

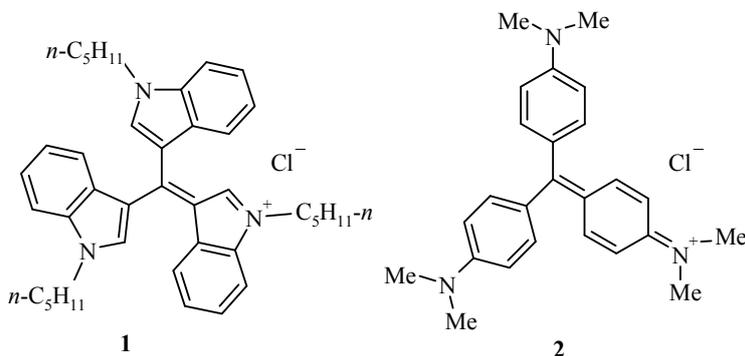
Е. Е. Быков*, Н. Д. Чувылкин^а,
С. Н. Лавренов, М. Н. Преображенская

**КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ДИССОЦИАЦИИ
СОЛЕЙ ТРИИНДОЛИЛМЕТИЛИЯ В СРАВНЕНИИ
С ТРИФЕНИЛМЕТИЛХЛОРИДОМ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫМИ**

В рамках теории функционала плотности при использовании функционала B3LYP в базисе 6-31+G(d) выполнены квантовохимические расчёты энергий гетеролитической диссоциации ряда соединений три(1*H*-индол-3-ил)метилия, имеющих в своём составе различные противоионы, и полученные результаты сопоставлены с расчётными данными для производных незамещённого трифенилметана (хлорида и метансульфоната трифенилметилия), а также для хлорида три(4-диметиламинофенил)метилия (кристаллвиолета). Сопоставлена ионность солей три(индол-3-ил)метилия с хлоридом кристаллвиолета и производных трифенилметана.

Ключевые слова: соли трииндолилметилия, гетеролитическая диссоциация, квантовохимические расчёты, методы B3LYP/6-31+G(d).

Недавно было показано, что соли три(1-алкилиндол-3-ил)метилия обладают высокой цитотоксической активностью и являются новым классом противоопухолевых соединений [1, 2]. Цитотоксический эффект солей три(1-алкилиндол-3-ил)метилия зависит от размера *N*-алкильного заместителя и является максимальным для хлоридов три(1-*n*-пентилиндо-3-ил)метилия (**1**) и три(4-диметиламинофенил)метилия (**2**) (кристаллвиолета). Соли три(1-алкилиндол-3-ил)метилия структурно близки катионидным трифенилметановым красителям (например, кристаллвиолету), цитотоксическое действие которых определяется аккумулярованием в митохондриях клеток [3].

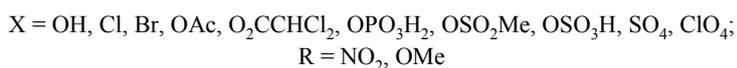
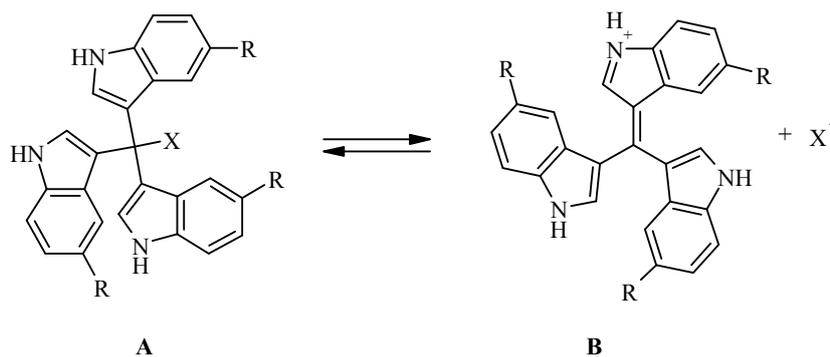


Для выбора соли три(1-пентилиндо-3-ил)метилия, наиболее пригодной для парентерального введения, было целесообразно оценить ионный характер связи, энергии диссоциации и дипольные моменты солей этого

соединения с различными кислотами, сравнить их с соответствующими параметрами соли кристаллвиолета, а также производных трифенилметана. Задачей настоящего исследования было сопоставление энергий гетеролитической диссоциации различных солей три(индол-3-ил)метилия, солей трифенилметилия (на примере кристаллвиолета), а также хлорида и метансульфоната трифенилметилия.

Ранее нами было показано, что распределение электронной плотности в индольных циклах не зависит от размера алкильного заместителя при атомах азота, вследствие чего в качестве модельной системы для проведения квантовохимических расчётов использовали катион три(индол-3-ил)метилия (TRIM) [1].

В рамках теории функционала плотности (DFT) при использовании стандартного функционала B3LYP в базе 6-31+G(d) нами выполнены квантово-химические расчёты энергий гетеролитической диссоциации ряда соединений три(1*H*-индол-3-ил)метилия, имеющих в своём составе различные противоионы и полученные результаты сопоставлены с расчётными данными для производных незамещённого трифенилметана – трифенилметилхлорида и трифенилметилметансульфоната, а также для хлорида три(4-диметиламинофенил)метилия (кристаллвиолета). Сопоставлена ионность солей три(индол-3-ил)метилия с хлоридом кристаллвиолета (p -(Me₂N)₃-TRFM) и производных трифенилметана (TRFM).



Известно, что ионность соединения определяется способностью к разделению зарядов на атомах соответствующей связи, то есть значением её дипольного момента. Поэтому нами исследован характер возможной зависимости рассчитанных энергий гетеролитической диссоциации E_{dis} (как в газовой фазе, так и в среде полярного растворителя (H₂O) с применением метода SM 5.4 [4]) от вычисленных квантовохимически дипольных моментов μ (табл.).

Из таблицы видно, что у солей TRIM–OSO₂Me и p -(Me₂N)₃TRFM–Cl (кристаллвиолет) наименьшее рассчитанное значение E_{dis} в газовой фазе и в моделируемом континуально растворителе (H₂O), тогда как структурно близкое TRIM–OSO₂Me соединение (TRIM)₂SO₄ обладает неожиданно высоким значением E_{dis} .

Рассчитанные методом B3LYP/6-31+G(d) дипольные моменты μ , энергии диссоциации E_{dis} и экспериментальные (литературные) значения pK_a сопряжённых кислот солей три(индол-3-ил)метилия

Соединение	μ , D	E_{dis} , ккал/моль (в газовой фазе)	E_{dis} , ккал/моль (в среде H ₂ O, метод SM 5.4)	pK_a
TRIM-OAc	4.7	87.0	-10.4	4.8
TRIM-OPO ₃ H ₂	10.6	69.2	-	2.1
TRIM-Cl	6.2	77.2	-10.5	-7.0
TRIM-OSO ₂ Me	7.8	61.4	-30.1	0
(TRIM) ₂ SO ₄	2.1	240.3	-	1.9
<i>p</i> -(Me ₂ N) ₃ TRFM-Cl	3.5	64.0	-34.0	-7.0

Поэтому для более точного выяснения характера зависимости E_{dis} от μ нами был расширен ряд анионов и также рассчитаны параметры солеобразных соединений, содержащих в качестве катионного компонента TRIM-катион, в котором положения 5 в индольных ядрах замещены акцепторным (NO₂) и донорным (MeO) заместителями (см. [5]), и для сравнения – несколько аналогичных производных трифенилметилия.

Из рис. 1 видно, что большинство найденных значений E_{dis} практически линейно зависят от вычисленных значений μ солеобразных соединений А.

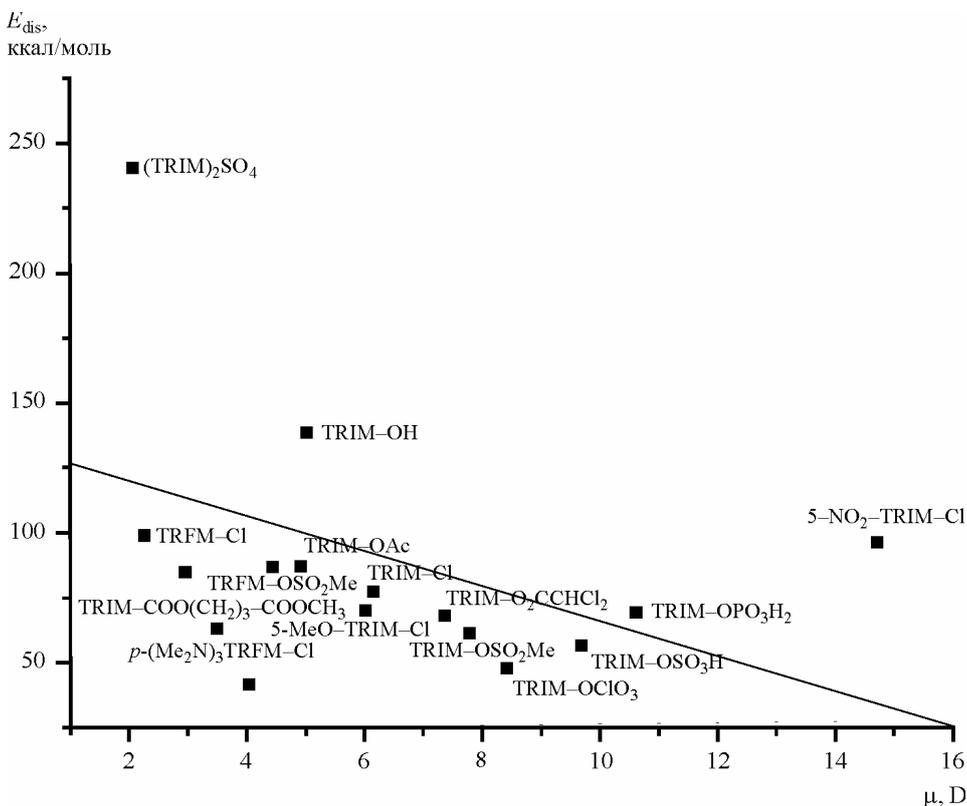


Рис. 1. Рассчитанные энергии гетеролитической диссоциации E_{dis} в газовой фазе в зависимости от вычисленных дипольных моментов μ

В общем, с ростом дипольного момента μ энергия диссоциации E_{dis} соединения **A** понижается. В частности, обращает на себя внимание следующее:

– E_{dis} у производных трифенилметилия в целом выше, чем у соответствующих производных трииндолилметилия, но $p\text{-(Me}_2\text{N)}_3\text{TRFM-Cl}$ в силу стабилизации катиона n -диметиламиногруппами находится в той же (нижней) части энергетической шкалы, что и соли TRIM с очень сильными кислородсодержащими кислотами;

– E_{dis} у хлоридов, в которых в положениях 5 индольных ядер находится акцепторный заместитель (NO_2), выше, чем у хлоридов с донорным заместителем (MeO) в тех же положениях;

– E_{dis} у кислого монозамещённого сульфата $\text{TRIM-OSO}_3\text{H}$ заметно ниже, чем у дизамещённого сульфата $(\text{TRIM})_2\text{SO}_4$;

– линейная аппроксимация зависимости E_{dis} от μ (рис. 1) методом наименьших квадратов (МНК) с помощью программного пакета Origin 7.0 [6] даёт эмпирическую формулу вида $E_{\text{dis}} = 132.6 - 6.6\mu$, где μ – рассчитанное значение дипольного момента.

Рис. 1 показывает также, что лучшие энергетические характеристики соответствуют солям сильных кислородсодержащих кислот. Это побудило нас исследовать также характер зависимости E_{dis} от экспериментальных показателей кислотности pK_a кислот, сопряжённых анионам X^- .

При рассмотрении зависимости рассчитанных значений E_{dis} от экспериментальных величин pK_a кислот, сопряжённых противоионам в солеобразных соединениях, которые участвуют в эксперименте (табл.), также оказалось, что энергии диссоциации солей $\text{TRIM-OSO}_2\text{Me}$ и $p\text{-(Me}_2\text{N)}_3\text{TRFM-Cl}$ обладают наименьшими в этом ряду величинами как в газовой фазе, так и в среде H_2O . Снова несколько неожиданно, что pK_a у солей TRIM-Cl и $(\text{TRIM})_2\text{SO}_4$ (относительно второй ступени диссоциации H_2SO_4) ниже, а E_{dis} значительно выше, чем у $\text{TRIM-OSO}_2\text{Me}$ и $p\text{-(Me}_2\text{N)}_3\text{TRFM-Cl}$.

В расширенном ряду рассчитываемых соединений найденные значения E_{dis} также практически линейно зависят от литературных значений pK_a кислот, сопряжённых анионам X^- (рис. 2). В частности, привлекает к себе внимание следующее:

– с ростом силы кислот (уменьшение pK_a) наблюдается понижение E_{dis} в исследуемом ряду;

– в этом ряду галогенпроизводные (хлориды и бромиды), несмотря на значительную силу сопряжённых их анионам кислот (HCl и HBr) и введённые в индольные ядра заместители различного характера, находятся на шкале энергии выше, чем соли кислородсодержащих кислот (это, по-видимому, свидетельствует о более ковалентном характере связи центрального углеродного атома трииндолильного (трифенилметильного) фрагмента с атомом галогена, чем с атомом кислорода). $p\text{-(Me}_2\text{N)}_3\text{TRFM-Cl}$, благодаря дополнительной стабилизации TRFM-катиона n -диметиламино-заместителями, также как и на рис. 1, находится на энергетической шкале рядом с солями сильных кислородсодержащих кислот;

– очень высокие значения E_{dis} дизамещённого сульфата три(индол-3-ил)-метилия (рис. 1 и 2), по-видимому, обусловлены низким дипольным

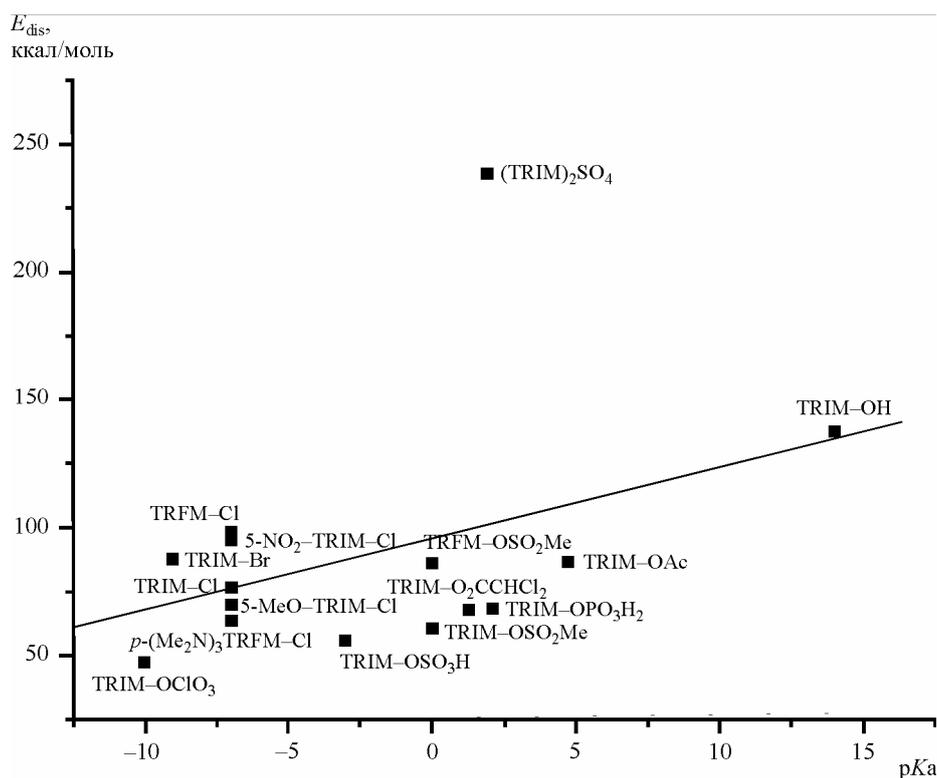


Рис. 2. Рассчитанные энергии гетеролитической диссоциации в газовой фазе в зависимости от экспериментальных (литературных) показателей кислотности pK_a кислот, сопряжённых анионам

моментом соединения (TRIM)₂SO₄ (вследствие высокой его симметрии) и низким же значением pK_a для H₂SO₄ на второй ступени гетеролитической диссоциации (напротив, кислый сульфат TRIM-OSO₃H обладает низкой, согласно расчёту, энергией диссоциации, коррелирующей с pK_a для H₂SO₄ на первой ступени диссоциации (рис. 1));

– линейная аппроксимация зависимости E_{dis} от pK_a методом МНК с помощью программного пакета Origin 7.0 [6] даёт эмпирическую формулу вида $E_{dis} = 96.4 + 2.9pK_a$, где pK_a – экспериментальное значение показателя кислотности. Отметим, что тенденции, представленные на рис. 1 и 2, соблюдаются как для газовой фазы, так и при модельном учёте растворителя.

Из табл. видно, что E_{dis} соединения *p*-(Me₂N)₃TRFM-Cl, рассчитанная в базисе V3LYP/6-31+G(d), составляет 64.04 ккал/моль, что на 34.8 ккал/моль ниже, чем рассчитанное для TRFM-Cl, на 13.2 ккал/моль ниже, чем рассчитанное для TRIM-Cl, и почти одинаково с рассчитанной для TRIM-OSO₂Me (61.4 ккал/моль, в водной среде –30.1 ккал/моль).

Таким образом, на основании проведённых расчётов можно сделать вывод, что оптимальной моделью для создания препаратов, производных три(индол-3-ил)метилия является TRIM-OSO₂Me, значения E_{dis} которого как в газовой, так и в водной фазе почти одинаковы с таковыми соединения *p*-(Me₂N)₃TRFM-Cl. По-видимому, неплохими кандидатами для создания водорастворимой лекарственной формы также являются

TRIM–OSO₃H, TRIM–O₂CCHCl₂ и TRIM–OPO₃H₂, имеющие значения E_{dis} близкие к E_{dis} *p*-(Me₂N)₃TRFM–Cl, т. е. производные с более ионным характером связи между центральным атомом углерода и заместителем.

Работа поддержана грантом РФФИ 10-03-00210-а; грантом Президента РФ НШ-5290-2010.4.; ГК №16.512.11.2198.

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. Е. В. Степанова, А. А. Штиль, С. Н. Лавренов, В. М. Бухман, А. Н. Иншаков, Е. П. Мирчинк, А. С. Тренин, О. А. Галатенко, Е. Б. Исакова, В. А. Глазунова, Л. Г. Деженкова, Э. Ш. Соломко, Е. Е. Быков, М. Н. Преображенская, *Изв. АН., Сер. хим.*, 2203 (2010).
3. G. L. Indig, G. S. Anderson, M. G. Nichols, J. A. Bartlett, W. S. Mellon, F. Sieber, *J. Pharm. Sci.*, **89**, 88 (2000).
4. A. V. Marenich., R. M. Olson, C. P. Kelly, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.*, **3**, 2011 (2007).
5. Е. Е. Быков, Н. Д. Чувылкин, С. Н. Лавренов, М. Н. Преображенская, *ХГС*, 1526 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 1250 (2011)].
6. <http://www.originlab.com>.

*НИИ новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе РАМН,
ул. Б. Пироговская, 11а, Москва 119021, Россия
e-mail: evgen-bykov@yandex.ru*

Поступило 19.07.2011

^a*Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия
e-mail: oncl@yandex.ru*