

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(21) 3901/84

(22) A bejelentés napja: 84. 10. 18.

(41) (42) Közzététel napja: 86. 10. 28.

(45) A leírás megjelent: 89. 04. 20.

(11)

(13)

196 369 B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.₄:
C 07 D 207/16



Feltaláló(k): (72)

Dr. Reiter József, 75 %, dr. Vágó Pál, 20 %, Nyikos Lászlóné, 5 %, Budapest, HU

Szabadalmaz: (73)

EGIS Gyógyszergyár, Budapest, HU

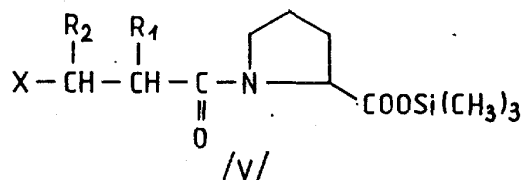
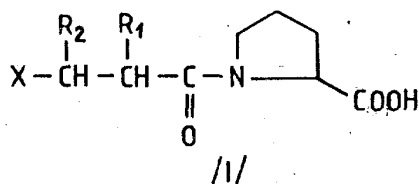
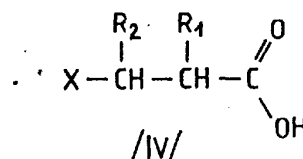
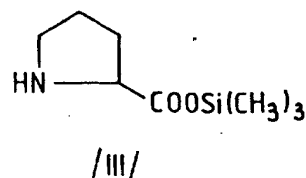
(54)

ELJÁRÁS N-ACILEZETT L-PROLIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás (I) általános képletű N-acilezett L-prolin-származékok – ahol R_1 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, R_2 jelentése hidrogénatom, X jelentése brómatom – előállítására.

A találmány értelmében a (III) képletű prolin-trimetil-szililésztert egy (IV) általános képletű karbonsav – ahol R_1 , R_2 és X jelentése a fenti – reakcióképes származékával acilezik közömbös szerves oldószerben, savmegkötő szer jelenlétében, és a kapott (V) általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_2 és X jelentése a fenti – célszerűen az előállítási reakcióelegyében – vízzel hidrolizálják.



A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű N-acilezett L-prolin-származékok előállítására. Az (I) általános képletben

R₁ 1–4 szénatomos alkilcsoportot,
R₂ hidrogénatomot,
X brómatomot jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek értékes közbenső termékei az angiotenzin I-et angiotenzin II-vé konvertáló enzim inhibitoraként működő, s mint ilyen vérnyomáscsökkentő hatású (VI) általános képletű merkaptó-acil-prolin-származékok előállításának – ahol R₁, R₂ jelentése a fenti, R₃ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, fenil-(rövid szénláncú)-alkil-csoport, trifenil-(1–2 szénatomos)alkil-csoport vagy

R₄CO általános képletű csoport, ahol

R₄ rövid szénláncú alkilcsoport, fenil-(rövid szénláncú)alkil-csoport vagy fenilcsoport.

A (VI) általános képletű vegyületek szimmetrikus diszulfidot is alkothatnak.

A találmány felöleli az R₁ és R₂ csoportokat viselő szénatomok aszimmetriájából adódó valamennyi lehetséges izomer előállítását is. A prolin L-konfigurációjú.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására a 181 965 I. sz. magyar szabadalmi leírás és a 185 576 I. sz. magyar szabadalmi bejelentés két eljárásváltozatot ismertet.

Az első ismert eljárás szerint valamely (IV) általános képletű karbonsavat – ahol R₁, R₂ és X jelentése a fenti – vagy ennek reakcióképes származékát a (II) képletű prolinnal reagáltatják. Az eljárás igen nagy hátránya, hogy maga a prolin csak vízben oldódik, szerves oldószerekben nem vagy csak igen kis mértékben, ezért reakcióját a (IV) általános képletű karbonsav – ahol R₁, R₂ és X jelentése a fenti – reakcióképes származékával – általában savkloridjával – vizes-lúgos közegben a Schotten–Baumann-reakció körülményeit követve kénytelenek végrehajtani. E közegben azonban a (IV) általános képletű karbonsavak reakcióképes származékai rendkívül bomlékonyak, ami a kitermelés csökkenéséhez vezet.

A másik eljárásváltozat szerint a (IV) általános képletű karbonsavat vagy ennek reakcióképes származékát valamely (VII) általános képletű prolin-alkilészterrel – ahol R₄ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – valamely (VIII) általános képletű vegyülettel – ahol R₁, R₂, R₄ és X jelentése a fent megadott – alakítják, melyből a kívánt (I) általános képletű vegyületet – ahol R₁, R₂ és X jelentése a fent megadott – trifluor-ecetsavval és anizollal vagy lúggal végzett hidrolízis útján kapják.

Ez utóbbi ismert eljárás hátránya, hogy a (VII) általános képletű prolin-észtert a reakció elvégzése előtt prolinból bonyolult úton elő kell állítani, s a reakciók során kapott (VIII) általános képletű észter hidrolízisét is külön reakcióban kell elvégezni, ami a nagyfokú veszteségek mellett hosszadalmas.

Az (I) általános képlettel leírható azon vegyületek – ahol R₁ jelentése metilcsoport, R₂ jelentése hidrogénatom és X jelentése halogénatom – előállítását célozza a 184 082 sz. magyar szabadalmi leírás is, mely szerint a (II) képletű prolint valamely (IX) általános képletű savkloriddal – ahol X jelentése halogénatom, előnyo-

sen klór- vagy brómatom – Schotten–Baumann szerint vizes-lúgos közegben acilezik, s a kapott reakcióelegyből a kívánt 1-[3-halogén-(2S)-metil-propionil]-pirrolidin-(2S)-karbonsavat monohidrátként a vizes oldat savanyításával kapják. A módszer hátránya ismét az, hogy a köztudottan vízre igen érzékeny (IX) általános képletű alifás savkloriddal vizes-lúgos közegben acileznek, ami a kitermelés csökkenéséhez vezet.

A 2 070 005 sz. nyilvánosságra hozott nagy-britanniai szabadalmi bejelentésből ismert eljárásnál a legnagyobb nehézséget a kiindulási vegyületként alkalmazott L-prolin-terc-butil-észter előállítása jelenti. E vegyület szintézise a 181 965 sz. magyar szabadalmi leírás 6. példája szerint úgy történik, hogy L-prolint benziloxi-karbonil-kloriddal reagáltatnak vizes nátrium-hidroxid-oldatban, a kivált (benziloxi-karbonil)-L-prolint elkülönítik, diklórmétán, cseppfolyós izobutilén és tömény kénsav elegyében nyomás alatt 72 órán át reagáltatják, a képződő (benziloxi-karbonil)-L-prolin-terc-butil-észtert elkülönítik, és katalitikus hidrogénezéssel a benziloxi-karbonil-csoportot eltávolítják. Nyilvánvaló, hogy a fenti ismert eljárás kivitelezése ipariilag nem gazdaságos.

A C. A., 96, 69434. (1982) helyen referált 493 743 sz. spanyol szabadalmi leírás szerinti eljárásnál az L-prolin bisz-(trimetil-szilil)-észteréből indulnak ki, ahol mind a karboxilcsoport, mind a nitrogénatom trimetil-szilil-csoporttal védett, a védett nitrogénatomot acilezik egy vegyes anhidriddel, majd külön lépésben eltávolítják a védőcsoportokat.

A Chem. Pharm. Bull., 30 (9), 3139–46 (1982) sz. cikk szerint L-prolint 3-klór-2-D-metil-propionil-kloriddal acileznek Schotten–Baumann-reakcióval, és 90 %-os termelést érnek el. Alkalmaztuk ezt az ismert eljárást L-prolin racém 3-brom-2-metil-propionil-kloriddal történő acilezésére, és megállapítottuk, hogy a vizes-savas közegben hidrogénbromid hasad ki, és melléktermékként metakroil-L-prolin képződik. Kísérletünket a leírásba beépített összehasonlító példa mutatja be, amelyből kitűnik, hogy az acilezés termelése 81,7 %, s a termék 9 % metakroil-L-prolint tartalmaz. Feltételezhető, hogy a fenti szakcikk szerinti ismert eljárásnál a láncvégi klóratom kisebb reakcióképessége következtében kevésbé képződik lúgos közegben metakroil-klorid, illetve metakroil-L-prolin.

Azt találtuk, hogy az ismert eljárásokkal kapcsolatos valamennyi hátrány kiküszöbölhető, ha az (I) általános képletű N-acilezett-L-prolin-származék előállítására a (III) képletű prolin-trimetil-szilil-észterből indulunk ki, azt egy (IV) általános képletű karbonsav reakcióképes származékával acilezzük közömbös szerves oldószerben, savmegkötő szer jelenlétében, és a kapott (V) általános képletű vegyületet, ahol R₁, R₂ és X jelentése a fenti, vízzel hidrolizáljuk.

A (III) képletű prolin-trimetil-szilil-észtert a (II) képletű prolin és trimetil-szilil-halogenid reakciójával állítjuk elő. Kívánt esetben a (III) képletű prolin-trimetil-szilil-észter acilezését az előállítási reakcióelegyben is végezhetjük.

Közömbös szerves oldószerként minden olyan szerves oldószert használhatunk, amely az acilezési reakciót nem zavarja. Előnyösnek találtuk a halogénezett alifás szénhidrogéneket, például a diklórmétánt, 1,2-diklóretánt, kloroformot, és az aromás szénhidrogéneket, például a benzolt, toluolt és xilt.

Az acilezési reakciónál alkalmazott savmegkötő szer valamely szerves bázis, előnyösen tercier amin, így trietilamin vagy piridin, vagy szervetlen bázis, előnyösen alkálifémkarbonát, például nátrium- vagy káliumkarbonát lehet.

Az (V) általános képletű vegyületet előnyösen elkülönítés nélkül, az acilezéssel történő előállítási reakcióelegyében hidrolizáljuk.

A találmány szerinti eljárás egyik különösen előnyös foganatosítási módja szerint a (II) képletű prolinból trimetil-szilil-kloriddal „in situ” elkészített (III) képletű prolin-trimetil-szilil-észter acilezését racém-3-bróm-2-metil-propionil-kloriddal, vagy optikailag aktív 3-bróm-(2S)-metil-propionil-kloriddal végezzük, amikor is 3-bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsavhoz [olyan (I) általános képletű vegyület, ahol R_1 jelentése metilcsoport, R_2 jelentése hidrogénatom és X jelentése brómatom] jutunk, mely kulcsintermedier a 3-merkaptó-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav [olyan (VI) általános képletű vegyület, ahol R_1 jelentése metilcsoport, R_2 és R_3 jelentése hidrogénatom] szintézisének.

A találmány szerinti eljárás igen nagy előnye, hogy a (II) képletű prolinból a kívánt (III) képletű trimetil-szilil-észtert nem kell előre elkészíteni, hanem azt a (II) képletű prolin és a közömbös szerves oldószer keverékéhez adva in situ kapjuk. A reakció szobahőfokon szinte pillanatszerűen lezajlik, s a trimetil-szilil-klorid adagolásával egyszerűen szabályozható. Reakció közben a kezdetben oldhatatlan (II) képletű prolinból keletkező (III) képletű prolin-trimetil-szilil-észter hidrokloridja oldatba megy. Ezáltal lehetővé válik az acilezés nem vizes közegben való végrehajtása, ami – lévén, hogy ilyen körülmények között a (IV) általános képletű karbonsav reakcióképes savszármazékai nem bomlékonyak – csaknem kvantitatív eredménnyel végrehajtható. Végül, minthogy ismeretes, hogy a trimetil-szilil-észterek víz hatására szinte pillanatszerűen hidrolizálnak, a keletkező (V) általános képletű trimetil-szilil-észter hidrolízise a kívánt (I) általános képletű vegyületekké is rendkívül egyszerű módon, a reakcióelegy vízes bontásával elvégezhető, amikor is a kívánt (I) általános képletű termék szelektíven a szerves fázisban marad, s valamennyi szennyező, beleértve a hidrolízis során keletkező trimetil-szilil-alkoholt is, a vízes fázisba megy át.

A találmány szerinti eljárás további előnye, hogy rendkívül egyszerű, nem igényel semmilyen különleges berendezést, kis térfogatban, egy technológiai lépésben végrehajtható.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákkal részletesen ismertetjük.

1. példa

3-Bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav-monohidrárt

11,5 g (0,1 mól porított L-prolin és 80 ml diklórmétán elegyéhez keverés közben szobahőfokon mintegy 5 perc alatt 12,6 ml (10,8 g, 0,1 mól) trimetil-szilil-kloridot cspegettünk. A trimetil-szilil-klorid hatására a reakcióelegy körülbelül 32 °C-ra felmelegszik és az

L-prolin oldatba megy. A reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük, majd 0–5 °C között hozzácepegetünk 13,75 ml (10,0 g, 0,1 mól) trietilamint. Ekkor a reakcióelegyet –15 °C-ra hűtjük, majd –15 és –10 °C között fél óra alatt hozzácepegettünk 11,6 ml (18,5 g, 0,1 mól) racém 3-bróm-2-metil-propionil-kloridot. A hűtést megszüntetjük és a reakcióelegyet szobahőfokra hagyjuk felmelegedni, majd ezen a hőfokon további egy órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyhez 50 ml vizet adunk, a fázisokat elválasztjuk, a diklórmétános fázist kirázzuk 50 ml vízzel, vízmentes nátriumszulfáton szárítjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. Ily módon 23,5 g (89,0 %) mézszerű terméket kapunk, mely a 3-bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav és 3-bróm-(2R)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav elegye. A termékhez vizet adva és a kívánt 3-bróm-(2S)-metil-pirrolidin-(2S)-karbonsav-monohidráttal beoltva állás után 11,1 g (78,7 %) termék válik ki, op. 65–69 °C.

2. példa

3-Bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav-monohidrárt

Mindenben az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy oldószerként diklórmétán helyett 80 ml 1,2-diklór-etánt alkalmazunk. 22,1 g (83,7 %) mézszerű anyagot kapunk, amely 3-bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav és 3-bróm-(2R)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav elegye. Víz alatt kristályosodik. A kristályokat szűrve 10,3 g (73 %) 3-bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav-monohidrártot kapunk, op. 64–69 °C.

3. példa

3-Bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav-monohidrárt

Mindenben az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy oldószerként diklórmétán helyett 80 ml kloroformot alkalmazunk. 23,0 g (87,1 %) mézszerű anyagot kapunk, amely 3-bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav és 3-bróm-(2R)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav elegye. A termék víz alatt beoltás és állás után kristályosodik. A kristályokat szűrve 10,8 g (76,6 %) 3-bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav-monohidrártot kapunk, op. 64–68 °C.

4. példa

3-Bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav-monohidrárt

Mindenben az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy oldószerként diklórmétán helyett benzolt alkalmazunk, az acilezést 0–5 °C közötti hőmérsékleten végezzük, majd a reakcióelegy feldolgozása során a benzoos fázist a vízes kirázást követően 100 ml 1 n nátriumhidroxid-oldattal extraháljuk, és a

vizes-lúgos oldatból a kívánt 3-bróm-(2S)-metil-pirrolidin-(2S)-karbonsav-monohidrárt koncentrált sósav-oldattal történő savanyítás útján nyerjük ki. 9,8 g (69,5 %) 3-bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav-monohidrártot kapunk, op. 65–69 °C.

5. példa

3-Bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav-monohidrát

Mindenben az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy oldószerként diklórmetán helyett 80 ml toluolt alkalmazunk és az acilezést –5 és 0 °C között végezzük. 21,3 g (80,7 %) mézserű anyagot kapunk, amely 3-bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav és 3-bróm-(2R)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav elegye; víz alatt állás és beoltás után kristályosodik. A kristályokat leszűrve 10,0 g (70,9 %) terméket kapunk, op. 64–69 °C.

6. példa

3-Bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav-monohidrát

Mindenben az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy bázisként trietilamin helyett 7,91 g (0,1 mól) piridint alkalmazunk. Kitermelés 23,1 g (87,5 %) mézserű termék, mely 3-bróm-(2S)-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav és 3-bróm-(2R)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav elegye. A termékhez vizet adva és beoltva állás után a kívánt 3-bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav-monohidrárt válik ki, súlya 11,0 g (78,0 %), op. 64–69 °C.

7. példa

3-Bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav-monohidrát

11,5 g (0,1 mól) porított L-prolin és 80 ml diklórmetán elegyéhez keverés közben szobahőfokon körülbelül 5 perc alatt 12,6 ml (10,8 g, 0,1 mól) trimetil-szilil-kloridot csepegtetünk. A trimetil-szilil-klorid hatására a reakcióelegy mintegy 32 °C-ra felmelegszik és az L-prolin oldatba megy. Ekkor a reakcióelegyhez egyszerre 10,6 g (0,1 mól) porított vízmentes nátriumkarbonátot adunk, s az elegyet keverés közben fél órán át 50 °C-on tartjuk. Ekkor a reakcióelegyet –15 °C-ra hűtjük és fél óra alatt –15 és –10 °C között hozzácepegtetünk 11,6 ml (18,5 g, 0,1 mól) racém 3-bróm-2-metil-propionil-kloridot. A hűtést megszüntetjük, a reakcióelegyet hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre, majd ezen a hőfokon további 1 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyhez 100 ml vizet adunk, pH-ját koncentrált sósavoldattal 1-re állítjuk, elválasztjuk, a diklórmetános fázist kirázzuk 50 ml vízzel, majd bepároljuk. Ily módon 19,7 g (74,6 %) mézserű anyagot kapunk, amely 3-bróm-(3S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav és 3-bróm-(2R)-

-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav elegye. A termékhez vizet adva és beoltva állás után 10,0 g (70,9 %) 3-bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav-monohidrártot kapunk, op. 65–69 °C.

8. példa

3-Bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav-monohidrát

Mindenben a 7. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy savmegkötőként nátriumkarbonát helyett 13,8 g (0,1 mól) vízmentes porított káliumkarbonátot alkalmazunk. Kitermelés 20,9 g (79,2 %) mézserű termék, mely a 3-bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav és a 3-bróm-(2R)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav elegye. A termékhez vizet adva és beoltva, állás után 10,4 g (73,4 %) 3-bróm-(2S)-metil-pirrolidin-(2S)-karbonsav-monohidrárt válik ki, op. 64–69 °C.

9. példa

3-Bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav-monohidrát

11,5 g (0,1 mól) porított L-prolin és 80 ml diklórmetán elegyéhez keverés közben szobahőfokon körülbelül 5 perc alatt 12,6 ml (10,8 g, 0,1 mól) trimetil-szilil-kloridot csepegtetünk. A trimetil-szilil-klorid hatására a reakcióelegy mintegy 32 °C-ra felmelegszik és az L-prolin oldatba megy. A reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük, majd 0–5 °C között hozzácepegtetünk 13,75 ml (10,0 g, 0,1 mól) trietilamint. Ekkor a reakcióelegyet –15 °C-ra hűtjük és –15 és –10 °C között hozzácepegtetünk fél óra alatt 11,6 ml (18,5 g, 0,1 mól) optikailag aktív 3-bróm-(2S)-metil-propionil-kloridot. A hűtést megszüntetjük, a reakcióelegyet szobahőfokra hagyjuk felmelegedni, majd ezen a hőfokon további 1 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyhez 50 ml vizet adunk, a fázisokat elválasztjuk, a diklórmetános fázist kirázzuk további 50 ml vízzel, majd szárazra pároljuk. Ily módon 22,8 g (86,4 %) mézserű 3-bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsavat kapunk, mely közvetlenül alkalmas Captopril gyártására. A mézserű termékhez vizet adva és beoltva állás után kristályos 3-bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav-monohidráthoz jutunk. Súlya 22,0 g (78 %), op. 65–69 °C.

10. példa

3-Bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav-trimetil-szilil-észter és 3-bróm-(2R)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav-trimetil-szilil-észter

Mindenben az 5. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy az acilezés befejezése után a reakcióelegyet nem bontjuk meg 50 ml vízzel, hanem ehelyett leszűrjük, majd vákuumban szárazra pároljuk. 33,6 g

(100 %) mézyszerű terméket kapunk, mely csaknem tisztán 3-bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav-trimetil-szilil-észter és 3-bróm-(2R)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav-trimetil-szilil-észter 1:1 arányú elegye.

IR: C=O 1742 és 1614 cm^{-1} , Si(CH₃)₃ 2976 cm^{-1} ;

GC:

GC: Kolonna: 10 % UCC 982, kolonna-hőmérséklet: 230 °C, detektor-hőmérséklet: 300 °C, lángionizációs detektor, vivőgáz: argon, vivőgáz áramlási sebessége:

30 cm^3/min , retenció idő: $t_R = 8,1$ min.

IR: C=O 1742 és 1614 cm^{-1} , Si(CH₃)₃ 2976 cm^{-1} ;

GC: Kolonna: 10 % UCC W 982, kolonna-hőmérséklet: 230 °C, detektor-hőmérséklet: 300 °C, lángionizációs detektor, vivőgáz: argon, vivőgáz áramlási sebessége: 30 cm^3/min , retenció idő: $t_R = 8,1$ min.

Összehasonlító példa

3-Bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav-monohidrát előállítása
Schotten-Baumann-acilezéssel

2,30 g (0,02 mól) porított L-prolint feloldunk külső sós-jeges hűtés mellett 0 °C belső hőmérsékleten 25 ml 2N nátriumhidroxid-oldatban, majd további sós-jeges hűtés mellett, a belső hőfokot 0 °C-on tartva, lassan becspegettünk 3,7 g (0,02 mól) racém 3-bróm-2-metil-propionil-kloridot. A reakcióelegyet a becspegetés után 0 °C-on további 2 órán át keverjük, majd a terméket 0 °C-on koncentrált sósavoldat lassú hozzácspegetésével kicsapjuk. Mézyszerű anyag válik ki, amely állás vagy keverés közben lassan átkristályosodik. A kivált kristályokat szűrjük, kevés jeges vízzel mossuk, szobahőfokon vákuumban szárítjuk. Így módon 2,3 g (81,7 %) 3-bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav-monohidrátot kapunk, mely 58–64 °C-on olvad. A termék GC alapján 9 % metakroil-prolint tartalmaz.

A GC-meghatározás körülményei:

oszlop: 1,5 m × 4 mm, 3 % OVI-lel töltve;
kolonna hőmérséklete: 195 °C;
detektor: FID (lángionizációs);
vivőgáz: argon, 40 ml/perc.

Felvétel előtt a mintát N,O-bisz-(trimetil-szilil)-acetammiddal szililezzük.

Retenció idő:

metakroil-prolin: 2,2 perc
3-bróm-(2S)-metil-propionil-pirrolidin-(2S)-karbonsav: 4,9 perc

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű N-acilezett L-prolin-származékok, ahol R₁ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, R₂ jelentése hidrogénatom, X jelentése bróm-atom, előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a (III) képletű prolin-trimetil-szilil-észter egy (IV) általános képletű karbonsav, ahol R₁, R₂ és X jelentése a fenti, reakcióképes származékával acilezzük közömbös szerves oldószerben, savmegkötő szer jelenlétében, és a kapott (V) általános képletű vegyületet, ahol R₁, R₂ és X jelentése a fenti – célszerűen az előállítási reakcióelegyében – vízzel hidrolizáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (III) képletű prolin-trimetil-szilil-észter acilezését annak L-prolinból és trimetil-szilil-kloridból történő előállítási reakcióelegyében végezzük.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy közömbös szerves oldószerként klórozott alifás szénhidrogént vagy aromás szénhidrogént alkalmazunk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy alifás szénhidrogénként diklórmétánt, 1,2-diklóretánt vagy kloroformot alkalmazunk.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy aromás szénhidrogénként benzolt, toluolt vagy xilolt alkalmazunk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy savmegkötő szerként szerves bázist, előnyösen trietilamint vagy piridint alkalmazunk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy savmegkötő szerként szerves bázist, célszerűen alkálifém-karbonátot alkalmazunk.

