

Квантово-химическое изучение трансформации 2-(*N*-алкиламино)-3-(индол-1-ил)- и 2-(*N*-алкиламино)-3-(индол-3-ил)малеинимидов под действием протонных кислот: механизм гидридного переноса с последующей циклизацией

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

При помощи расчетов методом функционала плотности B3LYP/6-31G(d) изучены геометрические параметры, распределение зарядов и энергетика *N*-метил-2-(*N*-этиланилино)-3-(индол-1-ил)- и *N*-метил-2-(*N*-этиланилино)-3-(индол-3-ил)малеинимидов, а также их сопряженных кислот. Проанализирован механизм гидридного переноса с последующей циклизацией, которые происходят после протонирования *N*-метил-2-(*N*-этиланилино)-3-(индол-1-ил)- и *N*-метил-2-(*N*-этиланилино)-3-(индол-3-ил)малеинимидов. Результаты исследования поверхности потенциальной энергии реакций гидридного переноса и последующей циклизации образовавшегося при протонировании иминиевого катиона выявили предпочтительность гидридного переноса и последующей внутримолекулярной циклизации по положению 7 индольного фрагмента в *N*-метил-2-(*N*-этиланилино)-3-(индол-1-ил)малеинимиде, в отличие от альтернативного процесса внутримолекулярной циклизации с участием катионного центра на атоме С(2) индольного фрагмента и бензольного кольца *N*-этиланилинового фрагмента индоленеиминиевого катиона в случае *N*-метил-2-(*N*-этиланилино)-3-(индол-3-ил)малеинимида. Изучение ключевых интермедиатов предполагаемого механизма реакции показало, что они действительно являются стационарными точками поверхности потенциальной энергии (минимумы и переходные состояния).

Ключевые слова: квантово-химические расчеты, *N*-метил-2-(*N*-этиланилино)-3-(индол-1-ил)малеинимид, *N*-метил-2-(*N*-этиланилино)-3-(индол-3-ил)малеинимид, протонирование, циклизация, поверхность потенциальной энергии, гидридный перенос, активированный комплекс, индоленеиминий, иминий, интермедиат, аннелирование.

Изучение химических свойств и реакционной способности 2-(*N*-этиланилино)-3-(индол-1-ил)- и 2-(*N*-этиланилино)-3-(индол-3-ил)малеинимидов представляет интерес в связи с обнаружением ценных биологических свойств некоторых производных этого ряда, как и родственных бис-индолилмалеинимидов^{1,2}. Ранее было показано^{1,2}, что 2-(индол-1-ил)-3-(индол-3-ил)- и 2,3-бис(индол-1-ил)малеинимиды под действием протонных кислот претерпевают 2→4'- или 2→7'-циклизацию с образованием 8b,9b-дигидроиндоло[4',3':3,4,5]пирроло[3',4':6,7]-[1,4]азепино[1,2-*a*]индол-1,3-дионов или 9b,10-дигидроиндоло[1',7':4,5,6]пирроло[3',4':2,3][1,4]диазепино[1,7-*a*]индол-1,3-дионов соответственно.

Можно было предположить, что протонирование и дальнейшая циклизация *N*-метил-2-(*N*-этиланилино)-3-(индол-1-ил)малеинимида (**1**), представляющего собой как бы «разомкнутую» структуру изученного нами ранее 2,3-бис(индол-1-ил)малеинимида, будут происходить аналогично, т.е. через образование промежуточного индоленеиминиевого катиона **2**, который

далее претерпевает внутримолекулярную электрофильную атаку по бензольному кольцу этиланилиновой группы, превращаясь в катион **3a** (схема 1). Механизм этой реакции был подтвержден¹ при изучении превращения *N*-бензил-2-[(d₅-этил)анилино]-3-(индол-1-ил)малеинимида (схема 2).

Однако при действии TFA в CH₂Cl₂ или MeSO₃H в PhCH₃ на соединение **1** образуется продукт аннелирования **4** (см. схему 1)¹. Можно было предложить механизм реакции, включающий три стадии: 1) протонирование этиланилиноиндолилмалеинимида **1** в положение 3 индольного фрагмента, которое дает катион индоленеиминия **2** с электрофильным центром, сосредоточенным на атоме С(2) индольного бицикла; 2) сдвиг гидрид-иона от ближайшего к этиланилиновому атому N атома С к положению 2 индольного фрагмента, который приводит к катиону иминия **3** (индольное ядро в данном случае фактически восстанавливается до индолинового); 3) внутримолекулярная циклизация иминиевого катиона **3** с образованием протонированного 1,4-диазепина **4**, который, вы-

Схема 1

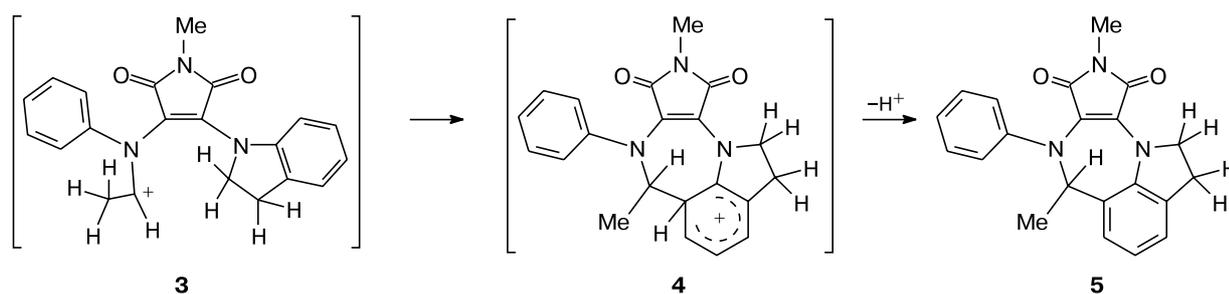
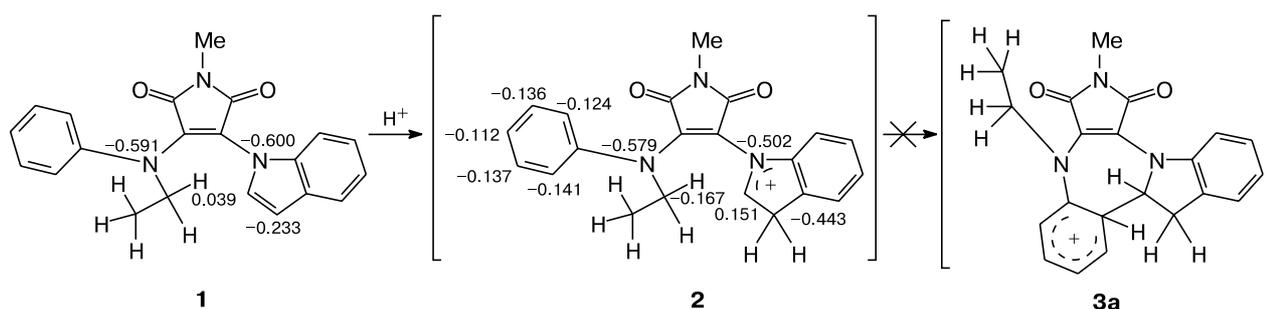
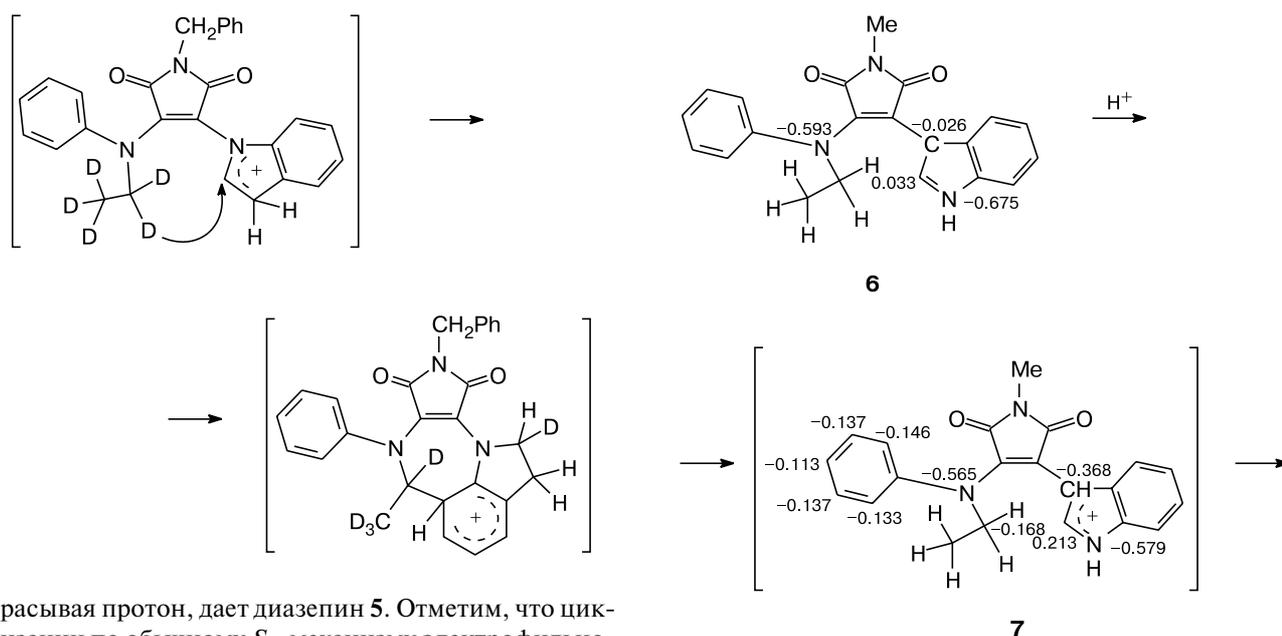


Схема 2

Схема 3



брасывая протон, дает диазепин 5. Отметим, что циклизации по обычному S_E -механизму электрофильного замещения предшествует поворот индолинового цикла вокруг связи C—N на $\sim 270^\circ$ (см. схему 1).

Распределение атомов D в конечном продукте после проведения эксперимента с дейтероаналогом 1 (все атомы H в этильной группе замещены на дейтерий)² подтвердило наше предположение о гидридном сдвиге и последующей циклизации иминиевого катиона (см. схему 2).

Аналогичный эксперимент с N-метил-2-(N-этиланилино)-3-(индол-3-ил)малеинимидом (6) показал, что описанного гидридного сдвига не происходит³, реакция идет через катион 7 по пути внутримолекулярной электрофильной атаки N-фенильного фраг-

мента этиланилиновой группы и приводит к протонированному азапину 8 (схема 3).

В связи с различиями в химическом поведении изомеров **1** и **6** нашей задачей стало квантово-химическое исследование факторов, влияющих на механизм описанных выше превращений. Как и в предыдущей работе⁴, изучены особенности геометрического строения индолилмалеинимидов **1** и **6** и их сопряженных кислот **2** и **7**, а также энергетика и распределение зарядов на атомах. Выполнено сравнение энергетических профилей рассматриваемых реакций гидридного переноса с циклизацией и циклизации с атаккой фенильной группы этиланилинового фрагмента.

Направление протонирования *N*-метил-2-(*N*-этиланилино)-3-(индол-1-ил)- и *N*-метил-2-(*N*-этиланилино)-3-(индол-3-ил)малеинимидов

Для установления факторов, определяющих направления протонирования соединений **1** и **6**, был проведен расчет их геометрических параметров и формальных зарядов на атомах. Аналогичные вычисления выполнены для соответствующих индоленииевых катионов **2** и **7** (см. схемы 1 и 3). Значения формальных зарядов на индольном атоме С(3) для соединений **1** и **6** (−0.233 и −0.026 соответственно) почти идентичны таковым для бисиндолилмалеинимидов (см. предыдущую работу⁴). Это распределение зарядов способствует протонированию соединений **1** и **6** по положению 3 индольного фрагмента. Как показал

анализ распределения зарядов в соответствующих индоленииевых катионах **2** и **7** (см. схемы 1 и 3), наибольшие величины положительного заряда (+0.151 и +0.213) сосредоточены на атоме С(2) катионов **2** и **7** индольного ядра, что совпадает с предполагаемым нами расположением электрофильного центра на этом атоме.

Анализ поверхности потенциальной энергии гидридного переноса с последующей циклизацией промежуточной иминиевой структуры

Гидридный перенос от метиленовой группы этиланилинового фрагмента к положительно заряженному атому С(2) протонированного индольного бицикла в катионе индолениния **2** является по своей сути нуклеофильной атакой по электронодефицитному кольцевому атому С. Подход внутреннего нуклеофила (гидрид-иона) под углом, близким 120°, может осуществляться как под, так и над плоскостью рассматриваемого индольного кольца. В связи с этим были проведены расчеты энергии активации и построен профиль поверхности потенциальной энергии (ППЭ) для каждого из предполагаемых вариантов. Общий вид потенциальной кривой, как и в работе⁴, показывает, что трансформация этиланилиноиндолилмалеинимида **1** является низкобарьерной реакцией, протекающей на «дне долины» ППЭ (рис. 1, *c, d*).

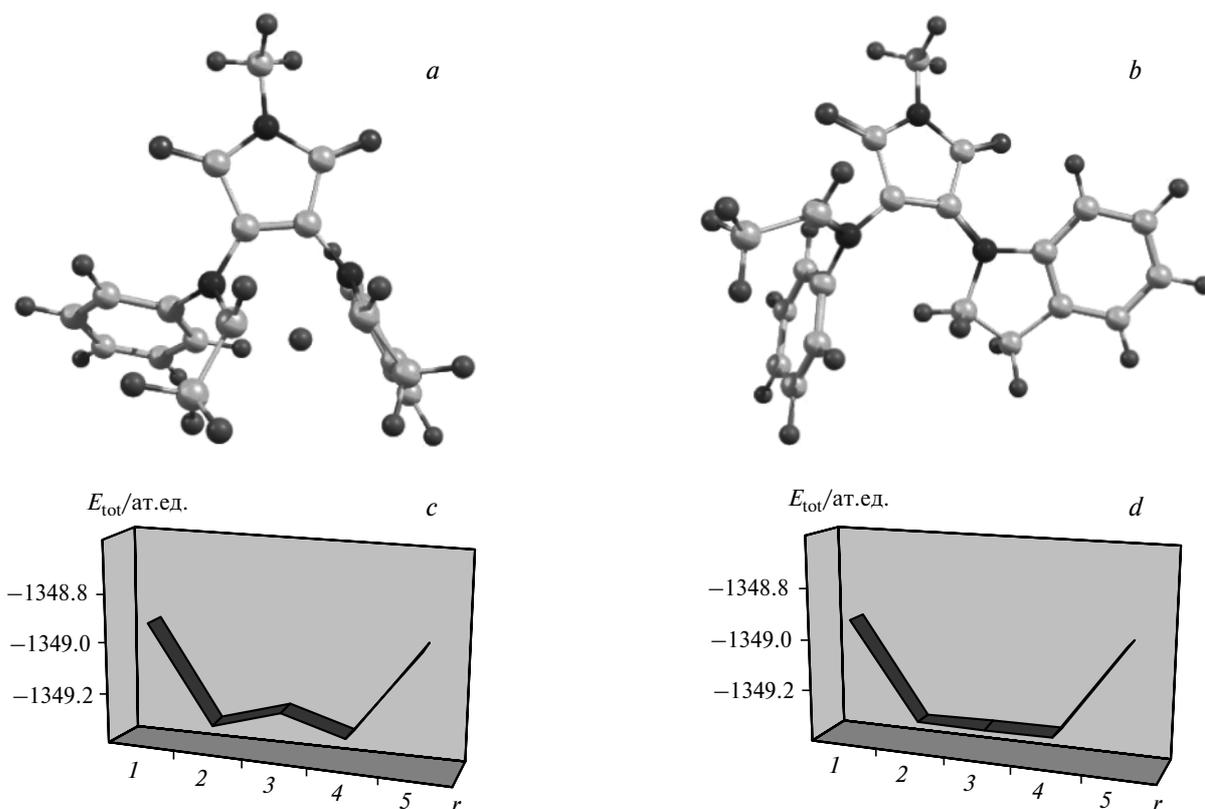


Рис. 1. Структура переходных состояний TS_1 (*a*) и TS_2 (*b*) соединения **3** и профили ППЭ (*c* и *d* соответственно) для гидридного переноса с последующей циклизацией; *r* — координата реакции: 1 — исходная молекула **1**; 2 — катион индолениния **2**; 3 — переходное состояние (активированный комплекс); 4 — протонированный диазепин **4**; 5 — конечная молекула диазепина **5**.

Как видно из рисунка 1, подход нуклеофила под плоскостью индольного кольца (см. рис. 1, *a*) приводит к напряженному циклическому переходному состоянию TS_1 с $\Delta E^\ddagger = 32.93$ ккал·моль⁻¹. Атомы Н при взаимодействующих реакционных центрах, которые находятся в *син*-положении друг по отношению к другу, в этом случае взаимно заслоняются. Подход гидрид-иона над плоскостью индольного цикла (см. рис. 1, *b*) дает «открытое», ненапряженное переходное состояние TS_2 (ассоциируется со структурой 3) с *анти*-ориентацией входящего гидрид-иона по отношению к атому Н, связанному с кольцевым атомом С(2), $\Delta E^\ddagger = 3.29$ 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, представляющее собой катион иминия (см. рис. 1, *b*).

Это подтверждается тем, что рассчитанный потенциальный барьер гипотетической альтернативной реакции ($\Delta E^\ddagger = 22.93$ ккал·моль⁻¹), представляющей собой обычную электрофильную S_E -атаку по фенильному ядру *N*-этиланилинового фрагмента с образованием протонированного диазепина 3а (см. схему 1), также значительно выше, чем в случае ненапряженного переходного состояния TS_2 — катиона иминия ($\Delta E^\ddagger = 3.29$ ккал·моль⁻¹).

Анализ геометрии и распределения зарядов в индолениниевом катионе 2 показывает, что расстояние от электрофильного центра в положении 2 индольного фрагмента до атома С фенильной группы этиланилинового фрагмента (6.34 Å) более чем в 2 раза больше, чем до атома Н этильной группы того же фрагмента (2.75 Å). Следовательно, для осуществления альтернативной циклизации по фенильному кольцу *N*-этиланилинового фрагмента необходимо беспрепятственное вращение *N*-этиланилиновой группы вокруг связи N—С, чтобы достигнуть оптимальных расстояния и угла для сближения реакционных центров. Но, в отличие от индольного ароматического атома N, свободная электронная пара на р-орбитали которого сопряжена с ароматической индольной π -системой, свободная электронная пара на р-орбитали атома N этиланилиновой группы в большей мере вовлечена в цепь сопряжения с сильно электроотрицательным малеинимидным циклом (–M-эффект), что выражается в повышении порядка рассматриваемой связи С—N. О такой «двоесвязности» связи С—N в месте сочленения этиланилинового остатка с малеинимидным циклом свидетельствует ее меньшая длина (1.34 Å) и большая величина отрицательного заряда (–0.579) по сравнению с таковыми в месте сочленения индольного атома Nc малеинимидным ядром (1.41 Å и –0.502 соответственно, см. схему 1, рис. 2).

По-видимому, эти факторы вносят заметный вклад в затруднение свободного вращения этиланилиновой группы вокруг связи С—N, что снижает вероятность пространственного сближения фенильного кольца с электрофильным центром С(2) индольного фрагмента. Следовательно, главным фактором,

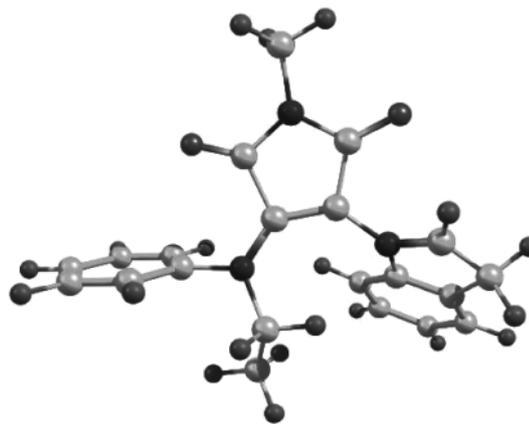


Рис. 2. Структура индолениниевого катиона 2.

определяющим направление трансформации индолениниевого катиона, является пространственная близость одного из атомов Н метиленовой группы этиланилинового фрагмента к катионному центру, локализованному на атоме С(2) индольного бицикла (см. рис. 2).

Исследование *N*-метил-2-(*N*-этиланилино)-3-(индол-3-ил)малеинимида (см. схему 3) показало, что при его протонировании гидридного переноса с последующей циклизацией по индольному атому С(7) не наблюдается. Это может быть также объяснено влиянием пространственного фактора: в индолениниевом катионе 7 (рис. 3) гидрид-ион не может подойти к электрофильному центру, локализованному на атоме С(2) индольного ядра под нужным углом. Расчет для 7 энергии активации гипотетического гидридного переноса с циклизацией показал, что она составляет достаточно большую величину ($E^\ddagger = 38.29$ ккал·моль⁻¹) по сравнению с таковой для реакции 2, протекающей через иминиевое переходное состояние 3. В то же время E^\ddagger циклизации 7 по фенильной группе этиланилинового фрагмента равна 13.09 ккал·моль⁻¹. Вращение этиланилиновой группы вокруг связи С—N в катионе 7, которое могло бы создать удобную конформацию для осуществления гидридного переноса, также, по-видимому, затруднено по причине повышения порядка связи С—N, сопряженной с сильно электроотрицательным мале-

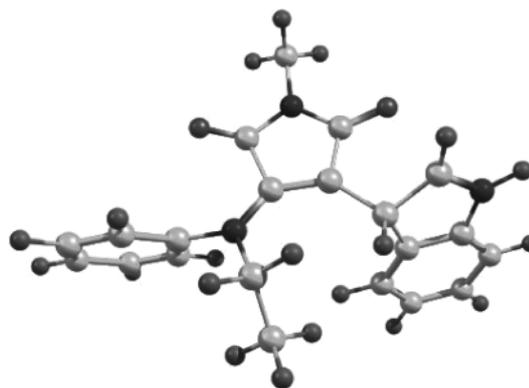


Рис. 3. Структура индолениниевого катиона 7, соответствующего 2-(*N*-этиланилино)-3-(индол-3-ил)малеинимиду 6.

инимидным циклом, что аналогично ситуации с *N*-этиланилиноиндолилмалеинимидом (см. выше).

Из результатов выполненных нами расчетов, как и в работе⁴, можно сделать вывод о том, что вследствие пространственных факторов (предпочтительная геометрическая конфигурация индоленииевого катиона и близость ее к конфигурации переходного состояния) для исследуемой трансформации **1**, включающей гидридный перенос и последующую циклизацию, предпочтительно «открытое» переходное состояние **3**, представляющее собой катион иминия. Напротив, при трансформации **6** и его сопряженной кислоты реакционная система циклизуется по бензолному кольцу, «избегая» гидридного переноса, что соответствует данным экспериментов³. Циклизация с предшествующим гидридным переносом отмечена нами также для *N*-метил-2-(диэтиламино)-3-(индол-1-ил)- и *N*-метил-2-бензиламино-3-(индол-1-ил)малеимидов¹.

Методика расчета

Структуры реагентов, продуктов реакции, интермедиатов и переходных состояний во всех исследуемых реакционных системах рассчитывали методом функционала плотности B3LYP в базисе 6-31G(d) (программный пакет GAUSSIAN-98 (см. лит.⁵)) с полной оптимизацией геометрических параметров.

Поиск переходного состояния осуществляли согласно стандартному алгоритму посредством процедуры QST3 программного пакета GAUSSIAN-98 (нахождение седловой точ-

ки) с последующим вычислением по стандартной процедуре данного программного пакета частот нормальных колебаний полученных конфигураций активированных комплексов.

Визуализацию геометрических параметров рассчитанных структур и формальных зарядов на атомах производили при помощи программных комплексов Gauss View и ChemCraft.

Выражаем благодарность Д. А. 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 № 06-03-32233).

Список литературы

1. S. A. Lakatos, Y. N. Luzhikov, and M. N. Preobrazhenskaya, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**, 826.
2. S. A. Lakatos, Y. N. Luzhikov, and M. N. Preobrazhenskaya, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 8241.
3. S. A. Lakatos, Y. N. Luzhikov, and M. N. Preobrazhenskaya, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 2017.
4. Е. Е. Быков, С. А. Лакатош, М. Н. Преображенская, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2006, 754 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2006, **55**, 781].
5. A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 5648.

Поступила в редакцию 20 июля 2006;
после доработки — 18 сентября 2006