Квантово-химическое изучение циклизации вицинально замещенных гетероциклических аналогов 3,4-бис(индол-1-ил)малеинимидов под действием протонных кислот

Е. Е. Быков, * 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; evgen-bykow@yandex.ru

Для изучения влияния модификации малеинимидного ядра 3,4-бис(индол-1-ил)малеинимидов на направление реакций внутримолекулярной циклизации под действием протонных кислот проведены квантово-химические расчеты вицинально замещенных бис(индол-1-ил)производных 1,5-дигидропиррол-2-она, фуран-2,5-диона, циклопент-4-ен-1,3-диона, циклобут-3-ен-1,2-диона и пирролидин-2,5-диона методом функционала плотности DFT/B3LYP/6-31G(d). Получены данные о геометрических параметрах, распределении зарядов, энергетических характеристиках и граничных орбиталях этих соединений и соответствующих им индолениниевых катионов. Изучены альтернативные направления протонирования 3,4-бис(индол-1-ил)-1,5-дигидропиррол-2-она.

Ключевые слова: квантово-химические расчеты; метод функционала плотности B3LYP/6-31G(d); вицинально замещенные бис(индол-1-ил)производные 1,5-дигидропиррол-2-она, фуран-2,5-диона, циклопент-4-ен-1,3-диона, циклобут-3-ен-1,2-диона, пирролидин-2,5-диона; протонирование, циклизация, активированный комплекс, активационный барьер, катион индолениния, интермедиат, аннелирование.

Интерес к изучению химических свойств и реакционной способности 3,4-бис(индолил)малеинимидов вызван ценными биологическими свойствами некоторых производных этого ряда¹. Ранее² показано, что 3,4-бис(индол-1-ил)малеинимид (1) под действием протонных кислот претерпевает 2-7'-циклизацию с образованием 9b,10-дигидроиндоло[1',2':4,5]пирроло[3',4':2,3][1,4]диазепино[1,7-а]индол-1,3-диона. В связи с обнаружением высокоактивных в отношении протеинкиназ полианнелированных соединений такого типа представлялось целесообразным изучить также возможности и направление циклизации под действием протонных кислот вицинально замещенных бис(индол-1-ил)производных 1,5-дигидропиррол-2-она 2, фуран-2,5-диона 3, циклопент-4-ен-1,3диона 4, циклобут-3-ен-1,2-диона 5 и пирролидин-2,5-диона 6, геометрическое и электронное строение которых достаточно близко к строению изученных ранее 3,4-бис(индолил)малеинимидов. Последнее обстоятельство давало основания предполагать, что реакционная способность этих соединений аналогична². Однако при действии TFA в CH₂Cl₂ или СН₃SO₃H в PhCH₃ на 3,4-бис(индол-1-ил)пирролидин-2,5-дион (6) продукты циклизации по обоим направлениям (2-7' и 2-2') не образуются.

В связи с выявлением такого различия в химическом поведении 3,4-бис(индол-1-ил)малеинимида (1) и 3,4-бис(индол-1-ил)сукцинимида (6) цель настоящего исследования состояла в теоретическом изучении факторов, влияющих на механизм циклизации ряда бис(индолил)содержащих гетероциклов, с использованием квантово-химического подхода. Для этого, как и в предыдущих работах^{3,4}, были изучены особенности геометрического строения, энергетические характеристики, распределение зарядов и энергии граничных орбиталей для систем 1'-6' - сопряженных кислот 3,4-бис(индол-1-ил)малеинимида (1), 3,4-бис(индол-1-ил)-1,5-дигидропиррол-2-она (2), 3,4-бис(индол-1-ил)фуран-2,5-диона (3), 4,5-бис(индол-1-ил)циклопент-4-ен-1,3-диона (4), 3,4-бис(индол-1-ил)циклобут-3-ен-1,2-диона (5) и 3,4-бис(индол-1-ил)сукцинимида (6) соответственно. Выполнено сравнение активационных барьеров циклизации систем 2'-6' и сопоставление их с таковыми для ранее³ изученной циклизации системы 1' по направлениям 2-7' и 2-2'.

Методика расчетов

Структуры реагентов, продуктов реакции, а также интермедиатов и переходных состояний во всех исследуемых реакционных системах рассчитывали методом функционала плотности B3LYP в базисе 6-31G(d) с помощью программного пакета Gaussian 98 (см. лит.^{5,6}) с полной оптимизацией геометрических параметров.

Поиск переходного состояния осуществляли согласно стандартному алгоритму с использованием процедур QST2 и QST3, входящих в программный пакет Gaussian-98 (на-

^{© 2008 «}Известия Академии наук. Серия химическая», Российская академия наук, Отделение химии и наук о материалах Российской академии наук, Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук



хождение седловой точки), с последующим вычислением по стандартной процедуре данного программного пакета частот нормальных колебаний полученных конфигураций активированных комплексов. Эффективные заряды на атомах определяли по Малликену. Визуализацию геометрических параметров рассчитанных структур, формальных зарядов на атомах и колебательных частот производили при помощи программных комплексов GaussView и ChemCraft.

Обсуждение полученных результатов

Результаты квантово-химических расчетов индолениниевых систем 2'-5', образующихся при действии протонных кислот на вицинально замещенные бис(индол-1-ил)содержащие гетероциклы 2-5, указывают на близость их геометрического строения все они имеют пропеллерные конформации, как и в изученном ранее³ 3,4-бис(индол-1-ил)малеинимиде (1) и соответствующем ему катионе 1'. В рассматриваемых системах индольные циклы выходят под небольшим углом из плоскости центрального пятичленного фрагмента (системы 1'-4') и циклобутендионового кольца (система 5').

Для 3,4-бис(индол-1-ил)-1,5-дигидропиррол-2она (2) изучены два возможных варианта протонирования с образованием иминиевого катиона — со стороны CH₂-группы или C=O-группы лактамного ядра (схема 1). Второй вариант представляется более предпочтительным, так как согласно расчетам катион 2'A на 6.75 ккал • моль⁻¹ стабильнее катиона 2'B (см. схему 1). Это, по-видимому, можно объяснить тем, что сопряжение π -связей протонированного индольного цикла с C=O-группой центрального фрагмента выгоднее, чем с CH₂-группой, так как в первом случае оно имеет более длинную цепь. Поэтому в дальнейшем мы рассматривали более стабильный катион 2 'А.

Схема 1



В отличие от «пропеллерных» систем 2'-5', в сукцинимидной системе 6' протонированный и непротонированный индольные циклы практически параллельны друг другу. Такое различие в конформациях вызвано изменением гибридизации атомов С в положениях 3 и 4 с sp² на sp³, что, естественно, влечет за собой существенное изменение углов сочленения индольных циклов с сукцинимидным ядром по сравнению с таковыми для малеинимидного. Ранее³ для индолениниевого катиона 1' с помощью квантово-химических расчетов получены оптимальные геометрические и электронные параметры, благоприятные для осуществления 2—7'-циклизации по механизму внутримолекулярного электрофильного замещения S_E : расстояние между реакционными центрами в активированном комплексе (R) ~1.63 Å, угол подхода внутреннего электрофила в активированном комплексе (ϕ) ~115°, энергетическая «щель» между граничными орбиталями ($\Delta \varepsilon$) 2.33 эВ, заряды электрофильного и нуклеофильного атомов C(2) и C(7') +0.137 и -0.209 соответственно.

Результаты расчетов 2—7'-циклизации индолениниевых систем 2'—6' с образованием диазепиновых катионоидных структур 2"—6" с переходными состояниями 2""—6" (схема 2) представлены в таблице 1, где для сравнения приведены ранее³ полученные данные для системы 1'. Последующий анализ энергий активации (ΔE^*) внутримолекулярных циклизаций индолениниевых систем 2'—6' выявил корреляции расчетных 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 гетероциклических фрагментов этих систем.

Значения ΔE^{\neq} для 2—7´-циклизации систем 2´—6´ повышаются с ростом расстояния между реакционными центрами (внутренними электрофилом и нуклеофилом) в активированном комплексе (см. табл. 1). На фоне монотонного возрастания ΔE^{\neq} для систем 2'-4' (от 0 до 7.39 ккал · моль-1) для систем 5' и 6' наблюдаются «скачки» (15.36 и 25.64 ккал • моль⁻¹ соответственно). Вместе с тем большая величина ΔE для **6** (18.82 ккал • моль $^{-1}$) резко выделяется из ряда теплот циклизации остальных представленных объектов (см. табл. 1). Отклонение угла подхода внутреннего электрофила в активированном комплексе для систем 3'-6' от оптимальной величины ~115° (1') также согласуется с указанным выше ростом ΔE^{\neq} (см. табл. 1). Рост разности энергий граничных орбиталей (энергетическая «щель») соответствует возрастанию ΔE^{\neq} . Для систем 2'-6' величины формальных зарядов на электрофильных и нуклеофильных атомах С благоприятны для осуществления внутримолекулярной циклизации по 2-7'-направлению (см. табл. 1). Отметим, что для циклизации лактамной системы 2' не было локализовано переходное состояние, и, как и для циклизации системы 1', зафиксирован минимум, находящийся на поверхности потенциальной энергии ниже минимумов, отвечающих реагенту и продукту³ (данные, приведенные в таблице 1 для систем 1' и 2', соответствуют именно таким минимумам).

Таким образом, по всем рассмотренным параметрам наиболее близкой к «эталонной» системе 1' является система 2', имеющая в качестве центрального ядра лактамную структуру; по-видимому, подобной



 $X = NH, Y = O(1^{-1''}); X = NH, Y = CH_2(2^{-2''}); X = Y = O(3^{-3''}); X = CH_2, Y = O(4^{-4''})$

Сис- тема	ΔE^{\neq}_{298}	ΔE	<i>R</i> /Å	Δε	vi	ф/град	$Q_{\rm C}$	
	ккал • моль ⁻¹			/эВ	/см ⁻¹		El	Nu
				2—7´-ц	иклизация			
1´ ³	0	-2.43	1.63	2.33	*	115.97	0.137	-0.209
2	0	6.13	2.09	2.79	*	114.07	0.127	-0.149
3′	5.83	-0.58	3.24	2.41	-21	127.39	0.130	-0.128
4´	7.39	0	3.03	2.41	-31	127.47	0.135	-0.128
5′	15.36	0	4.19	2.44	-79	139.88	0.103	-0.141
6′	25.64	18.82	3.36	2.49	-553	125.67	0.172	-0.197
				2—2´-ці	иклизация			
1´ ³	2.74	-13.78	2.07	2.33	-322	109.46	0.137	0.061
2	11.65	0.01	1.96	2.79	-32	109.82	0.127	0.006
3′	7.93	-9.12	2.09	2.41	-315	110.04	1.130	-0.007
4´	6.61	-10.04	2.10	2.41	-311	109.67	0.135	-0.007
5′	14.12	-4.97	2.11	2.44	-322	113.65	0.103	0.003
6′	8.74	1.59	2.11	2.49	-58	105.22	0.049	-0.089

Таблица 1. Зависимость энергии активации (ΔE^{\neq}) и теплоты (ΔE) 2—7'- и 2—2'-циклизаций систем **2'—6**' от расстояния между реакционными центрами (*R*), разности энергий граничных орбиталей ($\Delta \varepsilon$), угла подхода внутреннего электрофила (El) к внутреннему нуклеофилу (Nu) (φ) и зарядов на реакционных центрах (Q_C) в активированном комплексе

* Поскольку для систем 1'и 2' переходное состояние не зафиксировано, мнимые частоты (v_i) не определены.

может быть и ее реакционная способность в реакции внутримолекулярной циклизации (ΔE^{\neq} также отсутствует). Энергии активации циклизации систем 5' и б' значительно выше энергий активации, полученных для остальных систем. Это, по-видимому, объясняется различием в состоянии гибридизации узловых атомов C, сочленяющих центральный фрагмент с индольными циклами в системах 5', 6' и 1'—4', что, естественно, может сказываться на свободе вращения индольных циклов вокруг С—N-связей, соединяющих индольные циклы с центральным фрагментом. Согласно расчетам^{3,4} наиболее благоприятна для вращения индольных циклов ситуация в малеинимидных системах с sp²-гибридизованными атомами



Рис. 1. Трехмерная модель переходных состояний циклизации бис(индол-1-ил)фуран-2,5-диона **3**^{*m*} (*a*), бис(индол-1-ил)циклопент-4-ен-1,3-диона **4**^{*m*} (*b*), бис(индол-1-ил)циклобут-3-ен-1,2-диона **5**^{*m*} (*c*) и бис(индол-1-ил)сукцинимида **6**^{*m*} (*d*).

С(3) и С(4). В четырехугольной бутендионовой системе 5' конфигурация этих атомов С фактически не соответствует их формальной sp²-гибридизации; в сукцинимидной системе 6' имеет место sp³-гибридизация узловых атомов С с тетраэдрической конфигурацией соответствующих структурных фрагментов. На трехмерной модели сукцинимидного активированного комплекса 6^{""} (рис. 1) заметен «излом» узла сочленения одного из индольных циклов с малеинимидным ядром (соответствующий фрагмент заметно пирамидализован), тогда как в структурах 3^{""}—5^{""} пиррольные фрагменты сохраняют плоское строение. В связи с этим можно предположить, что при циклизации системы 5' рост ΔE^{\neq} определяется только затруднением вращения вокруг связи C-N, а при циклизации 6' — преимущественно структурными деформациями при сближении реакционных центров.

Для 2—2'-циклизации систем 2'—6' модификация малеинимидного ядра приводит к более значительному росту ΔE^{\neq} относительно системы 1' (см. табл. 1), но в отличие от 2—7'-циклизации, корреляции величин ΔE^{\neq} с R, φ и $\Delta \varepsilon$ не обнаружено: наблюдается значительный разброс данных. Однако значения ΔE^{\neq} для систем 5' и 6' все же отличаются от остальных, хотя и менее заметно, чем при 2—7'-циклизации (см. табл. 1).

Таким образом, модификация малеинимидного цикла в положениях 1 и 2 не приводит к значительным изменениям активационного барьера 2—7´-циклизации соответствующих индолениниевых катионов. В частности, замена С=О-группы в положении 2 малеинимидного ядра на группу CH₂ практически не приводит к росту ΔE^{\neq} ; замена группы NH в положении 1 на фрагменты О или CH₂ дает небольшое увеличение ΔE^{\neq} по сравнению с ΔE^{\neq} циклизации индолениниевого катиона с неизмененным малеинимидным циклом³. Напротив, замена двойной связи в положениях 3 и 4 на одинарную, а также замена малеинимидного цикла на бутендионовый (наиболее заметно в случае 2—7'-циклизации) вызывают значительное увеличение ΔE^{\neq} по сравнению с ΔE^{\neq} циклизации системы с неизмененным малеинимидным циклом.

Авторы выражают благодарность Д. А. Журко и Г. А. Журко, предоставившим программный комплекс ChemCraft для выполнения целевых задач визуализации результатов квантово-химических расчетов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 06-03-32233а) и Евроконсорциума (грант «Protein kinases — novel drug targets of post genomic era»).

Список литературы

- 1. P. G. Goekjian, M. R. Jirousek, Curr. Med. Chem., 1999, 6, 877.
- 2. S. A. Lakatosh, Y. N. Luzhikov, M. N. Preobrazhenskaya, Org. Biomol. Chem., 2003, 1, 826.
- 3. Е. Е. Быков, С. А. Лакатош, М. Н. Преображенская, Изв. *АН. Сер. хим.*, 2006, 754 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2006, **55**, 781].
- 4. Е. Е. Быков, С. А. Лакатош, М. Н. Преображенская, Изв. АН. Сер. хим., 2006, 2069 [Russ. Chem. Bull., Int. Ed., 2006, 55, 2149].
- 5. Gaussian-98, Gaussian, Inc., Pittsburgh, USA.
- 6. A. D. Becke, J. Chem. Phys., 1993, 98, 564.

Поступила в редакцию 26 декабря 2007; после доработки — 25 марта 2008