

*Посвящается светлой памяти А. Н. Коста*

**Е. Е. Быков\*, Н. Д. Чувылкин<sup>а</sup>, С. Н. Лавренов,  
М. Н. Преображенская**

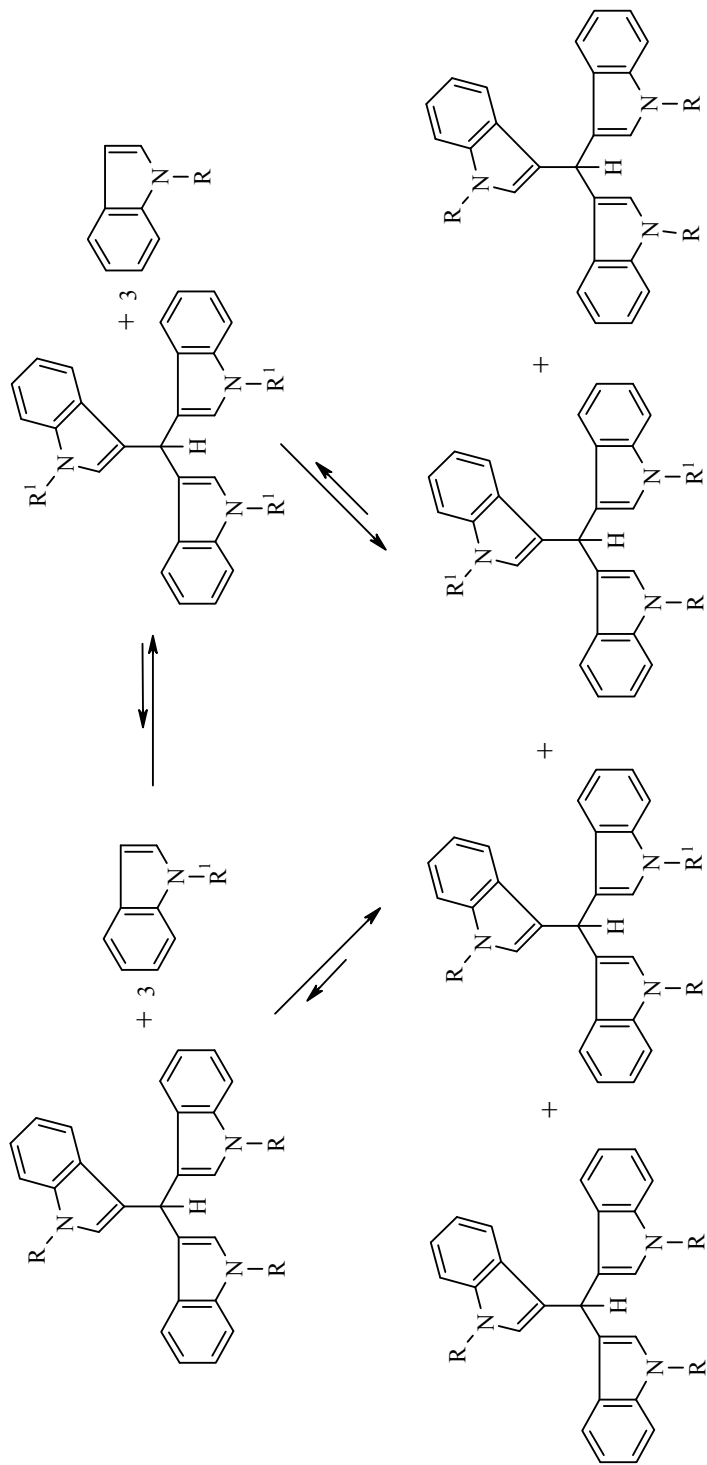
### **КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ В ПРОТОНИРОВАННОМ ТРИИНДОЛИЛМЕТАНЕ**

Полуэмпирическим методом AM1 и методом теории функционала плотности B3LYP/6-31G(d) оценены полные энергии реагентов, продуктов и переходных состояний реакций нуклеофильного замещения в протонированном три(индол-3-ил)метане. Результаты расчётов свидетельствуют, что реакции протекают по  $S_N1$ -подобному механизму, поскольку активационный барьер для него значительно ниже, чем в случае  $S_N2$ -подобного механизма.

**Ключевые слова:** трииндолилметан, квантово-химические расчёты, методы AM1, B3LYP/6-31G(d), нуклеофильное замещение.

Три(1-алкилиндол-3-ил)метаны являются исходными веществами для получения солей три(индол-3-ил)метилия, обладающих высокой цитотоксической активностью. Соли трис(1-алкилиндол-3-ил)метилиев обладают высокой цитотоксической активностью и являются индукторами апоптоза, цитотоксическая активность возрастает с увеличением длины алкильного заместителя до C(5) и затем снижается [1]. Свойства несимметрично N-замещённых трис(1-алкилиндол-3-ил)метилиев не изучены, поскольку при синтезе исходных несимметричных трис(1-алкилиндол-3-ил)метанов известными методами образуются смеси соединений. Так, при взаимодействии 1-метил-3-формилиндола с 1-этилиндолом в присутствии кислых катализаторов образуется смесь трис(1-метилиндол-3-ил)метана, трис(1-этилиндол-3-ил)метана, (1-метилиндол-3-ил)бис(1-этилиндол-3-ил)метана и бис(1-метилиндол-3-ил)(1-этилиндол-3-ил)метана. Соотношение этих продуктов определяется условиями реакции и способом разделения смесей. Аналогичные смеси образуются при взаимодействии трис(1-алкилиндол-3-ил)метана с 1-алкилиндолами в присутствии кислых катализаторов (кислот Льюиса) (схема 1).

Можно предположить, что под воздействием кислот Льюиса на молекуле трииндолилметана индуцируется электрофильный центр, который подвергается атаке присутствующим в реакционной системе нуклеофилом (индол и его N-замещённые производные). Как показали квантово-химические расчёты частичных зарядов по Малликену и индексов Фукуи, электронная плотность на атоме C(3) N-замещённых производных индола (возможных нуклеофилов) фактически не изменяется



R, R<sup>1</sup> = H, Me, Et, *n*-Pr, *n*-Bu, *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>; *m*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, CH<sub>2</sub>Ph; C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>

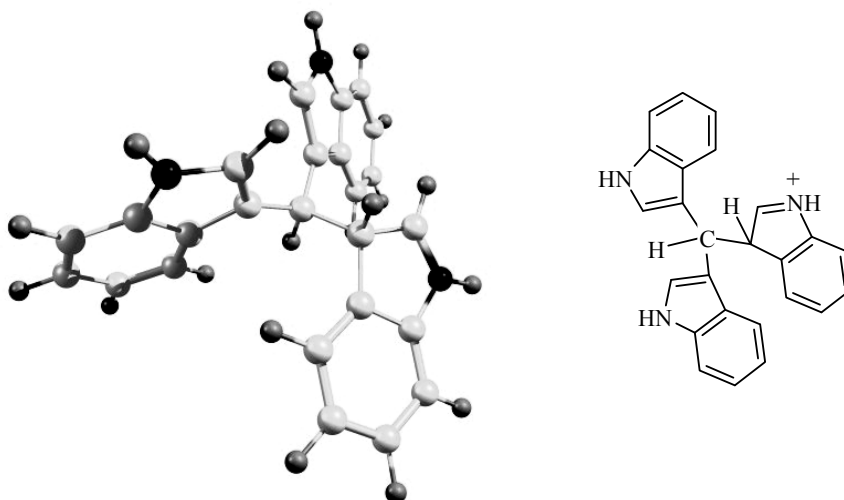


Рис. 1. 3D-структура протонированного трииндолилметана

в зависимости от характера R и R<sup>1</sup> (схема 1) [1]. Это указывает на возможность протекания нуклеофильного замещения по S<sub>N</sub>1-подобному механизму, кинетика которого не зависит от силы нуклеофила (электронной плотности на нуклеофильном центре) [2, 3].

Дальнейшие расчёты показали, что в результате действия указанных выше кислот на трииндолилметаны (в качестве модели использовался протон) образуются структуры типа индолениниевых катионов (протонированные трииндолилметаны) (рис. 1).

Особенностью структуры протонированного трииндолилметана (рис. 1) является "рыхлость" связи С–С между центральным атомом углерода трииндолилметана и атомом углерода протонированного индольного цикла: при протонировании её длина возрастает от 1.51 до 1.62 Å. Это свидетельствует о большой вероятности последующего гетеролитического разрыва этой связи в протонированном трииндолилметане.

Нами исследованы S<sub>N</sub>1- (схема 2) и S<sub>N</sub>2-варианты (схема 3) механизма нуклеофильного замещения в протонированном трииндолилметане.

Гипотеза о S<sub>N</sub>1-подобном механизме [2, 3] предполагает гетеролитический разрыв связи С–С в протонированном трииндолилметане **1**, после которого возникшую катионную структуру **2** атакует N-метилиндол **3**, образуя новое протонированное производное трииндолилметана **5**. Молекула индола **4** здесь является нуклеофугом (уходящей группой). Отметим, что в S<sub>N</sub>1-подобном механизме предполагалось переходное состояние, в котором расстояние С–С между центральным атомом углерода в трииндолилметане и атомом углерода протонированного индольного цикла, согласно данным расчётов, составляет 2.01 Å. При S<sub>N</sub>2-подобном механизме [2, 3] предполагалось, что протонированный трииндолилметан **1** атакуется с тыла молекулой N-метилиндола **3** и затем через переходное состояние **6** образуется продукт **5** с уходом нуклеофуга **4**.

Схема 2

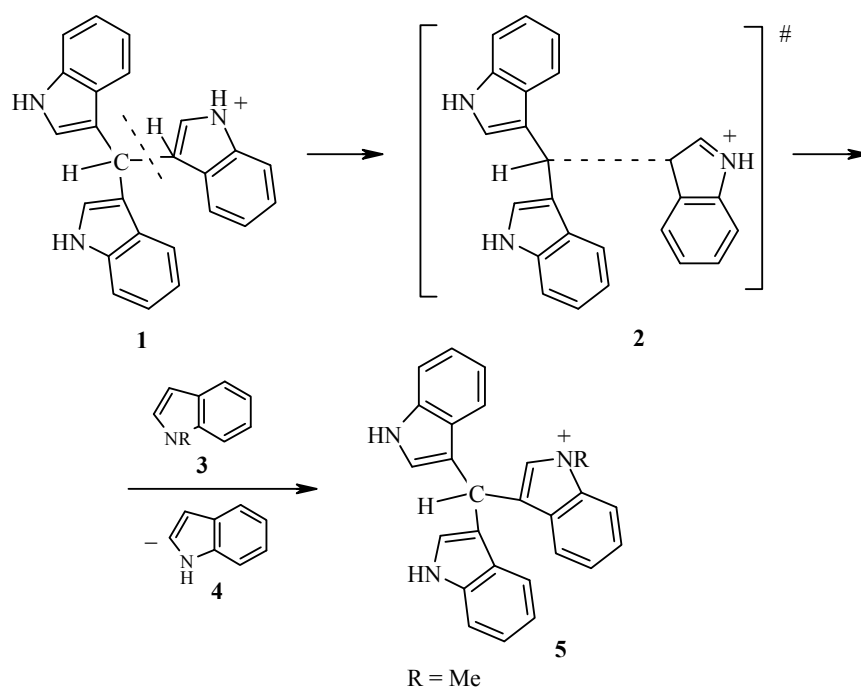
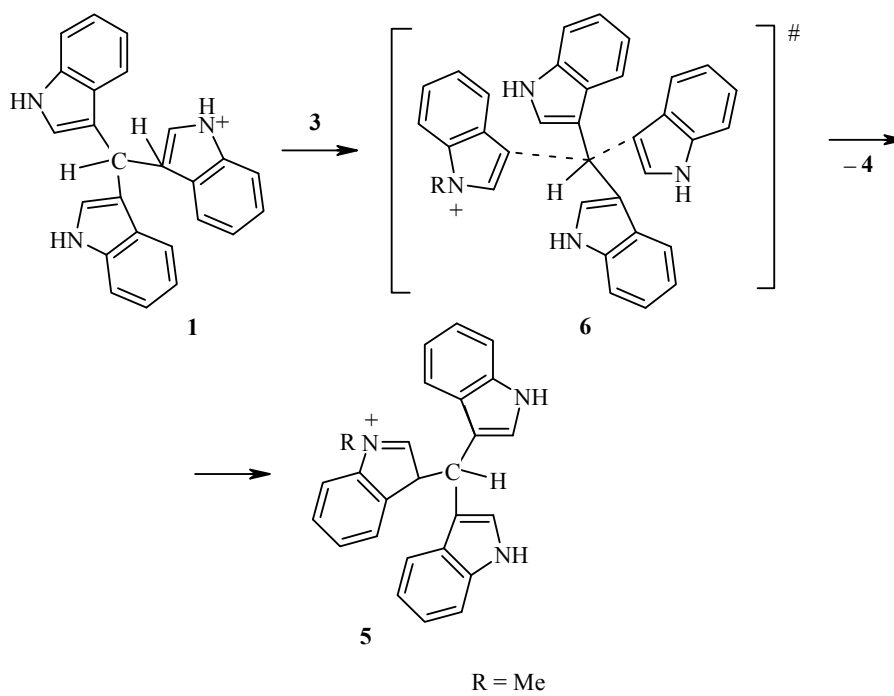


Схема 3



Рассчитанные методами AM1 и B3LYP/6-31G(d) активационные барьеры  $\Delta E^\ddagger$  реакций замещения индольного остатка 1-метилиндолом в протонированном трииндолилметане, протекающих по  $S_N1$ - или  $S_N2$ -подобному механизму

Механизм	$\Delta E^\ddagger$ , ккал/моль				
	AM1		B3LYP/6-31G(d)		
	Газовая фаза	Вода	Газовая фаза	Вода (PCM)	EtOH (PCM)
$S_N1$	16.4	20.2	16.1	18.4	20.7
$S_N2$	51.8	59.9	80.2	–	–

Квантово-химические расчёты реагентов, продуктов и переходных состояний реакции, выполненные полуэмпирическим методом AM1 [4] и методом теории функционала плотности B3LYP/6-31G(d) [5] с использованием программных пакетов Gaussian-98 [6] и Spartan-08 [7], показали, что в газовой фазе активационные барьеры  $\Delta E^\ddagger = 16.4$  (AM1) и  $\Delta E^\ddagger = 16.1$  ккал/моль (B3LYP/6-31G(d)) более благоприятны для протекания реакции по  $S_N1$ -подобному механизму (схема 2), чем по  $S_N2$ -подобному механизму (схема 3), для которого (см. табл. 1)  $\Delta E^\ddagger = 51.8$  (AM1) и  $\Delta E^\ddagger = 80.2$  ккал/моль (B3LYP/6-31G(d)).

Такие высокие активационные барьеры, найденные при расчётах  $S_N2$ -подобного переходного состояния, по-видимому, объясняются как распределением электронной плотности, так и стереоэлектронными препятствиями, возникающими при тыловом подходе громоздкого реагента (схема 3, рис. 2b). Согласно данным методов AM1 и B3LYP/6-31G(d), заряд центрального атома углерода в протонированном трииндолилметане составляет +0.040 (AM1) и –0.263 (B3LYP/6-31G(d)), в связи с чем возможным объектом электрофильной атаки можно считать не центральный атом углерода, а атом C(2) протонированного индольного цикла с дефицитом электронов: +0.067 (AM1) и +0.171 (B3LYP/6-31G(d)). Для  $S_N1$ -подобного механизма (схема 2, рис. 2a) такие препятствия отсутствуют.

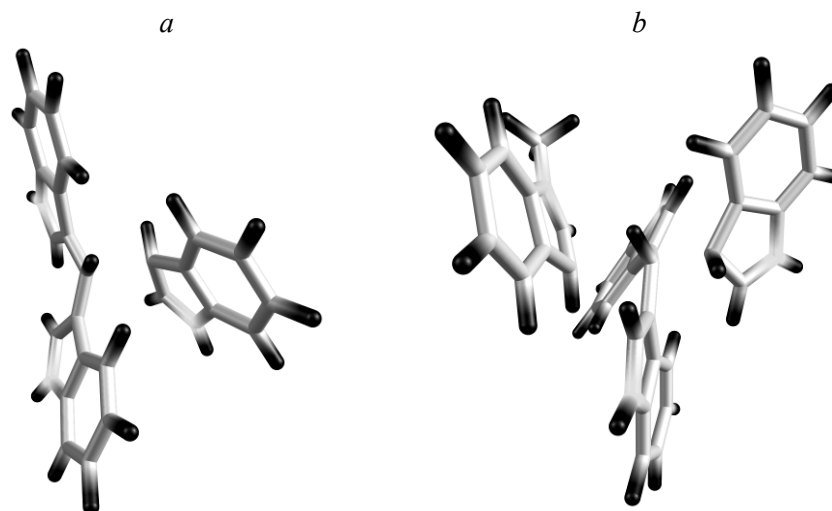


Рис. 2. 3D-структуры рассчитанных переходных состояний для  $S_N1$ - (a) и  $S_N2$ -подобного механизма (b)

Интересно отметить, что энергия диссоциации протонированного трииндолилметана в газовой фазе (схема 2) сравнительно невелика:

–4.8 ккал/моль (B3LYP/6-31G(d)). О предпочтении  $S_N1$ -подобного механизма свидетельствует также рассчитанный эффект сольватации в этаноле: в рамках модели РСМ [8] энергия диссоциации протонированного трииндолилметана (схема 2) при использовании метода B3LYP/6-31 G(d) составляет –11.6 ккал/моль, т. е. на 6.8 ккал/моль ниже, чем для газовой фазы.

Таким образом, согласно данным расчётов, образование смеси N-алкилированных трииндолилметанов (схема 1) в результате реакции N-алкилиндолов с трииндолилметанами в присутствии кислотных катализаторов объясняется преобладанием в реакционной смеси частиц катионной природы, соответствующих  $S_N1$ -подобному механизму [2, 3].

Как уже указывалось выше, длина N-алкильного заместителя в трис-(1-алкилиндол-3-ил)метанах не влияет на энергию диссоциации протонированных трис(1-алкилиндол-3-ил)метанов.

После того, как путём расчётов было установлено, что нуклеофильное замещение с большей вероятностью должно происходить по  $S_N1$ -подобному механизму (схема 2), следующей задачей стало изучение влияния заместителей как донорного, так и акцепторного типа на диссоциацию протонированного трииндолилметана, являющуюся лимитирующей стадией механизма  $S_N1$  [2, 3]. Квантово-химические расчёты методами AM1 и B3LYP/6-31G(d) показали, что электронодонорный заместитель в положении 4 индольного цикла протонированного трииндолилметана **1** понижает энергию его диссоциации по схеме 4, а электроноакцепторный заместитель в том же положении повышает эту энергию по сравнению с таковой для незамещённого трииндолилметана (табл. 2).

Для этих же заместителей, находящихся в положениях 5 и 6 индольного ядра, расчёты энергий диссоциации протонированных производных трииндолилметана показали отсутствие корреляции с характером заместителя.

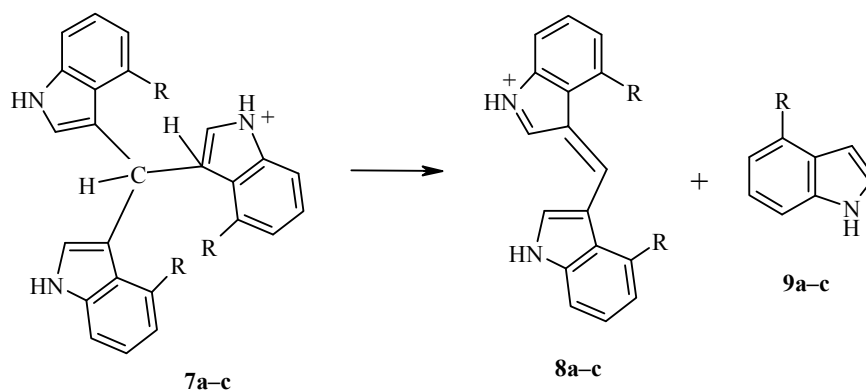
Следовательно, на основании результатов проведённых расчётов есть основание полагать, что введение электронодонорных заместителей в положение 4 индольного ядра будет благоприятствовать протеканию нуклеофильного замещения в протонированном трииндолилметане по  $S_N1$ -подобному механизму вследствие стабилизации образующегося в ходе реакции катиона **8a–c** (схема 4).

Т а б л и ц а 2

Энергии диссоциации протонированных трииндолилметанов **7**

Соединение	$\Delta E$ , ккал/моль	
	AM1	B3LYP/6-31G(d)
<b>7a</b>	5.8	–6.5
<b>7b</b>	0.4	–15.2
<b>7c</b>	12.0	–3.1

Схема 4



7-9 a R = H, b R = Me, c R = NO<sub>2</sub>

Работа поддержана Федеральным агентством по науке и инновациям (государственный контракт 02.512.12.2035 от 12 мая 2009 г.), а также грантом НШ-5290-2010.4.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. N. Lavrenov, Y. N. Luzikov, E. E. Bykov, M. I. Reznikova, E. V. Stepanova, V. A. Glazunova, Y. L. Volodina, V. V. Tatarsky, Jr., A. A. Shtil, M. N. Preobrazhenskaya, *Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 6905 (2010).
2. П. Сайкс, *Механизмы реакций в органической химии*, Химия, Москва, 1991, с. 89.
3. S. M. Bachrach, *Computation Organic Chemistry*, Wiley, New Jersey, 2007, p. 279.
4. M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902 (1985).
5. A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **98**, 5648 (1993).
6. Gaussian, Inc. Carnegie Office Park, Building 6, Pittsburgh, PA 15106 USA.
7. Wavefunction, Inc. <http://www.wavefun.com/>
8. M. Cossi, V. Barone, B. Mennucci, J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.*, **286**, 253 (1998).

Институт новых антибиотиков  
им. А. Ф. Гаузе РАМН, Москва 119867, Россия  
e-mail: evgen-bykov@yandex.ru  
e-mail: lavrenov@mail.ru  
e-mail: mnp@space.ru

Поступило 15.07.2010

<sup>a</sup>Институт органической химии  
им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 119991, Россия