

ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ 3-ОКСОТИАЗОЛИДИНО-
(3,2-а)ПИПЕРАЗИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

А. П. ЕНГОЯН

Армянская сельскохозяйственная академия, Ереван

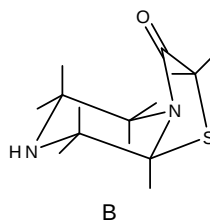
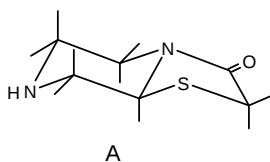
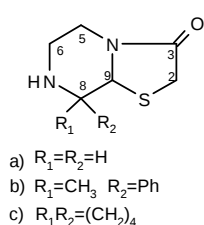
Поступило 13 IX 2002

Изучены спектры ЯМР ^1H и ^{13}C биологически активных 3-оксотиазолидино-(3,2-а)пиперазина и его производных. На основании ЯМР спектральных данных определено пространственное строение молекул.

Табл. 1, библи. ссылок 6.

Пиперазиновое кольцо входит в состав многих физиологически активных соединений, действующих на центральную и периферическую нервные системы. В частности, в ряду N-ацилпроизводных синтезированы вещества, выступающие в качестве как агонистов, так и антагонистов α -, β - и к-рецепторов[1-4]. Синтезированный ранее 8-метил-8-фенил-3-оксотиазолидино-(3,2-а)пиперазин(Ib), который проявил в эксперименте транквилизирующее действие, можно представить как циклический аналог ацилпиперазина, молекула которого обладает определенной конформационной жесткостью. В настоящей работе исследовано пространственное строение этого соединения и его производных(Ia-с) с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . Отнесение сигналов проводилось с использованием методик АРТ(attached proton test), селективной и полной развязки от протонов и двойного резонанса.

В спектрах ЯМР ^{13}C всех изученных соединений наблюдаются по одному



набору сигналов от всех углеродных атомов. Такая картина возможна как в случае быстрой(при комнатной температуре) инверсии гетероциклов, при которой должны наблюдаться усредненные резонансные поглощения, так и в случае одной заторможенной жесткой конформации молекулы. В спектрах ЯМР ^1H наблюдаются по одному отдельному сигналу от всех протонов (табл.), что согласуется с жестким пространственным строением молекулы. Константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) атома водорода положения 9 $J=10,4$ и $3,4$ Гц соответствуют аксиально-аксиальному и аксиально-экваториальному взаимодействиям с протонами 8-метиленовой группы и указывают на аксиальное расположение 9-Н. Из спектра ЯМР ^1H определяются также значения КССВ между протонами положений 5 и 6 (табл.). Величины указанных констант взаимодействий характерны для кресло-формы пиперидинового цикла. Следовательно, молекулы исследуемых соединений могут существовать в виде двух возможных изомеров (А и В), отличающихся различным пространственным сочленением насыщенных гетероциклов, причем в обоих изомерах связь С-С имеет экваториальную ориентацию.

Таблица

Данные спектров ЯМР ^1H соединения Ia*

Протон	5-а	5-е	6-а	6-е	8-а	8-е	9-а	2	2
Хим. сдвиг, м.д.	2,95	4,16	2,60	3,03	2,70	3,22	4,64	3,62	3,54
КССВ, Гц	$J_{5,5}=12,8$ $J_{5a6a}=11,8$ $J_{5a6e}=3,6$ $J_{5a,2}=1,1$ $J_{5a,2}=0,8$	$J_{5,5}=12,8$ $J_{5e6e}=1,2$ $J_{5e6a}=3,2$	$J_{6,6}=12,8$ $J_{6a5a}=11,8$ $J_{6a5e}=3,2$	$J_{6,6}=12,8$ $J_{6e5a}=3,6$ $J_{6e5e}=1,2$ $J_{6e8e}=1,1$	$J_{8,8}=12,2$ $J_{8a9a}=10,4$	$J_{8,8}=12,2$ $J_{8e9a}=3,4$ $J_{8e6e}=1,1$	$J_{9a8a}=10,4$ $J_{9a8e}=3,4$ $J_{9a,2}=1,8$ $J_{9a,2}=1,2$	$J_{2,2}=15,4$ $J_{2,9a}=1,8$ $J_{2,5a}=1,1$	$J_{2,2}=15,4$ $J_{2,9a}=1,2$ $J_{2,5a}=0,8$

*Величины КССВ других соединений практически совпадают с Ia

Помимо этого, из мультиплетных сигналов протонов 6-Н_e и 8-Н_e выделяются по одной КССВ $J=1,1$ Гц. Эта константа не обусловлена взаимодействием с соседним NH-протоном, поскольку сигнал последнего проявляется в виде узкого синглета при 1,9 м.д. Положение этого пика и его характер указывают на отсутствие каких-либо межмолекулярных водородных связей и быстрый обмен NH-протона, при котором NH-CH взаимодействие не наблюдается. При дейтерировании Ia это дополнительное расщепление не исчезает. Следовательно, имеет место дальнее диэкваториальное взаимодействие протонов 6-Н_e и 8-Н_e через атом азота.

Характер сочленения гетероциклов удастся определить на основании величин дальних КССВ, которые хорошо проявляются и стереоспецифичны в случае конформационно жестких молекул. Так, из мультиплетных поглощений

протонов положения 2, помимо геминальной КССВ $J=15,4$ Гц, удается выделить по два взаимодействия ($J=1,8$ и $0,8$ Гц) и ($J=1,2$ и $1,1$ Гц). Аналогичные КССВ проявляются и в мультиплетах протонов 5-Н_a и 9-Н_a. С помощью методики двойного резонанса проведено отнесение этих взаимодействий, на основании которого сделано заключение о величинах дальних КССВ (табл).

Указанные дальние взаимодействия проявляются только в том случае, когда осуществляются по W-образному пути [5]. Оказывается, что для положений 5 и 2, а также 9 и 2 такой путь одновременно реализуется только в изомере В. Действительно, хотя протоны положений 5 и 8 находятся на одинаковом расстоянии от положения 2 (пять связей), тем не менее в резонансных мультиплетах 8-Н_a и 8-Н_e дальнее взаимодействие не проявляется. Помимо этого, при введении двух заместителей в положение 8 (Ib и Ic) указанные КССВ не исчезают.

Таким образом, на основании данных ЯМР можно сделать заключение, что молекулы соединений Ia-с существуют в виде изомера В.

Из спектра ЯМР ^{13}C соединения Ib, снятого без развязки от протонов, можно определить стереоспецифичную дальнюю КССВ атома углерода 8-метильной группы с протоном 9-Н_a, равную $J^3=4,0$ Гц. Величина последней соответствует гош-расположению [6] метильной группы по отношению к 9-Н_a, следовательно, 8-CH₃ группа имеет экваториальную ориентацию.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты для растворов образцов в CDCl_3 на спектрометре “ЯМР XL-200” фирмы “Вариан”. Дейтерирование NH-протона проводилось дейтерометанолом.

3-ՕՔՍՈԹԻԱԶՈԼԻԴԻՆ-(3,2-ա)ՊԻՊԵՐԱԶԻՆԻ ԵՎ ՆՐԱ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՏԱՐԱԾԱԿԱՆ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԸ

Ա. Փ. ԵՆԳՈՅԱՆ

Ուսումնասիրվել են կենսաբանորեն ակտիվ 3-օքսոթիազոլիդին-(3,2-ա)-պիպերազինի և նրա ածանցյալների ^1H և ^{13}C ՄՄՌ սպեկտրները: Սպեկտրալ տվյալների հիման վրա որոշվել է մոլեկուլների տարածական կառուցվածքը:

THE STRUCTURE OF 3-OXOTHIAZOLIDIN-(3,2-A)PIPERAZIN AND IT'S DERIVATIVES

A. P. YENGOYAN

^1H and ^{13}C NMR spectra of biologically active conformationally restricted 3-oxothiazolidin-(3,2-a)piperazin and it's 8,8-disubstituted derivatives have been investigated. Only one group of resonance absorptions observed in NMR spectra at room temperature and above, which indicates that in these conditions the ring inversion is slow on the NMR time-scale and only one restricted conformation exists. On the base of geminal, vicinal and long-rang J_{HH} spin-spin coupling constant values the molecular structure of fused rings was determined. In 8-metyl-8-phenyl-derivative the 8- CH_3 substitute has equatorial orientation [$J^3(\text{C}-\text{H}_{\text{ax}}^9) = 4.0\text{Hz}$].

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Hieble J.P., Bondinell W.E., Ruffolo R.R.* // J.Med.Chem., 1995, v. 38, p. 3415.
- [2] *Naylor A., Judd D.B., Lloyd J.E., Scopes D.I.C.* // J.Med.Chem., 1993, v. 36, p. 2075.
- [3] *Kusiak J.W., Pitha J., Piascik M.T.* // J.Pharmacol.Exp.Ther., 1989, v. 249, p. 70.
- [4] *Yazawa H., Takanoshi T., Sudoh K., Inagaki O., Honda K.* // J.Pharmacol. Exp.Ther., 1992, v. 263, p. 201.
- [5] *Н.М.Сергеев.* Спектроскопия ЯМР (для химиков-органиков), М., Изд. МГУ, 1981, с. 90.
- [6] *Wehrli F.W., Wirthin T.* Interpretation of carbon-13 NMR spectra, Heyden & Son Ltd., 1976, p. 56.