

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 48665

Patent dodatko-
wy do patentu: _____

Kl. 12q, 6/01

Zgłoszono: 05. V. 1962 (P 98809)

Pierwszeństwo: 01. VI. 1961 dla zastrz.
2, 6, 7 Szwajcaria

MKP C 07 c 105/52

UKD

Opublikowano: 16. VII. 1965

101

A

Współtwórcy wynalazku: Peter Quitt, Rolf Studer, Karl Vogler

Urzędu Patentowego
Federalnej Republiki Niemiec

Właściciel patentu: F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Bazyleja (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania peptydów

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania peptydów o ogólnym wzorze 1, w którym n_1 i n_2 oznaczają liczbę 0 albo 1, X oznacza grupę hydroksylową, alkoksylową, aminową, monoalkiloaminową, dwualkiloaminową albo hydrazynową, a każdy z symboli R oznacza resztę kwasu α -aminokarboksylowego, uwolnionego od grupy α -aminowej i karboksylowej, przy czym co najmniej jedna z reszt R zawiera grupę aminową, a co najmniej jedna grupa aminowa cząsteczki zawiera resztę acylową długolłańcuchowego nasyconego albo nienasyconego alifatycznego kwasu karboksylowego, albo symbol X oznacza resztę monoalkiloaminową lub dwualkiloaminową, mającą podstawnik alkilowy o długim łańcuchu.

Związki o wzorze 1 są dwu-, trój-, albo cztero-peptydami wywodzącymi się z kwasów α -aminokarboksylowych takich jak seryna, fenyloalanina, tyrozyna, leucyna, a zwłaszcza aminokwasów zasadowych, takich jak lizyna, arginina, ornityna, kwas α, β -dwuaminomasłowy, α, β -dwuamino-propionowy i są powiązane wiązaniami α -amidowymi. Szczególnie ważne są dwupeptydy, a jako składniki endogenne aminokwasy, zwłaszcza lizyna. Jako grupa alkoksylowa oznaczona symbolem X jest szczególnie korzystną niższa grupa alkoksylowa, taka jak grupa metoksylowa albo etoksylowa. Resztę acylową o długim łańcuchu wywodzi się korzystnie z kwasu karboksylowego, zawierającego co najmniej 10 atomów węgla. Szczególnie korzystnymi resztami tego rodzaju są reszty palmitoilowa albo stearoilowa. Reszta alkilowa o długim łańcuchu zawarta ewentualnie w znajdującej się na końcu cząsteczki grupie monoalkiloaminowej albo dwualkiloaminowej zawiera ko-

2

rzystnie także co najmniej 10 atomów węgla. Przykładem tego rodzaju reszty jest reszta cetylowa i laurylowa.

Reszty oznaczone symbolem R pochodzą mogą z takich samych lub różnych kwasów α -aminokarboksylowych ewentualnie optycznie czynnych.

Sposób według wynalazku polega na tym, że peptydy o ogólnym wzorze 1 wytwarza się z odpowiednio chronionych kwasów α -aminokarboksylowych ewentualnie odpowiednio chronionych peptydów przy zastosowaniu środków kondensujących, albo poprzez mieszane bezwodniki, azydki, aktywowane estry albo chlorki kwasowe i zmydlenie usytuowanych na końcu podstawionych grup karboksylowych do wolnych grup karboksylowych albo przeprowadzenie w grupy amidowe, N-monoalkiloamidowe N, N-dwualkiloamidowe lub hydrazynowe i następujące po tym usunięcie grup chroniących, przy czym reszta acylowa o długim łańcuchu może być wprowadzona później przez reakcję wymiany z selektywnie dającą się odszczepić grupą chroniącą. Otrzymane peptydy ewentualnie przeprowadza się w odpowiednie sole addycyjne.

Według szczególnie korzystnego sposobu według wynalazku, wprowadza się w reakcję ewentualnie optycznie czynny związek o ogólnym wzorze 2 ze związkiem ewentualnie optycznie czynnym o ogólnym wzorze 3, w których to wzorach a, b, c i d oznaczają liczbę 0 albo 1, a suma tych liczb wynosi 0, 1 albo 2, Y oznacza atom chlorowca, grupę hydroksylową albo resztę N_3 kwasu azotowodorowego, ewentualnie znitrowaną grupę fenoksyloową, grupę fenylomerkaptu albo resztę bezwodnika nieorganicznego kwasu, X' oznacza grupę alkoksylową, aminową, mono-

alkiloaminową, dwualkiloaminową albo hydroksylową w postaci soli z nieorganiczną albo trzeciorzędową organiczną zasadą, a każdy z symboli **R** oznacza resztę kwasu α -aminokarboksylowego uwolnionego od grupy α -aminowej i grupy karboksylowej, przy czym przynajmniej jedna z reszt **R** zawiera grupę aminową, a ponadto wszystkie zawarte w związkach o wzorze 2 i 3 grupy aminowe, z wyjątkiem grupy α -aminowej zawartej w związku o wzorze 3 na lewym końcu łańcucha, chronione są za pomocą dających się odszczepić grup ochronnych i (lub) długołańcuchowych reszt acylowych przy równoczesnym odszczepieniu **HY** w celu wytworzenia dwu-, trój-, albo czteropeptydu o ogólnym wzorze 4, w którym **R** i **X** mają wyżej podane znaczenie, n_1 i n_2 oznaczają liczbę 0 albo 1 i wszelkie zawarte w cząsteczce grupy aminowe chronione są jak wyżej. Uzyskane peptydy, które nie zawierają długołańcuchowych reszt N-acylowych, lub nie zawierają podstawnika N-alkilowego o długim łańcuchu w leżącej na końcu grupie przeprowadza się przez wymianę selektywnie odszczepiających się grup ochronnych w co najmniej jedną długołańcuchową resztę N-acylową ewentualnie przez wprowadzenie długołańcuchowego podstawnika N-alkilowego do końcowej grupy karboksylowej, w podstawione długołańcuchowymi grupami N-acylowymi lub N-alkilowymi peptydy i ewentualnie przeprowadza się uzyskany produkt w hydrazyd. Z tak wytworzonego peptydu odszczepia się dające odszczepić się grupy ochronne i ewentualnie przeprowadza otrzymane związki w sole addycyjne.

Korzystnie jest, gdy jako substancje wyjściowe stosuje się związki o ogólnym wzorze 19 i ogólnym wzorze 20, w których to wzorach **a**, **b**, **c** i **d** oznaczają 0 lub 1, a ich suma wynosi 0, 1 lub 2, **Y** oznacza atom chlorowca, grupę hydroksylową lub resztę N_3 kwasu azotowodorowego, ewentualnie nitrowaną grupę fenoksyłową, grupę fenylomerkapto, lub resztę bezwodnika kwasu organicznego albo nieorganicznego, a **X'** oznacza grupę $NaO-$, grupę alkoksylową lub amidową, natomiast **R**₁, **R**₂, **R**₃, **R**₄, **R**₅ i **R**₆ oznaczają grupę metylenową, dwumetylenową, trójmetylenową, czterometylenową lub grupę $-(CH_2)_3-NH-$ $-C(NH)-$, przy czym za wyjątkiem grupy α -aminowej znajdującej się we wzorze 20 na lewym końcu łańcucha, co najmniej jedna grupa aminowa jest związana z resztą kwasu tłuszczowego lub grupą dającą się odszczepić selektywnie, a pozostałe grupy aminowe są chronione.

Grupy czynne, które nie biorą udziału w wiązaniu peptydowym chroni się przed rozpoczęciem procesu kondensacji znanymi w chemii peptydów metodami. Odnośnie grupy karboksylowej uzyskuje się to w prosty sposób przez zastosowanie odpowiedniego estru albo amidu albo też przez wytworzenie soli z nieorganiczną albo trzeciorzędową organiczną zasadą. Wolne grupy aminowe mogą być chronione przez przeprowadzenie w odpowiednie pochodne karbobenzoksylowe na przykład przez reakcję z chlorkiem karbobenzoksylowym metodą Schotten-Baumann. Ochronna grupa karbobenzoksylowa może zostać odszczepiona za pomocą uwodorniania katalicznego po przeprowadzeniu kondensacji. Grupa N-acylowa lub grupy N-acyłowe o długim łańcuchu działają w czasie kondensacji również jako grupy ochronne. Dalszą możliwością ochrony aminokwasów jest przeprowadzenie ich w pochodne ftalilowe na przykład przez ogrzewanie aminokwasu lub peptydu z bezwodnikiem ftalowym. Po zakończeniu kondensacji uwalnia się grupy aminowe przez dodanie hydrazydów i traktowanie całości kwasem solnym.

Grupy aminowe mogą być chronione również za pomocą reszt formylowych, przy czym w tym celu aminokwasy lub peptydy poddaje się reakcji z kwasem mrówkowym w obecności bezwodnika octowego.

Jeżeli w cząsteczce znajdują się grupy aminowe chronione za pomocą reszt formylowych jak również karbobenzoksylowych można uzyskać selektywne odszczepienie, na przykład odszczepienie grup karbobenzoksylowych przez uwodornienie katalityczne, w czasie którego grupy formylowe nie są naruszane. Można jednak również odszczepiać grupy formylowe, na przykład za pomocą kwasów mineralnych na zimno, przy czym nienaruszone pozostają grupy karbobenzoksylowe. W ten sposób można długołańcuchowe reszty N-acyłowe wprowadzić dopiero po zakończeniu kondensacji peptydowej, na przykład przez poddanie reakcji z odpowiednimi chlorkami kwasowymi, takimi jak chlorek palmitoilu.

Poniżej objaśniono kilka sposobów wykonania procesu według wynalazku.

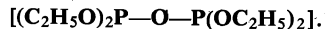
Jeżeli stosuje się jako substancję wyjściową związek o wzorze 2 zawierający **Y** = **OH**, a więc kwas aminokarboksylowy lub dwu- albo trójpeptyd zawierający wolną grupę karboksylową na końcu cząsteczki, wówczas kondensację obydwu składników peptydowych o wzorze 2 i 3 prowadzi się w obecności środka kondensującego, takiego jak karbodwuimid na przykład dwucykloheksylokarbodwuimid albo karbonyldwuimidazol. Reakcję prowadzi się korzystnie w niskiej temperaturze w rozpuszczalniku takim jak na przykład chloroform, dwumetyloformamid, ester octowy, przy czym wytworzony mocznik usuwa się przez odsączenie, natomiast peptyd należy pozostawić w roztworze, skąd może być wydzielony następnie z przesączu.

Wiązanie peptydowe można wytworzyć również przez reakcję azydki kwasowego (**Y** = N_3) z grupą aminową. Azydki wytwarza się przez działanie kwasu azotowego na odpowiedni hydrazyd kwasowy. Reakcję prowadzi się celowo w roztworze, na przykład w estrze octowym, dwumetyloformamidzie itd., ewentualnie w obecności kwasu octowego, przy niskiej temperaturze.

Wiązanie peptydowe uzyskuje się także przez reakcję chlorku kwasowego (**Y** = **Cl**) z grupą aminową. Celowe jest przy tym wychodzenie z chlorków kwasów karbobenzoksyaminowych uzyskanych za pośrednictwem chlorku tionylu, który sprzęga się z estrem aminokwasu (**X'** = grupa alkoksylowa) w obecności zasady podczas chlodzenia.

Według wynalazku można stosować syntezę polegającą na tym, że podstawiona grupa karboksylowa $-COY$ tworząca w czasie kondensacji wiązanie peptydowe występuje pod postacią mieszanego bezwodnika z organicznym albo nieorganicznym kwasem. Postępuje się przy tym korzystnie w ten sposób, że związek o wzorze 2, w którym **Y** = **OH** traktuje się zasadą, taką jak trójetyloamina w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak czterohydrofuran, na utworzoną sól działa się w niskiej temperaturze estrem kwasu chlorowęgłowego i powstaje mieszaniny bezwodnik bez wyizolowania poddaje się reakcji z związkiem o wzorze 3, na przykład z estrem kwasu aminokarboksylowego (**X'** = grupa alkoksylowa) albo z solą sodową kwasu aminokarboksylowego (**X'** = ONa). Jako estry kwasu chlorowęgłowego mogą być stosowane na przykład estry metylowe, etylowe albo trzeciorzędowe butylowe. W celu wytworzenia reaktywnych bezwodników stosować można również trójtlenek siarki w dwuetyloformamidzie

jak również chlorofosforyny dwuetoksylu $[(C_2H_5O)_2P-Cl]$ albo pirofosforyny czteroetoksylu



Inna synteza polega na zastosowaniu aktywowanego estru. W związku o wzorze 2 podstawiona grupa karboksylowa COY występuje jako tak zwany aktywowany ester, na przykład jako ester p-nitrofenylowy. Ester ten otrzymany z chronionego aminokwasu w obecności pirydyny za pomocą siarczyny p-dwunitrofenylowego ($NO_2-C_6H_4-SO-C_6H_4-NO_2$) wprowadza się w reakcję z estrem aminokwasu (X' we wzorze 3 = grupa alkoksylowa) w temperaturze pokojowej i powstaje wiązanie peptydowe. Produkt reakcji oczyścić można przez krystalizację. Jako aktywowane estry stosować można na przykład estry p-nitrofenylowe, 3,5-dwunitrofenylowe i tiofenylowe.

Produkty wytworzone sposobem według wynalazku wykazują działanie antybakteryjne zarówno względem drobnoustrojów gramodatnich jak i gramujemnych, patogennych i niepatogennych jak również względem drożdży. Związki te są o małej toksyczności. Rozkładają się pod działaniem proteolitycznych enzymów, przy czym wytwarzają się produkty rozszczepienia, nie wykazujące już jakichkolwiek właściwości antybakteryjnych. Związki uzyskane sposobem według wynalazku mogą być więc stosowane jako środki konserwujące i dezynfekujące. W niżej podanych przykładach stosuje się następujące skróty:

Z	= grupa karbобензоксылова	o wzorze 5
Palm	= palmitoil	o wzorze 6
DMF	= dwumetyloformamid	o wzorze 7
Arg	= arginyl	o wzorze 8
Nitroarg	= nitroarginyl	o wzorze 9
Dab	= α, β -dwuaminobutyryl	o wzorze 10
Liz	= lizyl	o wzorze 11
Orn	= ornityl	o wzorze 12
Ser	= seryl	o wzorze 13
Leu	= leucyl	o wzorze 14
Phe	= fenyloalanyl	o wzorze 15
Tyr	= tyrozyl	o wzorze 16

A więc na przykład ester metylowy N^α -palmitoil-(N^ϵ -karbобензоксы)-L-lizyl-(N^ϵ -karbобензоксы)-L-lizyny o wzorze 17 oznacza się jako N^α -Palm-(N^ϵ -Z)-L-Liz-(N^ϵ -Z)-L-Liz-OCH₃, a na przykład ester etylowy L-nitroargininy o wzorze 18 oznacza się jako H-L-Nitroarg-OC₂H₅.

Przykład I. N^α -Palm-(N^ϵ -Z)-L-Liz-(N^ϵ -Z)-L-Liz-OCH₃. 100 g N^α -Palm-(N^ϵ -Z)-L-Liz-OH i 57 g H-(N^ϵ -Z)-L-Liz-OCH₃ rozpuszcza się w 230 ml dwumetyloformamidu, ochładza do temperatury -10°, zadaje 40,8 g dwucykloheksylokarbodwuimidu i pozostawia na 16 godzin w temperaturze 0°. Utworzony gęsty żel rozcieńcza się 50 ml dwumetyloformamidu, ogrzewa do temperatury 50°, znowu ochładza do 20° i odsącza od dwucykloheksylokarbodwuimidu na sączku próżniowym. Przesącz wytrąca się w 4 litrach 5%-owego roztworu chlorku sodowego, po jednej godzinie sączy na lejku próżniowym, przemywa wodą i suszy pod próżnią w temperaturze 70°. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny estru octowego i eteru naftowego uzyskuje się N^α -Palm-(N^ϵ -Z)-L-Liz-(N^ϵ -Z)-L-Liz-OCH₃, o temperaturze topnienia 123-125°. $[\alpha]_D^{20} = -8,4^\circ$ (c = 2 w DMF).

N^α -Palm-L-Liz-L-Liz-OCH₃ · 2HCl. 50 g N^α -Palm-(N^ϵ -Z)-L-Liz-(N^ϵ -Z)-L-Liz-OCH₃ rozpuszcza się w 50 ml kwasu octowego lodowatego i wytrząsa w temperaturze 20°, wykluczając dostęp wilgoci, z 150 ml mieszaniny składającej się z 33%-owego kwasu bromowodorowego i kwasu octowego lodowatego, w ciągu 1,5 godziny. Następnie odgazowuje się 15 minut pod pompą wodną, rozcieńcza za pomocą 150 ml wody i ekstrahuje dwukrotnie eterem. Fazę wodną alkalizuje się stężonym amoniakiem i wielokrotnie ekstrahuje estrem octowym. Wyciągi w estrze octowym suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią w temperaturze 40°. Pozostały syrop rozpuszcza się w 20 ml metanolu, nastawia pH na wartość 7 za pomocą 4-n metanolowego roztworu kwasu solnego i odparowuje w temperaturze 40° pod próżnią. Produkt krystalizuje się z acetonu, przy czym uzyskuje się N^α -Palm-L-Liz-L-Liz-OCH₃ · 2HCl o temperaturze topnienia 210-212° (rozkład) $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$ (c = 2 w wodzie).

N^α -Palm-(N^ϵ -Z)-L-Liz-(N^ϵ -Z)-L-Liz-OH. 26 g N^α -Palm-(N^ϵ -Z)-L-Liz-(N^ϵ -Z)-L-Liz-OCH₃ rozpuszcza się w 1 litrze metanolu i zmydla w ciągu 16 godzin za pomocą 50 ml 2 n ługu sodowego w temperaturze 20°. Przesączony roztwór odparowuje się w próżni w temperaturze 35° do objętości 100 ml, wytrąca w 1 litrze 0,01 n kwasu solnego, odsącza na lejku próżniowym i przemywa wodą, po czym suszy w próżni w temperaturze 70°. Krystalizację prowadzi się z mieszaniny estru octowego i eteru naftowego. Uzyskuje się N^α -Palm-(N^ϵ -Z)-L-Liz-(N^ϵ -Z)-L-Liz-OH, o temperaturze topnienia 129-131°.

N^α -Palm-L-Liz-L-Liz-OH · HCl. 16 g N^α -Palm-(N^ϵ -Z)-L-Liz-(N^ϵ -Z)-L-Liz-OH w 300 ml kwasu octowego lodowatego i 30 ml wody uwodarnia się po dodaniu 1 g węgla palladowego. Katalizator odsącza się, przesącz odparowuje w próżni w temperaturze 45°, a pozostałość dwukrotnie odparowuje się z metanolem. Całość wprowadza się do małej ilości wody, nastawia wartość pH na 7 za pomocą 1 n kwasu solnego i wytrąca przesączony roztwór w acetonie. Otrzymuje się N^α -Palm-L-Liz-L-Liz-OH · HCl rozkładający się w temperaturze powyżej 180° $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$ (c = 2 w wodzie).

Przykład II. N^α -Palm-(N^ϵ -Z)-L-Liz-(N^ϵ -Z)-L-Liz-NH₂. 20 g N^α -Palm-(N^ϵ -Z)-L-Liz-(N^ϵ -Z)-L-Liz-OCH₃ (wytworzony sposobem według przykładu I i 800 ml metanolu nasycza się w temperaturze 25° gazowym amoniakiem i pozostawia w temperaturze 25° w ciągu 48 godzin. Następnie sączy się na lejku próżniowym, przemywa dużą ilością wody, suszy w próżni w 60° i krystalizuje z mieszaniny dwumetyloformamidu i wody. Otrzymuje się N^α -Palm-(N^ϵ -Z)-L-Liz-(N^ϵ -Z)-L-Liz-NH₂, który topnieje w temperaturze 174-176° $[\alpha]_D^{20} = -8,2^\circ$ (c = 2 w DMF).

N^α -Palm-L-Liz-L-Liz-NH₂ · 2HCl. 17 g N^α -Palm-(N^ϵ -Z)-L-Liz-(N^ϵ -Z)-L-Liz-NH₂ w 300 ml kwasu octowego lodowatego i 30 ml wody uwodarnia się w obecności 1,7 g węgla palladowego. Katalizator odsącza się na lejku próżniowym, a przesącz odparowuje pod próżnią w temperaturze 45°. Po dwukrotnym odparowaniu pozostałości z wodą rozpuszcza się całość w wodzie, nastawia wartość pH na 7 za pomocą 3 n kwasu solnego i wytrąca za pomocą acetonu. Utworzony N^α -Palm-L-Liz-L-Liz-NH₂ · 2HCl topnieje w temperaturze 232-233° (rozkład). $[\alpha]_D^{20} = 11^\circ$ (c = 2 w wodzie).

Przykład III. N^{α} -Palm-(N^{ϵ} -Z)-L-Liz-(N^{ϵ} -Z)-L-Liz-NHNH₂. 26 g N^{α} -Palm-(N^{ϵ} -Z)-L-Liz-(N^{ϵ} -Z)-L-Liz-OCH₃ (otrzymany według przykładu I) w 400 ml metanolu zadaje się 26 ml 200%-owego wodzianu hydrazyny i ogrzewa 15 minut na łaźni wodnej. Po 24 godzinach miesza się całość z 800 ml wody, sączy na sączku próżniowym, przemywa dużą ilością wody i suszy. Produkt krystalizuje z mieszaniny dwumetyloformamidu i alkoholu. Uzyskuje się N^{α} -Palm-(N^{ϵ} -Z)-L-Liz-(N^{ϵ} -Z)-L-Liz-NHNH₂, o temperaturze topnienia 190-191° [α]_D²⁰ = 10,8° (c = 1 w DMF).

N^{α} -Palm-L-Liz-L-Liz-NHNH₂·3HBr. Roztwór 22 g N^{α} -Palm-(N^{ϵ} -Z)-L-Liz-(N^{ϵ} -Z)-L-Liz-NHNH₂ w 100 ml kwasu octowego lodowatego wytrząsa się z 110 ml mieszaniny 33%-owego kwasu bromowodorowego i kwasu octowego w ciągu półtorej godziny. Produkt oczyszcza się przez dodanie 500 ml absolutnego eteru, odsączenie pod próżnią, przemycie dużą ilością absolutnego eteru i krystalizację z mieszaniny alkoholu i eteru. Uzyskany N^{α} -Palm-L-Liz-L-Liz-NHNH₂·3HBr wykazuje skręcalność [α]_D²⁰ = -14,8° (c = 1 w wodzie).

Przykład IV. Według wyżej podanych sposobów można wytworzyć peptydy zestawione w poniższej tabeli.

W tabeli zastosowano następujące skróty:

Me = metanol E = octan etylu
Et = etanol P = eter naftowy
Aq = woda DMF = dwumetyloformamid
Ac = aceton
Aet = eter

Przykład V. N^{α} -Z-L-Nitroarg-L-Nitroarg-OC₂H₅. 35,3 g N^{α} -Z-L-Nitroarg-OH(Z·Physiol·Chem) rozpuszcza się w 400 ml absolutnego czterohydrofuranu i zadaje podczas mieszania 16,2 g karbonylodwuimidazolu. Po dalszym mieszanii w ciągu 40 minut dodaje się roztwór H-L-Nitroarg-OC₂H₅ (wytworzony z około 0,2 mola oleistego chlorowodoru za pomocą trójetyloaminy) w 150 ml dwumetyloformamidu i miesza dalsze cztery godziny w temperaturze 0°. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod próżnią wprowadza się całość do 1-n kwasu solnego, przy czym wydziela się olej, który wielokrotnie rozciera się z wodą, aż wreszcie olej ten zastyga. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny alkoholu i eteru otrzymuje się N^{α} -Z-L-Nitroarg-L-Nitroarg-OC₂H₅. Temperatura topnienia 123-125° [α]_D²⁰ = -7,8° (c = 1,0 w alkoholu).

		Temperatura topnienia: °C	[α] _D ²³
a	N^{α} -palm-(N^{ϵ} -Z)-L-Liz-(N^{ϵ} -Z)-L-Liz-OC ₂ H ₅ N^{α} -palm-L-Liz-L-Liz-OC ₂ H ₅ ·2HCl	110-113 (Et/Aq) 242-246 (Et)	-23° (c = 3, Aq)
b	N^{α} -palm-L-Liz-L-Liz-OC ₂ H ₅ ·2H ₃ PO ₄	165 (Ac/Aq)	-20° (c = 3, Aq)
c	N^{α} -palm-(N-Z)-D-Liz-(N-Z)-D-Liz-OC ₂ H ₅ N^{α} -palm-D-Liz-D-Liz-OC ₂ H ₅ ·2HCl	110-113 (Et) 242-246 (Et)	+23° (c = 3, Aq)
d	N^{α} -palm-(N^{ϵ} -Z)-DL-Liz-(N^{ϵ} -Z)-DL-Liz-OC ₂ H ₅ N^{α} -palm-DL-Liz-DL-Liz-OC ₂ H ₅ ·2HCl	93-109 (Et) 210-220 (Et)	
e	N^{α} -stearylo-(N^{ϵ} -Z)-L-Liz-(N^{ϵ} -Z)-L-Liz-OC ₂ H ₅ N^{α} -stearylo-L-Liz-L-Liz-OC ₂ H ₅ ·2HCl	105-108 (Et/Aq) 235-240 (Et)	-21° (c = 3, Aq)
f	N^{α} -palm-(N^{δ} -Z)-L-Orn-(N^{δ} -Z)-L-Orn-OCH ₃ N^{α} -palm-L-Orn-L-Orn-OCH ₃ ·2HCl	121-124 (E) 230-233 (Me/Ac)	-1,9° (c = 1, DMF) -12,2° (c = 2, Me)
g	N^{α} -palm-(N^{δ} -Z)-L-Orn-L-Nitroarg-OCH ₃ N^{α} -palm-L-Orn-L-Arg-OCH ₃ ·2HCl	135-139 (E) 217-220 (Me/Ac)	-2,5° (c = 1, DMF) -5,2° (c = 2, Me)
h	N^{α} -lauroilo-(N^{ϵ} -Z)-L-Liz-(N^{ϵ} -Z)-L-Liz-OCH ₃ N^{α} -lauroilo-L-Liz-L-Liz-OCH ₃ ·2HCl	137-139 (Me/Ac) 212-214 (Me/Ac)	-11,6° (c = 2, Me) -20,0° (c = 2, Me)
i	N^{α} -palm-(N^{γ} -Z)-L-Dab-(N^{γ} -Z)-L-Dab-OCH ₃ N^{α} -palm-(N^{γ} -Z)-L-Dab-(N^{γ} -Z)-L-Dab-NHNH ₂ N^{α} -palm-L-Dab-L-Dab-NHNH ₂ ·2HCl	119-121 (E/P) 183-184 (DMF/Ac) 184 (Me/Et)	-13,8° (c = 2, DMF)
k	N^{α} -N ^ε -dwu-Z-L-Liz-(N^{ϵ} -Palm)-L-Liz-OCH ₃ H-L-Liz-(N^{ϵ} -Palm)-L-Liz-OCH ₃ ·2HCl	151-153 (Me/Aq) 170 (Me/Et)	
l	N^{α} -N ^ε -dwu-Z-L-Liz-(N^{ϵ} -Palm)-L-Liz-NHNH ₂ H-L-Liz-(N^{ϵ} -Palm)-L-Liz-NHNH ₂ ·HBr	178-180 (Aq) 194-195 (Et/Aet)	
m	N^{α} -kaprynoilo-(N^{ϵ} -Z)-L-Liz-(N^{ϵ} -Z)-L-Liz-OCH ₃ N^{α} -kaprynoilo-L-Liz-L-Liz-OCH ₃ ·2HCl	130-132 (Me/Aet) 206-211 (Me/Aet)	-11,5° (c = 2, Me) -19,9° (c = 2, Me)
n	N^{α} -palm-(N^{ϵ} -Z)-L-Liz-L-Ser-OCH ₃ N^{α} -palm-L-Liz-L-Ser-OCH ₃ ·2HCl	125-127 (Me) 139 (Aq/Ac)	-8,2° (c = 2, Aq)
o	N^{α} -palm-(N^{ϵ} -Z)-L-Liz-L-Leu-OCH ₃ N^{α} -palm-L-Liz-L-Leu-OCH ₃	86-88 (E) 181-185 (Aq)	-13,6° (c = 2, DMF) -33,2° (c = 1, Aq)
p	N^{α} -palm-(N^{ϵ} -Z)-L-Liz-L-Tyr-OCH ₃ N^{α} -palm-L-Liz-L-Tyr-OCH ₃	105-108 (E) 159-161 (Me/E)	-1° (c = 2, DMF) -42,6° (c = 1, Aq)

N^{α} -Palm-L-Nitroarg-L-Nitroarg-OC₂H₅. 14,6 g N^{α} -Z-L-Nitroarg-L-Nitroarg-OC₂H₅ dekarbобензоокsyluje się za pomocą 50 ml 25%-owego bromowodoru w kwasie octowym lodowatym przez okres jednej godziny. Bromowoderek wytrąca się w eterze, przemywa kilkakrotnie eterem i odparowuje pod próżnią z absolutnym alkoholem. Pozostałość poddaje się reakcji z nadmiarem trójetyloaminy w środowisku absolutnego alkoholu i odparowuje pod próżnią. Pozostałość wprowadza się do 150 ml pirydyny, dodaje 4 ml trójetyloaminy i wkrapla w temperaturze 10-15° podczas silnego mieszania 7,2 g chlorku palmitoilu. Po 30 minutach mieszania w temperaturze 0° usuwa się rozpuszczalnik pod próżnią. Pozostałość rozdziela się za pomocą estru octowego i 3-n kwasu solnego, przemywa szybko wodą i nasyconym roztworem soli, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią. Uzyskany produkt N^{α} -Palm-L-Nitroarg-L-Nitroarg-OC₂H₅ topnieje w temperaturze 169-173° (po przekrystalizowaniu z mieszaniny alkoholu i eteru)

N^{α} -Palm-L-Arg-L-Arg-OC₂H₅·2HCl. Opisany powyżej chroniony ester dwupeptydu rozpuszcza się w 50-krotnej ilości estru octowego i po dodaniu 10% wody i 5% katalizatora z węgla palladowego poddaje hydrogenolizie w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin. Po odsączeniu w celu usunięcia katalizatora przesącz odparowuje się pod próżnią i pozostałość przekrystalizowuje z metanolu lub etanolu. Temperatura topnienia wytworzonego N^{α} -Palm-L-Arg-L-Arg-OC₂H₅·2HCl wynosi 225-230°. $[\alpha]_D^{21} = -13,7^{\circ}$ (c = 2 w etanolu).

Przykład VI. N^{α} -Formylo-(N^ε-Z)-L-Liz-N^ε-Z)-L-Liz-OCH₃. 26 g N^{α} -Formylo-(N^ε-Z)-L-Liz-OH (J. amer. chem. Soc. 82, 3727/1960) rozpuszcza się w 150 ml absolutnego czterohydrofuranu i w temperaturze -10° podczas mieszania zadaje 13,8 g karbonylodwuimidazolu. Po 30 minutach dodaje się roztwór H-(N^ε-Z)-L-Liz-OCH₃ (z 28 g chlorowodoru, uwolniony za pomocą trójetyloaminy) w 50 ml czterohydrofuranu i miesza dalsze 4 godziny, w temperaturze pokojowej. Całość odparowuje się pod próżnią, wprowadza do estru octowego i przemywa lodowatym, jednomolowym roztworem kwasu winowego, lodowatą wodą, 10%-owym roztworem kwaśnego węglanu potasowego i nasyconym roztworem chlorku sodowego, przy czym w celu rozpuszczenia wy-

trącającej się substancji od czasu do czasu należy dodać nieco czterohydrofuranu. Następnie całość osusza się nad siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i eteru N^{α} -Formyl-(N^ε-Z)-L-Liz-(N^ε-Z)-L-Liz-OCH₃ topnieje w temperaturze 147-149°. $[\alpha]_D^{22} = -16,9^{\circ}$ (c = 1,0 w metanolu).

Odformylowanie i reakcja z chlorkami kwasów tłuszczowych.

29 g N^{α} -Formylo-(N^ε-Z)-L-Liz-(N^ε-Z)-L-Liz-OCH₃ wytrąca się w 100 ml 2 n metanolowego roztworu kwasu solnego i 70 ml metanolu w ciągu pięciu godzin, przy czym powstaje klarowny roztwór. Następnie odparowuje się pod próżnią. Pozostałość rozciera się wielokrotnie z eterem i dwukrotnie odparowuje pod próżnią każdorazowo ze 100 ml toluenu. Następnie całość wprowadza się do 300 ml absolutnego czterohydrofuranu i podczas chłodzenia lodem dodaje 10 ml trójetyloaminy, sący i po dodaniu następnych 10 ml trójetyloaminy zadaje podczas silnego mieszania 50 mMol chlorku wyższego kwasu tłuszczowego, przy czym temperatura nie może przekroczyć -10°. Po 20 minutach mieszania w temperaturze 0°, odparowuje się mniej więcej do połowy objętości pod próżnią. Pozostałość rozdziela się za pomocą estru octowego i kwasu solnego, przemywa kwasem solnym wodą i stężonym roztworem chlorku sodowego, przy czym w celu zapobieżenia wytrącania się osadu dodaje się od czasu do czasu nieco metanolu albo też ogrzewa się. Roztwór wysuszony nad siarczanem sodowym odparowuje się pod próżnią. W ten sposób można wytworzyć następujące N^{α} -acylowane estry dwupeptydów:

Przykład VII. N^{α} -Palm-(N^ε-Z)-L-Liz-(N^ε-Z)-L-Liz-(N^ε-Z)-L-Liz-OCH₃ otrzymuje się z N^{α} -Palm-(N^ε-Z)-L-Liz-(N^ε-Z)-L-Liz-OH (według przykładu I) i H-(N^ε-Z)-L-Liz-OCH₃ przy użyciu dwucykloheksylokarbodwuimidu. Temperatura topnienia 148-150° (z mieszaniny kwasu octowego lodowatego i eteru).

N^{α} -Palm-(N^ε-Z)-L-Liz-(N^ε-Z)-L-Liz-(N^ε-Z)-L-Liz-NHNH₂ otrzymuje się z N^{α} -Palm-(N^ε-Z)-L-Liz-(N^ε-Z)-L-Liz-(N^ε-Z)-L-Liz-OCH₃ za pomocą wodzianu hydrazyny, analogicznie jak w przykładzie III. Temperatura topnienia 192-194°

		Temperatura topnienia: °C	$[\alpha]_D^{23}$
a.	N^{α} -tridekanoilo-(N ^ε -Z)-L-Liz-(N ^ε -Z)-L-Liz-OCH ₃ N^{α} -tridekanoilo-L-Liz-L-Liz-OCH ₃ ·2HCl	135-137 (Me/Aq) 215-219 (Me/Aet)	-13,7° (c = 2, Me) -18,5° (c = 2, Me)
b.	N^{α} -mirystoilo-(N ^ε -Z)-L-Liz-(N ^ε -Z)-L-Liz-OCH ₃ N^{α} -mirystoilo-L-Liz-L-Liz-OCH ₃ ·2HCl	128-132 (E/P) 214-240 (Me/Aet)	-11,1° (c = 2, Me) -19,1° (c = 2, Me)
c.	N^{α} -pentadekanoilo-(N ^ε -Z)-L-Liz-(N ^ε -Z)-L-Liz-OCH ₃ N^{α} -pentadekanoilo-L-Liz-L-Liz-OCH ₃ ·2HCl	129-130 (Me/Aq) 209-215 (Me/Aet)	-11,7° (c = 2, Me) -19,4° (c = 2, Me)
d.	N^{α} -margaroiilo-(N ^ε -Z)-L-Liz-(N ^ε -Z)-L-Liz-OCH ₃ N^{α} -margaroiilo-L-Liz-L-Liz-OCH ₃ ·2HCl	130-132 (Me/Aq) 216-220 (Me/Aet)	-11,8° (c = 2, Me) -16,5° (c = 2, Me)
e.	N^{α} -arachidoilo-(N ^ε -Z)-L-Liz-(N ^ε -Z)-L-Liz-OCH ₃ N^{α} -Arachidoilo-L-Liz-L-Liz-OCH ₃ ·2HCl	120-123 (E/P) 220-225 (Me)	-16,5° (c = 2, Me)
f.	N^{α} -fitanoilo-(N ^ε -Z)-L-Liz-(N ^ε -Z)-L-Liz-OCH ₃ N^{α} -fitanoilo-L-Liz-L-Liz-OCH ₃ ·2HCl	115-118 (E/P) 215-219 (Me/Aet)	-12,9° (c = 2, Me) -19,5° (c = 2, Me)

z mieszaniny alkoholu i dwumetyloformamidu. $[\alpha]_D^{20} = -9.0^\circ$ ($c = 1,0$ w dwumetyloformamidzie).

N^α -Palm-L-Liz-L-Liz-L-Liz-NHNH₂·4HBr otrzymuje się z N^α -Palm-(N^ε-Z)-L-Liz-(N^ε-Z)-L-Liz-(N^ε-Z)-L-Liz-NHNH₂ za pomocą HBr i kwasu octowego lodowatego. $[\alpha]_D^{20} = -18,5^\circ$ ($c = 1,0$ w wodzie).

Przykład VIII. N^α -formylo-(N^ε-Z)-D-Dab-(N^γ-Palm)-L-Dab-OCH₃ otrzymuje się z H-(N^γ-Palm)-L-Dab-OCH₃·HCl i N^α -formylo-(N^γ-Z)-D-Dab-OH za pomocą dwucykloheksylokarbodwuimidu w dwumetyloformamidzie według przykładu I. Temperatura topnienia 164-166° z estru octowego.

N^α -formylo-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Palm)-L-Dab-NHNH₂ otrzymuje się z poprzedniego estru za pomocą wodzanu hydrazyny według przykładu III. Temperatura topnienia 204-206° z metanolu.

H-D-Dab-(N^γ-Palm)-L-Dab-NHNH₂·2HBr. Na 10 g N^α -formylo-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Palm)-L-Dab-NHNH₂ wlewa się warstwę 120 ml 33%-owego bromowodoru i kwasu octowego lodowatego i wytrząsa bez dostępu wilgoci w ciągu dwóch godzin. Emulsję wytrąca się za pomocą 500 ml absolutnego eteru, a osad pozostawia w 50 ml wody w celu odformylowania w temperaturze 20° na przeciąg 2 godzin. Produkt końcowy oddziela się przez liofilizację i wytrąca ponownie z mieszaniny metanolu i estru octowego. Temperatura topnienia 215-218° (rozkład).

Przykład IX. N^α -Z-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Palm)-L-Dab-OCH₃. 8,4 g H-(N^γ-Palm)-L-Dab-OCH₃·HCl rozpuszcza się w 80 ml dwumetyloformamidu i w ciągu 15 minut miesza z 3,2 ml trójetiloaminy. Całość sączy się na sączku próżniowym, w przesączu rozpuszcza 13 g N^α -Z-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Z)-D-Dab-OH i zadaje następnie w temperaturze 0° 4,3 g dwucykloheksylokarbodwuimidu. Wytrącony dwucykloheksylokarbodwuimid po 24 godzinach odsącza się na sączku próżniowym, a przesącz zadaje 20 g chlorku sodowego w 1 litrze 0,1 n kwasu solnego. Wydzielony osad odsącza się na sączku próżniowym, rozpuszcza go w dwumetyloformamidzie i wytrąca ponownie za pomocą amoniaku, dodając nieco chlorku sodowego, suszy pod próżnią w temperaturze 70° i przekształca z metanolu, przy czym otrzymuje się N^α -Z-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Palm)-L-Dab-OCH₃, o temperaturze topnienia 178-180°.

N^α -Z-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Palm)-L-Dab-NHNH₂. 14 g N^α -Z-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Palm)-L-Dab-OCH₃ ogrzewa się w 100 ml dwumetyloformamidu i 14 ml 100%-owego wodzanu hydrazyny aż do rozpuszczenia i pozostawia na 24 godziny w temperaturze 20°. Następnie rozciera się całość z 200 ml alkoholu, sączy na lejeku próżniowym, przemywa alkoholem i suszy. Uzyskuje się N^α -Z-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Palm)-L-Dab-NHNH₂, o temperaturze topnienia 222-224°.

H-D-Dab-D-Dab-(N^γ-Palm)-L-Dab-NHNH₂·3HBr. Na 10 g N^α -Z-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Palm)-L-Dab-NHNH₂ wlewa się warstwę z 75 ml 33%-owego bromowodoru w kwasie octowym lodowatym i wytrząsa w ciągu dwóch godzin bez dostępu wilgoci. Zawiesinę miesza się z 300 ml absolutnego eteru, dekantuje ług macierzysty, a pozostałość wielo-

krotnie przemywa świeżym absolutnym eterem. H-D-Dab-D-Dab-(N^γ-Palm)-L-Dab-NHNH₂·3HBr wytrąca się z mieszaniny metanolu i eteru. Produkt wykazuje skręcalność właściwą $[\alpha]_D^{20} = -7,8^\circ$ ($c = 1$ w wodzie).

Przykład X. N^α -formylo-(N^γ-Z)-L-Dab-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Palm)-L-Dab-OCH₃. 9,1 g N^α -formylo-(N^γ-Z)-L-Dab-(N^γ-Z)-D-Dab-NHNH₂ rozpuszcza się w 100 ml kwasu octowego lodowatego, 50 ml wody, 100 ml estru octowego i 12,7 ml 3 n kwasu solnego w temperaturze 0° podczas silnego mieszania. Do tego roztworu dodaje się powoli podczas mieszania roztwór 1,32 g azotynu sodowego w 15 ml wody, ekstrahuje po 15 minutach w temperaturze 0° za pomocą estru octowego, przemywa wodą i 1 n wodorowęglanem sodowym, po czym roztwór suszy w temperaturze 0° nad siarczanem sodowym. Roztwór azydku zadaje się roztworem 11 g H-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Palm)-L-Dab-OCH₃ w 60 ml dwumetyloformamidu, pozostawia w spokoju w ciągu 20 godzin w temperaturze 45° i wytrąca za pomocą 400 ml eteru. N^α -formylo-(N^γ-Z)-L-Dab-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Palm)-L-Dab-OCH₃ odsącza się na lejku próżniowym, przemywa eterem i suszy pod próżnią w temperaturze 60°. Temperatura topnienia 222-224°.

N^α -formylo-(N^γ-Z)-L-Dab-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Palm)-L-Dab-NHNH₂. 11 g N^α -formylo-(N^γ-Z)-L-Dab-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Palm)-L-Dab-OCH₃ rozpuszcza się w 90 ml dwumetyloformamidu i 11 ml 100%-owego wodzanu hydrazyny przy równoczesnym ogrzewaniu. Po 24 godzinach dodaje się 200 ml wody, sączy na lejku próżniowym, przemywa wodą i suszy w temperaturze 80°. Otrzymuje się N^α -formylo-(N^γ-Z)-L-Dab-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Palm)-L-Dab-NHNH₂, o temperaturze topnienia 240-242°.

H-L-Dab-D-Dab-D-Dab-(N^γ-Palm)-L-Dab-NHNH₂·4HBr. Na 8 g N^α -formylo-(N^γ-Z)-L-Dab-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Z)-D-Dab-(N^γ-Palm)-L-Dab-NHNH₂ wlewa się warstwę z 80 ml 33%-owego bromowodoru w kwasie octowym lodowatym i wytrząsa w ciągu dwóch godzin w atmosferze wolnej od wilgoci. Zawiesinę wytrąca się za pomocą 300 ml bezwodnego eteru, a ług macierzysty odsącza na lejku próżniowym. Pozostałość traktuje się wielokrotnie świeżym eterem, po czym rozpuszcza w 80 ml wody, usuwa resztki eteru za pomocą próżni i pozostawia na 2 godziny w temperaturze 20°. Wodny roztwór liofilizuje się, a pozostałość wytrąca z mieszaniny metanolu i eteru. Osad rozpuszcza się w metanolu, zobojętnia pirydyną do wartości pH 7 i wytrąca z alkoholu. Po wysuszeniu rozpuszcza się substancję w 50 ml wody i liofilizuje. Otrzymuje się czterohydrobromek w postaci bezbarwnego proszku o temperaturze topnienia 245-250° (rozkład).

Przykład XI. N^α -(10undecenoilo)-L-Liz-L-Liz-OC₂H₅·2HCl. 28 g H-(N^ε-ftaloilo)-L-Liz-OC₂H₅·HCl rozpuszcza się w 150 ml dwumetyloformamidu podczas lekkiego ogrzewania, a po ochłodzeniu zadaje się 12 ml trójetiloaminy, a następnie odsącza się chlorowodorek trójetiloaminy. Do przesączu dodaje się 35 g N^α -(10undecenoilo)-N^ε-ftaloilo)-L-Liz-OH i rozpuszcza go przez lekkie ogrzewanie. Następnie ochładza się do temperatury 0-5° i dodaje 17,5 g dwucykloheksylokarbodwuimidu w 80 ml dwumetyloformamidu i całość wstawia się do lodówki. Po 24 godzinach odsącza się

mocznik, wytrąca za pomocą lodowatej wody, chroniony dwupeptyd rozpuszcza się w estrze octowym i przemywa w pierw 1 n roztworem dwuwęglanu sodu, następnie 0,1 n roztworem kwasu solnego, po czym wodą. Po zagęszczeniu substancję przekształca się z wody i etanolu. Otrzymany $N^{\alpha}-(10\text{-undecenoilo})-(N^{\epsilon}\text{-ftaloilo})-L\text{-Liz}-(N^{\epsilon}\text{-ftaloilo})-L\text{-Liz}-OC_2H_5$ wykazuje temperaturę topnienia 130-132°. $[\alpha]_D^{21} = -7,4^{\circ}$ ($c = 2,54$ w etanolu).

W celu odszczepienia grup chroniących 7,3 g wyżej opisanego dwupeptydu ogrzewa się w 100 ml etanolu i 3 ml wody z dodatkiem 1 g wodzianu hydrazyny pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Po odstaniu przez pewien czas w temperaturze pokojowej zadaje się 2 ml stężonego kwasu solnego, dobrze wytrząsa i odsąca od wytworzonego hydrazidu ftalilu. Po zagęszczeniu etanolowego ługu macierzystego i przesączeniu można oddzielić jeszcze dalsze ilości hydrazidu ftalilu. Po zagęszczeniu przesącza można wytrącić $N^{\alpha}-(10\text{-undecenoilo})-L\text{-Liz}-L\text{-Liz}-OC_2H_5 \cdot 2HCl$ za pomocą acetonu i eteru naftowego. Po dwukrotnym przekształceniu z etanolu związek ten topnieje w temperaturze 241-243° $[\alpha]_D^{22} = -31^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,6$ w H_2O).

Przykład XII. $N^{\alpha}-N^{\gamma}-Di-Z-L-Liz-(N^{\epsilon}-Z)-L-Liz\text{-cetyloamid}$. Roztwór 35,4 g $N^{\alpha}-N^{\gamma}-Di-Z-L-Liz-(N^{\epsilon}-Z)-L-Liz-OH$ (J. Chem. Soc. 1953, 475) w 150 ml czterohydrofuranu zadaje się w temperaturze 2° podczas mieszania 8,6 g karbonylodwuimidazolu. Po 30 minutach dodaje się 2,7 g acetyloaminy i pozostawia na noc w temperaturze pokojowej. Wytrącony związek odsąca się i przemywa. Uzyskuje się 19,8 g substancji. Przesącza zagęszcza się pod próżnią, rozpuszcza się w estrze octowym, przemywa i suszy. Po zagęszczeniu i przekształceniu z chloroformu uzyskuje się dalszych 5,2 g substancji. Łącznie otrzymuje się więc 25,0 g $N^{\alpha}-N^{\gamma}-Di-Z-L-Liz-(N^{\epsilon}-Z)-L-Liz\text{-cetyloamidu}$ o temperaturze topnienia 147-152° $[\alpha]_D^{21} = -6,3^{\circ}$ ($c = 2,0$ w dwumetyloformamidzie).

$H-L-Liz-L-Liz\text{-cetyloamid} \cdot 3HCl$ 28 g $N^{\alpha}-N^{\gamma}-Di-Z-L-Liz-(N^{\epsilon}-Z)-L-Liz\text{-cetyloamidu}$ odkarbобензокsyluje się za pomocą 50 ml 33%-owego bromowodoru w kwasie octowym lodowatym w ciągu 2 godzin. Po wytrąceniu za pomocą eteru i odparowaniu z 50 ml metanolu rozpuszcza się wytworzony związek w jak najmniejszej ilości wody i przeprowadza przez 80 g amberlitu IRA 410. Następnie eluuje się za pomocą wody, sączy przez węgiel, zadaje 30 ml 3 n kwasu solnego i zagęszcza do 40 ml w temperaturze 50° i próżni 60 mm/Hg. Po wytrąceniu acetonem całość sączy się na lejku próżniowym, suszy nad pięciotlenkiem fosforu, rozpuszcza w gorącym etanolu, sączy przez węgiel i przez powolne dodawanie acetonu wytrąca $H-L-Liz-L-Liz\text{-cetyloamid} \cdot 3HCl$. Uzyskuje się 6,3 g tej substancji o temperaturze topnienia 230-250° (rozkład); $[\alpha]_D^{22} = +6,6^{\circ}$ ($c = 2,0$ w metanolu).

Przykład XIII. $N^{\alpha}-Z-(N^{\epsilon}\text{-ftaloilo})-L-Liz-(N^{\epsilon}\text{-ftaloilo})-L-Liz-OC_2H_5$. 10,5 g (31 milimoli) chlorowodoru $N^{\epsilon}\text{-ftaloilo}-L-Liz-OC_2H_5$ rozpuszcza się w 70 ml dwumetyloformamidu, zadaje 4,4 ml trójetyloaminy i sączy. Przesącza dodaje się natychmiast do roztworu 12,6 g (31 milimola) $N^{\alpha}-Z-(N^{\epsilon}\text{-ftaloilo})-L-Liz-OH$ w 150 ml absolutnego czterohydrofuranu, a do tej mieszaniny dodaje się 6,4 g (31 milimoli) dwucykloheksylokarbodwuimidu. Po 16 godzinnym staniu w tem-

peraturze 2-4° sączy się dwucykloheksylomocznik i zagęszcza pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w estrze octowym i 1 n kwasie solnym, sączy w celu usunięcia mocznika, przemywa 1 n kwasem solnym, następnie wodą, 10%-owym roztworem dwuwęglanu sodowego, nasyconym roztworem chlorku sodowego i suszy nad siarczanem sodowym, po czym zagęszcza pod próżnią. Uzyskuje się $N^{\alpha}-Z-(N^{\epsilon}\text{-ftaloilo})-L-Liz-(N^{\epsilon}\text{-ftaloilo})-L-Liz-OC_2H_5$, o temperaturze topnienia 116-121°. (Po przekształceniu z mieszaniny estru octowego i eteru naftowego $[\alpha]_D^{21} = -11,8^{\circ}$ ($c = 0,5$ w etanolu).

$H-(N^{\epsilon}\text{-ftaloilo})-L-Liz-(N^{\epsilon}\text{-ftaloilo})-L-Liz-OC_2H_5 \cdot HBr$. Z wytworzonego produktu odszczepia się w wyżej opisany sposób grupę N-karbobenzoksylową za pomocą bromowodoru w lodowatym kwasie octowym. Uzyskuje się w ten sposób bromowoderek $H-(N^{\epsilon}\text{-ftaloilo})-L-Liz-(N^{\epsilon}\text{-ftaloilo})-L-Liz-OC_2H_5 \cdot HBr$. Po przekształceniu z chloroformu z dodatkiem małej ilości mieszaniny alkoholu i eteru otrzymuje się związek o temperaturze topnienia 230-235°.

$N^{\alpha}\text{-oleilo}-(N^{\epsilon}\text{-ftaloilo})-L-Liz-(N^{\epsilon}\text{-ftaloilo})-L-Liz-OC_2H_5$. 12,9 g (20 milimoli) wytworzonego bromowodoru w 35 ml chloroformu zadaje się 3 ml trójetyloaminy, a następnie w temperaturze -20° zadaje się 100 ml czterohydrofuranu, po czym sączy się i dodaje dalsze 3 ml trójetyloaminy. W temperaturze -30° wkrapla się podczas intensywnego mieszania 5,6 g (18,6 milimoli) chlorku kwasu olejowego w atmosferze azotu, miesza w ciągu 1/2 godziny w temperaturze 0° i odparowuje pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie 1 n kwasu solnego i estru octowego na gorąco, rozdziela w uprzednio podgrzanym lejku rozdzielczym i przemywa prędko ciepłą wodą i stężonym roztworem chlorku sodowego, po czym suszy i odparowuje pod próżnią. Po przekształceniu z mieszaniny estru octowego i eteru naftowego oraz mieszaniny alkoholu i wody, otrzymuje się 12 g $N^{\alpha}\text{-oleilo}-(N^{\epsilon}\text{-ftaloilo})-L-Liz-(N^{\epsilon}\text{-ftaloilo})-L-Liz-OC_2H_5$, o temperaturze topnienia 118-125° $[\alpha]_D^{23} = -9,7^{\circ}$ (1,0 w etanolu).

$N^{\alpha}\text{-oleilo}-L-Liz-L-Liz-OC_2H_5 \cdot HCl$. 9,7 g (11,7 g milimoli) wytworzonego produktu celem odszczepienia ftaloilowych grup chroniących rozpuszcza się w 100 ml alkoholu i po dodaniu 3,5 ml 6,72 n wodzianu hydrazyny ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu zadaje się 8 ml 3,2 n kwasu solnego w alkoholu, pozostawia na noc w temperaturze pokojowej i odsąca od hydrazidu ftalilu. Przesącza odparowuje się pod próżnią i przekształca dwukrotnie z mieszaniny alkoholu i eteru (po dalszym odsączeniu hydrazidu ftalilu). Otrzymuje się w ten sposób 3,3 g $N^{\alpha}\text{-oleilo}-L-Liz-L-Liz-OC_2H_5 \cdot 2HCl$, który w temperaturze wyższej od 230° rozkłada się bez stopnienia. $[\alpha]_D^{23} = -17,7^{\circ}$ ($c = 1,0$ w etanolu).

Przykład XIV. $N^{\alpha}\text{-Palm}-(N^{\epsilon}-Z)-L-Liz-NHNH_2$. 29,4 g ($N^{\epsilon}-Z)-L-Liz-OCH_3$ rozpuszcza się w 100 ml czterohydrofuranu, zadaje 15,4 ml trójetyloaminy absolutnej i mieszając w temperaturze 15-20°C zadaje się 27,5 g chlorku kwasu palmitynowego w 30 ml czterohydrofuranu. Po mieszanii w ciągu nocy do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 300 ml wody, 200 g lodu i 12 ml stężonego kwasu solnego, wytrącony produkt przemywa się wodą i rozpuszcza w 250 ml alkoholu i ponownie wytrąca mieszaniną z 300 ml wody i 200 g lodu 12 ml stężonego amoniaku i 10 g chlorku amonowego. Po odsączeniu na lejku próż-

niowym produkt przemycia się za pomocą 200 ml wody i suszy w temperaturze 60°C. Temperatura topnienia tak otrzymanego N^{α} -Palm-(N^ε-Z)-L-Liz-CO₂H wynosi 90-91° (po ponownym rozpuszczeniu z estru kwasu octowego).

50 g tak otrzymanego estru rozpuszcza się w 200 ml dwumetyloformamidu zadaje 23 ml wodzianu hydrazyny i pozostawia w spokoju 24 godziny w temperaturze pokojowej. Stężały żel rozrabia się wodą, odsącza na lejku próżniowym, przemycia wodą i raz jeszcze wytrąca z mieszaniny dwumetyloformamidu i wody. Temperatura topnienia 152-154° (z metanolu) $[\alpha]_D^{21} = -6,8^{\circ}$ (c = 2 w dwumetyloformamidzie).

N^{α} -Palm-(N^ε-Z)-L-Liz-(N^ε-Z)-L-Liz-OCH₃. (Utworzenie wiązania peptydowego przez reakcję z azydkiem kwasowym). 26,6 g N^{α} -Palm-(N^ε-Z)-L-Liz-NHNH₂ zalewa się 250 ml dwumetyloformamidu i rozpuszcza za pomocą 42 ml 6—normalnej mieszaniny gazowego HCl z czterohydrofuranem i ochładza do temperatury -10°C, starannie miesza i wkrapla 7 ml azotynu amyloвого w 12 ml dwumetyloformamidu. Azydek szybko wytrąca się i mieszaninę miesza w temperaturze -10°C jeszcze jedną godzinę. Następnie zadaje się uprzednio chłodzoną do -10°C roztworem 15 g (N^ε-Z)-L-Liz-OCH₃ w 30 ml dwumetyloformamidu i 36 ml trójetylamin i mieszaninę miesza w temperaturze -10°C w ciągu 6 godzin. Następnie pozwala się temperaturze powoli wzrosnąć w ciągu nocy do +25°C i zadaje 21 g dwuwęglanu sodowego w 500 ml wody i 250 g lodu przy dobrym mieszaniu. Całość odsącza się dwukrotnie z mieszaniny metanol/woda. Temperatura topnienia 123-125°C. $[\alpha]_D^{21} = -8,31^{\circ}$ (c = 2 w dwumetyloformamidzie).

N^{α} -Palm-L-Liz-L-Liz-NH₂·2HCl. Amidowanie i hydrogenoliza grup ochronnych przeprowadzone według przykładu II daje jako produkt końcowy N^{α} -Palm-L-Liz-L-Liz-NH₂·2HCl o szczególnie dobrej czystości optycznej. Temperatura topnienia 244°. $[\alpha]_D^{21} = 15,6^{\circ}$ (c = 2 w wodzie).

Substancje wyjściowe stosowane w powyższych przykładach można wytworzyć w następujący sposób:

N^{α} -Palm-(N^δ-Z)-L-Orn-OH (przykład IVf). Roztwór 26,6 g (0,1 mola) N^δ-Z-L-Orn-OH (Biochem. J. 46582 (1950) w 150 ml roztworu wodorotlenku potasu i 100 ml czterohydrofuranu zadaje się w temperaturze 2-5° kroplami 30 g (0,11 mola) chlorku palmitoilu. Po zakończeniu dodawania powyższego roztworu miesza się w ciągu dalszych 40 minut i w celu uzyskania odczynu

alkalicznego dodaje się od czasu do czasu 2 n roztworu wodorotlenku potasowego. Następnie zakwasza się za pomocą kwasu solnego wobec czerwieni kongo i odparowuje czterohydrofuran pod próżnią. Do pozostałości dodaje się 500 ml estru octowego i nieco kwasu solnego, oddziela fazę wodną, przemycia 4 n kwasem solnym z małym dodatkiem metanolu, następnie wodą i stężonym roztworem chlorku sodowego. Całość suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią. Po przekrystalizowaniu pozostałości z mieszaniny metanolu i wody (10:1) otrzymuje się N^{α} -Palm-(N^δ-Z)-L-Orn-OH o temperaturze topnienia 91-96°. $[\alpha]_D^{20} = +4,8^{\circ}$ (c = 1,0 w etanolu).

Zestawione w niżej podanej tabeli N^{α} -acylowane N^ω-Z-kwasy aminowe wytwarzano według tego przepisu standardowego (przykłady podane w pierwszej kolumnie):

Estry kwasów aminowych wytwarza się sposobem według Curtisa i Goebela, J. prakt. Chemie [2] 37, 150 (1888) z alkoholowym roztworem kwasu solnego lub też za pomocą alkoholu i chlorku tionylu według Brennera i Hubera, Helv. Chemica Acta 36, 1109 (1953).

H-(N^ε-Palm)-L-Liz-OCH₃ (przykład IV k). 24 g H-L-Liz-OH·HCl rozpuszcza się w 1500 ml wody i ogrzewa z 40 g zasadowego węglanu miedzi 2 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie sącza się i w temperaturze 0° zadaje 40 g chlorku palmitoilu i 2 n ługiem sodowym w celu utrzymania alkaliczności środowiska. Po 2 godzinach odsącza się kompleks miedziowy na sączku próżniowym, przemycia wodą, acetonem i eterem oraz suszy. Sproszkowaną substancję zawiesza się w 500 ml metanolu i 50 ml wody, zakwasza stężonym kwasem solnym i traktuje 1/2 godziny w temperaturze 60° siarkowodorem. Następnie odsącza się siarczek miedzi i nastawia wartość pH przesącza na 7 za pomocą ługu sodowego. Po 4 godzinach sączy się w temperaturze pokojowej i krystalizuje pozostałość z mieszaniny kwasu octowego lodowatego i eteru. Otrzymuje się H-(N^ε-Palm)-L-Liz-OH, o temperaturze topnienia 240°.

30 ml bezwodnego metanolu zadaje się w temperaturze -10° 2,7 ml chlorku tionylu. Do tej mieszaniny dodaje się 14 g H-(N^ε-Palm)-L-Liz-OH. Po 3 godzinach klarowny roztwór zagęszcza się w temperaturze 45° pod próżnią, pozostałość rozpuszcza w metanolu i wykryształizowuje przez dodatek eteru. Kryształki odsącza się na lejku próżniowym, przemycia eterem i suszy. Otrzymuje się H-(N^ε-Palm)-L-Liz-OCH₃·HCl, o temperaturze topnienia 142-143°.

Temperatura topnienia
(krystalizowane z rozpuszczalnika)

1	N^{α} -Palm-(N ^ε -Z)-L-Liz-OH	101-102° (kwas solny/woda)
4c	N^{α} -Palm-(N ^ε -Z)-D-Liz-OH	101-102° (kwas solny/woda)
4d	N^{α} -Palm-(N ^ε -Z)-DL-Liz-OH	134-135° (ester octowy/eter naftowy)
4e	N^{α} -stearoil-(N ^ε -Z)-L-Liz-OH	95-97° (ester octowy/eter naftowy)
4h	N^{α} -lauroil-(N ^ε -Z)-L-Liz-OH	102-104° (eter etylowy/eter naftowy)
4i	N^{α} -Palm-(N ^γ -Z)-L-Dab-OH	94-96° (metanol/woda)
4m	N^{α} -kaprynoil-(N ^ε -Z)-L-Liz-OH	102-106° (ester octowy/eter naftowy)

$N-(N^{\gamma}-\text{Palm})-L-\text{Dab}-OCH_3$ (przykład VIII). 41 g $H-L-\text{Dab}-OH \cdot HCl$ i 35 g zasadowego węglanu miedzi ogrzewa się w 300 ml wody $2\frac{1}{2}$ godziny mieszając pod chłodnicą zwrotną. Po odsączeniu na lejku próżniowym zadaje się przesącz 60 g kwaśnego węglanu sodowego i wkrapla podczas mieszania w temperaturze 20° roztwór 73 g chloru palmitoilu w 200 ml acetonu. Całość miesza się 16 godzin w temperaturze 20° ; odsąca kompleks miedziowy, przemywa dużą ilością wody i acetonu, rozpuszcza w 200 ml wody i 500 ml metanolu z dodatkiem stężonego kwasu solnego i traktuje siarkowodorem, aż do chwili, gdy nie wydzieli się już siarcezek miedzi. Siarcezek miedzi odsąca się, przemywa metanolem, przesącz zagęszcza w temperaturze 30° do objętości 300 ml pod próżnią, nastawia wartość pH na 7 za pomocą trójetyloaminy i równocześnie rozcieńcza 500 ml metanolu i suszy. Otrzymuje się $H-(N^{\gamma}-\text{Palm})-L-\text{Dab}-OH$ o temperaturze topnienia $208-210^\circ$ (rozkład).

80 ml metanolu i 7,3 ml chloru tionylu miesza się w temperaturze -10° zadaje 36 g $H-(N^{\gamma}-\text{Palm})-L-\text{Dab}-OH$ i ogrzewa 6 godzin pod chłodnicą zwrotną do temperatury 50° , chroniąc zawartość urządzenia przed dostępem wilgoci. Roztwór zagęszcza się pod próżnią w temperaturze 50° , a pozostałość przekształca się z mieszaniny metanolu i eteru, przy czym otrzymuje się $H-(N^{\gamma}-\text{Palm})-L-\text{Dab}-OCH_3 \cdot HCl$, o temperaturze topnienia $144-146^\circ$.

$N^{\alpha}-\text{formylo}-(N^{\gamma}-Z)-D-\text{Dab}-OH$ (przykład VIII). Helv. Chim. Acta 43, 279 (1959).

$N^{\alpha}-Z-(N^{\gamma}-Z)-D-\text{Dab}-OH$ (przykład IX). Chem. Listy 47, 427, (1953).

$N^{\alpha}-Z-(N^{\gamma}-Z)-D-\text{Dab}-(N^{\gamma}-Z)-D-\text{Dab}-OCH_3$ (przykład IX). Z $H-(N^{\gamma}-Z)-D-\text{Dab}-OCH_3$ i $N^{\alpha}-Z-(N^{\gamma}-Z)-D-\text{Dab}-OH$ za pomocą karboduimidu według przykładu I; temperatura topnienia $122-124^\circ$. Odpowiedni kwas dwupeptydowy otrzymuje się przez zmydlenie za pomocą obliczonej ilości alkaliów. Temperatura topnienia $163-165^\circ$.

$N^{\alpha}-\text{formylo}-(N^{\gamma}-Z)-L-\text{Dab}-(N^{\gamma}-Z)-D-\text{Dab}-OCH_3$ (przykład X). Ze składników według przykładu I; temperatura topnienia $138-141^\circ$.

$N^{\alpha}-\text{formylo}-(N^{\gamma}-Z)-L-\text{Dab}-(N^{\gamma}-Z)-D-\text{Dab}-NHNH_2$ (przykład X). Z odpowiednich estrów za pomocą wodnianu hydrazyny według przykładu III; temperatura topnienia $196-200^\circ$.

$H-(N^{\gamma}-Z)-D-\text{Dab}-(N^{\gamma}-\text{Palm})-L-\text{Dab}-OCH_3$ (przykład X). Z $N^{\alpha}-\text{formylo}-(N^{\gamma}-Z)-D-\text{Dab}-(N^{\gamma}-\text{Palm})-L-\text{Dab}-OCH_3$ i metanolowego roztworu kwasu solnego w temperaturze pokojowej.

$H-(N^{\epsilon}-\text{ftaloilo})-L-\text{Liz}-OCH_3 \cdot HCl$ (przykład XI). 72 g $H-(N^{\epsilon}-\text{ftaloilo})-L-\text{Liz}-OH$ (Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 79, 688 (1960)) zalewa się 1500 ml mieszaniny chlorowodoru i etanolu i ogrzewa w temperaturze 60° w ciągu 72 godzin pod chłodnicą zwrotną bez dostępu wilgoci. Następnie zagęszcza się, wytrąca za pomocą eteru, a po przekształceniu z mieszaniny etanolu i eteru, otrzymuje chlorowodorek $H-(N^{\epsilon}-\text{ftaloilo})-L-\text{Liz}-OC_2H_5$, wykazujący temperaturę topnienia $175-177^\circ$ $[\alpha]_D^{22} = +12,3^\circ$ ($c = 2$ w wodzie).

$N^{\alpha}-(10-\text{undecenoilo})-(N^{\epsilon}-\text{ftaloilo})-L-\text{Liz}-OH$ (przykład XI). W celu wytworzenia $N^{\alpha}-(10-\text{undecenoilo})-(N^{\epsilon}-\text{ftaloilo})-L-\text{Liz}-OH$ rozpuszcza się 3,3 g odpowiedniego chlorowodoru estru w 30 ml dwumetyloformamidu, dodaje 1,5 ml trójetyloaminy i odsąca wytworzony

chlorowodorek trójetyloaminy. Następnie dodaje się 1,9 g kwasu 10-undecenowego, dobrze ochładza i zadaje roztworem 2,2 g dwucykloheksylokarboduimidu w 10 ml dwumetyloformamidu. Po 20 godzinach odsąca się mocznicą na lejku próżniowym, a przesącz wytrąca za pomocą mieszaniny lodowatej wody i soli kuchennej. Osad rozpuszcza się w estrze octowym, przemywa dwuwęglanem sodowym, kwasem solnym i wodą oraz suszy. Po przekształceniu z mieszaniny kwasu octowego lodowatego i eteru naftowego otrzymuje się czysty $N^{\alpha}-(10-\text{undecenoilo})-(N^{\epsilon}-\text{ftaloilo})-L-\text{Liz}-OC_2H_5$. 21 g tego związku rozpuszcza się w 250 ml acetonu, 50 ml wody i 25 ml stężonego kwasu solnego i ogrzewa się $3\frac{1}{2}$ godziny pod chłodnicą zwrotną do wrzenia. Następnie zagęszcza się w temperaturze 40° pod próżnią, ekstrahuje trzykrotnie za pomocą estru octowego i przekształca z mieszaniny estru octowego i eteru naftowego. Tak otrzymany $N^{\alpha}-(10-\text{undecenoilo})-(N^{\epsilon}-\text{ftaloilo})-L-\text{Liz}-OH$ ma temperaturę topnienia $114-116^\circ$.

$N^{\alpha}-Z-(N^{\epsilon}-\text{ftaloilo})-L-\text{Liz}-OH$ (przykład XIII). 15 g (0,048 mola) $N^{\epsilon}-\text{ftaloilo}-L-\text{Liz}-OH \cdot HCl$ rozpuszcza się w 150 ml wody i 100 ml acetonu i miesza się wraz z 6 g tlenku magnezu w temperaturze $4-5^\circ$, podczas gdy dodaje się w ciągu 45 minut kroplami 9,0 g (0,053 mola) chloru karbобензокsyłowego, rozpuszczonego w 30 ml acetonu. Następnie miesza się 4 godziny w temperaturze $5-10^\circ$, zakwasza, zagęszcza do połowy objętości ekstrahuje za pomocą estru octowego. Wyciąg ekstrahuje dokładnie 5%-owym roztworem dwuwęglanu potasowego, a wyciąg po zakwaszeniu ponownie ekstrahuje się za pomocą estru octowego. Po wysuszeniu i odparowaniu pod próżnią uzyskuje się 14,5 g $N^{\alpha}-Z-(N^{\epsilon}-\text{ftaloilo})-L-\text{Liz}-OH$ pod postacią szklistej masy, która nie krystalizuje.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania peptydów o ogólnym wzorze 1 w którym n_1 i n_2 oznaczają liczbę 0 lub 1, X oznacza grupę hydroksylovą, alkoksylową, aminową, monoalkiloaminową, dwualkiloaminową, lub hydrazynową, a każdy z symboli R oznacza resztę kwasu α -aminokarboksylowego, uwolnionego od grupy α -aminowej i karboksylowej, przy czym co najmniej jedna z reszt R zawiera grupę aminową, a co najmniej jedna grupa aminowa w cząsteczce zawiera resztę acylową długołańcuchowego nasyconego lub nienasyconego alifatycznego kwasu karboksylowego, lub też symbol X oznacza resztę monoalkilo- lub dwualkiloaminową z długołańcuchowym podstawnikiem alkilowym, znamienny tym, że ewentualnie optycznie czynny związek o ogólnym wzorze 2 poddaje się reakcji z ewentualnie optycznie czynnym związkiem o ogólnym wzorze 3, przy czym symbole a, b, c i d, występujące w obu wzorach, oznaczają liczbę 0 lub 1, a suma ich wynosi 0, 1 lub 2, Y we wzorze 2 oznacza atom chlorowca, grupę hydroksylovą lub resztę N_3 kwasu azotowodorowego, ewentualnie nitrowaną grupę fenoksylową, grupę fenylomerkaptu lub resztę bezwodnika z nieorganicznym lub organicznym kwasem, natomiast X' we wzorze 3 oznacza grupę alkoksylową, aminową, monoalkiloaminową, dwualkiloaminową, lub grupę hydroksylową w postaci soli z nieorganiczną lub trzeciorzędową organiczną zasadą, a symbole R w obu wzorach oznaczają po jednej reszcie kwasu α -aminokarboksylowego.

uwolnionej od grupy α -aminowej i karboksylowej, przy czym co najmniej jedna z reszt **R** zawiera grupę aminową, a wszelkie zawarte w związkach o wzorze 2 i 3 grupy aminowe za wyjątkiem grupy α -aminowej, występującej w związku o wzorze 3 na lewym końcu łańcucha są chronione za pomocą odszczepialnych grup i (lub) długołańcuchowych reszt acylowych, przy czym odszczepia się **HY** i powstaje dwu-, trój- lub czteropeptyd o ogólnym wzorze 4, w którym **R** i **X'** mają wyżej podane znaczenie, n_1 i n_2 oznaczają liczbę 0 lub 1, przy czym i wszelkie zawarte w cząsteczce grupy aminowe są chronione w sposób wyżej podany, a do otrzymanych peptydów, które nie zawierają długołańcuchowych reszt N-acylowych ani też w grupach **COX'**, stojących na końcach łańcucha nie zawierają długołańcuchowego podstawnika N-alkilowego, wprowadza się przez reakcję wymiany z selektywnie odszczepialnymi grupami ochronnymi co najmniej jedną długołańcuchową resztę acylową, ewentualnie przez wprowadzenie długołańcuchowego podstawnika alkilowego do podstawionej grupy karboksylowej stojącej na końcu łańcucha, otrzymując odpowiednie peptydy, podstawione długołańcuchowymi grupami N-acylowymi lub N-alkilowymi, a otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza się w hydrazyd, przy czym z tak otrzymanego produktu odszczepia się grupy odszczepialne i otrzymane związki przeprowadza ewentualnie w sole addycyjne z kwasami.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substancje wyjściowe stosuje się związki o ogólnym wzorze 19 i ogólnym wzorze 20, w których to wzorach **a**, **b**, **c** i **d** oznaczają 0 lub 1, a ich suma wynosi 0, 1 lub 2,

Y oznacza atom chlorowca, grupę hydroksylową lub resztę **N₃** kwasu azotowodorowego, ewentualnie znitrowaną grupę fenoksyłową, grupę fenylomerkapto, lub resztę bezwodnika organicznego albo nieorganicznego kwasu, a **X'** oznacza grupę **NaO—**, grupę alkoksylową lub amidową, natomiast **R₁**, **R₂**, **R₃**, **R₄**, **R₅** i **R₆** oznaczają grupę metylenową, dwumetylenową, trójmetylenową, czterometylenową lub grupę **—(CH₂)₃—NH—C(NH)—**, i przy czym za wyjątkiem grupy α -aminowej znajdującej się we wzorze 20 na lewym końcu łańcucha, co najmniej jedna grupa aminowa jest związana z resztą kwasu tłuszczowego lub grupą dającą się odszczepić selektywnie, a pozostałe grupy aminowe są chronione.

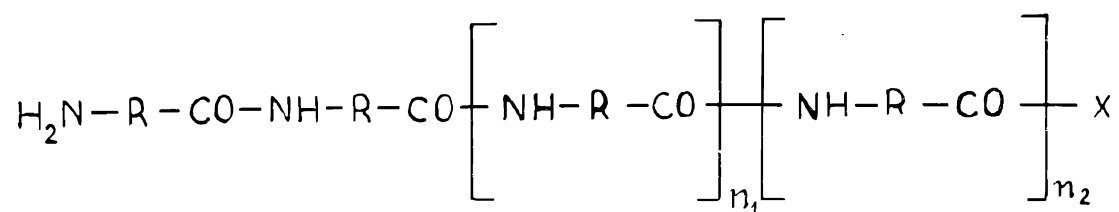
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tym, że kondensuje się dwa α -aminokwasy do dwupeptydu.

4. Sposób według zastrz. 1-3, znamienny tym, że jako substancje wyjściowe stosuje się związki, w których długołańcuchowe reszty acylowe lub alkilowe zawierają przynajmniej 10 atomów węgla.

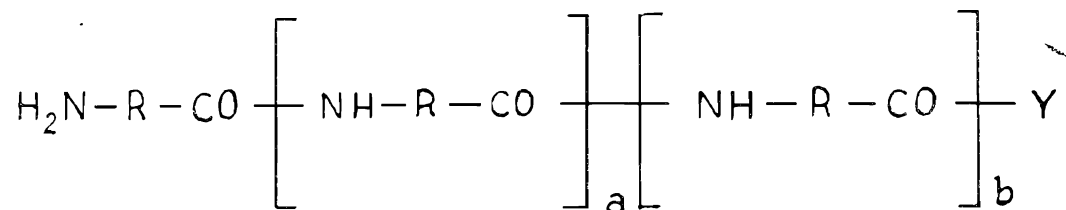
5. Sposób według zastrz. 1-4, znamienny tym, że stosuje się związki, w których długołańcuchowa reszta acylowa zawiera 10-20 atomów węgla, takie jak reszta palmitoilowa albo stearoilowa.

6. Sposób według zastrz. 1-5, znamienny tym, że jako substancje wyjściowe stosuje się substancje optycznie czynne, a zwłaszcza L- α -aminokwasy.

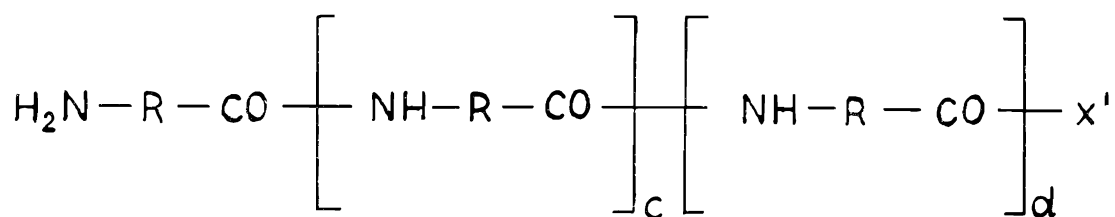
7. Sposób według zastrz. 1-6, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się D- lub L- lub D, L-lizynę.



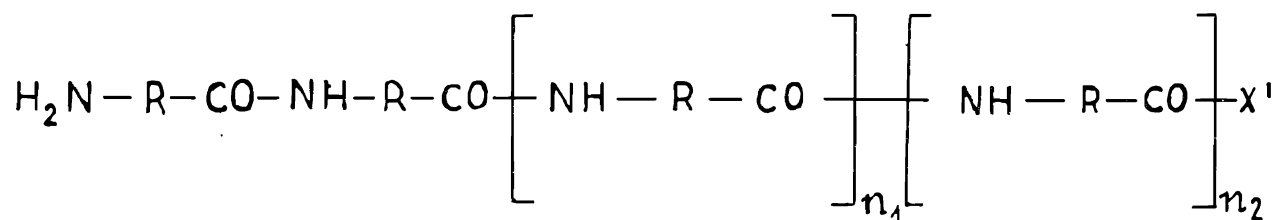
Wzór 1



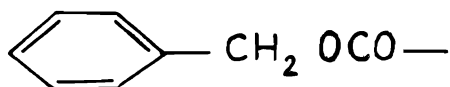
Wzór 2



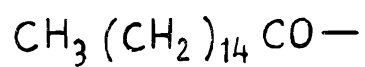
Wzór 3



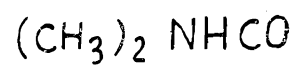
Wzór 4



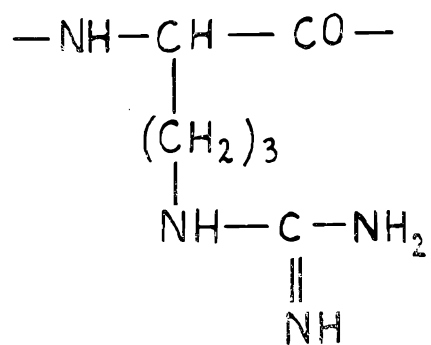
Wzór 5



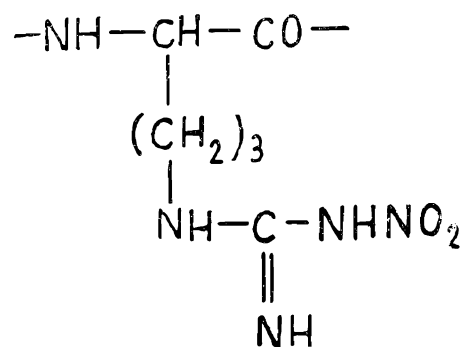
Wzór 6



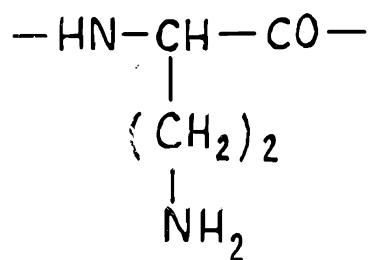
Wzór 7



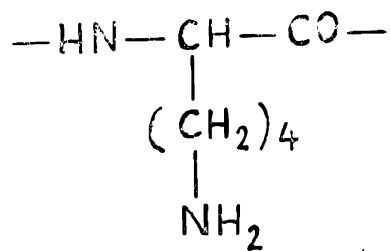
Wzór 8



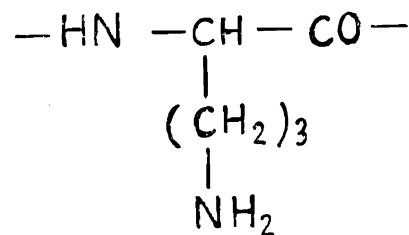
Wzór 9



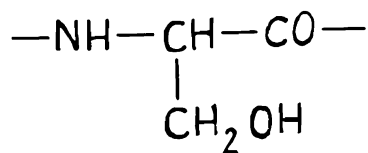
Wzór 10



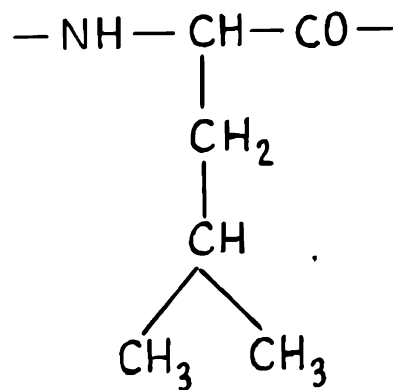
Wzór 11



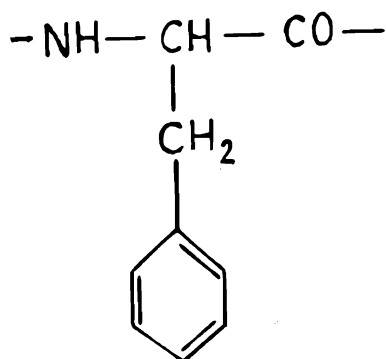
Wzór 12



Wzór 13

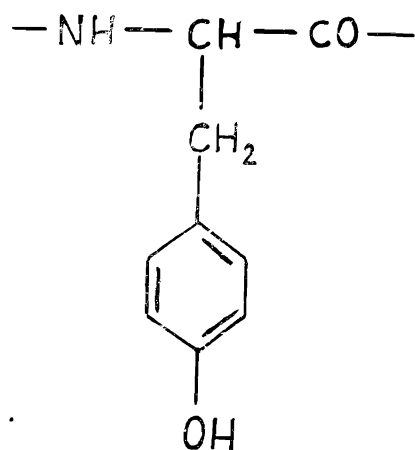


Wzór 14

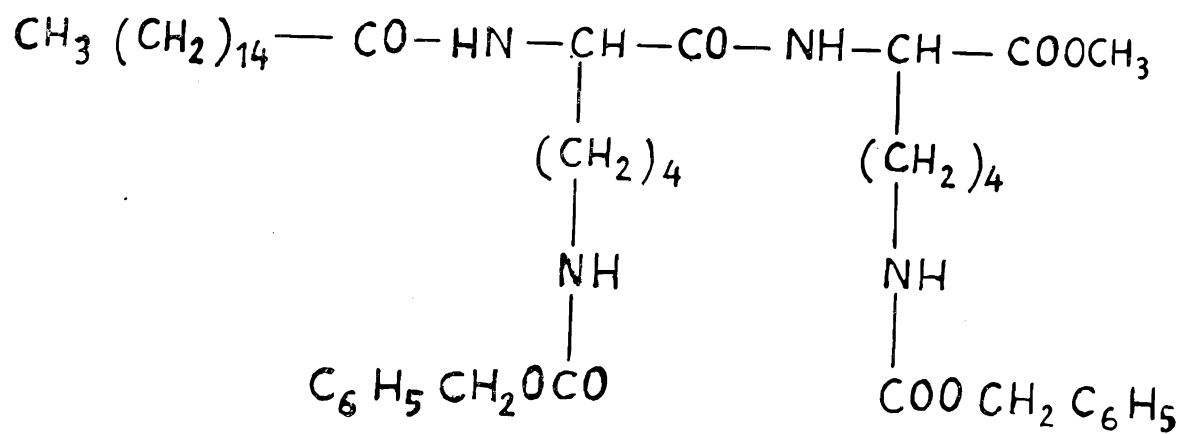


Wzór 15

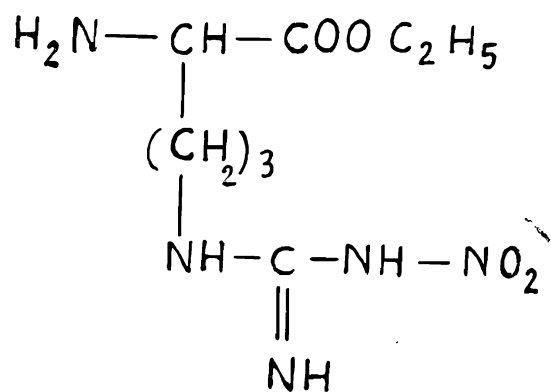
48665



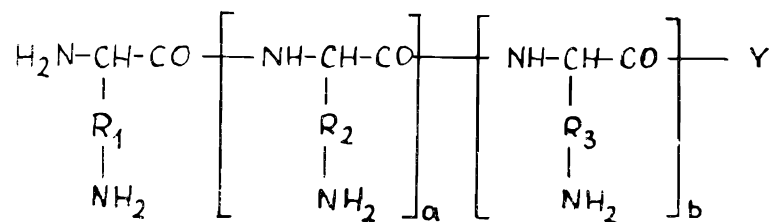
Wzór 16



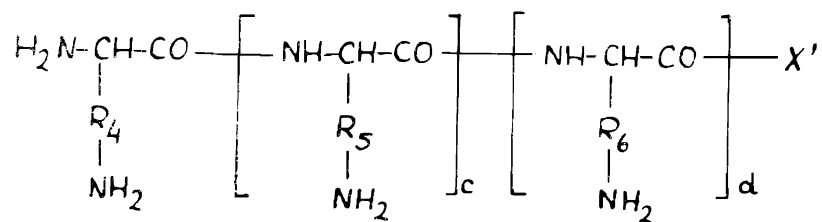
Wzór 17



Wzór 18



Wzór 19



Wzór 20

Dokonano jednej poprawki

