

И. Т. СТРУКОВ

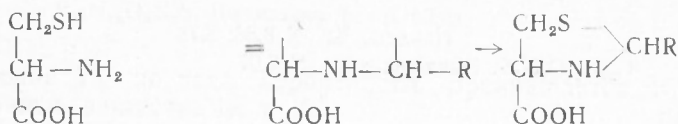
**О НОВОМ СПОСОБЕ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
ТИАЗОЛИДИН-4-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

(Представлено академиком В. М. Родионовым 26 XI 1952)

Изучение химии тиазолидиновых соединений тесно связано с попытками решения проблемы синтеза пенициллина.

Превращение бензилпеницилленовой кислоты в пенилловую кислоту ⁽¹⁾ можно представить как реакцию присоединения меркаптогруппы к этиленовой связи с последующей оксазолон-имидазольной перегруппировкой. И наоборот, расщепление тиазолидинового кольца можно видеть на примере превращения метилового эфира бензилпенициллина в бензилпеницилленовую кислоту. Раскрытие тиазолидинового кольца идет с образованием этиленовой связи у аминогруппы.

Изучение химических свойств тиазолидин-4-карбоновой кислоты ⁽²⁾ дает основание предполагать, что реакция ее образования идет в две фазы: сперва происходит присоединение альдегида к аминогруппе по типу альдегидаммиака, а затем отщепляется вода и замыкается кольцо



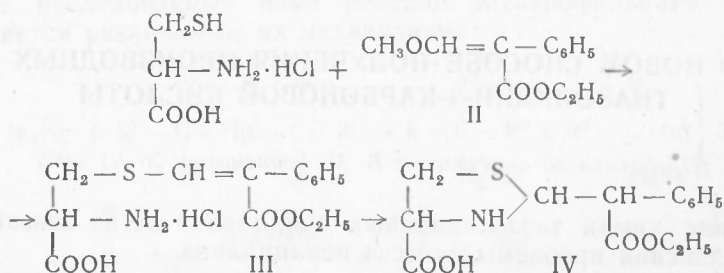
Однако такой способ замыкания кольца не является единственным. На ряде примеров удалось установить, что существует второй способ получения производных тиазолидин-4-карбоновой кислоты путем присоединения аминогруппы к соединениям, имеющим $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$ -группу. Соединения с такой группой легко образуются при реакции цистеина с окси- и метоксиметиленовыми производными. Ввиду того, что аминогруппа цистеина обладает гораздо большей реакционной способностью, чем меркаптогруппа, необходимо применять средства ее защиты: ацилирование или ведение реакции в концентрированной соляной кислоте. После удаления защитной группы легко происходит присоединение аминогруппы к этиленовой связи.

Эта реакция показана на нескольких примерах.

1. При обработке этилового эфира формилфенилуксусной кислоты раствором едкого натра оксиметиленовую форму его удалось перевести в натриевую соль, хорошо растворимую в воде, и отделить от альдегидной формы. При метилировании натриевой соли диметилсульфатом был получен этиловый эфир метоксиметиленфенилуксусной кислоты (II) с т. кип. 124—126° при 3 мм.

Конденсация хлоргидрата цистеина (I) с этиловым эфиром метоксиметиленфенилуксусной кислоты в концентрированной соляной кислоте при 0° дает хлористоводородную соль β-S-(α-фенил-α-карбэтоксиг)-этиленцистеина (III) с т. пл. 169—172° (с разл.).

При обработке этой соли пиридином в этиловом спирте получен β-S-(α-фенил-α-карбэтоксиг)-этиленцистеин с т. пл. 153—154°, который легко переходит в 2(α-фенил-α-карбэтоксиметил)-тиазолидин-4-карбоновую кислоту. Т. пл. 169—170° (с разл.) (3).



2. Далее, при конденсации хлоргидрата цистеина с 2 молекулами 4-этоксиметилен-2-фенил-5-оксазолон (V) (4) в среде пиридина выпадает кристаллическая пиридиновая соль S,N-ди-(2-фенил-5-оксазолон-метил-4)-цистеина (VI). Т. пл. 155—156° (с разл.).

Найдено %: N 9,91; S 6,16
 $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_4\text{S}$. Вычислено %: N 10,33; S 5,91

Обработка соли VI 2N соляной кислотой в присутствии эфира дает свободную кислоту (VIa) с т. пл. 165—167° (с разл.), которая при отгонке значительной части эфира кристаллизуется в сферических кристаллах.

Найдено %: N 8,86; S 8,78
 $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{N}_3\text{S}$. Вычислено %: N 9,07

Соединения VI и VIa при обработке концентрированным водным раствором аммиака количественно переходят в 4-аминометилен-2-фенил-5-оксазолон (VII) и α-амид десдиметилфенилпенициллоиновой кислоты (VIII). Т. пл. 186—187° (с разл.). Оксазолон сразу выделяется в виде белого кристаллического осадка, а амид VIII кристаллизуется в сферических кристаллах после удаления аммиака в вакууме и подкисления оставшегося раствора.

Найдено %: N 13,52
 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_3\text{S}$. Вычислено %: N 13,59

Процесс расщепления VI и VIa можно представить следующим образом:

