и III международная конференция «Химия семинарах: И биологическая активность гетероциклов», посвященная памяти проф. А.Н. Коста (Московская область г. Черноголовка, 2006 год); Международном симпозиуме ASOC (Украина, Крым, Судак 2006 год); IV Евразийской Конференции по гетероциклическим соединениям (Греция, Фессалоники 2006 год); IX научной школе-конференции по органической (Московская химии область. г.Звенигород, 2006 год); XVIII Менделеевском съезде (Москва, 2007 год); V Евразийской Конференции по гетероциклическим соединениям (Кувейт, 2008 год).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, и тезисы четырёх докладов на научных конференциях, три из которых – с международным участием.

Структура и объём работы. Диссертация изложена на 90 страницах печатного текста; содержит 24 рисунков, 14 схем, 3 таблиц^{*}; состоит из введения, обзора литературы, результатов и их обсуждения, материалов и методов исследований, выводов и списка литературы, содержащего 70 наименований.

Работа является частью научных исследований, проводимых в Институте по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф.Гаузе РАМН, утверждена планом НИР Института в соответствии с государственной программой «Приоритетные направления развития науки, технологии и техники «Живые системы» (утверждены Президентом РФ)», федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-России на 2007-2012 технологического комплекса годы» И планом исследований в рамках программы Евроконсорциума «PROTEIN KINASES -NOVEL DRUG TARGETS OF POST GENOMIC ERA».

Глава 1. Обзор литературы*

Квантово-химические расчёты строения и реакционной способности индольных систем и их поведения в реакциях электрофильного замещения

1.1 Краткий обзор современных квантовохимических методов компьютерного моделирования

Последние 40 лет были временем очень быстрого развития вычислительных методов в химии. В частности, особое внимание уделяется развитию и совершенствованию метода МО (молекулярных орбиталей), который получил также название квантово-химического [12,13].

В основе современной квантовой химии лежит уравнение Шредингера для стационарных состояний [12,13]. В этом приближении уравнение Шрёдингера для электронной волновой функции записывается следующим образом:

$\hat{H}\Psi = E\Psi, (1)$

где \hat{H} — гамильтониан системы, т.е. сумма операторов кинетической и потенциальной энергий; $\Psi=\Psi(x_1, x_2, ..., x_n)$ — волновая функция для системы из n частиц, которая зависит от их расположения в пространстве и спинов; Е — полная электронная энергия.

Обычно используют адиабатическое приближение, т.е. предполагают, что ядра неподвижны и можно решать уравнения только для движения электронов. Однако даже в этом случае точно решить уравнение Шредингера можно только для одноэлектронных систем. Поэтому в квантово-химических расчетах используют различные приближенные методы, наиболее распространенным из которых является метод Хартри-Фока (самосогласованного поля – ССП). В этом методе принято допущение, что каждый электрон движется в поле атомных ядер и эффективном усредненном поле других электронов.

Многоэлектронную волновую функцию ищут в виде антисимметризованного произведения спин-орбиталей, т.е. одноэлектронных МО $\varphi_i(\mu)$, умноженных на спиновые волновые функции α или β соответствующего электрона [12]:

 Ψ =Adet[$\phi_1(1)\alpha(1)\phi_1(1')\beta(1')...\phi_n(n')\beta(n')$], (2)

Где n — число электронов в молекуле. Значение коэффициента A определяется условием нормировки $|\Psi|^2$ к единице. В приближении Хартри— Фока уравнение Шрёдингера переходит в систему интегральнодифференциальных уравнений для движения каждого отдельного электрона:

$F\phi_i = \varepsilon_i \phi_i$, (3)

где F — фокиан (гамильтониан в приближении ССП), є_і — энергии МО.

Молекулярные орбитали φ_i(μ) обычно ищут в виде линейных комбинаций атомных орбиталей (ЛКАО) χ_i(μ)

$$\varphi_{\mathrm{m}}(\mu) = \sum C_{\mathrm{mi}} \chi_{\mathrm{i}}(\mu), (4)$$

где С_{ті} — коэффициенты молекулярных орбиталей.

Таким образом, совокупность атомных орбиталей (АО) χ_i является физически наглядным базисом для построения молекулярной волновой

функции ϕ_m . Обычно количество базисных АО недостаточно велико, т.е. базис является неполным. Основное требование к неполному базисному набору АО заключается в том, чтобы он мог достаточно точно передать распределение электронной плотности в молекуле, т.е. базис должен быть достаточно сбалансированным. К сожалению, на практике выполнить это условие бывает трудно. Атомные орбитали хорошо аппроксимируют распределение электронной плотности в изолированных атомах, но их использование при расчетах волновых функций молекул может приводить к погрешностям, связанным с неспособностью передать некоторые особенности изменения электронного распределения при образовании валентных связей. Поэтому в случае молекул

* Примечание: главы, соответствующие литературном обзору и обсуждению результатов имеют место различные системы нумерации рисунков и схем.

приходится расширять атомные базисные наборы χ_i путем включения в них дополнительных функций.

Для определения коэффициентов C_{mi} используется вариационная процедура минимизации полной электронной энергии молекулы Е. Рутаан показал [12], что коэффициенты C_{mi}, соответствующие минимальной величине, могут быть определены из следующей системы уравнений:

$$\sum_{j} (F_{ij} - \varepsilon_m S_{ij}) C_{mj} = 0, \ \Gamma \exists e \quad F_{ij} = F_{ij}' + \sum_{k,l} P_{kl} (\langle ij \mid kl \rangle - \frac{1}{2} \langle ik \mid jl \rangle); \ (5)$$

при условии нормировки $\sum_{i,j} C_{mi} C_{nj} C_{ij} = \begin{cases} 1, m = n \\ 0, m \neq n \end{cases}$

Суммирование ведется по всем базисным орбиталям χ_i, χ_j, χ_k и $\chi_l;$

S_{ij} — интеграл перекрывания AO χ_i и χ_j, F'_{ij} — матричный элемент одноэлектронного гамильтониана, в который включены кинетическая энергия электронов и энергия взаимодействия электронов и атомных ядер; P_{kl} —

матрица зарядов и порядков связей; <ij|kl> — интеграл кулоновского взаимодействия двух электронов:

$$\langle ij | kl \rangle = \iint \chi_i(\mu) \chi_j(\mu) (1/r_{\mu \alpha}) \chi_k(\alpha) \chi_l(\alpha) d\tau_{\mu} dr_{.}(6)$$

В этом выражении интегрирование производится по всему пространству декартовых координат: r_{uæ} — расстояние между электронами µ и æ.

Для решения нелинейной системы уравнений (5) применяется метод самосогласования, в котором в качестве нулевого приближения берется совокупность коэффициентов C_{mi} , причем выбор их может быть довольно произвольным. По коэффициентам нулевого приближения строят матрицу F_{ij} ; по ней, решая уравнения (5), находят набор коэффициентов C_{mi} , который используют для построения новой матрицы F_{ij} и т.д., пока матричные элементы F_{ij} и коэффициенты C_{mi} не перестанут изменяться [12].

Нужно отметить, что вышеизложенным руководствуются для расчетов систем с закрытыми оболочками где нет неспаренных электронов, и каждая МО занята двумя электронами с противоположными спинами.

Таким образом, совокупность атомных орбиталей (AO) χ_j (6) является базисом для построения молекулярной волновой функции φ_i (3). Количество базисных AO как правило недостаточно велико, т.е. базис является неполным. Необходимо однако, чтобы базисный набор AO мог достаточно точно передавать распределение электронной плотности в молекуле. Выполнить это требование на практике бывает достаточно трудно и выбор подходящего базисного набора является серьезной задачей [12,13].

На практике обычно пользуются как неэмпирическими (ab initio), так и полуэмпирическими методами. Они отличаются методикой вычисления матричных элементов, описывающих электрон-электронные и электрон-ядерные взаимодействия в системе уравнений (5). В полуэмпирических методах для этой цели используют приближенные эмпирические формулы и известные из экспериментов параметры атомов. В неэмпирических методах проводится непосредственный аналитический расчет матричных элементов [12]. На

практике чаще пользуются полуэмпирическими методами, чем более сложными и требующими гораздо больше (на несколько порядков) процессорного времени неэмпирическими методами. Многие задачи пока не поддаются решению неэмпирическими методами даже после предельного их упрощения [12,13]. Следует особо отметить, что из-за ограниченности производительности компьютеров большинство неэмпирических расчетов возможны лишь в базисах небольшого и среднего размеров. Но даже если расчет будет возможен в достаточно большом базисе, будет найдено не точное решение уравнения Шредингера, а лишь его решение в приближении Хартри-Фока. Таким образом, неэмпирические методы все равно являются приближенными [12].

Полуэмпирические расчеты проводят в валентных приближениях CNDO, INDO, NDDO [12]. В этих приближениях расчет проводится только для валентных электронов, а электроны внутренних оболочек включают в остов молекулы; используют минимальный базис; пренебрегают значительной частью кулоновских интегралов – см. приведённое выше уравнение (6). Последнее допущение является наиболее существенным И позволяет значительно упростить расчет. Неточность расчета при этом можно частично компенсировать за счет удачного подбора параметров. В приближении CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap) учитываются только одноцентровые интегралы типа <ii|ii> и двухцентровые интегралы типа <ii|kk>. В приближении INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap) дополнительно учитываются кулоновские интегралы, у которых все четыре орбитали χ_i , χ_i , χ_k и χ_l принадлежат одному атому. В приближении NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap), кроме интегралов, которые учитываются в приближениях CNDO и INDO, в расчет дополнительно включают интегралы $\langle ij|kl \rangle$, у которых орбитали χ_i и χ_i принадлежат одному атому, а χ_k и χ_l - другому. Так как выбор параметров и эмпирических формул неоднозначен, существуют различные модификации всех этих методов.

Наиболее широко из полуэмпирических используют MNDO-подобные методы (приближение NDDO), к которым относят MNDO [14,15], AM1 [16] и РМЗ [19,20]. Например, за 5 лет после разработки в 1977 г. метода MNDO было опубликовано не менее 150 статей, посвященных расчетам этим методом [15]. Популярности MNDO-подобных методов в немалой степени способствовало AMPAC MOPAC [19]. некоммерческое распространение программ И включающих эти методы. Все три метода незначительно отличаются друг от друга и дают примерно одинаковые (вполне удовлетворительные) результаты. Подробный обзор применения MNDO-подобных методов к различным задачам приводятся, например, в [14]. Особенностью метода АМ1 является несколько лучшее описание межмолекулярных взаимодействий [17], тогда как в методе РМЗ разработаны параметры для большего числа элементов, в том числе и металлов [20]. Следует отметить, что В MNDO-подобных методах рассматриваются только s- и p-орбитали, хотя в настоящее время и ведутся работы по включению в них d-орбиталей [21].

При расчетах систем с открытыми оболочками (т.е. с неспаренными электронами) необходимо учитывать электронную корреляцию [12,13,22]. В приближении Хартри-Фока [12] движение электронов не коррелированно, т.е. вероятность местонахождения электрона в некоторой точке пространства не зависит от местонахождения других электронов, распределение в пространстве которых задано одноэлектронными функциями. В результате двум электронам с одинаковым спином не запрещено занимать одну и ту же точку пространства, что противоречит принципу Паули и ведет к ошибкам. Одним из методов учета электронной корреляции является неограниченный метод Хартри-Фока (UHF), когда электроны с равными направлениями спинов должны занимать, в отличие от RHF (ограниченный метод Хартри-Фока), разные MO. Неограниченный метод Хартри-Фока имеет один серьезный недостаток, особенно существенный при расчетах спиновых плотностей [12,13]: волновая функция UHF не соответствует чистому спиновому состоянию, т.е. содержит примеси состояний

более высоких мультиплетностей. Степень чистоты спинового состояния можно оценить, сравнивая расчетную величину $\langle S^2 \rangle$ с номинальной, равной S(S+1), где S- значение полного спина, полученное в ходе расчёта. Допустимым считается завышение порядка 10% [12,13]. Другой способ учета корреляционных эффектов состоит в использовании в рамках RHF метода конфигурационного взаимодействия (CI). В этом случае многоэлектронную волновую функцию ищут в виде линейной комбинации большого числа детерминантов (2). При расчетах MNDO-подобными методами систем с открытыми оболочками используют как UHF (неограниченный метод Хартри-Фока), так и CI (конфигурационное взаимодействие).

Как известно, рассмотренные выше неэмпирические методы, основанные на теории Хартри-Фока, имеют один серьёзный недостаток- в них не учитывается энергия электронной корреляции [12, 13]. Поэтому, в настоящее время широкое распространение получили методы функционала плотности (DFT) [25, 26, 27] в которых энергия корреляции и обменная энергия учитываются по-существу полуэмпирическими формулами, т.е. волновая функция ищется не для каждого в отдельности электрона, а для электронной плотности – «электронного газа» [25, 26, 27]. Наибольшей популярностью при расчётах структур и реакционной способности органических соединений в настоящее время пользуется метод B3LYP, поскольку он даёт наиболее точные результаты. Это касается сопряжённых структур (в частности- рассмотренные в настоящей работе гетероциклические соединения ароматической природы). В этом методе обменная энергия учитывается с помощью функционала, предложенного А.Д.Бекке [27], а энергия корреляции – функционалом, предложенным Ч.Ли, В.Янгом и Р.Парром [27].

Адекватность модели молекулы [28], используемой для квантовохимических построений, согласно которой анализу посредством уравнений квантовой теории подлежит система ядер и электронов подтверждается совокупностью экспериментальных данных, полученных разными методами

[29]. Трудности получения химически значимых результатов на основе квантовой теории связаны с тем, что она слишком обща и численное решение уравнений представляет крайне сложную задачу. Приходится делать немалое число шагов на пути создания практичных алгоритмов расчетов свойств молекул, межмолекулярных комплексов и твердых тел.

Построение поверхностей потенциальной энергии (ППЭ) [28] представляет важнейшую составную часть компьютерного эксперимента в химии, благодаря ценности информации, содержащейся в детальной картине этих поверхностей для молекулярной системы.

Прежде всего на поверхностях потенциальной энергии находят стационарные точки, то есть координаты минимумов, максимумов, седловых точек [12, 13, 28]. Для того чтобы можно было говорить о существовании стабильной молекулы или молекулярного комплекса, на потенциальной поверхности основного электронного состояния должен быть минимум, энергия которого меньше энергии любой совокупности фрагментов, на которые можно разбить молекулу [28]. Если этих минимумов несколько, то для молекулы возможно несколько изомеров. Координаты ядер, отвечающие точкам минимумов, определяют равновесные геометрические конфигурации, а энергии по отношению к соответствующим пределам диссоциации на составные части – энергии связи химической системы. Знание положений и энергий седловых точек необходимо для оценок энергий активации при рассмотрении элементарных химических реакций. Наличие минимумов с энергией выше предела диссоциации указывает на возможность образования интермедиатов в системе реагирующих молекул [28].

После аппроксимации фрагментов потенциальных поверхностей в окрестностях точек минимумов переходят к рассмотрению движений систем ядер молекулы. Зная набор электронно-колебательно-вращательных энергий молекулы можно с помощью формул статистической термодинамики вычислять любые термодинамические функции данного вещества. Если

рассматривается молекулярная система, которой В возможно перераспределение частиц, то есть химическая реакция, то рассчитывается сечение потенциальной поверхности вдоль пути наименьшей энергии, связывающего реагенты и продукты, и затем оценивается константа скорости элементарной химической реакции. Описанный алгоритм действий реализует схему расчетов свойств веществ без привлечения каких-либо эмпирических Основываясь на результатах вышеописанного данных. моделирования возможно построение теоретических прогнозов. Естественно, на любом промежуточном этапе этой схемы можно (а на самом деле и нужно) привлекать доступную экспериментальную информацию и вносить в компьютерное моделирование эмпирические элементы: при правильно сформулированной задаче ценность предсказаний не уменьшается, а становится более надежной [29].

1.1.1 Квантово-химические расчёты для молекулы индола и его производных

Теоретическое изучение ароматических и гетероциклических соединений с применением метода МО проводилось уже достаточно давно. Так, ещё до широкого применения ЭВМ для решения химических задач в монографии [30] методом МО ЛКАО Хюккеля [31] и расширенным методом МО ЛКАО Хюккеля [31] были рассчитаны электронные плотности, порядки связей, энергии молекулярных орбиталей молекулы индола **1** (Рис.1):

Рис. 1 Электронные плотности **1а** и порядки связей **1b** в молекуле индола; структуры 3H(**2**)- и 1H(**3**)- индолиевых катионов



Рассчитанные электронные плотности и порядки связей (Рис1) вполне адекватны химическому поведению молекулы индола в реакциях AdE (S_E). Например, протонированию молекулы индола преимущественно в положение 3, образуется катион 3Н-индолия(индолениния) 2 при котором стабилизированный как сохранением ароматичности бензольного цикла, так и возможностью делокализации положительного заряда между атомом азота и αуглеродным атомом [32]. В структуре молекулы индола 1 (Рис.1) мы видим, что полученное в расчёте более высокое значение электронной плотности на атоме азота чем на β-углероде 1а в принципе может способствовать и атаке протона по N-атому. Но в этом случае самое высокое значение положительного заряда (+0.223) в катионе 1Н-индолия (индолениния) 3 будет локализоваться только на атоме азота (Рис.1) [32] что приведёт к значительному понижению стабильности 1Н-индолениниевого катиона 3 по сравнению с 3Н-индолиевым катионом 2 – там же указано, что катион 3Н-индолия 2, согласно расчётам расширенным методом МО ЛКАО, стабильнее катиона 1Н-индолия на 11 ккал.моль⁻¹; но спектральные данные не исключают присутствия этого катиона в реакционных растворах в концентрации 1-2%. Можно предположить, что сначала протоном атакуется атом азота, обладающий более высоким значением электронной (формального быстро образуя 1Hплотности заряда) индолениниевый катион 3 («кинетический» продукт), который затем быстро 3Hперегруппировывается термодинамически стабильный В более 2 («термодинамический» продукт) [32]. индолениниевый катион Если следовать теории ЖМКО (жёстких и мягких кислот), то перегруппировку 1Ниндолиевого катиона в 3Н-индолиевый можно объяснить тем, что происходит первичная атака протоном (жёсткая кислота) атома азота (жёсткое основание); затем, когда в результате образования катиона 1Н-индолия происходит перераспределение π-электронов и на С3-атоме образуется нуклеофильный центр (новое жёсткое основание), к которому затем переходит протон от атома азота. Хотя рассчитанные по методу Хюккеля значения электронной плотности

на углеродных атомах бензольного цикла (Рис.1) немного меньше, чем на C3атоме, углеродные атомы бензольного цикла также имеют возможность подвергаться электрофильным атакам. Но по-видимому результаты этого расчёта плохо отражают реальное ассиметричное распределение электронной плотности на атомах углерода бензольного цикла **1a** (Рис. 1) так как рассчитанные этим методом электронные плотности на них практически равны.

В работе [33] расчёты молекулы 2,3-диметилиндола по простому методу МО ЛКАО с параметрами гетероатома по Стрейтвизеру [34] проводились как по индуктивной модели, так и по модели гетероатома (x) с параметрами $\alpha_x = \alpha_0 + 4\beta^0$ и $\beta_{cx} = 0.45\beta^0$ (здесь α -кулоновский интеграл и β - обменный интеграл в обозначениях метода Хюккеля [12, 30, 31]). Результаты указывают, что лучшее соответствие эксперименту достигается при применении модели гетероатома. Наибольшие значения электронной плотности в нейтральной молекуле 2,3диметилиндола 4 также согласно расчёту соответствуют положениям 1 и 3. Согласно данным расчёта [33] индолениниевый катион 5 стабильнее катиона 6 на 13.6 ккал.моль⁻¹ (Рис.2), что также соответствует эксперименту.



Рис. 2 Структуры 3Н-индолениниевого **5** и 1Н-индолениниевого **6** катионов 2,3-диметилиндола **4**.

Также, согласно расчёту в работе [33] на С-атомах бензольного цикла как в индоле, так и в 2,3-диметилиндоле значение электронной плотности на С4 и С6 выше, чем на атомах С5 и С7, что более соответствует представлениям об ассиметричном распределении электронной плотности в молекулах индолов и других бензаннелированных пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом, чем при расчёте в работе [30]. Этот факт также свидетельствует о большей адекватности модели гетероатома в расчётах простым методом МО ЛКАО, чем индуктивной модели.

В работе [35] при расчётах электронной плотности в приближении Хюккеля по методу МО ЛКАО [31] для 3-ацетилиндолов 7, 8, 9 и 3карбэтоксииндола 10 выяснено, что значение электронной плотности на граничной орбитали ВЗМО (0.374, 0.385, 0.380, 0.387 соответственно) и эффективного зяряда (-0.113, -0.122, -0.122, -0.121 соответственно) являются наибольшими также в положении 3, несмотря на очевидное акцепторное влияние ацетил- и карбэтокси- заместителей.(Рис.3)



Рис. 3 Структуры 3-ацил- и 3-карбэтоксииндолов.

Введение в ходе расчёта СН₃-групп в положение 2 и 6 (структуры 8 и 9) и замена СН₃-группы на С₂Н₅О-группу (структура 10) приводят к незначительному повышению электронной плотности в положении 3 соединений 8, 9 по сравнению с таковой для соединения 7 (Рис.3). Такой порядок изменения электронной плотности соответствует обычному поведению соединений 7, 8, 9, 10 в реакциях ароматического электрофильного замещения то есть направлению электрофильного реагента в первую очередь в положение 3, несмотря на отрицательный мезомерный эффект заместителей.

Расчёты, проведённые в работе [36] по более совершенному по сравнению с методом Хюккеля полуэмпирическому методу CNDO/2 [12,13] также адекватны экспериментальным данным о протонировании индола. В них оценены значения разности энергий катионов, образующихся, при α- и βбензселенофена, протонировании индола, бензотиофена И которые соответствуют данным эксперимента, однако, расчётные данные 0 региоселективности селенофена и бензселенофена противоречили некоторым экспериментальным данным. По-видимому это было связано с особенностями параметризации в методе CNDO/2. Данные расчётов полуэмпирическими методами MNDO [15] и PM3[20, 21] давали также ошибку при оценке энергий протонирования Se-замещённых гетероаналогов бензтиофена и тиофена, что по-видимому также указывало на недостатки параметризации данных методов [17-21].

В работе [37] было проведено детальное исследование геометрических параметров молекулы индола, индолил-радикала, комплексов, образующихся при взаимодействии молекулы индола с водой, энергий протонирования по разным положениям молекулы индола. Также были рассчитаны конфигурации и энергии граничных орбиталей вышеозначенных объектов. В работе был применён метод теории DFT [25] с применением функционала B3LYP [26, 27], базисов 6-31G(d) и 6-31+G(d) в сопоставлении с методом MP2/6-31G(d)- теория возмущения Мёллера-Плессета 2-го порядка [12, 13]. Данные, опубликованные в работе [37], указывают на практическую равнозначность результатов расчётов по методу теории DFT и теории MP2 – оба метода позволяют достаточно полно учесть электронную корреляцию, что особенно важно для квантовохимического изучения сопряжённых, ароматических и гетероциклических систем. В частности, расчёты энергий протонирования молекулы индола по

разным положениям методом B3LYP/6-31+G(d) дали следующие величины энергий протонирования. (Рис.4)



Рис.4 Энергии протонирования различных положений молекулы индола, рассчитанные по методу DFT B3LYP/6-31+G(d); цифрами внутри цикла обозначены формальные заряды по Малликену, приведённые в данной работе.

Таким образом, рассчитанные в этом приближении значения энергий протонирования в целом коррелируют с рассчитанными ранее [30,33] простым методом МО ЛКАО Хюккеля значениями граничной электронной плотности.

В плане исследования кислотных свойств индола интересна работа [38] в которой выявлена линейная зависимость рКа различных производных индола от энергии отрыва протона в изучаемых системах и предложена эмпирическая формула этой зависимости. Результаты исследования показывают, ЧТО наименьшей энергией отрыва протона и соответственно большей величиной рКа обладают молекулы производных имеющие более индола, электроноакцепторные заместители в бензольном цикле. Использование эмпирической формулы позволило найти неизвестные значения pKa, подставляя рассчитанные энергии депротонирования и также решить обратную задачу. Расчёты в этом исследовании проводились по теории Хартри-Фока [12,13] неэмпирическим методом 3-21G(d) с применением поляризующих и диффузных базисных функций.

В работе [39] был проведён квантовохимический анализ производных карбазола **10** и его димера **11** (Рис.5) с целью прогнозирования структуры карбазольных полимеров с большим числом звеньев, которые перспективны

для использования в медицине, биотехнологии, электронной промышленности и т.д.



Рис.5 Структуры карбазола **10** и его димера **11**. *ψ*-диэдральный угол, образуемый С-С-связью, соединяющей карбазольные фрагменты и двумя смежными с ней С-С-связями бензольных колец.

Анализ зависимости полной энергии (E_{tot}) системы **11** от величины диэдрального угла ψ , образуемого С-С-связью, соединяющей карбазольные фрагменты и двумя смежными с ней С-С-связями бензольных колец, показал, что минимум полной энергии достигается при $\psi=38^{\circ}(138^{\circ})$, а максимум-при при $\psi=90^{\circ}$. То есть, в изученной в данной работе системе карбазольные фрагменты не могут находиться в одной плоскости, несмотря на наличие в этом случае более длинной цепи сопряжения (этого не позволяют Ван-дер-Ваальсовы радиусы Н-атомов). Нужно отметить, что результаты расчётов, проводившиеся как по методу DFT B3LYP/6-311(d,p) [26,27], так и по методу молекулярной механики [13] здесь практически совпали.

В работе [40] в целях изучения региоселективности в реакциях электрофильного замещения производных пиррола и индола неэмпирическими методами RHF/6-31G(d) и MP2/6-31G(d) были рассчитаны геометрия и заряды по Малликену на атомах молекулы индола и катионов 2H- и 3H-индолия (индолениния). Геометрические параметры и заряды на атомах, рассчитанные в данной работе по методу Хартри-Фока для молекулы индола, практически идентичны таковым, рассчитанным в работе [37] по методу функционала плотности B3LYP/6-31+G(d) (Рис.4)

Работа [41] посвящена вопросам связанным с прогнозированием биологической активности 3,4-бис(индол-3-ил)малеинимида 12 и ряда его N-

производных **13** (Рис.6), являющихся ингибиторами протеинкиназ. В частности стояла задача установление зависимости активности от структуры в ряду N-производных 3,4-бис(индол-3-ил)малеинимида.



Рис. 6 3,4-бис(индол-3-ил)малеинимид 12 и его N-производные 13

Для установления этой зависимости в качестве переменной в структурах **13** (Рис.6) внимание было уделено числу метиленовых звеньев в алкильном мостике, соединяющем атомы азота соседних индольных циклов и конформациям сочленённых с малеинимидным ядром индольных циклов.Путь решения этой проблемы включал в себя 2 шага:

1. Оптимизация геометрии структур **13** с n=6-10 с помощью программного пакета Gaussian 98 в рамках приближений теории MP2/6-31G(d) с предварительной оптимизацией геометрии методом DFT B3LYP/6-31G(d). Особое внимание в этой части задачи было уделено установлению относительной стабильности син- и анти-конформеров как **12**, так и **13**. Как далее видно из рисунков 7 и 8 конформация бис-индолилмалеинимида **12** или его производных **13** определялась по знаку отсчёта углов θ и Φ от плоскости малеинимидного цикла (Рис. 7,8).





текста оригинальной работы [41] R=H, Θ и Φ -углы вращения плоскостей индольных циклов относительно малеинимидного фрагмента. Для син – конформера углы Θ и Φ имеют одинаковый знак, для анти конформера – противоположный.



Син-конформер

Анти-конформер

Рис. 8 Конформации N-производных 3,4-бис(индол-3-ил)малеинимида 13 (схема взята из текста оригинальной статьи [41] R=H, Θ и Φ -углы вращения плоскостей индольных циклов относительно малеинимидного фрагмента. Для син - конформера углы Θ и Φ имеют одинаковый знак, для анти - конформера противоположный.

В ходе выполнения первой части задачи было выяснено, что для соединения **13** с n=6 более стабильным является анти-конформер, а при n=9 и 10 – син-конформер. Установленное расчётом соотношение полных энергий подтверждено данными ЯМР-спектроскопии в CDCl₃: для n=6 соотношение син/анти~5:95 ; для n=9,10 син/анти~95:5;

2. Далее, для пар конформеров соединений ряда **13** с квантово-химически оптимизированными геометрическими параметрами, путём молекулярного докинга [42] были определены ΔG – свободные энергии взаимодействия с протеинкиназой РКС β . Так для соединений **13** с n=6 $\Delta G_{син}$ значительно превышает $\Delta G_{анти}$, а для производных с n=9 имеет место обратное соотношение свободных энергий взаимодействия.

образом, в работе [41], наряду с рутинной процедурой Таким оптимизации геометрических параметров был применён комбинированный метод компьютерного моделирования для оценки энергии и других параметров взаимодействия низкомолекулярного субстрата с высокомолекулярной мишенью – молекулярный докинг [42]. При этом подходе расчёт параметров субстрата низкомолекулярного производится известными ныне квантовохимическими методами, а параметры мишени для связывания с субстратом рассчитываются методом молекулярной механики [13]. Ошибки метода докинга связаны с параметром «узловых» частей изучаемых взаимодействующих систем, где «заканчивается» квантово-химическая часть и «начинается» молекулярно-механическая. Для сведения к минимуму таких ошибок приходится составлять большие базы данных взаимодействий разнообразных субстратов и мишеней и на основе статистического анализа вводить многочисленные поправки в рабочие программные пакеты [42].

Таким образом, подытоживая рассмотрение квантово-химических методов, можно сделать вывод, что они в большинстве случаев адекватно отражают строение и реакционную способность индольных соединений и их сопряжённых кислот – ионов индолениния. Это по-видимому является достаточным основанием для использования рассмотренных выше квантово-химических методов для дальнейшего исследования реакционной способности индолилмалеинимидов и их сопряжённых кислот (индолениниевых катионов) в реакциях электрофильного замещения.

1.2 Обзор реакций электрофильного замещения в ароматических системах

1.2.1. Общие представления о механизме реакции электрофильного замещения в ароматических системах.

Электрофильное замещение в ароматическом ядре – одна из важнейших реакций в органической химии, лежащая в основе получения ценных в синтетическом отношении продуктов основного и тонкого органических

синтезов [43]. Установлено, что реакции электрофильного ароматического замещения обычно протекают по механизмам присоединения-отщепления $AdE(S_E)$. Как показано на схеме 1, в начальной стадии электрофил X⁺ образует с ароматическим соединением ArH a промежуточный комплекс b. Обычно принимается, что для соединений ArH **a** с ароматическим циклом структура **b** соответствует *π*-комплексу в котором вступающий электрофил X⁺ расположен над плоскостью цикла. Для ароматических систем, активированных донорными заместителями или В отдельных случаяханнелированием, скорость образования π-комплекса **b** очень высока и лимитируется лишь частотой столкновения реагентов, т.е. до 10¹⁰ с⁻¹ [43]. Самой же медленной стадией, определяющей скорость всего процесса, является формирование продукта присоединения – катиона с, или значительно реже, например, в случае сульфирования – распад катиона типа с (Схема 1).

Схема 1. Механизм электрофильного замещения в ароматическом ряду: **a** – исходная молекула, **b** – π -комплекс, **c** – σ -комплекс, **d** – π -комплекс, **e** – продукт реакции; R=Alk, X=Alk, NO₂, NO, OCOR, H, F

Такие катионы называются σ -комплексами или комплексами Уэланда (арениевыми ионами) [44, 45]. Далее σ -комплекс **с** трансформируется в π -комплекс **d**, который, отдавая протон, претерпевает быстрый распад с образованием продукта **e** (Схема 1).

В настоящее время есть многочисленные экспериментальные доказательства образования σ-комплексов в в ходе реакций электрофильного замещения как в газовой фазе, так и в растворах. В ряде случаев соли таких катионов могут быть устойчивы настолько, что возможно их препаративное

выделение из растворов [46,47]. Однако вопрос о том, могут ли образовываться такие аренониевые катионы в газофазных ион-молекулярных реакциях вызвал дискуссию [48]. В итоге было установлено, что, если газофазная реакция в условиях масс-спектрометрического, ИЦР (ион-циклотронного резонанса) [49], или радиохимического [50] эксперимента осуществляется при достаточно высоком вакууме (<13 Па), когда возникающие ионные аддукты с могут рассеивать избыточную энергию коллизионным путём, они стабилизируются и обладают значительной устойчивостью (экзотермичность реакции ИХ образования выше 400 кДж/моль). Последнее обстоятельство рассматривается как серьёзный довод в пользу того, что строение ионных аддуктов действительно соответствует структуре σ-комплекса С (Схема 1). Квантовохимические расчёты также подтверждают структуру, приписываемую σ-комплексам ; действительно, согласно данным неэмпирических расчётов, проводившихся по методу Хартри-Фока в базисе 4-31G [51] структура с соответствует глобальному минимуму на ППЭ (поверхности потенциальной энергии). Напротив, для структуры π - комплексов **b**,**d** расчёты [51] не обнаруживают минимума на поверхности потенциальной энергии. Анализ результатов серии других полуэмпирических и неэмпирических расчётов ионных аддуктов в реакциях электрофильного ароматического замещения, представленный в монографии [52], также привел к заключению о том, что в общем случае π -комплексы типа **b**,**d** не относятся к устойчивым образованиям.

Таким образом, как экспериментальные данные, так и квантовохимические расчёты подтверждают общие представления о механизме электрофильного замещения в карбоциклических системах (Схема 1), включающем стадии последовательного образования π - и σ -комплексов в качестве интермедиатов [43,45].

1.2.2. Электрофильные реакции в гетероароматическом ряду на примере индольных систем

В обзоре [53] отмечается, что в отличие от карбоциклических структур, рассмотренных выше, гетероароматические соединения имеют значительно меньшую степень симметрии и их реакционная способность в значительной мере может определяться характером р-пары электронов гетероатома. Следовательно, в качестве первичного акта при электрофильной атаке образующийся донорно-акцепторный комплекс может иметь строение не π комплекса (как это постулируется для соединений бензоидного ряда см. раздел 1.2.1 стр.26), а так называемого р-комплекса, причём для большинства реакций электрофильного замещения, протекающих В сильно кислых средах, приходится учитывать возможное протонирование гетероароматического ядра. Необходимо учитывать ещё выраженную способность гетероароматических соединений к образованию комплексов с переносом заряда, реакции с одноэлектронным переносом, по ионно-радикальному механизму, легкость И полимеризации под действием окисления кислотных агентов y электроноизбыточных ядер, рециклизации с превращением ядер, миграции заместителей в мягких условиях, таутомерия окси- и амино- производных, поэтому неудивительно, что в громадном многообразии гетероароматических соединений реакции электрофильного замещения ещё недостаточно хорошо изучены [53].

Будучи электроноизбыточным гетероциклом, индол очень легко реагирует с электрофилами [32, 54]. Электрофильная атака и последующее замещение идёт по атому углерода в положение 3. Катионный о-комплекс, образующийся в результате атаки индола протоном по положению 3, более стабилен, чем при атаке по положению 2, так как в первой структуре 2 положительный заряд может быть стабилизирован без участия бензольной части молекулы, а во второй 14 стабилизируется за счёт нарушения ароматичности бензольного цикла (Рис. 9)



Рис. 9 σ-Комплексы, образующиеся при протонировании индола: 2 – в положение 3 (раздел 1.1.1), 14 – в положение 2

Согласно результатам расчётов по методу Хюккеля, приведённых в работе [35] катионы типа 2 стабильнее катионов типа 14 на 12.3 ккал.моль⁻¹ а в работе [37], согласно расчётам по методу B3LYP/6-31+G(d) катион 2 стабильнее катиона 14 на 15.7 ккал.моль⁻¹.

В монографии [54] также упоминается, что квантовохимические методы расчётов молекулы индола в различных приближениях указывают на то, что граничная электронная плотность ВЗМО (высшей занятой молекулярной орбитали) на СЗ выше, чем на С2.

Так как n-пара электронов, находящаяся на π -орбитали атома азота участвует в сопряжении при возможном протонировании атома азота образующийся σ -комплекс является неустойчивым, как это уже обсуждалось в разделе 1.1.1. 3-замещённые индолы, как указывается в монографиях [32,54] и в работе [35] также преимущественно протонируются в положение 3.

Особый интерес в плане электрофильного замещения в индолах в положение 3 вызывают реакции: Вильсмейера (а) [32,54,55], в которой роль электрофила выполняет катионный иминиевый комплекс, образующийся из диметилформамида и POCl₃ и Манниха (b) [32,54,55] (Схема 2), где в качестве электрофильного реагента выступает катионный иминиевый комплекс, образующийся в кислой среде из формальдегида и вторичных аминов. (Схема 2).



Схема 2. Реакции Вильсмайера а и Манниха b

Частным случаем реакции Манниха, где 3Н- индолениниевый катион 2 представляет собой циклический катион иминия, является реакция «димеризации» индола и его производных с донорными заместителями под действием протонных кислот. Образующийся в кислой среде катион 3Н-индолениния, электрофильно атакует другую молекулу индола 1 образуя индол-индолиновый аддукт с выходом 85% [32] (Схема 3).



Схема 3. Образование индол-индолинового аддукта 15 в кислой среде.

На практике это проявляется в неконтролируемом протекании реакций электрофильного замещения в ряду индола под действием протонных кислот, т.н. «осмолению» реакционной среды, когда образуются продукты неустановленного строения.

Образование продуктов неустановленного строения при протонирования систем пиррола и индола является причиной того, что для проведения таких типичных реакций электрофильного замещения как сульфирование,

нитрование, галогенирование и др. необходимо исключить наличие протонных кислот. Так например нитрование проводиться бензоилнитратом в ацетонитриле, сульфирование – пиридинсульфотриоксидом [32]. Таким образом, индолы и пирролы в связи с вышеизложенным поведением называют ацидофобными [32, 54].

Реакции Вильсмайера и Манниха [32, 54, 55] дают возможность широкого варьирования структуры как электрофильных реагентов, так и индольных субстратов; осуществление их внутримолекулярных вариантов приводит к синтезу аннелированных индольных структур. Так, указанная на схеме 4 реакция внутримолекулярной циклизации индолениниевого катиона 16', полученного при протонировании 3,4-бис(индол-1-ил)малеинимида 16 [10, 11] рассматривается именно как внутримолекулярный вариант реакции Манниха Схемы 2,3), где роль электрофильного реагента играет протонированный индольный фрагмент системы 16', как и в рассмотренной выше реакции образования индол-индолинового аддукта в кислой среде (Схема 4).



Схема 4. Реакция внутримолекулярной циклизации 3,4-бис(индол-1-ил) малеинимида 16 (R=H, CH₃)

Как видно из схемы 4 после протонирования 3,4-бис(индол-1ил)малеинимида 16 с образованием индолениниевого катиона 16[•] в результате атаки С2-атома внутреннего электрофила (циклического иминиевого катиона) на С7'-атом непротонированного индольного цикла образуется циклический катионный σ-комплекс 17. который отдавая протон даёт молекулу малеинимидоиндолодиазепина 18. Особенность структуры 16 (Схема 4) заключается в TOM, В ней два индольных цикла сочленены с что электроноакцепторным малеинимидным фрагментом через атомы азота. Как указано в работах [53,56] и монографиях [32,54] пиррольное ядро Nзамещённых производных индола, содержащих С=О-группу в α- или βположении к индольному N-атому дезактивировано и в таких объектах возможны атаки электрофилов только в бензольное ядро в положения 5 и 6, реже – в положение 4. Там же упоминается, что такие реакции неселективны. По сравнению с вышеупомянутыми N-замещёнными индолами структура бисиндолилмалеинимида 16 обладает значительно меньшим количеством степеней свободы что включает в себя: вращения индольных циклов вокруг осей, образуемых С-N-связями, сочленяющими фрагменты индольные С малеинимидным; изменение валентных углов между С-N-связями и двойной С-С- связью между СЗ и С4 малеинимидного цикла. Образовавшаяся после протонирования одного из индольных циклов структура σ-комплекса 16' уподобляется системам, использующимся в кластерном катализе где «реагент» – протонированный индольный цикл и «субстрат» – непротонированный индольный цикл по-существу оказываются закрепленными на «кластере» – малеинимидном ядре. Совокупность указанных выше факторов накладывает ограничения на возможность эффективного контакта между электрофильным и нуклеофильными центрами системы 16' («реагентом» и «субстратом») что способствует протеканию реакции в 2-7'- направлении (Схема 4). В этом превращении достигается региоселективность электрофильного замещения по

бензольной части молекулы индола, что в случае простых индольных производных весьма проблематично, о чём указано в работах [53,56].

Благодаря своим интересным особенностям, связанным с жёстким ограничением степеней свободы индольных заместителей в структуре 16' реакции внутримолекулярной циклизации бис-индолилмалеинимидных систем, и другие аналогичные реакции (Схема 4) были выбраны в качестве объектов теоретического исследования чтобы более детально выяснить влияние структурных факторов, влияющих на направление внутримолекулярной циклизации.

Глава 2. Результаты и их обсуждение

2.1. Квантово-химическое изучение трансформации 3,4-бисиндолилмалеинимидов с различным сочленением индольных и малеинимидных циклов под действием протонных кислот [63]

Изучение химических свойств И реакционной способности 3,4бис(индолил)малеинимидов представляет интерес в связи с обнаружением ценных биологических свойств некоторых производных этого ряда, а также родственных им индоло[2,3]карбазолов [1, 5, 6]. Ранее было показано, что внутримолекулярная циклизация 3,4-бис(индол-3-ил)малеинимидов 1, 3-(индол-1-ил)-4-(индол-3-ил)малеинимидов 2 3,4-бис(индол-1-И ил)малеинимидов 3 под действием протонных кислот протекают различно и приводят К соединениям разного типа [10, 11]. 3.4-Бис(индол-3ил)малеинимиды 1 в условиях кислотного катализа после дегидрирования образуют производные индоло[2,3]карбазола 4, а 3-(индол-1-ил)-4-(индол-3ил)малеинимидов 2 и 3,4-бис(индол-1-ил)малеинимидов 3 в тех же условиях дают малеинимидо-индоло-азепины 9 и малеинимидо-индоло-диазепины [1,4] 10 соответственно (Схема 1).



Схема 1. Превращения 3,4-бис(индол-3-ил)малеимидов 1, 3-(индол-1-ил)-4-(индол-3-ил)малеинимидов 2, 3,4-бис(индол-1-ил)малеинимидов 3 под действием кислот с последующим дегидрированием (R=H, алкил или арил).

В отсутствие окислителя (DDQ) интермедиат 5 изомеризуется в аминофенилкарбазол 6 (Схема 2). На Схеме 2 представлены предполагаемые механизмы циклизации и изомеризации системы бис-(индол-3-ил)малеинимида 1 после его протонирования



Схема 2. Предполагаемый механизм циклизации 3,4-бис(индол-3-ил)малеимидов (1) под действием кислот, включая возможное раскрытие карбазольного цикла, R=H, алкил или арил.

В отличие от 3,4-бис(индол-3-ил)малеинимидов 1, 3-(индол-1-ил)-4-(индол-3-ил)малеинимиды 2 и 3,4-бис(индол-1-ил)малеинимиды 3 под действием протонных кислот претерпевают 2-4' или 2-7' циклизацию, с образованием дигидроиндоло[1',2':4,5]пирроло-[3',4':2,3][1,4]азепино[1,7*а*]индол-1,3-дионов 7 или 9b,10-дигидроиндоло[1',2':4,5]пирроло-[3',4':2,3][1,4]диазепино[1,7-*а*]индол-1,3-дионов 8 соответственно (Схема 3).



Схема 3. Предполагаемый механизм циклизации 3(индол-1-ил)-4-(индол-3-ил)малеимидов 2 и 3,4-бис(индол-1-ил)малеимидов 3 R=H, алкил или арил.

Соединение **8** было успешно дегидрировано в соответствующий индоло[1',2':4,5,6]пирроло[3',4':2,3]-[1,4]диазепино[1,7-*а*]индол-1,3-дионы **10** окислительным дегидрированием под действием DDQ в толуоле, тогда как дегидрирование соединения **7** не привело к соединению **9**. В связи с отличиями в направлениях реакций циклизации изомерных бисиндолилмалеинимидов представляло интерес выяснить электронные, стерические и другие факторы, определяющие направления циклизации, приводящей к образованию
аннелированных малеинимидоиндолокарбазолов или малеинимидоиндолодиазепинов (азепинов).

2.1.1 Направление протонирования 3,4-бис(индол-3ил)малеинимидов, 3-(индол-1-ил)-4-(индол-3-ил)малеинимидов и 3,4бис(индол-1-ил)малеинимидов [63]

Фактически протонирование индольного цикла происходит ПО положению 3 [32, 53, 54]. Можно предположить, что местом атаки протоном молекул соединений 1-3 также, вероятнее всего, будет положение 3 индольного цикла, однако при этом следует учитывать влияние сильно электроноакцепторного малеинимидного цикла, связанного с индольными фрагментами. Действительно, как показали расчёты методом AM1, HF/6-31G9d), B3LYP/6-31G(d), во всех трёх рассматриваемых молекулах бисиндолилмалеинимидов 1-3 в положениях 1 и 3 индольного цикла наблюдаются формальные отрицательные заряды, что благоприятствует атаке протоном этих положений (Рис.1).

Причина, по которой несмотря на больший формальный отрицательный заряд на атоме азота (Рис. 1) образуется более термодинамически стабильный катион 3H-индолениния (термодинамический контроль) вместо 1H-индолениния (кинетический контроль) обсуждалась в разделе 1.1.1. Поэтому далее было обращено внимание на заряды по Малликену в положении 3. Таким образом, согласно проведённым расчётам, наибольшая величина заряда атома углерода в положении 3 в индолилмалеинимиде **2** (-0.232), в несколько меньшей мере – в индолилмалеинимиде **3** (-0.224), а наименьшей величиной отрицательного заряда обладает атом C(3) в бис-(индол-3-ил)малеинимиде **1** (-0.023) (Рис.1)



Рис.1 Заряды по Малликену на реакционных центрах бисндолилмалеинимидов 1-3, соответствующих катионах индолениния 1'-3', и также незамещённого индола, рассчитанные методом B3LYP/6-31G(d)

В молекулах 2 и 3 в которых индольный фрагмент связан с малеинимидным через атом азота, распределение зарядов в индольной системе близко к их распределению в незамещённом индоле, а в случае молекулы 1 где индольный фрагмент связан через атом углерода, значение формального заряда на нём снижается, что, однако, не мешает атаке протона по положению 3 и в бис-индолилмалеинимида 1. Причиной большого случае различия В электронной плотности на атоме углерода в бис-(индол-3-ил)малеинимиде 1 и бис-(индол-1-ил)малеинимиде 3 на атоме азота В непосредственно сочленённых с электроотрицательным малеинимидным циклом, по-видимому является более низкая поляризуемость электронов на N- атоме, чем на C-атоме, вследствие большей электроотрицательности азота.

В индолилмалеинимиде 2 существуют две возможности для атаки протоном – положение 3 индольного фрагмента, связанного с малеинимидным

циклом через атом азота и аналогичное положение 3' другого индольного фрагмента, сочленённого через атом углерода.

Величина отрицательного заряда на атоме C(3) (-0.232) в бис-(индол-1ил)малеинимиде **2** значительно выше, чем на атоме C3' (-0.026). Следовательно, можно предположить, что местом атаки протона будет атом C(3). Такое направление протонирования соединения **2** подтверждено экспериментально.

Расчёты методом B3LYP/6-31G(d) также показывают, что в результате протонирования по положению 3, на атоме C(2) индуцируется положительный заряд и образуется электрофильный центр, который участвует в дальнейшей внутримолекулярной циклизации. Заряды при C(2) в индол-индолениниевых структурах **1'-3'** равны: +0.214, +0.148; и +0.137 соответственно (Рис.1). Таким образом, приведённые выше расчёты достаточно хорошо согласуются с приведёнными выше в литературном обзоре данными о протонировании производных индола раличного типа.

2.1.2 Анализ процесса циклизации протонированных бисиндолилмалеинимидов [63]

3,4-Бис(индол-1-ил)малеинимид 3 3-(индол-1-ил)-4-(индол-3-И ил)малеинимид 2 после протонирования И последующей циклизации индолениниевых катионов 3' и 2' образуют производные, содержащие центральное 1,4 диазепиновое или азепиновое цикла, имеющие конформации конверта (полукресла), в то время, как при проведении реакции в тех же условиях с 3,4-бис(индол-3-ил)малеинимидом 1 происходит образование циклогексадиенового центрального цикла, с почти плоским строением. Как исходные бис-индолилмалеинимиды 1-3, так и соответствующие им катионы индолениния 1'-3', имеют интересные особенности геометрического строения. Как показали расчёты полуэмпирическим методом АМ1, методом Хартри-Фока HF/6-31G(d) и методом функционала плотности B3LYP/6-31G(d) они являются так называемыми «пропеллерными» структурами, в которых, как указывается в

работах [39, 59], индольные циклы не находятся в одной плоскости друг с другом и с малеинимидным циклом, а повёрнуты на некоторый угол относительно его плоскости, несмотря на то, что при монопланарном расположении всех трёх циклов могла бы реализоваться более длинная цепь π -сопряжения. Пространственная конфигурация такого типа имеет место, например, в трифенилметане и подобных структурах [39, 59]. Она обусловлена тем, что плоскому расположению ароматических циклов здесь препятствуют пространственные ван-дер-ваальсовы взаимодействия заслонённых атомов водорода в положении 2 индольных ядер. Наличие таких заслонённых взаимодействий создаёт препятствия свободному вращению индольных циклов вокруг связей С-N и C-C.

Как уже указывалось в разделе 1.2.2 изучаемые нами реакции, представляют собой внутримолекулярные варианты аминоалкилирования – реакции Манниха [32, 55] и являются частным случаем электрофильного В ароматическом ядре, которое включает замещения промежуточное образование σ-комплекса с последующим выбросом протона [43-47]. Учитывая особенности бисвышеупомянутые структуры исследуемых индолилмалеинимидов и их сопряжённых кислот и внутримолекулярность исследуемого процесса, такому течению реакции благоприятствуют, главным образом, три фактора [61]:

 Оптимальное распределение электронной плотности на атакуемой πсистеме;

2) Оптимальный угол подхода электрофила, составляющий приблизительно 115-120° к плоскости атакуемого ароматического цикла;

3) Оптимальное расстояние между взаимодействующими реакционными центрами.

Расчёты методом B3LYP/6-31G(d) показали, что отрицательные величины формального заряда на атоме C(7') катиона **3'** (-0.209) и на атоме C-(4')

катиона **2'** (-0.192) способствуют атаке внутреннего электрофильного центра по этим положениям (Puc.1).

Поскольку на угол подхода электрофила и на сближенность реакционных центров влияет ограничение свободы вращения индольных циклов вокруг связей C-N и C-C в катионах индолениния 1'-3' можно предположить, что исследуемое нами внутримолекулярное замыкание цикла будет представлять компромисс между всеми указанными выше факторами. Так, проведённые ранее [61] квантово-химические расчёты реакций внутримолекуляной циклизации показали, что главным условием осуществления реакции является близость пространственной конфигурации исходной структуры к структуре необходимого ДЛЯ данного превращения переходного состояния (активированного комплекса). Иными словами, реакционной системе в большинстве случаев необходимо, преодолевая вышеописанные ограничения в степенях свободы, осуществить благоприятное перекрывание граничных молекулярных орбиталей. Согласно концепции Фукуи [62], эффективность перекрывания взаимодействующих орбиталей определяется параметрами энергетическими (разность энергий граничных орбиталей реактантов или «энергетическая щель»), и геометрическими (расстояние между реакционными центрами и угол подхода реактанта) параметрами. Например показано [61], что внутримолекулярные реакционные системы бывают чрезвычайно чувствительны именно к угловым параметрам реакционного узла: в данном пространственно сближены случае реакционные центры И значения электронной плотности (формального заряда) формально на них благоприятствовали реакции внутримолекулярной циклизации, однако она не происходит.

Поэтому, нами были изучены сечения ППЭ – энергетические профили циклизации индолениниевых катионов **1'- 3'** (Схема 3, Рис 1), как по 2-7', 2-4', так и по 2-2' направлениям. Для всех изученных систем энергетический



Рис. 2. Зависимость полной энергии (E_{tot}) от координаты реакции (профиль ППЭ) для циклизации индолениниевого катиона **3**' по 2-7'направлению со структурной корреляцией исходной молекулы **3** (1), индолениниевого катиона **3**' (2), промежуточного локального минимума **3**'' (3), гептациклического катиона **3**''' (4) и продукта **8** (5) нумерацию интермедиатов см. на схемах 1,3 и рис.1.

профиль соответствует профилю типичной ППЭ низкобарьерной реакции (рис. 2, 3), по-существу протекающей «на дне» долины; т.е. в окрестностях

циклического катионного интермедиата (точка 3 на оси координаты реакции) (Рис.2) или переходного состояния (точка 3 на оси координаты реакции) (Рис.3) имеют место очень пологие участки потенциальной кривой.

При расчёте переходного состояния в циклизации индолениниевого катиона 3' по 2-7'-направлению, методом B3LYP/6-31G(d) в приближении закрытых оболочек – ограниченным методом (RB3LYP) нам не удавалось локализовать структуру, соответствующую ПО критерию (наличие одной мнимой колебательной частоты), переходному состоянию между катионом индолениния 3' и циклическим катионным интермедиатом типа 3''' (см. рис 2 и схему 3). В индолениниевой циклической структуре 3" (Схема 3, Рис.2 точка 3 на оси координаты реакции), предшествующей гептациклическому катионному интермедиату 3" (Схема 3, Рис.2 точка 4 на оси координаты реакции), расстояние между реакционными центрами составляет 1.63 Å. Оказалось, что эта структура (Рис.2 точка 3 на оси координаты реакции), соответствует не переходному состоянию, а локальному минимуму, лежащему на потенциальной кривой на ~1.5 ккал.моль⁻¹ ниже энергетических уровней реагентов и продуктов. Мы предположили, что данный факт проявляется вследствие возникновения триплетной нестабильности в процессе поиска седловой точки ограниченным методом RB3LYP, допустив возможность протекания реакции не по чисто ионному механизму S_E, а по катион-радикальному. Это побудило нас перейти к расчёту в приближении открытых оболочек неограниченным методом UB3LYP. Расчёт указанным методом этой же системы привёл к высокому значению активационного барьера (41.57 ккал.моль⁻¹) для реакции, протекающей в мягких условиях и при комнатной температуре. На основании этого результата мы сочли возможным исключить ионно-радикальный механизм и решили, что реакция протекает фактически безбарьерно.



Рис. 3. Зависимость полной энергии (E_{tot}) от координаты реакции (профиль ППЭ) для циклизации индолениниевого катиона **1'** по 2-2'направлению со структурной корреляцией : исходной (точка 1) и конечной (точка 5) молекул, переходного состояния (точка 3) и промежуточных катионов (точки 2 и 4).

Реакции данного типа чувствительны к взаимному расположению атомов водорода во взаимодействующих центрах: в отличие от фактически безбарьерного, «спиралевидного» транс-подхода (условно принимается, что атомы водорода находятся в транс-положении по отношению к линии воображаемой связи, соединяющей взаимодействующие атомы углерода (Рис. 4а), при «V-образном» цис-подходе (условно принимается цис-положение атомов водорода по отношению к линии воображаемой связи, соединяющей взаимодействующие атомы связи, соединяющей взаимодействующие атомы углерода (Рис. 4а), при «V-образном» цис-подходе (условно принимается цис-положение атомов водорода по отношению к линии воображаемой связи, соединяющей взаимодействующие атомы углерода (Рис. 4b) энергия активации составляет 17.98 ккал.мол⁻¹.



Рис.4. Интермедиат при циклизации системы **3**' по «спиралевидному» трансподходу (а) и активированный комплекс при "V-образном" цис-подходе (б).

Это, по-видимому, обусловлено тем, что атомы водорода при таком типе сближения реакционных центров заслоняют друг друга. Циклизация индолениниевого катиона **3'** по 2-2'-направлению, согласно нашим расчётам в том же базисе идёт с очень малым, но отличным от нуля потенциальным барьером (2.74 ккал.моль⁻¹) (Таблица 1).

Для циклизации индолениниевого катиона **2'** ППЭ имеет аналогичный пологий вид, но по сравнению с таковой для катиона **3'** потенциальные барьеры несколько выше и составляют 9.33 и 7.72 ккал.моль⁻¹ для 2-4'- и 2-2'- циклизации соответственно. В отличие от циклизации катиона **3'**, в этом случае потенциальный барьер циклизации по 2-2' – направлению ниже такового по 2-4'-направлению. (Таблица 1.)

Наибольшее различие в активационных барьерах наблюдается для циклизации катиона 1': рассчитанный потенциальный барьер циклизации по ккал.моль⁻¹). (29.47 2-2'-направлению значительно выше барьера. рассчитанного для 2-4'-направления (10.52 ккал.моль⁻¹) (Таблица 1), несмотря на благоприятное значения электронной плотности (Рис.1). По-видимому геометрические параметры (расстояние и угол подхода) для направления 2-4' неблагоприятны так как в рассчитанной геометрической конфигурации катиона 1' (Рис.5а) протонированный индольный цикл находится в плоскости перпендикулярной плоскости центрального малеинимидного цикла, в отличие от пропеллерных конфигураций 2' и 3' (Рис.5 b,c). Такое сочетание рассчитанных параметов по-видимому «вынуждает» индолениниевую систему 1' циклизоваться по электронодефицитному (Рис.1) 2 положению непротонированного индольного цикла в отличие от систем 2' и 3'.

По-видимому, такой рост энергии активации для циклизации катиона 1' вызван тем, что в структуре активированного комплекса для 2-2' – циклизации (Рис. 3, структура 3, сответствует точке 3 на оси координаты реакции) атомы водорода в положении 2 индольного и в положении 3 индолениниевого циклов заслоняют друг друга. В то же время, экспериментально наблюдаемый путь циклизации катиона 1' по направлению 2-2', возможно свидетельствует о том, что вышеописанное напряжение при формировании активированного комплекса (Рис. 3 точка 3 на координате реакции) компенсируется дальнейшим депротонированием циклической структуры 5' и последующим раскрытием пятичленного цикла в 5'' с образованием 5'''(Схема 2).





Рис.5. Сравнение геометрической конфигурации индолениниевых катионов 1' (a) и 2'(b), 3'(c)

Действительно, как показал расчёт в базисе B3LYP/6-31G(d), раскрытие цикла индолокарбазола **5**^{**} в кислой среде с образованием аминофенилкарбазола **5**^{**} протекает безбарьерно, и что эта реакция достаточно экзотермична (ΔE =-45.48 ккал.моль⁻¹). Это можно объяснить тем, что у получающегося аминофенилкарбазольной системы **5**^{**} больше степеней свободы, чем у исходного индолокарбазола **5**^{**} (Схема 2).

Результаты расчётов циклизации всех трёх описанных выше индолениниевых систем, как по 2-7', 2-4' так и по 2-2' направлениям, сведены в Таблице 1:

| | Направление циклизации | | | | | | |
|---|------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--|
| Параметр | 1' | | 2' | | 3' | | |
| | 2-4' | 2-2' | 2-4' | 2-2' | 2 – 7' | 2-2' | |
| ф, град | 138.04 | 127.36 | 131.24 | 106.23 | 115.97 | 109.45 | |
| R _{C-C} , Å | 4.99 | 2.11 | 4.05 | 4.31 | 1.63 | 2.07 | |
| Δε, эΒ | 2.6 | 2.6 | 2.5 | 2.5 | 2.3 | 2.3 | |
| $\Delta E^{\#}$, ккал.моль ⁻¹ | 10.52 | 29.47 | 9.33 | 7.72 | 0 | 2.74 | |

Таблица 1. Параметры реакции внутримолекулярной циклизации 3,4бисиндолилмалеинимидов*.

*Угол подхода электрофильного центра (ϕ), расстояние между реакционными центрами (R_{C-C}), разность энергий граничных орбиталей ($\Delta \varepsilon$) и активационные барьеры ($\Delta E^{\#}$) циклизации индолениниевых систем **1'-3'** по различным направлениям (2 – 2', 2 – 4', 2 – 7') по данным расчёта методом B3LYP/6-31G(d).

При расчете методом RHF/6-31G(d) активационный барьер циклизации системы **3'** по 2-7'-направлению составляет 16.06 ккал.моль⁻¹, а системы **1** по 2-2'- направлению – 31.63 ккал.моль⁻¹.

Рассчитанные активационные барьеры ставили в зависимость от следующих параметров переходного состояния: расстояния между реакционными центрами R_{C-C} , угла подхода внутреннего электрофила φ и энергетической щели ($\Delta \varepsilon$) как разности энергий граничных орбиталей. Видно, что зависимость активационного барьера от указанных выше параметров имеет монотонный линейный характер для циклизаций по 2-7'- и 2-4'- направлениям (см. Таблицу 1, схемы 1,2,3). Это согласуется с полученными в эксперименте данными: индолениниевый катион **3'**, представляющая собой сопряжённую кислоту бис(индол-1-ил)малеинимида **3** (Схема 3, Рис.1) легко циклизуется в присутствии при комнатной температуре (что соответствует отсутствию

2', барьера расчёте); циклизация индолениниевого катиона при представляющего собой сопряжённую кислоту 3-(индол-1-ил)-4-(индол-3ил)малеинимида 2 ($E^{\#}=9.33$ ккал.моль⁻¹) требует уже более высокой температуры. Отметим, что для индолениниевого катиона 1', сопряжённой кислоты бис(индол-3-ил)малеинимида 1 не удалось выделить продуктов циклизации по 2-4'- направлению в условиях эксперимента, хотя расчётная величина активационного барьера здесь (E[#]=10.52 ккал.моль⁻¹) меньше таковой циклизации по 2-2'-направлению. В индолениниевом катионе 2' для энергетический барьер по 2-2'-направлению (Е[#]=7.72 ккал.моль⁻¹), ниже такового для циклизации по 2-4'-направлению (Е[#]=9.33 ккал.моль⁻¹), тогда как для циклизации катионов 3' и 1' барьер по 2-2' направлению выше, чем по аналогичному направлению 2-7' (Таблица 1). Отметим, что семичленный цикл образуется при действии кислот на бис-индолилмалеинимид 2 (несмотря на немного бо́льшую величину $\Delta E^{\#}$ по сравнению с циклизацией по направлению 2-2') (Таблица 1), согласно рассчитанному распределению электронной плотности (Рис.1).

Таким образом, результаты вышеприведённого теоретического исследования можно свести к следующему:

Во-первых, согласно данным расчётов циклизации протонированных бис-индолилмалеинимидов происходят по внутримолекулярному S_E-механизму электрофильного замещения в ароматическом ядре (в ходе нашего исследования методами B3LYP/6-31G(d) и UB3LYP/6-31G(d) (см. выше) возможный ион-радикальный механизм был исключен).

Во-вторых, циклизация протонированных бис-индолилмалеимидов в целом подчиняется общим закономерностям, сформулированным ранее для реакций внутримолекулярной циклизации [61], суть которых состоит в том, что для проведения таких реакций необходима совокупность оптимальных геометрических параметров (углов и расстояний в активированном комплексе) и наименьшая разница между энергиями взаимодействующих граничных

орбиталей. По видимому, такая совокупность: расстояние ~2Å; угол подхода 115° и $\Delta \varepsilon$ = 2.3 эВ (Таблица 1) оптимальна для процесса циклизации катиона **3**' по направлению 2-7', что и соответствует экспериментальным данным (реакция протекает безбарьерно). Отклонение от этих величин для циклизаций катионов 1' и 2' ведёт к протеканию циклизаций этих катионов с более высокими, чем для катиона **3**' активационными барьерами, как по 2-7' так и 2-2'(2-4')-направлениям. (Таблица 1).

Заключение:

1. Расчётные величины формальных зарядов ПО Малликену на реакционных центрах 3-(индол-1-ил)-4-(индол-3-ил)малеинимида, полученные с помощью метода B3LYP/6-31G(d) свидетельствуют о направлении протонирования в положение 3 N-замещённого индольного цикла, как и в 3,4бис(индол-1-ил)малеинимиде И 1-метил-3-(N-этиланилино)-4-(индол-1-ил) малеинимиде. Альтернативный вариант протонирования в положение 3 Сзамещённого индольного цикла 3-(индол-1-ил)-4-(индол-3-ил)малеинимида не реализуется вследствие низкого значения отрицательного заряда на атоме углерода, сочленяющем индольный цикл с малеинимидным. Эти расчёты согласуются с экспериментальными данными – строением выделенных продуктов циклизации сопряжённой кислоты 3-(индол-1-ил)-4-(индол-3ил)малеинимида.

2. Внутримолекулярные циклизации протонированных бисиндолилмалеинимидов с различным сочленением индольных и малеинимидного цикла с образованием аннелированных диазепинов [1,4], азепинов или индолокарбазолов происходят по внутримолекулярному варианту S_E-механизму электрофильного замещения в ароматическом ядре.

3. Для внутримолекулярной циклизации протонированных бисиндолилмалеинимидов с различным сочленением индольных и малеинимидного цикла необходима совокупность оптимальных геометрических параметров (углов и расстояний в активированном

комплексе) и наименьшая разница между энергиями взаимодействующих граничных орбиталей. Как показали расчёты с применением метода B3LYP/6-31G(d), эти параметры определены причинами пространственного характера (предпочтительная геометрическая конфигурация индолениниевого катиона должна быть близка к конфигурации переходного состояния).

2.2 Квантово-химическое изучение трансформации 3-(Nалкиламино)-4-(индол-1-ил)— и 3-(N-алкиламино)-4-(индол-3-ил) малеинимидов под действием протонных кислот: исследование механизма гидридного переноса с последующей циклизацией [64]

Изучение химических свойств и реакционной способности 3-(*N*этиланилино)-4-(индол-1-ил)- и 3-(*N*-этиланилино)-4-(индол-3-ил)малеинимидов, представляет интерес в связи с обнаружением ценных биологических свойств некоторых производных этого ряда, как и родственных бис-индолилмалеинимидов [10, 11].

Можно было предположить, что протонирование и дальнейшая циклизация N-метил-3-(N-этиланилино)-4-(индол-1-ил) малеинимида 11, представляющего собой как бы «разомкнутую» структуру изученного нами ранее 3,4-бис(индол-1-ил) малеинимида 3 (раздел 2.1) будут происходить аналогично, т.е. через образование промежуточного индолениниевого катиона 12, который далее претерпевает внутримолекулярную электрофильную атаку по бензольному кольцу N-этиланилиновой группы, превращаясь в продукт 13 по S_E-механизму через катионный σ-комплекс (Схема 4).

Однако при действии TFA в CH₂Cl₂ или CH₃SO₃H в PhCH₃ на **11**, образуется продукт **17** а не **13** (Схема 4) [11]. Исходя из этого можно было предложить механизм реакции, включающий следующие три стадии:

протонирование N-метил-3-(N-этиланилино)-индолилмалеинимида 11
в положение 3 индольного фрагмента, которое даёт катион индолениния 12 с
электрофильным центром, сосредоточенным на атоме C2 индольного ядра;



Схема 4. Альтернативные пути трансформации 1-метил-3-(Nэтиланилино)-4-(индол-1-ил) малеинимида **11** в кислой среде.

2) сдвиг гидрид-иона от атома углерода метиленовой группы, этиланилинового фрагмента к положению 2 индольного фрагмента, что приводит к катиону иминия 15 (индольное ядро в данном случае фактически восстанавливается до индолинового) через переходное состояние 14;

 внутримолекулярная циклизация иминиевого катиона 15 с образованием σ-комплекса 16, который, отдавая протон, даёт малеинимидоиндолодиазепин [1,4] 17. Отметим, что циклизации по обычному

S_E-механизму предшествует поворот индолинового цикла вокруг С-N-связи (Схема 4).

Изучение превращения N-бензил-3-(индол-1-ил)-4-[(d₅этил)анилино]малеинимида [10, 11] (Схема 5) показало, что распределение атомов дейтерия в продукте реакции после проведения эксперимента с 1бензил- 3-[(d₅-этил)анилино]-4-(индол-1-ил) малеинимида (все атомы водорода в этильной группе замещены на дейтерий) [11], свидетельствует о гидридном сдвиге и последующей циклизации иминиевого катиона: (Схемы 4, 5)



Схема 5. Трансформация дейтероаналога 1-бензил- 3-[(d₅-этил)анилино]-4-(индол-1-ил) малеинимида **11** в кислой среде

Аналогичный эксперимент с N-метил-3-(индол-3-ил)-2-(Nэтиланилино)малеинимидом **18** показал, что вышеописанного гидридного сдвига не происходит [10,11] и реакция идёт по пути внутримолекулярной электрофильной атаки N-фенильного фрагмента этиланилиновой группы, приводя через переходное состояние **20** к о-комплексу **21**, который отдавая протон переходит в индоломалеинимидоазепин **22**. (Схема 6).



Схема 6. Трансформация 1-метил-3-(N-этиланилино)-4-(индол-3-ил) малеинимида **18**, включающая взаимодействие C2-атома протонированного индольного цикла с фенильной группой N-этиланилинового фрагмента.

В связи с различиями в химическом поведении изомеров **11** и **18** нашей задачей стало квантово-химическое исследование факторов, влияющих на механизм вышеописанных превращений, определяющие их различие. Как и в предыдущей работе (см. раздел 2.1 стр.47) были изучены особенности геометрического строения индолилмалеинимидов **11** и **18** и их сопряжённых кислот **12** и **19**, а также энергетические параметры и распределение зарядов по Малликену на атомах. Выполнено сравнение энергетического профиля реакции гидридного сдвига с последующей циклизацией с энергетическим профилем реакции циклизации, включающей атаку внутреннего электрофила по фенильной группе этиланилинового фрагмента.

2.2.1 Направление протонирования 1-метил-3-(N-этиланилино)-4-(индол-1-ил)- и 1-метил- 3-(N-этиланилино)-4-(индол-3-ил) малеинимидов [64]

Для установления факторов, определяющих направления протонирования индолилмалеинимидов 11 и 18 был проведён расчёт их геометрических параметров и формальных зарядов на атомах. То же самое было проделано для соответствующих индолениниевых катионов 12 и 19 (Схемы 4 и 6). Для соединений **11** и **18** значения зарядов по Малликену на индольном атоме N(1) (-0.600 и -0.579 соответственно) и на индольном С(3) (-0.233 и -0.026 соответственно), почти идентичны таковым для рассмотренных выше бисиндолилмалеинимидов (см. раздел 2.1.1 стр.38). Для атома азота этиланилиновой группы значения заряда по Малликену составляют для соединений 11 И 18 соответственно -0.591 И -0.565. Рассчитанное распределение формальных зарядов в принципе может способствовать протонированию соединений 11 и 18 как по атому азота этиланилиновой группы, так и по по положению 1(3) индольного фрагмента (см. раздел 2.1.1 стр.38). Предполагалось, что гипотетическое первичное протонирование атома азота этиланилиновой группы с образованием анилиниевых катионов 12' (Схема 4) и 19'(Схема 6) сводит на нет возможность элиминирование гидридиона, вследствие понижения электронной плотности в протонированном этиланилиновом фрагменте. В то же время сравнение граничной электронной плотности на B3MO (индексы Фукуи^{*} f_{взмо} [62]) на этиланилиновом (0.001) и индольном (0.364) атомах азота свидетельствует, согласно расчёту в пользу протонирования по индольному атому азота с последующей перегруппировкой получившегося 1Н-индолиевого катиона в 3Н-индолиевый (см. разделы 1.1 стр.16 и 2.1 стр.38). Как показал анализ распределения зарядов в соответствующих индолениниевых катионах 12 и 19 (см. Схемы 4 и 6), наибольший положительный заряд (+0.151 и +0.213), сосредоточен на атоме

C(2) катионов **12** и **19** индольного ядра, что совпадает с предполагаемым нами расположением электрофильного центра на этом атоме.

(Индексы Фукуи количественно выражают распределение граничной электронной плотности, соответствующей рассчитанным конфигурациям граничных орбиталей. Их значения вычисляются по следующей формуле:

$$f_A = 2 \sum_{\mu \in A} c_{i\mu}^2$$

где С_{іµ} - коэффициенты разложения граничной МО (ВЗМО нуклеофила или НСМО электрофила) по АО, центрированным на исследуемом атоме).

2.2.2 Анализ ППЭ гидридного переноса с последующей циклизацией промежуточной иминиевой структуры [64]

Гидридный сдвиг от метиленовой группы этиланилинового фрагмента к положительно заряженному атому С(2) протонированного индольного бицикла в катионе индолениния 12 рассматривается как атака внутреннего нуклеофила. Можно предположить, что подход гидрид-иона как внутреннего нуклеофила под углом, близким 120°, может осуществляться, как под плоскостью рассматриваемого индольного цикла, так и над нею. В связи с этим были проведены расчёты энергии активации и построены профили поверхностей потенциальной энергии (ППЭ) для каждого из предполагаемых вариантов. Общий вид потенциальной кривой, показывает, что также как и рассмотренная разделе 2.1.1циклизация бис-индолилималеинимидов, В кислотная трансформация индолил-этиланилиномалеимида 11 является реакцией с пологой ППЭ (Рис.6, с, d).



Рис.6. Структура переходных состояний TS_1 -а и TS_2 -b (структура 14 на схеме 4) и профили ППЭ (с и d соответственно) для гидридного переноса с последующей циклизацией; r – координата реакции: 1– исходная молекула 11; 2 – катион индолениния 12; 3 – переходное состояние 14; 4 – σ -комплекс 16; 5 – конечная молекула малеинимидоиндолодиазепина [1,4] 17.

Примечание. Точка на ППЭ, соответствующая иминиевому катиону 15 (см. Схему 4) на кривых с и d не обозначена, т.к. рассчитанные полные энергии E_{tot} иминиевого катиона 15 и протонированного диазепина 16 равны и активационного барьера в превращении 15 \rightarrow 16 в расчётах не зафиксировано.

Как видно из Рис.6, подход нуклеофила под плоскостью индольного цикла (Рис. 6а) приводит к напряжённому циклическому переходному состоянию **TS**₁ (структура **14** на схеме 4, рис.6а) с $\Delta E^{\#}=32.93$ ккал.моль⁻¹. Атомы Н при взаимодействующих реакционных центрах, в этом случае взаимно заслоняются. Подход гидрид-иона над плоскостью индольного цикл даёт «открытое» ненапряжённое переходное состояние **TS**₂ (структура **14** на схеме 4, Рис. 6b) где входящий гидрид-ион не заслоняет атом водорода, связанный с кольцевым атомом C(2), $\Delta E^{\#}=3.29$ ккал.моль⁻¹. На основе такого

соотношения величин активационных барьеров можно предположить, что целевой гидридный перенос с последующей циклизацией может с большей вероятностью протекать через переходное состояние **TS2** по структурным и энергетическим параметрам очень близкое к катиону иминия (Рис. 6. b).

Это подтверждается тем, что рассчитанный потенциальный барьер $(\Delta E^{\#}=22.93)$ ккал.моль⁻¹), альтернативной реакции гипотетической представляющей собой обычную электрофильную атаку по S_E-механизму N-этиланилинового образованием фенильного ядра фрагмента с протонированного диазепина 13 (Схема 4), также значительно выше, чем в случае ненапряжённого переходного состояния TS_2 (структура 14 на схеме 4, рис. 6b), представляющего собой структуру, близкую по геометрическим параметрам к катиону иминия **13** ($\Delta E^{\#}=3.29$ ккал.моль⁻¹). То есть переходное состояние TS_2 , близкое к структурным параметрам продукта реакции (иминиевый катион 15) согласно принципу Бэла-Эванса-Поляни является «поздним» переходным состоянием [11,21,41,43], в отличие от «раннего» TS₁, больше напоминиющего по структуре исходный индолениниевый катион 12.

Анализ геометрии и распределения зарядов в индолениниевом катионе 12 (Схема 4) показывает, что расстояние от электрофильного центра во 2-ом положении индольного фрагмента до атома атома углерода фенильной группы этиланилинового фрагмента (6.34Å) более чем в два раза больше, чем до атома водорода этильной группы того же фрагмента (2.75Å). Следовательно, для осуществления альтернативной циклизации по фенильному кольцу Nэтиланилинового фрагмента необходимо беспрепятственное вращение Nэтиланилиновой группы вокруг связи N-C, чтобы достигнуть оптимальных расстояния и угла для сближения реакционных центров. Но, в отличии от индольного ароматического атома азота, свободная электронная пара на которого участвует сопряжена с ароматической π -системой [32,54], свободная электронная пара атома азота этиланилиновой группы может быть в большей мере вовлечена в цепь сопряжения с электроноакцепторным малеинимидным

циклом (-М-эффект), что выражается в повышении порядка рассматриваемой связи С-N. О такой «двоесвязности» С-N связи в месте сочленения этиланилинового остатка с малеимидным циклом свидетельствует её меньшая длина 1.34 Å и большая величина отрицательного заряда -0.579, по сравнению с таковыми для связи индольного атома азота с малеинимидным ядром (1.41Å и -0.502 соответственно), как показали результаты анализа расчётной структуры катиона **12.** (Схема 4, Рис.7)



Рис.7. Структура индолениниевого катиона 12 (также см. Схему 4).

Затруднение свободного вращения этиланилиновой группы вокруг связи С-N снижает вероятность пространственного сближения фенильного цикла с электрофильным центром C(2) индольного фрагмента. Следовательно, важным фактором, определяющим направление трансформации индолениниевоего катиона, является пространственная близость одного из атомов Н метиленовой группы этиланилинового фрагмента к катионному центру, локализованному на атоме C(2) индольного ядра (Рис. 7).

Эксперимент, проведенный в лаборатории к.х.н. С.А. Лакатошем с сотрудниками, показал, что при протонировании N-метил-3-(N-этиланилино)-4- (индол-3-ил)малеинимида **18** (Схема 6) не наблюдается гидридного переноса с последующей циклизацией по индольному С(7)-атому [10,11].



Рис.8. Структура индолениниевого катиона **19**, соответствующего 1метил-3-(N-этиланилино)-4-(индол-3-ил)малеинимиду **18** (также см. Схему 6)

Это может быть также объяснено влиянием пространственного фактора: в индолениниевом катионе 19 (Рис.8). Протонированный индольный цикл в катионе 19, находится в плоскости, перпендикулярной плоскости центрального малеинимидного цикла (аналогия с рассмотренными ранее протонированными формами бис-индолилмалеинимидов 2 и 3). Вследствие этого вероятно гидридион не может подойти к электрофильному центру, локализованному на атоме С(2) индольного ядра под оптимальным углом (~115-120°). Расчёт для индолениниевого катиона 19 энергии активации гипотетического гидридного переноса с циклизацией, показал, что она составляет значительно бо́льшую (Е[#]=38.29 ккал.моль⁻¹) величину по сравнению с таковой для реакции индолениниевого катиона 12, протекающей через иминиевое переходное состояние 14. (Схема 4) В то же время, $\Delta E^{\#}$ циклизации индолениниевого катиона 19 по фенильной группе этиланилинового фрагмента составила 13.09 ккал.моль⁻¹ (Схема 6). Вращение этиланилиновой группы вокруг связи С-N в 19, которое могло бы создать удобную конформацию для осуществления гидридного переноса, также, по-видимому, затруднено по причине повышения порядка связи C-N, сопряжённой с электроноакцепторным малеинимидным циклом, что аналогично ситуации с N-метил-3-(N-этиланилино)-4-(индолил-1ил)малеинимидом (Схема 4, Рис. 6).

Таким образом, расчёты методом B3LYP/6-31G(d), как и в разделе 2.1.1. показали, что вследствие пространственных факторов (близость геометрической конфигурации индолениниевого катиона к конфигурации переходного состояния) для исследуемой трансформации N-метил-3-(Nэтиланилино)-4-(индол-1-ил)малеинимида 11, включающей гидридный перенос последующую циклизацию, предпочтительно «открытое» И переходное состояние 14, представляющее собой структуру очень близкую к катиону иминия 15. Напротив, при трансформации сопряжённой кислоты N-метил-3-(Nэтиланилино-4-(индол-3-ил)малеинимида 18, реакционная система циклизуется по фенильному кольцу, «избегая» гидридного переноса, что соответствует данным экспериментов [10, 11]. Циклизация с предшествующим гидридным 1-метил-3-(диэтиламино)-4-(индол-1переносом отмечена также для ил)малеимида и 1-метил-3-бензиламино-4-(индол-1-ил)малеимида [10, 11].

Заключение: Исследование методом B3LYP/6-31G(d)механизма гидридного переноса с последующей циклизацией сопряжённых кислот 1метил-3-(N-этиланилино)-4-(индол-1-ил) малеинимида И 1-метил-3-(Nэтиланилино)-4-(индол-3-ил) малеинимида показало что гидридный перенос возможен только для сопряжённой кислоты 1-метил-3-(N-этиланилино)-4-(индол-1-ил) малеинимида благодаря близости водородных атомов этильной группы к внутреннему электрофильному центру на С(2) индольного ядра. Напротив, циклизация сопряжённой кислоты 1-метил-3-(N-этиланилино)-4-(индол-3-ил) малеинимида идёт по фенильной группе алкиламино-заместителя переноса вследствии без гидридного близости фенильной группы К внутреннему электрофильному центру.

2.3 Квантово-химическое изучение циклизации вицинальнозамещённых аналогов 3,4-бис-индолилмалеинимидов под действием протонных кислот [65]

В разделах 2.1 и 2.2 настоящей работы говорилось об изучении структуры реакционной способности бис-индолилмалеинимидов и этиланилино-И индолилмалеинимидов, как исходных соединений для синтеза высокоактивных отношении протеинкиназ малеинимидоиндолокарбазолов, В полианнелированных азепинов И диазепинов [11], посредством ИХ внутримолекулярной циклизации под действием протонных кислот.

Далее, представлялось интересным изучить возможности и направление циклизации в подобных условиях также и вицинально-замещённых бисиндолилпроизводных: 1,5-дигидро-пиррол-2-она, фуран-2,5-диона, циклопент-4-ен-1,3-диона, циклобут-3-ен-1,2-диона, пирролидин-2,5-диона. геометрическое строение и электронная структура которых близки к строению изученных 3,4-бис-индолилмалеинимидов. Это лавало ранее основание прогнозировать И аналогичную индолилмалеинимидам реакционную способность. Задачей предстоящего исследования стало теоретическое изучение факторов, влияющих на механизм циклизации ряда этих бис-индолилпроизводных с использованием квантово-химического подхода. С этой целью, как и в разделе 2.1 для сопряжённой кислоты бис-(индол-1-ил)малеинимида 3', для индолениниевых катионов 23' – 27', (Схема 7) представляющих собой бис-индолил-2,5-дигидро-пиррол-2-она 23, сопряжённые кислоты бисиндолил-фуран-2,5-диона 24, бис-индолил-циклопент-4-ен-1,3-диона 25, бисиндолил-циклобут-3-ен-1,2-диона 26, бис-индолилсукцинимида 27 (Рис. 9, Схема 7) были изучены особенности геометрического строения, энергетические параметры, распределение зарядов, граничные орбитали. Выполнено сравнение активационных барьеров циклизации систем 23'-27' и сопоставление их с

таковыми для ранее изученной системы 3' как по 2-7' (Схема 7), так и по 2-2'-



Рис. 9 Структуры вицинально-замещённых бис-индол-1-ил-производных **23-27.**



Схема 7. Циклизация индолениниевых систем 3'-27' по направлению 2-7'

2.3.1 Анализ циклизации вицинально-замещённых аналогов бисиндолилпроизводных [65]

Результаты квантово-химических расчётов методом B3LYP/6-31G(d) индолениниевых катионов 23'-26', образующихся при действии протонных кислот на молекулы 23-26 (Рис.9, Схема 7), указывают на сходство их геометрического строения – все они имеют пропеллерные конформации, как и в изученном ранее бис-(индол-1-ил)малеинимиде 3 (см. раздел 2.1 стр. 39,40) и соответствующем ему индолениниевом катионе 3'. В рассматриваемых системах индольные циклы выведены под небольшим углом из плоскостей центральных пятичленных циклических фрагментов (системы 3'-25') и из плоскости центрального циклобутендионового цикла для системы 26'.

Поскольку для 3,4-бис-(индол-1-ил)-2,5-дигидро-пиррол-2-она **23** (см. Рис.9 и Схему 8) возможно два варианта протонирования, нами изучались как протонирование со стороны CH_2 -группы, так и протонирование со стороны C=O-группы лактамного ядра. В ходе расчётов методом B3LYP/6-31G(d) выяснилось, что протонирование **23** с образованием иминиевого катиона предпочтительно по индольному ядру, находящемуся в положении 3 лактамного цикла т.к. согласно расчётам иминиевый катион **23'a**, стабильнее катиона **23'b** на 6,75 ккал.моль⁻¹.

Этот факт можно, по-видимому, объяснить выгодностью сопряжения π связей протонированного индольного цикла с C=O-группой центрального фрагмента в индолениниевом катионе **23'а** тогда как с CH₂-группой в индолениниевом катионе **23'b** такое сопряжение отсутствует. Поэтому, при изучении дальнейшей внутримолекулярной циклизации рассматривался более стабильный согласно расчётам катион **23'a** (Схема 8).



Схема 8. Альтернативные пути протонирования 3,4 бис-(индол-1-ил)- 1,5дигидро-пиррол-2-она **23**

В отличие от «пропеллерных» индолениниевых катионов 23' – 26' в сукцинимидном катионе 27' протонированный и непротонированный индольные циклы практически параллельны друг другу. (Рис. 10)



Рис.10. Структура индолениниевого катиона 27', соответствующего бисиндолилсукцинимиду 27.

Такое отличие в конформациях вызвано изменением гибридного состояния углеродных атомов $c sp^2$ на sp^3 в положениях 3 и 4 при переходе от малеинимидного ядра к сукцинимидного ядра, что, естественно, влечёт за собой существенное изменение углов сочленения индольных циклов с сукцинимидным ядром по сравнению с таковыми для малеинимидного.

Ранее, в разделе 2.1 для индолениниевого катиона 3' квантовохимическими расчётами методом B3LYP/6-31G(d)были получены оптимальные геометрические и электронные параметры, способствующие циклизации 2'-7' по механизму внутримолекулярного электрофильного замещения S_E: расстояние между реакционными центрами в активированном комплексе ~1.63 Å; угол подхода внутреннего электрофила в активированном комплексе~ 115°; «энергетическая щель» (разность энергий граничных орбиталей) – 2.33 эВ ; заряды электрофильного С2 и нуклеофильного С7' атомов углерода- +0.137 и -0.209 соответственно.

Для 2-7'-циклизации индолениниевых систем 23'-27' с образованием малеинимидо-индоло-диазепиновых катионных структур 23''-27'' с переходными состояниями 23'''-27''' (Схема 7), результаты расчётов представлены в сравнении с ранее полученными для системы 3' (Табл.2). Последующий анализ энергий активации внутримолекулярных циклизаций индолениниевых систем 23'-27' выявил корреляции расчётных активационных барьеров циклизации с расстояниями между реакционными центрами, углами подхода внутреннего электрофила и разностями энергий граничных орбиталей (энергетическая щель), которые обусловлены различными структурными особенностями центральных фрагментов систем 23'-27'.

Таблица 2. Параметры внутримолекулярной циклизации аналогов 3,4бис(индол-1-ил)малеинимидов по 2-7'-направлению

| Параметр | 3'* | 23' | 24' | 25' | 26' | 27' |
|--|---------|---------|--------|--------|--------|--------|
| ΔЕ [#] 298°, -1 ккал.моль | 0 | 0 | 5.83 | 7.39 | 15.36 | 25.64 |
| ΔЕ, -1 ккал.моль | -2.43 | 6.13 | -0.58 | 0 | 0 | 18.82 |
| Δε, _{эВ} | 2.33 | 2.79 | 2.41 | 2.41 | 2.44 | 2.49 |
| ν _{i, см} -1 | ** _ | ** - | -21 | -31 | -79 | -553 |
| R, Å | 1.63 | 2.09 | 3.24 | 3.03 | 4.19 | 3.36 |
| Ф, град. | 115.97 | 114.07 | 127.39 | 127.47 | 139.88 | 125.67 |
| Qc _{EI} | 0.137 | 0.127 | 0.130 | 0.135 | 0.103 | 0.172 |
| Qc _{Nu} | -0.209 | -0.149 | -0.128 | -0.128 | -0.141 | -0.197 |

 $\Delta E^{\#}$ - энергии активации, ΔE - теплоты 2-7'- циклизации R- расстояние между реакционными центрами, $\Delta \varepsilon$ -разность энергий граничных орбиталей, φ -угол подхода внутреннего электрофила (EI) к внутреннему нуклеофилу (Nu), (Qc) зарядов на реакционных центрах в активированном комплексе, v_i -мнимые колебательные частоты.

| Параметр | 3'* | 23' | 24' | 25' | 26' | 27' |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| ΔЕ [#] 298°, -1 ккал.моль | 2.74 | 11.65 | 7.93 | 6.61 | 14.12 | 8.74 |
| ΔЕ, -1 ккал.моль | -13.78 | 0.01 | -9.12 | -10.04 | -4.97 | 1.59 |
| Δε, _{эВ} | 2.33 | 2.79 | 2.41 | 2.41 | 2.44 | 2.49 |
| ν _{I, см} -1 | -322 | -32 | -315 | -311 | -322 | -58 |
| R, Å | 2.07 | 1.96 | 2.09 | 2.10 | 2.11 | 2.11 |
| ф, град. | 109.46 | 109.82 | 110.04 | 109.67 | 113.65 | 105.22 |
| Qc _{EI} | 0.137 | 0.127 | 1.130 | 0.135 | 0.103 | 0.049 |
| Qc _{Nu} | 0.061 | 0.006 | -0.007 | -0.007 | 0.003 | -0.089 |

Таблица 3. Параметры внутримолекулярной циклизации аналогов 3,4бис(индол-1-ил)малеинимидов по 2-2'-направлению

 $\Delta E^{\#}$ - энергии активации, ΔE - теплоты 2-7'- циклизации R- расстояние между реакционными центрами, $\Delta \epsilon$ -разность энергий граничных орбиталей, ϕ -угол подхода внутреннего электрофила (EI) к внутреннему нуклеофилу (Nu), (Qc) зарядов на реакционных центрах в активированном комплексе, v_i -мнимые колебательные частоты.

*- результаты расчёта системы 3' (см. раздел 2.1 стр.48).

^{**} так как для систем **3**'и **23**' переходное состояние не было зафиксировано, мнимые частоты v_i определены не были.

Повышение $\Delta E^{\#}$ процесса для 2-7'- циклизации индолениниевых систем 23'-27' наблюдается с ростом расстояния R между реакционными центрами (внутренними электрофилом и нуклеофилом) в активированном комплексе (см.Табл.2). На фоне монотонного возрастания $\Delta E^{\#}$ для 23'-25' (от 0 до 7.39 ккал.моль⁻¹), для систем 26' и 27' мы наблюдаем «скачки» (15.36 и 25.64 ккал.моль⁻¹соответственно). Вместе с тем, большая величина ΔE 27' (18.82 ккал.моль⁻¹) резко выделяется из ряда теплот циклизации остальных

представленных объектов. Отклонение угла подхода внутреннего электрофила в активированном комплексе при циклизации индолениниевых катионов 24', 25', 26', 27' от оптимальной величины ~115° (для катиона 3') также соответствует вышеуказанному росту $\Delta E^{\#}$. Рост разности энергий граничных орбиталей Δε (энергетическая щель) соответствует возрастанию ΔЕ[#]. Для всех 23'-27' систем величины формальных индолениниевых зарядов на электрофильных нуклеофильных углеродных атомах И являются благоприятными для осуществления внутримолекулярной циклизации по 2-7'направлению (Таблица 2). Отметим, что для циклизации лактамной системы 23' не было зафиксировано переходное состояние, и также, как и для циклизации 3' был зафиксирован локальный минимум, лежащий на ППЭ на 1.1ккал.моль⁻¹ ниже минимумов, соответствующих «реагенту» и «продукту» (см. раздел 2.1 стр. 42) (в табл.2 для 3' и 23' приведены данные соответствующие именно таким локальным минимумам).

Таким образом, по всем рассмотренным в работе параметрам наиболее близкой к «эталонной» системе **3'** является система **23'**, имеющая в качестве центрального ядра лактамную структуру, и, по-видимому, сходной может быть и её реакционная способность в реакции внутримолекулярной циклизации - $\Delta E^{\#}$ здесь также отсутствует. Энергии активации циклизации систем **25'** и **26'** отличаются от остальных в сторону заметного увеличения.

Наблюдаемые отличия $\Delta E^{\#}$ для систем 26' и 27' от 3', 23', 24', 25', можно, по-видимому, объяснить отличием гибридного состояния узловых углеродных атомов, сочленяющих центральный фрагмент с индольными циклами для 26' и 27' от такового для 3', 23', 24', 25', что, естественно может сказываться на свободе вращения индольных циклов вокруг C-N-связей, связывающих индольные циклы с центральным фрагментом.

Согласно расчётам по методу B3LYP/6-31G(d), проведённым в разделах 2.1 и 2.2, наибольшее благоприятствование вращению индольных циклов достигается для малеинимидных систем с sp²-гибридизованными C3 и C4. А в

четырёхугольной бутендионовой индолениниевой системе 26' конфигурация этих С-атомов фактически не соответствует их формально sp²-гибридному состоянию; в сукцинимидной же катионе 27' имеет место sp³ гибридное С-атомов тетраэдрической конфигурацией состояние узловых с соответствующих структурных фрагментов. Из Рис.11 (a, b, c, d) видно, что на 3D- модели сукцинимидного активированного комплекса 27" (Puc.11d) «излом» узла сочленения одного ИЗ индольных циклов с заметен малеинимидным ядром (соответствующий фрагмент заметно пирамидализован), тогда как структура 26" аналогична 24" и 25" (Схема 7, Рис. 11 а, b, c)



Рис. 11. 3-D Структуры активированных комплексов 24^{***}-*a*, 25^{***}-*b*, 26^{***}-*c*, 27^{***}-*d*.

В связи с этим можно предположить, что при циклизации 26' возрастание $\Delta E^{\#}$ в вышеуказанном ряду определяется затруднением вращения вокруг связи C-N, а для циклизации 27'- преимущественно структурными деформациями при сближении реакционных центров.

Для 2-2'- циклизации индолениниевых систем **23'-27'** замена заместителей в малеинимидном ядре приводит к более значительному росту

 $\Delta E^{\#}$ -циклизации относительно **3'** (Таблица 3), но в отличие от 2-7' – циклизации, нет корреляции $\Delta E^{\#}$ -циклизации с R, φ , $\Delta \varepsilon$ – наблюдается значительный разброс данных. Но значения $\Delta E^{\#}$ для систем **26'** и **27'** всё же отличаются от остальных, хотя и менее заметно, чем при 2-7'-циклизации. (Таблица 3).

Заключение: Как показали расчёты методом B3LYP/6-31G(d) замена малеинимидного цикла в положениях 1 и 2 не приводит к значительным изменениям активационного барьера 2-7'- циклизации соответствующих индолениниевых катионов. В частности, замещение C=O-группы (2-е положение) на CH₂ - группу в малеинимидном ядре практически не приводит к росту $\Delta E^{\#}$; замещение NH-группы в 1-ом положении на -O- и –CH₂- даёт небольшой рост $\Delta E^{\#}$ по сравнению с $\Delta E^{\#}$ циклизации индолениниевого катиона с неизменённым малеинимидным циклом (см. раздел 2.1 стр. 48).

Напротив, замена в положениях 3 и 4 двойной связи на ординарную, и также замена малеинимидного цикла на бутендионовый, что наиболее заметно в случае 2-7'-циклизации, приводит к значительному росту $\Delta E^{\#}$ в сторону увеличения по сравнению с циклизацией системы с неизменённым малеинимидным циклом.

2.4 Квантово-химическое изучение направления циклизации биологически важных 3,4-бис-индолилмалеинимидов под действием протонных кислот в зависимости от характера и положения заместителей в индольном ядре [66, 67]

Поскольку циклизация 3-(индол-1-ил)малеинимидов с различными заместителями в положении 4 малеинимидного цикла приводит к полианнелированным соединеням, содержащим центральный семичленный неплоский цикл, проблема получения аналогов малеинимидоиндолкарбазолов на основе этих соединений продолжала оставаться актуальной. Было высказано предположение, что если использовать производное индола, содержащее в
положении 6 или 7 заместители, исключающие циклизацию 2-7', может оказаться возможной циклизация таких соединений по направлению 2-2'.

Были изучены возможности циклизации бис(индол-1-ил)малеинимидов, содержащих заместитель, блокирующий нуклеофильный реакционный центр в положении 7 индольного ядра (27 \mathbf{R}_1 = Ethyl, $\mathbf{R}_{2,}$ =H), или содержащие электроноакцепторную группу в положении 6 (28, \mathbf{R}_1 =H, \mathbf{R}_2 = NO₂) (Схема 9).

Расчёты проведённые как полуэмпирическим квантовохимическим методом AM1, так и методом функционала плотности B3LYP/6-31G(d) показали, что активационный барьер $\Delta E^{\#}=23,20$ ккал.моль⁻¹ (AM1) и $\Delta E^{\#}=7,70$ ккал.моль⁻¹ (B3LYP) циклизации 2-2' для **27** выше, чем для незамещенного бис-3,4(индол-1-ил)малеинимида **3** – $\Delta E^{\#}=15,97$ ккал.моль⁻¹ (AM1) и $\Delta E^{\#}=2,74$ ккал.моль⁻¹(B3LYP) (Таблица 1). Рост активационного барьера предположительно можно объяснить Ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями этильных групп с О-атомами малеинимидного цикла в молекуле **27** и её сопряжённой кислоте, затрудняющими вращение индольных циклов вокруг оси C-N, которые необходимы для циклизации.

Расчёт внутримолекулярной циклизации индолениниевого катиона, соответствующего молекуле 28 методом AM1 и B3LYP/6-31G(d) в случае протонирования незамещённого индольного ядра показал нестабильность решения, что, вероятно, свидетельствует о невозможности циклизации по направлению 2-7' соединения 28. Однако, при расчёте теми же методами и в тех же базисах циклизаций соединения 28 по направлению 2-2' активационные барьеры $\Delta E^{\#}=11,83$ ккал.моль⁻¹ (AM1) и $\Delta E^{\#}=9,83$ ккал.моль⁻¹ (B3LYP) можно считать вполне адекватными для протекания этого процесса в относительно **30**. МЯГКИХ условиях с образованием При расчёте циклизации 28, ядро, протонированного В индольное замещённое NO_2 группой, предпочтительным оказывается образование соединения 31 [66,67] (см. Схему 10). Однако при экспериментальных исследованиях получить какие-либо продукты циклизации соединений 27 и 28 не удалось.

Из приведённых выше расчётов и последовавших затем экспериментов которые не зафиксировали циклизации 8'-нитро-замещённого бисиндолилмалеинимида можно сделать вывод об отрицательном влиянии ярко выраженных электроноакцепторных заместителей на циклизацию: заряд по Малликену С7'- атома атакуемого индольного ядра (-0.15) в сопряжённой кислоте соединения **28** почти в 2 раза ниже величины заряда по Малликену С-7'- атома в **3'** (-0.209) (см. раздел 2.1 стр.38 Рис.1).



Схема 9. Трансформация производных 3,4-бис (индол-1-ил) малеинимидов имеющих заместители в индольном ядре под действием протонных кислот. Заключение: Расчёты полуэмпирическим методом AM1 и B3LYP/6-31G(d) показали, что характер и положение заместителя в индольном ядре бис-индолилмалеинимидов существенно влияет на способность к циклизации их под действием протонных кислот:

- введение заместителей, блокирующих нуклеофильный центр в положение 7 индольного цикла, повышает энергию активации для циклизации по 2-2'-направлению;

 введение сильного электроноакцепторного заместителя в положение 6 индольного цикла сводит на нет возможность внутримолекулярной циклизации.

2.5. Квантово-химическое изучение направления циклизации 3-(индол-1-ил)-4-(пиррол-1-ил)малеинимида, 3-(индол-1-ил)-4-(пиразол-1ил)малеинимида, 3-(индол-1-ил)-4-(имидазол-1-ил)малеинимида под действием протонных кислот

При конденсации 3-(индол-1-ил)-4-(индол-3-ил)малеинимидов и бис-3,4-(индол-1-ил)малеинимидов, а также производных 3-(индол-1-ил)малеинимидов, содержащих в положении 4 остаток алкил или арилалкиламина, образуются полианнеилрованные производные, содержащие диазепин[1,4]- или азепиновый цикл. Однако представлялось интересным изучить возможности получения индолил-малеинимидных систем, содержащих аннелированный с ними шестичленный цикл – аналогов малеинимидоиндолокарбазолов, среди производных которых обнаружены вещества, обладающие ценной биологической активностью.

С этой целью мы теоретически исследовали возможность и направления циклизации аналогов бис (индол-1-ил)малеинимидов, в которых одно из индольных ядер было замещено такими гетероциклами как пиррол (**32**), пиразол (**33**), или имидазол (**34**) (Рис.12). Одновременно в нашей лаборатории были получены эти дизамещенные малеинимиды, и было важно исследовать возможности и направления циклизации этих соединений под действием протонных кислот (Рис.12)



Рис. 12 Структуры молекул 3-(индол-1-ил)-4-(пиррол-1-ил)малеинимида **32**, 3-(индол-1-ил)-4-(пиразол-1-ил)малеинимида **33**, 3-(индол-1-ил)-4-(имидазол-1ил)малеинимида **34** и распределение граничной электронной плотности на их ВЗМО (индексы Фукуи)

Так в ходе исследования были проведены квантово-химические расчёты полуэмпирическим методом AM1 и методом функционала плотности в базисе B3LYP/6-31G(d)геометрических параметров, индексов реакционной способности (формальные заряды, граничная электронная плотность), энергетических характеристик (полные энергии участников реакций, теплоты реакций, активационные барьеры). Полученные результаты сравнивались с 3,4результатами для внутримолекулярных циклизаций бисиндолилмалеинимидов, рассмотренных в разделе 2.1.

Для изучения направления протонирования молекул вышеуказанных индолилмалеинимидов был проведён анализ распределения граничной электронной плотности (индексов Фукуи [62] см. раздел 2.2.1 стр. 56) рассмотренных молекул на ВЗМО (высшей занятой молекулярной орбитали). (Рис.12)

Результаты расчётов индексов Фукуи для B3MO исследованных молекул индолилмалеинимидов показывают, что их величины на скелетных атомах индольных фрагментов имеют более высокие значения, чем таковые для пиррольного, пиразольного и имидазольного фрагментов. Следовательно можно предположить, что индольный цикл в этих молекулах более нуклеофилен, чем пиррольный, пиразольный и имидазольный соответственно. Как и в индольных фрагментах молекул **1**, **2**, **3** (см. раздел 2.1 стр. 38) величины индексов реакционной способности (формальные заряды, индексы Фукуи) для молекул **32**, **33**, **34** также максимальны на N1 и C3 индольного цикла. Несмотря на то, что значения индексов Фукуи и зарядов по Малликену больше на N1, чем на C3 (Рис.12) более нуклеофильным следует считать C3 что уже обсуждалось в разделах 1 и 2 настоящей работы.

Следовательно, на основании результатов расчётов вышеназванных параметров для индолилмалеинимидов **32**, **33**, **34** можно предположить, протонирование их молекул будет также происходить в положение 3.

2.5.1 Анализ распределения электронной плотности в сопряжённых кислотах 3-(индол-1-ил)-4-(пиррол-1-ил)малеинимида, 3-(индол-1-ил)-4-(имидазол-1-ил)-4-(имидазол-1-ил)-малеинимида.

Для оценки реакционной способности сопряжённых кислот 3-(индол-1ил)-4-(пиррол-1-ил)малеинимида **32'**, 3-(индол-1-ил)-4-(пиразол-1ил)малеинимида **33'**, 3-(индол-1-ил)-4-(имидазол-1-ил)малеинимида **34'** в реакциях внутримолекулярной циклизации для этих частиц были рассчитаны индексы Фукуи f (см. раздел 2.2.1 стр. 56), соответствующие HCMO и B3MO – f_{HCMO} и f_{B3MO}. (Puc.13,14).



Рис. 13 Распределение граничной электронной плотности f_{HCMO} в индолениниевых катионах **32'**, **33'**, **34'**



Рис. 14 Распределение граничной электронной плотности f_{B3MO} в индолениниевых катионах **32'**, **33'**, **34'**.

Анализируя f_{HCMO} для представленных индолениниевых катионов мы видим, что наибольшие их значения сосредоточены на C2 индольного цикла

рассматриваемых катионов (Рис.13). Эти индексы реакционной способности коррелируют с результатами для протонированных бис-индолилмалеинимидов, рассмотренных в разделе 2.1.1. (Рис.1), и соответствуют локализации электрофильного центра на С2. Что касается f_{взмо}, то для системы **32'** эти индексы максимальны на α-углеродных атомах пиррольного цикла. То же самое наблюдается и для системы 34', а у системы 33' с пиразольным циклом наибольшие значения f_{B3MO} оказываются сосредоточенными на углеродном атоме в положении 4 пиразольного цикла. Такое распределение граничной электронной плотности, выраженное индексами Фукуи позволяют сделать предположение о большей предпочтительности 2-2' – циклизации для систем 32' и 34' в противоположность системе 33', имеющей максимальные значения индексов Фукуи не в 2-2'-, а в 2-4'- положениях взаимодействующих гетероциклических фрагментов (см. Рис. 13 и 14). По-видимому протекание реакции внутримолекулярной циклизации катиона 33' по (2-4') - направлению маловероятно ввиду геометрических ограничений (для осуществления такой циклизации необходимо сильное отклонение величин валентных углов при атомах на взаимодействующих реакционных центрах).

2.5.1 Анализ циклизации сопряжённых кислот 3-(индол-1-ил)-4-(пиррол-1-ил)малеинимида, 3-(индол-1-ил)-4-(пиразол-1-ил)малеинимида, 3-(индол-1-ил)-4-(имидазол-1-ил)малеинимида

Анализ энергий активации реакций внутримолекулярной циклизации индолениниевых катионов **32'**, **33'**, **34'** по 2-2'- (α - α ')-направлению с образованием катионных σ -комплексов **32''**, **33''**, **34''**, **35** (Схема 10) выявил корреляцию между рассчитанными значениями индексов Фукуи на взаимодействующих реакционных центрах и рассчитанными значениями активационных барьеров для превращений **32'** \rightarrow **32''** и **33'** \rightarrow **33''**. Так, для превращения **32'** \rightarrow **32''** $\Delta E^{\#}$ =9.62 ккал.моль⁻¹ и ΔE =-13.94 ккал.моль⁻¹ , а для превращения **33'** \rightarrow **33''** $\Delta E^{\#}$ =16.02 ккал.моль⁻¹ и ΔE =13.57 ккал.моль⁻¹

соответственно, то есть для структуры **33**', содержащей электронодефицитный пиразольный цикл рассчитанные энергетические параметры превышены по сравнению со структурой **32'**.

После получения нами благоприятного прогноза о возможности получения на основе пиррол-содержащего производного **32** полианнелированного соединения с центральным шестичленным циклом, к.х.н. С.А. Лакатошу и сотрудникам в нашей лаборатории удалось получить аналог малеимидоиндолкарбазола, содержащий центральное шестичленное тетрагидропиразиновое цикл **32**^{***} (Рис.15)



Рис.15. Структура 6Н-индоло[2',1,1':3,4]пирроло[3',4':5,6]пиразино[1,2а]индол-6,8(7Н)диона **32'''**

Эксперимент показал, что реакция циклизации 3-(индол-1-ил)-4-(пиррол-1-ил)малеинимида **32** протекает легко под действием TFA в CH_2Cl_2 при комнатной температуре, а циклизация 3-(индол-1-ил)-4-(пиразол-1ил)малеинимида **33** требует уже более высокой температуры. То, что в ходе превращения **32'** \rightarrow **32'''** образуется интермедиат со структурой, которой предшествует σ -комплекс **32''** доказано анализом ЯМР-спектра полученного соединения **32'''** (Рис.15, Схема 10)

В имидазольной системе **34'**, хотя f_{HCMO} и f_{B3MO} благоприятны для 2-2'циклизации (Рис. 13,14), $\Delta E^{\#}$ превращений **34'** \rightarrow **34''** и **34'** \rightarrow **35** выше чем для **32'** \rightarrow **32''** (Схема 10) и в то же время ΔE для **34'** \rightarrow **34''** и для **34'** \rightarrow **35**

отрицательны, как и в 32' \rightarrow 32''. На основании рассчитанных для 34' \rightarrow 34'' и 34' \rightarrow 35 значений $\Delta E^{\#}$ можно предположить, что эти превращения будут происходить аналогично 33' \rightarrow 33''. Продукты превращения под действием кислот соединений 33 и 34 в настоящий момент не идентифицированы.



Схема 10. Активационные барьеры ΔE[#] и теплоты ΔE внутримолекулярной циклизации индолениниевых катионов **32'**, **33'**, **34'**

Заключение: Как показали расчёты методами AM1 и B3LYP/6-31G(d), распределение электронной плотности В 3-(индол-1-ил)-4-гетерилгде гетероциклический заместитель положении малеинимидах, В 4 представлен пиррольным фрагментом способствует протеканию внутримолекулярной циклизации под действием протонных кислот по 2-2'-

направлению, чего не наблюдается если гетероциклический заместитель представлен пиразольным или имидазольным фрагментом.

Глава 3. Материалы и методы исследования.

3.1 Материалы исследования

Для осуществления целей и задач настоящего исследования использовался персональный компьютер AMD Athlon(tm) 64 Processor 3800+ с операционной системой Windows XP (5.1.2600) Professional.

Использованное в ходе исследования специальное программное обеспечение включало следующее:

Подготовка моделируемых структурных объектов, создание начального приближения методом ММ (молекулярная механика), последующая оптимизация геометрии полуэмпирическим, неэмпирическим и DFT-методами проводилась при помощи коммерческих программных пакетов: Hyperchem release 7.01 for Windows [68] и Gaussian-98 for Windows [69].

В качестве вспомогательного программного обеспечения для первичной подготовки моделирумых объектов и визуализации результатов настоящего исследования использовались программные пакеты GaussView [69], Chemoffice 6.01, Chemcraft version 1.5 build 286.

3.2 Методы исследования

Структуры реагентов, продуктов реакции, интермедиатов и переходных состояний во всех исследуемых реакционных системах рассчитывались полуэмпирическим методом AM1 [16] и методом функционала плотности B3LYP [25,26,27] в базисе 6-31 G (d), с помощью программного пакета Gaussian 98 [69] с полной оптимизацией геометрических параметров.

Оптимизация геометрических параметров (поиск «минимума» ППЭ) проводилась по методу Х. Бернарда Шлегеля, который во всех версиях программы Gaussian осуществляется через процедуру BERNY [70]. Суть этого метода состоит в том, что в нём аналитически вычисляются градиенты энергии

и численно - приближённая матрица силовых постоянных, которая постоянно обновляется в процессе оптимизации для оценки положения минимума энергии [70].

Процедура вышеописанного метода, использованного нами является более быстрой в сравнении с двумя другими методами оптимизации: метод Мэтага – Сержента [71] и метод Флетчера – Пауэлла [72], где используется несколько другая стратегия поиска минимума ППЭ. Начальные приближения для последующих расчётов методом DFT [25] создавалось при помощи метода MM(молекулярная механика) [13] и полуэмпирического метода AM1 [12, 13, 16], процедуры которых также входят в программный комплекс Gaussian-98.

Поиск переходного состояния осуществлялся согласно стандартному алгоритму метода STQN [73] с помощью процедур QST2 и QST3 программного пакета Gaussian 98 (нахождение седловой точки) с последующим вычислением по стандартной процедуре FREQ данного программного пакета, частот нормальных колебаний полученных конфигураций исследуемых молекул, интермедиатов и активированных комплексов. [72,73]. Эффективные заряды на атомах определялись по методу Малликену. Визуализация геометрических параметров рассчитанных структур, формальных зарядов на атомах, колебательных частот производилась при помощи программных комплексов GaussView и ChemCraft [74].

выводы

1. Проведены квантово-химический анализ и изучение превращений под действием протонных кислот 3,4-бис(индол-3-ил)-, 3-(индол-1-ил)-4-(индол-3-ил)-, 3,4-бис(индол-1-ил)малеинимидов и структур, построенных на их основе, обладающих высокой биологической активностью – ингибиторов протеинкиназ, важных для регуляции опухолевого роста и преодоления лекарственной устойчивости. Для изучаемых соединений, интермедиатов их превращений и переходных состояний методом B3LYP/6-31G(d) рассчитаны

геометрические (межатомные расстояния, валентные и диэдральные углы), электронные (энергии граничных орбиталей, заряды по Малликену и значения граничной электронной плотности на реакционных центрах), энергетические (полные энергии реагентов, продуктов, интермедиатов, переходных состояний).

2. Необходимыми условиями протеканий реакций для циклизации 3,4-бис(индол-3-ил)-, 3-(индол-1-ил)-4внутримолекулярной (индол-3-ил)-, 3,4-бис(индол-1-ил)малеинимидов под действием протонных кислот является пропеллерная конформация индольных циклов в положениях 3 и 4 малеинимидного цикла в их протонированных формах и благоприятные значения электронной плотности на реакционных центрах (избыточный С2 протонированного индола и избыточный положительный заряд на отрицательный нуклеофильном заряд на центре второго заместителя малеинимидного цикла).

3. Путём квантово-химических расчетов выявлены причины различной направленности внутримолекулярной циклизации бис-3,4-(индол-3-ил)малеинимидов (с образованием малеинимидоиндолокарбазолов) и бис-3,4-(индол-1-ил)- и 3-(индол-1-ил)-4-индол-3-ил)малеинимидов (с образованием малеинимидов).

4. Проведённые расчеты позволяют прогнозировать направления внутримолекулярной циклизации 3-индолил-4-гетероарилмалеинимидов под действием протонных кислот с образованием полианнелированных систем, содержащих центральный шестичленный или семичленный цикл. В случае 3-(индол-1-ил)-4-(пиррол-1-ил)малеинимида образование аннелированного 6H-индоло[2',1,1':3,4]пирроло[3',4':5,6]пиразино[1,2-а]индол-6,8(7H)диона подтверждено затем экспериментально.

5. Исследован методом B3LYP/6-31G(d) механизм гидридного переноса с последующей циклизацией сопряжённой кислоты 1-метил-3-(N-этиланилино)-4-(индол-1-ил)малеинимида и механизм циклизации 1-метил-3-(Nэтиланилино)-4-(индол-3-ил) малеинимида, протекающий без гидридного

переноса. Различия в направлении реакций определяются геометрической конфигурацией протонированных форм этиланилиноиндолилмалеинимидов.

6. Расчет методом B3LYP/6-31G(d) параметров реакций внутримолекулярной циклизации вицинально-замещённых аналогов 3,4-бис-(индол-1-ил)малеинимидов в которых малеинимидный цикл заменен на 1,5дигидро-пиррол-2-он, циклобут-3-ен-1,2-дион, фуран-2,5-дион, циклопент-4-ен-1,3-дион, сукцинимид позволил прогнозировать направления циклизации таких производных под действием протонных кислот.

Автор выражает глубокую признательность за помощь в работе С.А.Лакатошу и А.Ю.Симонову (синтез производных, подготовку материалов для исследования и обсуждения); Ю.П.Зарубину (Самарский государственный университет) и Машкину М.Н. (Московский авиационный институттехнический университет) за предоставление программных продуктов и других полезных материалов; А.М.Королёву и А.Е.Щекотихину за помощь в подготовке текста диссертации, а также всем сотрудникам лаборатории химической трансформации антибиотиков НИИНА им.Гаузе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Pindur U., Kim Y.-S., Meharbani Newton A.C. Proteni kinase C: structural and spacial regulation by phosphorilation co-factors and macromolecular interaction // Chem.Rev. – 2001.–Vol. 101–P.2353

2. Farago A.,Nishizuka Y. *Protein kinase C in transmembrane signaling.* // FEBS Lett. – 1990.–Vol 268–P.350

3. Shtil A.A. Signal transduction pathways and transcriptional mechanisms as targets for prevention of emergence of multidrug resistance in human cancer cells (invited review) // Curr.Drug Targets. – 2001.– Vol.2–P.57

4. Goekjian P.G., Jirousek M.R. *Protein kinase C inhibitors as novel anticancer drugs.* // Expert Opin.Investig.Drugs. – 2001.–Vol.10–P.2117

5. Goekjian P.G. and Jirousek M. R. *Protein kinase C in the treatment of desease: signal transduction pathways, inhibitors, and agents in development* // Curr. Med. Chem.-1999.-Vol.6 -P.877-903.

6. Bridges J.A. Chemical inhibitors of Protein Kinases // Chem Rev.-2001.-Vol.101-P.2541

7. P. Cohen. *Protein Kinases: the major drug targets of the twenty-first century* // Perspective. Nat. Rev. Drug Discov.- 2002.- Vol.1-P.309-315.

8. А. Ю. Симонов, С. А. Лакатош, Ю. Н. Лузиков, М. И. Резникова, О. Ю.Сусова, А. А. Штиль, С. М. Елизаров, В. Н. Даниленко, М. Н. Преображенская. Синтез 4-замещенных 3-[3-(диалкиламинометил)-индол-1-ил]малеинимидов и изучение их способности ингибировать протеинкиназу С-а, предотвращать развитие множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток и цитотоксичности. //Известия Академии наук. Серия химическая. – 2008.– № 9.–С. 1977-1985

9. Valery N. Danilenko, Alexander Y. Simonov, Sergey A. Lakatosh, Michael H. G. Kubbutat, Frank Totzke, Christoph Schachtele, Sergey M. Elizarov, Olga B. Bekker, Svetlana S. Printsevskaya, Yuryi N. Luzikov, Marina I. Reznikova, Alexander A. Shtil, and Maria N. Preobrazhenskaya *Search for Inhibitors of Bacterial and Human Protein Kinases among Derivatives of Diazepines*[1,4] *Annelated with Maleimide and Indole Cycles* // J. Med. Chem.– 2008.– Vol.51(24) – P.7731-7736

10. S.A. Lakatosh, Y.N. Luzhikov, M.N. Preobrazhenskaya. *Synthesis of* 6H-pyrrolo[3',4':2,3][1,4]diazepino[6,7,1-hi]indole-8,10(7H,9H)-diones using 3-bromo-4-(indol-1-yl)maleimide scaffold. //Org. Biomol. Chem.-2003.- Vol.1-P.826-833

11. S.A.Lakatosh, Y.N.Luzikov, and M.N.Preobrazhenskaya. Diazepines[1,4] annelated with indoline and maleimide from 3-(di)alkylamino-4-(indol-1-yl)maleimides: mechanism of rearrangement and cyclization // Tetrahedron.- 2005.- Vol.61.-No8.-P.2017-2020

12. Бурштейн К.Я., Шорыгин П.П. Квантовохимические расчеты в органической химии и молекулярной спектроскопии. – М.: Наука, 1989.–104 с. См. также: David C. Young. Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems. – John Wiley & Sons, Inc. – 2001; Frank Jensen. Introduction to Computational Chemistry. – John Wiley & Sons Ltd.– 2007

Кларк Т. Компьютерная химия. / Пер. с англ. – М.: Мир, 1990.–383
с. См. также: См. также: Steven M. Bachrach. Computational Organic Chemistry.
– Published by John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. – 2007

14. Dewar M.J.S., Thiel W. *Ground states of molecules. 38. The MNDO method. Applications and parameters* // J. Am. Chem. Soc.–1977.–Vol. 99.– № 15.– P. 4899–4907.

15. Dewar M.J.S., Thiel W. Ground states of molecules. 39. MNDO results for molecules containing hydrogen, carbon, nitrogen and oxigen // J. Am. Chem. Soc.-1977.-Vol. 99.- № 15.-P.4907-4917.

16. Dewar M.J.S., Zoebisch E.G., Healy E.F. et al. *AM1: a new general* purpose quantum mechanical molecular model // J. Am. Chem. Soc.-1985.-Vol. 107.- № 15.- P.3902-3909.

17. Stewart J.J.P. *Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method* // J. Comput. Chem.–1989.–Vol.10.–№ 2.–P.209–220.

18. Stewart J.J.P. *Optimization of parameters for semiempirical methods II. Applicatios* // J. Comput. Chem.-1989.-Vol. 10.– № 2.–P.221-264.

19. Stewart J.J.P. *Mopac: a semiempirical molecular orbital program* // J. Comput.–Aided Mol. Des.–1990.–Vol.4.–№ 1.–P. 1-105.

20. Stewart J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods III. Extensions of PM3 to Be, Mg, Zn, Ga, Ge, As, Se, Cd, In, Sn, Sb, Te, Hg, Tl, Pb, and Bi // J. Comput. Chem.–1991.–Vol. 12.– № 3.–P. 320-341.

21. Thiel W., Voityuk A.A. *Extension of MNDO to d orbitals: parameters and results for the second-row elements and for zinc group* // J. Phys. Chem.–1996.–Vol. 100.– № 2.–P. 616-626.

22. Бучаченко А.Л., Вассерман А.М. Стабильные радикалы. Электронное строение, реакционная способность и применение.— М.: Химия, 1973.–408 с.

23. Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М. *Теория строения молекул.* – М.: Высшая шк. 1979, 407 с.

24. Hohenberg P., Kohn W. Inhomogeneous Electron Gas // Physical Review. 1964. Vol.136.- № 3B.-P.864-871.

25. J.M.Seminario, P.Politzer Theoretical and computational chemistry, volume 2, *Modern Density Functional Theory: A Tool for Chemistry* Department of Chemistry University of New Orleans, LA 70148,USA, ELSEVIER, 1995. – John Wiley & Sons, Inc. – 2001

26. Becke A.D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior // Physical Review A.- 1988.- Vol. 38.- №6. - P.3098-3100

27. Lee C., Yang W., Parr R.G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density // Physical Review B. – 1988.– Vol.37.– №2.– P.785–789

28. А.В Немухин Компьютерное моделирование в химии // Соросовский образовательный журнал.- 1998.- №6.-С.48-52

29. Степанов Н.Ф., Пупышев В.И. Квантовая механика молекул и квантовая химии. – М.: Изд-во МГУ, 1991. 384 С.

30. Б.Пюльман и А.Пюльман *Квантовая биохимия*/Пер с франц. – М.: Мир, 1965. – С.614.

31. Н.М.Витковская *Метод молекулярных орбиталей: основные идеи и* важные следствия // Соросовский образовательный журнал.– 1996.– №6.–С.58–64.

32. Дж.Джоуль, Г.Смит *Основы химии гетероциклических соединений* / пер. с англ. – М.: Мир, 1975.– С.286–287.

33. Л.Г.Юдин, В.А.Будылин, А.И.Кост, В.И.Минкин Об ориентации при электрофильном замещении в бензольном кольце индольного ядра // ДАН.– 1967.– Т.176, №5.

34. Э. Стрейтвизер *Теория молекулярных орбит для химиковоргаников*/Пер. с англ. – М.: Мир, 1965.

35. Л.Г.Юдин, А.И.Павлюченко, В.А.Будылин, В.И.Минкин, А.Н.Кост *Химия индола, нитрование 3-ацилиндолов* // Химия гетероциклических соединений.– 1971.–№11.– С.1506–1511.

36. Л.И.Беленький, И.А.Абронин Соотношение активности и селективности в реакциях электрофильного замещения пятичленных ароматических соединений // ЖОРХ.– 1981.–Т.XVII.–С.1129.

37. K.R.F.Somers, E.S.Kryachko, A.Ceulemans *Theoretical study of indole: protonation. Indolyl-radical, tautomers of indole, and its interection with water* //Chemical Physics.- 2004.-Vol.301.-P.67-79.

38. Е.Е.Быков, С.Н.Лавренов, М.Н.Преображенская Квантовохимическое исследование зависимости pKa от рассчитанной энергии отрыва протона для некоторых производных индола и фенола // Химия гетероциклических соединений.– 2006.– №6.–С.47-50.

39. T.Vehoff et al.: *Atomistic force field and electronic properties of carbazole* // Phys.stat.sol.(b).-2008.-P.1-5.

40. Л.И.Беленький, И.А.Суслов, Н.Д.Чувылкин Субстратная u селективность в реакциях электрофильного позиционная замещения производных пиррола, фурана, тиофена u селенофена // Химия гетероциклических соединений. – 2003. – №1. – С.38-51.

41. Stephen Bartlett et.al, *Comparison of the ATP Binding Sites of Protein Kinases Using Conformationally Diverse Bisindolylmaleimides //* J.A.C.S.-2005.-Vol.127.-P.11699-11708.

42. The Official UCSF DOCK Web-site: http://dock.compbio.ucsf.edu/

43. В.И.Минкин, Б.Я. Симкин, Р.М.Миняев Квантовая химия органических соединений, механизмы реакций. – М.: Химия, 1986.– 133с.

44. Coombes R.G., Moodie R.B., Schofield –*Electrophylic Aromatic Part I. The Nitration of Some Reactive Aromatic Compounds in Concentrated Sulfuric and Perchloric Acids.* J.Chem.Soc.–1968.– Sec.B.– №7.– P.800

45. П.Сайкс. *Механизмы реакций в органической химии* / перевод с англ. – М.: Химия, 1991.–С.146. См. также: А.С. Knipe, W.E. Watts. *Organic reaction mechanisms-97.*– An annual survey covering the literature dated December 1996 – to November 1997. – John Wiley & Sons Ltd.– 2001.– P.269

46. Коптюг В.А. *Современные проблемы химии карбониевых ионов*. Под ред. В.А.Коптюга. Новосибирск: Наука, 1975.– С.5.

47. Farcasiu D. Protonation of Simple Aromatics in Superacids. A Reexamination. // Acc.Chem.Res.-1982.-Vol.15.-№2.-P.46

48. Morrison D.J., Stanney K., Tedder J.M.- *The Reaction of* CH_4^+ , CH_3^+ , *and other Simple Carbocations with Benzene in the Gas Phase.* // J.Chem. Soc. Perkin Trans. II.– 1981.– P.838– 967.

49. Леман Т., Бёрси М. Спектроскопия ион-циклотронного резонанса / Пер. с англ. Под ред. Ю.В.Филиппова. – М., Мир, 1980, 219 С.

50. Акулов Г.П. Ионно-молекулярные реакции, инициированные βраспадом трития в тритированных соединениях. // Успехи химии.– 1976.– Т.45.– №11.–с.1970.

51. Hehre W.J.- In: *Applications of Electronic Structure Theory*. Ed. By H.Schaefer. New York, Plenum Press.-1977.-Vol.4.- P.277.

52. Жидомиров Г.М., Богатурьянц А.А., Абронин И.А. *Прикладная квантовая химия*-М.: Химия, 1979.-295С.

53. Кост А.Н., Будылин В.А. Электрофильные реакции гетероароматического ядра // ЖВХО.– 1977.–Т.22.–№3.–С.315-323.

54. Т.Джилкрист *Химия гетероциклических соединений* / Пер. с англ. Под ред. Д.х.н. Юровской М.А.– М.: Мир, 1996.–С.274.

55. Вацуро К.В., Мищенко Г.Л. Именные реакции в органической химии
 − М.: Химия. −1976.−С.268-69.

56. В.А.Будылин, Л.Г.Юдин, А.Н.Кост Электрофильное замещение в бензольном кольце индольных соединений. // Химия гетероциклических соединений.– 1980.– №9.– С.1181-1199.

57. D.E. Wood, L.F. Williams, R.F. Sprecher, W.A. Lathan. Electron paramagnetic resonance of free radicals in an adamantine matrix. IV/ The structure of the tert-butyl radical. // J. Am. Chem. Soc.-1972.-Vol.94-P.6241.

58. R.L. Hinman and C.P. Bauman. *Preparation of 3,3-disubstituted oxindoles by addition of malonates to 3-halo-3-oxindoles //* J. Org. Chem.– 1964.–Vol.29.–P.2437.

59. D.E. Wood, L.F. Williams, R.F. Sprecher, W.A. Lathan. *Electron paramagnetic resonance of free radicals in an adamantine matrix. IV/ The structure of the tert-butyl radical. //* J. Am. Chem. Soc.–1972.–Vol. 94.–P. 6241.

60. G.A.Olah. *Mechanisms of Electrophilic Aromatic Substitution* //Acc.Chem. Res.- 1971.-Vol.4.-P.240.

61. Minkin V.I., Olekhnovich L.P., Zhdanov Yu.A. *Molecular design of tautomeric compounds* // Acc.Chem. Res.-1981.-Vol.14.- №6.- P.210

62. K.Fukui, T.Yonezawa, C.Nagata e. a. *Molecular Orbital Theory of Orientation in Aromatic, Heteroaromatic, and Other Conjugated Molecules* // J. Chem. Phys.-1954.-Vol. 22.-№8.-P.1433-1442.

63. Быков Е.Е., Лакатош С.А., Преображенская М.Н. Квантовохимическое изучение трансформации 3,4-бис-индолилмалеимидов с различным сочленением индольных и малеимидных циклов под действием протонных кислот // «Известия Академии наук. Серия химическая».– 2006.–№5.–С.754–760.

64. Быков Е. Е., Лакатош С. А., Преображенская М. Н. Квантовохимическое изучение трансформации 3-(N-алкиламино)-4-(индол-1-ил)- и 3-(Nалкиламино)-4-(индол-3-ил)-малеинимидов под действием протонных кислот: исследование механизма гидридного переноса с последующей циклизацией. // «Известия Академии наук. Серия химическая».-2006.-№ 12.-С.2069-2073.

65. Быков Е. Е., Преображенская М. Н. Квантовохимическое изучение циклизации вицинально замещённых гетероциклических аналогов 3,4-бис(индол-1-ил)малеинимидов под действием протонных кислот. // «Известия академии наук. Серия химическая». – 2008. – № 7. – С.1348-1352.

66. А.Ю.Симонов, С.А.Лакатош, Е.Е.Быков, М.Н.Преображенская. Изучение направления циклизации 3,4-дииндолилмалеимидов с заместителями в индольном ядре в зависимости от характера и положения заместителя. // International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry, Sudak, Crimea.-2006.- Abstracts. C.152

67. A.Y. Simonov, E.E.Bykow, C.M.Lakatosh, M.N.Preobrazhenskaya. *Directions of cyclization of 3,4-bis(indol-1-yl)maleimides substituted in indole nuclei depending from the position and nature of the substuents.* // 4th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry, Greece, Thessaloniki.–2006, Book of Abstracts.– P.322

68. Hyperchem release 7.01 Professional for Windows (C) // 1985-2007, Hypercube, Inc. All Rights Reserved http://www.hyper.com/.

69. J. A. Pople, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel e.a. // Gaussian, Inc. Carnegie Office Park, Building 6, Pittsburgh, PA 15106 USA. Reference 80. http://www.gaussian.com/.

70. H. B. Schlegel, "Optimization of Equilibrium Geometries and Transition Structures," // J. Comp. Chem.-1982.-Vol. 3.-P.214.

71. B. A. Murtaugh and R. W. H. Sargent "Computational Experience with Quadratically Convergent Minimization Methods," // Comput. J.–1970.– Vol.13.–P.185.

72. R. Fletcher and M. J. D. Powell, "A Rapidly Convergent Descent Method for Minimization," // Comput. J.-1963.-Vol 6.-P.163.

73. C. Peng, P. Y. Ayala, H. B. Schlegel, and M. J. Frisch. Using redundant internal coordinates to optimize equilibrium geometries and transition states. // J. Comput. Chem.-1996.-Vol. $17.-N_{2}$ 49.

74. Chemcraft - Graphical program for visualization of quantum chemistry computations http://www.chemcraftprog.com/