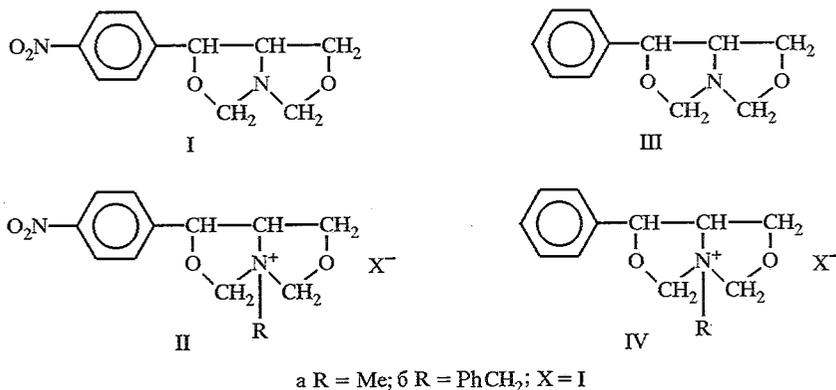


Жак Кукле, Мишель Мадесклер, Фернанд Леаль,
В. П. Зайцев, С. Х. Шарипова

**СТЕРЕОСПЕЦИФИЧНОСТЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
(+)-(4S,5S)-4-(4-НИТРОФЕНИЛ)-1-АЗА-3,7-ДИОКСАБИ-
ЦИКЛО[3,3,0]ОКТАНА С ИОДИСТЫМ МЕТИЛОМ**

Методами MINDO3, MNDO, AM1 и PM3 проведена оптимизация геометрии (+)-(4S,5S)-4-(4-нитрофенил)-1-аза-3,7-диоксабицикло[3,3,0]октана и (+)-(4S,5S)-4-фенил-1-аза-3,7-диоксабицикло[3,3,0]октана. Показано, что стереоспецифичность взаимодействия первого с иодистым метилом обусловлена высокой устойчивостью одного из возможных конформеров.

В медицинской практике находят применение четвертичные аммониевые соли с асимметрическим атомом азота, применяемые обычно в виде смеси стереоизомеров [1]. В связи с тем, что полученные нами ранее [2] на основе (+)-(4S,5S)-4-(4-нитрофенил)-1-аза-3,7-диоксабицикло[3,3,0]октана (I) четвертичные аммониевые соли II проявляют разнообразную биологическую активность, мы решили выяснить, не являются ли они смесью (1S,4S,5S)- и (1R,4S,5S)-стереоизомеров, что позволило бы нам выяснить структуру их активного центра. С этой целью мы изучили конформационную устойчивость соединения I и его аналога — (+)-(4S,5S)-4-фенил-1-аза-3,7-диоксабицикло[3,3,0]октана (III), а также соответствующих им стереоизомерных катионов II и IV, осуществили синтез диоксабициклооктана IIa и исследовали полученный продукт с помощью спектроскопии ПМР.



Оценку устойчивости соединения III и соответствующих катионов четвертичных аммониевых солей IV проводили путем оптимизации геометрии указанных соединений методами MINDO3, MNDO, AM1 и PM3, входящих в пакет программ Nuser Chem. Все четыре программы могут быть применены для соединений III и IV, не содержащих нитрогруппу в бензольном кольце, в то время как для нитропроизводных I, II методы MINDO3 и MNDO приводят в результате оптимизации к расположению нитрогруппы перпендикулярно плоскости бензольного кольца, что, в принципе, неверно. Поэтому к нитропроизводным были применены методы AM1 и PM3.

Методы MINDO3, MNDO и AM1, примененные к соединению III, позволили на экране дисплея наблюдать превращение (1S,4S,5S)-стереоизомера в (1R,4S,5S)-стереоизомер через промежуточную форму, соответствующую плоской конфигурации азота. С помощью метода PM3 указанный переход осуществить не удалось. Аналогичный результат был получен при применении методов AM1 и PM3 к соединению I.

Разница энергий между (1R,4S,5S)-стереоизомером III и переходной формой значительна (табл. 1), что может быть гарантией практического отсутствия (1S,4S,5S)-стереоизомера в равновесной смеси [3]. Значительно большая разница энергий между (1R,4S,5S)- и (1S,4S,5S)-стереоизомерами III (табл. 1) не имеет в данном случае физического смысла, так как энергия, приведенная для (1S,4S,5S)-стереоизомера, соответствует сильно искаженному конформеру. В то же время разница в энергии между оптимизированными (1S,4S,5S)- и (1R,4S,5S)-стереоизомерами катионов IIa и IVa (табл. 1, 2), по-видимому, наиболее близка к разнице энергий аналогичных стереоизомеров соединений I и III соответственно (табл. 1, 2), которая должна быть близка 25 ккал/моль (значения энергий, приведенные в таблицах 1—4, округлены до целых чисел).

Т а б л и ц а 1

Результаты оптимизации геометрии соединения III и катиона IVa

Метод	Энергия соединения III, ккал/моль			Энергия катиона IVa, ккал/моль	
	1S,4S,5S	4S,5S	1R,4S,5S	1S,4S,5S	1R,4S,5S
MINDO3	-2760	-2820	-2833	-2959	-2981
MINDO	-2779	-2824	-2839	-2956	-2985
AM1	-2765	-2804	-2829	-2964	-2990
PM3	-2789	—	-2837	-2971	-2998

Т а б л и ц а 2

Результаты оптимизации геометрии соединения I и катиона IIa

Метод	Энергия соединения I, ккал/моль			Энергия катиона IIa, ккал/моль	
	1S,4S,5S	4S,5S	1R,4S,5S	1S,4S,5S	1R,4S,5S
AM1	-2815	-2980	-3005	-3132	-3158
PM3	-2894	—	-3026	-3152	-3179

Т а б л и ц а 3

Результаты оптимизации геометрии катиона IVb

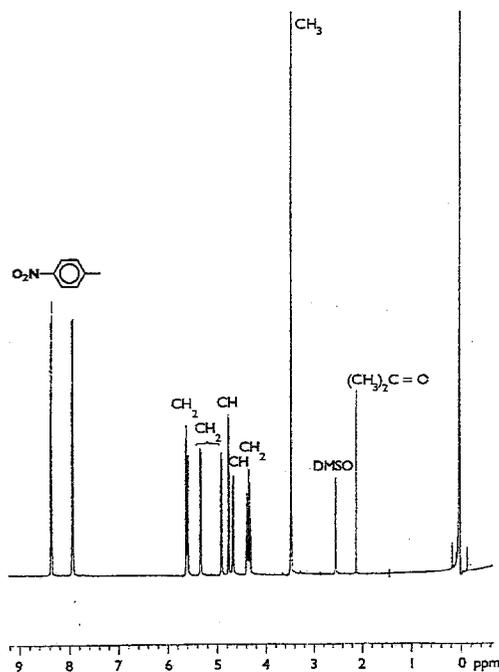
Метод	Энергия катиона IVb, ккал/моль (конформация)					
	А		В		С	
	1S,4S,5S	1R,4S,5S	1S,4S,5S	1R,4S,5S	1S,4S,5S	1R,4S,5S
MINDO3	-4158	-4182	-4158	-4180	-4160	-4181
MNDO	-4158	-4189	-4158	-4182	-4161	-4189
AM1	-4169	-4199	-4169	-4197	-4174	-4199
PM3	-4177	-4208	-4177	-4206	-4182	-4208

Результаты оптимизации геометрии катиона IIб

Метод	Энергия катиона IIб, ккал/моль (конформация)					
	A		B		C	
	1S,4S,5S	1R,4S,5S	1S,4S,5S	1R,4S,5S	1S,4S,5S	1R,4S,5S
AM1	-4338	-4368	-4338	-4369	-4343	-4368
PM3	-4359	-4389	-4358	-4390	-4363	-4389

Для катионов IIб и IVб за счет вращения бензильного заместителя относительно связи C—N, соединяющей его с бициклической системой, возможно большее число конформеров по сравнению с катионами IIа и IVа. Разница в энергиях между тремя конформерами (A, B, C), условно выделенными при таком вращении через каждые 120° (табл. 3, 4), близка к величине, наблюдаемой для катионов IIа и IVа, что не является неожиданным, так как во всех конформациях бензольное кольцо радикала PhCH₂ удалено от бициклической системы и второго бензольного кольца.

Полученные значения энергий указывают (ср. [3]) на подавляющее (более 99,9%) содержание в равновесной смеси (1R,4S,5S)-стереоизомера для соединений I, III, что объясняет их высокую реакционную способность в реакциях нуклеофильного замещения [2] и должно приводить при взаимодействии с галоидными алкилами исключительно к одному из стереоизомеров.



Спектр ПМР соединения IIа

Взаимодействием соединения I с иодистым метилом нами была синтезирована соль IIa. Обработка спектра ПМР (рис.) последней с помощью компьютерной программы MESTREC показала, что в нем присутствуют сигналы только одного стереоизомера, который должен иметь конфигурацию (1R,4S,5S).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на спектрометре Bruker AC-400 для растворов ДМСО- D_6 , внутренний стандарт ТМС. Обработка спектров проводилась с помощью компьютерной программы MESTREC.

(+)-(4S,5S)-4-(4-нитрофенил)-1-аза-3,7-диоксабицикло[3,3,0]октан (I) и иодид (+)-(4S,5S)-1-метил-4-(4-нитрофенил)-1-азониа-3,7-диоксабицикло[3,3,0]октана (IIa) получены по описанной методике [2].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства. — М.: Медицина, 1988. — Т. 1. — 624 с.
2. Зайцев В. П., Пурыгин П. П., Шарипова С. Х. // ХГС. — 1990. — № 10. — С. 1394.
3. Иллиел Э., Аллинджер Н., Энжиал С., Моррисон Г. Конформационный анализ. — М.: Мир, 1969. — 592 с.

*Université d'Auvergne, Faculté de Pharmacie 28,
Place Henri Dunant, Clermont-Ferrand, France
e-mail: michel.madesclaire@u-clermont.fr*

Поступило в редакцию 10.09.98

*Самарский государственный университет,
Самара 443011, Россия*
