

А. Ю. Ершов^{1*}, Д. Г. Наследов¹,
И. В. Лагода², В. В. Шаманин¹

СИНТЕЗ 2-ЗАМЕЩЁННЫХ (2*R*,4*R*)-3-(3-МЕРКАПТОПРОПИОНИЛ)- ТИАЗОЛИДИН-4-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Природная аминокислота L-цистеин, коммерчески доступные альдегиды и хлорангидрид 3-(ацетилсульфанил)пропионовой кислоты были использованы для синтеза 2-замещённых (2*R*,4*R*)-3-(3-меркаптопропионил)тиазолидин-4-карбонových кислот – потенциальных антигипертензивных препаратов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента.

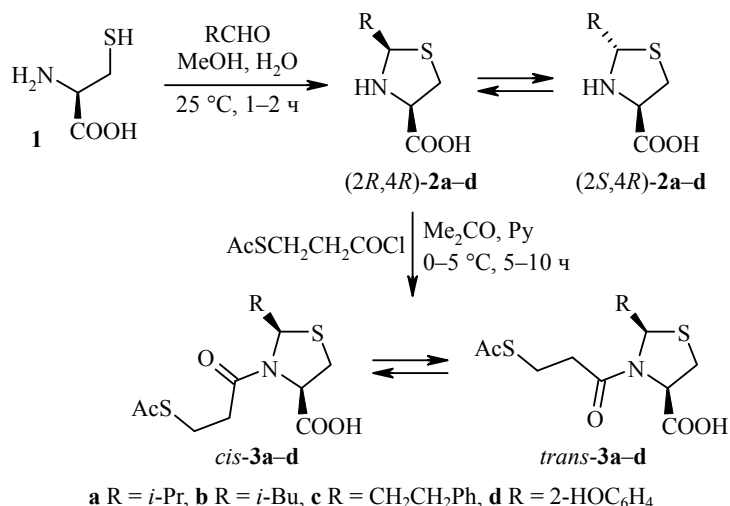
Ключевые слова: альдегиды, 2-замещённые 3-(3-меркаптопропионил)тиазолидин-4-карбонových кислоты, L-цистеин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Развитие большинства заболеваний, связанных с повышением артериального давления, вызвано в основном нарушением работы ренин–ангиотензин–альдостероновой системы с участием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). В этой связи эффективными препаратами для лечения гипертензии являются ингибиторы АПФ [1–3]. Первым среди таких препаратов был каптоприл – (S)-1-(3-меркапто-2-метил-1-оксопропил)-L-пролин [4]. Дальнейшие поиски новых ингибиторов АПФ были направлены на замену природной аминокислоты L-пролина в молекуле каптоприла на синтетические аминокислоты гетероциклического ряда. В ряду производных тиазолидина пример ингибирующей активности по отношению к АПФ известен для разработанного фирмой "Сантэн Фармацевтикал Ко" (Япония) антигипертензивного препарата фентиаприла – (2*R*,4*R*)-2-(2-гидроксифенил)-3-(3-меркаптопропионил)тиазолидин-4-карбонových кислоты [5–7]. Между тем примеры ингибирующей активности АПФ для производных тиазолидин-4-карбонových кислот, содержащих алкильный заместитель в положении 2 тиазолинового цикла, ограничиваются лишь двумя соединениями с 2-циклогексильной и 2-бензильной группами [5, 6].

Производные 2-замещённых тиазолидин-4-карбонových кислот, помимо разработки новых антигипертензивных лекарств [7–9], находят применение также в качестве ключевых интермедиатов в пептидном синтезе [10], получении микрокапсулированных липосомальных [11], противовирусных [12] и иммуностимулирующих [13] биопрепаратов.

Целью данной работы является синтез новых производных 2-алкил-тиазолидин-4-карбонových кислот для последующего поиска доступных в синтетическом отношении ингибиторов АПФ.

2-Замещённые тиазолидин-4-карбонových кислоты легко образуются при взаимодействии природной аминокислоты L-цистеина с алифатическими или ароматическими альдегидами [5–17]. Данная реакция приводит к образованию смеси (2*R*,4*R*)- и (2*S*,4*R*)-диастереомеров, а последующее *N*-ацилирование этой смеси, как было показано в работах [15–17], проходит стереоселективно с преимущественным образованием стереомера, имеющего пространственное строение (2*R*,4*R*).



В настоящей работе мы исследовали взаимодействие L-цистеина с изомаляным, изовалериановым, гидрокоричным и салициловым альдегидами. Реакции проходят в водно-метанольном растворе при комнатной температуре и приводят к образованию соответствующих 2-алкилтиазолидин-4-карбоновых кислот **2a-d** с выходами 65–85%.

1,3-Тиазолидиновое строение соединений **2a-d** не вызывает сомнений, о чём можно судить по появлению в спектрах ЯМР ¹H типичной АВХ-системы, обусловленной диастереотопией протонов группы 5-СН₂, а также сигнала протона 2-СН соответствующей мультиплетности при 4.22–4.61 м. д. для 2-алкилпроизводных **2a-c** и при 5.65–5.85 м. д. для 2-арилпроизводного **2d**. В спектрах ЯМР ¹³C сигнал *sp*³-гибридного атома С-2 наблюдается в области 65.7–78.1 м. д. Для всех полученных соединений **2a-d** в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C фиксируются два набора резонансных сигналов в близких соотношениях, отвечающих (2*R,4R*)- и (2*S,4R*)-стереоизомерным формам.

Выбор между стереоизомерными формами соединений **2a-d** базируется на ранее установленных критериях и закономерностях, основанных на использовании метода спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, а также данных рентгеноструктурного анализа [14–17]. Исходя из сопоставления спектров ЯМР ¹H и ¹³C соединений **2a-d** с аналогичными спектральными характеристиками соединений, полученных в работах [14, 15, 17], основному стереоизомеру была приписана пространственная конфигурация (2*R,4R*). В спектрах ЯМР ¹H для этого стереоизомера наблюдается большее значение КССВ протонов 5-СН_AН_B и 4-СН_X ($J_{AX} + J_{BX} = 16$ Гц), а также заметное сильнополюное смещение сигналов протонов 5-СН, 4-СН и 2-СН по сравнению с аналогичными сигналами и КССВ стереоизомера, имеющего пространственное строение (2*S,4R*) ($J_{AX} + J_{BX} = 12$ Гц).

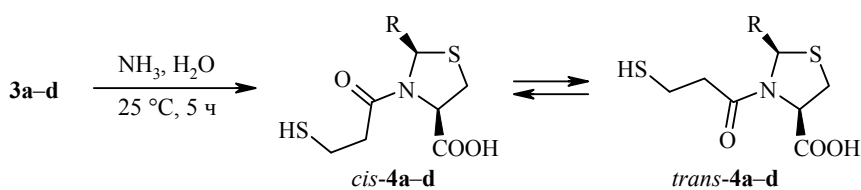
Ацилирование соединений **2a-d** хлорангидридом 3-(ацетилсульфанил)-пропионой кислоты проходит в ацетоне в присутствии эквивалентного количества пиридина при 0–5 °С и завершается через 5–10 ч образованием соответствующих 3-(3-ацетилтиопропионил)-1,3-тиазолидин-4-карбоновых кислот **3a-d** с выходами 60–75%.

Все продукты ацилирования **3a-d** имеют единственную (2*R,4R*)-конфигурацию заместителей тиазолидинового цикла; в их растворах в ДМСО-*d*₆,

судя по данным спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , фиксируется образование двух пространственных *цис, транс*-конформеров, обусловленных эффектом заторможенного амидного вращения относительно связи C–N в примерном соотношении 3:2. Это подтверждается коалесценцией удвоенных сигналов при высокотемпературной записи спектров ЯМР ^1H соединений **3a–d** в ДМСО- d_6 . Исходя из сопоставления спектров ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **3a–d** и их близких структурных аналогов [15, 17–19], основному изомеру 2-алкилтиазолидин-4-карбоновых кислот **3a–c** была приписана *транс*-конформация. В спектрах ЯМР ^1H для этого изомера наблюдается слабopольное смещение сигналов протонов 4-CH и 2-CH по сравнению с аналогичными сигналами минорного изомера, имеющего *цис*-конформационное построение.

Положение конформационного равновесия определяется природой используемого растворителя, при этом переход от CDCl_3 к полярным растворителям, как показывают данные, относящиеся к соединению **3a** – производному изомаляного альдегида, увеличивает стабильность более полярного *цис*-конформера (таблица). Переход от соединений **3a–c** к соединению **3d**, содержащему арильный заместитель в положении 2 тиазолидинового цикла, приводит к изменению конформационного равновесия, в котором превалирующим в растворе в ДМСО- d_6 становится *цис*-изомер.

Снятие *S*-ацетильной защиты соединений **3a–d** проходит в аммиачном растворе в течение нескольких часов при комнатной температуре и приводит к образованию 2-замещённых (2*R*,4*R*)-3-(3-меркаптопропионил)тиазолидин-4-карбоновых кислот **4a–d** с выходами 50–75%. В спектрах ЯМР ^1H соединений **4a–d** в ДМСО- d_6 наблюдается появление триплетного сигнала протона SH при 2.24–2.34 м. д. Так же как и в случае соединений **3a–d**, для растворов соединений **4a–d** наблюдается образование пары *цис, транс*-конформеров, обусловленное эффектом заторможенного амидного вращения. Примечательно, что соединение **4d** по своим физико-химическим, оптическим и спектральным характеристикам оказалось тождественным известному в литературе соединению [5, 6, 15], имеющему по данным рентгеноструктурного анализа (2*R*,4*R*)-конфигурационное строение [15].



a R = *i*-Pr, b R = *i*-Bu, c R = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, d R = 2- $\text{HO-C}_6\text{H}_4$

**Конформационный состав соединения 3a
в различных растворителях (48 ч после растворения)**

Растворитель	<i>транс</i> -Конформер, %	<i>цис</i> -Конформер, %
CDCl_3	86	14
Пиридин- d_5	80	20
ДМФА- d_7	69	31
ДМСО- d_6	66	34

Таким образом, на основе природной аминокислоты L-цистеина, коммерчески доступных альдегидов и хлорангидрида 3-(ацетилсульфанил)пропионовой кислоты разработан трёхстадийный стереоселективный метод синтеза неизвестных 2-замещённых (2*R*,4*R*)-3-(3-меркаптопропионил)-тиазолидин-4-карбоновых кислот – объектов для исследования в качестве антигипертензивных препаратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker AV-400 (400 и 100 МГц соответственно) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ГМДС (0.05 м. д.). Элементный анализ выполнен на анализаторе Hewlett-Packard CHN-Analyzer 185B. Температуры плавления определены на приборе М-560 в ручном режиме. Удельное оптическое вращение определено на поляриметре П-161М при длине волны 589 нм. Контроль за протеканием реакций и чистотой полученных соединений осуществлён методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе $\text{PhH-Me}_2\text{CO}$, 1:1. Хлорангидрид 3-(ацетилсульфанил)пропионовой кислоты получен по известной методике [20].

Получение смеси 2-замещённых (2*R*,4*R*)- и (2*S*,4*R*)-тиазолидин-4-карбоновых кислот 2а–д (общая методика). Смесь 1.21 г (10 ммоль) L-цистеина и 11 ммоль альдегида в 50 мл MeOH и 10 мл H_2O выдерживают при 25 °С в течение 1–2 ч. После удаления растворителя выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают Et_2O , сушат и перекристаллизовывают из смеси $\text{EtOH-H}_2\text{O}$, 2:1. Далее для удобства написания эта смесь диастереомеров будет обозначаться как (2*RS*,4*R*).

(2*RS*,4*R*)-2-Изопропилтиазолидин-4-карбоновая кислота (2а). Выход 1.14 г (65%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 184–186 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): (2*R*,4*R*)-изомер (52%): 0.91 (1.56H, д, *J* = 6.7) и 0.95 (1.56H, д, *J* = 6.7, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.87–2.04 (0.52H, м, CHMe_2); 2.70 (0.52H, д, д, $J_{\text{AB}} = 10.0$, $J_{\text{AX}} = 9.1$) и 3.03 (0.52H, д, д, $J_{\text{AB}} = 10.0$, $J_{\text{BX}} = 7.0$, 5- CH_2); 3.70 (0.52H, д, д, $J_{\text{AX}} = 9.1$, $J_{\text{BX}} = 7.0$, 4- CH); 4.22 (0.52H, д, *J* = 7.7, 2- CH); (2*S*,4*R*)-изомер (48%): 0.96 (1.44H, д, *J* = 6.7) и 1.01 (1.44H, д, *J* = 6.7, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.70–1.81 (0.48H, м, CHMe_2); 2.90 (0.48H, д, д, $J_{\text{AB}} = 10.0$, $J_{\text{AX}} = 5.4$) и 3.17 (0.48H, д, д, $J_{\text{AB}} = 10.0$, $J_{\text{BX}} = 6.7$, 5- CH_2); 4.03 (0.48H, д, д, $J_{\text{AX}} = 5.4$, $J_{\text{BX}} = 6.7$, 4- CH); 4.34 (0.48H, д, *J* = 8.0, 2- CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: (2*R*,4*R*)-изомер: 20.6 (CH_3); 20.9 (CH_3); 33.1 (CH); 36.8 (C-5); 65.4 (C-4); 78.1 (C-2); 172.5 (COOH); (2*S*,4*R*)-изомер: 20.1 (CH_3); 20.8 (CH_3); 34.2 (CH); 36.7 (C-5); 64.5 (C-4); 77.2 (C-2); 173.0 (COOH). Найдено, %: С 48.06; Н 7.40; N 8.07. $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 47.98; Н 7.48; N 7.99.

(2*RS*,4*R*)-2-Изобутилтиазолидин-4-карбоновая кислота (2б). Выход 1.32 г (70%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 165–167 °С (т. пл. 163–165 °С [21]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): (2*R*,4*R*)-изомер (60%): 0.89 (3.6H, д, *J* = 6.4, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.63–1.67 (1.2H, м, CH_2CHMe_2); 1.77–1.82 (0.6H, м, CHMe_2); 2.75 (0.6H, д, д, $J_{\text{AB}} = 10.0$, $J_{\text{AX}} = 9.0$) и 3.19 (0.6H, д, д, $J_{\text{AB}} = 10.0$, $J_{\text{BX}} = 7.0$, 5- CH_2); 3.70 (0.6H, д, д, $J_{\text{AX}} = 9.0$, $J_{\text{BX}} = 7.0$, 4- CH); 4.46 (0.6H, т, *J* = 7.0, 2- CH); (2*S*,4*R*)-изомер (40%): 0.90 (2.4H, д, *J* = 6.4, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.63–1.67 (0.8H, м, CH_2CHMe_2); 1.74–1.78 (0.4H, м, CHMe_2); 2.94 (0.4H, д, д, $J_{\text{AB}} = 10.3$, $J_{\text{AX}} = 5.0$) и 3.08 (0.4H, д, д, $J_{\text{AB}} = 10.3$, $J_{\text{BX}} = 7.0$, 5- CH_2); 4.08 (0.4H, д, д, $J_{\text{AX}} = 5.0$, $J_{\text{BX}} = 7.0$, 4- CH); 4.61 (0.4H, т, *J* = 7.2, 2- CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: (2*R*,4*R*)-изомер: 22.3 (2 CH_3); 27.1 (CH); 37.2 (C-5); 44.0 (CH_2); 65.3 (C-4); 69.6 (C-2); 172.0 (COOH); (2*S*,4*R*)-изомер: 22.3 (2 CH_3); 26.8 (CH); 36.8 (C-5); 45.6 (CH_2); 64.2 (C-4); 68.8 (C-2); 173.5 (COOH). Найдено, %: С 50.81; Н 8.06; N 7.39. $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 50.77; Н 7.99; N 7.40.

(2*RS*,4*R*)-2-(2-Фенилэтил)тиазолидин-4-карбоновая кислота (2с). Выход 2.02 г (85%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 173–175 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): (2*R*,4*R*)-изомер (50%): 2.18–2.23 (1.0H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 2.65–2.69 (1.0H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 2.79 (0.5H, д, д, $J_{\text{AB}} = 10.0$, $J_{\text{AX}} = 9.1$) и 3.19 (0.5H, д, д, $J_{\text{AB}} = 10.0$, $J_{\text{BX}} = 7.0$, 5- CH_2);

3.71 (0.5H, д. д, $J_{AX} = 9.1$, $J_{BX} = 7.0$, 4-CH); 4.37 (0.5H, т, $J = 6.7$, 2-CH); 7.27–7.38 (2.5H, м, Н Ph); (2*S*,4*R*)-изомер (5%): 2.17–2.21 (1.0H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 2.65–2.69 (1.0H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 2.93 (0.5H, д. д, $J_{AB} = 10.1$, $J_{AX} = 5.4$) и 3.19 (0.5H, д. д, $J_{AB} = 10.1$, $J_{BX} = 7.0$, 5-CH₂); 4.09 (0.5H, д. д, $J_{AX} = 5.4$, $J_{BX} = 7.0$, 4-CH); 4.54 (0.5H, т, $J = 6.7$, 2-CH); 7.27–7.38 (2.5H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: (2*R*,4*R*)-изомер: 33.5 (CH₂); 37.1 (C-5); 38.8 (CH₂); 65.4 (C-4); 70.5 (C-2); 125.9, 128.4, 128.6, 141.4 (C Ph); 172.4 (COOH); (2*S*,4*R*)-изомер: 33.7 (CH₂); 36.9 (C-5); 38.7 (CH₂); 64.2 (C-4); 69.7 (C-2); 126.0, 128.3, 128.5, 141.3 (C Ph); 172.9 (COOH). Найдено, %: С 60.67; Н 6.44; N 5.83. C₁₂H₁₅NO₂S. Вычислено, %: С 60.73; Н 6.37; N 5.90.

(2*R*,4*R*)-2-(2-Гидроксифенил)гиазолидин-4-карбоновая кислота (2d). Выход 1.91 г (85%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 172–174 °С (т. пл. 173–175 °С [22]). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): (2*R*,4*R*)-изомер (45%): 2.97 (0.45H, д. д, $J_{AB} = 10.0$, $J_{AX} = 9.0$) и 3.34 (0.45H, д. д, $J_{AB} = 10.0$, $J_{BX} = 7.0$, 5-CH₂); 3.83 (0.45H, д. д, $J_{AX} = 9.0$, $J_{BX} = 7.0$, 4-CH); 5.65 (0.45H, с, 2-CH); 6.75–7.36 (1.80H, м, Н Ar); (2*S*,4*R*)-изомер (55%): 3.02 (0.55H, д. д, $J_{AB} = 10.0$, $J_{AX} = 5.5$) и 3.21 (0.55H, д. д, $J_{AB} = 10.0$, $J_{BX} = 6.5$, 5-CH₂); 4.21 (0.55H, д. д, $J_{AX} = 5.5$, $J_{BX} = 6.5$, 4-CH); 5.85 (0.55H, с, 2-CH); 6.75–7.36 (2.20H, м, Н Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: (2*R*,4*R*)-изомер: 38.3 (C-5); 65.4 (C-4); 67.8 (C-2); 115.8, 119.1, 124.3, 127.7, 128.0, 155.3 (C Ar); 172.6 (COOH); (2*S*,4*R*)-изомер: 37.2 (C-5); 64.9 (C-4); 65.7 (C-2); 115.2, 118.9, 126.2, 128.2, 129.1, 154.7 (C Ar); 173.1 (COOH). Найдено, %: С 53.26; Н 5.01; N 6.15. C₁₀H₁₁NO₃S. Вычислено, %: С 53.32; Н 4.92; N 6.22.

Получение 2-замещённых (2*R*,4*R*)-3-(3-ацетилсульфанил)пропионилгиазолидин-4-карбоновых кислот 3a–d (общая методика). К раствору 10 моль соединения **2a–d** в смеси 30 мл ацетона и 1 мл пиридина при температуре 0–5 °С добавляют 1.82 г (11 ммоль) хлорангидрида 3-(ацетилсульфанил)пропионовой кислоты и выдерживают в течение 5–10 ч. После удаления растворителя при пониженном давлении добавляют 30 мл H₂O и нейтрализуют смесь 0.1 М раствором HCl. Смесь экстрагируют EtOAc, сушат над Na₂SO₄, растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток пересаждают или кристаллизуют добавлением смеси Et₂O–гексан, 4:1.

(2*R*,4*R*)-3-(3-Ацетилсульфанил)пропионил-2-изопропилгиазолидин-4-карбоновая кислота (3a). Выход 1.83 г (60%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 67–70 °С. $[\alpha]_D^{25} -101.1$ (с 1.25, MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: *цис*-изомер (34%): 0.85 (1.02H, д, $J = 6.5$) и 0.89 (1.02H, д, $J = 6.5$, CH(CH₃)₂); 1.90–1.95 (0.34H, м, CHMe₂); 2.30 (1.02H, с, COCH₃); 2.60–2.77 (0.68H, м, 5-CH₂); 2.97–3.02 (0.68H, м, NCOCH₂); 3.23–3.27 (0.68H, м, CH₂SAc); 4.70 (0.34H, т, $J = 8.8$, 4-CH); 5.13 (0.34H, д, $J = 4.0$, 2-CH); *транс*-изомер (66%): 0.77 (1.98H, д, $J = 6.7$) и 0.81 (1.98H, д, $J = 6.7$, CH(CH₃)₂); 1.90–1.95 (0.66H, м, CHMe₂); 2.29 (1.98H, с, COCH₃); 2.60–2.77 (1.32H, м, 5-CH₂); 2.97–3.02 (1.32H, м, NCOCH₂); 3.23–3.27 (1.32H, м, CH₂SAc); 4.98 (0.66H, д, $J = 8.5$, 4-CH); 5.18 (0.66H, д, $J = 8.6$, 2-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: *цис*-изомер: 20.8 (2CH₃); 24.0 (CH); 30.6 (COCH₃); 32.7 (CH₂); 33.9 (C-5); 35.3 (CH₂); 63.5 (C-4); 70.4 (C-2); 170.5 (NCO); 172.8 (COOH); 195.3 (SCO); *транс*-изомер: 20.0 (2CH₃); 24.3 (CH); 30.5 (COCH₃); 33.7 (CH₂); 34.0 (C-5); 35.3 (CH₂); 63.6 (C-4); 70.3 (C-2); 170.6 (NCO); 171.9 (COOH); 195.6 (SCO). Найдено, %: С 47.24; Н 6.21; N 4.63. C₁₂H₁₉NO₄S₂. Вычислено, %: С 47.19; Н 6.27; N 4.59.

(2*R*,4*R*)-3-(3-Ацетилсульфанил)пропионил-2-изобутилгиазолидин-4-карбоновая кислота (3b). Выход 2.07 г (65%). Бесцветная вязкая жидкость. $[\alpha]_D^{25} -81.0$ (с 1.00, MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: *цис*-изомер (45%): 0.89 (2.70H, д, $J = 6.6$, CH(CH₃)₂); 1.60–1.64 (0.90H, м, CH₂CHMe₂); 1.79–1.84 (0.45H, м, CHMe₂); 2.31 (1.35H, с, COCH₃); 2.59–2.78 (0.90H, м, 5-CH₂); 2.96–3.03 (0.90H, м, NCOCH₂); 3.36–3.39 (0.90H, м, CH₂SAc); 4.64 (0.45H, т, $J = 8.2$, 4-CH); 5.20 (0.45H, т, $J = 10.5$, 2-CH); *транс*-изомер (55%): 0.87 (3.30H, д, $J = 6.6$, CH(CH₃)₂); 1.60–1.64 (1.10H, м, CH₂CHMe₂); 1.79–1.84 (0.55H, м, CHMe₂); 2.32 (1.65H, с, COCH₃); 2.59–2.78 (1.10H, м, 5-CH₂); 2.96–3.03 (1.10H, м, NCOCH₂); 3.34–3.37 (1.10H, м, CH₂SAc); 5.03 (0.55H, т, $J = 5.4$, 4-CH); 5.33 (0.55H, т, $J = 9.6$, 2-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: *цис*-изомер: 23.1 (2CH₃); 25.8 (CH); 30.9 (CH₃); 33.1 (CH₂); 33.7 (CH₂); 34.2 (C-5); 45.4 (CH₂); 61.8 (C-4);

62.8 (C-2); 168.8 (NCO); 172.8 (COOH); 195.4 (SCO); *транс*-изомер: 23.5 (2CH₃); 26.0 (CH); 30.6 (CH₃); 32.8 (CH₂); 34.0 (CH₂); 34.4 (C-5); 44.8 (CH₂); 61.6 (C-4); 62.4 (C-2); 168.6 (NCO); 171.7 (COOH); 195.7 (SCO). Найдено, %: С 48.93; Н 6.57; N 4.45. C₁₃H₂₁NO₄S₂. Вычислено, %: С 48.88; Н 6.63; N 4.38.

(2R,4R)-3-(3-Ацетилсульфанил)пропионил-2-(2-фенилэтил)тиазолидин-4-карбоновая кислота (3c). Выход 2.75 г (75%). Бесцветная вязкая жидкость. $[\alpha]_D^{25} -93.8$ (с 1.01, MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: *цис*-изомер (42%): 1.89–1.91 (0.84H, м, CH₂CH₂Ph); 2.30 (1.26H, с, COCH₃); 2.54–2.74 (0.84H, м, 5-CH₂); 2.78–2.83 (0.84H, м, CH₂CH₂Ph); 2.93–2.98 (0.84H, м, NCOCH₂); 3.29–3.32 (0.84H, м, CH₂SAc); 4.70 (0.42H, т, J = 8.3, 4-CH); 5.14 (0.42H, т, J = 9.5, 2-CH); 7.16–7.28 (2.10H, м, H Ph); *транс*-изомер (58%): 2.02–2.07 (1.16H, м, CH₂CH₂Ph); 2.29 (1.74H, с, COCH₃); 2.54–2.74 (1.16H, м, 5-CH₂); 2.78–2.83 (0.84H, м, CH₂CH₂Ph); 2.95–2.99 (1.16H, м, NCOCH₂); 3.34–3.36 (1.16H, м, CH₂SAc); 4.92 (0.58H, т, J = 5.4, 4-CH); 5.28 (0.58H, т, J = 9.3, 2-CH); 7.19–7.28 (2.75H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: *цис*-изомер: 24.1 (CH₂); 31.1 (CH₃); 32.6 (CH₂); 33.5 (CH₂); 34.0 (C-5); 37.7 (CH₂); 62.4 (C-4); 63.7 (C-2); 126.0, 128.3, 128.4, 140.9 (C Ph); 168.1 (NCO); 171.9 (COOH); 195.5 (SCO); *транс*-изомер: 23.9 (CH₂); 30.5 (CH₃); 32.8 (CH₂); 33.1 (CH₂); 34.2 (C-5); 37.7 (CH₂); 62.4 (C-4); 63.4 (C-2); 125.8, 128.3, 128.4, 141.3 (C Ph); 168.9 (NCO); 172.2 (COOH); 195.5 (SCO). Найдено, %: С 55.49; Н 5.83; N 3.78. C₁₇H₂₁NO₄S₂. Вычислено, %: С 55.56; Н 5.76; N 3.81.

(2R,4R)-3-(3-Ацетилсульфанил)пропионил-2-(2-гидроксифенил)тиазолидин-4-карбоновая кислота (3d). Выход 2.48 г (70%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 99–101 °С. $[\alpha]_D^{25} +62.4$ (с 1.10, MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: *цис*-изомер (70%): 2.29 (2.1H, с, COCH₃); 2.69–2.88 (1.4H, м, 5-CH₂); 2.95–3.01 (1.4H, м, NCOCH₂); 3.37–3.40 (1.4H, м, CH₂SAc); 4.62 (0.7H, д, д, ¹J = 9.0, ²J = 6.4, 4-CH); 6.29 (0.7H, с, 2-CH); 6.77–7.92 (2.8H, м, H Ar); *транс*-изомер (30%): 2.31 (0.9H, с, COCH₃); 2.69–2.88 (0.6H, м, 5-CH₂); 2.95–3.01 (0.6H, м, NCOCH₂); 3.37–3.40 (0.6H, м, CH₂SAc); 4.79 (0.3H, т, J = 6.5, 4-CH); 6.35 (0.3H, с, 2-CH); 6.73–7.77 (1.2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: *цис*-изомер: 30.5 (CH₃); 31.0 (CH₂); 33.6 (C-5); 34.0 (CH₂); 59.9 (C-4); 65.2 (C-2); 115.1, 118.8, 126.2, 127.7, 128.8, 153.9 (C Ar); 169.7 (NCO); 171.5 (COOH); 195.3 (SCO); *транс*-изомер: 30.6 (CH₃); 31.1 (CH₂); 33.5 (C-5); 34.2 (CH₂); 60.2 (C-4); 65.1 (C-2); 114.9, 118.4, 126.7, 127.9, 128.0, 153.9 (C Ar); 170.0 (NCO); 172.3 (COOH); 195.6 (SCO). Найдено, %: С 50.74; Н 4.77; N 3.86. C₁₅H₁₇NO₅S₂. Вычислено, %: С 50.69; Н 4.82; N 3.94.

Получение 2-замещённых (2R,4R)-3-(3-меркаптопропионил)тиазолидин-4-карбоновых кислот 4a–d (общая методика). Раствор 5 ммоль соединения **3a–d** в 10 мл 25% водного аммиака выдерживают при 25 °С в течение 5 ч. После нейтрализации 0.1 М раствором HCl смесь экстрагируют EtOAc, сушат над Na₂SO₄, растворитель удаляют при пониженном давлении, а остаток переосаждают или кристаллизуют добавлением смеси Et₂O–гексан, 2:1.

(2R,4R)-2-Изопропил-3-(3-меркаптопропионил)тиазолидин-4-карбоновая кислота (4a). Выход 0.72 г (55%). Бесцветная вязкая жидкость. $[\alpha]_D^{25} -87.7$ (с 1.20, MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: *цис*-изомер (36%): 0.89 (2.16H, д, J = 6.5, CH(CH₃)₂); 1.91–1.95 (0.36H, м, CHMe₂); 2.34 (0.36H, т, J = 7.5, SH); 2.46–2.76 (1.44H, м, 5-CH₂, NCOCH₂); 2.88–2.91 (0.72H, м, CH₂SH); 4.72 (0.36H, т, J = 8.5, 4-CH); 4.79 (0.36H, д, J = 3.0, 2-CH); *транс*-изомер (64%): 0.81 (3.84H, д, J = 7.0, CH(CH₃)₂); 1.91–1.95 (0.64H, м, CHMe₂); 2.33 (0.64H, т, J = 7.5, SH); 2.46–2.76 (2.56H, м, 5-CH₂, NCOCH₂); 2.88–2.91 (1.28H, м, CH₂SH); 5.03 (0.64H, т, J = 3.5, 4-CH); 5.15 (0.64H, д, J = 5.5, 2-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: *цис*-изомер: 20.8 (2CH₂); 30.6 (CH); 33.0 (CH₂); 33.6 (C-5); 34.9 (CH₂); 63.4 (C-4); 70.5 (C-2); 170.2 (NCO); 172.1 (COOH); *транс*-изомер: 19.9 (2CH₃); 30.6 (CH); 32.7 (CH₂); 33.6 (C-5); 35.1 (CH₂); 63.6 (C-4); 70.2 (C-2); 170.6 (NCO); 171.9 (COOH). Найдено, %: С 45.53; Н 6.60; N 5.24. C₁₀H₁₇NO₃S₂. Вычислено, %: С 45.60; Н 6.51; N 5.32.

(2R,4R)-2-Изобутил-3-(3-меркаптопропионил)тиазолидин-4-карбоновая кислота (4b). Выход 0.70 г (50%). Бесцветная вязкая жидкость. $[\alpha]_D^{25} -84.2$ (с 1.25, MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: *цис*-изомер (43%): 0.86 (2.58H, д, J = 6.5, CH(CH₃)₂);

1.60–1.64 (0.86H, м, CH_2CHMe_2); 1.79–1.85 (0.43H, м, CHMe_2); 2.30 (0.43H, т, $J = 7.0$, SH); 2.43–2.72 (1.72H, м, 5- CH_2 , NCOCH_2); 2.86–2.89 (0.86H, м, CH_2SH); 4.66 (0.43H, т, $J = 8.0$, 4-CH); 5.21 (0.43H, т, $J = 9.5$, 2-CH); *транс*-изомер (57%): 0.88 (3.42H, д, $J = 6.5$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.60–1.64 (1.14H, м, CH_2CHMe_2); 1.80–1.86 (0.57H, м, CHMe_2); 2.33 (0.57H, т, $J = 7.0$, SH); 2.43–2.72 (2.28H, м, 5- CH_2 , NCOCH_2); 2.86–2.89 (1.14H, м, CH_2SH); 4.97 (0.57H, т, $J = 6.5$, 4-CH); 5.21 (0.57H, т, $J = 9.5$, 2-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: *цис*-изомер: 19.6 (2CH_3); 26.1 (CH); 30.8 (CH_2); 32.8 (C-5); 37.6 (CH_2); 45.4 (CH_2); 62.0 (C-4); 62.9 (C-2); 169.5 (NCO); 171.8 (COOH); *транс*-изомер: 19.5 (2CH_3); 25.9 (CH); 31.0 (CH_2); 33.0 (C-5); 38.3 (CH_2); 44.8 (CH_2); 62.3 (C-4); 63.3 (C-2); 169.7 (NCO); 171.8 (COOH). Найдено, %: C 47.56; H 6.98; N 4.97. $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: C 47.63; H 6.90; N 5.05.

(2*R*,4*R*)-3-(3-Меркаптопропионил)-2-(2-фенилэтил)тиазолидин-4-карбоновая кислота (4с). Выход 1.22 г (75%). Бесцветная вязкая жидкость. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -91.9$ (c 1.38, MeOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: *цис*-изомер (47%): 1.98–2.03 (0.94H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 2.28 (0.47H, т, $J = 7.5$, SH); 2.46–2.71 (2.82H, м, 5- CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, NCOCH_2); 2.86–2.89 (0.94H, м, CH_2SH); 4.66 (0.47H, т, $J = 7.5$, 4-CH); 5.19 (0.47H, т, $J = 10.0$, 2-CH); 7.17–7.27 (2.35H, м, H Ph); *транс*-изомер (53%): 2.12–2.16 (1.06H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 2.32 (0.53H, т, $J = 7.5$, SH); 2.46–2.71 (3.18H, м, 5- CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, NCOCH_2); 2.86–2.89 (1.06H, м, CH_2SH); 4.73 (0.53H, т, $J = 8.3$, 4-CH); 5.32 (0.53H, т, $J = 9.0$, 2-CH); 7.17–7.27 (2.65H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: *цис*-изомер: 30.9 (CH_2); 32.6 (CH_2); 32.8 (C-5); 32.9 (CH_2); 36.6 (CH_2); 62.2 (C-4); 63.4 (C-2); 124.1, 128.5, 128.6, 140.7 (C Ph); 169.8 (NCO); 171.8 (COOH); *транс*-изомер: 30.8 (CH_2); 32.3 (CH_2); 32.7 (CH_2); 32.8 (C-5); 36.7 (CH_2); 62.9 (C-4); 64.2 (C-2); 125.9, 128.3, 128.4, 141.1 (C Ph); 170.0 (NCO); 171.7 (COOH). Найдено, %: C 55.42; H 5.94; N 4.25. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: C 55.36; H 5.88; N 4.30.

(2*R*,4*R*)-2-(2-Гидроксифенил)-3-(3-меркаптопропионил)-тиазолидин-4-карбоновая кислота (4d) (фентиаприл, SA-446 [7]). Выход 1.10 г (70%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 144–146 °С (т. пл. 146–148 °С [15]). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +178.5$ (c 1.00, MeOH) ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} +176.8$ (c 1.00, MeOH) [15]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: *цис*-изомер (80%): 2.24 (0.8H, т, $J = 8.0$, SH); 2.58–2.63 (1.6H, м, NCOCH_2); 2.71–2.75 (1.6H, м, CH_2SH); 2.98 (0.8H, д, д, $J_{\text{AB}} = 11.5$, $J_{\text{AX}} = 9.5$, 5-CH) и 3.41 (0.8H, д, д, $J_{\text{AB}} = 11.5$, $J_{\text{BX}} = 6.5$, 5- CH_2); 4.62 (0.8H, д, д, $J_{\text{AX}} = 9.5$, $J_{\text{BX}} = 6.5$, 4-CH); 6.35 (0.8H, с, 2-CH); 6.78–7.91 (3.2H, м, H Ar); *транс*-изомер (20%): 2.28 (0.2H, т, $J = 8.0$, SH); 2.58–2.63 (0.4H, м, NCOCH_2); 2.71–2.75 (0.4H, м, CH_2SH); 2.88 (0.2H, д, д, $J_{\text{AB}} = 11.5$, $J_{\text{AX}} = 6.0$) и 3.25 (0.20H, д, д, $J_{\text{AB}} = 11.5$, $J_{\text{BX}} = 6.0$, 5- CH_2); 5.07 (0.2H, т, $J = 6.0$, 4-CH); 6.67 (0.2H, с, 2-CH); 6.78–7.91 (0.8H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: *цис*-изомер: 30.8 (CH_2); 33.5 (C-5); 37.8 (CH_2); 60.2 (C-4); 64.9 (C-2); 115.0, 118.9, 125.9, 128.0, 128.8, 153.0 (C Ar); 170.0 (NCO); 171.4 (COOH); *транс*-изомер: 31.0 (CH_2); 33.9 (C-5); 37.9 (CH_2); 61.7 (C-4); 64.1 (C-2); 114.9, 118.6, 126.3, 127.7, 128.6, 153.9 (C Ar); 170.2 (NCO); 172.2 (COOH). Найдено, %: C 49.74; H 4.90; N 4.54. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: C 49.82; H 4.82; N 4.47.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (соглашение 14.BVV.21.0008).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. J. Wyvratt, A. A. Patchett, *Med. Res. Rev.*, **5**, 483 (1985).
2. N. J. Brown, D. E. Vaughan, *Circulation*, **97**, 1411 (1998).
3. Г. И. Чипенс, В. А. Славинская, Д. Р. Крейле, А. Ю. Крикис, А. К. Страутиня, *XTC*, 1443 (1984). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **20**, 1189 (1984).]
4. M. A. Ondetti, D. W. Cushman, US Pat. Appl. 4105776.
5. J. Iwao, M. Oya, T. Baba, T. Iso, T. Chiba, US Pat. Appl. 4423054.

6. M. Oya, T. Baba, E. Kato, Y. Kawashima, T. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 440 (1982).
7. J. M. Sneddon, J. Castaner, P. Blancafort, M. N. Serradell, *Drugs Future*, **8**, 36 (1983).
8. T. Saruta, H. Suzuki, T. Okuno, K. Kondo, *Am. J. Cardiol.*, **49**, 1535 (1982).
9. M. A. Ondetti, US Pat. Appl. 4282235.
10. Дж. МакОми, *Защитные группы в органической химии*, Москва, Мир, 1976, 191 с.
11. G. R. Negrete, M. P. D. Mahindaratne, A. M. Mfuh, M. V. Quintero, US Pat. Appl. 2011268653.
12. A. Restelli, R. Annunziata, F. Pellacini, F. Ferrario, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1035 (1990).
13. B. Refouvelet, N. Pellegrini, J.-F. Robert, G. Crini, O. Blacque, M. M. Kubicki, *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 1425 (2000).
14. E. Kato, K. Yamamoto, T. Baba, T. Watanabe, Y. Kawashima, H. Masuda, M. Horiuchi, M. Oya, T. Iso, J. I. Iwao, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 74 (1985).
15. M. Oya, E. Kato, J. I. Iwao, N. Yasuoka, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 484 (1982).
16. M. Pátek, B. Drake, M. Lebl, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2227 (1995).
17. L. Szilágyi, Z. Györgydeák, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 427 (1979).
18. D. L. Rabenstein, Y. Theriault, *Can. J. Chem.*, **63**, 33 (1985).
19. S. M. Ali, A. Maheshwari, F. Asmat, M. Koketsu, *Quim. Nova*, **29**, 685 (2006).
20. H. U. Daeniker, J. Druey, *Helv. Chim. Acta*, **40**, 2148 (1957).
21. P. Butvin, J. Svetlik, D. Taligova, *Chem. Pap.*, **52**, 205 (1998).
22. Y. M. Ha, Y. J. Park, J. Y. Lee, D. Park, Y. J. Choi, E. K. Lee, J. M. Kim, J. A. Kim, J. Y. Park, H. J. Lee, H. R. Moon, H. Y. Chung, *Biochimie*, **94**, 533 (2012).

¹ Институт высокомолекулярных соединений РАН,
Большой пр., 31, Санкт-Петербург 199004, Россия
e-mail: ershov305@mail.ru

Поступило 22.05.2014

² Научно-исследовательский испытательный центр
(медико-биологической защиты)
Государственного научно-исследовательского
испытательного института военной медицины МО РФ,
ул. Лесопарковая, 4, Санкт-Петербург 195043, Россия
e-mail: lagodai@peterstar.ru