

NÉHÁNY PIPEKOLINSAV ÉS β - L - PROLIN
HELYETTESÍTETT BRADIKININ ANALÓG
SZINTÉZISE

D o k t o r i é r t e k e z é s

Papp György

okleveles vegyész

József Attila Tudományegyetem Szervező Kémiai Intézet

Szeged

1972



szegedi

szegedi

szegedi

szegedi

szegedi

szegedi

szegedi

szegedi

szegedi

szegedi

szegedi

szegedi

szegedi

szegedi

szegedi

szegedi

szegedi

szegedi

szegedi

szegedi

B E V E Z E T É S

A peptidkoncepció ismertetése a század elején FISCHER nevéhez fűződik. Kutatócsoportjának célja, olyan aminosavkondenzátumok előállítása volt, amelyek kémiai, fizikai, biológiai tulajdonságai meggyeznek a fehérjékkel, illetve azok hidrolizátumaival. Ezek a kutatások magakadtak az akkori módszerbeli hiányosságok következtében.

A szerves kémia nagyarányú fejlődését követően megnyílt a lehetőség a peptidkémia fejlődésére is, melynek első nagy eredménye a harmincas évek elején BERGMANN és ZERVAS jelentős felfedezése, az uretán típusú védőcsoport, a karbobenzoxi - védőcsoport /7/, volt.

A fejlődésnek újabb szakasza az 1950 - es évek elején kezdődött, melynek kezdeti kiemelkedő eredményét duVIGNEAUD oxitocin szintézise jelentette. A peptidkémia hamarosan a szerves kémia fontos területévé vált. Az utóbbi két évtizedben egyre behatóbb vizsgálat alá kerültek a fehérjék és azok alkotórészei a peptidek, melyek aminosavakból épülnek fel. Ez okozta a peptidkémia ilyen mértékű fejlődését.

A két évtized alatt igen gyakran jelentek meg

monográfiák e területről / 10, 18, 20, 21, 22, 28, 45, 73 /, melyek időszakonként összefoglalták a legfontosabb eredményeket. Az elmúlt években magyar nyelven is jelent meg két összefoglaló, BAJUSZ / 6 / és MEDZHRADSKY / 42 / munkái.

A szintetikus munkák legjelentősebb eredményei többek között a hipofizishormonok / ACTH, MSH, oxitocin, vazopresszin /, a pankréáshormonok / glukagon, inzulin /, a vérnyomásszabályzó hormonok / angiotenzin, bradikinin /, a béltraktus hormonajinak / gasztrin, szekretin / előállítása.

Jelentős eredmények fűződnek a magyar kutatók nevéhez is, elsősorban az ACTH és MSH szintézise kapcsán.

I.

C É L K I T Ű Z É S E K

A József Attila Tudományegyetem Szerves Kémiai Intézete peptidesoportjának munkájában négy éven keresztül vettem részt. Eleinte a Tudományos Diákkör tagjaként, később mint diplomamunkás hallgató, s végül külső munkatársként dolgoztam. E peptidcsoportban már régóta folytak kísérletek "nemfehérjealkotó" aminosavak peptidszintézisben történő alkalmazására / 35 /.

A csoporton belül foglalkoztam a homo - prolinként felfogható pipekolinsav peptidszintézisekhez felhasználható optikailag aktív származékai egy részének elkészítésével, illetve a β - L - prolin és megfelelő aktív származékainak előállításával.

Biológiaiilag aktív peptidekben a prolinnak számos esetben jelentős szerepe van a biológiai aktivitás, valamint a peptid szerkezetének alakításában. Ezen származékokat, mint prolin származékokat alkalmaztuk a magas prolintartalmu, biológiai aktivitással rendelkező bradikinin megfelelő analógjainak szintéziseiben.

Saját munkánkat megelőzően már számos analógot állítottak elő, de ennek ellenére sem egyértelműen

tisztázott a molekula elsődleges kémiai szerkezete és a biológiai hatás közti összefüggés. BODANSZKY / 11 /, később SCHRÖDER / 62 / összegezve az akkori, már ismert eredményeket, kimondta, hogy az aminosavszekvencia iránya lényeges a bradikininnél. Azonkívül a szekvenciában lévő aminosavak helyettesítése más aminosavakkal, döntő jelentőségű a biológiai aktivitás szempontjából. Az argininek fontossága a terminális karboxil - és aminosocsoportokkal, valamint a molekula bázikus jellegével magyarázható / 29 /. A fenilalaninok aromás gyűrűi szintén jelentősek a biológiai aktivitás meglétében / 16 /, míg a szerin és a glicin az eddigi vizsgálatok szerint, nem részei az aktiv centrumnak.

A másodlagos és harmadlagos szerkezetnek ugyancsak jelentősége van a biológiai aktivitás létrehozásában. Kisebb molekuláknál / bradikinin / kevésbé valószínű egy jól definiált konformáció. Bár a bradikinin elsődleges szerkezete relative tanulmányozott, a másodlagos és harmadlagos szerkezetek csak részben tisztázottak. Annyi azonban bizonyos, hogy a bradikinin, legalábbis oldatban, az α -helix-től eltérő, rendezetlen láncot alkot.

Saját szintetikus feladataimat az alábbiakban ismertetem:

a/ A racem formában beszerezhető pipekolinsav rezolválására egy jó termelést és megfelelő optikai tisztaságot biztosító módszer kidolgozása.

b/ Ezen rezolválási eljárás birtokában a két antipód, irodalomban még le nem írt, optikailag aktív, védett származékainak előállítása, amelyek a tervezett peptidszintézisek során felhasználhatók.

c/ Megfelelő eljárás kidolgozása optikailag aktív β - L - prolin rentabilis szintézisére.

d/ Az elkészített aktív pipekolinsav - és β - L - prolin származékok felhasználásával pipekolinsav -, illetve β - L - prolin - helyettesített bradikinin analógok szintézise.

II.

A P E P T I D S Z I N T É Z I S

M Ó D S Z E R E I

Mint ismeretes, a peptidek - a fehérjékhez hasonlóan - aminosavakból épülnek fel. A kisebb molekulasúlyú aminosavkondenzátumokat nevezzük peptideknek. Az aminosavak legalább két funkciós csoportot / aminos és karboxil / tartalmaznak. Ha két aminosavból peptidet akarunk létrehozni, akkor azon funkciós csoportokat, amelyeknek a reakcióban való részvétele nem kívánatos, először ideiglenesen védeni kell. A savamid kötés kialakítása után nyert peptidnek azt a funkciós csoportját teszik a továbbiakban szabaddá, amellyikkel a következő peptidkötést akarják kialakítani. A célpeptid szintézise után az összes védőcsoportot eltávolítják.

A/ VÉDŐCSOPORTOK

A peptidkapcsolási reakciók egyértelműségét biztosító, és munkám során alkalmazott védőcsoportokat röviden ismertetem. Az alkalmazott szubsztituenseknek a következő feltételeket kell kielégíteniök:

a/ A funkciós csoport és a szubsztituens reakci-

ója egyértelmű legyen, és a molekula szerkezetében egyéb változás ne jöjjön létre.

b/ A peptidkötés kialakítását e csoportok ne zavarják.

c/ Eltávolításuk gyors és mellékreakciómentes legyen, a peptidkötés a védőcsoport eltávolítása közben ne károsodjék.

d/ Nagy szelektivitással rendelkezzenek.

1./ Az aminoscsoport védelme

Karbobenzoxi - védőcsoport / Z - /

A leggyakrabban alkalmazott uretán - típusu védőcsoport. A meglehetősen stabil klór - hangyasav - benzilészter és az aminoscsoport reakciójával készíthető el SCHOTTEN - BAUMANN - acilezéssel / 7 /. Általában igen jól kristályosodó vegyületek. Nemcsak α -, hanem egyéb aminos-, sőt az arginin guanidinoscsoportja védelmére is használható. A védőcsoport eltávolítása kivitelezhető katalitikus hidrogénezéssel, jégecetes - HBr - dal való acidolizissal és fémnátriumos redukcióval folyékony ammóniában.

t. - Butiloxikarbonil - védőcsoport / BOC /

Jelentősége az utóbbi időben megnőtt, különösen

a szilárd fázisu peptidszintézisek elterjedését követően / 3, 64, 80a, 80b /.

A klór - hangyasav - t. - butilészter instabilitása miatt az aminosav acilezését aziddal végzik. A t. - butiloxikarbonil - aminosavak kristályosak, megfelelő stabilitással rendelkeznek. A karbobenzoxi - védőcsoporttal együtt alkalmazva jó szelektivitás érhető el, mivel a katalitikus hidrogénezéssel szemben stabil. A védőcsoportot acidolizissel, metanolos sósavval, vagy trifluorecetsavval távolítják el.

t. - Amiloxikarbonil - védőcsoport / AOC - /

A klór - hangyasav - t. - amilészter már vala - mivel stabilabb, mint az előbbi észter. Az aminosav acilezését vizes lugos közegben végezhetjük. Luggal és katalitikus hidrogénezéssel szemben ugyancsak stabil. Eltávolítható sósavval organikus oldószerben, vagy trifluorecetsavval / 26, 55, 56, 58 / .

c - Nitrofenilszulfenil - védőcsoport / NPS -/

Nem uretán típusu védőcsoport / 87 /. Az acilezőagens az o - nitrofenilszulfenilklorid, amellyel semleges, vagy gyengén lugos közegben acileznek. Csupán diciklohexilamin sói kristályosodnak jól. Eltávolítása enyhébb körülmények között sósavval történik. Az

eltávolításakor felszabaduló elemi kén, amely katalizátorméreg, sok esetben zavarja a szintézis folyamán szereplő katalitikus hidrogénezést.

2./ A karboxilcsoport védelme

Metil - és etilészter / - OMe, - OEt /

A két észter között nincs különbség sem elkészítés, sem alkalmazhatóság tekintetében. -10°C -on tionilkloridból és alkoholból keletkező klórkénessavészter reagál a megfelelő aminosav karboxilcsoportjával / 15 /. A védőcsoport lehasítása savas, vagy lúgos hidrolizissel történik. Elvégezhető azonban piridinben litium sókkal is / 75 /. Nukleofil támadással szemben igen érzékenyek, így ammóniával amidok, hidrazinnal hidrazidok állíthatók elő.

p - Nitro - benzilészter / - ONB /

Többek között savstabilitása miatt került elősorban alkalmazásra. Elkészíthető p - nitro - benzilklorid, vagy bromid, és az illető aminosav reakciójával trietilamin jelenlétében / 69 /. Hidrogenolizissel távolítható el.

3./ A guanidinocsoport védelme

Nitro védőcsoport / - NO₂ /

Az arginin guanidinocsoportjának védelmére igen jól használható. Egyszerű nitrálási reakció során elkészíthető. Eltávolítása hosszabb időtartamu hidrogénezéssel, elektrolitikus redukcióval, és ujabban vízmentes hidrogén fluoriddal végezhető / 24, 57 /.

B/ PEPTIDKAPCSOLÁSI MÓDSZEREK

Általában a karboxilcsoport aktiválásának segítségével hajtják végre a peptidszintéziseket. Az aktivált származék egyszerűbb előállíthatósága, valamint az acilezés enyhébb volta indokolja a fentieket.

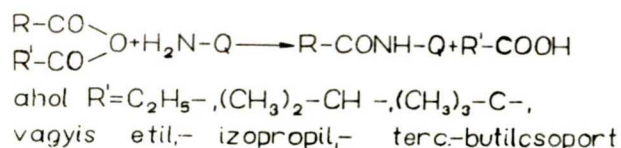
Az ideális feltételeket, hogy a peptidkapcsolási reakció gyors, mellékreakciómentes, kvantitatív, a keletkező melléktermékektől jól megtisztítható legyen a peptid, a mai módszerek csak részben elégítik ki.

A leginkább alkalmazott és az általam is használt módszerek:

Vegyes anhidrides kapcsolás

A legrégebben alkalmazott módszerek egyike / 13a, 76, 78 /. A védett aminosavból, vagy ujabban védett

peptidből klór - hangyasav - etil -, - izopropil -,
- izobutilészterből készítik tercier bázis jelenlé-
tében / pl. trietilamin, N - metilmorfolin /. A mód-
szer előnye, hogy a reakcióban keletkező mellékter-
mékek alkohol és széndioxid. A racemizáció megfelelő
körülmények között nem lép fel / 58, 87 /. Hátrány
az esetenként jelentkező alacsony termelés. A kap-
csolás sematikusán az 1. ábrán látható



1. ábra

Azidos kapcsolás

Sokáig racemizációmentes kapcsolásnak vélték. A
legújabb vizsgálatok szerint ez nem teljes egészében
áll fenn / 76 /. Aminósav -, vagy peptidészterből
hidrazidot, ebből azidot készítenek, és ez acilezi az

amino komponenst / 4c, 4d, 23a, 59, 85, 86 / / 2. ábra /. Az azidot ujabban gyakran nem izolálják, hanem a különböző mellékreakciók elkerülése végett a reakcióelegyben készítik / 41 /.

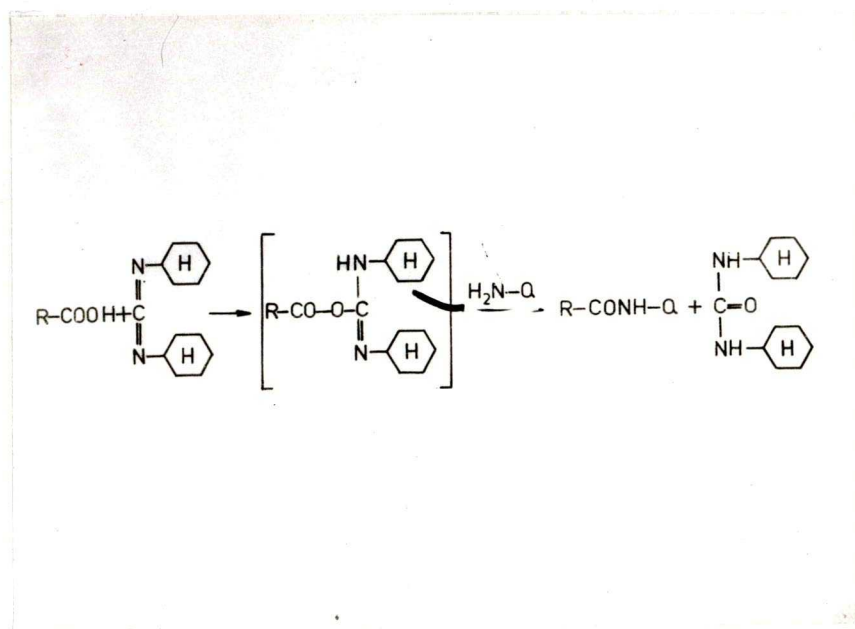


2. ábra

Diciklohexil - karbodiimides kapcsolás

A módszer nagy előnye, hogy igen egyszerű / 65, 81 / / 3. ábra /. A kapcsolást 0 C° alatt végzik metilénklorid, dimetilformamid, tetrahydrofuran, dioxán, etilacetát oldószerekben. Az alacsony hőmérséklet és ujabban az ekvivalens N - hidroxisuccinimid alkalmazása / 26 / a reakcióelegyben a racemizációt elkerülhetővé teszi / 36, 37a, 37b, 37c,

81, 83, 84 /.



3. ábra

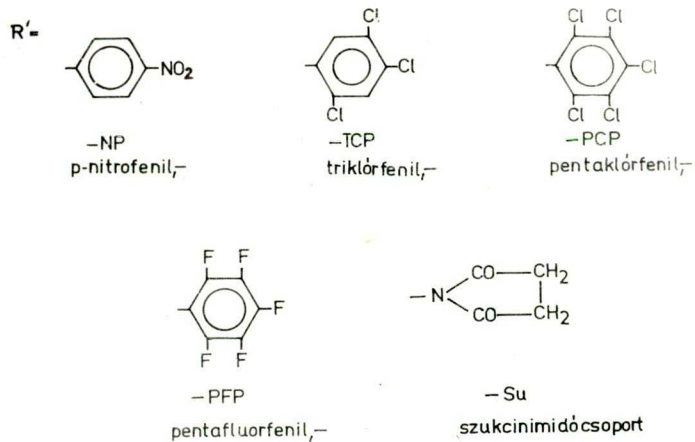
Aktiv észteres kapcsolás

Ujabban mind gyakrabban alkalmazott módszer / 4a, 4b, 9, 19, 27, 32, 33, 34, 38a, 38b, 39, 52, 53 / / 4. ábra /. Az aminosavak, illetőleg peptidok észterei nukleofil támadásra igen érzékenyek / másik aminosav /, amely azzal magyarázható, hogy az észtercsoport elektronszívó tulajdonságokkal rendelkezik, és így a karbonil szénatom elektronszegényé válva könnyen támadható.



4. ábra

Az aktív észterek előállítása történhet kondenzáló szerekkel / pl. diciklohexil - karbodiimid /, vagy vegyes anhidriden keresztül. Leggyakrabban alkalmazott



5. ábra

aktiv észterek a p - nitrofenil -, pentaklórfenil -, pentafluorfenil - és az N - hidroxil - szukcinimid - észterek / 5. ábra /. Általában stabilitási problémák merülnek fel a kész észtereknél, ezért gyakran felhasználás előtt készítik.

C/ RACEMIZÁCIÓRA VONATKOZÓ ÚJABB EREDMÉNYEK

A racemizáció a peptidkémia művelői számára kezdettől fogva komoly problémát jelentett. Mechanizmusa részben tisztázott, irodalma tetemes, ezért részletes tárgyalása helyett csak az utóbbi évek legfontosabb eredményeit kívánom említeni.

Még pár év előtti felfogás szerint a védett peptidokkal történő acilezést racemizáció mentesen csak azidos kapcsolással lehet elvégezni, ha nem prolin és glicin a karboxil - terminális aminosav / egyéb -ként fennáll az oxazolonképződés veszélye/. E kapcsolat mechanizmusára csak hipotézisek vannak, melyek közül YOUNG - gé az elfogadott / 5 /. Kiderült, hogy kismértékű racemizáció felléphet azidos kapcsolat esetén is / pl. trietilamin használatakor, ha feleslegben van / / 76 /. Ez megfelelő körülmények között elkerülhető / pl. N - metilmorfolin használatával / / 31, 66, 67, 79 /.

A vegyes anhidrides kapcsolási módszerről is módosultak az elképzelések annyiban / 13a /, hogy megfelelő körülmények között lehet védett pepti - dekkal acilezni / N - metilmorfolin, klór - hangyasav - izobutilészter használata / / 2, 4a, 31 /.

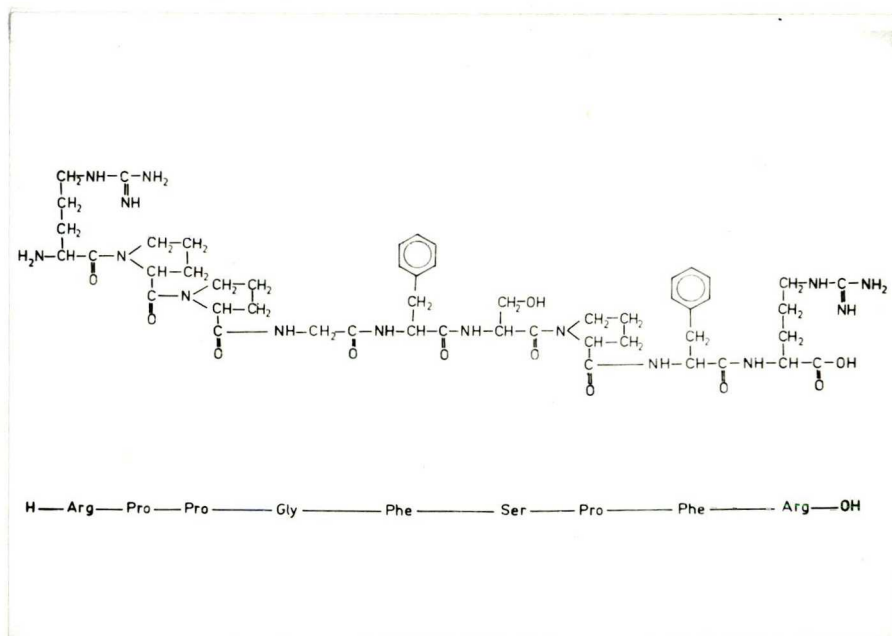
A diciklohexil - karbodiimides kapcsolás esetén fellépő racemizáció visszaszorítására ujabban kombináltan alkalmazzák a diciklohexil - karbodiimidet N - hidroxil - szukcinimiddal / 65, 81, 83. 84 /, vagy benzotriazol származékokkal / 37a, 37b, 37c, 36 /.

A racemizáció mértékének megállapítására ma már számos modern módszert alkalmaznak. Az optikai forgatóképesség változásának mérésén kívül többek között bizonyos kromatográfiás módszereket, rádióaktív izotópos technikát, NMR spektroszkópiát, aminosav analízist.

III.

A BRADIKININ ÉS BRADIKININ - ANALÓGOK SZINTÉZISE

A bradikinin a hipotenzív hormonok csoportjába tartozik, ezért ezeket a peptidhormonokat plazmakine-
nineknek is nevezik, mivel plazmafehérjéből nyerhe-
tők proteolitikus enzimek hatására. E horminhatásu
peptid kilenc aminosavból áll, vérnyomáscsökkentő,
simaizomstimuláló komplex hatással rendelkezik. Szer-
kezete a 6. ábrán látható

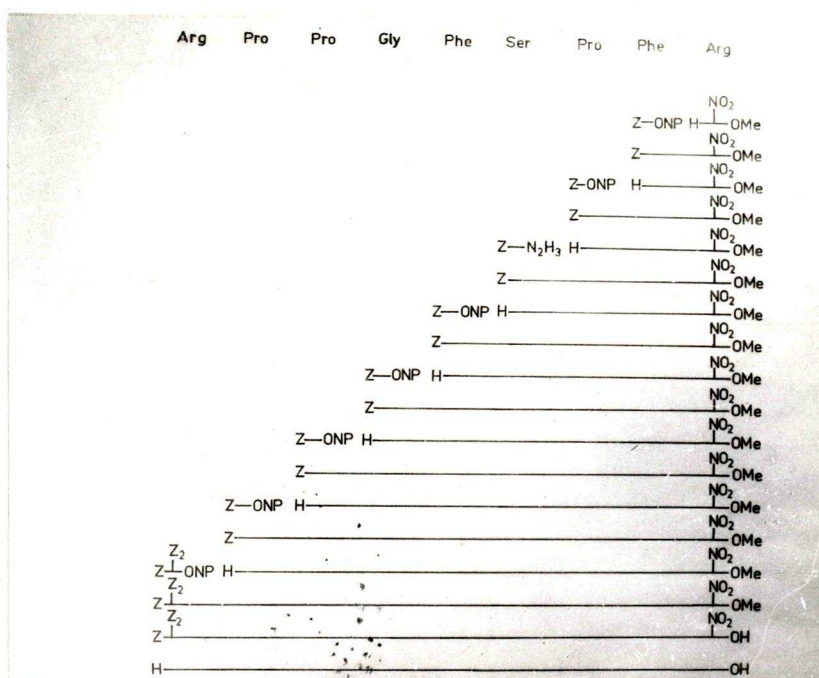


6. ábra

A tiszta bradikinin izolálását ELLIOTT és
munkatársai végezték. BOISSONNAS és kutatócsoport-

ja állította elő a teljesen aktív bradikinin / 14 /.
E kutatócsoporttal párhuzamosan ugyancsak szinteti-
zálták a hormont GUTTMANN és PLESS / 24 /, NICOLAI és
DES és DeWALD / 47 /, valamint SIEMION / 68 /.

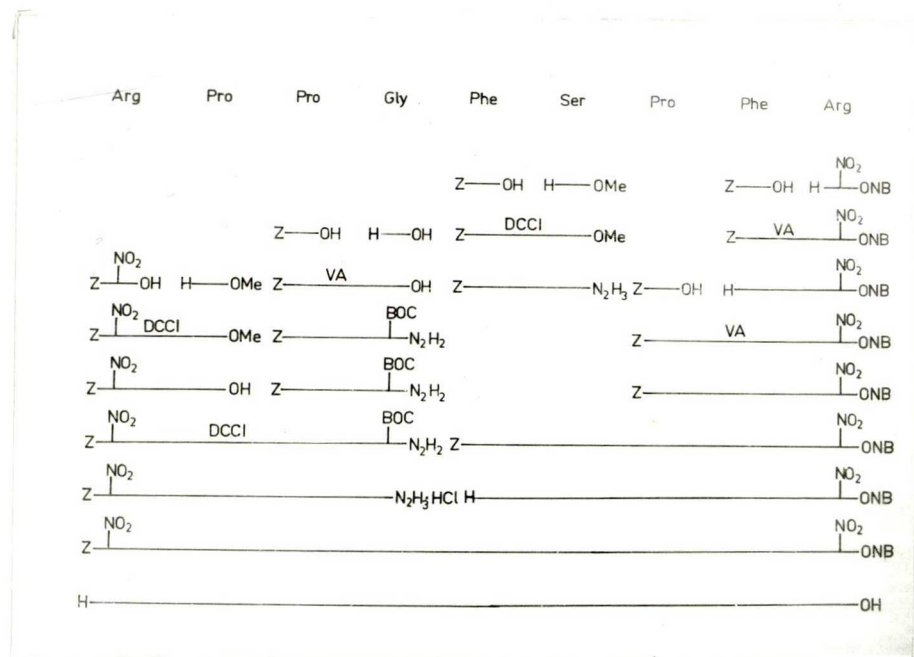
A szintézis egyik lehetősége a peptid lépésen-
kénti kondenzációja. A karboxil - terminális aminó-
savból kiindulva építik fel a peptidet, és minden
lépés után izolálják. Ezt az utat követték NICOLAIDES
és DeWALD / 7. ábra / / 47 /.



7. ábra

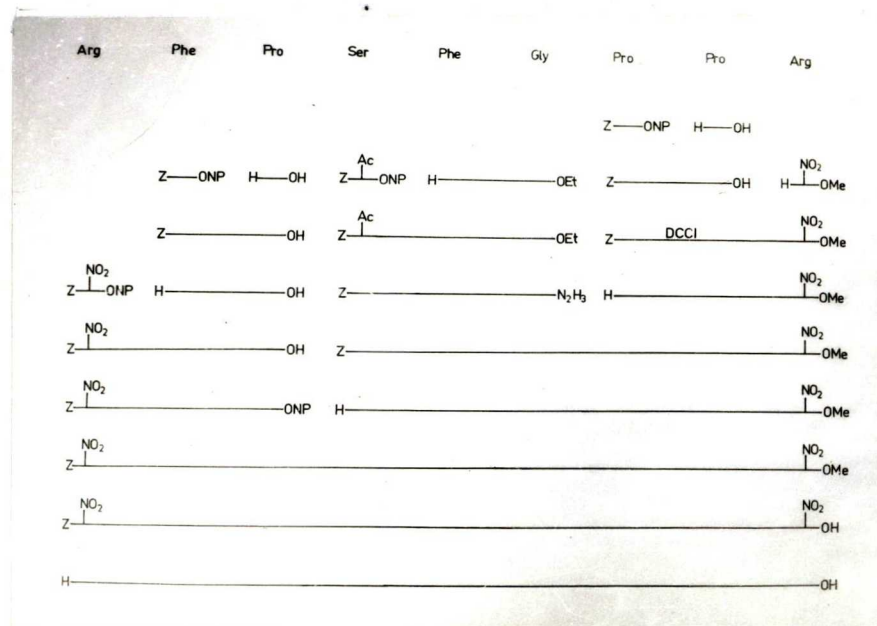
A lépésenkénti kondenzáció módszerét követte BODAN-
SZKY és ONDETTI / 11, 15 /, JOHNSON és LAW / 29 /,
valamint YOUNG / 13a / is.

A bradikinint a fragmenskondenzáció módszerével ugyancsak számos esetben állították elő. E módszer alkalmazása nem jelent különösebb problémát, mivel három prolin és egy glicin található a szekvenciában, ahol közismerten nem lép fel racemizáció a kapcsolásnál. BOISSONNAS és munkatársai 4 + 2 + 3 felosztást használtak / 8. ábra / / 14 /.



8. ábra

SCHRÖDER szintetikus munkái nagy részében ugyanezt a felépítést követte / 60a, 60b /. Lehetséges a bradikinint tripeptidekből is felépíteni, melyek közül LANDE retrobradikinin szintézisét / 9. ábra / / 40 /, és BODANSZKY szintéziseit / 11, 12 / említeném.



9. ábra

A bradikinin első szilárd fázisú szintézise, az egész módszer bevezetéséhez hasonlóan MERRIFIELD nevéhez fűződik / 44, 45 /. A bradikinin analógok szilárd fázisú szintézise területén nagy érdemei vannak STEWART - nak / 70, 72, 78 /.

A bradikinin analógok szintézise tulnyomóan ugyanancsak ezen kutatócsoportok nevéhez fűződik. A nagy számú bradikinin analóg közül csupán azokat ismertetem felsorolásszerűen, melyekben a 2, 3, 7 prolinérték külön - külön, vagy együttesen helyettesítve van.

a/ Csere 2. helyzetben

2 - Ala - bradikinin	SCHRÖDER	/60b/
2 - D - Pro - bradikinin	BRADY	/16/
2 - Sar - bradikinin	YANAIHARA	/88/
2 - Val - bradikinin	SCHRÖDER	/62/

b/ Csere 1. és 2. helyzetben

1 - Pro - 2- Arg - bradikinin	SCHRÖDER	/60b/
-------------------------------	----------	-------

c/ Csere 3. helyzetben

3 - Ala - bradikinin	SCHRÖDER	/60b/
	BRADY	/16/
3 - Pfp - bradikinin	NICOLAIDES	/50b, 48/
3 - Sar - bradikinin	YANAIHARA	/88/
3 - Val - bradikinin	SCHRÖDER	/62/

d/ Csere 2. és 3. helyzetben

2,3 - D - Pro - bradikinin	BRADY	//16/
2,3 - Sar - bradikinin	YANAIHARA	/88/

e/ Csere 3. és 6. helyzetben

3 - Ala - 6 - Gly - bradikinin	SCHRÖDER	/60b/
	SUZUKI	/74/
3,6 - Gly - bradikinin	SUZUKI	/74/
3 - Sar - 6 - Gly - bradikinin	SUZUKI	/74/

f/ Csere 7. helyzetben

7 - Ala - bradikinin	SCHRÖDER	/60a/
7 - Asp - bradikinin	NICOLAIDES	/48, 50b/
7 - Gly - bradikinin	BODANSZKY	/12/
7 - D - Pro - bradikinin	BRADY	/16/
7 - Sar - bradikinin	YANAIHARA	/88/

g/ Csere több mint két helyzetben

7 - Phe - 8 - Arg - 9 - Pro - bradikinin	SCHRÖDER	/60b/
2,3,7, -D - Pro - bradikinin	BRADY	/16/
2 -Phe - 4 - Ser - 6 - Gly - - 8 - Pro - bradikinin	LANDE	/40/
2,3 - Gly - 5 - Phe - 6,7 - Gly - bradikinin	ABRAMSON	/1/
2,3 - Gly - 5 - Phe - 6,7,8 - Gly - bradikinin	ABRAMSON	/1/
2,3,5,6,7 - Gly - bradikinin	ABRAMSON	/1/
2,3,5,6,7,8 - Gly - bradikinin	ABRAMSON	/1/

h/ Andógok láncrövidítéssel

3 - Dez - Pro - bradikinin	NICOLAIDES	/48, 50b/
7 - Dez - Pro - bradikinin	BOISSONNAS	/13b/
	SCHWYZER	/63/
	NICOLAIDES	/49, 50a/

4 - Phe - 5 - Gly -

7 - Dez - Pro - bradikinin GUTTMANN /23a/

3 - Gly - 4 - Pro -

7 - Dez - Pro - bradikinin GUTTMANN /23a/

3,7 - Dez - Pro - bradikinin GUTTMANN /23a/

IV.

PIPEKOLINSAV - BRADIKININ
ANALÓGOK SZINTÉZISÉRE
IRÁNYULÓ KISÉRLETEK

NEMFEHÉRJEALKOTÓ AMINÓSAVAK, PIPEKOLINSAV

RUDINGER 1962 - ben vezette be az u.n. "nemfehérjealkotó" aminosavak fogalmát / 54 /. Ezek olyan aminosavak, aminosav típusu vegyületek, amelyek bár nem alkotórészei a természetes eredetű, valamilyen biológiai aktivitással bíró peptideknek, mégis számos esetben komoly biológiai jelentőséggel bírnak.

Cyakran alkalmazott módszer a peptidkémiaiban, hogy az elsődleges kémiai szerkezet és a biológiai aktivitás közötti összefüggés vizsgálata céljából más aminosavakat helyettesítenek a szekvenciába, amelyek között mind többször előfordul " nemfehérjealkotó" aminosav is.

Az általunk használt "nemfehérjealkotó" aminosav a pipekolinsav / 2 - karboxi - piperidin /, mint homo prolin tekinthető. Az L - pipekolinsavat számos növényből izolálták, amely arra utal, hogy a növényvilágban elég gyakori vegyület. Egyes növényi anyagcserefolyamatokban prekursor szerepet tölt be.

Az irodalomban csupán néhány közlemény található, amely a pipekolinsav peptidkémiai alkalmazásáról számol be.

KATCHALSKI és munkatársai elkészítették az L - és D - pipekolinsav polimerjeit. Ezek szerkezetét összehasonlították a megfelelő poli - prolinok szerkezetével / ORD vizsgálat / / 30 /.

BESPALOVA az oxitocin prolinját helyettesítette L - pipekolinsavval és érdekes biológiai hatásokat tapasztalt / 8 /.

NICOLAIDES és csoportja a bradikinin harmas helyzetű prolinját helyettesítette L - pipekolinsavval / 48, 50b /.

Ujabban a MERRIFIELD - féle szilárd fázisu peptidszintézis módszerével végzett Angiotensin II. szintézisének alkalmazták az L - pipekolinsavat / 17 /.

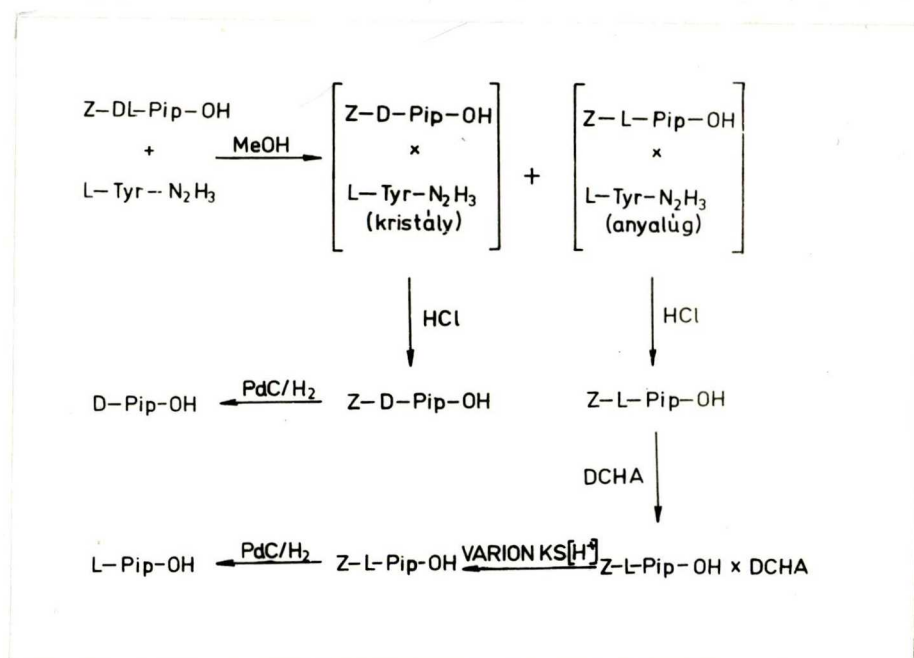
REZOLVÁLÁSI VIZSGÁLATOK OPTIKAILAG AKTIV
PIPEKOLINSAV ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A pipekolinsav optikailag aktív antipódjait korábban kizárólag a MENDE - féle rezolválási módszerrel állították elő / 43 /, amikor is a D és L-borkósavat használták a rezolváláshoz. Az előállított sókat ólomacetáttal bontották meg, az ólomfelesleget kénhidrogénnel választották le. A módszer hátránya, hogy időigényes, alacsony termeléseket ad, preparatív nehézségek lépnek fel / pl. az ólomfelesleg nem távolítható el teljes mennyiségében / .

Ezen nehézségek miatt kaptam azt a feladatot, hogy jobb eljárást dolgozzak ki a DL - pipekolinsav rezolválására. Ebben nagy segítséget jelentett egy, a kísérleti munkámat megelőző dolgozat, melynek témája acilezett aminosavak rezolválása / 77 /. A módszer lényege, hogy bifunkciós aminosavakból N - acil származékot készítenek és alkalmas oldószerben egy optikailag aktív bázist használnak rezolváló ágensként. A konkrét esetben acilező komponens a klór - hangyasav - benzilészter, az optikailag aktív bázis az L - tirozinhidrazid, az oldószer metanol. Az elválasztás alapja, hogy a keletkező diasztereomer sópár adott oldószerben, vagy oldószerrendszerben, kü-

lönböző oldékonyságu. Igy a sópárok szétkristályo-
sithatók.

E módszert fejlesztettem tovább, és alkalmaz-
tam pipekolinsav esetében. A karbobenzoxi - L - pi-
pekolinsav és a karbobenzoxi - D - pipekolinsav.L -
tirozonhidrazid diasztereomer sópár szelektív oldé-
konyságkülönbséggel rendelkezik metanolban. A ki-
dolgozott módszer vázлата a 10. ábrán látható

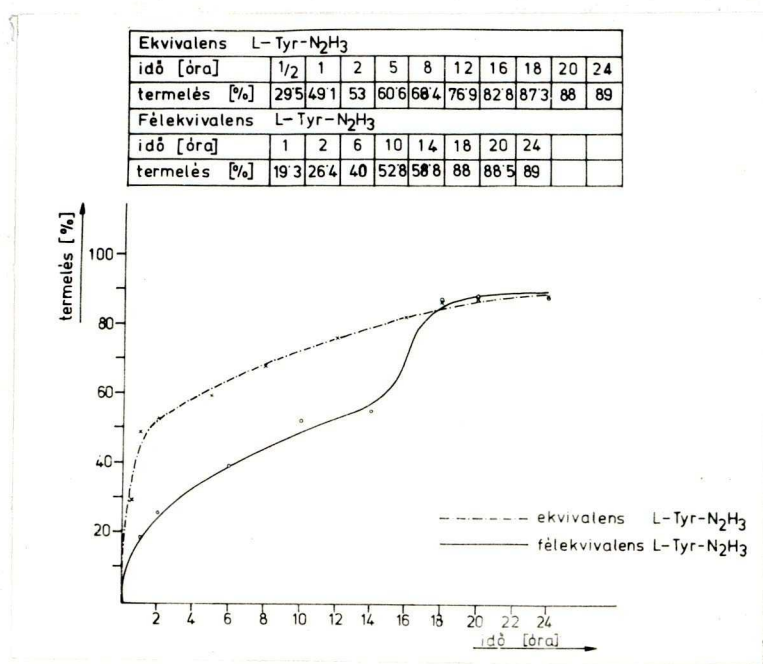


10. ábra

A karbobenzoxi DL - pipekolinsav ekvivalens mennyi-
ségéből, és ekvivalens, vagy félekvivalens L - tiro-
zinhidrazidból kiindulva, szobahőmérsékleten 13 órás
keverés után a lényegesen rosszabbul oldódó karbobenz-

oxi - D - pipekolinsav $\rightarrow$ L - tirozinhidrazid kiválik, míg az L módosulat diasztereomerje oldatban marad. A kivált só sósavas megbontása után kapott karbobenzoxi - D - pipekolinsav izolálható, és kristályosítás után a karbobenzoxi - védőcsoportot hidrogenolizissal eltávolítva, a D pipekolinsavat optikailag tiszta formában kapjuk meg. Az anyalugban maradt karbobenzoxi - L - pipekolinsav.L - tirozinhidrazidot a metanol be - párlása után sósavval megbontjuk, majd oldjuk a szennyezett karbobenzoxi-L - pipekolinsavat etilacetátban és diciklohexilaminnal $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ - on sót képzünk, melyet megbontva, optikailag aktiv karbobenzoxi - L - pipekolinsavat nyerünk. A diciklohexilamin só megbontható sósavval és ioncserélő gyantával / Varion KS., H^+ ciklusban /. Az utóbbi jobb a só megbontására.

A szükséges rezolválási idő meghatározása céljából egyszerű kinetikai méréseket végeztem. Mértem az oldatból kiváló karbobenzoxi - D - pipekolinsav.L - tirozinhidrazid mennyiségét az idő függvényében. Mérési eredményeim a 11. ábrán láthatók. Megállapítható mindkét esetben, hogy az első öt - tiz órában a kiválás gyors, majd a sebesség csökken, tizennyolc óra után egy állandó értéket ér el. Tehát a reakció idő - optimuma ebbe az időintervallumba tehető.



11. ábra

Az általam használt eljárás, melyet előbb is -
mertettem, a racem pipekolinsav rezolválására jól
alkalmzható. Előnye, metodikailag egyszerű és igen
jó termelések érhetők el mindkét módosulatra vonat-
koztatva.

PEPTIDSZINTÉZISEKHEZ ALKALMAZHATÓ PIPEKOLINSAV SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA

A racem pipekolinsavból - Aldrich Chemical Co. terméke - klór - hangyasav - benzilészterrel történő acilezéssel készítettem el a karbobenzoxi - DL - pipekloinsavat. A rezolválás után eltávolítottam a karbobenzoxi - védőcsoportot, és a nyert szabad iminócsoportu vegyületből előállítottam a t. - butil - oxikarbonil - L - és D - pipekolinsavat. Elkészítettem a t. - amiloxikarbonil - L - pipekloinsavat is, valamint az o - nitrofenilszulfenil - L - és D - pipekolinsavat, melyeket kristályosan diciklohexil - amin só formájában izoláltam. Acilezőszerként klór - hangyasav - t. - amilésztert és o - nitrofenilszulfenilkloridot használtam.

A védett pipekolinsav származékokból, tulnyomórészt diciklohexil - karbodiimid kondenzációval, előállítottam a szintézisekhez jól használható aktiv észtereket. Az észteresítő csoportok az 5. ábrán láthatók.

KISÉRLETEK OPTIKAILAG AKTIV β - L - PROLIN
PEPTIDSZINTÉZISEKHEZ ALKALMAZHATÓ SZÁRMA -
ZÉKAINAK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Sikeresnek bizonyult a β - L - prolin előál-
lítására és felhasználására irányuló kísérlet. A
 β - L - prolin szintézisét az ARNDT - EISTERT -
homológ karbonsav előállítási módszerrel végeztem
bizonyos módosításokkal. A karbobenzoxi - α - L -
prolin volt a kiindulási vegyület. Ennek klór -
hangyasav - etilészterrel képzett vegyesanhidrid-
jét reagáltattam diazometánnal. Az acil - amino -
savklorid nem használható diazoketon képzésére,
mivel ezek a vegyületek diazometánnal gyűrűt zár-
nak és oxazolon származékok keletkeznek. A karbo-
benzoxi - α - L - prolin diazoketon képződése 91 %
hozammal ment végbe. A szintézis zárólépését a
WOLFF - átrendeződést, frissen készített, főlős-
legben alkalmazott ezüstoxiddal hajtottam végre ,
metanolban. Így karbobenzoxi - β - L - prolinme -
tilésztert izoláltam halványsárga olajként. A lu-
gos hidrolízis után kapott karbobenzoxi - β - L -
prolin szintén olaj.

A karbobenzoxi - β - L - prolin - N - hidroxil -
szukcinimidésztert diciklohexil - karbodiimides

kondenzációval, kristályosan nyertem, amely megfelelően állandónak bizonyult. A karbobenzoxi α β - L - prolin hidrogenolizise után kikristályosított β - L - prolin higroszkópos, bomlékony vegyület. Az optikailag aktív β - L - prolin előállításának hozama a kiindulási karbobenzoxi α - L - prolinra vonatkoztatva 35,5%.

A β - L - prolin szerkezetét NMR vizsgálatokkal bizonyítottuk.

PIPEKOLINSAV - ÉS β - L - PROLIN -
BRADIKININ ANALÓGOK SZINTÉZISE

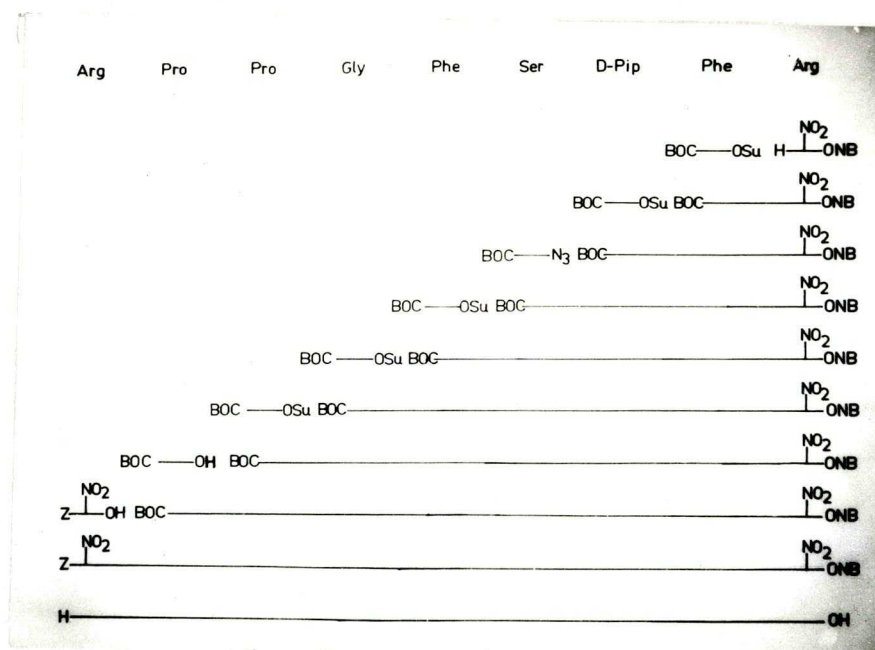
Három bradikinin analógot készítettem el munkám során:

2,7 - L - pipekolinsav - bradikinin

7 - D - pipekolinsav - bradikinin

7 - β - L - prolin - bradikinin

Lépésenkénti kondenzáció módszerével készült a 7 - D - pipekolinsav - bradikinin. A szintézis vázlatát a 12. ábrán látható



12. ábra

A karboxil - terminális arginin karboxilcsoportjának

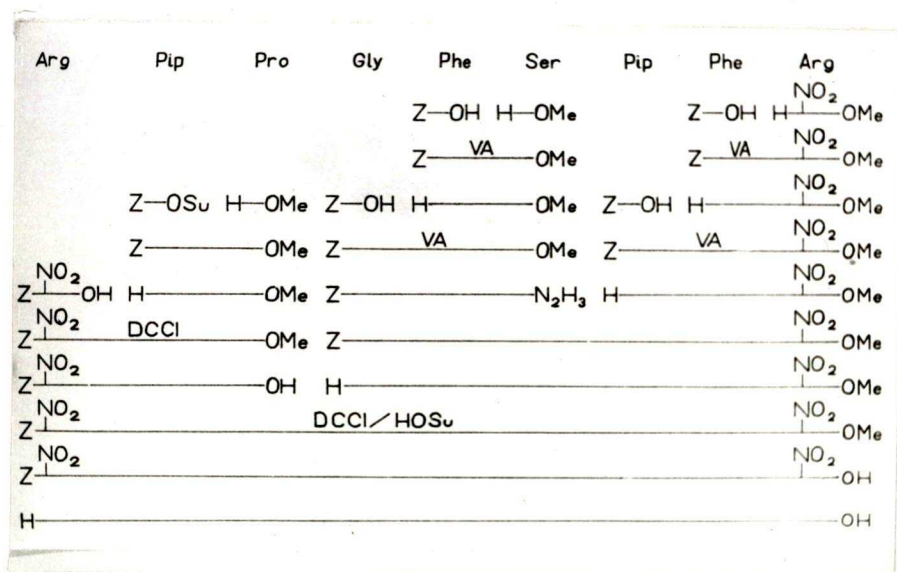
védésére p - nitro - benzilésztercsoportot használtam. Így az utolsó védőcsoport eltávolítási művelet egy lépésben, katalitikus hidrogénezéssel végrehajtható. Az arginin guanidinocsoportját minden esetben nitrocsoporttal védtem.

A lépésenkénti kondenzációban tulnyomórészt aktiv észteres kapcsolást alkalmaztam, t. - butiloxikarbonil - aminosav - N - hidroxil - szukcinimidésztereket. A kapcsolások során 70 - 80% kihozataalt, és megfelelő tisztaságu peptideket kaptam. A t. - butiloxikarbonil - védőcsoport eltávolítását trifluorecetsavval végeztem egy órán keresztül szobahőmérsékleten. A szerin kapcsolását azidos módszerrel hajtottam végre, az azid izolálása nélkül / a szerint a továbbiakban is e módszerrel kapcsoltam. / Az oktapeptid elkészítése diciklohexil - karbodiimides kondenzációval történt, 56% hozammal. A karbobenzoxil - nitro - arginin oktapeptidhez kapcsolása is a fenti módszerrel elvégezve, hozzávetőleg 50% termeléssel.

A védett nonapeptid védőcsoportjainak eltávolítását 10% - os Pd - szén katalizátor jelenlétében hidrogénezéssel végeztem metanol - ecetsav elegyben. Az arginin guanidino - nitro - védőcsoportja is lehasítható a hidrogénezés időtartama alatt / 48 - 50

óra /, melyet a SAKAGUCHI - reakció pozitív volta igazolt.

Fragmentskondenzáció módszerével, 3 + 3 + 3 fragmens felosztással, szintetizáltam a 2,7 - L - pipekolinsav - / 13. ábra /, és a 7 - β - L - prolin - bra - dikikininint.



13. ábra

A bradikinin molekulában lévő 3 prolin és egy glicin racemizációmentes kapcsolásokat biztosít a megfelelő helyeken. Ugyanígy tulajdonságokkal rendelkezik a pipekolinsav és β - L - prolin is. Azért esett a választás a 3 + 3 + 3 felosztásra, mert a 4 + 5 fragmensek kapcsolása esetén az aminos terminális tetrapeptid - metilészter hidrolizise, hid-

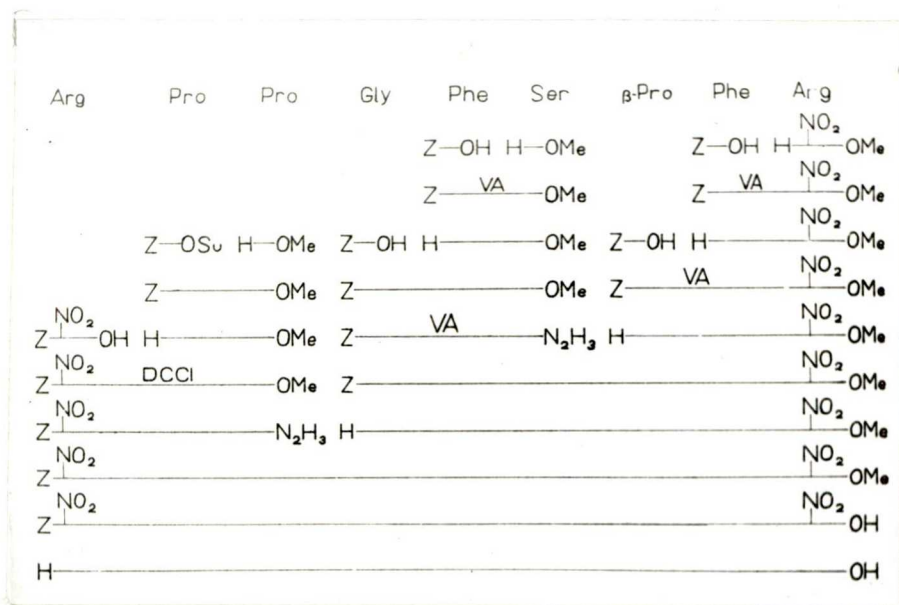
razinolizise csak igen nehezen, rossz nyeredéssel megy, melynek oka a prolin - glicin kapcsolat. Ez fokozottan fennáll a pipekolinsav -glicin esetén, melyeket munkámmal párhuzamos kísérletek igazoltak. A karboxil - terminális tripeptid - fragmens argininjének védését karbobenzoxi - védőcsoporttal végeztem, a karboxilt metilészterré alakítottam. E karboxil - védőcsoport hátránya a p - nitro - benzilésztercsoporttal szemben, hogy a kész peptidet a metilésztercsoport eltávolítása céljából hidrolizisnek kell alávetni, és így eggyel nő a reakciók száma. Az arginin guanidinocsoportjának blokkolására itt is nitrocsoportot használtam. A karboxil-terminális di -, illetve tripeptidészter elkészítését vegyes anhidrides kapcsolással, klór - hangyasav - etilészterrel N - metilmorfolin jelenlétében végeztem. Mindkét peptid jól kristályosodik. A 4,6 - tripeptid elkészítésénél a szerin karboxil csoportját metilészterré alakítottam és az acilezést a dipeptidnél karbobenzoxi - fenilalaninnal, a tripeptidnél karbobenzoxi - glicinnel végeztem, vegyes anhidrides kapcsolással, klór - hangyasav - izobutilésztert, N - metilmorfolint használva. Kristályosítással jól tisztíthatók a nyert vegyületek. A karbobenzoxi - védőcsoportot Pd - szén

katalitikus hidrogénezéssel távolítottam el.

Az aminos - terminális tripeptid szintézisének aktiv észteres kapcsolással készült a tripeptid karboxil-terminális dipeptidje, karbobenzoxi - aminosav - N - hidroxi - szukcinimidésztert használva. A dipeptid - hez a karbobenzoxi - nitro - arginint diciklohexil - karbodiimides módszerrel kapcsoltam. A termelés alacsony, 50 - 60%, valószínűleg a keletkező acilkarbamid miatt. Így kromatográfiás tisztítást végeztem a kapcsolat után. A tripeptid elkészítése után végeztem el a védett nonapeptid összekapcsolását. A védett hexapeptidészter szintézise azidos kapcsolással történt. A hexapeptid védett amino - terminális tripeptidjét aziddá alakítottam és az azid izolálása nélkül acileztem a hexapeptid karboxil - terminális tripeptidészterét. A hexapeptid karbobenzoxi - védőcsoportját 10% Pd - szén katalitikus hidrogénezéssel távolítottam el.

A 2,7 - L - pipekolinsav - bradikinin kialakítását diciklohexil - karbodiimid/ekvivalens N - hidroxi - szukcinimid jelenlétében végeztem.

A 7 - β - L - prolin bradikinin tripeptidfragmen-
seinek összekapcsolását azidos módszerrel hajtottam
végre. A peptid szintézisének vázlata a 14. ábrán látható



14. ábra

Mivel a védett 2,7 - L - pipekolinsav - és 7 - β - L - prolin - bradikinin metilészterrel rendelkeztem, először a metilésztert hasítottam el. A hidrolízis dioxán - metanol elegyben szobahőmérsékleten végbemegy. A nonapeptid karbobenzoxi - és nitro - védőcsoportjait jégecet - metanol elegyben hidrogenolízissel távolítottam el. A hidrogenolízist mindaddig folytattam, amíg kromatográfiásan egységessé nem vált a peptid.

Az előbb említett szintézistervek alapján elkészült három bradikinin analóg kromatográfiásan, elemi analízis és aminosav analízis alapján egységesekek.

V.

K I S É R L E T I R É S Z

E részben ismertetem az elkészült preparátumokat, melyek az irodalomban nem ismeretesek. Kísérleti munkám során végzett rutinfeladatok elvégzéséről nem teszok említést.

Olvadáspont mérése Koffler - blokkon, specifikus forgatóképesség mérése Zeis - polariméterrel történt.

A vegyületek minőségének ellenőrzéséhez elemi analízissel, az aminosav összetételének meghatározása aminosavanalizátorral / Tip: H. D. 1200 - E / lett elvégezve.

A reakciók követését, a tisztaság ellenőrzését, az anyagok azonosítását vékonyréteg kromatográfia segítségével végeztem / adszorbens: Kiesel - G., Merck /. A kromatogramok előhívására 0,2% etanolos ninhidrin oldatot és klór - tolidin reagenseket használtam. A vékonyréteg kromatográfiához használt oldószerrendszerek az alábbi táblázatban találhatók. A vegyület R_f - jét a megfelelő oldószerrendszer sorszámát ki - tevőként írva adom meg.

- | | |
|---|-----------|
| 1/ n - Butanol - ecetsav - viz | / 4:1:1 / |
| 2/ Etilacetát - piridin - ecetsav - viz | / 60:20: |
| | 6:11 / |

- | | |
|------------------------|---------|
| 3/ Kloroform - metanol | / 8:2 / |
| 4/ Kloroform - metanol | / 7:3 / |
| 5/ Kloroform - acetón | / 9:1 / |

1. Z - DL - Pip - OH

5,16 g / 40 mM / DL - pipekolinsavat oldunk 20,1 ml 2N nátriumhidroxidban. Az oldatot 0 C° - ra hűtjük és 30 perc alatt 6,8 g / 5,83 ml, 40 mM / klór - hangyasav - benziésztert és további 20,1 ml 2N nátrium - hidroxidot csepegtetünk párhuzamosan a hideg oldathoz. Az adagolást követően a reakcióelegyet 1 órát 0 C° - on és 2 órát szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután kétszer extraháljuk éterrel. A vizes fázist 2N sósavval pH 2 - re állítjuk. Az olajos részt etilacetáttal extraháljuk, az oldatot mossuk kétszer hideg vízzel, majd szárítjuk, bepároljuk. A visszamaradt olajat éter - petroléter elegyből kristályosítjuk. A termelés 7,12 g / 67,8% /, Op.: 82 - 83 C°

$C_{14}H_{17}N_4O$	Számított C 63,9, H 6,5, N 5,3 %
/263,29/	Talált C 63,6, H 6,5, N 5,3 %

2. Z - D - Pip - OH.L - Tyr - N₂H₃

a./ Ekvivalens L- tirozinhidraziddal

32,89 g / 125 mM / karbobenzoxi - DL - pipekolinsavat / 1 / és 24,38 g / 125 mM / L - tirozin -

hidrazidot 500 ml forró metanolban oldunk, majd 18 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A kivált kristályokat szűrjük, kétszer 25 ml hideg metanollal mosuk. A termelés 25 g / 87,3% /, Op.: 186 C°
/ α / $\frac{25}{D} = +68^\circ$ / c=1, viz /.

b./ Félekvivalens L - tirozinhidraziddal

65,78 g / 250 mM / karbobenzoxi - D1 - pipekolinsavat / 1 / és 24,38 g / 125 mM / L - tirozinhidrazidot 500 ml forró metanolban oldunk, és 18 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Feldolgozás / 2a / szerint. A termelés 39,68 g / 88% /, Op.: 187 C°
/ α / $\frac{25}{D} = +71^\circ$ / c=1, viz /.

$C_{23}H_{30}N_4O_6$	Számított C 60,2, H 6,6, N 12,2 %
/458,52/	Talált C 60,1, H 6,5, N 12,8 %

3. Z - L - Pip- OH.L - Tyr - N₂H₃

A / 2a /, vagy a / 2b / anyalugjából nyerhető. Izolálás nélkül dolgozzuk fel / 5 / szerint.

4. Z - D - Pip- OH

22,92 g / 50 mM / karbobenzoxi - D - pipekolinsav.L - tirozinhidrazidot / 2a, vagy 2b / 50 ml viz és 25 ml koncentrált sósav elegyében oldunk és néhány percig szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután az oldatot háromszor etilacetáttal és egyszer éterrel ex-

traháljuk. Az etilacetát - éteres részt kétszer kis mennyiségű hideg vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Olaj marad vissza, amit éter - petroléter elegyből kristályosítunk. A termelés 11,2 g / 85,1% / Op.: 112 - 115 C°, / $\mathcal{L} / \mathcal{D}^{25} = +55^\circ$ / c=5,3, jégecet/

$C_{14}H_{17}NO_4$	Számított C 63,8, H 6,5, N 5,3 %
/263,29/	Talált C 63,7, H 6,5, N 5,2 %

5. Z - L - Pip - OH.DCHA

A / 2a /, vagy / 2b / anyalugját bepárolva olajat nyerünk, amelyet 50 ml víz és 25 ml koncentrált sósav elegyében oldunk, majd néhány percig szobahőmérsékleten kevertetünk. Ezután az oldatot háromszor etilacetáttal, egyszer éterrel extraháljuk. Az etilacetát - éter részt kis mennyiségű hideg vízzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk. Olaj marad vissza / $Rf^1 = 0,9$, $Rf^5 = 0,1$ /, amelyet 75 ml etilacetátban oldunk 60 C° - on és 9,8 ml / 50 mM / diciklohexilamint adunk az oldathoz. Hűtésre gyorsan kristályok válnak ki az oldatból. A termelés 26,1 g / 93,9% /, Op.: 156 - 159 C° / $\mathcal{L} / \mathcal{D}^{25} = -29^\circ$ / c=2, metanol /

$C_{26}H_{40}N_2O_4$	Számított C 70,2, H 9,0, N 6,3 %
/444,6/	Talált C 70,0, H 8,9, N 6,2 %

6. Z - L - Pip - OH

8,9 g / 20 mM / karbобензохи - L - пипеколи-
сав.дидиклохиламин сѳт / 5 / 20 мл виз эс 20 мл
етанол елелыбен олдунк эс аз олдатох 15 - 18 мл
Varion KS - t / H⁺циклусбан / адунк, мажд 30 пер -
циг кевертетжук шобатомерсеклетен. Сзуржук, кевет
етаноллатортенѳ мосас утан аз олдатот бепаролжук.
А вишсамаратт олажат етилаетатбан олджук, хиг со-
саввал эс виззел мошсук, шазритжук, бепаролжук. А
ныерт олажат етер - petrolетер елелыбѳлл кристалыо-
ситжук. А термелес 4,68 г / 89% /, Op.: 112 - 113 C⁰
/ α /_D²⁵ = -57⁰ / c=5,3, жегецет /

C ₁₄ H ₁₇ NO ₄	Шазамитотт С 63,8, Н 6,5, N 5,3 %
/263,29/	Талалт С 63,7, Н 6,4, N 5,3 %

7. BOC - D - Pip - OH

2,58 г / 20 mM / D - пипеколинсават 3,5 мл виз
эс 5 мл диокан елелыбен шусшпендалунк, амылжех
3,98 г / 30 mM / t. - бутилохикарбонилазидот адунк
эс pH 9,5 - нел алландѳ кеверес меллетт 4N натриум-
гидрохидот hozzа шобатомерсеклетен. 24 ѳра реакциѳ-
идѳ утан аз елелыет етерелл естралжук. А визес
решт 10% - ос цитромсаввал кишаваныитжук, эс а ки-
валѳ олажат етерелл естралжук. Аз етерес олдатот
телитетт натриумхлорид олдаттал мошсук, шазритжук,
бепаролжук эс аз олажат мелыхутѳбен petrolетер алатт

kristályosítjuk. A termelés 3,72 g / 81% /, Op.: 124 C°
/ α /_D²⁵ = +56° / c=1, jégcet /

$C_{11}H_{19}NO_4$	Számított C 57,57, H 8,29, N 6,1 %
/229,24/	Talált C 56,98, H 8,21, N 6,21%

8. L - pipekolinsav

13,16 g / 50 mm / karbóbenzoxi - L - pipekolinsavat / 6 / 6 órán keresztül metanolban hidrogénezünk Pd - szén katalizátorral. Szűrés után bepároljuk és kristályosítjuk etanol - éter elagyból. A termelés 5,1 g / 79% /, Op.: 263 - 264 C° / α /_D²⁵ = -26°
/ c=5, vízben /

$C_6H_{11}NO_2$	Számított C 55,7, H 8,5, N 10,8 %
/129,16/	Talált C 55,5, H 8,3, N 10,7 %

9. D - pipekolinsav

13,16 g / 50 mm / karbóbenzoxi - D - pipekolinsavból / 4 / készítjük / 8 / szerint. Kristályosítás után a termelés 5,2 g / 80,7% /, Op.: 263 C°
/ α /_D²⁵ = +26° / c=5, vízben /

$C_6H_{11}NO_4$	Számított C 55,8, H 8,6, N 10,8 %
/129,16/	Talált C 55,9, H 8,3, N 11,1 %

10. AOC -L - Pip - OH.DCHA

1,29 g / 10 mm / 1 -pipekolinsavat / 8 / 5 ml 2N

nátriumhidroxid és 2,5 ml metanol keverékében oldunk, majd az odatot $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ - ra hűtjük. Hűthető adagolótölcséren keresztül 10 perc alatt 151 g / 10 mm / frissen készült klór - hangyasav - t. - amilésztet csepegtetünk a reakcióelegybe állandó kevertetés mellett. Párhuzamosan hozzáadagolunk további 5ml 2N nátrium - hidroxidot is. Egy óráig kevertetjük $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ - on és három óráig szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 1N sóssavval pH 2 - re savanyítjuk és a kiváló olajat háromszor extraháljuk etilacetáttal. Az extraktumot kétszer hideg vízzel mossuk, szárítjuk bepároljuk. A maradék olajat 10 ml $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ - os etilacetátban oldjuk és ekvivalens diciklohexilamint adunk hozzá. Lehülés közben kristályok válnak ki. A termelés 3,8 g / 89,5% /
Op.: $134 - 135\text{ }^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -24^{\circ}$ / $c=1$, metanol /
 $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4$ Számított C 67,9, H 10,4, N 6,6 %
/424,6/ Talált C 67,7, H 10,6, N 6,8 %

11. NPS - L - Pip -OH.DCHA

2,38 g / 20 mm / L - pipekolinsavat / 8 / 10 ml 2N nátriumhidroxid és 25 ml dioxán elegyében oldunk. Az oldathoz szobahőmérsékleten 10 perc alatt állandó keverés mellett, párhuzamosan beadagolunk 4,16 g / 22 mm / o - nitrofenilszulfenilkloridot és 12 ml 2N nátriumhidroxidot. A reakcióelegyet 100 ml vízzel hi-

gitjuk, majd szűrjük. A szűrletet 1N kénsavval pH 2 - re savanyítjuk. Az oldatot extraháljuk háromszor éterrel. Az éteres oldatot vízzel mossuk, szárítjuk. Az extraktumhoz 4 ml diciklohexilamint adunk. Ekkor a termék kristályosan kiválik. A kristályosodási folyamat jégszekrényben két nap alatt teljessé válik. A termelés 6,2 g / 67% /, Op.: 154 - 156 C°

/ $\alpha_D^{25} = -92^\circ$ / c=1, dimetilformamid /

$C_{24}H_{37}N_3O_4S$ Számított N 9,0 %

/463,64/ Talált N 9,0 %

12. NPS - D - Pip - OH. DCHA

Készítése a / 11 / szerint történik. A termelés 6,1 g / 65,8% /, Op.: 154 - 156 C°

/ $\alpha_D^{25} = +92^\circ$ / c=1, dimetilformamid /

$C_{24}H_{38}N_3O_4S$ Számított N 9,6 %

/463,64/ Talált N 9,0 %

13. Z - β - L - Pro - diazoketon

24,93,g / 0,1 M / karbobenzoxi - L - prolint 200 ml éterben oldunk, és az oldatot -5 C° - ra hűtjük. Keverés közben hozzáadunk 14 ml trietilamint, / 0,1 M /, majd 15,2 ml / 0,1 M / klór - hangyasav- etilésztert. A kristályosan kiváló trietilamin - hidrokloridot kiszűrjük és a szűrlethez ugyanezen a hő-

mérsékleten 6,3 g / 0,15 M / diazometánt csepegtetünk a reakcióelegybe 420 ml éterbe oldva. Négy óráig kevertetjük 0 C° - on és egy éjjel állni hagyjuk jégszekrényben. Az éteres oldatot mossuk vízzel, hig nátriumkarbonáttal, szárítjuk, bepároljuk. Olaj marad vissza. A termelés 25,09 g / 91% /, $Rf^1 = 0,65$, $Rf^3 = 0,25 - 0,3$.

14. Z - β - L - Pro - OMe

14 g / 44 mM / karbобензохи - L - пролин диазокетонт / 13 / 110 ml metanolban oldunk és az oldathoz 1,78 g / 8,8 mM / frissen készült ezüstoxidot adunk, majd vízfürdőn visszafolyatjuk 8 óráig. A katalizátort kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk. Olajat kapunk, amelyet oszlopkromatográfiásan tisztítunk, / szilikagél, petroléter - metanol eluens /. A kromatográfiásan egységes olaj 11,5 g / 95,1% /. $Rf^1 = 0,85$, $-Rf^2 = 0,97$, $Rf^3 = 0,93$.

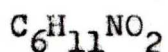
15. Z - β - L - Pro - OH

11,5 g / 41,8 mM / karbобензохи - L - пролин-метилэсзтерт / 14 / 15 ml metanolban oldunk és 22 ml 4N nátriumhidroxidot adunk az oldathoz. Először emulzió képződik, amely keverés közben folyamatosan oldatba megy. Két óráig szobahőmérsékleten kevertetjük,

majd tömény sósavval kisavanyítjuk és etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos oldatot mossuk három - szor vízzel, szárítjuk, bepároljuk. Olaj képződik. Termelés 9 g / 81,5% /, $Rf^1 = 0,65 - 0,70$, $Rf^2 = 0,72 - 0,75$, $Rf^3 = 0,85 - 0,88$.

16. β - L - prolin

2,6 g / 10 mM / karbobenzoxi - β - L - prolint / 15 / 30 ml metanolban oldunk és 8 óráig hidrogé- nezzük Pd - szén katalizátor mellett. A katalizátor kiszűrése után az oldatot bepároljuk. Olajat kapunk, melyet éterrel eldörzsölve kristályosítunk. A kris- tályok fehér színűek és higroszkóposak, így vákum - ban szárítjuk, Termelés 1 g / 50,2% /, Op.: 193-196 C° / bomlás közben / $\mathcal{L}$ / $/D^{25} = -72^\circ$ / c=1, 5N sósav /



Számított N 10,5 %

/129,16/

Talált N 10,3 %

17. Z - L - Pip - OSu

13,15 g / 50 mM / karbobenzoxi - L - pipekolinsa- vat /6/ és 5,75 g / 50 mM / N - hidroxí - szukcinimi- det oldunk 150 ml dioxánban és az oldatot 0 C° alá hűtjük, majd 10,3 g / 50 mM / DCCI - t adunk hozzá. Egy óráig keverjük 0 C° - on és 3 óráig szobahőmérsék- leten. Egy éjen át állni hagyjuk jégszekrényben. A

képződött és kivált DCU - t kiszűrjük és az oldatot bepároljuk. A termék kristályosan válik ki. A kristályokat 50 ml etilacetátban és 75 ml vízben szuszpendáljuk, a szuszpenziót szobahőmérsékleten 30 percig kevertetjük, majd leszűrjük. +gen tiszta terméket nyerünk izopropanolból történő átkristályosítás után. A termelés 15,8 g / 92% /, Op.: 142 C°
 $[\alpha]_D^{25} = -50^\circ$ / c=2, dioxán /

$C_{18}H_{20}N_2O_6$	Számított C 59,9, H 5,6, N 7,8 %
/360,36 /	Talált C 59,6, H 5,6, N 7,6 %

18. Z - D - Pip - OSu

Készítése / 17 / szerint történt. Termelés 15,2 g / 88,5% /, Op.: 143 C°, $[\alpha]_D^{25} = +52^\circ$ / c=2, dioxán /

$C_{18}H_{20}N_2O_6$	Számított C 59,9, H 5,6, N 7,8 %
/360,37/	Talált C 59,7, H 5,6, N 7,6 %

19. BOC - L - Pip - OSu

1,15 g / 5 mM / t. - butiloxikarbonil - L - pi - pekolinsavat és 0,57 g / 5 mM / N - hidroxil - szukcinimidet 15 ml dioxán és etilacetát 1:1 elehyében oldunk és az oldatot 0 C° alá hűtjük. A reakcióelegyhez 1,03 g / 5 mM / DCCI - t adunk. Egy órát kevertetjük 0 C° - on és 2 órát szobahőmérsékleten. Egy éjen át állni hagyjuk jégszekrényben. A keletkezett



és kivált DCU - t kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk. A visszamaradt olajat felvesszük etilacetátban és mossuk vízzel háromszor, szárítjuk, bepároljuk. A termék kristályosan válik ki. Átkristályosítjuk izopropanolból. A termelés 1,25 g / 76,7% /, Op.: 146 - 148 C⁰, $\alpha_D^{25} = -57^0$ / c=1, metanol /

$C_{15}H_{22}N_2O_6$	Számított C 55,2, H 6,8, N 8,6 %
/326,35/	Talált C 55,0, H 6,7, N 8,6 %

20. BOC - D - Pip - OSu

Készítése / 19 / szerint történt. A termelés 1,35 g / 82,8% /, Op.: 146 - 148 C⁰ / $\alpha_D^{25} = +56^0$ / c=1, metanol /

$C_{15}H_{22}N_2O_6$	Számított C 55,2, H 6,8, N 8,6 %
/326,35/	Talált C 55,1, H 6,7, N 8,7 %

21. Z - β - L - Pro - OSu

9 g / 35 mM / karbобензоxi - - L - prolint /15/ és 4,6 g / 40 mM / N - hidroxi - szukcinimidet 75 ml dioxánban oldunk és az oldatot keverés közben 0 C⁰-ra hűtjük, majd 7,3 g / 35 mM / DCCI - t adunk hozzá. Két óráig keverjük 0 C⁰ - on és 2 óráig szobahőmérsékleten. Egy éjen át állni hagyjuk jégszekrényben. Ezután a keletkezett és kivált DCU - t kiszűrjük és az oldatot bepároljuk. A maradék olajat etilacetátban

felvesszük, mossuk vízzel, szárítjuk, bepároljuk. A maradék olajat izopropanolból kristályosítjuk. A termelés 5,4 g / 67,7% /, Op.: 91°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -69^{\circ}$ / $c=1$, metanol /.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$	Számított C 59,9, H 5,6, N 7,8 %
/360,37/	Talált C 59,2, H 5,3, N 7,9 %

22. Z - Phe - Ser - OMe

7,5 g karbobenzoxi - fenilalanint 15 ml diklórmetánban és 10 ml dimetilformamidban oldunk és keverés közben -15°C - ra lehűtött oldathoz 2,5 ml / 25 mM / N - metilmorfolint és 2,4 ml / 25 mM / klórhangyasav etilésztert csepegtetünk. Három perc után adagoljuk a -10°C - ra hűtött 3,88 g / 27,5 mM / szerin - metilészter - hidroklorid 20 ml diklórmetános oldatát, melyhez még 2,75 ml N - metilmorfolint is adtunk. Három óráig keverjük -5°C - on és egy óráig szobahőmérsékleten. Egy éjen át jégszekrényben állni hagyjuk, majd az oldószert vákumban lepároljuk. A maradékot oldjuk 50 ml etilacetátban, hig hidrokarbonáttal, vízzel, hig sósavval, vízzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk. A visszamaradt kristályos anyagot etilacetát - petroléter elegyből kristályosítjuk át. Termelés 7,9 g / 79% /, Op.: 122°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -6^{\circ}$ / $c=1$, dimetilformamid /.

$C_{21}H_{24}N_2O_6$	Számított C 63,0, H 6,0, N 7,0 %
/400,4/	Talált C 62,8, H 6,9, N 7,3 %

23. Z - Pip - Pro -OH

7,2 g / 20 mM / karbobenzoxi - pipekolinsav - N-hidroxi - szukcinimidésztert / 17 / és 2,3 g / 20 mM / prolint 10 ml víz és 10 ml piridin elegyében oldunk. Állandó keverés mellett 4N nátriumhidroxid adagolásával a pH - t 8,8 - on tartjuk. A reakció 3 óra után befejeződik. Az oldatot 4N sósavval pH 8 - ra állítjuk és nátriumhidrogénkarbonáttal telítjük, majd extraháljuk etilacetáttal. A vizes fázist pH 2 - re savanyítjuk. A kiváló terméket etilacetáttal extraháljuk, mossuk vízzel, szárítjuk és az oldószert bepároljuk. A visszamaradt olajat metanolból kristályosítjuk. A termelés 4,9 g / 68,1% /, Op.: 170 - 173 C° / $\alpha_D^{25} = -32^\circ$ / c=1, dimetilformamid /.

$C_{19}H_{24}N_2O_5$	Számított C 63,3, H 6,7, N 7,8,%
/360,4/	Talált C 63,1. H 6,7, N 7,6 %

24. BOC - Phe - Arg/NO₂/ - ONB

4,35 g / 10 mM / nitro - arginin - p - nitro - benzilészter- hidrobromidot 25 ml dimetilformamidban oldunk és 0 C° - ra hűtjük. Ezt követően 1 ml / 10 mM/ N - metilmorfolint, majd 2 perc után 3,62 g / 10 mM /

t. - butiloxikarbonil - fenilalanin - N - hidroxil - szukcinimidésztert adunk hozzá, majd $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ - on három óráig kevertetjük. 24 óráig szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A reakcióelegyet vizre öntjük és a képződött szuszpenziót etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített nátriumhidrogénkarbonát oldattal, 1N ammóniumhidroxid oldattal, vízzel, híg citromsavoldattal és ismét vízzel mossuk. Szárítás és bepárlás után a visszamaradt olajat petroléter alatt jégszekrényben kristályosítjuk. Átkristályosítás etilacetát - petroléter elegyből történt. A termelés $4,27\text{ g} / 71\%$ /, Op.: $142\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $144\text{ }^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -20^{\circ}$ / $c=1$, metanol /.

$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_9$	Számított C 53,9, H 5,9, N 16,3 %
/601,6/	Talált C 53,6, H 5,7, N 16,4 %

25. Z - Pip - Phe - Arg/ NO_2 / - OMe

5,14 g / 10 mM / védett dipeptidésztert / karbobenzoxi - fenilalanil - nitro - argininmetilészter / 45 percig szobahőmérsékleten állni hagyunk jégecet - hidrogénbromiddal. Ezután éter hozzáadásával a dipeptidészter - hidrobromidot kicsapjuk, szűrjük és éterrel mossuk, vákumban szárítjuk. Ezt követően 30 ml dimetilformamidban oldjuk és az oldatot $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ - hűtjük. A hideg oldatból 1,4 ml / 10mM / trietilamin

hatására trietilamin - hidrobromid válik ki, amelyet kiszűrünk.

2,63 g / 10 mM / karbobenzoxi - pipekolinsavat ol -
dunk 220 ml dimetilformamidban és -15°C - ra hűtjük.
Ezután 1,4 ml trietilamint adunk hozzá és 1,08 g /10mM/
klór - hangyasav - etilésztert. 15 percig kevertetjük
ezen a hőfokon, majd hozzáöntjük a már előbb elkészí-
tett dipeptid - metilészter 0°C - ra hűtött dimetil-
formamidos oldatát. 0°C - on 3 óráig kevertetjük, szo-
bahőmérsékleten pedig 6 óráig. A keletkezett trietila-
min - hidrokloridot kiszűrjük, az oldatot bepároljuk.
A kapott olajat etilacetátban oldjuk, mossuk hig só-
savval, vízzel, nátriumhidrokarbonátoldattal, ismét
vízzel. Száritjuk, újra bepároljuk. A visszamaradt o-
lajat etanol - petroléter elegyből kristályosítjuk.
A termelés 3,7 g / 60% /, Op.: $132 - 137^{\circ}\text{C}$,
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -26^{\circ}$ / c=1, dimetilformamid /

$\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_8$	Számított C 57,6, H 6,3, N 15,7 %
/625,6/	Talált C 57,5, H 6,2, N 15,4 %

26. Z - Gly - Phe - Ser - OMe

7,8 g / 19,5 mM / karbobenzoxi - fenilalanin -
szerin + metilésztert / 22 / metanolban ekvivalens só-
sav jelenlétében Pd - szén katalizátor segítségével 12
óráig hidrogénezünk, majd a katalizátort kiszűrve az
oldatot bepároljuk és a kiváló kristályokat etanol -

éter elegyből átkristályosítjuk. A termelés 4,35 g /
/ 75 % /, Op.: 184 - 185 C°.

2,1 g / 10mm / karbobenzoxi - glicint oldunk 10 ml
dimetilformamidban és -15 C° - ra hűtés után 1 ml
N - metilmorfolint és 0,90 ml klór - hangyasav - e-
tilésztert csepegtetünk hozzá és 15 percig keverjük
ezen a hőmérsékleten. Időközben elkészítjük az amino-
komponenst: 3,03 g fenilalnil - szerin - metilészter
hidrokloridot 10 ml dimetilformamidban oldva és -10
C° - on az 1,4 ml trietilamin hatására kiváló trie -
tilamin - hidrokloridot kiszűrjük és a szűrletet a -
dagoljuk a vegyes anhidridhez. A reakcióelegyet 1 ó-
ráig kevertetjük -10 C° - on és két óráig szobahőmér-
sékleten. Az oldatot bepároljuk vákumban. A maradé -
kot oldjuk etilacetátban. Utána mossuk vízzel, hig
nátriumhidrogénkarbonáttal, hig sósavval, vízzel.
Szárítjuk, újra bepároljuk. A visszamaradó kristá -
lyos terméket etanol - éter elegyből átkristályosít-
juk. Termelés 3,28 g / 70,5% /, Op.: 140 - 141 C°,
/ $\alpha_D^{25} = -10^\circ$ / c=1, dimetilformamid /.

$C_{23}H_{27}N_3O_7$	Számított C 60,4, H 6,0, N 9,2 %
/457,3/	Talált C 59,8, H 6,0, N 9,1 %

27. Z - Gly - Phe - Ser - N₂H₃

3 g védett tripeptidésztert / 26 / 10 ml meta -

nolban oldunk és az oldathoz 2,4 ml 100% - os hidrazint adunk és a reakcióelegyet enyhén visszafolyatjuk 2 órán át, majd 12 óráig szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Vákumbepárlás után a kristályos maradékot tömény kénsav felett vákumban szárítjuk. 50% etanolból kristályosítjuk át. Termelés 2,96 g /93%/, Op.: 140 - 142 C°.

$C_{22}H_{27}N_5O_6$	Számított C 58,0, H 5,9 %
/457,3/	Talált C 58,1. H 5,8 %

28. Z - Arg/NO₂/ - Pip - Pro - OH

3,6 g / 10 mM / karbobenzoxi - pipekolil - prolint / 23 / oldunk metanolban és ekvivalens mennyiségű 15% sósav jelenlétében Pd - szén katalizátor segítségével hidrogénezzük 16 óráig. A katalizátor kiszűrése után az oldatot bepároljuk, s a pipekolil - prolin - hidrokloridot / $Rf^1 = 0,45$, $Rf^3 = 0,25$ / 10 ml dimetilformamidben oldjuk és a kapcsolás előtt 1 ml / 10 mM / N - metilmorfolint adunk a -10 C°-ra hűtött oldathoz.

Közben 3,5 g / 10 mM / karbobenzoxi - nitro - arginint 10 ml dimetilformamidben oldunk és -10 C° - ra hűtjük. Ezt hozzáadjuk a már előbb elkészített oldathoz és hozzáadunk 2,06 g / 10 mM / DCCI - t. Két óráig kevertetjük 0 C° - on és 2 óráig szobahőmér -

sékleten. Egy éjen át állni hagyjuk jégszekrényben. A keletkezett DCU - t kiszűrjük. Az oldatot bepároljuk, a maradék olajat 0,1N sósavval eldörzsöljük, szűrjük, hig nátriumhidrokarbonát oldattal, vízzel mossuk, szűrjük. Metanol - éter elegyből átkristályosítjuk. A termelés 3,6 g / 61,1% /, Op.: 75 - 77 C°, Rf¹ = 0,65-0,70, Rf³ = 0,85 - 0,90.

C ₂₅ H ₃₅ N ₇ O ₈	Számított C	N 16,6 %
/589,6/	Talált	N 16,5 %

29. Z - β - L - Pro - Phe - Arg/NO₂/ - OMe

5,14 g / 10 mM / karbobenzoxi - fenilalanil - nitro - arginin metilészter dekarbobenzilezését / 25 / szerint végezzük.

2,6 g / 10 mM / karbobenzoxi - β - L - prolint oldunk 20 ml dimetilformamidban. Ezután -15 C° - ra hűtjük és hozzáadunk 1,4 ml / 10 mM / trietilamint és 1,08 g / 10 mM / klór - hangyasav - etilésztert. 15 percig kevertetjük ezen a hőmérsékleten, majd hozzáöntjük a már elkészített dipeptidmetilészter 0 C° - ra hűtött oldatát. 0 C° - on 3 óráig kevertetjük, szobahőmérsékleten 6 óráig. A keletkezett trietilamin - hidrokloridot kiszűrjük, az oldatot bepároljuk. A kapott olajat etilacetátban oldjuk, mossuk hig sósavval, vízzel, hig nátriumhidrokarbonát oldattal, ismét vízzel. Szárit-

juk, bepároljuk. A visszamaradt olajat éterrel eldörzsöljük és izopropanol - éter elegyből átkristályosítjuk. A termelés 3,8 g / 61,9% /, Op.: 83 - 89 C° / $\alpha_D^{25} = -30^\circ$ / c=1, dimetilformamid /.

$C_{30}H_{39}N_7O_8$	Számított C 57,6, H 6,3, N 15,7 %
/626,5/	Talált C 57,5, H 6,1, N 15,5 %

30. BOC - D - Pip - Phe - Arg/NO₂/ - ONE

6 g / 10 mM / védett dipeptidésztert / 24 / trifluorecetsavban oldunk és egy órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A feleslegben lévő savat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk és a maradékot éterrel kicsapjuk. A kiváló kristályokat szűrjük, éterrel mossuk, vákumban szárítjuk. A dipeptidészter trifluoracetátot 0 C° - ra hűtött dimetilformamidban oldjuk és keverés közben 1 ml N - metilmorfolint, majd 3,26 g / 10 mM / t. - butiloxikarbonil - D - pipekolinsav - N - hidroxil - szukcinimidésztert / 20 / edunk hozzá. Egy óráig 0 C° - on kevertetjük, majd 24 óráig állni hagyjuk szobahőmérsékleten. Ezt követően a reakcióelegyet vízre öntjük. A szuszpenziót etilacetáttal extraháljuk, hig nátriumhidrogénkarbonát oldattal, 1N ammóniumhidroxiddal és vízzel mossuk. Szárítás, bepárlás után visszamaradt olajat petroléter alatt kristályosítjuk. Etilacetát - petroléter elegyből kristá-

lyositjuk át. A termelés 5,9 g / 82% /, Op.: 76 -

84 °C, $[\alpha]_D^{25} = -5^\circ$ / c=1, dimetilformamid /.

$C_{35}H_{44}N_8O_{10}$	Számított C 55,9, H 6,2, N 15,7 %
/712,77/	Talált C 55,6, H 6,1, N 15,5 %

31. BOC - Ser - D - Pip - Phe - Arg/NO₂/ - ONB

5,34 g / 7,5 mM / védett tripeptidésztert / 30 / trifluorecetsavval 1 óráig állni hagyunk. A savfelesleget vákumban bepároljuk és a maradékot kicsapjuk. A szilárd terméket szűrjük, éterrel mossuk, vákumban szárítjuk.

1,64 g / 7,5 mM / t. - butiloxikarbonil - szerin - hidrazidot 10 ml dimetilformamidban oldunk és -10 °C-ra hűtjük az oldatot. Keverés közben 6N sósavat és 0,54 g nátriumnitrit tömény vizes oldatát csepegtetjük hozzá. A tripeptidésztertrifluoracetátot 10 ml dimetilformamidban oldjuk, -10 °C - ra hűtjük és 0,75 ml / 7,5 mM / N - metilmorfolint csepegtetünk hozzá, majd 3 percig keverjük. Ezen oldathoz adagoljuk az aszidot, és -5 °C - on két óráig kevertetjük. 24 óráig állni hagyjuk jégszekrényben. Ezután a reakcióelegyet vízre öntjük és a szerves részt etilacetáttal extra - háljuk. Az extraktumot hig citromsavval, telített nátriumhidrogénkarbonát oldattal, 1N ammóniumhidroxiddal és vízzel mossuk. Szárítás után az extraktumot bepá -

roljuk. A maradék olajat petroléter alatt kristályosítjuk. Termelés 4,15 g / 57% /, Op.: 102 - 105 °C, $R_f^1 = 0,75 - 0,80$, $R_f^3 = 0,80 - 0,85$, $\alpha_D^{25} = -32^\circ$ / c=1, dimetilformamid /

$C_{36}H_{49}N_9O_{12}$	Számított	N	15,7 %
/800,00/	Talált	N	15,6 %

32. BOC - Phe - Ser - D - Pip - Phe - Arg/NO₂/ - ONB

4 g / 5 mm / védett tetrapeptidésztert / 31 / trifluorecetsavval szobahőmérsékleten 1 óráig állni hagyunk, majd a savfelesleget vákumban bepároljuk és a maradékot éterrel kicsapjuk. A szilárd terméket szűrjük, éterrel mossuk, vákumban szárítjuk, és 12 ml dimetilformamidban oldjuk.

1,81 g / 5mm / t. - butiloxikarbonil - fenilalanin - N - hidroxi - szukcinimidésztert oldunk az aminókomponens 0 °C - ra hűtött, 0,5 ml N - metilmorfolinnal kezelt oldatában. Egy órát 0 °C - on kevertetjük és 24 óráig szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd a reakcióelegyet vízre öntjük. A feldolgozás azonos a / 30 / - al. Kristályosítás petroléter alatt történik. Az átkristályosítást etilacetát - petroléterből végezzük. A termelés 4,16 g / 88% /, Op.: 113 - 116 °C $\alpha_D^{25} = -38^\circ$ / c=1, dimetilformamid /.

C	$C_{45}H_{58}N_{10}O_{13}$	Számított	N 14,8 %
	/947,00/	Talált	N 14,7 %

33. Z - Gly - Phe - Ser - Pip - Phe - Arg/NO₂/ - OMe

1,87 g / 3 mM / karbobenzoxi - pipekolil - fenilalanil - nitro - arginin - metilésztert / 25 / 45 percig állni hagyunk 25% - os jégecetes - hidrogénbromidban. Ezután éterrel kicsapjuk a tripeptidészter hidrobromidot, szűrjük mossuk éterrel és vákumban P₂O₅ felett szárítjuk. 10 ml dimetilformamidban oldjuk és lehűtjük -10 C° - ra. A hideg oldathoz 0,3 ml N - metilmorfolint adunk. Az oldat ekkor enyhén lúgos lesz.

egyidejűleg elkészítjük az azid oldatot. 1,37 g / 3 mM / karbobenzoxi - glicil - fenilalanil - szerin - hidrazidot / 27 / 6 ml dimetilformamidban oldunk, -15 C° - ra hűtjük és hozzácsepegtetünk 1,5 ml 6N sósavat és 0,22 g nátriumnitrit tömény vizes oldatát, majd 5 percig keverjük.

Az azid oldatot hozzácsepegtetjük az aminokomponens oldatához és a reakcióelegyet 1 órán át -5 C° - on, majd további jéghűtés mellett 3 óráig, és 24 óráig jégszekrényben állni hagyjuk. Bepárlás után a maradékot etilacetát viz elegyben oldjuk és a szerves fázist vízzel, híg sósavval, híg nátriumkarbonát oldattal, ismételten vízzel mossuk. Szárítjuk és vákumban be -

pároljuk. A maradékot éterben eldörzsöljük és etilacetát - éter elegyből átkristályosítjuk. A termelés 1,84 g / 67% /, Op.: 93 - 98 C°, / $\alpha_D^{25} = -31^\circ$ / c=1, dimetilformamid /

C₄₄H₅₆N₁₀O₁₂

Aminósavanalízis

/917,00/

Arg Pip Phe Ser

34. Z - Gly - Phe - Ser - - L - Pro - Phe - Arg/NO₂/ - OMe

1,87 g / 3 mm / védett tripeptidésztert / 25 / jégecetes - hidrogénbromiddal kezelünk / 33 / szerint. Analóg módon járunk el az aminoszavkomponens és az azid elkészítésében, a kapcsolás kivitelezésében és feldolgozásában is, A tiszta védett hexapeptidésztert, amely először olaj, éterben eldörzsöljük, majd dimetilformamid - éter elegyből kristályosítjuk. Termelés 1,92 g / 70% /, Op.: 112 - 119 C°, / $\alpha_D^{25} = -36^\circ$ / c=1, dimetilformamid /

C₄₄H₅₆N₁₀O₁₂

Aminósavanalízis

/917,00/

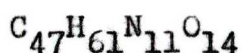
Arg Pro Gly Phe Ser

35. BOC - Gly - Phe - Ser - D - Pip -

- Phe - Arg/NO₂/ - ONB

3,79 g / 4 mm / védett pentapeptidésztert / 32 / trifluorecetsavval szobahőmérsékleten 1 óráig állni hagyunk, majd a savfelesleget vákumban bepároljuk és

a maradékot éterrel eldörzsöljük. Szűrjük, éterrel mossuk, vákumban szárítjuk. Ezután oldjuk 12 ml dimetilformamidban. Az oldatot lehütjük $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra és 0,4 ml N - metilmorfolint adunk hozzá, majd 1,18 g / 4 mM / t. - butiloxikarbonil - glicin - N - hidroxid - szukeinimidésztert oldunk a reakcióelegyben és két órán át $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on kevertetjük. Ezt követően 24 óráig állni hagyjuk szobahőmérsékleten. Vízre öntve a reakcióelegyet feldolgozzuk / 30 / szerint. Petroléter alatt kristályosítjuk. Az átkristályosítást etilacetát - petroléter elegyből végezzük. A termelés 4,14 g / 88% /, Op.: $114 - 118\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $\mathcal{L}/\text{D}^{25} = -33^{\circ}$ / c=1, dimetilformamid /.



Aminósavanalízis

/1004,1/

Arg D - Pip Gly Phe Ser

36. BOC - Pro - Gly - Phe -

- Ser - D - Pip - Phe - Arg/NO₂/ - ONB

2,5 g / 2,5 mM / védett hexapeptidésztert / 35 / trifluorecetsavval szobahőmérsékleten 1 óráig állni hagyunk. A savfelesleget vákumban bepároljuk és a maradékot éterrel eldörzsöljük. A hexapeptidészter trifluoracetátot 8 ml dimetilformamidban oldjuk és az oldatot $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük, majd 0,25 ml N - metilmorfolint és 0,78 g / 2,5 mM / t. - butiloxikarbonil

prolin - N - hidroxi - szukcinimidésztart adunk hozzá. Ezen a hőmérsékleten 24 óráig kevertetjük, végül szobahőmérsékleten 24 óráig állni hagyjuk. A reakcióelegyet vízre öntjük és / 30 / szerint dolgozzuk fel. Éter alatt kristályosítjuk. Az átkristályosítást etilacetát - éter elegyből végezzük. Termelés 2,18 g / 80% /, Op.: 132 - 134 °C, $[\alpha]_D^{25} = -42^\circ$ / c=1, dimetilformamid /.

C₅₂H₆₈N₁₂O₁₅

Aminósavanalízis

/1100,7/

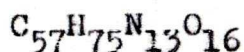
Arg Pro Phe D - Pip Ser

37. BOC - Pro - Pro-

- Gly - Phe - Ser - D - Pip - Phe - Arg/NO₂/ - ONB

1,65 g / 1,5 mm / védett heptapeptidésztart / 35 / trifluoracetsavval szobahőmérsékleten állni hagyunk 1 óráig. A savfelesleget vákumban bepároljuk és éterrel eldörzsöljük a maradékot. A heptapeptidészter - trifluoracetátot 6 ml dimetilformamidban oldjuk és az oldatot 0 °C - ra hűtjük. 0,21 ml trietilamint adunk hozzá. A trietilamin - trifluoracetátot kiszűrjük és a szűrlethez 0,31 g / 1,5 mm / DCCI - t adunk, miután 0,32 g / 1,5 mm / t. - butiloxikarbonil - prolint oldottunk a szűrletbe. A reakcióelegyet 12 óráig kevertetjük 0 °C - on. A kivált DCU- t kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk és a maradékot acetonban oldjuk. Éter

hozzáadására az oktapeptid kiválik. Termelés 1,0 g / 56% /, $[\alpha]_D^{25} = -44^\circ$ / $c=1$, dimetilformamid /.



/1197,8/

Aminósavanalízis

Arg Pro Phe D - Pip Gly Ser

38. Z - Arg/NO₂ / - Pip - Pro - Gly -

Phe - Ser - Pip - Phe - Arg/NO₂ / - Ome

1,38 g / 1,5 mm / védett hexapeptidésztert / 33 / trifluorecetsavban oldunk és az oldaton keresztül hidrogénbromidot vezetünk át jeges hűtés mellett 40 percig. A savfelesleget vákumban bepároljuk, éterrel eldörzsöljük a maradékot, szűrjük, vákumban szárítjuk. A hexapeptidészter - hidrobromidot 8 ml dimetilformamidban oldjuk és 2 ml dioxént adunk hozzá. Az oldatot hűtjük -15° - ra és kb. 0,3 ml trietilamin hozzáadásával semlegesítjük. A képződött trietilamin hidrobromidot kiszűrjük és a szűrlethez 0,97 g / 10% felesleg / védett tripeptidet / 28 /, 0,19 g / 10 % felesleg / N - hidroxí - szukcinimidet és 0,31 g / 10% felesleg / DCCI - t adunk. 4 óráig 0° - on kevertetjük, majd szobahőmérsékleten 24 óráig. A reakcióelegyet lehűtve -15° - ra a keletkezett DCU - t kiszűrjük. A szűrletet bepároljuk és a maradékot vízzel eldörzsöljük. A kristályokat oldjuk etilace-

tátban és az oldatot mossuk vízzel, hig sósavval, hig nátriumhidrogénkarbonát oldattal, vízzel. Az oldatot szárítás után bepároljuk és a maradékot éterrel eldörzsöljük, szűrjük. Ezután kevés metanolban oldjuk az anyagot és szilikagél oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá / az eluálást etilacetát - metanol eleggyel végezzük /. A tisztítás után az oldószerelagyat ledesztilláljuk, a maradékot éterrel eldörzsölve kristályosítjuk. Termelés 1,09 g / 55% /, Op.:

118 - 125 C⁰, / $\mathcal{L} / \text{D}^{25} = -45^{\circ}$ / c=1, dimetilformamid /

$\text{C}_{61}\text{H}_{83}\text{N}_{17}\text{O}_{17}$

Aminósavanalízis

/1326,5/

Arg Pro Pip Gly Phe Ser

39. Z - Arg/NO₂/ - Pro - Pro - Gly - Phe -

- Ser - β - L - Pro - Phe - Arg/NO₂/ - OMe

1,38 g védett hexapeptidésztert / 34 / trifluor-ecetsavban oldunk és az oldaton hidrogénbromidot vezetünk keresztül jeges hűtés mellett 40 percig. Ezután az oldatot vákumban bepároljuk, a maradékot éterrel eldörzsöljük, szűrjük, éterrel mossuk, vákumban szárítjuk. A hexapeptid - hidrobromidot 8 ml dimetilformamidban oldjuk és az oldatot -15 C⁰ - ra hűtjük. A hideg oldathoz 0,15 ml N - metilmorfolint adunk, amellyel az oldat pH - ját 8 - ra állítjuk. Az azid oldatot / 33 / szerint készítjük el 0,84 g

karbobenzoxi - nitro - arginil - prolil - prolin -
ból. A feldolgozás / 38 / analógiájára hajtandó vég-
re. A tisztítás ugyiszintén. Termelés 1,05 g / 54% /,
Op.: 115 - 120 C°, / α / β $\frac{25}{D}$ = -52° / c=1, dimetil -
formamid /.

C₆₀H₈₁N₁₇O₁₇

Aminósavanalízis

/1312,4/

Arg Pro Gly Phe Ser

40. Z - Arg/NO₂/ - Pro - Pro Gly - Phe -

- Ser - D - Pip - Phe - Arg/NO₂/ - ONE

0,8 g védett oktapeptidésztert / 37 / trifluor-
ecetsavval szobahőmérsékleten 1 óráig állni hagyjuk.
A savfelesleget vákumban bepároljuk, a maradékot é -
terrel eldörzsöljük, szűrjük, éterrel mossuk, vákum-
ban szárítjuk. Szárítás után 5 ml dimetilformamidban
oldjuk. Az oldatot 0 C° - ra hűtjük és trietilamin
hozzákezegetésével a pH - t 7 - re állítjuk be. A
képződött trietilamin - trifluoracetátot kiszűrjük.
Az oldathoz 0,23 g karbobenzoxi - nitro - arginint
és 0,13 g DCCI - t adunk. A reakcióelegyet 16 órán
keresztül 0 C° - on kevertetjük, majd -15 C° - ra
hűtve a keletkezett DCU - t kiszűrjük. Az oldat be -
párlása után a tisztítási műveleteket / 38 / szerint
végezzük el. A tiszta védett nonapeptidészter oldatát
bepároljuk, a maradékot éterben eldörzsöljük. A ter-

melés 0,48 g / 50% /, Op.: 144 - 148 C°.

/ α / $\frac{25}{D}$ = -40° / c=1, dimetilformamid /

C₆₆H₈₄N₁₃O₁₉

Aminósavanalízis

/1433,5/

Arg Pro D - Pip Gly Phe Ser

41. Arg - Pip - Pro - Gly - Phe -

- Ser - Pip - Phe - Arg. 3CH₃COOH

0,62 g védett nonapeptidésztert / 38 / dioxán - etanol 5:1 arányu elegyében oldunk és 0,4 ml 1N nátriumhidroxid oldatot adunk hozzá. 3 óráig kevertetjük szobahőmérsékleten. Ezt követően az oldatot bepároljuk, vízzel vesszük fel és 1N sósavval a védett nonapeptidet kisavanyítjuk. A kivált anyagot szűrjük neutrálisra mossuk, szárítjuk, majd ecetsav - metanol 2:1 arányu elegyében oldjuk és 10% Pd - szén katalizátor segítségével hidrogénezzük mindaddig, amíg vékonyrétegkromatográfiásan egységes nem lesz, és a SAKAGUCHI reakció pozitív nem lesz, A termelés 0,26 g / 44% /, Op.: 177 - 184 C°,

/ α / $\frac{25}{D}$ = -60° / c=1, ecetsav /.

C₅₈H₇₇N₁₅O₁₁·3CH₃COOH Aminósavanalízis

/1268,3/

Arg Pro Pip Gly Phe Ser

42. Arg - Pro - Pro - Gly - Phe - Ser -

- β - L - Pro - Phe - Arg. 3CH₃COOH

0,75 g védett nonapeptidészterrel / 39 / ugyanugy járunk el, mint / 41 / - ben. A termelés 0,28 g /40%/
Op.: 162 - 168 C°, / α / $\alpha_D^{25} = -90^\circ$ / c=1, ecetsav /

$C_{57}H_{75}N_{15}O_{11} \cdot 3CH_3COOH$ Aminósavanalízis
/1254,3/ Arg Pro Gly Phe Ser

43. Arg - Pro - Pro - Gly - Phe Ser -

- D - Pip - Phe - Arg. $3CH_3COOH$

0,38 g védett nonapeptidésztert / 40 / ecet -
sav - metanol 2:1 arányu elegyében oldjuk és hidrogénezzük 10% Pd - szén katalizátor segítségével 48 órá-
n keresztül, miközben a katalizátort többször frissítjük. A katalizátor kiszűrése után a szűrlete szárazra pároljuk, majd vákumban KOH felett szárítjuk a
terméket. A kristályok vékonyrétegkromatográfián egységesek és pozitív SAKAGUCHI reakciót mutattak.
Termelés 0,25 g / 76% %, Op.: 191 - 195 C°,
/ α / $\alpha_D^{25} = -58^\circ$ / c=1, ecetsav /.

$C_{57}H_{75}N_{15}O_{11} \cdot 3CH_3COOH$ Aminósavanalízis
/1254,3/ Arg Pip Pro Gly Phe Ser

I R O D A L O M

1. F.B. ABRAMSON, D.F. ELLIOTT, D.C. LINDSAY, R. WADE:
J. Chem. Soc. 1970, 1042
2. G.W. ANDERSON, F.M. CALLAHAN, J.E. ZIMMERMANN:
J. Am. Chem. Soc. 89, 178 / 1967 /
3. G.W. ANDERSON, A.C. MCGREGOR:
J. Am. Chem. Soc. 79, 6180 / 1957 /
4. G.W. ANDERSON, J.E. ZIMMERMANN, F.M. CALLAHAN:
a/ J. Am. Chem. Soc. 85, 3039 / 1963 /
b/ J. Am. Chem. Soc. 86, 1839 / 1964 /
c/ J. Am. Chem. Soc. 88, 1338 / 1966 /
d/ J. Am. Chem. Soc. 89, 5012 / 1967 /
5. I. ANTONOVICS, A.L. HERARD, J. HUGO, M.W. WILLIAMS,
G.T. YOUNG:
Proc. European Peptide Symp. Athens, 1963.
6. S. BAJUSZ:
Természetes eredetű hatóanyagok kémiája II.
Peptidszintézis, Tankönyvkiadó, Budapest, 1969.
7. M. BERGMANN, L. ZIERVAS:
Ber. Deut. Chem. Ges. 65, 1192 / 1932 /
8. ZS.D. BESPALOVA, O.A. KAIROV, E.I. MARTINOV,
U.V. NATOSKIN, M.T. TITOV, E.I. SZAHMATOVA:
Vestn. Leningrad Univ. Fiz. Chim.
21, 157 / 1966 /

9. M. BODANSZKY:

Acta Chim. Hung. 10, 335 / 1956 /

10. M. BODANSZKY, M.A. ONDETTI;

Peptide Synthesis, J. Wiley and Sons, N.Y. 1966.

11. M. BODANSZKY, M.A. ONDETTI, J.T. SHEEHAN,

S. LANDE:

Ann. N.Y. Acad. Sci. 104, 24 / 1963 /

12. M. BODANSZKY, J.T. SHEEHAN, M.A. ONDETTI,

S. LANDE:

J. Am. Chem. Soc. 85, 991 / 1963 /

13. R.A. BOISSONNAS:

a/ Helv. Chim. Acta 34, 874 /1951 /

b/ Biochem. Pharmacol. Supl. 10, 35 / 1962 /

14. R.A. BOISSONNAS, S. GUTTMANN, P.A. JAQUENOUD:

Helv. Chim. Acta 43, 1394 / 1960 /

15. M. BRENNER, H.R. MÜLLER,,R.N. PFISTER:

Helv. Chim. Acta 33, 568 / 1950 /

16. A.H. BRADY, J.W. RYAN, J.M. STEWART:

Biochem.J. 121, 179 / 1971 /

17. N.C. CHATURVEDI, W.K. PARK, R.R. SNEY,

F.M. BUMPUS:

J. Med. Chem. 13, 177 / 1970 /

18. J.S. FRUTON:

Advances in Protein Chemistry 5, 1 / 1949 /

19. M. FUJINO, C; HATANAKA:
Chem. Pharm. Bull. 16, 929 / 1968 /
20. W. GOODMAN, G.W. KENNER:
Advances in Protein Chemistry 12, 465 / 1957 /
21. W. GRASSMANN, E. WÜNSCH:
Fortschritte Chem. Naturstoffe 13, 44 / 1957 /
22. J.P. GREENSTEIN, M. WINITZ:
Chemistry of the Amino Acids, J. Wiley and
Sons, N.Y. 1961.
23. S. GUTTMANN, R.A. BOISSONNAS:
a/ Helv. Chim. Acta 41, 1852 / 1958 /
b/ Helv. Chim. Acta 44, 1713 / 1961 /
24. S. GUTTMANN, J. PLESS, R.A. BOISSONNAS:
Helv. Chim. Acta 45, 170 /1962 /
25. K. HOFFMANN, W.D. PECKMANN, A. RHEINER:
J. Am. Chem. Soc, 78, 238 / 1956 /
26. I. HONDA, Y. SHIMONISHI, S. SAKAKIBARA:
Bull. Chem. Soc. Japan 40, 2415 / 1967 /
27. H.D. JAKUBKE:
Z. Chem. 6, 52 / 1966 /
28. M. JESCHKEIT, H.D. JAKUBKE:
Aminosäuren, Peptides und Protein,
Springer Verlag, Wien, 1970.
30. E. KATCHALSKI, A. BERGER, J. KURTZ:
Intern. Symp. Protein Structure and Crystallog-

raphy, Madras, 1963.

31. D.S. KEMP, Z. BERNSTEIN, J.Jr. REBEK:
J. Am. Chem. Soc. 92, 4756 / 1970 /
32. J. KOVÁCS, R. GIONATTI, A. KAPOOR:
J. Am. Chem. Soc. 88, 2282 / 1966 /
33. J. KOVÁCS, B.J. JOHNSON:
J. Chem. Soc. 1965, 6777
34. J. KOVÁCS, L. KISFALUDY, M.Q. CEPRINI:
J. Am. Chem. Soc. 89, 183 / 1967 /
35. K. KOVÁCS, J. COMBOS, B. MATKOVICS:
Acta Chim. Hung. 50, 361 / 1966 /
36. W. KÖNIG:
Belgian - German Joint Biochemical Meeting
1971, 1
37. W. KÖNIG, R. GEIGER:
a/ Chem. Ber. 103, 788 / 1970 /
b/ Chem. Ber. 103, 2024 / 1970 /
c/ Chem. Ber. 103, 2034 / 1970 /
38. G. KUPRYSZEVSZKY:
a/ Roczniki Chem. 35, 1533 / 1961/
b/ Roczniki Chem. 37, 593 / 1963 /
39. G. KUPRYSZEVSZKY, H. FORMELA:
Roczniki Chem. 35, 1533 / 1961 /
40. S. LANDE:
J. Org. Chem. 27, 4558 / 1962 /

41. K. MEDZHRADSKY:

Proc. European Peptide Symp. Basel, 1960.

42. K. MEDZHRADSKY:

A természetes peptidek szintézisének legújabb
eredményei, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1970.

43. F. MENDE:

Chem. Ber. 29, 2887 / 1896 /

44. R.B. MERRIFIELD:

Biochemistry 3, 1385 / 1964 /

J. Am. Chem. Soc. 85, 2149 / 1963 /

J. Am. Chem. Soc. 86, 304 / 1964 /

J. Org. Chem. 29, 3100 / 1964 /

45. R.B. MERRIFIELD:

Advances in Enzymology 32, 221 / 1969 /

46. R.B. MERRIFIELD, J.M. STEWART:

Nature 207, 522 / 1965 /

47. E.D. NICOLAIDES, H.A. DeWALD:

J. Org. Chem. 26, 387 / 1961 /

48. E.D. NICOLAIDES, H.A. DeWALD, M.K. CRAFT:

Ann. N.Y. Acad. Sci. 104, 15 / 1963 /

49. E.D. NICOLAIDES, H.A. DeWALD, P.G. SHORLEY,
H.O. COLLIER:

Nature 187, 773 / 1960 /

50. E.D. NICOLAIDES, D.A. McCHARTY, D.E. POTTER:

a/ Biochemistry 4, 190 / 1965 /

b/ Biochemistry 4, 193 / 1965/

51. M.A. ONDETTI:

J. Med. Chem. 6, 10 / 1963 /

52. J. PLESS, R.A. BOISSONNAS:

Helv. Chim. Acta 46, 1609 / 1963 /

53. J. PLESS, E. STÖRMER, S. GUTTMANN, R.A. BOISSONNAS:

Helv. Chim. Acta 45, 394 / 1962 /

54. J. RUDINGER:

Proc. European Peptide Symp. Paris, 1962.

55. S. SAKAKIBARA, M. FUJINO:

Bull. Chem. Soc. Japan 39, 947 / 1966 /

56. S. SAKAKIBARA, I. HONDA, K. TAKADA:

Bull. Chem. Soc. Japan 42, 809 / 1969 /

57. S. SAKAKIBARA, Y. SHIMONISHI, Y. KSHIDA,

N. OKODA, H. SUGIHARA:

Bull. Chem. Soc. Japan 38, 2164 / 1965 /

58. S. SAKAKIBARA, M. SHIN, M. FUJINO, Y. SHIMONISHI,

S. INOVE, N. INUKAI:

Bull. Chem. Soc. Japan 38, 1522 / 1965 /

59. H.F. SCHOTT, J.B. LARKIN, L.B. ROCKLAND,

M.S. DUNN:

J. Org. Chem. 12, 490 / 1947 /

60. E. SCHRÖDER:

a/ Liebig's Ann. Chem. 673, 186 / 1964 /

b/ Liebig's Ann. Chem. 673, 220 / 1964 /

61. E. SCHRÖDER, K. LÜBKE:
The Peptides, I - II. Academic Press, 1965 - 1966.
62. E. SCHRÖDER, R. HEMPEL:
Experientia 20, 529 / 1964 /
63. R. SCHWYZER, W. RITTEL, P. SIEBER, H. KEPPELER,
Z. ZUBER:
Helv. Chim. Acta 43, 1130 / 1960 /
64. R. SCHWYZER, P. SIEBER, H. KAPPELER:
Helv. Chim. Acta 42, 2622 / 1959 /
65. J.C. SHEEHAN, G.P. HESS:
J. Am. Chem. Soc. 77, 1067 / 1955 /
66. P. SIEBER, M. BRUGGER, W. RITTEL:
Proc. European Peptide Symp. Padua, 1969.
67. P. SIEBER, B. RINIKER:
Proc. European Peptide Symp. Wien, 1971.
68. I.Z. SIEMION:
Roczniki Chem. 38, 133 / 1964 /
69. E. SONHEIMER, R.J. SEMERARO:
J. Org. Chem. 26, 1847 / 1961 /
70. L. SPRAG, J.M. STEWART, K. AUSTEN, E. HABER:
Biochemistry 6, 3993 / 1967 /
71. J.M. STEWART:
Federation Proc. 27, 534 / 1968 /
72. J.M. STEWART, D.W. WOOLEY:
Biochemistry 3, 700 / 1964 /

- Nature 206, 612 / 1965 /
Nature 206, 619 / 1965 /
Nature 207, 1160 / 1965 /
73. J.M. STEWART, J.D. YOUNG:
Solid Phase Peptide Synthesis, Freeman and Co.
San Francisco, 1969.
74. K. SUZUKI, M. ASAKA, T. ABIKO:
Chem. Pharm. Bull. 14, 211 / 1966 /
75. E. TASCHNER, B. LIEBEREK:
Roczniki Chem. 30, 323 / 1965 /
76. J. R. Jr. VAUGHAN:
J. Am. Chem. Soc. 73, 3547 / 1951 /
77. K. VOGLER, P. LANZ:
Helv. Chim. Acta 49, 1348 / 1966 /
78. Th. WIELAND, H. BERNHARDT:
Liebig's Ann. Chem. 572, 190 / 1951 /
79. A.M. WILLIAMS, G.T. YOUNG:
Proc. European Peptide Symp. Padua, 1969.
80. Y. WOLMAN, D. LADKANY, M. FRANKEL:
a/ Tetrahedron Letters 1966, 4765
b/ J. Chem. Soc. 1967, 689
81. E. WÜNSCH, F. DREES:
Chem. Ber. 99, 110 / 1966 /
82. E. WÜNSCH, P. THAMM:
Chem. Ber. 104, 2454 / 1971 /

83. E. WÜNSCH, G. WANDELBERGER, H. HÖGEL:
Chem. Ber. 104, 2430 / 1971 /
84. E. WÜNSCH, G. WANDELBERGER, P. THAMM:
Chem. Ber. 104, 2445 / 1971 /
85. H. ZAHN, J. MEIENHOFFER, E. SCHNABEL:
Acta Chim. Hung. 44, 109 / 1965 /
86. H. ZAHN, E. SCHNABEL:
Liebig's Ann. Chem. 605, 212 / 1957 /
87. L. ZERVAS, D. BOROVAS, E. GAZIS:
J. Am. Chem. Soc. 85, 3660 / 1963 /
88. N. YANAIHARA, M. SEKIVA:
Chem. Pharm. Bull. 15, 82 / 1967 /
89. G.T. YOUNG, D.J. SCHAFER, D.F. ELLIOTT, R. WADE:
J. Chem. Soc. 1971, 46

ÖSSZEFOGLALÁS

Egy nagyobb munkán belül feladatul kaptam néhány bradikinin analóg szintézisét, és az azokhoz szükséges aminosavszármazékok, peptidek elkészítését.

A bradikinin analógokban a prolinok helyettesítésére pipekolinsavat és β - L - prolint használtam. A pipekolinsav racem formában szerezhető be, így rezolválására kidolgoztam egy eljárást. Az irodalomban még ismeretlen β - L - prolint az ARNDT - EISTERT - homológ karbonsav szintézissel készítettem el.

Elkészítettem a pipekolinsav és β - L - prolin peptidszintézisekhez alkalmas származékait, és alkalmaztam azokat peptidszintézisekben.

Szintetizáltam a 2,7 - L - pipekolin -, a 7 - D - pipekolin - és a 7 - β - L - prolin bradikinin analógokat.

Az elkészült anyagok tisztítását szilikagél oszlopkromatográfiával és ioncserélő kromatográfiával végeztem.

Az analógok tisztaságát - kémiai tisztaságát - elemi analizissel és aminosav analizissel ellenőriztem.

Az analógok biológiai vizsgálata folyamatban van.

T A R T A L O M J E G Y Z É K

Bevezetés	1
I. Célkitűzések	3
II. Peptidszintézis módszerei	6
A/ Védőcsoportok	6
B/ Peptidkapcsolási módszerek	10
C/ Racemizációra vonatkozó újabb eredmények	15
III. Bradikinin és bradikinin - analógok szintézise	17
IV. Pipekolinsav - bradikinin - analógok szintézisére irányuló kísérletek	24
Nemfehérjealkotó aminosavak, pipekolinsav	24
Rezolválási vizsgálatok optikailag aktív pipekolinsav előállítására	26
Peptidszintézisekhez alkalmazható pipeko- linsav származékok előállítása	30
Kísérletek optikailag aktív β - L - prolin peptidszintézisekhez alkalmazható száрма- zékainak előállítására	31
Pipekolinsav- és β - L - prolin - bradiki- nin analógok szintézise	33
V. Kísérleti rész	39
Irodalom	70
Összefoglalás	79

Ezuton mondok köszönetet Dr. Kovács Kálmán professzor Urnak, a Szerves Kémiai Intézet Igazgatójának, hogy lehetővé tette számomra doktori értekezésem elkészítését. Külön köszönöm hasznos tanácsait, melyek munkámban igen nagy segítségemre voltak.

Köszönetemet fejezem ki Dr. Balásperi Lajos egyetemi adjunktus Urnak a témavezetésért és a sok baráti segítségért, amelyek átlendítettek munkám kisebb - nagyobb buktatóin.

Továbbá köszönöm Dr. Penke Botond egyetemi adjunktus Ur számomra nyújtott tanácsait és segítségét.

