СОЮЗ СОВЕТСКИХ СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1115668 A

3(51) C 07 D 207/16

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

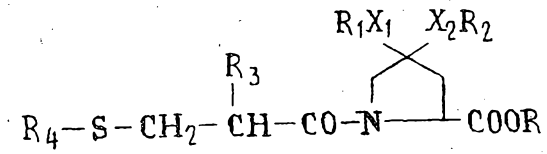
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

[illegible]

(21) 2860149/23-04
(22) 21.12.79
(31) 972314
(32) 22.12.78
(33) США
(46) 23.09.84. Бюл. № 35
(72) Джон Кранчо (США)
(71) Е.Р. Сквибб энд Санз,Инк (США)
(53) 547.718.07 (088.8)
(56) 1. Вейганд-Хильчетаг. Методы эксперимента в органической химии". М., "Химия", 1968, с. 431.
2. Патент СССР № 747422, кл. C 07 D 207/16, 1976.

(54)(57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПРОЛИНА общей формулы I

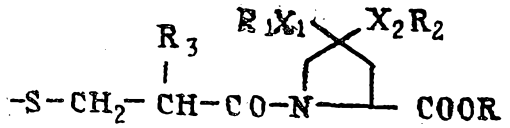


где R – водород или низший алкил;

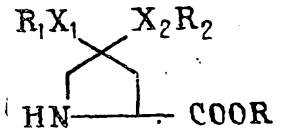
R_1 и R_2 – низший алкил или R_1 и R_2 вместе входят в полиметиленовую цепь до завершения 5- или 6-членного кольца;

R_3 – низший алкил, галоидзамещенный низший алкил;

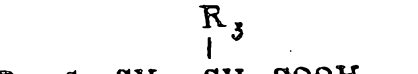
R_4 – водород, низший алканоил или группа, дающая бис-симметричный дисульфидный продукт общей формулы II



X_1 и X_2 – одинаковые, кислород или сера, отличающийся тем, что замещенный пролин общей формулы III



где R, R_1, R_2, X_1 и X_2 имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с хлорангидридом кислоты общей формулы IV



где R_3 и R_4 имеют указанные значения, с последующим выделением целевого продукта или соединения общей формулы (I),
где R_4 – низший алканоил, гидролизуют и затем окисляют иодом для получения бис-симметричного дисульфидного продукта.

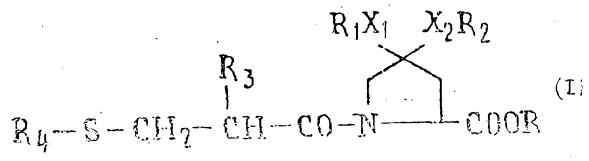
(19) SU (11) 1115668 A

Изобретение относится к области получения новых производных пролина, которые могут быть использованы в медицине.

Известна реакция ацилирования азотсодержащих соединений галоидангидридами кислот [1].

Целью изобретения является разработка на основе известного метода способа получения новых соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Поставленная цель достигается способом получения производных пролина общей формулы

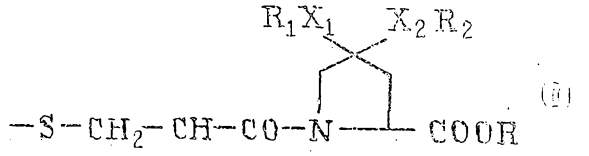

(I)

где R – водород, низший алкил;

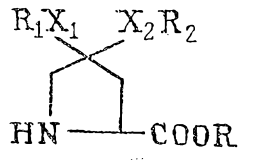
R_1 и R_2 – низший алкил или R_1 и R_2 вместе входят в полиметиленовую цепь до завершения 5- или 6-членного кольца;

R_3 – низший алкил, галоид-замещенный низший алкил;

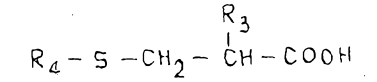
R_4 – водород, низший алканоил или группа, образующая бис-симметричный дисульфидный продукт общей формулы


(II)

X_1 и X_2 – одинаковы, кислород или сера заключающимся в том, что замещенный пролин общей формулы


(III)

где R, R_1, R_2, X_1 и X_2 имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с хлорангидридом кислоты общей формулы


(IV)

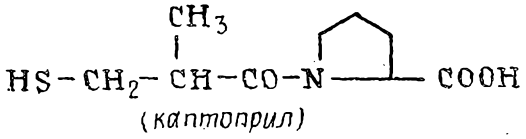
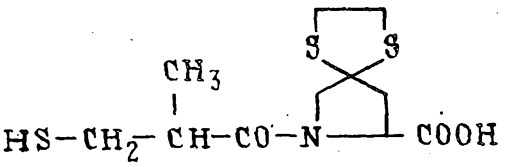
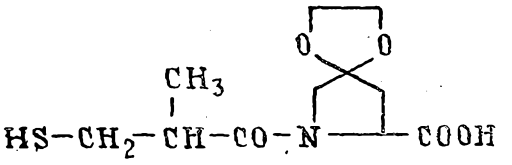
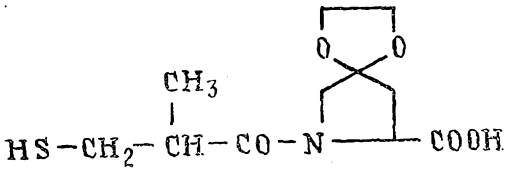
где R_3 и R_4 имеют указанные значения, с последующим выделением целевого продукта или соединения общей формулы (I),

где R_4 – низший алканоил, гидролизуют и затем окисляют иодом для получения бис-симметричного дисульфидного продукта.

Соединения формулы (I) подавляют превращение декапептидного ангиотензина I в ангиотензин II, поэтому они полезны для лечения гипертонии, связанной с ангиотензином. Действие фермента ренина на ангиотезиноген, псевдоглобулин в плазме крови, приводит к образованию ангиотензина I, который превращается под действием ангиотензинпревращающего фермента (ACE) в ангиотензин II. Последний является активным сосудосуживающим веществом которое считается возбудителем различных форм гипертонии у различных видов млекопитающих, например у крыс и собак. Предлагаемые соединения смешиваются в последовательность превращения ангиотензиноген ⟶ (ренин) ⟶ ангиотензин I ⟶ ангиотензинпревращающий фермент (ACE) ⟶ ангиотензин II, подавляя ангиотензинпревращающий фермент и уменьшая или исключая образование вещества, повышающего кровяное давление, ангиотензина II. Таким образом, путем введения состава, содержащего одно или набор соединений формулы (I), облегчают протекание гипертонии, связанной с ангиотензином, у млекопитающих, страдающих от нее. Для снижения кровяного давления пригодна однократная доза, предпочтительно состоящая из 2-4 отдельных ежедневных дозировок, назначаемая на основании 0,1-100 мг/кг живого веса в день (1-15 мг/кг живого веса в день). Вещество вводят орально, но можно использовать парентеральные пути введения (подкожный, внутримышечный, внутривенный или внутрибрюшинный).

В таблице указаны предлагаемые соединения, которые примерно в 3-5 раз являются более активными по сравнению с каптоприлом [2], что определено I_{50} данными, а также имеют более длительный срок действия (процент ингибирования определен спустя 24 ч после ввода

крысам дозированных количеств соединения). Чем ниже концентрация, тем более активно соединение, чем выше процент ингибирования, остающийся спустя 24, тем более длительный срок действия имеют соединения.

Соединение	I_{50}^{*}	Процент ингибирования**
 (каптоприл)	0,005	3
	0,0008	10
	0,002	16
	0,002	52

* I_{50} представляет собой концентрацию соединения, подвергаемого испытаниям (мг/мл), обеспечивающую 50%-ное ингибирование ангиотензинпревращающего энзима, изолированного от легких кролика.

** Процент ингибирования ангиотензинпревращающего энзима, остающегося спустя 24 ч в крысах, измеряется через давление крови после внутревенного вливания ангиотензина I.

Дозировка соединения 10 мг/кг эквивалент каптоприла.

Пример 1. [7(S), 8S]-7--(Ацетилтио)-2-метил-1-оксопропил--1,4-диокса-7-азаспиро-(4,4)-нонан-8-карбоновая кислота.

А. N-Карбобензилокси-4-окси--L-пролин.

26,5 г (0,20 моль) 4-окси-L-пролина и 32,8 мл (0,23 моль) бензилхлороформата подвергают реакции в 200 мл воды и 100 мл ацетона в присутствии 20 г (0,02 моль) бикарбоната калия и 69,2 г (0,50 моль) карбоната калия, а затем обрабатывают 90 мл концентрированной соляной кислоты, чтобы получить N-карбобензилокси-L-пролин. Этот продукт подвергают реакции с циклогексиламином, чтобы получить циклогексиламиновую соль в количестве 69 г, т.пл. 193-195°С. Соль (34 г) нейтрализуют N-соляной кислотой, получая 27 г свободной кислоты в виде бесцветного стекла, $[\alpha]_D^{26}$ - 70° (с, 1% в хлороформе).

Б. N-Карбобензилокси-4-кето--L-пролин.

21,5 г (0,81 моль) N-карбобензилокси-4-окси-L-пролина окисляют в 1,2 л ацетона с помощью 83 мл 8 N хромовой кислоты в серной кислоте.

Для того, чтобы способствовать последующей фильтрации солей хрома, к ацетоновому раствору добавляют 30 г целита (диатомовой земли)

перед введением окислителя, используя воздушную мешалку. Реакционную смесь отфильтровывают и ацетоновый фильтрат концентрируют примерно до 300 мл, после чего разбавляют 1 л хлороформа. Раствор промывают 300 мл насыщенного хлористого натрия (четыре раза), сушат ($MgSO_4$), отфильтровывают и выпаривают растворитель, получая N-карбобензилокси-4-кето-L-пролин (22,8 г), который закристаллизовывают из простого эфира (50 мл) - гексана (150 мл), получая 17,2 г (81%) продукта, т.пл. 99-101°C, $[\alpha]_D^{26}$ +17° (с, 1% в хлороформе).

В. N-Карбобензилокси-4,4-этилендиокси-L-пролин.

Нагревают перемешиваемую смесь 12,8 г (0,049 моль) N-карбобензилокси-4-кето-L-пролина, 53 мл (0,095 моль) этиленгликоля и 0,35 г п-толуолсульфокислоты, H_2O в 1,31 л бензола, и полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 7 ч (образующуюся воду собирают в аппарате Дин-Старка). После выдерживания в течение ночи при комнатной температуре отделяют нижний гликолевый слой и бензольный раствор промывают 150 мл насыщенного хлористого натрия, сушат ($MgSO_4$) и выпаривают растворитель, получая 14,6 г N-карбобензилокси-4,4-этилендиокси-L-пролина в виде сиропообразного остатка. Последний растворяют в 60 мл этанола, отфильтровывают, обрабатывают 5 г циклогексиламина и разбавляют эфиром. После затравки раствора кристаллами и трения выпадает закристаллизовавшаяся соль циклогексиламина, вес после охлаждения в течение ночи 9 г, т.пл. 179-180°C (затверд. 173°C). Материал перекристаллизовывают из ацетонитрила, т.пл. 182-184°C (затверд. 179°C) $[\alpha]_D^{26}$ - 21° (с, 1% в этаноле).

Соль циклогексиламина (8,4 г) суспензируют в 40 мл этилацетата, перемешивают, охлаждают и обрабатывают 40 мл 1N соляной кислоты. Слои разделяют, водную фазу экстрагируют дополнительным количеством этилацетата (3 · 40 мл), смешанные органические слои сушат ($MgSO_4$) и растворитель выпаривают до конца при 0,2 мм. Сиропообразный остаток, который начинает кристаллизоваться, растирают под эфиром, эфир выпаривают, получая 6,4 г (42%) почти бесцветного N-карбобензилокси-4,4-этилендиокси-L-пролина, т.пл. 101-103°C (затверд. 98°C), $[\alpha]_D^{26}$ - 34° (с, 1% в $CHCl_3$).

Г. 4,4-Этилендиокси-L-пролин.

Раствор 3,2 г (0,124 моль) N-карбобензилокси-4,4-этилендиокси-L-пролина в 100 мл смеси метанол-вода (2:1) обрабатывают 1 г 5%-ного палладиево-угольного катализатора и трясут на гидрогенизаторе Парра в течение 6 ч. Катализатор отфильтровывают в атмосфере азота, промывают метанолом и смешанные фильтраты выпаривают до конца при 0,1-0,2 мм, получая 1,7 г (94%) бесцветного твердого вещества, 4,4-этилендиокси-L-пролина; т.пл. 245-247°C (разлож.); $[D]_D^{26}$ - 32° (с, 0,5% в 1:1 MeOH-H_2O).

Д. [7(S), 8S]-7- 3-(Ацетилтио)-2-метил-1-оксопропил]-1,4-диокс-7-азаспиро-(4,4)нонан-8-карбоновая кислота.

Перемешиваемый раствор 3,2 г 4,4-этилендиокси-L-пролина (10,0185 моль) в 50 мл воды охлаждают до 5°C и обрабатывают порциями твердого карбоната натрия до pH 8,5. Затем при непрерывном перемешивании и охлаждении добавляют по порциям раствор 3,7 г (0,020 моль) D-3-ацетилтио-2-метилпропаноилхлорида в 5 мл простого эфира, при этом поддерживают pH 8,5 с помощью 25%-ного раствора карбоната натрия (примерно 14 мл). Через 1 1/4 ч раствор обрабатывают 50 мл этилацетата, перемешивают, охлаждают, осторожно подкисляют соляной кислотой (1:1) до pH 2,0, насыщают хлористым натрием и разделяют слои. Водную фазу экстрагируют дополнительным количеством этилацетата (3·50 мл), смешанные органические слои сушат ($MgSO_4$) и растворитель выпаривают до конца при 0,2 мм. Твердый остаток растирают под эфиром и выпаривание повторяют, получая 5,9 г (100%) [7(S), 8S]-7-[3-(ацетилтио)-2-метил-1-оксопропил]-1,4-диокса-7-азаспиро-(4,4)нонан-8-карбоновой кислоты, т.пл. 108-111°C.

Продукт превращают в соль дициклогексиламина с помощью 3,4 г ди-

циклогексиламина в 70 мл этилацетата. После затравки раствора кристаллами и натирания осаждается кристаллическая соль, ее перекристаллизовывают из 95 мл ацетонитрила, выход 6,7 г, т.пл. 187-189°С (затверд. 184°С), $[\alpha]_D^{25}$ - 59°(с, 1% в этаноле).

Соль дициклогексиламина превращают в свободную кислоту, суспензируют ее в этилацетате и обрабатывая 75 мл 10%-ного бисульфата калия, перемешивая до тех пор, пока не получают два слоя. После отделения водную фазу экстрагируют этилацетатом (4 · 75 мл), органические соли смешивают, сушат ($MgSO_4$) и растворитель выпаривают, получая 4,1 г бесцветной [7(S), 8S]-7-[3-(ацетилтио)-2-метил-1-оксопропил]-1,4-диокса-7-азаспиро-(4,4)нонан-8-карбоновой кислоты, т.пл. 120-122°С (затверд, 117°С), $[D]_D^{25}$ 118° (с, 1% в этаноле).

Пример 2. [7(S),8S]-7-(3-Меркапто-2-метил-1-оксопропил)-1,4-диокса-7-азаспиро-(4,4)нонан-8-карбоновая кислота.

Аргон пропускают через холодный раствор 8,5 мл концентрированного гидрата окиси аммония в 20 мл воды. Затем добавляют 4,0 г (0,013 моль) [7(S),8S]-7-[3-(ацетилтио)-2-метил-1-оксопропил]-1,4-диокса-7-азаспиро-(4,4)нонан-8-карбоновой кислоты из примера 1Д и смесь перемешивают в ледяной бане в течение нескольких минут, а затем при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 2 ч. Раствор обрабатывают 30 мл этилацетата, охлаждают, перемешивают и подкисляют 16 мл соляной кислоты (1:1). Слои разделяют и водную фазу экстрагируют дополнительной порцией 30 мл этилацетата (дважды), этилацетатные экстракты смешивают, сушат ($MgSO_4$) и растворитель выпаривают, получая [7(S),8S]-7-(3-меркапто-2-метил-1-оксопропил)-1,4-диокса-7-азаспиро-(4,4)нонан-8-карбоновую кислоту в виде твердого остатка. Продукт растирают под эфиром и повторяют выпаривание. Затем продукт растирают с 30 мл гексана, охлаждают в течение 1 ч, отфильтровывают под аргоном и сушат под вакуумом, получая 2,7 г бесцветного твердого вещества, [7(S),8S]-7-(3-меркапто-2-метил-1-оксопропил)-1,4-диокса-7-азаспиро-(4,4)-нонан-8-карбоновую кислоты, т.пл. 131-133°С (затверд. 125°С), $[\alpha]_D^{25}$ - 66° (с, 1% в этаноле).

Пример 3. (S)-1-[(3-Ацетилтио)-2-метил-1-оксопропил]-4,4-диметокси-L-пролин.

А. N-Карбобензилокси-4,4-диметокси-L-пролин, метиловый сложный эфир.

Перемешиваемый раствор 7,8 г (10,03 моль) N-карбобензилокси-4-кето-L-пролина из примера 1 в 60 мл метанола обрабатывают 96 мл триметилортоформата, затем 0,6 мл концентрированной серной кислоты и оставляют стоять в течение ночи при комнатной температуре.

Бледно-желтый раствор перемешивают, обрабатывают 1,5 г карбоната калия, затем 30 мл воды, и основной объем растворителя удаляют на роторном испарителе, получая сиропообразный остаток, который встряхивают с 30 мл воды и 30 мл хлороформа. После разделения слоев водную фазу экстрагируют дополнительным хлороформом (3 · 30 мл) и смешанные органические слои промывают 45 мл насыщенного раствора хлористого натрия и сушат ($MgSO_4$). Выпаривание растворителя дает 8,4 г (88%) N-карбобензилокси-4,4-диметокси-L-пролин, метилового сложного эфира.

Б. N-Карбобензилокси-4,4-диметокси-L-пролин.

Сложный эфир (8,4 г, 0,026 моль) из части А растворяют в 80 мл метанола, обрабатывают по каплям при температуре от -1 до 4°С 18 мл (0,036 моль) 2 N раствора гидрата окиси натрия, выдерживают при 0°С в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение ночи. После удаления примерно половины растворителя на роторном испарителе раствор разбавляют 150 мл воды, промывают 100 мл эфира (промывки выпивают), подкисляют при охлаждении 63 мл 1:1 соляной кислоты до pH 2 и экстрагируют этилацетатом (4 · 750 мл). Смешанные экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора хлористого натрия, сушат ($MgSO_4$) и растворитель выпаривают, получая 8,0 г бледно-желтого вязкого масла. Масло растворяют в 35 мл этанола, обрабатывают 3,0 г циклогексиламина в 10 мл этанола и разбавляют до

500 мл эфира. При затравке кристаллами и растирании выделяется кристаллическая соль N-карбобензилокси-4,4-диметокси-L-пролинциклогексиламина, вес после охлаждения в течение ночи 7,0 г, т.пл. 157-159°С (затверд. 151°С), $[\alpha]_D^{26}$ - 34° (с, 1% в этаноле). Этот материал перекристаллизовывают из 100 мл ацетонитрила, получая соль в виде бесцветного твердого вещества, т.пл. 158-160°С (затверд. 154°С), $[\alpha]_D^{26}$ - 33° (с, 1% в этаноле).

N-Карбобензилокси-4,4-диметокси-L-пролинциклогексиламиновую соль суспензируют в 40 мл этилацетата, перемешивают и обрабатывают 25 мл 1N раствора соляной кислоты. После получения двух прозрачных слоев их разделяют, водную фазу экстрагируют дополнительным этилацетатом (3 × 40 мл), смешанные органические слои сушат ($MgSO_4$) и выпаривают растворитель до конца при 0,2 мл и 40°С, получая 7,2 г (70%) N-карбобензилокси-4,4-диметокси-L-пролина в виде блекло-желтого вязкого сиропа

В 4,4-Диметокси-L-пролин.

Раствор N-карбобензилокси-4,4-диметокси-L-пролина (72 г, 0,022 моль) в 210 мл смеси метанол-вода (2:1) обрабатывают 2,3 г 5%-ного палладированного угля и трясут на гидрогенизаторе Парра в течение 6 ч. Катализатор отфильтровывают в атмосфере азота, промывают метанолом, смешанные фильтраты выпаривают до конца при 0,1-0,2 мм, получая частично кристаллический остаток. Этот остаток растворяют в 200 мл метанола и повторяют выпаривание. После растирания твердого вещества под эфиром (выпаривание снова повторяют) получают 3,6 г (95%) почти бесцветного 4,4-диметокси-L-пролина, т.пл. 192-194°С (разлож.) $[\alpha]_D^{25}$ - 47° (с, 1% в метаноле).

Образец, перекристаллизованный из метанол-эфира, бесцветен и плавится при 197-198°С (разлож.), $[\alpha]_D^{25}$ - 49° (с, 1% в метаноле).

Г. (S)-1-[3-(Ацетилтио)-2-метил-1-оксопропил]-4,4-диметокси-L-пролин.

Перемешиваемый раствор 3,3 г (0,019 моль) 4,4-диметокси-L-пролина в 50 мл воды охлаждают до 5°С и доводят значение pH до 8,5 путем добавления 25% раствора карбоната натрия (вес/объем). Затем при непрерывном перемешивании и охлаждении добавляют по порциям раствор 3,8 г (0,021 моль) D-3-ацетилтио-2-метилпропаноилхлорида в 5 мл эфира, при этом поддерживают pH карбоната натрия. Когда значение pH стабилизируется при 8,2-8,4 (примерно 15 мин), перемешивание и охлаждение продолжают еще 1 ч. Затем раствор промывают 50 мл этилацетата (промывку выливают), наливают поверх 50 мл этилацетата, охлаждают, перемешивают, осторожно подкисляют 1:1 раствором соляной кислоты до pH 2,0, насыщают хлористым натрием и разделяют слои. Полную фазу экстрагируют дополнительным этилацетатом (3×50 мл), смешанные органические слои сушат ($MgSO_4$) и растворитель выпаривают до конца при 0,2 мм, получая 6,7 г сиропообразного продукта. Этот сироп обрабатывают в 70 мл этилацетата 3,9 г дициклогексиламина, получая 6,5 г бесцветной соли (S)-1-[3-(ацетилтио)-2-метил-1-оксопропил]-4,4-диметокси-L-пролин, дициклогексиламина в виде двух порций (3,1 и 3,4 г), т.пл. 158-160°С (затверд. 145°С), $[\alpha]_D^{26}$ - 71° (с, 1% в этаноле).

После перекристаллизации из 20 мл горячего этилацетата - 60 мл гексана получают бесцветную твердую соль весом 6,0 г, т.пл. 158-166°С (затверд. 155°С), $[\alpha]_D^{25}$ - 69° (с, 1% в этаноле).

Соль дициклогексиламина превращают в свободную кислоту посредством суспензирования 5,0 г соли в 50 мл этилацетата, охлаждения и обработки 60 мл 10%-ного раствора бисульфата калия, при этом получают 2 прозрачных слоя. После разделения экстрагируют водную фазу этилацетатом (3 × 50 мл), смешанные органические слои сушат ($MgSO_4$) и выпаривают растворитель до конца при 0,1-0,2 мм при 45°С, получая 4,1 г (69%) (S)-1-[3-(ацетилтио)-2-метил-1-оксопропил]-4,4-диметокси-L-пролина в виде вязкого почти стеклообразного материала, $[\alpha]_D^{25}$ - 112° (с, 1% в этаноле).

Пример 4. (S)-1-(3-Меркапто-2-метил-1-оксопропил)-4,4-диметокси-L-пролин.

Аргон пропускают через холодный раствор 8,5 мл концентрированного гидрата окиси аммония в 20 мл воды в течение 0,25 ч. Указанный раствор затем добавляют при охлаждении и в атмосфере аргона к 4,1 г (0,013 моль) (S)-1-[3-(ацетилтио)-2-метил-1-оксипропил]-4,4-диметокси-L-пролина, смесь перемешивают в ледяной бане до тех пор, пока не получают бледно-желтый раствор (примерно 15 мин). Перемешивание в атмосфере аргона продолжают при комнатной температуре еще в течение 2 ч, затем раствор экстрагируют 30 мл этилацетата (эту и последующие операции проводят насколько это возможно в атмосфере аргона). Водный слой охлаждают, перемешивают, наслаивают с 30 мл этилацетата и подкисляют по частям примерно 16 мл этилацетата и примерно 16 мл 1:1 раствора соляной кислоты. Слои разделяют, водную фазу экстрагируют дополнительным этилацетатом (3 · 30 мл), смешанные этилацетатные слои сушат ($MgSO_4$) и выпаривают растворитель, получая 3,5 г (100%) (S)-1-(3-меркапто-2-метил-1-оксопропил)-4,4-диметокси-L-пролина в виде бесцветного вязкого сиропа, $[\alpha]_D^{25}$ - 72°(с, 1% в этаноле).

Последний (3,4 г) растворяют с 20 мл этилацетата, натирают, разбавляют 30 мл гексана и охлаждают, получая бесцветное твердое вещество весом 2,6 г, т.пл. 108-110°С, $[\alpha]_D^{25}$ - 77° (с, 1% в этаноле).

Пример 5. (S)-1-[3-(ацетилтио)-2-метил-1-оксопропил]-4,4-диэтокси-L-пролин.

А. N-карбобензилокси-4,4-диэтокси-L-пролин, этиловый сложный эфир.

Согласно примеру 3 А, используя триэтилортоформат вместо триметилортоформата, а этанол вместо метанола, получают 10,8 г N-карбобензилокси-4,4-диэтокси-L-пролин, этилового сложного эфира в виде желтого масла.

Б. N-Карбобензилокси-4,4-диэтокси-L-пролин.

Неочищенный сложный эфир из части А (10,8 г, 0,13 моль) омыляют 70 мл 1N раствора гидрата окиси натрия согласно примеру 4 Б, для растворения добавляют 30 мл этанола порциями по 10 мл, получая 10,5 г желтого вязкого масла. Это масло растворяют в 100 мл эфира и обрабатывают циклогексиламином (3,0 г). При затравке кристаллами и растирании выпадает 8,3 г кристаллической соли N-карбобензилокси-4,4-диэтокси-L-пролин, циклогексиламина, т.пл. 123-125°С (затверд. 114°С), $[\alpha]_D^{26}$ - 12° (с, 1% в этаноле). Этот материал перекристаллизовывают из 20 мл ацетонитрила, получая 7,0 г соли в виде бесцветного твердого вещества, т.пл. 125-128°С (затверд. 115°С), $[\alpha]_D^{26}$ - 32° (с, 1% в этаноле).

Соль N-карбобензилокси-4,4-диэтокси-L-пролин, циклогексиламина суспензируют в 40 мл этилацетата, перемешивают и обрабатывают 20 мл 1N раствора соляной кислоты. Слои разделяют и водную фазу экстрагируют дополнительным количеством этилацетата (3×40 мл), органические соли смешивают, сушат ($MgSO_4$) и выпаривают растворитель, получая 5,6 г (56%) N-карбобензилокси-4,4-диэтокси-L-пролина в виде светло-желтого масла.

В. 4,4-Диэтокси-L-пролин.

Раствор N-карбобензилокси-4,4-диэтокси-L-пролина (5,6 г, 0,017 моль) в 180 мл смеси 2:1 этанол-вода обрабатывают 2 г 5%-ного палладиево-угольного катализатора и встряхивают в атмосфере в течение 3 ч. Неочищенное частично затвердевшее вещество натирают сначала под этанолом, затем под эфиром при соответствующем выпаривании, при этом получают 3 г (91%) почти бесцветного твердого вещества 4,4-диэтокси-L-пролина, т.пл. 172-174°С (разлож.), перед этим постепенно темнеет и спекается $[\alpha]_D^{26}$ - 40° (с, 1% в метаноле).

Элементный анализ.

Найдено,%: С 52,22; Н 8,59; N 6,69.

$C_9H_{17}NO_4 \cdot 0,25\ H_2O$

Вычислено,%: С 52,03; Н 8,49; N 6,74.

Г. (S)-1-[3-(Ацетилтио)-2-метил-1-оксопропил]-4,4-диэтокси-L-пролин.

4,4-Диэтокси-L-пролин (2,9 г, 0,014 моль) из части В и 3 г (0,017 моль) D-3-ацетилтио-2-метилпропионилхлорида, растворенные в 3,5 мл эфира, подвергают реакции

в 35 мл воды в присутствии карбоната натрия по примеру 3 Г, чтобы получить 5,4 г бледно-желтого вязкого масла. Этот маслянистый продукт обрабатывают в 40 мл этилацетата 2,6 г дициклогексиламина и разбавляют 60 мл гексана, получая в двух порциях 4,9 г (S)-1-[(3-ацетилтио)--2-метил-1-оксопропил]-4,4-диэтокси--L-пролиндициклогексиламиновую соль, т.пл. 135-138°С (затверд. 132°С). После перекристаллизации из 15 мл горячего этилацетата - 45 мл гексана получают бесцветную твердую соль весом 4,2 г, т.пл. 138-140°С затверд. 135°С), $[\alpha]_D^{26}$ - 63° (с, 1% в этаноле).

Элементный анализ.

Найдено,%: С 61,48; Н 9,55; N 5,25; S 5,91.

$C_{15}H_{25}NO_6 \cdot C_{12}H_{23}N$

Вычислено,%: С 61,33; Н 9,15; N 5,30; S 6,06.

Дициклогексиламиновую соль превращают в свободную кислоту путем суспензирования 4,2 г этой соли в 40 мл этилацетата, охлаждения и обработки 40 мл 10%-ного раствора бисульфата калия, при этом получают два слоя. После отделения водную фазу экстрагируют этилацетатом (3 × 50 мл), смещенные органические слои высушивают ($MgSO_4$) и выпаривают растворитель, получая 3,0 г (61%) (S)-1-[3-(ацетилтио)-2-метил--1-оксопропил]-4,4-диэтокси-L-пролина в виде бледно-желтого вязкого сиропа.

Пример 6. (S)-4,4-Диэтокси--1-(3-меркапто-2-метил-1-оксопропил)-L-пролин.

Аргон пропускают через холодный раствор 5,5 мл концентрированного раствора гидрата окиси аммония в 13 мл воды в течение 0,25 ч. Последний затем добавляют при охлаждении в атмосфере аргона к 3,0 г (0,0086 моль) (S)-1-[3-(ацетилтио)--2-метил-1-оксопропил]-4,4-диэтокси-L-пролина и смесь обрабатывают по примеру 4, получая 2,4 г (92%) (S)-4,4-диэтокси-1-(3-меркапто-2--метил-1-оксопропил)-L-пролина в виде почти бесцветного вязкого сиропа, $[\alpha]_D^{26}$ - 64° (с, 1% в этаноле).

Элементный анализ

Найдено,%: С 50,68; Н 7,96; N 4,78; S 10,07.

$C_{13}H_{23}NO_5 \cdot 0,25\ H_2O$

Вычислено,%: С 50,38; Н 7,64; N 4,52; S 10,35.

Пример 7. [2(S),3S]-2-[3--(Ацетилтио)-2-метил-1-оксопропил]--6,10-диокса-2-азаспиро-(4,5)декан--3-карбоновая кислота.

А. N-Карбобензилокси-4,4-триметилендиокси-L-пролин.

Взаимодействием 8,2 г (0,031 моль) N-карбобензилокси-4-кето-1-пролина с 45 мл (0,62 моль) 1,3-пропандиола в 450 мл бензола в присутствии 500 мг пара-толуолсульфокислоты получают 12,3 неочищенного вязкого продукта сложного эфира. Этот продукт омыляют 70 мл 1 N раствора гидрата окиси натрия, получая 10,6 г неочищенного N-карбобензилокси-4,4-триметилендиокси-L-пролина в виде желтого масла. Последнее растворяют в 40 мл этанола - 400 мл эфира и обрабатывают 3,2 г циклогексиламина, получая 10,1 г соли N-карбобензилокси-4,4-триметилендиокси-L-пролин, циклогексиламина, т.пл. 163-165°С (затверд. 160°С), $[\alpha]_D^{25}$ - 27° (с, 1% в этаноле). Кристаллизация 9,8 г соли на 300 мл ацетонитрила дает 9,5 г бесцветной твердой соли циклогексиламина, т.пл. 165-167°С (затверд. 162°С) $[\alpha]_D^{25}$ - 27° (с, 1% в этаноле).

Соль циклогексиламина (9,0 г) суспензируют в 40 мл этилацетата, перемешивают, охлаждают и обрабатывают 45 мл 1N раствора соляной кислоты. Слои разделяют и водную фазу экстрагируют дополнительным количеством этилацетата (3 × 40 мл), смешанные органические соли сушат ($MgSO_4$) и выпаривают растворитель, получая 7,1 г (75%) стеклоподобного N-карбобензилокси-4,4-триметилендиокси-L-пролина.

Б. 4,4-Триметилендиокси-L-пролин.

Раствор 7,1 г (0,022 моль) N--карбобензилокси-4,4-триметилендиокси-L-пролина в 200 мл смеси 2:1 метанол-вода гидрогенизируют в присутствии 2 г 5%-ного палладиево-угольного катализатора, получая 3,8 г (93%) почти бесцветного 4,4-триметилендиокси-L-пролина, т.пл. 234-236°С (разлож.), предшествует постепенное потемнение и спекание; $[\alpha]_D^{25}$ - 36° (с, 0,5% в смеси 1:1 метанол-вода).

Элементный анализ

Найдено,%: C 51,42; H 7,11; N 7,40

$C_8H_{13}NO_4$

Вычислено,%: C 51,33; H 7,00; N 7,48.

В. [2(S), 3S]-2[3-(Ацетилтио)--2-метил-1-оксопропил]-6,10-диокса--2-азаспиро-(4,5)декан-3-карбоновая кислота.

4,4-Триметилендиокси-L-пролин (3,7 г, 0,02 моль) ацилируют с помощью 4,0 г (0,022 моль) хлористого D-3-ацетилтио-2-метилпропионила в 50 мл воды в присутствии карбоната натрия по примеру 1Д, получая 7,3 г стеклоподобного неочищенного продукта.

Продукт превращают в его дициклогексиламиновую соль с помощью 3,6 г дициклогексиламина в 70 мл этилацетата. При затравке и натиранием осаждается кристаллическая соль, что дает 7,5 г соли дициклогексиламина, т.пл. 168-170°C (затверд. 166°C), $[\alpha]_D^{26}$ - 59° (c, 1% в этаноле). Перекристаллизация из 30 мл ацетонитрила дает 6,5 г бесцветной твердой соли, т.пл. 169-171°C, $[\alpha]_D^{25}$ - 63° (c, 1% в этаноле).

Для того, чтобы соль дициклогексиламина превратить в свободную кислоту, 6,4 г соли суспензируют в 75 мл этилацетата и обрабатывают 75 мл 10%-ного бисульфата калия и перемешивают до тех пор, пока не получают два слоя. После разделения водную фазу экстрагируют этилацетатом (4×75 мл), органические соли смешивают, высушивают ($MgSO_4$) и растворитель выпаривают, получая 4,3 г (67%) стеклоподобной [2(S),3S]-2--[3-(ацетилтио)-2-метил-1-оксопропил]-6,10-диокса-2-азаспиро--(4,5)декан-3-карбоновой кислоты

Пример 8. [2(S), 3S]-2--(3-Меркапто-2-метил-1-оксопропил)-6,10-диокса-2-азаспиро-(4,5)декан-3-карбоновая кислота.

[2(S),3S]-2-[3-(Ацетилтио)-2-метил-1-оксопропил]-6,10-диокса--2-азаспиро-(4,5)декан-3-карбоновую кислоту (4,3 г, 0,013 моль) гидролизуют 8,5 мл концентрированного аммиака в 20 мл воды по примеру 2, получая 0,9 г бесцветного твердого продукта, $[\alpha]_D^{25}$ - 64° (c, 0,5% в этаноле). Дополнительные 0,8 г продукта получают посредством экстракции водной фазы хлороформом, $[\alpha]_D^{25}$ - 66°. Две порции растворяют в хлороформе, выпаривают, натирают под эфиром и повторяют выпаривание, получая 1,7 г (46%) [2(S), 3S]-2--(3-меркапто-2-метил-1-оксопропил)-6,10-диокса-2-азаспиро-(4,5)декан-3-карбоновой кислоты, т.пл. 169-171°C (затверд. 167°C), $[\alpha]_D^{26}$ 71° (c, 1% в метаноле).

Элементный анализ.

Найдено,%: C 49,67; H 6,67; N 4,93, S 11,10

$C_{12}H_{19}NO_5S$

Вычислено,%: C 49,81; H 6,62; N 4,84; S 11,08.

Пример 9. [7(S), 8S]-7-[3--(Ацетилтио)-2-метил-1-оксопропил]--7-аза-1,4-дитиоспиро-(4,4)нонан-8--карбоновая кислота.

А. N-карбобензилокси-4,4-этилендитио-L-пролин, метиловый сложный эфир.

Перемешиваемый раствор 3,9 г (0,014 моль) N-карбобензилокси-4-кето-L-пролин,метилового сложного эфира в 60 мл хлористого метилена обрабатывают 3 мл (0,036 моль) этандитиола, охлажденного до 8°C, и в атмосфере аргона 2 мл (0,024 моль) эфирного трехфтористого бора. После удаления охлаждающей бани бледно-желтый раствор перемешивают еще в течение 1 ч и оставляют стоять при комнатной температуре. Раствор перемешивают, обрабатывают несколькими кусками толченого льда, а затем 20 мл воды. Через 30 мин слои разделяют и водную фазу (50 мл) экстрагируют дополнительной порцией хлористого метилена (3×30 мл). Смешанные органические слои промывают 50 мл насыщенного раствора хлористого натрия, высушивают ($MgSO_4$) и растворитель выпаривают на роторном испарителе, получая 6 г (100%) бледно-желтого масла, N-карбобензилокси-4,4-этилендитио-L-пролин, метилового сложного эфира.

Б. N-Карбобензилокси-4,4-этилендитио-L-пролин.

Метиловый сложный эфир, полученный в виде продукта в части А (7,4 г, примерно 0,018 моль) растворяют в 65 мл метанола, обрабатывают по каплям при температуре от -1 до 4°C 14,5 мл (0,029 моль) 2N раствора гид-

рата окиси натрия, выдерживают при 0°С в течение 1 ч и при комнатной температуре. После удаления примерно половины растворителя на роторном испарителе раствор разбавляют 125 мл воды, промывают эфиром (промывки выливают), подкисляют при охлаждении 5 мл 1:1 раствора соляной кислоты до pH 2 и проводят экстракцию этилацетатом (4 × 50 мл). Смешанные экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора хлористого натрия, высушивают ($MgSO_4$) и выпаривают растворитель, получая 6 г бледно-желтого вязкого масла. Это масло растворяют в 25 мл этанола, обрабатывают 1,8 г циклогексиламина в 5 мл этанола и разбавляют до 300 мл эфиром. При затравке кристаллами и натирании выпадает кристаллическая соль циклогексиламина, что дает после охлаждения в течение ночи 5,7 г соли N-карбобензилокси-4,4-этилендитио-L-пролин, циклогексиламина, т.пл. 205-207°С (затверд. 201°С). Перекристаллизация из 50 мл этанола - 400 мл эфира дает 4,9 г бесцветной твердой соли, т.пл. 207-209°С (затверд. 201°С), $[\alpha]_D^{25}$ - 15° (с, 1% в хлороформе).

Соль циклогексиламина (4,8 г) суспензируют в 25 мл этилацетата, перемешивают и обрабатывают 25 мл 1N раствора соляной кислоты. После получения двух прозрачных слоев их разделяют, водную фазу экстрагируют дополнительным количеством этилацетата (3 · 25 мл), смешанные органические слои высушивают ($MgSO_4$) и выпаривают растворитель, получая 3,8 г (62%) N-карбобензилокси-4,4-этилендитио-L-пролина в виде бледно-желтого вязкого сиропа.

В. 4,4-Этилендитио-L-пролина гидробромид.

N-Карбобензилокси-4,4-этилендитио-L-пролин (3,7 г, 0,11 моль) обрабатывают 20 мл бромистого водорода в уксусной кислоте (30-32%), плотно затыкают и перемешивают магнитной мешалкой. Смешивание затруднено из-за вязкости исходного материала, последний перемешивают насколько это возможно шпателем. При этом начинает выпадать кристаллический продукт. Последующие порции бромистого водорода добавляют в уксусную кислоту через 15 мин (10 мл) и через 25 мин (5 мл) и перемешивание продолжают в целом 35 мин. Для завершения осаждения продукта добавляют эфир (250 мл) и после охлаждения в течение 15 мин отфильтровывают в атмосфере азота материал кремового цвета, промывают эфиром и высушивают в вакууме, получая 2,7 г 4,4-этилендитио-L-пролина гидробромида, т.пл. 240-242°С (разлож.); спекание и потемнение примерно при 200°С; $[\alpha]_D^{26}$ - 40° (с, 0,5% в смеси 1:1 хлороформ - метанол).

Г. [7(S), 8S]-7-[3-(Ацетилтио)-2-метил-1-оксопропил]-7-аза-1,4-дитиоспиро-(4,4)нонан-8-карбоновая кислота.

Перемешиваемый раствор 2,6 г (0,0091 моль) 4,4-этилендитио-L-пролин, гидробромида в 25 мл воды охлаждают до 5°С и доводят до pH 8,2 путем добавления 25%-ного раствора карбоната натрия (вес/объем). При непрерывном перемешивании и охлаждении добавляют по порциям раствор 1,9 г (0,01 моль) D-3-ацетилтио-2-метилпропионилхлорида в 2,5 мл эфира, при этом поддерживали pH 7,5-8,2 посредством добавления по каплям 25%-ного раствора карбоната натрия. Когда значение pH стабилизируется при 8,2-8,5 (примерно через 15 мин), перемешивание и охлаждение продолжают еще в течение 1 ч. Затем раствор промывают 25 мл этилацетата (промывки выливают), расслаивают с 25 мл этилацетата, охлаждают, перемешивают, осторожно подкисляют 1:1 соляной кислотой до pH 2,0, насыщают хлористым натрием и разделяют слои. Водную фазу экстрагируют дополнительным количеством этилацетата (3 · 25 мл), смешанные органические слои высушивают ($MgSO_4$) и растворитель выпаривают до конца при 0,2 мл, получая 2,6 г сиропообразного продукта, который начинает кристаллизоваться. Последний обрабатывают в 30 мл этилацетата 1,5 г дициклогексиламина, получая 3,0 г бесцветной соли дициклогексиламина, т.пл. 176-178°С (затверд. 170°С), $[\alpha]_D^{26}$ - 55° (с, 1% в этаноле). Этот материал размельчают в ступе под 15 мл ацетонитрила, охлаждают в течение 1 ч, отфильтровывают, промывают 5 мл холодного ацетонитрила и эфи-

ром и высушивают, получая 2,9 г дициклогексиламиновой соли, т.пл. 177-179°С (затверд. 172°С), $[\alpha]_D^{26}$ - 56° (с, 1% в этаноле).

Элементный анализ.

Найдено,%: С 56,21; Н 8,18; N 5,05; S 18,00.

$C_{13}H_{19}NO_4S \cdot C_{12}H_{23}N$

Вычислено,%: С 56,56; Н 7,98; N 5,28; S 18,12.

Для превращения указанной дициклогексиламиновой соли в свободную кислоту суспензируют 2,8 г этой соли в 30 мл этилацетата, охлаждают и обрабатывают 30 мл 10%-ного раствора бисульфата калия, получая два прозрачных слоя. После разделения водную фазу экстрагируют этилацетатом (3 × 30 мл), смешанные органические соли высушивают ($MgSO_4$) и выпаривают растворитель до конца при 0,1-0,2 мм и 45°С, получая 2,0 г (63%) бесцветного твердого вещества, [7(S), 8S]-7-[3-(ацетилтио)-2-метил-1-оксопропил]-7-аза-1,4-дитиоспиро-(4,4)нонан-8-карбоновой кислоты, т.пл. 125-126°С (затверд. 122 С) $[\alpha]_D^{26}$ - 101° (с, 1% в этаноле).

Пример 10. [7(S), 8S]-7-(3-Меркапто-2-метил-1-оксопропил)-7-аза-1,4-дитиоспиро-(4,4)нонан-8-карбоновая кислота.

Аргон пропускают через холодный раствор 3,5 мл концентрированного аммиака в 8,5 мл воды в течение 15 мин. Последний раствор затем добавляют при охлаждении и в атмосфере аргона к 1,9 г (0,0054 моль) [7(S), 8S]-7-[3-(ацетилтио)-2-метил-1-оксопропил]-7-аза-1,4-дитиоспиро-(4,4)-нонан-8-карбоновой кислоты и смесь перемешивают в ледяной бане до получения раствора. Перемешивание в атмосфере аргона продолжают при комнатной температуре еще в течение 2 ч, затем раствор экстрагируют 15 мл этилацетата в атмосфере аргона. Водный слой охлаждают, перемешивают, расслаивают с 15 мл этилацетата и подкисляют по порциям примерно 6,5 мл раствора 1:1 соляной кислоты. Слои разделяют и водную фазу экстрагируют дополнительным количеством этилацетата (3 × 15 мл), смешанные ацетатные слои высушивают ($MgSO_4$) и растворитель выпаривают, получая стеклоподобный остаток, который затвердевает при натирании под эфиром. Повторяют выпаривание и бесцветный продукт суспензируют в 30 мл гексана, отфильтровывают и высушивают под вакуумом, получая 1,4 г (84%) [7 (S), 8S]-7-(3-меркапто-2-метил-1-оксопропил)-7-аза-1,4-дитиоспиро-(4,4)нонан-8-карбоновой кислоты, т.пл. 116-118°С (затверд. 105°С), $[\alpha]_D^{26}$ - 44°(с, 1% в этаноле).

Элементный анализ.

Найдено,%: С 42,70; Н 5,71; N 4,45; S 31,16; SH 100%.

$C_{11}H_{17}NO_3S_3$

Вычислено,%: С 42,97; Н 5,57; N 4,56; S 31,29; SH 100%.

Пример 11. (8S)-7- 3-(Ацетилтио)-2-трифторометил-1-оксопропил]-1,4-диокса-7-азаспиро-(4,4)нонан-8-карбоновая кислота изомеры А и Б.

А. D,L-3-(Ацетилтио)-2-трифторометилпропионовая кислота.

1-Трифторометилкарриловую кислоту (10 г, 0,071 моль) охлаждают в ледосолевой бане, перемешивают и обрабатывают по порциям 5,7 мл (0,075 моль) 97%-ной тиолуксусной кислоты. После добавления желтую жидкость перемешивают на холоде в течение 1 ч, оставляют нагреваться до комнатной температуры и перегоняют, получая 14 г (0,1%) D,L-3-(ацетилтио)-2-трифторметилпропионовой кислоты в виде светло-желтого масла, т.кип. 149-153°С/13 мм, материал затвердевает при выдерживании на холоде.

Б. D,L-3-(Ацетилтио)-2-трифторометилпропионилхлорид.

D,L-3-(Ацетилтио)-2-трифторметилпропионовую кислоту (7 г, 0,032 моль) обрабатывают 18 мл (0,25%) дважды перегнанного хлористого тионила и смесь нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. После удаления избытка хлористого тионила на роторном испарителе остаток перегоняют, получая 6,8 г D,L-3-(ацетилтио)-2-трифторометилпропионилхлорида в виде бледно-желтого масла, т.кип. 80-82°С/16 мм.

В. (8S)-7-[3-(Ацетилтио)-2-трифторометил-1-оксипропил -1,4-диокса-7-азаспиро-(4,4)нонан-8-карбоновая кислота (изомеры А и В).

4,4-Этилендиокси-L-пролин (2,4 г, 0,014 моль) D,L-3-(ацетилтио)-2-

трифторометилпропионилхлорида в 40 мл воды в присутствии карбоната натрия по примеру 1Д, получая 4,5 г почти бесцветного твердого продукта, т.пл. 126-145°С (затверд. 115°С), $[\alpha]_D^{25}$ - 34° (с, 1% в этаноле).

Смесь диастереоизомеров (4,2 г) суспензируют в 45 мл эфира, перемешивают в течение 2 ч, охлаждают в течение 20 мин и отфильтровывают нерастворившееся твердое вещество, промывают холодным эфиром и высушивают на воздухе, получая 2,7 г продукта, т.пл. 166-172°С (затверд. 140°С), $[\alpha]_D^{25}$ - 62° (с, 1% в этаноле). Затем материал измельчают в ступке под 25 мл эфира, отфильтровывают через 15 мин, промывают некоторым количеством эфира и снова высушивают на воздухе, получая 2,1 г продукта, т.пл. 172-177°С (затверд. 143°С). В результате кристаллизации из 11 мл кипящего изопропанола и охлаждения в течение ночи получают 1,55 г бесцветной (8S)-7-[3-(ацетилтио)-2-трифторометил-1-оксопропил]-1,4-диокса-7-азаспиро-(4,4)нонан-8-карбоновой кислоты, изомера А, т.пл. 192-194°С (затверд. 183°С), $[\alpha]_D^{25}$ - 32° (с, 1% в этаноле). Образец перекристаллизовывают из изопропанола, т.пл. 193-195°С (затверд. 184°С), $[\alpha]_D^{25}$ - 134° (с, 1% в этаноле).

Изомер В получают посредством смешивания эфирного и изопропанольного фильтратов и удаления растворителей под пониженным давлением, при этом получают 2,2 г бледно-желтого твердого вещества, т.пл. 108-109°С (затверд. 95°С), $[\alpha]_D^{25}$ +30° (с, 1% этанола). Этот материал очищают кристаллизацией из 6 мл изопропанола, получая 1,2 г почти бесцветного твердого вещества, т.пл. 153-155°С (затверд. 130°С), $[\alpha]_D^{25}$ +40° (с, 1% в этаноле). После кристаллизации из 4 мл этилацетата - 6 мл гексана получают 1,1 г (8S)-7-[3-(ацетилтио)-2-трифторометил-1-оксопропил]-1,4-диокса-7-азаспиро-(4,4)нонан-8-карбоновой кислоты, изомера В, т.пл. 153-155°С (затверд. 141°С), $[\alpha]_D^{25}$ +41° (с, 1% в этаноле).

Пример 12. (8S)-7-(3-Меркапто-2-трифторометил-1-оксопропил)-1,4-диокса-7-азаспиро-(4,4)нонан-8-карбоновая кислота, (изомер А).

Изомер А, полученный в примере (1,45 г, 0,0039 моль), гидролизуют с помощью 2,5 мл концентрированного аммиака в 6 мл воды в течение 1 ч по примеру 2, получая 1,25 г (97%) бесцветной (8S)-7-(3-меркапто-2-трифторометил-1-оксопропил)-1,4-диокса-7-азаспиро-(4,4)нонан-8-карбоновой кислоты, изомера А, в виде стеклообразного продукта, $[\alpha]_D^{25}$ -61° (с, 1% в этаноле).

Тонкослойная хроматография: R_f = 0,40 (95:5:5 хлористый метилен-метанол-уксусная кислота, зрительно, реагент SH, PMA и тепло).

Элементный анализ.

Найдено,%: С 40,10; Н 4,43, N 4,51; S 9,63; F 17,10.

$C_{11}H_{14}F_3NO_5S$

Вычислено,%: С 40,12; Н 4,28; N 4,25, S 9,74; F 17,31.

Указанную кислоту растворяют в этилацетате и обрабатывают 1-адамантанамином, получая соль 1-адамантанамина, т.пл. 213-215°С (разлож.), $[\alpha]_D^{25}$ -47° (с, 1% в метаноле).

Пример 13. (8S)-7-(3-Меркапто-2-трифторометил-1-оксопропил)-1,4-диокса-7-азаспиро-(4,4)нонан-8-карбоновая кислота (изомер В).

Изомер В, полученный в примере 1Ф (1,05 г, 0,0028 моль) гидролизуют 2 мл концентрированного аммиака в 5 мл воды по примеру 2, получая 0,9 г (97%) (8S)-7-(3-меркапто-2-трифторометил-1-оксопропил)-1,4-диокса-7-азаспиро-(4,4)нонан-8-карбоновой кислоты, изомера В, в виде бледно-желтого вязкого сиропа, $[\alpha]_D^{25}$ - 16° (с, 1% в этаноле). Материал охватывается в воскообразное твердое вещество, т.пл. 61-64°С (затверд. 55°С).

Элементный анализ.

Найдено,%: С 39,60; Н 4,28, N 4,26; S 9,62; F 16,89.

$C_{11}H_{14}F_3NO_5S \cdot 0,25\ H_2O$

Вычислено,%: С 39,58; Н 4,38; N 4,20; S 9,61; F 17,01.

Пример 14. [7(S),8S]-7-(3-меркапто-2-метил-1-оксопропил)-1,4-диокса-7-азаспиро-(4,4)нонан-2-метилкарбоновая кислота.

А. N-Карбобензилокси-4,4-(1-метилэтилендиокси)-L-пролин, метиловый сложный эфир.

Перемешиваемую соль 8 г (0,025 моль) N-карбобензилокси-4,4-диметокси-L-пролин, метилового

ожного эфира из примера 3А, 2,4 г (0,032 моль) 1,2-пропандиола, 0,4 г моногидрата п-толуолсульфокислоты и 400 мл толуола нагревают до температуры флегмы (110-112°С). Скорость возврата флегмы регулируют таким образом, чтобы растворитель медленно отгонялся с помощью трубки Дин-Старка в градуированный цилиндр. После собирания 80 мл растворителя в реакционную колбу через дополнительную воронку добавляют такой же объем свежего растворителя. Эту процедуру удаления и замены 80 мл растворителя повторяют четыре раза в течение полного времени кипячения под флегмой (1,25 ч).

После выстаивания в течение ночи смесь промывают водой (2 · 100 мл), смешанные промывки экстрагируют 100 мл толуола, смешанные органические слои высушивают ($MgSO_4$) и растворитель выпаривают на роторном испарителе до конца при 0,2 мм, получая 8,2 г (99%) N-карбобензилокси-4,4-(1-метилендиокси)-L-пролин, метилового сложного эфира в виде желтого вязкого масла.

Б. N-Карбобензилокси-4,4-(1-метилэтилендиокси)-L-пролин.

Неочищенный метиловый сложный эфир, полученный из части А (8,2 г, 0,025 моль) растворяют в 80 мл метанола, обрабатывают по каплям при температуре от -1 до 4°С 18 мл (0,026 моль) 2 N раствора гидрата окиси натрия, выдерживают при 0°С в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение ночи. После удаления примерно половины растворителя на роторном испарителе раствор разбавляют 150 мл воды, промывают 100 мл эфира (промывки выливают), подкисляют при охлаждении 6,3 мл раствора 1:1 соляной кислоты до pH 2 и экстрагируют этилацетатом (4 · 75 мл). Смешанные экстракты промывают 50 мл насыщенного хлористого натрия, высушивают ($MgSO_4$) и выпаривают растворитель, получая 8 г красно-оранжевого вязкого масла. Это масло растворяют в 50 мл ацетонитрила, нагревают, перемешивают и обрабатывают 3,8 г 1-адамантанамина. Твердая соль быстро отделяется. После охлаждения в течение ночи материал отфильтровывают, промывают холодным ацетонитрилом и эфиром и высушивают под вакуумом, получая 10,3 г неочищенной соли адамантанамина, т.пл. 202-204°С (разлож.) $[\alpha]_D^{26}$ -13° (с, 1% в метаноле). После растирания с 50 мл кипящего ацетонитрила и охлаждения получают бледно-коричневую твердую соль весом 9,4 г, т.пл. 202-204°С (разлож.), $[\alpha]_D^{25}$ -13° (с, 1% в метаноле).

Указанную соль адамантамина суспензируют в 40 мл этилацетата, перемешивают и обрабатывают 1 N раствором соляной кислоты. Когда образуются два прозрачных слоя, их разделяют и водную фазу экстрагируют дополнительным количеством этилацетата (3 · 40 мл), смешанные органические слои высушивают ($MgSO_4$) и растворитель выпаривают до конца при 0,2 мм и 40°С, получая 5,8 г (72%) N-карбобензилокси-4,4-(1-метилэтилендиокси)-L-пролина в виде желто-оранжевого вязкого сиропа.

В. 4,4-(1-Метилэтилендиокси)-L-пролин.

Раствор указанного N-карбобензилокси-4,4-(1-метилэтилендиокси)-L-пролина (5,6 г, 0,017 моль) в 150 мл смеси 2:1 метанол-вода обрабатывают 1,6 г 5%-ного палладиево-угольного катализатора и встряхивают в атмосфере водорода при давлении 3 атм в течение 5 ч. Катализатор отфильтровывают в атмосфере азота, промывают метанолом и смешанные фильтраты выпаривают до конца при 0,1-0,2 мм, получая кристаллический остаток. Последний суспензируют в 200 мл метанола, повторяют выпаривание, получая 3,0 г (94%) бледно-коричневого 4,4-(1-метилэтилендиокси)-L-пролина, т.пл. 219-221°С (разлож.), перед этим постепенно темнеет и спекается, $[\alpha]_D^{25}$ -22°С (с, 1% в смеси 1:1 этанол-вода).

Г. [7(S), 8S]-7-[3-(Ацетилтио-2-метилоксопропил]-1,4-диокса-7-азаспиро-(4,4)нонан-2-метил-8-карбоновая кислота.

4,4-(1-Метилэтилендиокси)-L-пролин (2,8 г, 0,015 моль) подвергают реакции с 3,0 г (0,017 моль) хлористого D-3-ацетилтио-2-метилпропионила в 40 мл воды по примеру 1Д, получая 5,0 г вязкого желтого продукта. Последний обрабатывают 2,8 г дициклогексиламина в 45 мл этилацетата, получая 4,2 г почти бесцветной дициклогексиламиновой соли [7(S),8S]-7-3-(ацетилтио)-2-метил-

-1-оксопропил]-1,4-диокса-7-азаспиро-(4,4)нонан-2-метил-8-карбоновой кислоты, т.пл. 170-172°С (затверд. 168°С), $[\alpha]_D^{25}$ -58° (с, 1% в этаноле). После кристаллизации из 12 мл ацетонитрила получают бесцветную твердую соль весом 3,85 г (51%), т.пл. 170-172°С (затверд. 168°С), $[\alpha]_D^{25}$ -57° (с, 1% в этаноле).

Элементарный анализ.

Найдено,%: С 60,93; Н 8,72; N 5,43; S 6,35.

$C_{14}H_{21}NO_6S \cdot C_{12}H_{23}N$.

Вычислено,%: С 60,90; Н 8,65; N 5,46; S 6,26.

Соль дициклогексиламина превращают в свободную кислоту, суспензируя 3,8 г соли в этилацетате и обрабатывая 45 мл 10%-ного раствора бисульфата калия, перемешивая смесь до тех пор, пока не получают два слоя. После разделения водную фазу экстрагируют этилацетатом (4·40 мл), органические слои смешивают, высушивают ($MgSO_4$) и растворитель выпаривают, получая 2,5 г (51%) бесцветной твердой [7(S), 8S]-7- 2-(анетилтио)-2-метил-1--оксопропил]-1,4-диокса-7-азаспиро--(4,4)нонан-2-метил-8-карбоновой кислоты, т.пл. 65-68°С (затверд. 48°С), $[\alpha]_D^{25}$ -100° (с, 1% в этаноле).

Д. [7(S),8S]-7-(3-Меркапто-2--метил-1-оксопропил-1,4-диокса-7--азаспиро-(4,4)нонан-2-метил-8--карбоновая кислота.

Продукт из части Г гидролизуют концентрированным аммиаком по примеру 2, получая 2,05 г [7(S), 8S]-7-(3-меркапто-2-метил-1-оксопропил)-1,4-диокса-7-азаспиро--(4,4)нонан-2-метил-8-карбоновой кислоты в виде вязкого бесцветного масла, $[\alpha]_D^{25}$ -57° (с, 1% в этаноле).

Пример 15. (S,S,S,S)-7,7--[Дитиобис(2-метил-1-оксо-3,1-пропандиил]-бис-[1,4-диокса-7-азаспиро-(4,4)нонан-8-карбоновая кислота

[7(S), 8S]-7-(3-меркапто-2-метил-1-оксопропил)-1,4-диокса-7--азаспиро-(4,4)нонан-8-карбоновую кислоту (3,0 г, 0,0109 моль) из примера 8 растворяют в 80 мл воды и доводят pH до 6,5 с помощью гидрата окиси натрия. К этому перемешанному раствору добавляют по каплям в целом 11 мл 0,5 М раствора йода в 95% этанола (6,34 г йода/50 мл раствора), при этом поддерживают значение pH 5,5-6,5 с помощью 1 N раствора гидрата окиси натрия. Через 15 мин следы избытка йода удаляют с помощью разбавленного тиосульфата натрия и раствор концентрируют примерно до 50 мл охлаждают и подкисляют 1:1 раствором соляной кислоты. Добавляют хлористый метилен (30 мл) и смесь насыщают хлористым натрием, перемешивают и разделяют слои. Водную фазу экстрагируют дополнительным количеством хлористого метилена (3·20 мл), смешанные органические слои высушивают ($MgSO_4$) и растворитель выпаривают до конца при 0,2 мм. Хрупкий остаток растирают под эфиром и повторяют выпаривание, получая 2,8 г бледно-желтого твердого остатка. Материал повторно растворяют в 50 мл хлористого метилена, промывают водой (3·10 мл), смешанные водные слои снова экстрагируют 20 мл хлористого метилена и высушивают смешанные слои ($MgSO_4$). Выпаривание и растирание с эфиром дает 2,2 г (73%) кремового аморфного твердого вещества (S,S,S,S)--7,7-[дитиобис-(2-метил-1-оксо--3,1-пропандиил)]-бис-[1,4-диокса--7-азаспиро-(4,4)нонан-8-карбоновой кислоты], т.пл. 61-63°С (вспенивание), (затверд. 50°С), $[\alpha]_D^{25}$ -92° (с, 1% в этаноле).

Элементный анализ.

Найдено,%: С 46,52; Н 6,29; N 4,63; S 10,96

$C_{22}H_{32}N_2O_{10}S \cdot H_2O$

Вычислено,%: С 46,63; Н 6,05; N 4,94; S 11,31.

ВНИИПИ Заказ 6793/46 Тираж 409 Подписное

Филиал ППП "Патент", г.Ужгород, ул.Проектная, 4