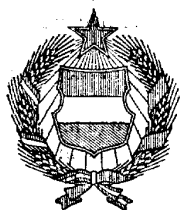


MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

180651

Bejelentés napja: 1979. IX. 4.

(AE—580)

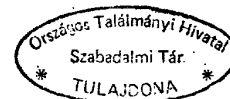
Elsőbbsége: 1978. IX. 5. (939 564)
és 1979. VI. 1. (044 733)
Amerikai Egyesült Államok

Közzététel napja: 1982. IX. 28.

Megjelent: 1984. VII. 31.

Nemzetközi osztályozás:
NSZO₃

C 07 D 207/16
C 07 D 403/06
C 07 D 409/14



Feltalálók:

Mcevoy Francis Joseph vegyész, Pearl River,
Albright Jay Donald vegyész, Nanuit, New York,
Amerikai Egyesült Államok

Szabadalmaz:

American Cyanamid Company,
Stamford, Connecticut,
Amerikai Egyesült Államok

Eljárás omega-aróil-(propionil-vagy butiril)-L-prolin- -származékok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás új omega-aróil-(propionil)-
vagy butiril)-L-prolin-származék előállítására. Köze-
lebbről a találmány az új I általános képletű vegyületek-
nek — amelyek képletében

m értéke 0 vagy 1,

R₁ jelentése hidrogénatom vagy merkaptó-, ben-
zoiltio-, 2—4 szénatomot tartalmazó alkanóil-
tio- vagy adott esetben benzoil- vagy tenoiltio-
csoporttal helyettesített pirimidiniltiocsoport,

R₂ hidrogénatomot vagy 1—4 szénatomot tartal-
mazó alkil-, 2—4 szénatomot tartalmazó alka-
noiltio- vagy karboxi-(1—4 szénatomot tartal-
mazó) alkiltiocsoportot jelentenek,

ARYL jelentése 2-naftil-, 6-bifenilil-, 5-indanil- vagy
adott esetben halogénatommal vagy 1—4 szén-
atomot tartalmazó alkil-, trifluormetil- vagy ha-
logén-fenoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport
vagy adott esetben 1—4 szénatomot tartalmazó
alkoxi-csoporttal helyettesített 1-naftilcsoport,
és

R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1—4 szénatomot
tartalmazó alkilcsoport —

valamint az R₃ helyén hidrogénatomot hordozó I általá-
nos képletű vegyületek gyógyszerileg elfogadható sói-
nak az előállítására vonatkozik. Tekintettel arra, hogy
az új, I általános képletű vegyületek aszimmetrikus szén-
atomokat tartalmaznak (ezek az általános képletben csil-
laggal vannak megjelölve), diasztereoizomer formákban
fordulhatnak elő.

A helyettesítő jelentések közül az alkilcsoportokra

2

példaképpen a metil-, etil-, n-propil- vagy izobutilcso-
portot, az alkoxicsoportokra a metoxi-, etoxi-, izopro-
poxi- vagy szek-butoxicsoportot, a halogénatomokra a
fluor-, klór- vagy a brómatomot, az alkanóiltiocsoport-
okra az acetiltio-, propioniltio-, butiriltio- vagy az izo-
butiriltiocsoportot említhetjük.

Az új I általános képletű vegyületeket rendszerint
olyan, fehér és sárga között változó színű kristályos
anyagokként kapjuk, amelyeknek jellegzetes olvadás-
pontjuk és abszorpciós spektrumuk van, vagy pedig
olyan, fehér és sárga között változó színű üveges anya-
gokként képződnek, amelyeknek jellegzetes abszorpciós
spektrumuk van. Általában oldhatók számos szerves ol-
dószerben, például rövidszénláncú alkanolokban, tet-
rahidrofuranban, dioxánban vagy kloroformban.

Az angiotenzint átalakítani képes enzim hatását gá-
tolni képes ismert vegyületek közül az I általános képletű
vegyületekhez hasonló szerkezetű karboxi-acil-prolin-
származékok a 4 052 511 számú amerikai egyesült álla-
mokbanbeli szabadalmi leírásban, prolin-származékokat a
4 105 766 számú amerikai egyesült államokbanbeli szaba-
dalmi leírásban, pirrolidin- és piperidin-2-karbonsav-
származékokat a 4 091 024 számú amerikai egyesült
államokbanbeli szabadalmi leírásban, azetidin-2-karbonsav-
származékokat a 4 046 889 számú amerikai egyesült álla-
mokbanbeli szabadalmi leírásban, illetve az azetidin-2-kar-
bonsav N-karboxi-alkanóil-származékait a 4 086 338
számú amerikai egyesült államokbanbeli szabadalmi leírás-
ban ismertetik.

Az I általános képletű vegyületek közül az R₃ helyén

180651

hidrogénatomot hordozók — miként említettük — gyógyászatiilag elfogadható kationos sókat képeznek. Az ilyen sók közé tartoznak a gyógyászatiilag elfogadható fém-, ammónium-, amin- és kvaterner ammónium-kationokkal képzett sók. Az előnyös fémkationok közé tartoznak az alkálifém- (például lítium-, nátrium- vagy kálium-) és az alkáliföldfém- (például magnézium- vagy kalciumkationok), bár olyan más fémekből lezármaztatható kationok is sőt képezhetnek, mint például az alumínium, réz, vas és főleg a cink. A gyógyászatiilag elfogadható aminkationok közé tartoznak primer, szekunder vagy tercier aminokból, például mono-, di- vagy trimetil-aminból, etil-aminból, dibutil-aminból, triizopropil-aminból, N-metil-hexilaminból, decil-aminból, allil-aminból, ciklopentil-aminból, diciklohexil-aminból, mono- vagy dibenzil-aminból, α - vagy β -fenetil-aminból, etilén-diaminból, továbbá legfeljebb 18 szénatomot tartalmazó aralifás aminokból, valamint heterociklusos aminokból, például piperidinből, morfolinból, pirrolidinből vagy piperazínból, illetve ezek rövidszénláncú alkil-származékaiából, például 1-metil-piperidinből, 4-etil-morfolinból, 1-izopropil-pirrolidinből, vagy 1,4-dimetil-piperazínból, végül víz-szolubilizáló vagy hidrofíli csoportot tartalmazó aminokból, például mono-, di- vagy trietanol-aminból, N-butil-etanolaminból, 2-amino-1-butanolból, 2-amino-2-etil-1,3-propándiolból, trisz-(hidroxil-metil)-aminometánból, N-fenil-etanolaminból, galaktaminból, N-metil-glükózaminból, efedrinből, fenilefrinből, epinefrinből vagy a prokainból lezármaztatható kationok. A hasznosítható gyógyászatiilag elfogadható kvaterner ammóniumkationokra példaképpen a tetrametil-ammónium-, tetraetil-ammónium-, benzil-trimetil-l-ammónium- vagy a fenil-trietil-ammóniumcsoportot említhetjük.

Az angiotenzin II ismert módon egy erős érösszehúzó ágens, amelyről bebizonyosodott, hogy a veseérrendszeri (renovaszkuláris) magas vérnyomás kórokanak fő tényezője. Az angiotenzin II az angiotenzin I-ből képződik az angiotenzint átalakítani képes enzim hatására. Az angiotenzin I ugyanakkor egy biológiailag hatástalan decapeptid, amely az angiotenzinogén vér-fehérjéből hasad le a renin enzim hatására [Oparil és munkatársai: New England J. of Med., 291, 389—457 (1974)]. Az angiotenzinogén és a renin biológiailag szintén hatástalanok. Ugyanakkor az angiotenzint átalakítani képes enzim a bradikinin inaktiválásáért is felelős. Az utóbbi olyan értágító hatású anyag, amely a veseműködés szabályozásában vesz részt [Erdős: Circulation Research, 36, 247 (1975)]. Az angiotenzint átalakítani képes enzim hatását gátolni képes ágensek tehát az angiotenzin I vérnyomás-fokozó hatásával ellentétesen tudnak hatni, hiszen az csupán abból ered, hogy az angiotenzin I angiotenzin II-vé alakul át. Az említett ágensek tehát terápiásan felhasználhatók veseérrendszeri és más rosszindulatú magas vérnyomás, továbbá angiotenzin-függő másfajta magas vérnyomás kezelésére [Gavras és munkatársai: New England J. of Med., 291, 817 (1974)].

A találmány szerinti eljárással előállított új vegyületek gátolják az angiotenzint átalakítani képes enzim működését és így az angiotenzin I angiotenzin II-vé való átalakulását, miáltal felhasználhatók különböző emlősökben magas vérnyomás, elsősorban angiotenzin-függő magas vérnyomás csökkentésére. A találmány szerinti eljárással előállított új vegyületek vérnyomáscsökkentő hatását két olyan rendszerben vizsgáljuk, amelyek mé-

rik az említett vegyületeknek az angiotenzint átalakítani képes enzim hatásának gátlásában kifejtett aktivitását. Az egyik rendszer egy *in vitro* végzett spektrofotometriai vizsgálat, míg a másik rendszer leszűkített aortájú, renális magas vérnyomásban szenvedő patkányokon *in vivo* végzett vérnyomásmérés, illetve a vérnyomást csökkentő hatás mérése.

Először a spektrofotometriai vizsgálatot ismertetjük részletesen.

Az angiotenzint átalakítani képes enzim (a továbbiakban az „ACE” rövidítéssel jelöljük) gátlásában *in vitro* mutatott aktivitást Cushman, D. W. és Cheung, H. S. módszerével [Biochem. Pharmacol., 20, 1637—1648 (1971)] mérjük, szubsztátumként benzoil-glicil-hisztidil-leucint használva. A reakcióelegy 50 ml 500 millimólos kálium-foszfát-oldatból (pH-ja 10,2), 30 ml 2500 millimólos nátrium-klorid-oldatból, 25 ml 50 millimólos szubsztátum-oldatból, 30—50 ml nyers ACE-extraktumból és 10 ml 2,5 millimólos tesztvegyület-oldatból vagy pusztán hordozóból, illetve a 250 ml-es összterfogat beállításához szükséges desztillált vízből áll. A reakcióelegyet 30 percen át 37 °C-on inkubáljuk, majd a reakciót 250 ml n sósavoldattal adagolása útján megszakítjuk. A hippursavat ezután 1,5 ml etil-acetáttal extraháljuk Vortex-keverőben végzett 15 másodperces keveréssel. Centrifugálást követően az etil-acetátos fázisból 1 ml-t egy új kémcsőbe pipettázunk, majd szárazra párolunk. Az extrahált hippursavat ezután 1 ml vízben oldjuk, majd a vizes oldatban mérjük a savmennyiséget az abszorpció 228 nanométernél végzett megállapítása útján. Az ACE-t nyúltüdő-acetánporból (szállítója a Pel-Freez Biol. Inc., amerikai egyesült államokbeli cég) extraháljuk úgy, hogy 5 g port összekeverünk 50 ml 50 millimólos foszfátpufferrel (pH-ja 8,3), majd 40 000 g mellett 30 percen át centrifugálunk. A fülülésző fázist ezután 5 °C-on tartjuk és enzim-forrásként használjuk. Az ACE-inhibitor aktivitását mint az adott vizsgálatban kapott kontrollértékhez képest jelentkező ACE-aktivitás által kifejtett százalékos gátlást számítjuk. Teljes dózisválaszgörbét készítünk a gátlási értékkel, majd ebből a görbéből meghatározzuk az IC_{50} értéket, amely úgy definiálható, mint a tesztvegyületnek az a moláris koncentrációja, amely az ACE aktivitását 50%-ban gátolja. A fentiekben ismertetett módon a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek közül néhány reprezentatív vegyületre kapott IC_{50} értéket az I. táblázatban adunk meg.

I. táblázat

Angiotenzint átalakítani képes enzimet gátló vegyületek

	Kísérleti vegyület	IC_{50} (10^{-7} mol)
50		
55	1-(2-Acetil-3-benzoil-propionil)-L-prolin	42,3
	1-(3-Acetil-3-benzoil-2-metil-propionil)-L-prolin	1,47
60	1-(3-Acetil-3-benzoil-propionil)-L-prolin	4,55
	1-(3-Benzoil-3-benzoil-propionil)-L-prolin	5,13
	1-[3-Acetil-3-(4-fluor-benzoil)-propionil]-L-prolin	4,73
65	1-[3-Benzoil-3-(4-fluor-benzoil)-propionil]-L-prolin	3,53

Kísérleti vegyület	IC ₅₀ (10 ⁻⁷ mól)
1-[3-(4-Bróm-benzoil)-3-tio-propionil]-L-prolin	3,52
1-[3-Acetiltio-3-(4-bróm-benzoil)-propionil]-L-prolin	1,31
1-[3-(4-Bróm-benzoil)-3-benzoiltio-propionil]-L-prolin	1,15
1-[3-Acetiltio-3-(4-terc-butyl-benzoil)-propionil]-L-prolin	1,83
1-[3-Acetiltio-3-(3-trifluorometil-benzoil)-propionil]-L-prolin	10,7
1-[3-Acetiltio-3-(3-fluor-4-metoxi-benzoil)-propionil]-L-prolin	6,0
1-[3-Acetiltio-3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin	0,617
1-[3-(Acetiltio-3-(4-bifenilil-karbonil)-propionil]-L-prolin	0,86
1-[3-Acetiltio-3-[4-(4-klór-fenoxi)-benzoil]-propionil]-L-prolin	3,58
1-[3-Acetiltio-3-(4-klór-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin	3,35
1-[3-Acetiltio-3-(3-fluor-benzoil)-propionil]-L-prolin	0,316
1-[3-Acetiltio-3-(4-klór-benzoil)-propionil]-L-prolin	0,826
1-[3-Benzoiltio-3-(3-fluor-benzoil)-propionil]-L-prolin	17,6
[S-(R*,S*)]-1-[3-Acetiltio-3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin	0,37
[S-(R*,R*)]-1-[3-Acetiltio-3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin	2,33
[R-(R*,R*)]-1-[3-Acetiltio-3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin	160
[R-(R*,S*)]-1-[3-Acetiltio-3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin	2800
1-[3-Acetiltio-3-(2-naftoil)-propionil]-L-prolin	1,3
1-[3-Benzoil-2-(karboxi-metiltio)-propionil]-L-prolin	316
1-[3-(5-Benzoil-2-pirimidinil)-3-(4-klór-benzoil)-propionil]-L-prolin	27,8
1-[3-Acetiltio-3-(4-indanil-karbonil)-propionil]-L-prolin	2,18
[S-(R*,S*)]-1-[3-Acetiltio-3-(4-bróm-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin	0,985
[S-(R*,R*)]-1-[3-Acetiltio-3-(4-bróm-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin	1,33
1-[3-(4-Klór-benzoil)-3-[5-(2-teonil)-2-pirimidil]-propionil]-L-prolin	51,3
[S-(R*,S*)]-1-[3-Acetiltio-3-benzoil-2-metil-propionil]-L-prolin	0,515
[S-(R*,R*)]-1-[3-Acetiltio-3-benzoil-2-metil-propionil]-L-prolin	0,78

A következőkben lesűkített aortájú, renális magas vérnyomásban szenvedő patkányokon az artériás vérnyomás és így a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek *in vivo* vérnyomáscsökkentő hatásának mérésére alkalmas kísérleti módszert ismertettünk.

300—325 g súlyú, normális vérnyomású, Sprague—Dawley törzsbe tartozó hím patkányoknak [szállítójuk a Charles River Breeding Lab. Inc. (Wilmington, Mas-

sachusetts) amerikai egyesült államokbeli cég] a kísérletek megkezdését megelőző 1—7 napon át *ad libitum* Purina márkanevű laboratóriumi tápot és csapvizet biztosítottunk. A magas vérnyomást a renális artériák eredeténél az aortának Rojo—Ortega, J. M. és Genest, J. módszerének: [„A method for production of experimental hypertension in rats” c. cikk a Can. J. Physiol. Pharmacol., 46. 883—885 (1968) szakirodalmi helyen] sebészetiileg némileg módosított változatával végrehajtott teljes elkötése útján idézzük elő. Közlelebről úgy járunk el, hogy a patkányokat 66 mg/testsúlykg dózisban vett 5-allil-1-metil-5-(1-metil-2-pentilil)-barbitursav-nátriúmsóval intraperitoneálisan érzéstelenítjük, majd a jobb oldalukra fektetjük. Ezután a bal oldalon pont a bordázat alatt bemetszést végzünk, majd gyapottatás tamponnal a húst óvatosan odébbhúzzuk a bal vese szabaddá tétele céljából. A vesét a testüregen kívül óvatosan a mutatóujj és a hüvelykujj közé vesszük, majd az aortát teljesen elköttjük 000. jelzésű selyem sebvarrófonallal. Ügyeljünk arra, hogy nehegy elkössük a jobb oldali renális artériát. A sebet ezután lezárjuk két rétegben, az izmok rögzítésére 4—0 jelzésű poliglikolsav-sebvarrófonalat, míg a bőr rögzítésére kapcsokat használva. A sebet ezután „No. 3 thimerosal” jelzésű aeroszolos készítménnyel bepermetezzük. A sebészeti beavatkozást követően a patkányokat visszahelyezzük ketrecükbe, majd *ad libitum* az említett laboratóriumi tápot és vizet biztosítunk nekik. Hat nappal a sebészeti beavatkozás után a tudatuknál levő patkányokat elasztikus ragasztószalaggal úgynevezett patkánylemmezhez rögzítjük, majd a nyaki területet helyileg érzéstelenítjük 2%-os lidokain-oldat szubkután infiltrálása útján. Azt követően, hogy a légsőbe katétert vezetünk és a patkány spontán lélegzik, a nyaki verőeret izoláljuk és egy nylonkatétert (belső átmérője 0,38 mm, külső átmérője 0,76 mm) vezetünk bele, amelyet összekapcsolunk a vérnyomás mérése céljából egy, Statham P23Gb jelzésű nyomásátalakító egységből és egy Gold Brush Model 2400 jelzésű adatrögzítőből álló értékelő rendszerrel. A kísérleti vegyületet kis mennyiségű etanolban oldjuk, majd a vizsgálni kívánt koncentrációra fiziológias konyhasóoldattal hígítjuk. Mindegyik kísérletben párhuzamosan orálisan beadjuk a kísérleti vegyület oldatát és csak magát a hordozóanyagot. E módszerrel vizsgálva a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületekre reprezentatív vegyületeket hatásosnak találtuk.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek tehát rendkívül előnyösen használhatók emlődőknél a magas vérnyomás csökkentésére, naponta testúlykilogrammonként mintegy 1 mg és mintegy 1000 mg közötti mennyiségben beadva. Optimális eredmények elérése céljából előnyösnek találtuk, ha naponta testúlykilogrammonként mintegy 10 mg és mintegy 300 mg közötti mennyiséget adunk be. Természetesen az említett dózismennyiség az adott célnak megfelelően adandó be, tehát például naponta többszöri beadás is lehetséges, vagy pedig a dózis akár arányosan csökkenthető a terápiai helyzet által megszabott mértékben. A hatóanyagokat ugyan előnyösen orálisan adjuk be, de beadhatjuk bármely más alkalmas módon, így például intravénásan, intramuszkulárisan vagy szubkután.

A parenterális beadáshoz megkívánt tisztaságú és stabilitású, illetve ilyen beadási módhoz adaptált gyógyászati készítményhez úgy juthatunk, hogy a hatóanyagot feloldjuk vagy szuszpendáljuk egy alifás polihidrox-

alkoholban vagy ilyen vegyületek keverékében mint hordozóanyagban. E célra különösen jól használható a glicerín, propilén-glikol és a polietilén-glikolok. A polietilén-glikolok olyan nem-illékony, rendszerint folyékony halmazállapotú polietilén-glikolok elegyei, amelyek oldhatók mind vízben, mind szerves folyadékokban, továbbá molekulásúlyuk mintegy 200 és mintegy 1500 közötti. Bár az említett hordozóanyagban oldott vagy szuszpendált hatóanyag mennyisége változhat, a készítményben a hatóanyag mennyisége olyan, hogy a hatóanyagra nézve mintegy 10 mg és mintegy 500 mg közötti dózis legyen biztosítható. Bár az említett nem-illékony polietilén-glikolok tetszőleges összetételű elegyei használhatók hordozóanyagként, előnyösnek bizonyul olyan elegy használata, amelynek átlagos molekulásúlya mintegy 200 és mintegy 400 közötti.

A hatóanyagon túlmenően a parenterális oldatok vagy szuszpenziók tartalmazhatnak különböző konzerváló anyagokat, amelyeket a bakteriális vagy fungális fertőzések megelőzése céljából használunk. Az e célra alkalmazható konzerválószerekre példaképpen megemlíthetjük a mirisztil-gamma-pikolinium-kloridot, benzalkónium-kloridot, fenetilalkoholt, p-klór-fenil- α -glicerinetert, metil- és propil-parabént és a thimerosal-t. Gyakorlati okokból célszerű antioxidánsok, például nátrium-hidrogén-szulfát, nátrium-metabiszulfát vagy nátrium-formaldehid-szulfoxilát használata. Általában az antioxidánsokat 0,05% és 0,2% közötti koncentrációban használjuk.

A találmány szerinti eljárással előállítható hatásos vegyületeket orálisan például egy közömbös hígítóanyaggal vagy egy emészthető hordozóanyaggal együtt, vagy kemény vagy lágy zselatinkapszulákba zárva, vagy tablettákká sajtoltva, vagy pedig közvetlenül a táplálékhoz keverve adhatjuk be. Orális gyógyászati beadás céljából tehát a hatóanyagot megfelelő segédanyagokkal például tablettákká, pilulákká, kapszulákká, szuszpenziókká, szirupokká vagy osztyázott készítményekké alakíthatjuk. Az ilyen gyógyászati készítmények legalább 0,1% hatóanyagot kell, hogy tartalmazzanak. A százalékos hatóanyagtartalom rendszerint mintegy 2 súly% és mintegy 60 súly% között változhat. Az ilyen gyógyászati készítményekben a hatóanyag mennyiségét természetesen annak megfelelően választjuk meg, hogy az elérni kívánt gyógyászati hatásnak megfelelő dózist biztosítsuk.

A szilárd gyógyászati készítmények közül például a tabletták, pilulák, kapszulák és dragsék a hatóanyagon túlmenően tartalmazhatnak általános jellegű kötőanyagot (például tragantgyantát, gumiarábigumot, kukorica-keményítőt vagy zselatint), gyógyszerkészítmény-kötőanyagot (például dikalcium-foszfátot), szétesést elősegítő anyagokat (például kukorica vagy burgonyakeményítőt vagy algin-savat), csúsztatót (például magnézium-sztearátot), édesítőszer (például szacharózt vagy laktózt) és ízesítőszer (például mentát, gaultériaolajat vagy meggyízit). Ha a gyógyászati készítmény egy kapszula, akkor a felsorolt típusú anyagokon túlmenően tartalmazhat egy folyékony halmazállapotú hordozóanyagot, például zsíros olajat is. Különböző másféle anyagok is felhasználhatók bevonatként vagy a dóziségség fizikai formájának más jellegű módosítása céljából. Így például a tabletták, pilulák vagy kapszulák be lehetnek vonva selakkal, cukorral vagy mindkettővel. Egy szirup vagy szuszpenzió tartalmazhat a hatóanyagon túlmenő-

en szacharózt édesítőszerként, metil- és propil-parabént konzerválószerként, egy színező anyagot és egy ízesítőszer, például meggy- vagy narancsíz. Természetesen bármely gyógyászati készítményhez használt bármely anyagnak gyógyászatilag tisztának és alkalmazott mennyiségi határokon belül nem-mérgezőnek kell lennie.

Az új I általános képletű vegyületek közül az Ia általános képletűek a találmány értelmében az A reakcióvázlatban ábrázolt módon állíthatók elő. Az A reakcióvázlatban R_1 , R_2 , R_3 és ARYL jelentése a korábban megadott, X klór-, bróm- vagy jódatomot vagy $-S-R-$ vagy $-SO_2-R$ csoportot jelent és az utóbbi kettőben R jelentése például 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, fenil-, p-tolil-, benzil-, vagy 4-metoxi-benzil-csoport, továbbá Y jelentése peptidkötést létrehozni képes reagens karbonilcsoportot aktiváló maradéka vagy egy $-OR'$, XXIII vagy XXIV általános képletű csoportot, az utóbbiakban pedig R' jelentése például hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, fenil-, p-tolil-, 4-metoxi-benzil-, 2,4,6-trimetil-benzil-, trimetil-szilil-, 2-trimetil-szilil-etil- vagy alkalmas karboxil-védőcsoport, míg R_5 jelentése a korábban megadott.

Az A reakcióvázlatban ábrázoltak értelmében egy alkalmasan helyettesített IV általános képletű omega-aróil-alkánsavat a karbonilcsoporton aktivált V általános képletű származékká alakítjuk, illetve előállítjuk a VI vagy VII általános képletű, a karbonilcsoporton már ugyancsak aktivált származékokat. Az V, VI és VII általános képletű vegyületek előállítása során úgy járunk el, hogy a megfelelő szabad savakat szokásos reakciókörülmények között N-védett aminosavak karboxilcsoportjainak aktiválására alkalmas ágensek valamelyikével reagáltatjuk. Például a vegyes anhidrideket in situ állítjuk elő a szabad savakat bázisokkal, például trialkil-aminokkal (így például trietil-amminnal), N-metil-morfolinnal, piridinnel vagy N-metil-piperidinnel kezelve, majd az így kapott aminsót például egy klórhangyasav-(rövidszénláncú)alkilészterrel (így például a megfelelő etil-, terc-butil- vagy izobutilészterrel), klórhangyasav-benzilészterrel vagy klórhangyasav-tritilészterrel kezelve. Alternatív módon a szabad savakat N,N'-karbonil-diimidazollal vagy egy analóg kondenzáló reagenssel, például N,N'-karbonil-1,2,4-triazollal reagáltatjuk az aktivált karbonil-származékok előállítása céljából. Az Y helyén O-hidroxi-szukcinimido- vagy O-hidroxi-ftálimidocsoportot hordozó származékok előállítása céljából a szabad savat N-hidroxi-szukcinimiddel vagy N-hidroxi-ftálimiddel reagáltatjuk egy karbodiimid, például N,N-diciklohexil-karbodiimid jelenlétében. Az Y helyén peptidkötést létesíteni képes reagens maradékát vagy aktivált észtercsoportot tartalmazó származékokat az Ia általános képletű vegyületek előállítása céljából végül L-prolinnal vagy valamelyik származékával reagáltatjuk a peptidkötés kialakítására szokásosan alkalmazott reakciókörülmények között.

Közelebbről úgy járunk el, hogy valamely IV általános képletű sav-halogenidet vagy előnyösen egy V általános képletű aktivált származékát L-prolinnal vagy az utóbbi valamelyik észterével, például 1-4 szénatomos alkilészterével, benzilészterével vagy 2,4,6-trimetilbenzilészterével, vagy pedig védett sav-funkciójú más L-prolin származékkal reagáltatjuk, majd adott esetben az L-prolin sav-funkcióját védő csoportot eltávolítjuk. Mind az

V általános képletű aktivált származékok előállításához, mind az L-prolinnal vagy valamelyik származékával végzett kondenzálási művelethez alkalmazható reakcióparaméterek — például az idő, a hőmérséklet vagy az oldószer minősége — a szakirodalomból jól ismertek. Általában a reagáltatást 0 °C és 59 °C közötti hőmérsékleten 1–24 órán át olyan oldószerekben hajtjuk végre, mint például a tetrahidrofuran, dioxán, N,N-dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid vagy a toluol.

A következő táblázatban a baloldali oszlopban néhány jellegzetes, peptidkötést létesíteni képes reagenst, míg a jobboldali oszlopban az ezeknek megfelelő maradékokat soroljuk fel.

Reagens	—Y
N-hidroxi-ftálimid	XXV képletű csoport
diciklohexil-karbodiimid	XXVI képletű csoport
N,N'-karbonil-diimidazol	XXVII képletű csoport
klórhangyasav-benzilészter	XXVIII képletű csoport
N-hidroxi-szukcinimid	XXIX képletű csoport
aktivált észter	—S—Aryl
vegyes anhidrid	—SO ₂ —Aryl, XXX vagy XXXI általános képletű csoport

Az előzőekben említettekén túlmenően számos más ismert, peptidkötést létrehozni képes reagens, például telítetlen éterek, α-klór-vinil-etiléter, etoxi-acetilén, keténiminek és ketének, aciloxi-foszfónium-ionok, EEDQ, szilícium-tetraklorid vagy 1,2-oxazolium-sók hasznosíthatók. Ezek mind egy karbonilcsoportot aktiváló maradékot (—Y) adnak és így mind felhasználhatók egy IV általános képletű vegyület V általános képletű vegyületté való átalakítására. Az ilyen átalakítások esetén használható reakcióparamétereket számos szakirodalom, például a Klausner és Bodansky: Synthesis, 1972. szeptember, 453—463 o. szakirodalmi hely ismerteti.

Az V általános képletű vegyületeknek a megfelelő VI általános képletű 3-(X-szubsztituált)-propionsav-származékokká vagy 4-(X-szubsztituált)-vajsav-származékokká — amelyekben X jelentése a korábban megadott, vagyis valamilyen kilépő csoport — való átalakítását önmagában ismert módon végezhetjük. Például a klór-, bróm- vagy jód-származékok úgy állíthatók elő, hogy valamely V általános képletű vegyületet egy halogénészterrel, például N-klór-, N-bróm- vagy N-jód-szukcinimiddal kezelünk 25–75 °C-on 12–24 órán át oldószerben, például kloroformban, szén-tetrakloridban, ecetsavban vagy dioxánban. Az X helyén —S—R csoportot hordozó származékok pedig a halogén-származékokból állíthatók elő úgy, hogy az utóbbiakat szokásos körülmények között egy alkálifém-szulfiddal reagáltatjuk. Az X helyén —SO₂—R csoportot hordozó származékok pedig az X helyén —S—R csoportot hordozó származékok oxidálószerrel, például metaperjósavval 10–100 °C-on 1–24 órán át egy inert oldószerben végzett oxidálása útján állíthatók elő.

A IV általános képletű vegyületek átalakíthatók továbbá Y helyén XXIV vagy XXIV általános képletű csoportot hordozó V általános képletű vegyületekké is, amelyeket azután a VI és a VII általános képletű közbelső termékeken át alakítunk az Ia általános képletű vegyületekké. Alternatív módon az Y helyén karboxilcsoport megvédésére alkalmas csoportot hordozó V álta-

lános képletű közbelső vegyületek alakíthatók át VI vagy VII általános képletű közbelső termékekké, amikor az Y védőcsoportot eltávolítjuk, majd az Y helyén hidroxilcsoportot hordozó VI vagy VII általános képletű közbelső terméket L-prolinnal vagy egy L-prolin-származékkal kapcsoljuk.

Az R₂ helyén hidrogénatomtól eltérő helyettesítőt hordozó IV általános képletű omega-aróil-alkánsavak egy aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak, így a megfelelő D- és L-izomerek a racém elegyek rezolválása útján állíthatók elő. A rezolvált izomerek karboxilcsoportjának aktiválása útján olyan V általános képletű közbelső termékek állíthatók elő, amelyekben az R₂ csoportot hordozó szénatom D- vagy L-konfigurációjú.

Az V általános képletű rezolvált vegyületek VI általános képletű reakcióképes közbelső termékekké való átalakításakor diasztereoizomer vegyületeket kapunk. Mindegyik diasztereoizomer ezután a megfelelő VII általános képletű vegyületté alakítható. Alternatív módon az R₂ helyén rövidszénláncú alkilcsoportot hordozó IV általános képletű racém vegyületek közvetlenül L-prolinnal vagy egy L-prolin-származékkal kapcsolhatók, olyan V általános képletű vegyületeket kapva, amelyek diasztereoizomer formákban létezhetnek és ezekre hagyományos módon szeparálhatók. Így például az 1-(3-benzo-1-imetil-propionil)-L-prolin diasztereoizomer formái elválaszthatók az egyik diasztereoizomer preferenciált kristályosítása, majd az anyalúgból a másik diasztereoizomer elkülönítése útján. Ilyen módon tehát VI általános képletű diasztereoizomerek állíthatók elő és alakíthatók a megfelelő Ia általános képletű végtermékekké. Valamely VI általános képletű reakcióképes közbelső terméket például valamely XXXII általános képletű tiosav — amelynek képletében R/ hidrogénatomot vagy fenil- vagy 1–3 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent — anionjával vagy egy másik, merkaptocsoport bevitelére alkalmas ágenssel (például H—R₁ általános képletű reagensekkel) reagáltatunk. Ebben a helyettesítési reakcióban célszerűen alkalmazhatók tiosavak olyan anionjai, illetve olyan, merkaptocsoport bevitelére alkalmas ágensek, amelyek alkálifémionokkal (például kálium- vagy nátriumionnal), alkáliföldfémionokkal (például kalcium- vagy magnéziumionokkal) és szerves bázisokból (például ammóniából vagy trialkil-aminokból) származó ionokkal képzett sókból származtathatók le. Az acilcsoport hidroxil-amminal, ammónium-hidroxiddal vagy híg szervesetlen bázisokkal végzett eltávolítása útján olyan Ia általános képletű vegyületeket kapunk, amelyekben R₁ merkaptocsoportot jelent. Megfelelően megválasztott reakciókörülmények között az X helyén —S—R csoportot és Y helyén XXIV általános képletű csoportot hordozó VI vagy VII általános képletű vegyületek közvetlenül R₁ helyén merkaptocsoportot hordozó Ia általános képletű termékekké alakíthatók a merkaptocsoport védőcsoportjának lehasítása útján. Így például az R helyén például terc-butil-, 4-metoxi-benzil- vagy benziloxi-tiokarbonilcsoportot tartalmazó VI vagy VII általános képletű vegyületek R-csoportja önmagában ismert módon savas közegben, például hidrogén-bromid és ecetsav elegyét, trifluorecetsavat vagy higany(II)-trifluoracetátot használva hasítható le.

Az Y helyén XXIII általános képletű csoportot, illetve R' helyén karboxil-védőcsoportot hordozó VII általános képletű vegyületek R₂ helyén hidrogénatomot

hordozó Ia általános képletű termékek a karboxil-védőcsoport szokásos körülmények között végzett eltávolítása útján alakíthatók át. Általában előnyösnek bizonyulnak azok a karboxil-védőcsoportok, amelyek savas közegben távolíthatók el. Így például a terc-butil-észter védőcsoportok lehasíthatók trifluorecetsavval vagy vizes trifluorecetsavval 0 °C és 50 °C között 1–24 órán át végzett kezelés útján. A trimetil-szilil- és a 2-trimethylsilil-etilcsoportok is önmagában ismert módon távolíthatók el. Az A reakcióvázlatban ábrázolt reagáltatások végrehajthatók R₅ helyén rövidszénláncú alkilcsoportot tartalmazó észterekkel is, olyan Ia általános képletű végtermékeket kapva, amelyekben R₅ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport. Az R₅ helyén például terc-butilcsoportot hordozó Ia általános képletű végtermékekből ugyanakkor az észterezőcsoport például trifluorecetsavval végzett kezelés útján eltávolítható, R₅ helyén hidrogénatomot tartalmazó Ia általános képletű terméket kapva.

Az új Ib általános képletű vegyületek a B reakcióvázlatban, míg az új Ic általános képletű vegyületek a C reakcióvázlatban ábrázolt módon állíthatók elő. Mindkét reakcióvázlatban R₁, R₂, R₅, ARYL és Y jelentése a korábban megadott. Ezeknek a reakcióvázlatoknak az értelmében tehát egy alkalmas helyettesített VIII általános képletű ómega-aróil-akrilsavat, XI általános képletű ómega-aróil-krotonsavat vagy XIV általános képletű 3-aróil-3-buténsavat IX, XII vagy XV általános képletű, a karbonilcsoporton aktivált származékká alakítunk. Az ezeknek a származékoknak az előállításához alkalmazott reakcióparaméterek, például a reakcióidő, hőmérséklet vagy az oldószer minősége önmagukban ismertek, illetve azonosak a korábban a IV általános képletű vegyületeknek Ia általános képletű végtermékeké való átalakításánál ismertetettekkel. A VIII, XI vagy XIV általános képletű szabad savakból a IX, XII vagy XV általános képletű aktivált származékokat az ugyancsak korábban már ismertetett, peptidkötést létesíteni képes reagensek valamelyikével állítjuk elő.

Az Y helyén peptidkötést létesíteni képes reagens maradékát vagy aktivált észtercsoportot hordozó IX, XII vagy XV általános képletű vegyületeket ezután L-prolinnal vagy egy L-prolin-származékkal reagáltatjuk, olyan közbenső terméket kapva, amely Y helyén egy XXIII vagy XXIV általános képletű csoportot — amelynek képletében R' és R₅ jelentése a korábban megadott —, illetve a karbonilcsoporttal összefüggésben kettőskötést tartalmaz. A IX, XII és XV általános képletű vegyületek ezután merkaptocsoport bevitelére alkalmas ágenssel reagáltatva közvetlenül egy Ib vagy Ic általános képletű végtermékké vagy pedig ilyen végtermékké alakítható X vagy XIII általános képletű közbenső termékeké alakíthatók. A kettőskötés helyzete szabja meg a merkaptocsoport kialakítására alkalmas ágens 1,4-addícióját a reakcióvázlatok tanúsága szerint. A VIII, IX, XIV és XV általános képletű vegyületek esetén a merkaptocsoport kialakítására alkalmas ágens a ketokarbonilcsoporthoz képest az 1,4-helyzetben, míg a XI és XII általános képletű vegyületek esetén az említett ágens a karboxilcsoporthoz képest az 1,4-helyzetben adiccionálódik. Az e célra alkalmazható ágensek közül megemlíthetjük a hidrogén-szulfidot, a terc-butil-hidrogén-szulfidot és a H—R₂ általános képletű vegyületeket; az utóbbiak képletében R₂ jelentése a korábban megadott. Előnyös ágensek a hidrogén-szulfid

és a XXXII általános képletű vegyületek; az utóbbiak képletében R₈ jelentése a korábban megadott.

- A merkaptocsoport bevitelére alkalmas ágensekkel végzett reagáltatást előnyösen egy inert oldószerben, például kloroformban, diklór-metánban, szén-tetrakloridban, dimetil-formamidban, tetrahidrofuranban, dioxánban, acetonitrilben, toluolban vagy rövidszénláncú alkanolban 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten 1–24 órán át végzett kezelés útján hajtjuk végre. Y helyén XXIII általános képletű csoportot, illetve R' helyén az előzőekben definiált karboxil-védőcsoportot hordozó XX vagy XIII általános képletű vegyületeket a védőcsoport eltávolítása útján alakítunk át R₅ helyén hidrogénatomot hordozó I vagy II általános képletű végtermékeké. Védőcsoportként előnyösek azok a karboxil-védőcsoportok, amelyek savas közegben eltávolíthatók. A B és a C reakcióvázlatban ábrázolt reagáltatásokat végrehajthatjuk az L-prolin-észterével (R₅ jelentése ebben az esetben rövidszénláncú alkilcsoport) is, olyan I vagy II általános képletű végtermékeket kapva, amelyekben R₅ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport. Az R₅ helyén terc-butilcsoportot tartalmazó végtermékek esetén az észterezőcsoport eltávolítható trifluorecetsavval vagy vizes trifluorecetsavval végzett kezelés útján, Ib vagy Ic általános képletű szabad savakat kapva. A X és a XIII általános képletű közbenső termékek Ib, illetve Ic általános képletű végtermékeké való átalakítását a VII általános képletű vegyületek Ia általános képletű vegyületekké való átalakításánál ismertetett módon végzzük. Merkaptocsoport megvédésére alkalmas védőcsoportot tartalmazó származékok szabad merkaptocsoportot hordozó Ib vagy Ic általános képletű végtermékeké alakíthatók a védőcsoport hagyományos módon végzett lehasítása útján.

A találmányi közelebből a következő kiviteli példák-
kal kívánjuk megvilágítani.

1. példa

2-Metil-3-(3-trifluorometil-benzoil)-propionsav

- 60 g α-(3-trifluorometil-fenil)-4-morfolino-acetonitril 200 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 10 ml 30%-os etanolos kálium-hidroxidot, majd gyorsan 22 ml metakril-nitrilt adunk, amikor exoterm reakció megy végbe. Ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, majd az oldószert le-
hajtjuk. A maradékhoz 200 ml ecetsav és 20 ml víz ele-
gyét adjuk, majd az így kapott keveréket visszafolyató
hűtő alkalmazásával 2 órán át forraljuk. Ezután az oldó-
szert vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékhoz
200 ml 6 n sósavoldatot adunk. Az így kapott keveréket
visszafolyató hűtő alkalmazásával 18 órán át forraljuk,
majd lehűtjük és diklór-metánnal extraháljuk. Az ekstrak-
tumot átbocsátjuk víztartalmú magnézium-szilikátból
álló oszlopon, majd az eluátumot vákuumban bepáro-
l-
juk, a maradékot pedig diklór-metán és hexán elegyből
kristályosítjuk, 55 g mennyiségben szürkésfehér kris-
tályokat kapva. Ezeket a kristályokat ezután diklór-
-metánban oldjuk, majd az oldatot telített vizes nátrium-
-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk. A vizes ekstrak-
tumot sósavval megsavanyítjuk, majd diklór-metánnal
extraháljuk. A szerves extraktumot újból átbocsátjuk
víztartalmú magnézium-szilikátból álló oszlopon, majd

az eluátumot bepároljuk. A maradékot végül diklór-metán és hexán elegyből kristályosítva 39 g mennyiségben 90–91 °C olvadáspontú szürkésfehér kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

2. példa

3-(3-Fluor-benzoil)-2-metil-propionsav

Az 1. példában ismertetett módon eljárva, de 48 g α -(3-fluor-fenil)-4-morfolino-acetonitril 200 ml tetrahidrofuránnal készült oldatából kiindulva 34 g mennyiségben 192–194 °C olvadáspontú szürkésfehér kristályok alakjában a cím szerinti vegyület állítható elő.

3. példa

1-(3-Benzoil-propionil)-L-prolin-metilészter

3,56 g 3-benzoil-propionsav és 3,24 g N,N-karbonil-diimidazol 30 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd hozzáadunk 3,32 g L-prolin-metilészter-hidrokloridot és a reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 2,5 napon át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, majd a maradékhoz vizet és diklór-metánt adunk. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel, majd 0,1 n sósavoldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 5 g mennyiségben 66–70 °C olvadáspontú szürkésfehér kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

4. példa

3-Bróm-3-(4-fluor-benzoil)-propionsav

19,62 g 3-(4-fluor-benzoil)-propionsav 100 ml ecetsavval készült oldatához 16 g elemi brómot adunk, majd az így kapott reakcióelegyet 18 órán át keverjük és ezután az oldószert lehajjtuk. A maradékhoz jeget és vizet adunk, majd az így kapott vizes elegyet szűrjük. A kiszűrt csapadékot vízzel mossuk, majd 80 ml acetonnal oldjuk. A kapott oldatot 400 ml hexánnal hígítjuk, majd szobahőmérsékleten 125 ml térfogatra bepárolódni hagyjuk. Ekkor a betöményedett oldathoz 100 ml hexánt adunk, majd szűrést végzünk. Így 24,6 g mennyiségben 131–135 °C olvadáspontú cserszínű kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

5. példa

2-Metil-3-benzoil-propionsav

40,4 g α -fenil-4-morfolino-acetonitril 400 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 10 ml 30%-os etanolos kálium-hidroxid-oldatot, majd cseppenként 21 ml metakril-nitrilt adunk. Ekkor exoterm reakció megy végbe. A reakcióelegyet ezután 18 órán át keverjük majd vákuumban bepároljuk. A maradékot dietil-éter és acetonelegyen oldjuk, majd a kapott oldatot szűrjük. A szűrletet bepároljuk, a kapott maradékot pedig hexánnal el-

dörzsöljük. Az így kapott szuszpenziót lehűtjük majd szűrjük. Ekkor 51,1 g mennyiségben 93–98 °C olvadáspontú fehér kristályok alakjában 4-metil-2-morfolino-2-fenil-glutárnitrilt kapunk.

5 Az utóbbi vegyületből 5 g 26 ml ecetsav és 2,9 ml víz keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 órán át forraljuk majd az oldószert vákuumban lehajjtuk. A maradékként kapott gyantát víz és diklór-metán között megosztjuk. A diklór-metános fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk, gyantaként 2-metil-3-benzoil-propionitrilt kapva. Ehhez a gyantához ezután 30 ml tömény sósav-oldatot adunk majd az így kapott keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 órán át forraljuk, lehűtjük és szűrjük. A kiszűrt csapadék vízzel végzett mosása után 143–145 °C olvadáspontú fehér kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

6. példa

2-Metil-3-(4-trifluormetil-benzoil)-propionsav

54 g α -(4-trifluormetil-fenil)-4-morfolino-acetonitril 400 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 10 ml 10%-os etanolos kálium-hidroxid-oldatot, majd cseppenként 28 ml metakril-nitrilt adunk. Ekkor exoterm reakció megy végbe. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd az oldószert lehajjtuk. A visszamaradó olajat dietil-éterben oldjuk, majd a kapott oldatot vízzel, ezután pedig nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát fölött szárítjuk. Az oldószert eltávolításakor kapott maradékot kis mennyiségű dietil-étert tartalmazó hexánnal kristályosítjuk. Ekkor gyantás sárga csapadékot kapunk, amelyet acetonnal oldunk. A kapott oldatot forrásig melegítjük és ezután addig adunk hozzá hexánt, míg kristályok kezdenek kiválni. Ezeket a kristályokat hűtés és szűrés útján elkülönítjük, majd acetonelegyből kétszer átkristályosítjuk. Így 16,1 g mennyiségben 156–159 °C olvadáspontú fehér kristályok alakjában 4-metil-2-morfolino-2-(4-trifluormetil-fenil)-glutárnitrilt kapunk.

Az utóbbi vegyületből 35 g 170 ml ecetsav és 17,5 ml víz elegyével készült keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 órán át forraljuk, majd az oldószert lehajjtuk, a maradékot pedig hexán és dietil-éter elegyével eldörzsöljük, narancssárga csapadékot kapva. Ezt a csapadékot azután acetonelegyből átkristályosítjuk, 17,7 g mennyiségben 94–96 °C olvadáspontú sárga kristályok alakjában 2-metil-3-(4-trifluormetil-benzoil)-propionitrilt kapva.

Az utóbbi vegyületből 13 g 130 ml tömény sósav-oldattal készült keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 5 órán át forraljuk, majd lehűtjük és szűrjük. A kiszűrt csapadékot végül vízzel mossuk, 13,7 g mennyiségben 116–119 °C olvadáspontú szürkésfehér kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapva.

7. példa

2-Metil-3-benzoil-propionsav-hidroxisukcinimidoészter

12,86 g, az 5. példában ismertetett módon előállítható 2-metil-3-benzoil-propionsav és 7,71 g N-hidroxisuk-

cinimid 70 ml dioxánnal készült keverékéhez 13,8 g diciklohexil-karbodiimid 50 ml dioxánnal készült oldatát adjuk, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk, olajat kapva. Ezt az olajat kis mennyiségű dietil-étert tartalmazó hexánból kristályosítjuk. A kapott csapadékot diklór-metánból átkristályosítva 12 g mennyiségben 112–115 °C olvadáspontú fehér kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

8. példa

1-(2-Acetiltio-3-benzoil-propionil)-L-prolin

26,4 g benzoil-akrilsav és 17,25 g N-hidroxi-szukcinimid 165 ml dioxánnal készült oldatához 30,9 g diciklohexil-karbodiimid 120 ml dioxánnal készült oldatát adjuk, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, szűrjük és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A visszamaradt olajat hexánnal eldörzsöljük, gyantás szilárd csapadékot kapva. Ezt azután 250 ml diklór-metánban oldjuk, majd a kapott oldathoz addig adunk hexánt, míg megzavarosodik. Hűtés és szűrés után 18,2 g mennyiségben sárga kristályok alakjában benzoil-akrilsav-hidroxisukcinimidoésztert kapunk. Ezeket a kristályokat 240 ml etanollal szuszpendáljuk, majd a szuszpenzióhoz 7,71 g L-prolin és 11,26 g nátrium-hidrogén-karbonát 240 ml vízzel készült oldatát adjuk. Az így kapott reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd eredeti térfogatának felére betöményítjük. A betöményített keveréket lehűtjük, tömény sósavoldattal meg-savanyítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot vízzel, majd nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó gyantát etil-acetát, hexán és ecetsav 75 : 25 : 2 arányú elegyével eldörzsöljük, 10,1 g mennyiségben 122–124 °C olvadáspontú szürkésfehér kristályok alakjában 1-(3-benzoil-akriloil)-L-prolint kapva.

Az utóbbi vegyületből 2,57 g, 1,42 ml tioecetsav és 30 ml szén-tetraklorid keverékét 1 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk, borostyánkő színű gyantát kapva. Ezt azután diklór-metánban oldjuk, majd az oldatot vákuumban többször bepároljuk, szürkésfehér üveges csapadékként 30%-os hozammal a cím szerinti vegyületet kapva. Olvadáspontja etil-acetát és hexán elegyből végzett kristályosítás után 149–150 °C.

Forgató képessége $[\alpha]_D^{25} = -151 \pm 1^\circ$ ($c=0,962$, etanol).

9. példa

1-(3-Benzoi-2-metil-propionil)-L-prolin

4,8 g L-prolin és 6,97 g nátrium-hidrogén-karbonát 170 ml vízzel készült oldatához hozzáadjuk 12 g, a 7. példában ismertetett módon előállítható 2-metil-3-benzoil-propionsav-hidroxisukcinimidoészter szuszpenzióját, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet vákuumban eredeti térfogatának a felére bepároljuk,

majd a betöményített reakcióelegyet lehűtjük, sósavval meg-savanyítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk.

5 Az ekkor kapott gyantát 60 ml meleg ecetsavban oldjuk, a kapott oldathoz 5 ml tömény sósavoldatot, majd ezután hűtés közben vizet adunk addig, míg az oldat zavarossá válik. Hűtés és kristályosítás után csapadékot kapunk, amelyet acetón és diklór-metán elegyből átkristályosítunk. Ekkor 218–220 °C olvadáspontú fehér kristályok (ezt a kristályos terméket A izomernek nevezzük) alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Az izomer kristályosításához felhasznált anyalúgot ezután bepároljuk, üveges csapadékot kapva. Ezt az üveges csapadékot ezután kromatográfiásan tisztítjuk, 10 újból csak üveges csapadékot kapva, amely a cím szerinti vegyület B-izomere. Az A és B izomerek nevezett terméket tulajdonképpen olyan diasztereoizomerek, amelyekben a 2-metilesoportot hordozó királis szén-atom R- vagy S-konfigurációjú.

10. példa

1-(3-Benzoi-3-bróm-2-metil-propionil)-L-prolin

1,25 g 1-(3-benzoil-2-metil-propionil)-L-prolin (a 9. példa A izomerje) 30 ml ecetsavval készült elegyéhez 0,7 g elemi bróm 10 ml ecetsavval készült oldatát adjuk, majd az így kapott reakcióelegyet 18 órán át keverjük szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet eredeti térfogatának felére bepároljuk vákuumban, majd a betöményített reakcióelegyet jég és víz keverékébe öntjük. A vizes elegyet diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel, majd nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk, gyantát kapva. Ezt azután diklór-metánban oldjuk, majd a kapott oldathoz hexánt adunk. Ezután az oldószereket szobahőmérsékleten eltávolítjuk, fehér üveges csapadékot kapva. Ezt szilikagélből készült oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát, hexán és ecetsav 75 : 25 : 2 arányú keverékét használva. Ekkor 1,25 g mennyiségben fehér üveges csapadékként a cím szerinti vegyületet (vagyis a 9. példa A izomere 3-bróm-származékát) kapjuk, amelyet a következő példában továbbreagáltatunk.

11. példa

1-(3-Acetiltio-3-benzoil-2-metil-propionil)-L-prolin

0,47 g kálium-tioacetát 10 ml etanollal készült szuszpenziójához 1,25 g, a 10. példában ismertetett módon előállított 1-(3-benzoil-3-bróm-2-metil-propionil)-L-prolint (az A izomer 3-bróm-származékát) adunk, majd az így kapott reakcióelegyet 13 órán át keverjük. Ezután az oldószert vákuumban lehajtjuk, majd a maradékot diklór-metán és víz között megosztjuk. A szerves fázist vízzel, majd nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az ekkor kapott sárga üveges csapadékot 10 ml etanolban oldjuk, majd a kapott oldathoz 0,47 g kálium-tioacetátot adunk és az eddig ismertetett teljes műveletsort megismételjük, sárga üveges csapadékot kapva. Ezt

azután szilikagélből készült oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát, hexán és ecetsav 75 : 25 : 2 arányú elegyét használva. Így 0,28 g mennyiségben (24%) sárga üveges csapadékként a cím szerinti vegyület A izomerjét kapjuk. Forgatóképessége $[\alpha]_D^{25} = +203^\circ \pm 2^\circ$ ($c=0,645$, etanol).

12. példa

3-(4-Klór-benzoil)-propionsav-hidroxizukcinimidoészter

10,7 g 3-(4-klór-benzoil)-propionsav és 5,75 g N-hidroxizukcinimid 100 ml dioxánnal készült keverékéhez 10,3 g diciklohexil-karbodiimidet adunk, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük és ezután 18 órán át hűtőszekrényben tartjuk. Szűrés, majd a szűrlet bepárlása után olyan maradékot kapunk, amelyet 30–60 °C forráspontú petroléterrel eldörzsölve gyantás cserszínű csapadékot kapunk. Ezt a csapadékot azután 50 ml diklór-metánban feloldjuk, majd a kapott oldathoz 50 ml, az előbb említett forráspontú petrolétert adunk, zavaros elegyet kapva. Ezt azután lehűtjük, majd a cím szerinti vegyületet kiszűrjük, 121–123 °C olvadáspontú fehér kristályokat kapva.

13. példa

3-(4-Fluor-benzoil)-propionsav-hidroxizukcinimidoészter

25 g 3-(4-fluor-benzoil)-propionsav és 14,7 g N-hidroxizukcinimid 140 ml dioxánnal készült oldatához 26,4 g diciklohexil-karbodiimid 100 ml dioxánnal készült oldatát adjuk, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet szűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk, vörös színű olajat kapva. Ha ezt az olajat hexánnal eldörzsöljük, akkor vörös csapadékot kapunk. Ezt azután 200 ml diklór-metánban oldjuk, majd a kapott oldathoz 200 ml hexánt adunk, amikor az megzavarosodik. A zavaros reakcióelegyet jeges fürdőben 2 órán át hűtjük, majd szűrjük, 130–132 °C olvadáspontú fehér kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapva.

14. példa

3-Benzoil-propionsav-hidroxizukcinimidoészter

53,4 g 3-benzoil-propionsav és 34,5 g N-hidroxizukcinimid 325 ml dioxánnal készült részleges oldatához 61,8 g diciklohexil-karbodiimid 225 ml dioxánnal készült oldatát adjuk, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, a kapott maradékot pedig hexánnal eldörzsöljük. Az ekkor kapott szuszpenzió szűrésekor elkülönített csapadékot 700 ml diklór-metánban oldjuk, majd az így kapott oldatot szűrjük. A szűrlethez 700 ml hexánt adunk, zavaros elegyet kapva. Ezt azután hűtőszekrényben tároljuk, majd a kivált csapadékot kiszűrjük, végül pedig diklór-metán és hexán 1 : 1 arányú elegyből 250 ml-rel mossuk. Így 130–132 °C olvadáspontú fehér kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

15. példa

1-(3-Benzoil-propionil)-L-prolin

25,5 g L-prolin és 37,3 g nátrium-hidrogén-karbonát 800 ml vízzel készült oldatához 61 g, a 15. példában ismertetett módon előállítható 3-benzoil-propionsav-hidroxizukcinimidoészter 800 ml etanollal készült szuszpenzióját adjuk, majd az így kapott reakcióelegyet eredeti térfogatának felére betöményítjük, lehűtjük és tömény sósavoldattal megsavanyítjuk. A reakcióelegyet ezután diklór-metánnal extraháljuk, majd az extraktumot vízzel, ezt követően pedig telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott narancs színű gyantát dietil-éterrel — amely kis mennyiségű diklór-metánt tartalmaz — eldörzsöljük, majd a kapott csapadékot 250 ml acetontól átkristályosítjuk úgy, hogy az acetont hexánnal helyettesítjük. 2 órás hűtés után 32,6 g mennyiségben 95–97 °C olvadáspontú fehér kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

16. példa

1-[3-(4-Fluor-benzoil)-propionil]-L-prolin

10,6 g L-prolin és 15,5 g nátrium-hidrogén-karbonát 370 ml vízzel készült oldatához hozzáadjuk 26,9 g, a 13. példában ismertetett módon előállítható 3-(4-fluor-benzoil)-propionsav-hidroxizukcinimidoészter 370 ml etanollal készült szuszpenzióját, majd az így kapott reakcióelegyet a 15. példában ismertetett módon kezeljük. Ekkor 13,1 g mennyiségben 127–129 °C olvadáspontú fehér kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk 48%-os hozammal.

17. példa

1-[3-(4-Klór-benzoil)-propionil]-L-prolin

2,3 g L-prolin és 3,36 g nátrium-hidrogén-karbonát 50 ml vízzel készült oldatához hozzáadjuk 5,96 g, a 12. példában ismertetett módon előállítható 3-(4-klór-benzoil)-propionsav-hidroxizukcinimidoészter 60 ml etanollal készült részleges oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet a 16. példában ismertetett módon kezeljük. Ekkor 3,37 g mennyiségben a 137–138 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

18. példa

1-(3-Acetil-3-benzoil-propionil)-L-prolin

a) 1-(3-Bróm-3-benzoil-propionil)-L-prolin

8,25 g, a 15. példában ismertetett módon előállítható 1-(3-benzoil-propionil)-L-prolin 80 ml ecetsavval készült oldatához 5 csepp 30%-os ecetsavas hidrogén-bromid-oldatot, majd 4,8 g elemi bróm 20 ml ecetsavval készült oldatát adjuk. Az így kapott reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd eredeti térfogatának harmadára bepároljuk, jég és víz elegyében

öntjük és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel, majd nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és szárazra pároljuk, 10,3 g mennyiségben fehér üveges csapadékként a cím szerinti vegyületet kapva.

b) 1-(3-Acetiltio-3-benzoil-propionil)-L-prolin

Keverés közben 1,25 g kálium-tioacetát 20 ml etanollal készült oldatához hozzáadjuk 3,54 g, az a) részben ismertetett módon előállítható 1-(3-bróm-3-benzoil-propionil)-L-prolin 20 ml etanollal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk, majd a maradékot diklór-metán és víz között megosztjuk. A szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk, 2,9 g terméket kapva üveges csapadékként. Ebből a csapadékból 2,3 g-ot szilikagélén kromatografálunk, eluálószerként etil-acetát, hexán és acetát 75:25:2 arányú elegyet használva. Így 1,07 g mennyiségben 41% halványsárga üveges csapadékként a cím szerinti vegyületet kapjuk. Forgatóképessége $[\alpha]_D^{25} = -62^\circ \pm 1^\circ$ ($c=1,02$, etanol).

19. példa

1-(3-Benzoiltio-3-benzoil-propionil)-L-prolin

440 mg nátrium-hidrid ásványolajjal készült és hexánnal kétszer mosott diszperziójához 1,6 g tiobenzoesav 25 ml etanollal készült oldatát adjuk, majd az így kapott keveréket 30 percen át keverjük és ezt követően 3,54 g 1-(3-bróm-3-benzoil-propionil)-L-prolint adunk hozzá. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd a 11. példában ismertetett módon feldolgozzuk, üveges csapadékként 35%-os hozammal a cím szerinti vegyületet kapva. Forgatóképessége $[\alpha]_D^{25} = -30^\circ \pm 1^\circ$ ($c=0,965$, etanol).

20. példa

1-[3-Benzoiltio-3-(4-fluor-benzoil)-propionil]-L-prolin

a) 1-[3-Bróm-3-(4-fluor-benzoil)-propionil]-L-prolin

10,26 g, a 17. példában ismertetett módon előállítható 1-[3-(4-fluor-benzoil)-propionil]-L-prolin 100 ml ecetsavval készült oldatához 3 csepp 30%-os ecetsavas hidrogén-bromid oldatot, majd cseppenként 5,6 g elemi bróm 20 ml ecetsavval készült oldatát adjuk és az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet eredeti térfogatának harmadára bepároljuk, majd jég és víz elegyébe öntjük és az így kapott vizes elegyet diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot kétszer vízzel, majd nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban közepes erősségű melegítés közben bepároljuk. Az ekkor kapott fehér üveges csapadékot az edényből kikaparjuk, 12,2 g mennyiségű fehér port kapva. Ezt azután etil-acetát, hexán és ecetsav 75:25:2 arányú elegyében oldjuk,

majd az így kapott oldatot felvisszük egy 42,6 mm $\times$ 508 mm-es, szilikagélből készült oszlopra és ezután az említett oldószerrendszerrel eluálást végzünk, 100 ml-es frakciókat szedve 300 ml-es előfrakció leszedése után, illetve 400 ml-es végtérfogatot hagyva. A 2., 5. és 6. frakciókat összeöntjük, majd újra kromatografáljuk pontosan az előzőekben ismertetett módon. Az ekkor kapott 2. frakcióból 2,0 g mennyiségben fehér üveges csapadékként az a) lépés szerinti címado vegyület különíthető el.

b) 1-[3-Benzoiltio-3-(4-fluor-benzoil)-propionil]-L-prolin

440 mg, 2-szer hexánnal mosott ásványolajos nátrium-hidrid-diszperzióhoz cseppenként hozzáadjuk 1,6 g tiobenzoesav 25 ml etanollal készült oldatát, majd az így kapott keveréket szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük és ezután hozzáadunk 3,7 g az a) lépésben ismertetett módon előállítható 1-[3-bróm-3-(4-fluor-benzoil)-propionil]-L-prolint. Az így kapott reakcióelegyet a 11. példában ismertetett módon kezelve 3,81 g (37%) mennyiségben fehér üveges csapadékként a cím szerinti vegyületet kapjuk. Forgatóképessége $[\alpha]_D^{25} = -55^\circ \pm 1^\circ$ ($c=0,958$, etanol).

21. példa

1-[3-(4-Bróm-benzoil)-propionil]-L-prolin-terc-butilészter

–8 °C-on jeges-sós fürdőben 1,285 g 4-bróm-benzoil-propionsav és 0,5 ml trietil-amin 25 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához keverés közben cseppenként hozzáadjuk 0,48 ml klórhangyasav-etilészter 5 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, majd az így kapott keveréket –5 °C-on 30 percen át keverjük. Ezután cseppenként beadagoljuk 855 mg L-prolin-terc-butilészter 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, majd az ekkor kapott oldatot jeges-sós fürdőben 30 percen át keverjük, ezután pedig szobahőmérsékleten 30 percen át állni hagyjuk. Ezt követően a reakcióelegyet jég és víz keverékébe öntjük, majd a vizes elegyet diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel, ezután pedig normál sósavoldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk, olajat kapva. Ezt az olajat kis mennyiségű dietil-étert tartalmazó hexánból kristályosítjuk. Az ekkor kapott szürkésfehér csapadékot aceton és hexán elegyből átkristályosítjuk, 505 mg mennyiségben 70–71 °C olvadáspontú fehér kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapva 40%-os hozammal.

22. példa

1-[3-(4-bróm-benzoil)-propionil]-L-prolin-metilészter

Keverés közben 5,14 g 4-bróm-benzoil-propionsav és 2,78 ml trietil-amin 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát metanolos-jeges-sós fürdőben –15 °C-ra lehűtjük, majd hozzáadjuk cseppenként 1,9 ml klórhangyasav-etilészter 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát és az így kapott reakcióelegyet –10 °C-on 30 percen át keverjük.

3,32 g prolin-metilészter-hidroklorid 50 ml metilén-kloriddal készült oldatát 15 percen át 2,78 ml trietil-aminnal kezeljük, majd szűrjük és a szűrletet cseppenként hozzáadjuk az előző bekezdésben ismertetett módon előállított oldathoz, a beadagolás során a reakcióelegy hőmérsékletét -5°C alatt tartva. A reakcióelegyet ezután az említett fürdőben keverjük 30 percen át, majd 1 óra leforgása alatt szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk. Ezután a reakcióelegyet 300 ml vízbe öntjük, majd a vizes elegyet diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel, majd normál sósavoldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk, olajat kapva. Ezt azután $30-60^{\circ}\text{C}$ forráspontú petroléterrel eldörzsöljük, majd a kapott csapadékot acetone és hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 2,09 g mennyiségben $84-86^{\circ}\text{C}$ olvadáspontú fehér kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk 72%-os hozammal.

23. példa

3-(4-Bróm-benzoil)-propionsav-hidroxisukcinimidoészter

41,2 g diciklohexil-karbodiimid 150 ml dioxánnal készült oldatát hozzáadjuk 51,4 g 4-bróm-benzoil-propionsav és 23 g N-hidroxi-sukcinimid 250 ml dioxánnal készült oldatához, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet jeges fürdőben keverjük, majd szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot hexánnal eldörzsöljük, majd az ekkor elkülöníthető csapadékot 130 ml diklór-metánban oldjuk. Az oldathoz 120 ml $30-60^{\circ}\text{C}$ forráspontú petrolétert adunk, zavaros elegyet kapva. Jeges fürdőben végzett hűtéskor 31,1 g mennyiségben $127-129^{\circ}\text{C}$ olvadáspontú fehér kristályok alakjában a cím szerinti vegyület különíthető el.

24. példa

1-[3-(4-bróm-benzoil)-propionil]-L-prolin-metilészter

3,54 g, a 23. példában ismertetett módon előállítható 3-(4-bróm-benzoil)-propionsav-hidroxisukcinimidoészter és 1,66 g prolin-metilészter-hidroklorid 10 ml acetonitrillel készült oldatához 1,75 ml diizopropil-etil-amint adunk, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük és ezután vákuumban bepároljuk. A maradékot diklór-metánban oldjuk, majd a kapott oldatot normál sósavoldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az ekkor kapott gyantát hexánnal eldörzsöljük, majd a kapott csapadékot acetone és hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 2,01 g mennyiségben $78-82^{\circ}\text{C}$ olvadáspontú fehér csapadék formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

25. példa

1-[3-(4-bróm-benzoil)-propionil]-L-prolin-metilészter

A 24. példában ismertetett módon járunk el, azonban kiindulási anyagként diizopropil-etil-amin helyett 21,8

ml trietil-amint, illetve 27,3 g 3-(4-bróm-benzoil)-propionsav-hidroxisukcinimidoészter, 13,0 g prolin-metilészter-hidrokloridot és 150 ml acetonitrilt használunk. Így 16,6 g mennyiségben $83-85^{\circ}\text{C}$ olvadáspontú 5 fehér kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

26. példa

10 1-[3-(4-Bróm-benzoil)-3-merkaptó-propionil]-L-prolin

a) 1-[3-(4-bróm-benzoil)-3-bróm-propionil]-L-prolin-metilészter

15 3,52 g, a 25. példában ismertetett módon előállítható 1-[3-(4-bróm-benzoil)-propionil]-L-prolin-metilészter 50 ml szén-tetrakloriddal készült oldatához cseppenként hozzáadjuk 0,51 ml elemi bróm 20 ml szén-tetrakloriddal készült oldatát. 30 perc elteltével 2 csepp 30%-os 20 ecetsavas hidrogén-bromid-oldatot adagolunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezután a képződött gyantáról az oldószert dekantáljuk, a gyantát pedig diklór-metánban oldjuk. A kapott oldatot kétszer vízzel, majd egyszer nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, aktív-szénnel derítjük, szűrjük és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk, 3,87 g mennyiségben gyanta formájában, a lépés címadó vegyületét kapva.

30 b) 2-{ α -(2-Metoxikarbonil-1-pirrolil-karbonil)-metil}-4-bróm-benzoil-metiltio}-1-metil-piridinium-bromid

35 7,5 g 1-[3-(4-bróm-benzoil)-3-bróm-propionil]-L-prolin-metilészter 50 ml acetonitrillel készült oldatához 2,1 g 1-metil-2-(1H)-piridinion 30 ml acetonitrillel készült oldatát adjuk, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük és ezután vákuumban bepároljuk, fehér színű üveges csapadékot kapva. 40 Ezt azután dietil-éterrel eldörzsöljük, majd a kapott szuszpenziót szűrjük, a kiszűrt csapadékot pedig dietil-éterrel, majd $30-60^{\circ}\text{C}$ forráspontú petroléterrel mossuk. Így 8 g mennyiségben krém színű porként a lépés címadó vegyületét kapjuk.

45 c) 1-[3-(4-Bróm-benzoil)-3-merkaptó-propionil]-L-prolin

A b) lépésben ismertetett módon előállított vegyületből 5,2 g-ot 50 ml vízzel szuszpendálunk, majd a szuszpenziót kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot bepároljuk, gyantát kapva, amelyet 50 ml normál nátrium-hidroxid-oldat hozzáadása után szobahőmérsékleten 3 órán át keverünk. A reakcióelegyet ezután kloroformmal mossuk, majd sósavval megsavanyítjuk és kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk, üveges csapadékot kapva. Ezt azután hexánnal eldörzsöljük, cser színű amorf csapadékot kapva. Az utóbbit Celite márkanévű anyagon megosztásos kromatografálásnak vetjük alá, eluálószerként heptán, etil-acetát, metanol és víz 55 : 45 : 15 : 1 arányú elegyét használva. A 3. frakció adja az előállítani kívánt vegyületet 539 mg (14%) mennyiségű cser színű üveges csapadék formájában. Forgatóképessége $[\alpha]_D^{25} = -50^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1,1, etanol).

27. példa

1-[3-(4-Bróm-benzoil)-propionil]-L-prolin

12,65 g prolin és 18,5 g nátrium-hidrogén-karbonát 390 ml vízzel készült oldatához hozzáadjuk 39 g, a 23. példában ismertetett módon előállítható 3-(4-bróm-benzoil)-propionsav-hidroxiszukcinimidoészter 390 ml etanollal készült szuszpenzióját, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet eredeti térfogatának felére betöményítjük, majd tömény sósavoldattal megsavanyítjuk, amikor olaj válik ki. Ezt azután dörzsöléssel kristályosítjuk, majd a kapott csapadékot aceton és hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 26,3 g mennyiségben 143–144 °C olvadáspontú cser színű tűkristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk 68%-os hozammal. Forgatóképessége $[\alpha]_D^{23} = -44^\circ \pm 1^\circ$ ($c=0,97$, etanol).

28. példa

1-[3-(4-Bróm-benzoil)-3-acetiltio-propionil]-L-prolin

a) 1-[3-(4-Bróm-benzoil)-3-bróm-propionil]-L-prolin

17,7 g, a 27. példában ismertetett módon előállítható 1-[3-(4-bróm-benzoil)-propionil]-L-prolin 150 ml ecetsavval készült oldatához cseppenként hozzáadjuk 9 g elemi bróm 20 ml ecetsavval készült oldatát, majd az így kapott elegyhez 5 csepp ecetsavas hidrogén-bromid-oldatot adagolunk. A reakcióelegyet ezután 18 órán át keverjük, majd eredeti térfogatának a felére bepároljuk, 300 ml jégheg vízbe öntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot vízzel kétszer, majd telített nátrium-klorid-oldattal egyszer mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, aktívszénrel derítjük, szűrjük és vákuumban szárazra pároljuk. Így 20,5 g mennyiségben fehér amorf csapadékként a cím szerinti vegyületet kapjuk.

b) 1-[3-Acetiltio-3-(4-bróm-benzoil)-propionil]-L-prolin

Keverés közben 469 mg kálium-tioacetát 10 ml etanollal készült szuszpenziójához hozzáadjuk 1,76 g, az a) részben ismertetett módon előállítható 1-[3-(4-bróm-benzoil)-3-bróm-propionil]-L-prolint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, szűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot diklór-metánban oldjuk, majd az így kapott oldatot vízzel, ezután pedig telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. Így 1,68 g mennyiségben 95% fehér üveges csapadékként a cím szerinti vegyületet kapjuk. Forgatóképessége $[\alpha]_D^{23} = -42^\circ \pm 1^\circ$ ($c=0,921$, etanol).

29. példa

1-[3-(4-Bróm-benzoil)-3-benzoiltio-propionil]-L-prolin

440 mg ásványolajos nátrium-hidrid-diszperzióhoz 1,6 g tiobenzoesav 25 ml etanollal készült oldatát adjuk,

majd az így kapott keveréket 30 percen át keverjük és ezután hozzáadjuk 4,33 g, a 28. példa a) részében ismertetett módon előállítható 1-[3-(4-bróm-benzoil)-3-bróm-propionil]-L-piridint. Az így kapott reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk és a maradékot diklór-metán és víz között megosztjuk. A szerves fázist vízzel, majd nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban bepároljuk, öszibarackra emlékeztető színű üveges csapadékot kapva. Ebből az üveges csapadékból 2,8 g-ot feloldunk etil-acetát, hexán és ecetsav 75 : 25 : 2 arányú elegyében, majd az így kapott oldatot felvisszük egy 25,4 × 381 mm méretű, szilikagélből álló oszlopra. Az oszlopot ezután ugyanezzel az oldószerrendszerrel eluáljuk, 50 ml-es frakciókat szedve és 100 ml-es végtérfogatot hagyva. Az előállítani kívánt termék a 27%-os hozammal 2. frakcióból különíthető el üveges csapadékként. Forgatóképessége $[\alpha]_D^{23} = -21^\circ \pm 1^\circ$ ($c=0,834$, etanol).

30. példa

4-Benzoil-vajsav-hidroxiszukcinimidoészter

25 g 4-benzoil-vajsav 200 ml dioxánnal készült részleges oldatához 14,45 g N-hidroxi-szukcinimidet adjuk, majd az így kapott keverékhez keverést követően cseppenként hozzáadagoljuk 26,8 g diciklohexil-karbondiimid 100 ml dioxánnal készült oldatát. A reakcióelegyet ezután 18 órán át keverjük, majd szűrjük és a szűrletet bepároljuk, olajat kapva. Ezt azután hexánnal eldörzsöljük, majd a kapott csapadékot diklór-metán és hexán elegyből hűtés közben átkristályosítjuk. Így 24,6 g mennyiségben 117–120 °C olvadáspontú fehér kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

31. példa

1-(4-Benzoil-butiril)-L-prolin

Keverés közben 9,78 g prolin és 14,3 g nátrium-hidrogén-karbonát 340 ml vízzel készült oldatához hozzáadjuk 24,6 g, a 30. példában ismertetett módon előállítható 4-benzoil-vajsav-hidroxiszukcinimidoészter 340 ml etanollal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet 18 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet eredeti térfogatának felére bepároljuk, majd jeges fürdőben tömény sósavoldattal megsavanyítjuk. Ezután diklór-metánnal extrahálást végzünk, majd az extraktumot vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az ekkor kapott gyantát hexánnal eldörzsöljük (a hexán kis mennyiségű diklór-metánt tartalmaz), majd a képződött csapadékot 100 ml meleg acetonban oldjuk. Az így kapott oldatot szűrjük, majd 150 ml hexánt adjuk hozzá és jeges fürdőben keverjük. Ekkor 14,9 g mennyiségben 102–105 °C olvadáspontú fehér kristályok alakjában a cím szerinti vegyület különíthető el.

32. példa

3-(3-Klór-benzoil)-2-metil-propionsav

11,8 g α -(3-klór-fenil)-4-morfolino-acetonitril 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához először 60 csepp

30%-os metanolos kálium-hidroxid-oldatot, majd 4,62 ml metakril-nitrilt adunk. 1 órán át tartó keverést követően a reakcióelegyet szárazra pároljuk, majd a maradékot diklór-metánban oldjuk. Az oldatot víztartalmú magnézium-szilikátot tartalmazó rövid oszlopon át bocsátjuk, majd az eluátumot bepároljuk, 15,5 g mennyiségben sárga olajat kapva. Ezt azután 75 ml ecetsav és 5 ml víz elegyével vízfürdőn 1 órán át melegítjük, majd az ecetsavat vákuumban lehajtjuk és a maradékhoz vizet adunk. Ekkor szűréssel 11,2 g mennyiségben 72–75 °C olvadáspontú kristályok formájában 3-(3-klór-benzoi)-2-metil-propionitril különíthető el.

Az utóbbi vegyületből 7,9 g és 75 ml tömény sósavoldat keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 órán át forraljuk, majd lehűtjük és szűrjük, 8,5 g mennyiségben 102–105 °C olvadáspontú kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapva.

33. példa

3-(4-Klór-benzoi)-2-metil-propionsav

152,2 g p-toluol-szulfonsav és 148,1 g morfolin 700 ml tetrahidrofuránnal készült keverékéhez 102 g 4-klór-benzaldehid 200 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 6 órán át forraljuk, lehűtjük és 65,1 g kálium-cianid 100 ml vízzel készült oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet ezután visszafolyató hűtő alkalmazásával 18 órán át forraljuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot diklór-metánban oldjuk, majd az így kapott oldatot nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal mossuk és víztartalmú magnézium-szilikáttól álló oszlopon át bocsátjuk. Az eluátumot csaknem szárazra pároljuk, majd hexánt adunk hozzá. Szűréskor 87,5 g mennyiségben 70 °C olvadáspontú fehér kristályok formájában α -(4-klór-fenil)-4-morfolino-acetonitril különíthető el.

Az utóbbi vegyületből 87,5 g 500 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 25 ml 30%-os etanolos kálium-hidroxid-oldatot, majd 33,5 ml metakril-nitrilt adunk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 50 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot diklór-metánban oldjuk, majd át bocsátjuk víztartalmú magnézium-szilikátot tartalmazó oszlopon. Az eluátumot bepároljuk, majd hexánnal hígítjuk, 50 g mennyiségben 158–160 °C olvadáspontú fehér kristályokat kapva. Ezeket a kristályokat ezután 400 ml ecetsav és 100 ml víz elegyében oldjuk, majd a kapott oldatot visszafolyató hűtő alkalmazásával 18 órán át forraljuk. Bepárlás után a kapott maradékot diklór-metánban oldjuk, majd az így kapott oldatot víztartalmú magnézium-szilikátot tartalmazó oszlopon át bocsátjuk. Az eluátum bepárlásakor sárga olajat kapunk, amelyet hexánból kristályosítunk. Ekkor 57 g mennyiségben 80–82 °C olvadáspontú kristályok alakjában 3-(4-klór-benzoi)-2-metil-propionitrilt kapunk.

Az utóbbi vegyületet tömény sósavoldattal visszafolyató hűtő alatt forralva a 125–129 °C olvadáspontú cím szerinti vegyület állítható elő.

34. példa

1-[3-Acetiltio-3-(1-naftoil)-2-metil-propionil]-L-prolin

133,2 g p-toluol-szulfonsav és 130,7 g morfolin 500 ml tetrahidrofuránnal készült keverékéhez 98 g 1-naftaldehidet adunk, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 6 órán át forraljuk. Lehűtése után a reakcióelegyhez 48,8 g kálium-cianid 100 ml vízzel készült oldatát adjuk, majd visszafolyató hűtő alatt 18 órán át forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyet bepároljuk, majd a maradékot diklór-metán és víz között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist pedig diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist és az extraktumot összeöntjük, telített nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal mossuk és víztartalmú magnézium-szilikáttól álló oszlopon át bocsátjuk. Az eluátumot bepároljuk, majd hexánnal hígítjuk és szűrjük. Így 123 g mennyiségben 88–89 °C olvadáspontú kristályok alakjában α -(1-naftil)-4-morfolino-acetonitrilt kapunk.

Az utóbbi vegyületből 120 g 500 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 35 ml 30%-os etanolos kálium-hidroxid-oldatot és 43,6 ml metakril-nitrilt adunk, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük és bepároljuk. A maradékhoz 600 ml 6 n sósavoldatot adunk, majd az így kapott keveréket visszafolyató hűtő alkalmazásával 18 órán át forraljuk. A keveréket ezután diklór-metánnal extraháljuk, majd a szerves extraktumot nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk. A vizes fázist sósavval megsavanyítjuk, majd diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A kapott maradék hexánnal végzett eldörzsölésekor 19,2 g mennyiségben 111–114 °C olvadáspontú kristályok alakjában 3-(1-naftoil)-2-metil-propionsav különíthető el.

Az utóbbi vegyületből 12 g 100 ml dioxánnal készült oldatához 5,7 g N-hidroxi-szukcinimidet, majd 15 perc leforgása alatt 10,2 g N,N-diciklohexil-karbodiimid 100 ml dioxánnal készült oldatát adjuk. Az így kapott reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük, majd szűrjük és a szűrőleplenyt dioxánnal mossuk. A szűrletet ezután bepároljuk, a maradékhoz hexánt adunk és szűrést végzünk. Az ekkor elkülönített csapadékot diklór-metán és hexán elegyből átkristályosítva 170 °C olvadáspontú fehér kristály alakjában 3-(1-naftoil)-2-metil-propionsav-hidroxiszukcinimidoésztert kapunk.

Az utóbbi vegyületből 3,4 g-ot 40 ml etanollal szuszpendálunk, majd a kapott szuszpenziót hozzáadjuk 2,3 g L-prolin és 1,68 g nátrium-karbonát 40 ml vízzel készült oldatához. Az így kapott reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten egy héten át keverjük, majd szűrés után felére betöményítjük, lehűtjük és tömény sósavoldattal megsavanyítjuk. Ezután diklór-metánnal extrahálást végzünk, majd az extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk, 1-[3-(1-naftoil)-2-metil-propionil]-L-prolint kapva.

Az utóbbi vegyületet az A és a B diasztereoiszomerekre szeparáljuk, majd ezek mindegyikét elemi brómmal reagáltatjuk a 20. példa a) részében ismertetett módon, üveges csapadékként az A és a B izomerek formájában 1-[3-bróm-3-(1-naftoil)-2-metil-propionil]-L-prolint kapva. Ha ezeket az izomereket ezután a 18. példa

b) részében ismertetett módon kálium-tioacetáttal reagáltatjuk, akkor a cím szerinti vegyületnek megfelelő, 180–183 °C olvadáspontú diasztereoizomereket kapjuk 12%-os hozammal. Forgatóképessége $[\alpha]_D^{23} = -338 \pm 3^\circ$ (c=0,358, etanol).

35. példa

1-[3-Acetilthio-3-(4-terc-butil-benzoil)-propionil]-L-prolin

Keverés közben 17 g 4-terc-butil-benzol és 13 g borostyánkősavanhidrid 340 ml 1,1,2,2-tetraklór-etánnal készült oldatához 36 g alumínium-kloridot adunk, majd az így kapott keveréket szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük és ezután 170 ml jéghideg 6 n sósavoldatba öntjük. A reakcióelegyet ezt követően szobahőmérsékleten 1 éjszakán át állni hagyjuk, majd a visszamaradó zagyot 300 ml forrásban levő vízzel keverjük, lehűtjük és szűrjük. A kiszűrt csapadékot 1,5 liter, 20 g nátrium-karbonátot tartalmazó és forrásban levő vízben oldjuk. A forró elegyet szűrjük, majd a szűrletet 100 ml 6 n sósavoldattal megsavanyítjuk. Hűtés és szűrés eredményeképpen cserszínű csapadékot kapunk, amelyet etanol és víz elegyéből átkristályosítva 28 g mennyiségben 85–89 °C olvadáspontú 3-(4-terc-butil-benzoil)-propionsavat kapunk. Ezt azután benzol és petroléter elegyéből átkristályosítva 17 g mennyiségben 119–121 °C olvadáspontú halványsárga kristályok alakjában a megfelelő tiszta terméket kapjuk.

Az utóbbi vegyületet a 14. példában ismertetett módon a megfelelő hidroxiszukcinimidoészterre alakítjuk, az utóbbit pedig L-prolinnal kondenzáljuk, 1-[3-(4-terc-butil-benzoil)-propionil]-L-prolint kapva.

Az utóbbi vegyületet ezután a 18. példa a) részében ismertetett módon ecetsavban elemi brómmal reagáltatjuk, 1-[3-bróm-3-(4-terc-butil-benzoil)-propionil]-L-prolint kapva.

Ha az utóbbi vegyületet a 18. példa b) részében ismertetett módon etanol és víz 1:1 arányú elegyében kálium-tioacetáttal reagáltatjuk, akkor a cím szerinti vegyületet kapjuk üveges csapadékként 95%-os hozammal. Forgatóképessége $[\alpha]_D^{23} = -100 \pm 1^\circ$ (c=1,55, etanol).

36. példa

1-[3-(Acetilthio-3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil)-L-prolin

6,21 g prolin és 9,07 g nátrium-hidrogén-karbonát 220 ml vízzel készült oldatához 16,6 g 3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionsav-hidroxi-szukcinimidoészter 220 ml etanollal készült szuszpenzióját adjuk, majd az így kapott keveréket szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. A szűrletet vákuumban térfogatának felére bepároljuk, majd jeges fürdőben lehűtjük, ismételt szűrjük és pH-ját tömény sósavoldattal közel 4-re beállítjuk. Ezután diklór-metánnal extraháljuk, majd az extraktumot vízzel mossuk. Ezután még telített nátrium-klorid-oldattal is mosást végzünk, majd az extraktumot magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Az ekkor kapott 11,8 g mennyiségű fehér gyantát 1 ml etil-acetát, 10 ml

hexán és 0,2 ml ecetsav elegyében feloldjuk. Hűtés és szűrés után 3,18 g mennyiségben fehér kristályokat kapunk, amelyek az 1-[3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin A izomerjének kristályai. A szűrletet ezután kétszer szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát, hexán és ecetsav 25:25:1 arányú elegyét használva. Ekkor 3,2 g mennyiségben gyanta formájában a megfelelő B izomert kapjuk.

Ha az A izomert acetonban N,N-diciklohexil-aminnal reagáltatjuk, akkor az A izomer 164–166 °C olvadáspontú diciklohexilaminsóját kapjuk.

Ha a B izomert acetonban N,N-diciklohexil-aminnal reagáltatjuk, akkor a B izomer 98–100 °C olvadáspontú diciklohexilaminsóját kapjuk.

Az utóbbiból 6,8 g-ot feloldunk 50 ml vízben, majd a kapott oldatot lehűtjük és tömény sósavoldattal megsavanyítjuk. Ezután etil-acetáttal extrahálást végzünk, majd az extraktumot bepároljuk. Ekkor 4,3 g mennyiségben gyantát kapunk, amelyet feloldunk 20 ml metanol és 20 ml víz elegyében. A kapott oldathoz 4 ml n nátrium-hidroxid-oldatot adunk, majd átbecsátjuk 50 g IR-120 jelzésű gyantából (amelyet n sósavoldattal, majd vízzel előzetesen mostunk) álló oszlopon. A csapadéktartalmú frakciókat összeöntjük, bepároljuk, a maradékot pedig diklór-metán és víz között megosztjuk. A szerves fázist vízzel, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A kapott 3,3 g-nyi gyantát hexán és nyomnyi mennyiségű dietil-éter elegyéből kristályosítjuk, 3,07 g mennyiségben 100–103 °C olvadáspontú fehér kristályokat kapva. Ezeket azután etil-acetát és hexán elegyéből átkristályosítjuk, 1,5 g mennyiségben 107–108 °C olvadáspontú kristályok alakjában a tiszta B izomert kapva.

4,0 g A izomer (olvadáspontja 184–186 °C) 90 ml ecetsavval készült oldatához 2,08 g elemi bróm 10 ml ecetsavval készült oldatát adjuk, majd az így kapott reakcióelegyet 18 órán át állni hagyjuk szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet ezután térfogatának harmadára töményítjük, majd jég és víz elegyébe öntjük. A vizes elegyet diklór-metánnal extraháljuk, az extraktumot pedig szárazra pároljuk, 4,78 g mennyiségben üveges gyantaként 1-[3-bróm-3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolint, vagyis az A izomer bróm-származékát kapva.

Ebből a bróm-származékból 2,32 g 25 ml etanollal készült oldatához 0,82 g kálium-tioacetátot adunk, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 42 órán át keverjük. Az oldószert ezután lehajítjuk, a maradékot pedig víz és diklór-metán között megosztjuk. A szerves fázist vízzel, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk, 2,06 g mennyiségben csapadékot kapva. Ezt azután szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát, hexán és ecetsav 25:25:1 arányú elegyét használva. Ekkor 0,52 g mennyiségben csapadékot kapunk, amelyet etil-acetát és hexán elegyéből kristályosítva 0,3 g mennyiségben 113–115 °C olvadáspontú kristályok alakjában az A izomernek megfelelő cím szerinti vegyületet kapjuk.

Az előzőekben ismertetettekkel azonos módon a B izomert brómozva üveges gyantaként 1-[3-bróm-3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolint, vagyis a B

izomer bromozott származékát kapjuk. Ha ezt azután etanolban kálium-tioacetáttal reagáltatjuk, akkor a B izomernek megfelelő cím szerinti vegyületet kapjuk 34%-os hozammal. Forgatóképessége $[\alpha]_D^{25} = -147^\circ \pm 1^\circ$ ($c=0,834$, etanol).

37. példa

50 mg-os tabletták előállítása

Komponens tablettánként	10 000 tablettához szükséges mennyiség
0,050 g 1-[3-(3-fluor-benzoil)-2-acetiltio- -propionil]-L-prolin	500 g
0,080 g laktóz	800 g
0,010 g kukoricakeményítő (keveréshez)	100 g
0,008 g kukoricakeményítő (pasztázáshoz)	75 g
0,148 g	1475 g
0,002 g magnézium-sztearát (1%)	15 g
0,150 g	1490 g

A hatóanyagot, a laktózt és a keverésre szolgáló kukoricakeményítőt összekeverjük. A pasztázáshoz szolgáló kukoricakeményítőt 600 ml vízben szuszpendáljuk, majd a szuszpenziót keverés közben addig melegítjük, míg paszta képződik. Ezt azután a porkeverék granulálásához használjuk. Szükséges esetben vizet adagolunk. A nedves szemcséket átbocsátjuk a 8. számú kéziszitán, majd 49 °C-on szárítjuk. A megszáritott szemcséket ezután átbocsátjuk a 16. számú szitán, majd csúsztatóként 1% magnézium-sztearátot adagolunk és az így kapott keveréket tablettákká sajtoltuk alkalmas tablettázó berendezésen.

38. példa

Orális beadásra alkalmas szuszpenzió előállítása

Komponens	Mennyiség
1-[3-(3,4-fluor-benzoil)-2-acetiltio- -propionil]-L-prolin	500 mg
70%-os szorbit-oldat ¹	40 ml
nátrium-benzoát	150 mg
szacharin	10 mg
vörös festék	10 mg
meggyíz	50 mg
desztillált víz	100 ml-hez szükséges mennyiség

¹ Az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszergyártói Szövetsége által kiadott gyógyszerkönyvi minőségű.

40 ml desztillált vízhez hozzáadjuk a szorbit-oldatot, majd az így kapott elegyben szuszpendáljuk az 1-[3-(3,4-dimetoxi-benzoil)-2-benzoiltio-propionil]-L-prolint. A szuszpenzióhoz ezután hozzáadjuk, illetve benne oldjuk a szacharint, a nátrium-benzoátot, az ízanyagot és a festéket. Végül a térfogatot desztillált vízzel 100 ml-re állítjuk be. Az így kapott szirupból 1 ml 5 mg 1-[3-(3,4-dimetoxi-benzoil)-2-benzoiltio-propionil]-L-prolint tartalmaz.

39. példa

Parenterális beadásra alkalmas oldat előállítás

- 5 700 ml propilén-glikol és 200 ml injektlásra alkalmas víz elegyében 20 g 1-[3-(4-trifluorometil-benzoil)-2-merkaptó-propionil]-L-prolin-nátriumsót szuszpendálunk keverés közben. Miután a szuszpendálás befejeződött, a pH-t sósavval 5,5-re beállítjuk, ezt követően pedig a térfogatot injektlásra alkalmas vízzel 1000 ml-re állítjuk. Az így kapott készítményt ezután sterilizáljuk, majd 5 ml térfogatú ampullákba töltjük. Egy-egy ampullába a szuszpenzióból 2 ml-t töltünk (ez a folyadékmennyiség 40 mg hatóanyagot tartalmaz), és az ampullák lezárását nitrogénatmoszférában végezzük.

40. példa

- 20 1-[3-Acetiltio-3-(4-metoxi-1-naftoil)-propionil]-L-prolin

A 14. és 15. példákban ismertetett módon először 3-(4-metoxi-1-naftoil)-propionsavat L-prolinnal kapcsolunk, majd az így kapott 1-[3-(4-metoxi-1-naftoil)-propionil]-L-prolint a 26. példában ismertetett módon elemi brómmal reagáltatjuk ecetsavban. Az így kapott közti-terméket végül etanolban kálium-tioacetáttal reagáltatjuk, üveges csapadékként a cím szerinti vegyületet kapva.

41. példa

- 35 1-[3-Acetiltio-3-(4-bifenilil-karbonil)-propionil]-L-prolin

Szobahőmérsékleten 50 g 3-(4-bifenilil-karbonil)-propionsav, 23 g N-hidroxi-szukcinimid, 41,3 g N,N-diciklohexil-karbodiimid és 400 ml dioxán keverékét keverjük, majd szűrjük és a szűrletet bepároljuk. Az ekkor kapott olajat kloroform és hexán elegyből kristályosítjuk, 38 g mennyiségben olyan kristályokat kapva, amelyek olvadáspontja 160–163 °C. Kloroform és etanol elegyből végzett átkristályosítás után 32 g mennyiségben olyan krémszínű kristályokat kapunk, amelyek olvadáspontja 163–164 °C. Az így kapott termékből 20 g, 9,9 g L-prolin, 14,3 g nátrium-hidrogén-karbonát és 170 ml víz, továbbá 200 ml etanol keverékét szobahőmérsékleten keverjük, majd a keverék térfogatát felére csökkentjük. Az így kapott koncentrátumot ezután tömény sósavval megsavanyítjuk, majd szűrjük, 24 g mennyiségben szürkésfehér csapadékot kapva. Ezt a csapadékot ezután feloldjuk diklór-metánban, majd az így kapott oldatot vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk. A vizes fázist ezután tömény sósavval megsavanyítjuk, majd szűrjük és a kiszűrt csapadékot vízzel mossuk. Így 10 g mennyiségben olyan szürkésfehér kristályokat kapunk, amelyek olvadáspontja 128–131 °C. Diklór-metán és hexán elegyből végzett átkristályosítással olyan fehér kristályokat kapunk, amelyek olvadáspontja 131–133 °C. Az így kapott közti-termékből 7 g-ot ezután a 20. példában ismertetett módon bromozunk, 2,0 g mennyiségben 135–138 °C olvadáspontú 1-[3-bróm-3-(4-bifenilil-karbonil)-propionil]-L-prolint

kapva. Ebből a köztermékből végül 0,5 g-ot 5 ml etanolban nátrium-tioacetáttal reagáltatunk, 173–176 °C olvadáspontú fehér kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapva 23%-os hozammal. Forgatóképessége $[\alpha]_D^{25} = -297 \pm 1^\circ$ ($c=0,843$, etanol).

42. példa

1-[3-Acetil-3-[4-(4-klór-fenoxi)-benzoi]-propionil]-L-prolin

Argóhathoszférában 9,8 g 3-(4-fluor-benzoi)-propionsav, 6,5 g 4-klór-fenol, 13,8 g kálium-karbonát és 120 ml N,N-dimetil-acetamid keverékét 135 °C-on 16 órán át hevítjük, majd a reakcióelegyet lehűtjük és 1 l vízbe öntjük. Ezt követően a reakcióelegyet Celite márkanevű szűrőanyagon átszűrjük, majd a szűrletet tömény sósavval megsavanyítjuk. A megsavanyított szűrletet ezután vízzel 2 l térfogatra hígítjuk, majd szűrjük. A kiszűrt csapadékot ezután etanol és víz 1:1 térfogatarányú elegyből átkristályosítjuk, 12,2 g mennyiségben 148–150 °C olvadáspontú szintelen tűkristályokat kapva. Ezt a közterméket ezután a 14. példában ismertetett módon 3-[4-(4-klór-fenoxi)-benzoi]-propion-sav-hidroxizukcinimid-észterre alakítjuk, majd az utóbbi vegyületet L-prolinnal kondenzáljuk, 1-[3-[4-(4-klór-fenoxi)-benzoi]-propionil]-L-prolint kapva. Ezt a közterméket ezután a 18. példa a) részében ismertetett módon elemi brómmal reagáltatjuk ecetsavban, 1-[3-bróm-3-[4-(4-klór-fenoxi)-benzoi]-propionil]-L-prolint kapva. Az utóbbi vegyületet végül a 18. példa b) részében ismertetett módon etanol és víz elegyében kálium-tioacetáttal reagáltatjuk, üveges csapadékként 90%-os hozammal a cím szerinti vegyületet kapva. Forgatóképessége $[\alpha]_D^{25} = -175 \pm 1^\circ$ ($c=1,42$, etanol).

43. példa

1-[3-Acetil-3-(4-klór-benzoi)-2-metil-propionil]-L-prolin

14,3 g, a 33. példában ismertetett módon előállítható 3-(4-klór-benzoi)-2-metil-propionsav, 7,26 g N-hidroxizukcinimid és 13 g diklohexil-karboximid 150 ml dioxánnal készült oldatát szobahőmérsékleten egy éjszaka át keverjük, majd szűrjük. A szűrletet ezután csökkentett nyomáson bepároljuk, majd felvesszük 7,25 g L-prolint és 10,58 g nátrium-hidrogén-karbonátot tartalmazó vizes oldattal, amelynek a térfogata 100 ml. Az így kapott reakcióelegyet ezután 25–35 °C-on egy éjszakán át keverjük, majd Celite márkanevű szűrőanyagon átszűrjük. A szűrletből az etanolt lehajtjuk, a visszamaradó vizet fázishoz pedig tömény sósavat adunk, és az így megsavanyított vizet elegyet diklór-metánnal többször extraháljuk. Az egyesített extraktumot ezután vízzel mossuk, majd nátrium-szulfát fölött szárítjuk. Az oldószer lepárlásakor borostyánkő színű gyantát kapunk, amelyet etil-acetátban feloldunk. A kapott oldathoz hexánt adunk, amikor fehér kristályok válnak ki. Ezeket elkülönítjük, majd etil-acetátból átkristályosítjuk. Ekkor 177,5–179,5 °C olvadáspontú szintelen tűkristályokat kapunk, amelyeket az A izomérnek nevezett izomer kristályainak tekintünk. Ezt az

16

izomert ezután a 20. példában ismertetett módon bromozzuk, majd a bromozott közterméket a 18. példa b) lépésében ismertetett módon etanol és víz elegyében kálium-tioacetáttal reagáltatjuk. Így üveges csapadékként 94%-os hozammal a cím szerinti vegyületet kapjuk. Forgatóképessége $[\alpha]_D^{25} = -56 \pm 1^\circ$ ($c=0,862$, etanol).

44. példa

1-[3-Acetil-3-(3-fluor-benzoi)-propionil]-L-prolin

3-Fluor-benzaldehidből a 33. példában ismertetett módon 3-(3-fluor-benzoi)-propionsavat állítunk elő. 97–99 °C olvadáspontú sárga tűkristályokat kapunk. Ebből a kristályos termékéből 9,8 g és 5,75 g N-hidroxizukcinimid 80 ml dioxánnal készült keverékéhez hozzáadjuk 10,3 g N,N-diciklohexil-karboximid 40 ml dioxánnal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet szűrjük, majd a szűrletből az oldószert vákuumban lehajtjuk. A maradékot hexánnal eldörzsölve 13,7 g mennyiségben 115–122 °C olvadáspontú szürkésfehér kristályokat kapunk. Diklór-metán és hexán elegyből végzett átkristályosítás eredményeképpen 11 g mennyiségben 130–133 °C olvadáspontú fehér kristályokhoz jutunk. Ebből a kristályos termékéből ezután 11 g-ot 210 ml etanollal feliszapolunk, majd az így kapott szuszpenziót hozzáadjuk 9,24 g nátrium-hidrogén-karbonát és 6,33 g L-prolin 210 ml vízzel készült oldatához. Az ekkor kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd a kapott oldatot vákuumban térfogatának felére betöményítjük. A koncentrátumot lehűtjük, majd sósavval megsavanyítjuk. A savanyítás után diklór-metánnal extrahálunk, majd az extraktumot vízzel, ezután pedig nátrium-klór-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 10,8 g mennyiségben gyantát kapunk. Ezt azután nyomnyi mennyiségű diklór-étert tartalmazó hexánnal eldörzsöljük, 8,6 g mennyiségben 84–89 °C olvadáspontú fehér kristályokat kapva. Ebből a kristályos termékéből 6,42 g-ot ezután a 18. példa a) részében ismertetett módon bromozunk, 7,9 g mennyiségben fehér színű üveges csapadékként 1-[3-bróm-(3-fluor-benzoi)-propionil]-L-prolint kapva. Az utóbbi vegyületből 3,72 g-ot ezután 35 ml etanolban 1,48 g kálium-tioacetáttal 18 órán át állni hagyunk, 3,4 g mennyiségben gyantás csapadékot kapva. Ezt a gyantát ezután szilikagélen kromatografáljuk, elválószerként etil-acetát, hexán és ecetsav 75:25:2 arányú elegyet használva. Így 2,6 g (42%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk cserszínű, üveges csapadékként. Forgatóképessége $[\alpha]_D^{25} = -44 \pm 1^\circ$ ($c=1,13$, etanol).

45. példa

1-[3-Acetil-3-(2-naftoi)-propionil]-L-prolin

46,8 g 2-naftaldehid és 57,5 g p-toluol-szulfonsav 300 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához 52,5 ml morfolint adunk, majd az így kapott reakcióelegyet

visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 órán át forraljuk. Lehűtés után a reakcióelegyhez 19,5 g kálium-cianid 15 ml vízzel készült oldatát adjuk, majd keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazásával újabb 1 órán át forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyet lehűtjük, majd 600 ml 10%-os kálium-karbonát-oldatba öntjük. Az ekkor kapott elegyet diklór-metánnal extraháljuk, majd az extraktumot egymás után vízzel, nátrium-hidrogén-szulfát-oldattal és nátrium-klorid-oldattal mossuk. Ezt követően az oldószert vákuumban lehajtjuk, majd a maradékot hexánnal eldörzsöljük, 61 g mennyiségben sárga csapadékot kapva. Ezt a sárga csapadékot ezután teljes mennyiségében 400 ml tetrahidrofuránban oldjuk, majd az így kapott oldathoz először 15 ml 30%-os etanolos kálium-hidroxid-oldatot, ezután pedig 24 ml akrilnitril 150 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk. 24 órán át tartó keverést követően az oldószert eltávolítjuk, a maradékot pedig diklór-metánban oldjuk. Az így kapott oldatot vízzel mossuk, majd magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk, 65 g mennyiségben sötét színű gyantát kapva. A gyanta teljes mennyiségéhez ezután 230 ml ecetsavat és 38 ml vizet adunk, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 1,5 órán át forraljuk. Ezután az oldószert lehajtjuk, a maradékot pedig diklór-metánban feloldjuk. A kapott oldatot vízzel, majd nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk, 60 g mennyiségben sötét színű gyantát kapva. A gyanta teljes mennyiségéhez ezután 200 ml 6 n sósavoldatot adunk, majd az így kapott keveréket visszafolyató hűtő alkalmazásával 1,5 órán át forraljuk. Lehűtése után a reakcióelegyet szűrjük, majd a kiszűrt csapadékot vízzel mossuk, 49,6 g mennyiségben 147–155 °C olvadáspontú 3-(2-naftoil)-propionsavat kapva. Átkristályosításkor 168–170 °C olvadáspontú kristályokat kapunk. Ebből a kristályos anyagból 9,12 g 60 ml dioxánnal készült szuszpenzióhoz ezután hozzáadjuk 8,24 g N,N-diciklohexil-karbodiimid 40 ml dioxánnal készült oldatát, illetve 4,6 g N-hidroxiszukcinimidet. Az így kapott reakcióelegyet ezt követően szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékot pedig hexán és dietil-éter elegyével eldörzsöljük, 13 g mennyiségben 153–160 °C olvadáspontú csapadékot kapva. Ezt a csapadékot ezután feloldjuk 150 ml diklór-metánban, majd az így kapott oldathoz 160 ml hexánt adunk. Szűrőkor 9,8 g mennyiségben 162–165 °C olvadáspontú fehér kristályok különíthetők el. Ennek a kristályos terméknek a teljes mennyiségét ezután 160 ml etanollal feliszapoljuk, majd az így kapott szuszpenziót hozzáadjuk 5,18 g L-prolin és 7,58 g nátrium-karbonát 160 ml vízzel készült oldatához. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd a kapott oldatot térfogatának felére bepároljuk. A koncentrátumot etil-acetáttal extraháljuk, majd lehűtjük és tömény sósavval megsavanyítjuk. Ezután diklór-metánnal extrahálást végzünk, majd az extraktumot vízzel, ezt követően pedig nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A kapott 9,5 gnyi gyantás csapadékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát, hexán és ecetsav elegyét használva. Így 5,5 g mennyiségben 115–118 °C olvadáspontú kristályok alakjában 3-(2-naftoil)-propionil-L-prolint kapunk. Ebből a vegyületből 3,24 g-ot ezután a 18. példa a) részében ismertetett módon bró-

mozunk, 2,55 g mennyiségben üveges csapadékként 1-[3-bróm-3-(2-naftoil)-propionil]-L-prolint kapva. Az utóbbi vegyület teljes mennyiségét ezután 30 ml etanolban 18 órán át kálium-tioacetáttal reagáltatjuk, a cím szerinti vegyületet kapva 50%-os hozammal fehér üveges csapadékként. Forgatóképessége $[\alpha]_D^{25} = -36^\circ \pm 1^\circ$ (c=0,957, etanol).

46. példa

1-[3-Benzoil-3-(3-fluor-benzil)-propionil]-L-prolin

Nátrium-hidrid 60%-os olajos diszperziójából 2,44 g-ot hexánnal mosunk, majd hozzáadjuk 1,6 g tio-benzoészav 25 ml etanollal készült oldatát. Az így kapott keverékhez ezután 3,7 g 1-[3-bróm-3-(3-fluor-benzil)-propionil]-L-prolint adunk, majd a reakcióelegyet 18 órán át keverjük. Ezt követően az oldószert vákuumban lehajtjuk, a maradékot pedig diklór-metán és víz között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel, majd nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Az így kapott 4,5 gnyi gyantás csapadékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát, hexán és ecetsav elegyét használva. Így 2,5 g (58%) mennyiségben üveges gyantaként a cím szerinti vegyületet kapjuk. Forgatóképessége $[\alpha]_D^{25} = -34^\circ \pm 1^\circ$ (c=1,09, etanol).

47. példa

1-[3-Acetil-3-(2-naftoil)-propionil]-L-prolin

46,8 g 2-naftaldehid és 57,5 g p-toluol-szulfonsav 300 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 52,5 ml morfolint adunk, majd az így kapott keveréket visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 órán át forraljuk. Lehűtése után a keverékhez hozzáadjuk 19,5 g kálium-cianid 15 ml vízzel készült szuszpenzióját, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával újabb egy órán át forraljuk. Lehűtése után a reakcióelegyet 600 ml 10%-os kálium-karbonát-oldatba öntjük, majd a kapott vizes elegyet diklór-metánnal többször extraháljuk. Az egyesített extraktumot egymás után vízzel, 600 ml 10%-os nátrium-hidrogén-szulfát-oldattal és nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert lehajtjuk. A maradékot hexánnal eldörzsölve sárga csapadékként 61,7 g mennyiségben α -(2-naftil)-4-morfolino-acetonitrilt kapunk.

Az utóbbi vegyület teljes mennyiségét ezután 400 ml tetrahidrofuránban oldjuk, majd a kapott oldathoz először 15 ml 30%-os etanolos kálium-hidroxid-oldatot, ezután pedig 24 ml akrilnitril 150 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk. Az utóbbi oldat adagolásakor exoterm reakció megy végbe, és így a reakcióelegy hőmérséklete 20 °C-ról 30 °C-ra nő. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd az oldószert lehajtjuk. A maradékot diklór-metánban oldjuk, majd az így kapott oldatot vízzel mossuk és bepároljuk. Ekkor 65 g mennyiségben sötét színű gyantás csapadékot kapunk. Ehhez a gyantás csapadékhöz ezután 230 ml ecetsavat és 38 ml vizet adunk, majd az így

kapott keveréket visszafolyató hűtő alkalmazásával 1,5 órán át forraljuk. Ezt követően az oldószert eltávolítjuk, a maradékot pedig diklór-metánban feloldjuk. A kapott oldatot vízzel, majd nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Ekkor 60 g mennyiségben gyantás csapadékot kapunk, amelyhez 200 ml 6 n sósavoldatot adunk, majd az így kapott keveréket visszafolyató hűtő alkalmazásával 1,5 órán át forraljuk. Lehűtése után a keveréket szűrjük, 49,6 g mennyiségben nyers 3-(2-naftoil)-propionsavat kapva 147–155 °C olvadáspontú cserszínű csapadékként. Ezt a csapadékot ezután 500 ml forró etil-acetáttal extraháljuk, majd az extraktumból két csapadékfrakció formájában összesen 24,3 g kristályos anyagot különítünk el. Etil-acetátból végzett két további átkristályosítási művelet eredményeképpen 10,5 g mennyiségben 168–170 °C olvadáspontú cserszínű kristályokat kapunk.

9,12 g 3-(2-naftoil)-propionsav és 4,6 g N-hidroxiszukcinimid szuszpenziójához hozzáadjuk 8,24 g N,N-diciklohexil-karbodiimid 40 ml dioxánnal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük és ezután szűrjük. A szűrletet száraza pároljuk, majd a maradékot hexán és dietil-éter elegyével eldörzsöljük. Az ekkor kapott 13 gnyi csapadékot 150 ml diklór-metánban feloldjuk, a feloldáshoz 160 ml hexánt is biztosítva. Az így kapott oldat szűrősekon 9,8 g mennyiségben 162–165 °C olvadáspontú 3-(2-naftoil)-propionsav-N-hidroxiszukcinimid-észtert kapunk.

Az utóbbi vegyületből 9,77 g 160 ml etanollal készült szuszpenzióját hozzáadjuk 5,18 g L-prolin és 7,58 g nátrium-hidrogén-karbonát 160 ml vízzel készült oldatához. Az ekkor kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd vákuumban térfogatának felére betöményítjük. A koncentrátumot etil-acetáttal extraháljuk, majd jeges fürdőben lehűtjük és tömény sósavval megsavanyítjuk. A savas elegyet többször diklór-metánnal extraháljuk, majd az egyesített extraktumot vízzel, ezután pedig nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Így 9,5 g mennyiségben 1-[3-(2-naftoil)-propionil]-L-prolint kapunk gyantás csapadékként. Ezt a gyantás csapadékot ezután egy 38 mm × 460 mm nagyságú, szilikagélből álló oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát, hexán és ecetsav 1 : 1 : 0,4 arányú elegyét használva. Ekkor az eluátumból 5,5 g mennyiségben kristályos csapadék különíthető el, amelyet diklór-metán és hexán elegyből átkristályosítunk, 4,9 g mennyiségben 116–118 °C olvadáspontú fehér kristályokat kapva.

Az utóbbi kristályos anyagból 3,24 g 35 ml ecetsavval készült oldatához 1,6 g elemi bróm 10 ml ecetsavval készült oldatát adjuk, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegy térfogatát vákuumban felére csökkentjük, majd a koncentrátumot jég és víz keverékébe öntjük. Az így kapott vizes elegyet diklór-metánnal többször extraháljuk, majd az egyesített extraktumot vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 4,0 g mennyiségben gyantás csapadékot kapunk, amelyet azután szilikagél kromatografálunk, eluálószerként etil-acetát, hexán és ecetsav 1 : 1 : 0,4 arányú elegyét használva. A megfelelő eluátumfrakciók bepárlásakor

2,6 g mennyiségben 1-[3-bróm-3-(2-naftoil)-propionil]-L-prolint kapunk 50–80 °C olvadáspontú fehér amorfs csapadékként.

30 ml, jeges fürdőben lehűtött etanolhoz hozzáadjuk 380 mg 60%-os olajos nátrium-hidrid diszperziót és 0,67 ml tioecetsavat. 30 percen át tartó keverést követően a reakcióelegyhez 2,55 g 1-[3-bróm-3-(2-naftoil)-propionil]-L-prolint adunk, majd a keverést 18 órán át folytatjuk. Ezt követően az oldószert vákuumban lehajtjuk, a maradékot pedig szilikagélből álló oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát, hexán és ecetsav 7,5 : 2,5 : 0,2 arányú elegyét használva. Így 1,2 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér üveges csapadékként, amelynek fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{25} = -36^\circ$ (c=0,96%, etanol).

48. példa

20 [S-(R^x,S^x)]-1-(3-Acetil-3-benzil-2-metil-propionil)-L-prolin és [S-(R^x,R^x)]-1-(3-acetil-3-benzil-2-metil-propionil)-L-prolin

A 10. példában ismertetett módon 22,6 g (S)-1-(3-benzil-2-metil-propionil)-L-prolin (A izomer; olvadáspontja 216–219 °C) 400 ml ecetsavval készült oldatához 12,5 g elemi brómot adunk, katalizátorként egyidejűleg gáz alakú hidrogén-bromidot is adagolva. Két óra elteltével a reakcióelegyet térfogatának harmadára bepároljuk, majd jég és víz keverékébe öntjük. Az így kapott vizes elegyet diklór-metánnal extraháljuk, majd az extraktumot vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk, fehér üveges csapadékként [S-(R^x,S^x)]-1-(3-bróm-3-benzil-2-metil-propionil)-L-prolin és [S-(R^x,R^x)]-1-(3-bróm-3-benzil-2-metil-propionil)-L-prolin keverékét kapva.

A 11. példában ismertetett módon az előző bekezdésben kapott diasztereomer-keverékből 23,9 g-ot 2,2 l acetonitrilben 9,0 ml tioecetsavból és 2,92 g 60%-os olajos nátrium-hidrid-diszperzióból előállított nátrium-tioacetáttal reagáltatunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd 90 ml ecetsavat adunk hozzá. Ezután az oldószert vákuumban lehajtjuk, majd a maradékot diklór-metán és víz között megosztjuk. A szerves fázist ezután elkülönítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk, 23 g mennyiségben gyantás csapadékot kapva. Ezt azután forró etil-acetátban oldjuk, majd a kapott oldatot lehűtjük és szűrjük, 2,7 g szilárd anyagot kapva. A szűrlethez 70 ml hexánt adunk, majd a kivált gyantás csapadékról az oldószert dekantáljuk. A dekantált oldatot bepároljuk, 19,1 g mennyiségben gyantát kapva. Ezt azután egy 50 mm × 625 mm nagyságú, szilikagélből (szemcsemérete 600–200 mesh) álló oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát, hexán és ecetsav 5 : 5 : 0,2 arányú elegyét használva. Az első frakciókból 4,53 g csapadék különíthető el, amelyet azután etil-acetát és hexán elegyből kristályosítunk, 3,14 g mennyiségben 123–125 °C olvadáspontú fehér kristályokat kapva. Aceton és hexán elegyből végzett átkristályosítás eredményeképpen 3,0 g mennyiségben 160–161 °C olvadáspontú fehér kristályok alakjában [S-(R^x,S^x)]-1-(3-acetil-3-benzil-2-metil-propionil)-L-prolint kapunk, amelynek fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{25} = +275^\circ \pm 1^\circ$ (c=0,956%, etanol).

Ezután újra kromatografáljuk azokat az eluátumfrakciókat, amelyek vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatakor tanúsága szerint diasztereomer-keveréket tartalmaznak. Az eluátum egyetlen komponenszt tartalmazó későbbi frakcióit összeöntjük, amikor bepárlás után 4,1 g mennyiségben fehér üveges csapadékként $[S-(R^*, R^*)]-1-[3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin$ különíthető el, amelynek fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{25} = -91^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,08\%$, etanol).

49. példa

$[S-(R^*, S^*)]-1-[3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin$ és $[S-(R^*, R^*)]-1-[3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin$

A 36. példában ismertetett módon 4,0 g $(S)-1-[3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin$ (A izomer; olvadáspontja $182-185^\circ C$) brómozunk, amikor az A izomer brómszármazékát, vagyis $[S-(R^*, S^*)]-1-[3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin$ és $[S-(R^*, R^*)]-1-[3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin$ keverékét kapjuk. Ezt a keveréket ezután egy „prep LC/500” jelzésű (vagyis preparatív folyadék-kromatográfiára alkalmas) oszlopon kromatografálásnak vetjük alá, eluálószerként hexán, etil-acetát és ecetsav, 75 : 25 : 2 arányú elegyét használva. Ekkor egyrészt X jelzéssel ellátott tiszta diasztereomer 1,68 g mennyiségben, illetve Y jelzéssel ellátott tiszta diasztereomer 0,74 g mennyiségben különíthető el a megfelelő eluátumfrakciókból. Ha az X jelzésű diasztereomert etanolban kálium-tioacetáttal 4 napon át reagálni hagyjuk, akkor diasztereomer-keverékként a példa címében említett két vegyületet kapjuk. Az Y jelzésű diasztereomer ugyanilyen körülmények között végzett reagáltatása szintén a címében említett két vegyület diasztereomer-keverékének képződéséhez vezet. A diasztereomer-keverék szilikagél oszlopon végzett kromatografálásakor, eluálószerként etil-acetát, hexán és ecetsav 5 : 5 : 0,2 arányú elegyét használva egyrészt a $158-159^\circ C$ olvadáspontú $[S-(R^*, S^*)]-1-[3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin$, másrészt fehér üveges csapadékként a $[S-(R^*, R^*)]-1-[3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin$ különíthető el. Az előbbi fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{25} = +252^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,318\%$, etanol), míg az utóbbi $[\alpha]_D^{25} = -147^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,834\%$, etanol).

50. példa

$[R-(R^*, S^*)]-1-[3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin$ és $[R-(R^*, R^*)]-1-[3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin$

A 36. példában ismertetett módon az $(R)-1-[3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin$ (B izomer, olvadáspontja $107-108^\circ C$) elkülönítjük az (S) -diasztereomertől, vagyis az A izomertől. A B izomerből 4,76 g 50 ml ecetsavval készült oldatához hozzáadjuk 2,48 g elemi bróm 25 ml ecetsavval készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet szűrjük, majd a kiszűrt csapadékot $30-60^\circ C$ forráspontú petrol-

éterrel mossuk. Ekkor 3,26 g mennyiségben $128-135^\circ C$ olvadáspontú (bomlik) fehér kristályokat kapunk. Az anyalúgból további 2,9 g csapadék különíthető el. Ez az anyag nem más, mint az $[R-(R^*, S^*)]-1-[3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin$ és az $[R-(R^*, R^*)]-1-[3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin$ keveréke.

Ebből a keverékből 5,7 g-ot 150 ml acetonitrilben 1,8 ml tioecetsavból és 0,885 g 60%-os olajos nátrium-hidrid diszperzióból előállított nátrium-tioacetáttal reagáltatunk szobahőmérsékleten 5 percen át, majd a reakcióelegyhez 15 ml ecetsavat adunk. Ezt követően az oldószert vákuumban lehajtjuk, a maradékot pedig diklór-metán és víz között megosztjuk. A szerves fázist ezután elválasztjuk, majd vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A kapott 5,9 g-nyi gyantát szilikagél kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát, hexán és ecetsav 5 : 5 : 0,2 arányú elegyét használva. Így egyrészt fehér üveges csapadékként 1,5 g mennyiségben $[R-(R^*, R^*)]-1-[3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin$ kapunk, amelynek fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{25} = +18^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,075\%$, etanol). Másrészt 0,45 g mennyiségben $[R-(R^*, S^*)]-1-[3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin$ kapunk $86-98^\circ C$ olvadáspontú fehér kristályok alakjában. Az utóbbiakat diklór-metán, továbbá $30-60^\circ C$ forráspontú petroléter elegyből átkristályosítva $91-93^\circ C$ olvadáspontú fehér kristályokat kapunk, amelyek fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{25} = -325^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,649\%$, etanol).

51. példa

$[S-(R^*, S^*)]-1-[3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin$ és $[S-(R^*, R^*)]-1-[3-(3-fluor-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin$

100 g 4-bróm-benzaldehid 400 ml tetrahidrofuranál készült oldatához 104 g p-toluol-szulfonsav-monohidrátot, majd cseppenként 94,5 ml morfolin 100 ml tetrahidrofuranál készült oldatát adjuk. Az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával egy órán át forraljuk, majd lehűtjük és hozzáadjuk 35,2 g kálium-cianid 27 ml vízzel készült szuszpenzióját. Ezt követően a reakcióelegyet 18 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd lehűtjük és 1 liter 10%-os kálium-karbonát-oldatba öntjük. A vizes elegyet ezután diklór-metánnal extraháljuk, majd az extraktumot egymás után vízzel, 10%-os nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal és nátrium-klorid-oldattal mossuk. Magnézium-szulfát fölött végzett szárítás után az oldószert vákuumban lehajtjuk, majd a maradékot hexánnal eldörzsöljük. Ekkor szűrőkor 136,2 g mennyiségben $88-90^\circ C$ olvadáspontú fehér kristályok alakjában α -(4-bróm-fenil)-4-morfolinoacetonitril különíthető el. Ennek a vegyületnek a kapott teljes mennyiségét ezután feloldjuk 800 ml tetrahidrofuranban, majd az így kapott oldathoz először 25 ml 30%-os etanolos kálium-hidroxid-oldatot, ezután pedig lassan keverés közben 42,5 ml metakrilnitril 200 ml tetrahidrofuranál készült oldatát adjuk. Ekkor exoterm reakció megy végbe, és a reakcióelegy hőmérséklete ennek következtében $17^\circ C$ -ről $34^\circ C$ -ra nő. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd szűrjük és a szűrletet

200 ml-re betöményítjük. A koncentrátumhoz 100 ml dietil-étert adunk, majd lehűtjük és szűrjük. Így 113,7 g mennyiségben 170–175 °C olvadáspontú fehér kristályok különíthetők el. A kristályok teljes mennyisége, továbbá 500 ml ecetsav és 58 ml víz alkotta keveréket ezt követően visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 órán át forraljuk, majd az oldószert lehajtjuk. A maradékot diklór-metánban oldjuk, majd az így kapott oldatot vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk. Magnézium-szulfát fölött végzett szárítás után az oldószert eltávolítva 83 g mennyiségben 101–103 °C olvadáspontú 2-metil-3-(4-bróm-benzoil)-propionitrilt kapunk. E vegyület teljes mennyiségét 400 ml 6 n sósavoldattal visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 18 órán át forraljuk, majd jeges fürdőbe lehűtjük és szűrjük. A kiszűrt csapadékot vízes mosása után 400 ml diklór-metánban oldjuk, majd a kapott oldatot magnézium-szulfát fölött való szárítása után vízfürdőn bepároljuk, hexán egyidejű adagolása mellett. Hűtés és szűrés után 72 g mennyiségben 124–125 °C olvadáspontú fehér kristályok alakjában 3-(4-bróm-benzoil)-2-metil-propionsavat kapunk.

Az utóbbi vegyületből 72 g-ot a 7. példában ismertetett módon a 99–104 °C olvadáspontú N-hidroxi-szukcinimidoészterre alakítjuk, majd ebből a reakcióképes észterből 94,6 g-ot a 9. példában ismertetett módon 44,9 g L-prolinnal kondenzálunk. Így 70,7 g mennyiségben a diasztereomerek keverékéként gyanta formájában 1-[3-(4-bróm-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolint kapunk. Ezt a gyantát azután feloldjuk 200 ml forró etil-acetát és 250 ml hexán elegyében, majd a kapott oldatot lehűtjük. Ekkor 19,3 g csapadék válik ki, amelyet etil-acetátból átkristályosítunk, 10,3 g mennyiségben 165–167 °C olvadáspontú (S)-1-[3-(4-bróm-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolint (A izomer) kapva. Az anyalúgból további mennyiségű A izomer különíthető el és tisztítható szilikagélén végzett kromatográfia útján. A kromatográfia oszlopából, pontosabban az eluátumból (R)-1-[3-(4-bróm-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolin (B izomer) különíthető el.

10,2 g A izomer 125 ml ecetsavval készült oldatához 4,43 g elemi bróm 20 ml ecetsavval készült oldatát, illetve vízmentes hidrogén-bromidot adagolunk, majd az így kapott reakcióelegyet 3 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet térfogatának harmadára bepároljuk, majd jég és víz keverékébe öntjük. A vízes elegyet diklór-metánnal extraháljuk, majd az extraktumot vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk. Magnézium-szulfát fölött végzett szárítást követően az oldószert vákuumban eltávolítjuk, 12,7 g mennyiségben gyantás csapadékot kapva diasztereomer-keverékként. Ebből a gyantás csapadékból ezután 10,5 g 150 ml acetonnitrillel készült keverékét cseppenként hozzáadjuk 2,9 ml tioecetsavból és 1,4 g 60%-os olajos nátrium-hidrid diszperzióból előállított nátrium-tioacetát és 150 ml acetonnitril keverékéhez. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd 30 ml ecetsavat adunk hozzá és az oldószert vákuumban lehajtjuk. A maradékot ezután diklór-metán és víz között megosztjuk, majd a diklór-metános fázist elkülönítjük, vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A kapott maradékot szilikagélből álló oszlopon kromatografáljuk, az eluálást etil-acetát, hexán és ecetsav 5 : 5 : 0,2 térfogatarányú elegyével végezve. A főleg egy komponenst tartalmazó

első frakciókat összeöntjük, majd szilikagélén újból kromatografáljuk, 5,1 g mennyiségben csapadékot kapva. Ezt azután etil-acetátból és hexánból álló elegyből kristályosítjuk, 3,5 g mennyiségben 136–138 °C olvadáspontú fehér kristályok alakjában [S-(R*,S*)]-1-[3-acetil-tio-3-(4-bróm-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolint kapva, amelynek fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D = +211^\circ \pm 1^\circ$ ($c=0,971\%$, etanol). Az először említett oszlop-kromatografálásakor kapott, egy komponenst tartalmazó késői frakciókat összeöntjük (az egyes frakciók kombinálásáról vékonyréteg-kromatográfia vizsgálat alapján döntünk), 1,2 g mennyiségben fehér üveges csapadékként [S-(R*,R*)]-1-[3-acetil-tio-3-(4-bróm-benzoil)-2-metil-propionil]-L-prolint kapva, amelynek fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D = -69^\circ \pm 1^\circ$ ($c=0,983\%$, etanol).

52. példa

1-[3-Benzoi-2-metil-3-(2-pirimidiniltio)-propionil]-L-prolin

(S)-1-(3-Benzoi-2-metil-propionil)-L-prolin egy minitáját ecetsavban elemi brómmal reagáltatjuk, 1,84 g mennyiségben 1-(3-bróm-3-benzoil-2-metil-propionil)-L-prolint kapva diasztereomerek keveréke formájában. Ezt a keveréket ezután 20 ml acetonnitrillel alkotott oldat formájában 30 ml acetonnitrilben hozzáadjuk 0,2 g 60%-os olajos nátrium-hidrid-diszperzióból és 0,56 g 2-pirimidin-tionból előállított 2-pirimidin-tion-nátrium-sóhoz. Az így kapott reakcióelegyet ezután 18 órán át keverjük, majd 0,4 ml ecetsavat adunk hozzá. Ezt követően a reakcióelegyet szűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot feloldjuk diklór-metánban, majd az így kapott oldatot vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk. Magnézium-szulfát fölött végzett szárítás után az oldószert lehajtjuk, majd a maradékot (2,0 g) szilikagélből álló oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát, hexán és ecetsav 75 : 25 : 2 arányú elegyét használva. Így a megfelelő eluátumfrakciók elkülönítése, majd dietil-éter és hexán elegyével végzett kicsapás után egyrészt 0,32 g mennyiségben fehér üveges csapadékként [S-(R*,S*)]-1-[3-benzoil-2-metil-3-(2-pirimidiniltio)-propionil]-L-prolint kapunk, amelynek fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D = +233^\circ \pm 2^\circ$ ($c=0,489\%$, etanol). Másrészt üveges csapadékként [S-(R*,R*)]-1-[3-benzoil-2-metil-3-(2-pirimidiniltio)-propionil]-L-prolint kapunk.

53. példa

1-[3-Benzoi-2-(karboxi-metiltio)-propionil]-L-prolin

0,9 g, a 8. példában ismertetett módon előállított 1-(3-benzoil-akriloil)-L-prolin 30 ml szén-tetrakloriddal készült szuszpenziójához 0,28 ml tioecetsavat, majd további 30 ml szén-tetrakloridot adunk, és ezt követően a reakcióelegyet 3 napon át keverjük. Az oldószert ezután vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékhoz újból 30 ml szén-tetrakloridot és 0,78 ml tioecetsavat adunk. 3 napon át tartó keverést követően az oldószert lehajtjuk, a maradékot pedig szilikagélből álló oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként diklór-metán, metanol és ecetsav 90 : 10 : 2 arányú elegyét használva. A vékony-

réteg-kromatográfiásan egyetlen foltot mutató frakciókat összeöntjük, majd bepároljuk, 1,3 g mennyiségben világos gyantát kapva. A gyantát egy éjszakán át nagyvákuumban tárolva üveges csapadékként a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{23} = -31^\circ \pm 2^\circ$ ($c=0,534\%$, etanol).

54. példa

1-[3-(5-Benzoil-2-pirimidiniltio)-3-(4-klór-benzoil)-propionil]-L-prolin

0,54 g nátrium-metilát 50 ml metanollal készült oldatához 2,16 g 5-benzoil-2-merkaptó-pirimidint adunk, majd az így kapott keverékhez 3,88 g 1-[3-bróm-3-(4-klór-benzoil)-propionil]-L-prolint adagolunk, és a kivált sárga csapadékot elkülönítjük. Ezután telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adagolunk, majd a reakcióelegyet 5 percen át keverjük. Ezt követően 1 ml ecetsavat adagolunk, majd a keverést egy éjszakán át folytatjuk. Ezután a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, majd szűrjük. A kiszűrt csapadékot diklór-metánban oldjuk, majd a kapott oldatot vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk, 3,83 g (73%) mennyiségben sárga színű üveges csapadékként a cím szerinti vegyületet kapva. Forgatóképessége $[\alpha]_D^{23} = -29^\circ \pm 1^\circ$ ($c=1,04$, etanol).

55. példa

1-[3-Acetiltilio-3-(5-indanil-karbonil)-propionil]-L-prolin

21,8 g 3-(5-indanil-karbonil)-propionsavat dioxánban 11,5 g N-hidroxi-szukcinimiddal reagáltatunk 20,6 g N,N-diciklohexil-karbodiimid jelenlétében, 27,6 g mennyiségben 112–117 °C olvadáspontú sárga kristályok alakjában a megfelelő N-hidroxi-szukcinimidoésztert kapva. Az utóbbi vegyületet ezután hozzáadjuk 12,25 g L-prolin és 17,8 g nátrium-hidrogén-karbonát etanol és víz 1 : 1 arányú elegyből 600 ml-re készült oldatához, majd az így kapott reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük, szűrjük és a szűrletet betöményítjük, majd pedig tömény sósavval pH=4-ig savanyítjuk. Ezután a meg-savanyított szűrletet diklór-metánnal extraháljuk, majd az extraktumot bepároljuk, 24 g mennyiségben olajat kapva. Az utóbbiból állás közben kristályok válnak ki. Etil-acetát és dietil-éter elegyének adagolása után végzett szűréskor 15,5 g mennyiségben 89–91 °C olvadáspontú fehér kristályok alakjában 1-[3-(5-indanil-karbonil)-propionil]-L-prolin különíthető el.

Az utóbbi vegyületből 13,9 g 200 ml ecetsavval készült oldatához 7,06 g elemi brómot adunk, majd az így kapott reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük és ezután vákuumban olajjá betöményítjük. Az olajat szilikagélből álló oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 1 : 1 arányú 2% ecetsavat tartalmazó elegyét használva. Így 14,9 g halványsárga olajat kapunk, amelyet hozzáadjuk 2,55 g nátrium-metilát és 5,78 g tioecetsav 75 ml metanollal készült oldatához. Az így kapott reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük, majd savanyítás, vizes hígítás és diklór-metános extrahálás útján feldolgozzuk, 13 g (89%) mennyiségben hal-

ványsárga színű üveges csapadékként a cím szerinti vegyületet kapva. Forgatóképessége $[\alpha]_D^{23} = -109^\circ \pm 1^\circ$ ($c=1,03$, etanol).

56. példa

1-[3-(4-Klór-benzoil)-3-[5-(2-tenoil)-2-pirimidiniltio]-propionil]-L-prolin

10

2,52 g nátrium-hidrogén-karbonát etanol és víz elegyével készült oldatához 2,22 g 5-(2-tenoil)-2-merkaptó-pirimidin, majd 3,88 g 1-[3-bróm-3-(4-klór-benzoil)-propionil]-L-prolint adunk. 15 perc elteltével a reakcióelegyhez még 1 ml ecetsavat adagolunk, majd egy éjszakán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet szűrjük, majd a szűrletet betöményítjük és kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Az ekkor kapott üveges csapadékot végül szilikagélén kromatografáljuk, 3,9 g 74% mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapva üveges csapadékként. Forgatóképessége $[\alpha]_D^{23} = -7^\circ$ ($c=1,0$, etanol).

25

57. példa

1-[3-(4-Bróm-benzoil)-propionil]-L-prolin

50

Szobahőmérsékleten 2,64 g, a 22. példában ismertetett módon előállítható 1-[3-(4-bróm-benzoil)-propionil]-L-prolin-metilészter és 26 ml n nátrium-hidroxid-oldat keverékét keverjük, majd a képződött szilárd anyagot dekantálással elkülönítjük. Ezután a csapadékot tetrahidrofuránban oldjuk, majd a kapott oldatot visszaadjuk a lúgos reakcióelegyhez, amelyet még szobahőmérsékleten tovább keverünk. Ezután a lúgos reakcióelegyet etil-acetáttal mossuk, majd jéghideg sósavoldatba öntjük. Az ekkor kapott keveréket diklór-metánnal extraháljuk, majd az extraktumot magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk, gyantát kapva. Ezt azután dietil-éterrel eldörzsöljük, majd a képződött fehér kristályokat acetón és hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 1,35 g mennyiségben 138–139 °C olvadáspontú fehér kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

50

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű vegyületek — amelyek képletében

m értéke 0 vagy 1,

R₁ jelentése hidrogénatom vagy merkaptó-, benzoiltio-, 2—4 szénatomot tartalmazó alkanoltio- vagy adott esetben benzoil- vagy tenoilcsoporttal helyettesített pirimidiniltiocsoport,

R₂ hidrogénatomot vagy 1—4 szénatomot tartalmazó alkil-, 2—4 szénatomot tartalmazó alkanoltio- vagy karboxi-(1—4 szénatomot tartalmazó)alkiltiocsoportot jelentenek,

60

ARYL jelentése 2-naftil-, 4-bifenilil-, 5-indanil- vagy adott esetben halogénatommal vagy 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal, trifluormetilcsoporttal vagy halogén-fenoxicsoporttal helyettesített fenil-

66

csoport vagy adott esetben 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal helyettesített 1-naftilcsoport, és R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport —,

valamin az R_5 helyén hidrogénatomot hordozó I általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóinak előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) valamely II általános képletű vegyületet — amelynek képletében m , R_2 és ARYL jelentése a tárgyi körben megadott, X halogénatomot jelent, továbbá Y jelentése XXIV általános képletű csoport, és az utóbbiban R_5 jelentése a tárgyi körben megadott — valamely H— R_1 általános képletű, helyettesített merkaptocsoport bevitelére alkalmas agens — amelynek képletében R_1 jelentése R_1 -nek a tárgyi körben megadott jelentésével azonos, de hidrogénatomot eltérő — amonijával kondenzálunk vagy

b) R_1 és R_2 helyén hidrogénatomot tartalmazó I általános képletű vegyületek előállítására valamely XVI általános képletű vegyületet — amelynek képletében m , R_1 és ARYL jelentése a tárgyi körben megadott és Y jelentése az a) eljárásnál megadott — egy H— R_2 általános képletű, helyettesített merkaptocsoport bevitelére alkalmas agenssel — amelynek képletében R_2 jelentése a tárgyi körben megadott — reagáltatunk, és kívánt esetben egy kapott, R_5 helyén hidrogénatomot hordozó I általános képletű vegyületet megfelelő bázissal végzett kezelés útján gyógyászatilag elfogadható sóvá alakítunk. (Elsőbbsége: 1979. IX. 4.)

2. Eljárás az I általános képletű vegyületek — amelyek képletében m értéke 0 vagy 1, R_1 és R_2 jelentése hidrogénatom vagy merkaptó-, benzoil- vagy 2—4 szénatomot tartalmazó alkanoil- vagy adott esetben benzoilcsoporttal helyettesített pirimidinil- csoport,

R_2 hidrogénatomot vagy 1—4 szénatomot tartalmazó alkil-, 2—4 szénatomot tartalmazó alkanoil- vagy karboxi-(1—4 szénatomot tartalmazó) alkilcsoportot jelentenek,

ARYL jelentése 2-naftil-, 4-bifenil-, 5-indanil- vagy adott esetben halogénatommal vagy 1—4 szénatomot tartalmazó alkil-, trifluormetil- vagy halogén-fenoxycsoporttal helyettesített fenilcsoport vagy adott esetben 1—4 szénatomot tartalmazó alkoxycsoporttal helyettesített 1-naftilcsoport, és

R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport —,

valamin az R_5 helyén hidrogénatomot hordozó I általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóinak előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) valamely II általános képletű vegyületet — amelynek képletében m , R_2 és ARYL jelentése a tárgyi körben megadott, X halogénatomot jelent, továbbá Y jelentése XXIV általános képletű csoport, és az utóbbiban R_5 jelentése a tárgyi körben megadott — valamely H— R_1 általános képletű, helyettesített merkaptocsoport bevitelére alkalmas agens — amelynek képletében R_1 jelentése R_1 -nek a tárgyi körben megadott jelentésével azonos, de hidrogénatomot eltérő — amonijával kondenzálunk vagy

b) R_1 és R_2 helyén hidrogénatomot tartalmazó I általános képletű vegyületek előállítására valamely XVI általános képletű vegyületet — amelynek képletében m , R_1 és ARYL jelentése a tárgyi körben megadott és Y jelentése az a) eljárásnál megadott — egy H— R_2 általános képletű, helyettesített merkaptocsoport bevitelére alkalmas agenssel — amelynek képletében R_2 jelentése a tárgyi körben megadott — reagáltatunk, és kívánt esetben egy kapott, R_5 helyén hidrogénatomot hordozó I általános képletű vegyületet megfelelő bázissal végzett kezelés útján gyógyászatilag elfogadható sóvá alakítunk. (Elsőbbsége: 1979. IX. 4.)

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti a) eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy olyan II általános képletű vegyületet használunk, amelyben m értéke 0, ARYL jelentése 2-naftil-, 4-bifenil- vagy adott esetben halogénatommal vagy 1—4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy trifluormetilcsoporttal helyettesített fenilcsoport és R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1—4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 2—4 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoport, míg X jelentése az 1. igénypontban megadott, illetve olyan H— R_1 általános képletű vegyületet használunk, amelyben R_1 jelentése merkaptó-, benzoil- vagy 2—4 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoport. (Elsőbbsége: 1978. IX. 5.)

4. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületet — amelynek képletében ARYL, R_1 , R_2 , R_5 és m jelentése az 1. igénypontban megadott — vagy gyógyászatilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverve ismert módon gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1979. IX. 4.)

5. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, a 2. igénypont szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületet — amelynek képletében ARYL, R_1 , R_2 , R_5 és m jelentése a 2. igénypontban megadott — vagy gyógyászatilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverve ismert módon gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1979. VI. 1.)

6. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, a 3. igénypont szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületet — amelynek képletében ARYL, R_1 , R_2 , R_5 és m jelentése a 3. igénypontban megadott — vagy gyógyászatilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverve ismert módon gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1978. IX. 5.)

általános képletű, helyettesített merkaptocsoport bevitelére alkalmas agens — amelynek képletében R_1 jelentése R_1 -nek a tárgyi körben megadott jelentésével azonos, de hidrogénatomot eltérő — amonijával kondenzálunk vagy

b) R_1 és R_2 helyén hidrogénatomot tartalmazó I általános képletű vegyületek előállítására valamely XVI általános képletű vegyületet — amelynek képletében m , R_1 és ARYL jelentése a tárgyi körben megadott és Y jelentése az a) eljárásnál megadott — egy H— R_2 általános képletű, helyettesített merkaptocsoport bevitelére alkalmas agenssel — amelynek képletében R_2 jelentése a tárgyi körben megadott — reagáltatunk,

és kívánt esetben egy kapott, R_5 helyén hidrogénatomot hordozó I általános képletű vegyületet megfelelő bázissal végzett kezelés útján gyógyászatilag elfogadható sóvá alakítunk. (Elsőbbsége: 1979. VI. 1.)

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti a) eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy olyan II általános képletű vegyületet használunk, amelyben m értéke 0, ARYL jelentése 2-naftil-, 4-bifenil- vagy adott esetben halogénatommal vagy 1—4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy trifluormetilcsoporttal helyettesített fenilcsoport és R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1—4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 2—4 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoport, míg X jelentése az 1. igénypontban megadott, illetve olyan H— R_1 általános képletű vegyületet használunk, amelyben R_1 jelentése merkaptó-, benzoil- vagy 2—4 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoport. (Elsőbbsége: 1978. IX. 5.)

4. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületet — amelynek képletében ARYL, R_1 , R_2 , R_5 és m jelentése az 1. igénypontban megadott — vagy gyógyászatilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverve ismert módon gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1979. IX. 4.)

5. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, a 2. igénypont szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületet — amelynek képletében ARYL, R_1 , R_2 , R_5 és m jelentése a 2. igénypontban megadott — vagy gyógyászatilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverve ismert módon gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1979. VI. 1.)

6. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, a 3. igénypont szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületet — amelynek képletében ARYL, R_1 , R_2 , R_5 és m jelentése a 3. igénypontban megadott — vagy gyógyászatilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverve ismert módon gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1978. IX. 5.)

7. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületet — amelynek képletében ARYL, R_1 , R_2 , R_5 és m jelentése az 1. igénypontban megadott — vagy gyógyászatilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverve ismert módon gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1979. IX. 4.)

8. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, a 2. igénypont szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületet — amelynek képletében ARYL, R_1 , R_2 , R_5 és m jelentése a 2. igénypontban megadott — vagy gyógyászatilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverve ismert módon gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1979. VI. 1.)

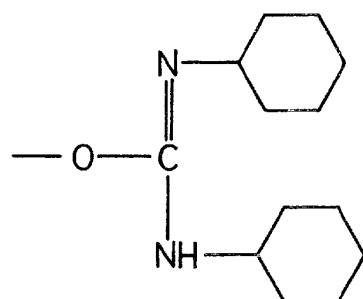
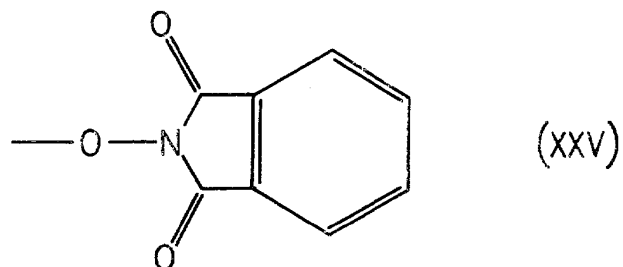
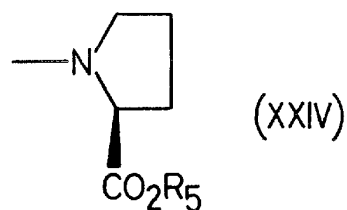
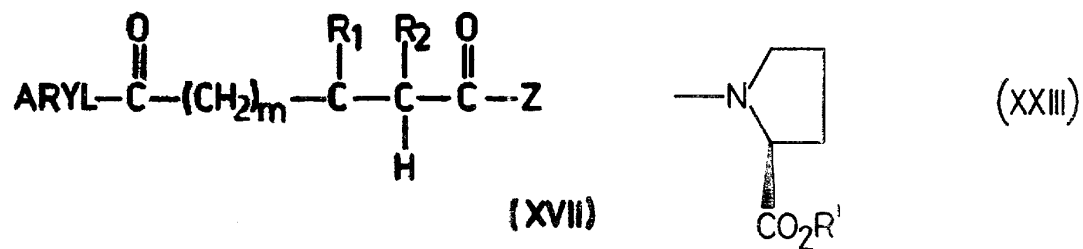
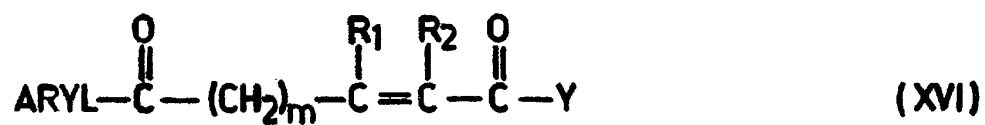
9. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, a 3. igénypont szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületet — amelynek képletében ARYL, R_1 , R_2 , R_5 és m jelentése a 3. igénypontban megadott — vagy gyógyászatilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverve ismert módon gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1978. IX. 5.)

$$\text{ARYL}-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_m-\overset{\overset{\text{R}_1}{\mid}}{\underset{\underset{\text{H}}{\mid}}{\text{CH}}^*}-\overset{\overset{\text{R}_2}{\mid}}{\underset{\underset{\text{H}}{\mid}}{\text{C}}^*}-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{N}-\text{C}_2\text{H}_4-\underset{\underset{\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{R}_5}{\mid}}{\text{C}} \quad (1)$$
$$\text{ARYL}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_m-\underset{\text{X}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\overset{\text{R}_2}{\underset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Y} \quad (\text{II})$$
$$\text{ARYL}-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_m-\underset{\underset{\text{R}_1}{|}}{\text{CH}}-\overset{\overset{\text{R}_2}{|}}{\underset{\underset{\text{H}}{|}}{\text{C}}}-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{Y} \quad (\text{III})$$
$$\text{—O—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—C(CH}_3)_3 \quad (\text{XXX}) \quad \text{—O—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—O—Alkil} \quad (\text{XXXI})$$
$$-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-\text{Alkil} \quad (\text{XXXI})$$

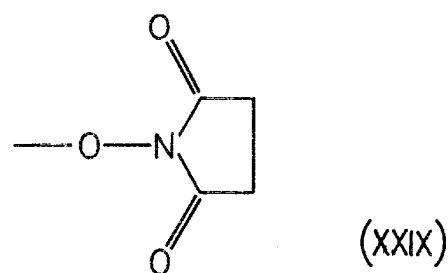
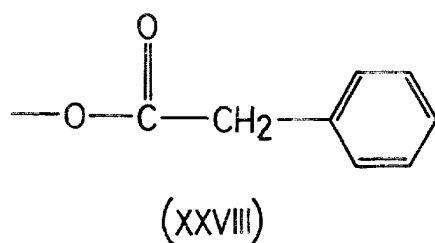
180651
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 207/16
C 07 D 403/06
C 07 D 409/14

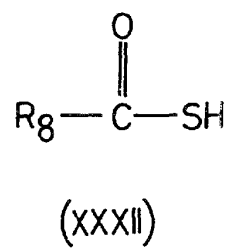
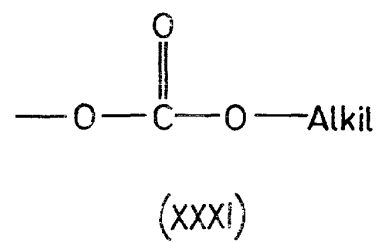
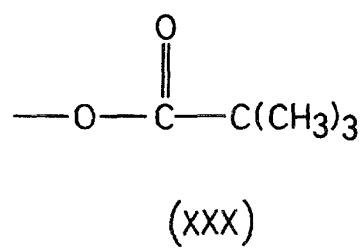
$$\text{R}_8-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{SH} \quad (\text{XXXII})$$

-23-



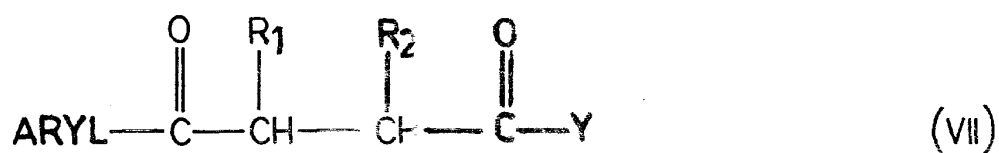
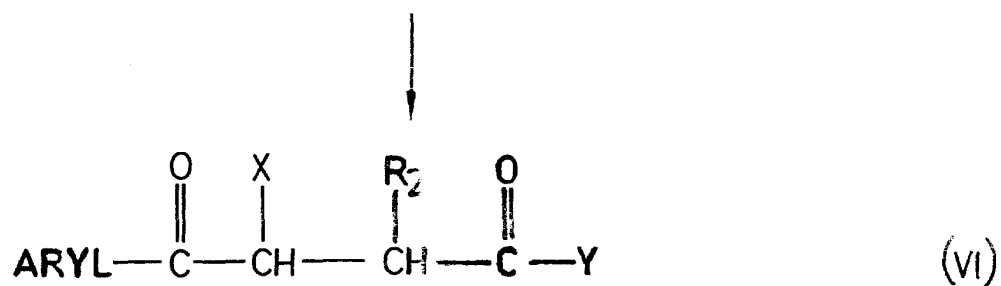
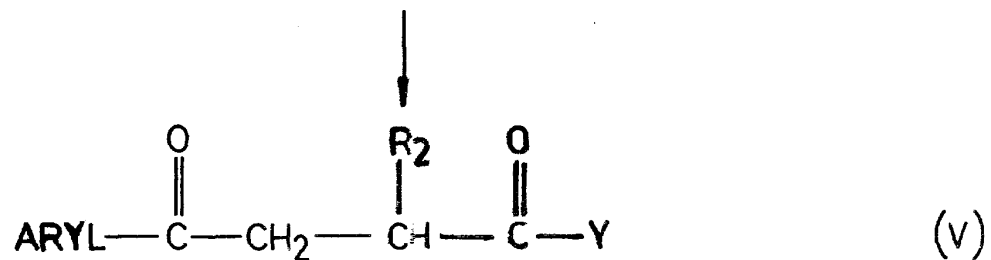
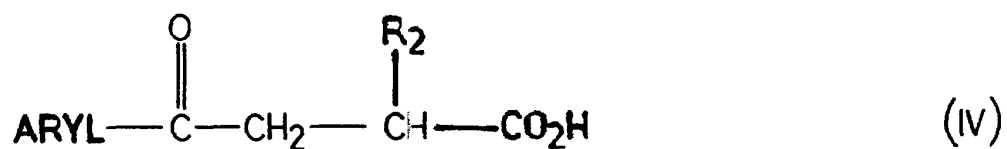
180651
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 207/16
C 07 D 403/08
C 07 D 409/14



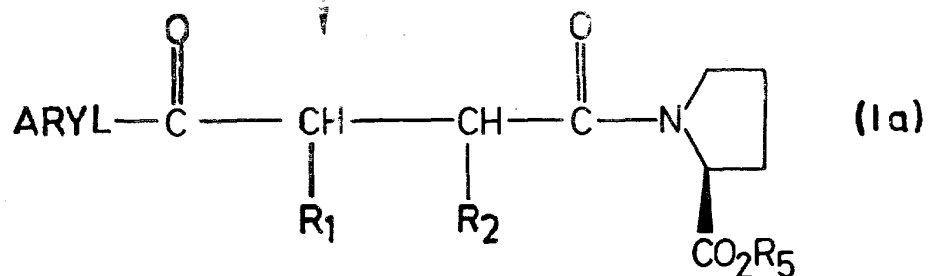


180651
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 207/16
C 07 D 403/06
C 07 D 409/14

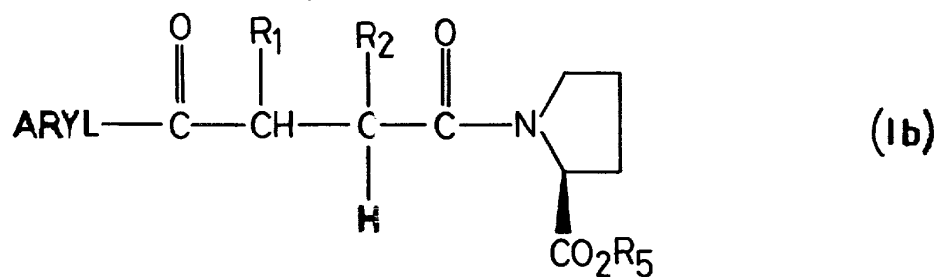
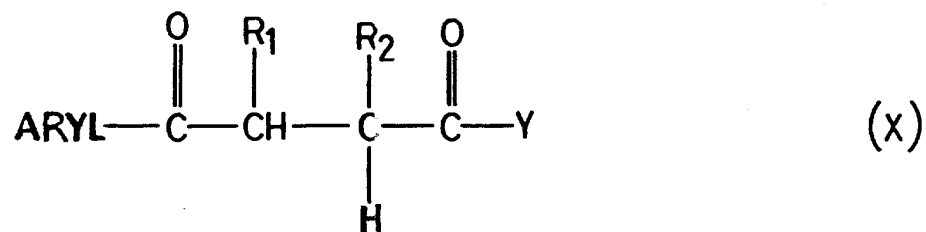
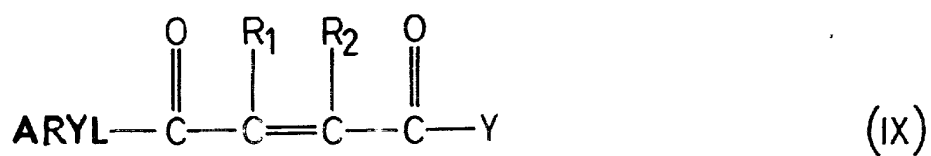
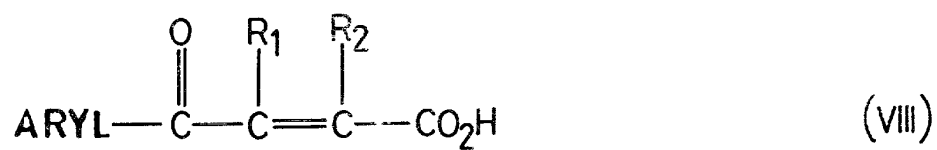
A reakcióvázlat



180651
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 207/16
C 07 D 403/06
C 07 D 409/14

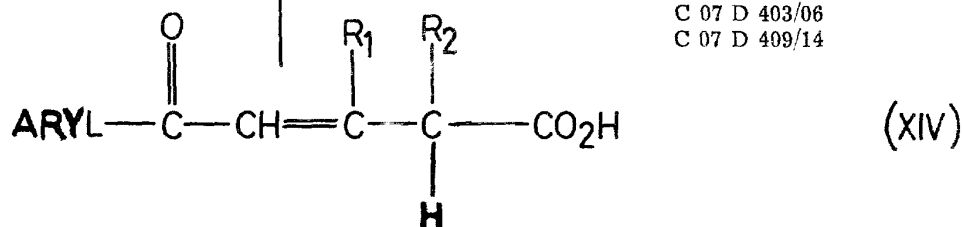
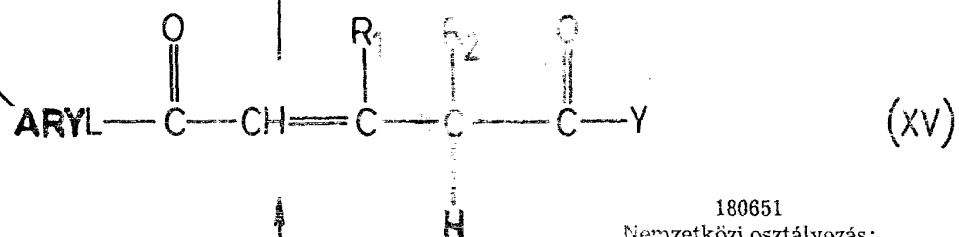
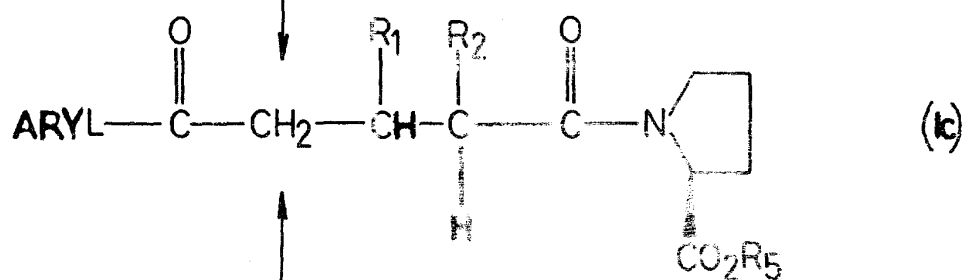
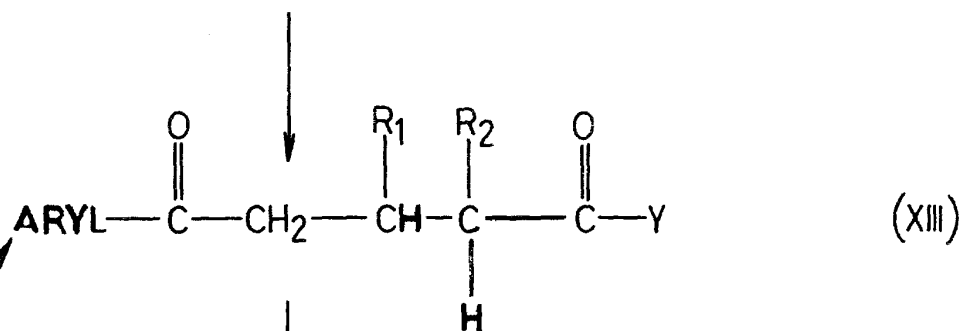
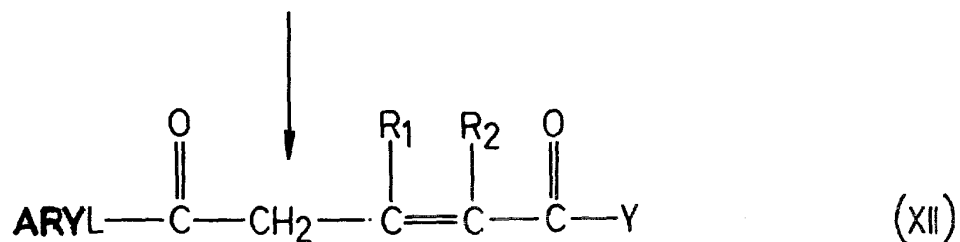
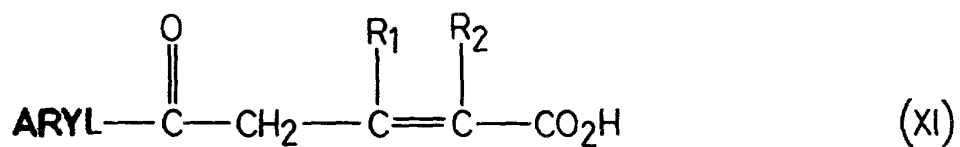


B reakcióvázlat



180651
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 207/16
C 07 D 403/06
C 07 D 409/14

C reakcióvázlat



180651
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 207/16
C 07 D 403/06
C 07 D 409/14