

Квантово-химическое изучение трансформации 3,4-бис-индолилмалеинимидов с различным сочленением индольных и малеинимидных фрагментов под действием протонных кислот

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

Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе
Российской академии медицинских наук,
Российская Федерация, 119021 Москва, ул. Б. Пироговская, 11.
Факс: (495) 245 0296. E-mail: mnp@space.ru, evbykow@gause-inst.ru

Исследованы реакции внутримолекулярной циклизации 3,4-бис(индол-3-ил)малеинимидов **1**, 3-(индол-1-ил)-4-(индол-3-ил)малеинимидов **2** и 3,4-бис(индол-1-ил)малеинимидов **3** под действием протонных кислот с целью количественной оценки параметров взаимодействия протонированного и непротонированного индольных фрагментов. Проведены квантово-химические расчеты методом функционала плотности в базисе V3LYP/6-31G(d). Получены данные о геометрических параметрах, распределении зарядов, энергетике и граничных орбиталях бис-индолилмалеинимидов **1**—**3**. Изучены альтернативные направления протонирования бис-индолилмалеинимидов с различным сочленением индольных и малеинимидного фрагментов и проанализированы направления циклизации сопряженных кислот соответствующих бис-индолилмалеинимидов с образованием полианнелированных соединений. Исследование всех ключевых интермедиатов реакций циклизации показало, что они являются стационарными точками поверхности потенциальной энергии (минимумы и переходные состояния). Последующий анализ поверхности потенциальной энергии выявил практически линейные зависимости энергии активации рассматриваемых реакций циклизации от расстояния между реакционными центрами, угла подхода внутреннего электрофила и энергетической щели (разности энергий граничных орбиталей). Определяющей в реакциях циклизации является близость пространственной конфигурации исходных катионов индолениния к конфигурации активированных комплексов рассматриваемых реакций.

Ключевые слова: бис-индолилмалеинимиды, протонирование, циклизация, поверхность потенциальной энергии, активированный комплекс, граничные орбитали, катион индолениния, аннелирование.

Изучение химических свойств и реакционной способности 3,4-бис-индолилмалеинимидов представляет интерес в связи с обнаружением ценных биологических свойств некоторых производных этого ряда, а также родственных им индоло[2,3]карбазолов^{1,2}. Ранее показано, что внутримолекулярная циклизация 3,4-бис(индол-3-ил)малеинимидов **1**, 3-(индол-1-ил)-4-(индол-3-ил)малеинимидов **2** и 3,4-бис(индол-1-ил)малеинимидов **3** под действием протонных кислот протекает неодинаково и приводит к соединениям разного типа^{3,4}. 3,4-Бис(индол-3-ил)малеинимиды **1** в условиях кислотного катализа после дегидрирования образуют производные индоло[2,3]карбазола **4** (схема 1). В отсутствие окислителя (DDQ) интермедиат **5** изомеризуется в аминифенилкарбазол **6** (см. схему 1). Предполагаемые механизмы циклизации и изомеризации системы **1** представлены на схеме 2.

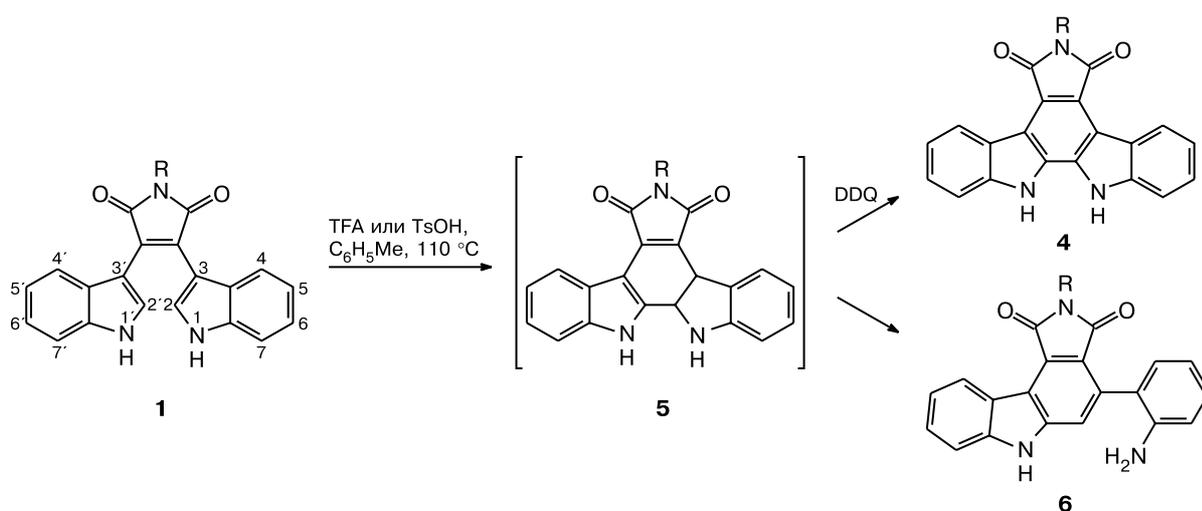
В отличие от 3,4-бис(индол-3-ил)малеинимидов **1**, 3-(индол-1-ил)-4-(индол-3-ил)малеинимиды **2** и 3,4-бис(индол-1-ил)малеинимиды **3** под действием протонных кислот претерпевают 2—4'- или 2—7'-циклизацию с образованием дигидроиндо-

ло[1',2':4,5]пирроло[3',4':2,3][1,4]азепино[1,7-*a*]индол-1,3-дионов **7** или 9b, 10-дигидроиндоло[1',2':4,5]пирроло[3',4':2,3][1,4]диазепино[1,7-*a*]индол-1,3-дионов **8** соответственно (схема 3). Соединения **7** и **8** под действием DDQ в толуоле были успешно превращены в индоло[4',3':3,4,5]пирроло[3',4':6,7]азепино[1,2-*a*]индол-1,3(2*H*,5*H*)-дионы **9** и 1*H*-индоло[1',7':4,5,6]пирроло[3',4':2,3][1,4]диазепино[1,7-*a*]индол-1,3(2*H*)-дионы **10** соответственно. Предполагаемые механизмы циклизации^{3,4} представлены на схеме 3.

В связи с указанными расхождениями в направлении реакций циклизации различно сочлененных бис-индолилмалеинимидов представляло интерес выяснить электронные, стерические и другие факторы, определяющие направленность циклизации, приводящей к образованию малеинимидоиндолокарбазолов или малеинимидоиндоло[1,4]диазепинов (-азепинов).

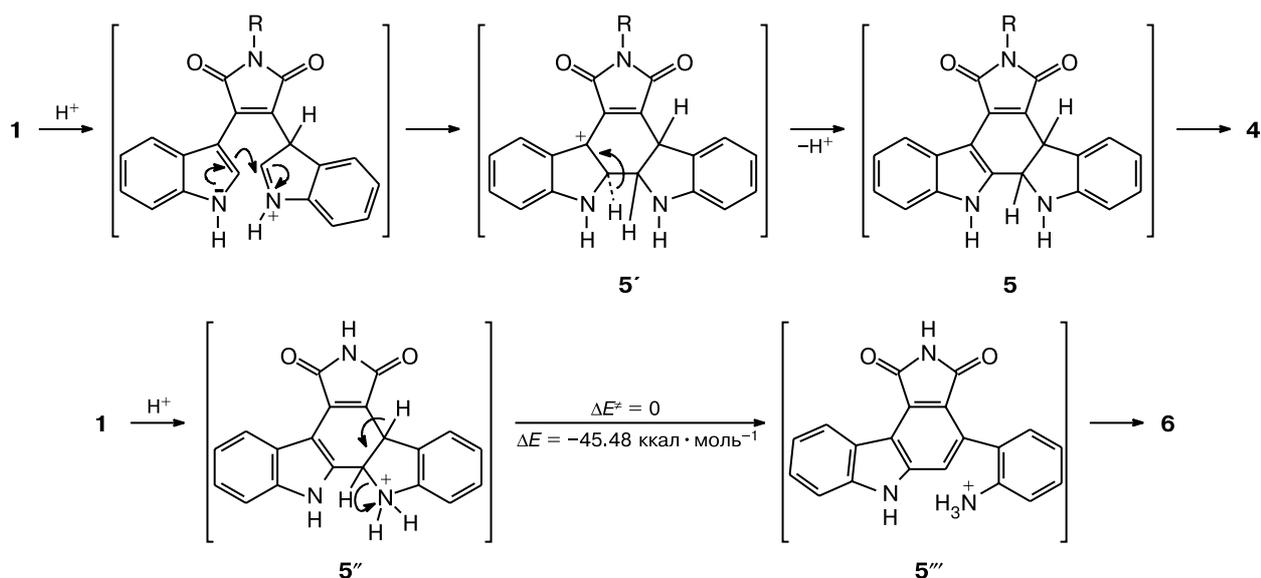
Направленность протонирования молекул 3,4-бис(индол-3-ил)малеинимидов 1, 3-(индол-1-ил)-

Схема 1



R = H, Alk, Ar

Схема 2

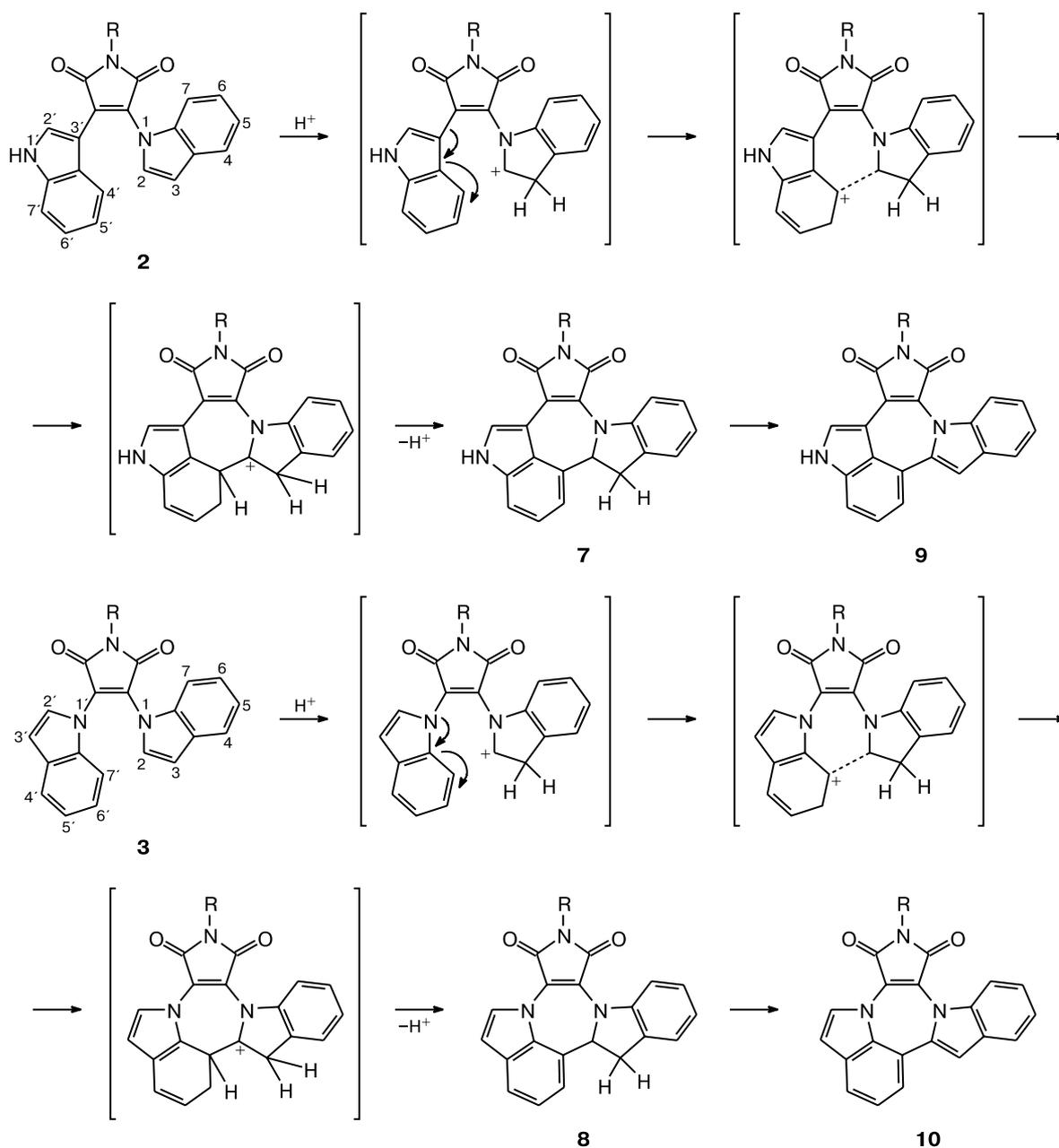


R = H, Alk, Ar

4-(индол-3-ил)малеинимидов 2 и 3,4-бис(индол-1-ил)малеинимидов 3. Обычно протонирование индольного цикла происходит по положению 3. Можно предположить, что местом атаки соединений **1–3** протоном также, вероятнее всего, будет положение 3 индольного кольца, однако при этом следует учитывать влияние сильно электрооакцепторного maleimидного цикла, связанного с индольными фрагментами. Действительно, как показали расчеты, во всех трех рассматриваемых молекулах бис-индолилmaleинимидов **1–3** в положении 3 индольного кольца наблюдается формальный отрицательный заряд, что благоприятствует атаке протоном этого положения. Наибольшей расчетной величины заряд атома углерода в положении 3 достигает в бис-индолилmaleинимиде **2** (-0.232), несколько меньшей — в бис-индо-

лилmaleинимиде **3** (-0.224), а наименьшей величиной отрицательного заряда обладает атом C(3) бис-индолилmaleинимиде **1** (-0.036) (рис. 1). Интересно, что когда индольный фрагмент связан с maleинимидным через атом азота, картина распределения зарядов в индольной системе очень близка к картине их распределения в незамещенном индоле, а если сочленение осуществляется через атом углерода, значение формального заряда становится сильно заниженным, что, однако, не мешает атаке протоном по положению 3 и в случае бис-индолилmaleинимиде **1**. В бис-индолилmaleинимиде **2** существуют две альтернативные возможности для атаки протоном — положение 3 индольного фрагмента, связанного с maleинимидным циклом через атом азота, и аналогичное положение 3' другого индольного фрагмента, сочле-

Схема 3



ненного через атом углерода. Величина отрицательного заряда на атоме C(3) (-0.232) значительно выше, чем на атоме C(3') (-0.026). Это позволяет предположить, что местом атаки протона будет атом C(3). Такое направление протонирования соединения **2** доказано экспериментально. Несмотря на то, что расчет дает для индольных атомов азота значительно большие величины формального заряда, чем на других атомах системы (см. рис. 1), эти атомы азота как потенциальные объекты протонирования мы из рассмотрения исключили, поскольку они не содержат р-орбитали со свободной электронной парой, которая могла бы участвовать в ароматическом π -сопряжении (заметим, однако, что в ряде исследований⁵ все-таки предполагалась возможность первоначальной атаки протона по атому N(1), но затем протон ввиду отсутствия свободной р-орбитали для разме-

щения пары электронов, как у «пиридинового» атома азота, быстро переносился на атом C(3) в силу обычной 1–3-делокализации по системе π -электронов). Расчеты 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 на атомах C(2) в индол-индолениниевых структурах **1'**–**3'** равны $+0.214$, $+0.148$ и $+0.137$ соответственно (см. рис. 1). Таким образом, приведенные выше расчеты достаточно хорошо согласуются с первоначальными предположениями о направлении протонирования бис-индолил-малеинимидов.

Анализ процесса циклизации протонированных бис-индолилмалеинимидов. *N*-Индоллил-*N*-индолениниевая система **3'** и *C*-индолил-*N*-индолениниевая систе-

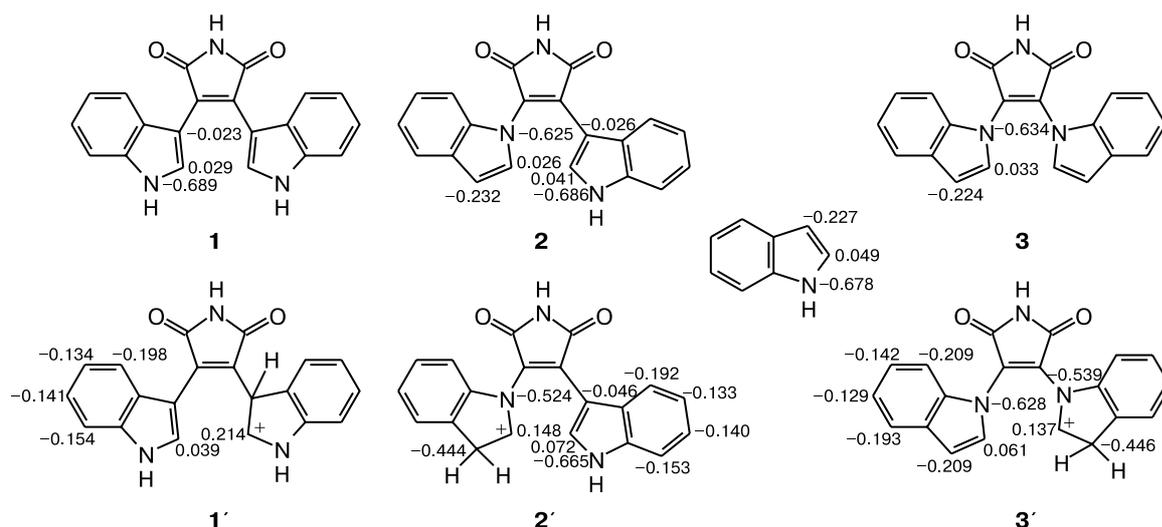


Рис. 1. Заряды на реакционных центрах бис-индолилмалеинимидов **1–3** и соответствующих катионов индолениния, а также незамещенного индола.

ма **2'** при циклизации образуют центральные 1,4-дизепиновое или азепиновое кольца, имеющие конформации кресла, в то время как при проведении реакции в тех же условиях *C*-индол-*C*-индолениниевый интермедиат **1'** дает циклогексадиеновое центральное кольцо с почти плоским строением. Как исходные бис-индолилмалеинимиды **1–3**, так и соответствующие им катионы индолениния **1'–3'** обладают интересными особенностями геометрического строения. Они являются так называемыми «пропеллерными» структурами, в которых индольные циклы не находятся в одной плоскости друг с другом и с малеинимидным циклом, а повернуты на некоторый угол относительно его плоскости, несмотря на то, что при монопланарном расположении всех трех циклов могла бы реализоваться более длинная цепь π -сопряжения. Пространственная конфигурация такого типа имеет место, например, в трифенилметане и подобных структурах⁶. Она обусловлена тем, что плоскому расположению ароматических циклов здесь препятствуют пространственные ван-дер-ваальсовы взаимодействия заслоненных атомов водорода. Наличие таких заслоненных взаимодействий мешает свободному вращению индольных циклов вокруг связей C–N и C–C.

Изучаемые нами реакции представляют собой внутримолекулярные варианты аминоалкилирования — реакции Манниха — и являются частным случаем электрофильного замещения в ароматическом ядре, которое включает промежуточное образование σ -комплекса с последующим выбросом протона⁷. Учитывая внутримолекулярность исследуемого процесса, такому течению реакции благоприятствуют, главным образом, три фактора: 1) оптимальное распределение электронной плотности на атакуемой π -системе; 2) оптимальный угол подхода электрофила, составляющий ~ 115 – 120° с плоскостью атакуемого ароматического кольца; 3) оптимальное расстояние между взаимодействующими реакционными центрами.

Так, мы видим, 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 (см. рис. 1).

Поскольку на угол подхода электрофила и сближенности 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 собой компромисс между всеми указанными выше факторами. Так, проведенные ранее⁸ квантово-химические расчеты реакций внутримолекулярной циклизации показали, что главным условием осуществления реакции является близость пространственных конфигураций исходной структуры и необходимого для данного превращения переходного состояния (активированного комплекса). Иными словами, реакционной системе в большинстве случаев необходимо, преодолевая описанные выше ограничения в степенях свободы, осуществить благоприятное перекрывание граничных молекулярных орбиталей. Согласно концепции Фукуи⁹ эффективность перекрывания взаимодействующих орбиталей определяется как энергетическими (разность энергий граничных орбиталей реагентов или «энергетическая щель»), так и геометрическими (расстояние между реакционными центрами и угол подхода реагента) параметрами. Например, показано⁸, что внутримолекулярные реакционные системы бывают чрезвычайно чувствительны именно к угловым параметрам реакционного узла: в данном случае реакционные центры пространственно достаточно сближены и значения электронной плотности на них формально благоприятствуют реакции, однако она не происходит.

Поэтому нами изучены поверхности потенциальной энергии (ППЭ) — энергетические профили — циклизации индолениниевых систем **1'–3'** как по 2–7'-, 2–4'-, так и по 2–2'-направлениям. Для всех

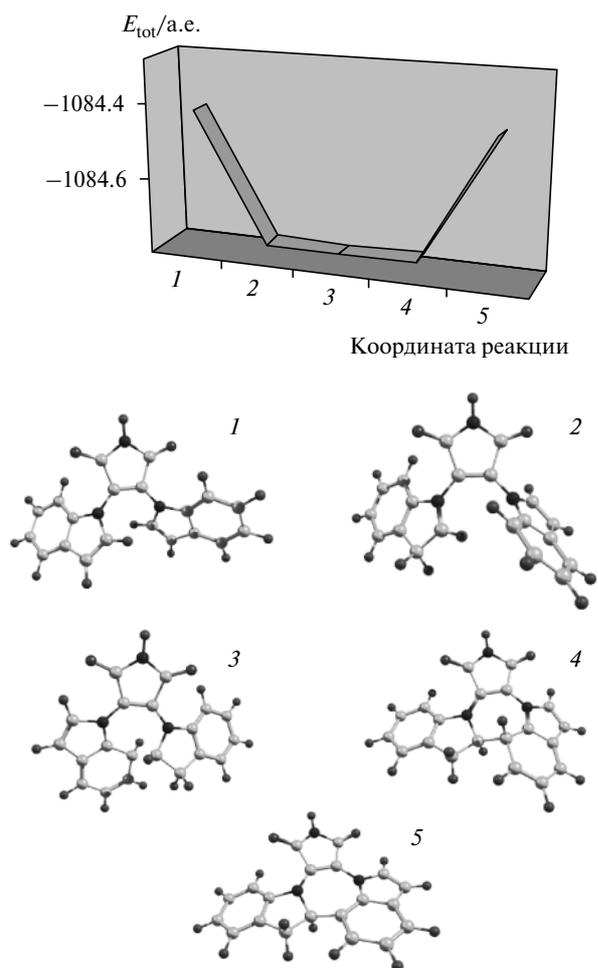


Рис. 2. Зависимость полной энергии (E_{tot}) от координаты реакции (профиль ППЭ) для циклизации индолениниевой системы $3'$ по 2–7'-направлению со структурной корреляцией исходной молекулы 3 (1), индолениниевго катиона $3'$ (2), промежуточного локального минимума (3), гептациклического катиона (4) и конечной молекулы 8 (5).

изученных систем энергетический профиль представляет собой типичную ППЭ низкорбарьерной реакции (рис. 2 и 3), по существу протекающей на «дне» долины; т.е. в окрестностях переходного состояния (интермедиата) 3 имеется очень пологий участок потенциальной кривой.

При расчете переходного состояния циклизации системы $3'$ по 2–7'-направлению методом B3LYP/6-31G(d) в приближении закрытых оболочек — ограниченным методом (RB3LYP) — нам не удалось локализовать переходное состояние между катионом индолениния $3'$ и циклическим катионным интермедиатом типа 4 (см. рис. 2 и схему 3). В структуре 3, предшествующей циклическому катионному интермедиату 4, расстояние между реакционными центрами составляет 1.63 Å. Оказалось, что эта структура соответствует не переходному состоянию, а локальному минимуму, лежащему на потенциальной кривой ниже энергетических уровней реагентов и продуктов на ~ 1.5 ккал·моль $^{-1}$. Мы предположили, что данный факт является следствием возникновения триплетной нестабильности в процессе поиска

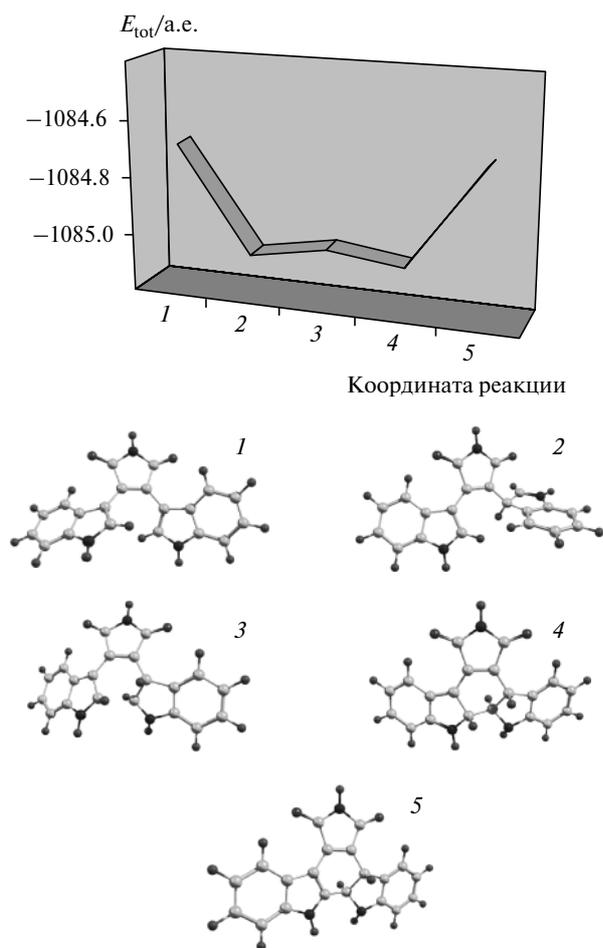


Рис. 3. Зависимость полной энергии (E_{tot}) от координаты реакции (профиль ППЭ) для циклизации индолениниевой системы $1'$ по 2–2'-направлению со структурной корреляцией исходной (1) и конечной (5) молекул, переходного состояния (3) и промежуточных катионов (2 и 4).

седловой точки, причем, возможно, реакция протекает не по чисто ионному механизму (S_E), а по катион-радикальному. Это побудило нас перейти к расчету в приближении открытых оболочек неограниченным методом UB3LYP. Расчет указанным методом этой же системы привел 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. Реакции данного типа чувствительны к взаимному расположению атомов водорода при взаимодействующих центрах: в отличие от фактически безбарьерного «спиралевидного» *транс*-подхода (атомы водорода находятся в *транс*-положении по отношению к реакционным центрам на атомах C) (рис. 4, a), при «V-образном» *цис*-подходе (*цис*-положение атомов водорода по отношению к атомам C) (рис. 4, b) энергия активации составляет 17.98 ккал·моль $^{-1}$. Это, по-видимому, обусловлено тем, что атомы водорода при таком типе сближения реакционных центров заслоняют друг друга. Цикли-

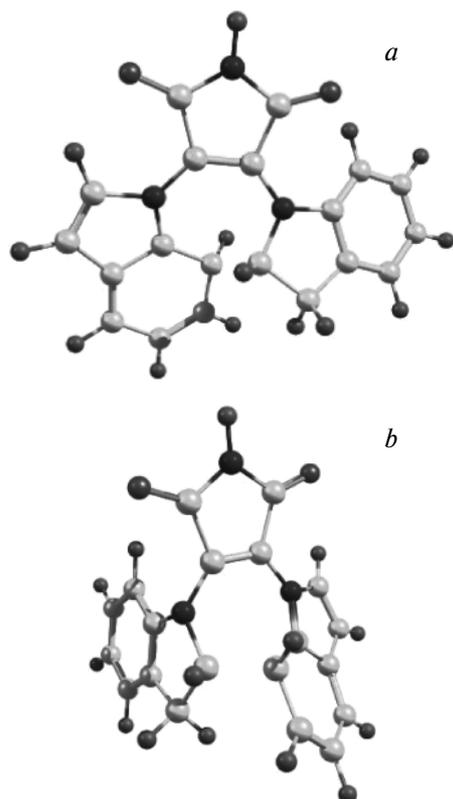


Рис. 4. Интермедиат при циклизации системы $3'$ по «спиралевидному» *транс*-подходу (*a*) и активированный комплекс при «V-образном» *цис*-подходе (*b*).

зация системы $3'$ по $2-2'$ -направлению согласно нашим расчетам в том же базисе идет с очень малым, но отличным от нуля потенциальным барьером ($2.74 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$) (табл. 1).

Для системы $2'$ ППЭ имеет аналогичный пологий вид, но по сравнению с системой $3'$ потенциальные барьеры несколько выше и составляют 9.33 и $7.72 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$ для $2-7'$ - и $2-2'$ -циклизации соответственно. В отличие от циклизации системы $3'$, в этом случае потенциальный барьер циклизации по $2-2'$ -направлению ниже такового по $2-4'$ -направлению (см. табл. 1).

Таблица 1. Угол подхода электрофильного центра (ϕ), расстояние между реакционными центрами (R_{C-C}), разность энергий граничных орбиталей ($\Delta\epsilon$) и активационные барьеры ($\Delta E^\ddagger/\text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$) циклизации индолениниевых систем $1'-3'$ по различным направлениям ($2-2'$, $2-4'$ и $2-7'$) по данным расчета методом V3LYP/6-31G(d)

Параметр	$1'$		$2'$		$3'$	
	$2-4'$	$2-2'$	$2-4'$	$2-2'$	$2-7'$	$2-2'$
$\phi/\text{град}$	138.04	127.36	131.24	106.23	115.97	109.45
$R_{C-C}/\text{Å}$	4.99	2.11	4.05	4.31	1.63	2.07
$\Delta\epsilon/\text{эВ}$	2.6	2.6	2.5	2.5	2.3	2.3
ΔE^\ddagger	10.52	29.47	9.33	7.72	0	2.74

Примечание. При расчете методом RHF/6-31G* активационный барьер циклизации системы $3'$ по $2-7'$ -направлению составляет $16.06 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$, а системы $1'$ по $2-2'$ -направлению — $31.63 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$.

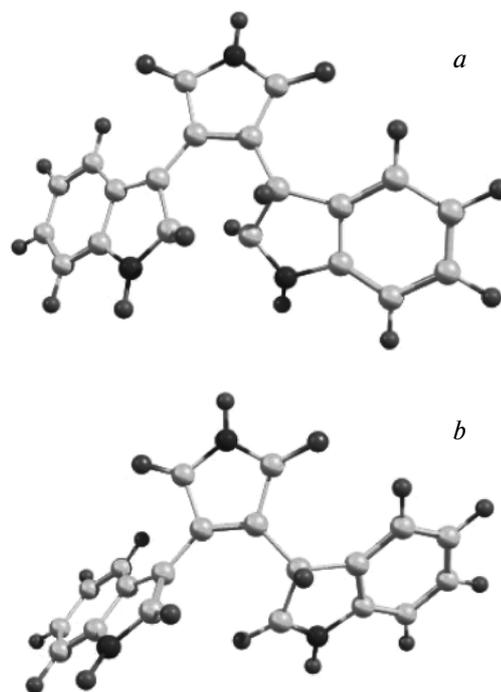


Рис. 5. Сравнение конфигураций активированных комплексов при циклизации системы $1'$ по $2-2'$ - (*a*) и $2-7'$ -направлениям (*b*).

Наибольшее различие в активационных барьерах наблюдается в случае системы $1'$: рассчитанный потенциальный барьер циклизации по $2-2'$ -направлению ($29.47 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$) значительно выше барьера, рассчитанного для $2-7'$ -направления ($10.52 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$) (см. табл. 1), несмотря на более благоприятные геометрические параметры (расстояние и угол подхода) для направления $2-2'$ (рис. 5). По-видимому, такое увеличение в энергии вызвано тем, что в структуре активированного комплекса для $2-2'$ -циклизации (см. рис. 5, *a*) атомы водорода в положении 2 индольного и в положении 3 индолениниевых циклов заслоняют друг друга. В то же время экспериментально наблюдаемый путь циклизации системы $1'$ по направлению $2-2'$, возможно, свидетельствует о том, что описанное выше напряжение при формировании активированного комплекса (см. рис. 5, *a*) компенсируется дальнейшей легкой потерей протона циклической структурой $5'$ и последующим легким раскрытием пятичленного цикла в $5'''$ с образованием $5''''$ (см. схему 2).

Действительно, как показал расчет в базисе V3LYP/6-31G(d), в кислой среде раскрытие цикла индолакарбазола $5''$ с образованием аминофенилкарбазола $5''''$ протекает безбарьерно и является достаточно экзотермичным ($\Delta E = -45.48 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$). Это можно объяснить тем, что ароматичность возникающего аминофенилкарбазола $5''''$ больше, чем исходного индолакарбазола $5''$ (см. схему 2).

Результаты расчетов циклизации всех описанных выше индолениниевых систем как по $2-7'$ -, $2-4'$ -, так и по $2-2'$ -направлениям сведены в таблице 1. Рассчитанные активационные барьеры ставили в за-

висимость от следующих параметров переходного состояния: расстояния между реакционными центрами, угла подхода внутреннего электрофила и энергетической щели ($\Delta\epsilon$) 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. табл. 1). Это согласуется с полученными в эксперименте данными: система 3' легко циклизуется в мягких условиях в присутствии CF_3COOH (что соответствует отсутствию барьера при расчете); циклизация системы 2' ($E^\ddagger = 9.33$ ккал·моль⁻¹) уже требует присутствия более жесткой кислоты (MeSO_3H) и более высокой температуры. Отметим, что в условиях эксперимента для системы 1' не удалось выделить продуктов циклизации по 2—7'-направлению, хотя расчетная величина активационного барьера в этом случае ($E^\ddagger = 10.52$ ккал·моль⁻¹) меньше таковой для циклизации по 2—2'-направлению. В системе 2' энергетический барьер по 2—2'-направлению ($E^\ddagger = 7.72$ ккал·моль⁻¹) ниже такового для циклизации по 2—4'-направлению ($E^\ddagger = 9.33$ ккал·моль⁻¹), тогда как для систем 3' и 1' барьер по 2—2'-направлению выше, чем по 2—7'-направлению (см. табл. 1). Преимущественное образование семичленного цикла при действии кислот на соединение 2 (несмотря на большую величину E^\ddagger по сравнению с циклизацией по направлению 2—2' (см. табл. 1)), по-видимому, связано с тем, что возникающее при циклизации системы 2' соединение 7 нерастворимо. Нерастворимый азепин 7 выводится из сферы реакции в виде твердой фазы, способствуя смещению равновесия в сторону циклизации по 2—4'-направлению, несмотря на то, что рассчитанная величина активационного барьера для циклизации по 2—2'-направлению немного ниже (см. табл. 1).

Из проведенных теоретических исследований можно сделать следующие выводы. Во-первых, циклизации протонированных бис-индолилмалеинимидов протекают по чисто ионному S_E -механизму электрофильного замещения в ароматическом ядре (в ходе нашего исследования ион-радикальный и радикальный механизмы были исключены). Во-вторых, циклизация протонированных бис-индолилмалеинимидов в целом подчиняется общим закономерностям, сформулированным ранее для реакций внутримолекулярной циклизации, 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 взаимодей-

ствующих граничных орбиталей. По-видимому, такая совокупность — расстояние ~ 2 Å, угол подхода 115° и $\Delta E = 2.3$ эВ (см. табл. 1) — оптимальна для циклизации системы 3' по 2—7'-направлению, что и соответствует экспериментальным данным (реакция протекает безбарьерно).

Методика расчета

Все структуры интермедиатов и переходных состояний изучаемых реакций внутримолекулярной циклизации рассчитывали методом функционала плотности B3LYP в базе 6-31G(d) с помощью программного пакета Gaussian-98¹⁰ с полной оптимизацией геометрических параметров.

Параметры граничных орбиталей реагирующих частиц, в частности, их коэффициенты и энергии, определяли по данным расчета методом B3LYP в базисном наборе 6-31G(d)¹⁰. Поиск переходных состояний осуществляли согласно стандартному алгоритму поиска седловой точки при помощи процедуры QST3, входящей в программный пакет Gaussian-98, с последующим вычислением по стандартной процедуре данного программного пакета частот нормальных колебаний полученных конфигураций активированных комплексов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 3-3-32090а).

Список литературы

1. P. G. Goekjian and M. R. Jirousek, *Curr. Med. Chem.*, 1999, **6**, 877.
2. U. Pindur, Y.-S. Kim, and F. Meharbani, *Curr. Med. Chem.*, 1999, **6**, 29.
3. S. A. Lakatosh, Y. N. Luzhikov, and M. N. Preobrazhenskaya, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**, 826.
4. S. A. Lakatosh, Y. N. Luzikov, and M. N. Preobrazhenskaya, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 2017.
5. R. L. Hinman and C. P. Bauman, *J. Org. Chem.*, 1964, **29**, 2437.
6. D. E. Wood, L. F. Williams, R. F. Sprecher, and W. A. Lathan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 6241.
7. G. A. Olah, *Acc. Chem. Res.*, 1971, **4**, 240; J. H. Ridd, *Acc. Chem. Res.*, 1971, **4**, 248.
8. V. I. Minkin, L. P. Olekhovich, and Yu. A. Zhdanov, *Acc. Chem. Res.*, 1981, **14**, 210.
9. K. Fukui, T. Yonezawa, and C. Nagata, *J. Chem. Phys.*, 1954, **22**, 1433.
10. *Gaussian-98*, Gaussian, Inc., Carnegie Office Park, Building 6, Pittsburgh, PA 15106 USA.

Поступила в редакцию 21 сентября 2004;
после доработки — 17 апреля 2006