



C (45) Patentti- ja rekisterihallitus

(51) Kv.lk.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 K 5/06

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21)	Patentihakemus - Patentansökning	810148
(22)	Hakemispäivä - Ansökningsdag	20.01.81
(23)	Alkupäivä - Giltighetsdag	20.01.81
(41)	Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	22.07.81
(44)	Nähtäväsipanon ja kuuljulkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utskriften publicerad	30.09.88
(86)	Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31)	Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	21.01.80
		05.11.80 USA(US) 113800, 201745 Toteennäytetty-Styrkt

(71) Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, New York, USA(US)

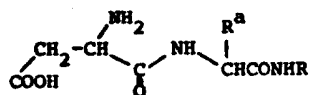
(72) Thomas Mott Brennan, Old Lyme, Connecticut,
Michael Ezell Hendrick, Groton, Connecticut, USA(US)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Sivuketjuisia L-aspartyyli-D-aminohappo-dipeptidien amideja -
Sidokedjade L-aspartyl-D-aminosyra-dipeptidsyror

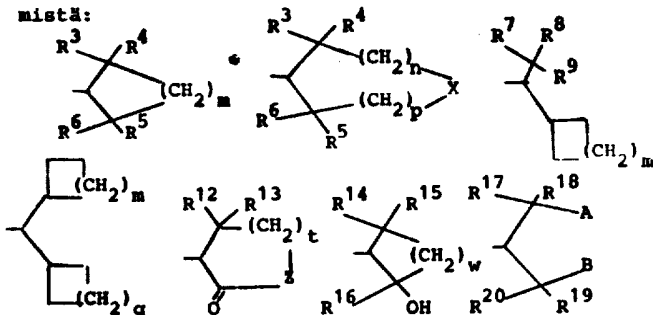
(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee menetelmää kaavan I mukaisten L-aspartyyli-D-aminohappo-dipeptidien amidien ja niiden kationi- ja happoadditiosuolojen valmistamiseksi.



I

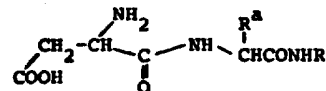
Kaavassa I R^a on metyyli, etyyli, n-propyyli tai isopropyyli ja R on fenkyli, di-isopropylimetriini, d-metyyli-t-butyylimetriini, d-etyyli-t-butyylimetriini, di-t-butyylimetriini tai 2-metyylitio-2,4-dimetyylipentan-3-yyli, tai jokin seuraavista ryhmistä:



joissa X on happea tai rikkiä sisältävä ryhmä, Z on happea tai tyyppeä sisältävä ryhmä, R₃ - R₂₀ ovat vetyatomeja tai alkyyli-ryhmiä, ja A ja B ovat happea ja mahdollisesti tyyppeä sisältäviä ryhmiä siten kuin patenttivaatimuksessa 1 on määritelty. Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat voimakkaita makeutusaineita.

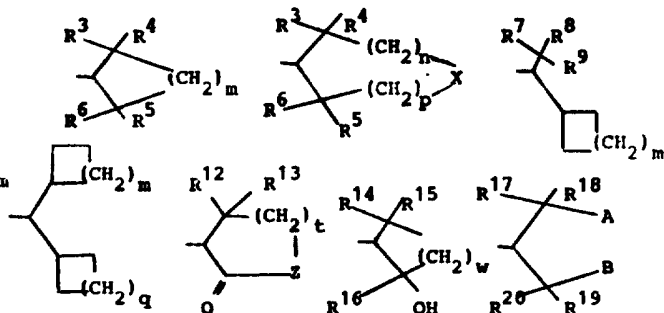
(57) Sammandrag

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av amider av L-aspartyl-D-aminosyra-dipeptider med formeln I och katjon- och syraadditionssalter därav.



I

I formeln I är R^a metyl, etyl, n-propyl eller isopropyl; och R är fenyl, diisopropylmetin, d-metyl-t-butylmetin, d-etyl-t-butylmetin, di-t-butylmetin eller 2-metyltio-2,4-dimetylpentan-3-yl, eller någon av de följande grupperna:



i vilka X är en syre eller svavel innehållande grupp, Z är en syre eller kväve innehållande grupp, R₃ - R₂₀ är väteatomer eller alkylgrupper, och A och B är syre och eventuellt kväve innehållande grupper såsom definierats i patentkravet 1. Föreningarna med formeln I är kraftiga sötningsmedel.

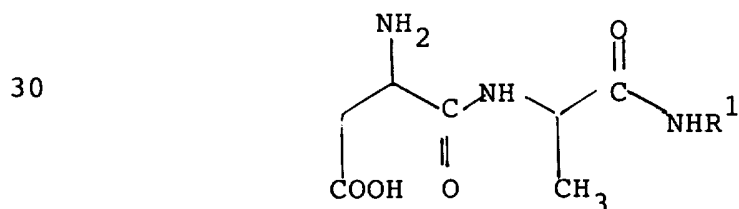
Sivuketjuisia L-aspartyyli-D-aminohappo-dipeptidien amideja

5 Keksinnön kohteena ovat uudet L-aspartyyli-D-amino-
happodipeptidiamidit, jotka ovat L-aspartyyli-D-alaniinin,
L-aspartyyli-D-2-aminovoihapon tai L-aspartyyli-D-valiinin
amideja ja jotka ovat erityisen käyttökelpoisia voimakkaiden
makeutusominaisuuksiensa takia, sekä niitä sisältävät
syötäväksi kelpaavat koostumukset.

10 US-patentissa 3 492 131 on todettu L-aspartyyli-L-
fenyylialaniinin tiettyjen alempialkyyliesterien olevan
jopa 200 kertaa sakkaroosia makeampia ja olevan oleellises-
ti vailla katkeria makuvivahteita, jotka ovat olleet aikai-
sempien keinotekkoisten makeutusaineiden, kuten sakkariinin,
15 haittapuolia. Näiden yhdisteiden stabiilisuuden todettiin
myöhemmin olevan vain rajoitettua vesipitoisissa seoksissa,
johtuen diketopiperatsiinin muodostumisesta erityisesti
neutraaleissa-happamissa pH-olosuhteissa, jotka ovat val-
litsevia useimmissa elintarvikeseoksissa.

20 Mazur ym. ovat julkaisussa J. Med. Chem. 16 (1973)
1284 esittäneet, että L-aspartyyli-D-alaniinin alempial-
kyyliesterien ja niiden eräiden homologien, erityisesti
L-aspartyyli-D-alaniini-isopropyyliesterin makeutustehot
ovat jopa 125-kertaisia sakkaroosiin verrattuna.

25 Sukehiro ym. ovat julkaisussa Seikatsu Kagaku, 11
(1977) 9-16; Chem. Abstr. 87 (1977) 168407h esittäneet
eräitä L-aspartyyli-D-alaniinin amideja, joiden kaava on

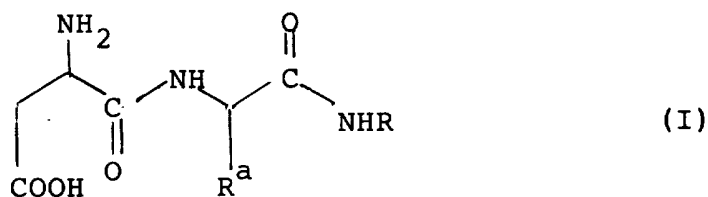


jossa R^1 on metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, sekundäärinen butyyli, sykloheksyyli tai glysiinin, D-alaniinin tai L-alaniinin metyyliesterien hiilitähde. Tehokkaimpia olivat yhdisteet, joissa R^1 on jokin
5 edellä mainituista butyyliryhmistä tai sykloheksyyli, jotka ovat vastaavasti 100-125 ja 100 kertaa sakkaroosia makeampia. Koska n-butyliamidin todettiin olevan 125 kertaa sakkaroosia makeampia ja isobutyli- ja sekundääriset butyliamidit ovat 100 kertaa sakkaroosia makeampia, pääteltiin,
10 että näiden amidien tehoon vaikuttaa pääasiallisesti alkyyli-ryhmän R^1 hiiliatomien lukumäärä, ja että alkyyli-ryhmän rakenteellisella isomerismilla on vähän vaikutusta makeutustehoon.

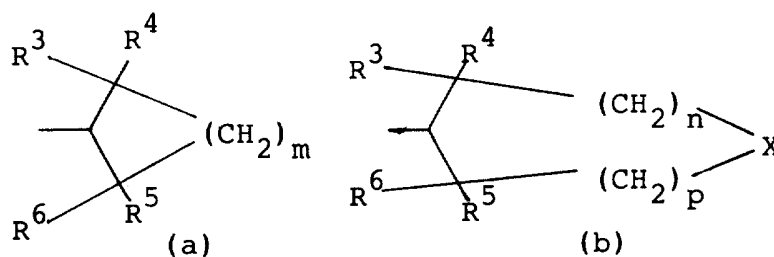
Nyt on yllättäen todettu, että ei ainoastaan amidi-
15 substituentin koolla ole ratkaisevaa vaikutusta L-aspartyyli-D-alaniiniamidien korkeaan makeusasteeseen, vaan päinvastoin, ratkaiseva merkitys on amidi-substituentin R täsmällisellä avaruudellisella sijoittumisella. On todettu, että tietyillä L-aspartyyli-D-alaniini-amideilla, joiden
20 α -hiiliatomissa (hiiliatomi, jossa on amidi-tyyppi-atomi) on sivuketju ja sivuketju myös toisessa tai molemmissa β - ja β' -hiiliatomeissa, on merkittäviä etuja.

Täten tämä keksintö kohdistuu tiettyihin uusiin sivuketjuisiin L-aspartyyli-D-alaniinin ja tiettyjen muiden
25 L-aspartyyli-D- α -alkyyli- α -aminohappo-dipeptidien amideihin, joilla on yllättävän suuri makeutusteho ja joilla ei ole la ei toivottuja makuvivahteita tavanomaisina käyttömäärinä. Myös niiden stabilisuuden on todettu olevan yllättävän hyvä sekä kiinteässä muodossa että vesiseoksissa useimpien
30 elintarvikeseosten ominaisella pH-alueella korkeammissakin lämpötiloissa, joita käytetään leivottaessa ja tavanomaisessa elintarvikkeiden valmistuskäsittelyssä.

Keksinnön kohteena ovat siten uudet L-aspartyyli-D-aminohappodipeptidiamidit, joilla on kaava I

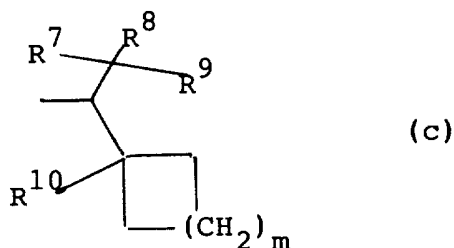


ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät kationi- ja happo-additiosuolat. Näille uusille yhdisteille on tunnusomais-
ta, että kaavassa I R^a on metyyli, etyyli tai isopropyli;
ja R on fenkyli; di-isopropylikarbinyli; d-metyyli-t-
butylikarbinyli; d-etyyli-t-butylikarbinyli; di-t-bu-
tylikarbinyli; disyklopropylikarbinyli; dimetylikar-
binyli; metyyli-isobutylikarbinyli; isopropyli-t-bu-
tylikarbinyli; 2-metyylitio-2,4-dimetyylipentan-3-yyli;
ryhmä, jolla on kaava (a) tai (b)



joissa ainakin yksi ryhmistä R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 on alkyyli,
jossa on 1-4 hiiliatomia ja muut ovat vetyjä tai alkyyle-
jä, joissa on 1-4 hiiliatomia; X on O, S tai SO_2 ; m on 0,
1, 2 tai 3; n ja p on kumpikin 0 tai 1; ja ryhmien R^3 , R^4 ,
 R^5 ja R^6 hiiliatomien summa ei ole suurempi kuin 6, ja kun
sekä R^3 että R^4 tai R^5 ja R^6 ovat alkyylejä, ne ovat metyy-
lejä;

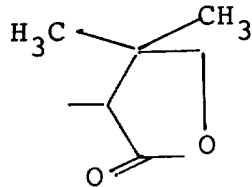
ryhmä, jolla on kaava (c)



jossa R^7 , R^8 ja R^9 merkitsevät kukin vetyä tai alkyyliä,
jossa on 1-4 hiiliatomia, ja ryhmien R^7 , R^8 ja R^9 hiili-

atomien summa ei ole suurempi kuin 6, R^{10} on vety tai alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, ja m on 0-2; ryhmä, jonka kaava on (d)

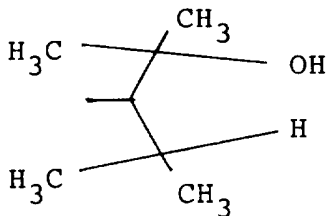
5



(d)

10

tai ryhmä, jonka kaava on (e)



(e)

15

Ensisijaisia makeutusaineita ovat kaavan (I) mukaiset dipeptidi-amidit, joissa aspartyyliaminohappo-dipeptidi-ryhmä on L-aspartiinihapon ja D-aminohapon, $R^aCH(NH_2)COOH$, johdannainen. Keksinnön piiriin sisällytetään myös seokset, jotka sisältävät ensisijaisimpia kaavan (I) mukaisia L-aspartyyli-D-aminohappoamideja, joissa toinen tai molemmat aspartyyli- tai toisesta aminohapporyhmästä (so. alaniini-2-aminovoihappo- tai valiiniryhmästä) on raseeminen, kuten esim.

25

DL-aspartyyli-D-alaniini-amidit,
DL-aspartyyli-DL-alaniini-amidit,
L-aspartyyli-DL-alaniini-amidit,
L-aspartyyli-DL-valiini-amidit ja
DL-aspartyyli-DL-2-aminobutyryyli-amidit.

30

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa aspartyyli-ryhmä on pelkästään D-konfiguraation mukainen tai toinen aminohapporyhmä on pelkästään L-konfiguraation mukainen, makeus on vähäinen tai makeutta ei ole lainkaan.

Erityisen ensisijaisen kaavan (I) mukaisten L-aspartyyli-D-aminohappo-amidien ryhmän muodostavat yhdisteet, joissa R on di-isopropyylikarbinyyli, d-metyyli-t-butyylis-karbinyyli tai di-t-butyylis-karbinyyli.

5 Toisen erityisen ensisijaisen kaavan (I) mukaisten L-aspartyyli-D-aminohappo-amidien ryhmän muodostavat yhdisteet, joissa R on disyklopropyylikarbinyyli tai ryhmä, jolla on kaava (a), (b), (c), (d) tai (e), joissa R^3-R^{10} X, m, n ja p ovat edellä määriteltäviä; ja vielä erityisen
10 ensisijaisempia ovan kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R:llä on jokin juuri edellä esitetyn vastineri-ryhmän neljästä ensimmäisestä merkityksestä.

Erityisen ensisijaisia kaavan (I) mukaisia amideja ovat L-aspartyyli-D-alaniini-amidit, so. yhdisteet, joissa
15 R^a on metyyli.

Erityisen arvokkaisiin makeuttaviin aineisiin sisältyvät yhdisteet, joissa R^a on metyyli ja R on:

di-t-butyylis-karbinyyli,
2,2,6-trimetyylisykloheksyyli,
20 2-t-butyylisykloheksyyli,
2-isopropyylisykloheksyyli,
2,6-dimetyylisykloheksyyli,
2,5-dimetyylisyklopentyyli,
2-isopropyylisyklopentyyli,
25 2,2,5,5-tetrametyylisyklopentyyli,
2,2,4,4-tetrametyylitetrahydrotiofen-3-yyli,
t-butyylisyklopropyylikarbinyyli,
disyklopropyylikarbinyyli,
2,2,4,4-tetrametyylitioetan-3-yyli tai
30 2,2,4,4-tetrametyyli-1,1-dioksotioetan-3-yyli, ja

kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^a on etyyli ja R on 2,2,4,4-tetrametyyli-1,1-dioksotioetan-3-yyli, joista jokainen on ainakin 400 kertaa makeampi kuin sakkaroosi.

5 Ensisijaisempia ovat erityisesti kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^a on metyyli ja R on:

2,2,5,5-tetrametyylisyklopentyyli,

2,2,4,4-tetrametyylitetrahydrotiofen-3-yyli,

t-butyylisyklopropyylikarbinyyli,

10 disyklopropyylikarbinyyli,

2,2,4,4-tetrametyylitiotan-3-yyli,

2,2,4,4-tetrametyyli-1,1-dioksotioetan-3-yyli, ja

kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^a on etyyli ja R on 2,2,4,4-tetrametyyli-1,1-dioksotioetan-3-yyli. Jokaisen

15 jälkimmäisen L-aspartyyli-D-aminohappo-dipeptidi-amidiryhmän jäsenen makeutusteho on noin 500-2000 kertaa suurempi kuin sakkaroosin.

Keksintö koskee myös seoksia syötäväksi kelpaavien aineiden makeuttamiseksi, jotka seokset sisältävät makeuttavan määrän kaavan (I) mukaista yhdistettä ja toksitonta kantajaa. Ensisijaisimpia seoksia ovat erityisesti seokset, jotka sisältävät L-aspartyyli-D-alaniini-N-(disyklopropyylikarbinyyli)amidia, L-aspartyyli-D-alaniini-N-(2,2,4,4-tetrametyylitioetan-3-yyli)amidia, viimeksi

20 mainitun 1,1-diokso-johdannaista.

25 Erityisesti keksintö koskee syötäväksi kelpaavien aineiden makeuttamiseen tarkoitettuja seoksia, jotka sisältävät makeuttavan määrän kaavan (I) mukaisen yhdisteen ja sakkariinin tai sen fysiologisesti hyväksyttävän suolan seosta.

30

Erityisen ensisijaisia sellaisia seoksia ovat seokset, joiden kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä R^a on metyyli ja R on disyklopropyylikarbinyyli, 2,2,4,4-tetrametyyli-tioetan-3-yyli tai 2,2,4,4-tetrametyyli-1,1-dioksotioetan-3-yyli. Ensisijaisimpia ovat erityisesti L-aspartyyli-D-alaniini-N-(disyklopropyylikarbinyyli)amidin ja mainitun sakkariinin seokset, erityisesti seokset, joissa mainittua yhdistettä ja mainittua sakkariinia on läsnä painosuhteessa 1:1 - 1:9.

Sakkariinin fysiologisesti hyväksyttävillä suoloilla tarkoitetaan sakkariinin suoloja fysiologisesti hyväksyttävien kationien kanssa, kuten esim. natrium-, kalium-, kalsium- tai ammoniumsuoloja.

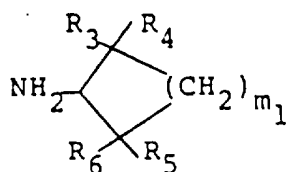
Keksinnön yhdisteiden fysiologisesti hyväksyttävillä kationionisuoloilla tarkoitetaan suoloja, jotka on muodostettu neutraloimalla kaavan (I) mukaisten yhdisteiden vapaa karboksyylihapporyhmä fysiologisesti hyväksyttävien metallien emäksillä, ammoniakilla ja amiineilla. Esimerkkejä sellaisista metalleista ovat natrium, kalium, kalsium ja magnesium. Esimerkkejä sellaisista amiineista ovat N-metyyliglukamiini ja etanoliamiini.

Termillä fysiologisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat, tarkoitetaan niitä suoloja, jotka on muodostettu kaavan (I) mukaisen yhdisteen vapaan aminoryhmän ja fysiologisesti hyväksyttävän hapon kesken. Esimerkkejä sellaisista hapoista ovat etikkahappo, bentsoehappo, bromivetyhappo, kloorivetyhappo, sitruunahappo, fumaarihappo, glukonihappo, maitohappo, maleiinihappo, maliinihappo, typpihappo, fosforihappo, sokerihappo, meripihkahappo ja viinihappo.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistuksessa voidaan käyttää uusia välituoteamiineja, joilla on kaava (f), (g) tai (h)



jossa R^b on d-etyyli-t-butyyliekarbinyyli, syklopropyyli-t-butyyliekarbinyyli tai syklopentyyli-t-butyyliekarbinyyli;



(g)

5

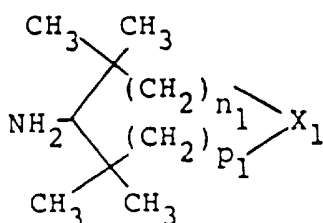
jossa m_1 on 1, 2 tai 3 ja

kun m_1 on 1: R_3 - R_6 on kukin metyyli,

kun m_1 on 2: R_3 on metyyli, etyyli tai isopropyyli ja R_4 - R_6 on kukin vety ja

10 kun m_1 on 3: R_3 on t-butyli ja R_4 - R_6 on kukin vety;

15



(h)

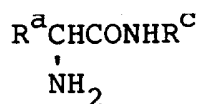
20

jossa, kun n_1 on nolla ja p_1 on 1, X_1 on O, S tai SO_2 ja

kun n_1 ja p_1 on kumpikin nolla, X_1 on S tai SO_2 ,

25

Muita arvokkaita uusia väliyhdisteitä, jotka ovat käyttökelpoisia kaavan I mukaisia yhdisteitä valmistettaessa, ovat D-aminohappoamidit, joilla on kaava

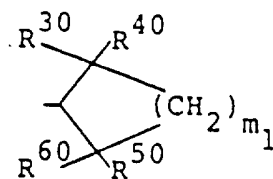


30

jossa

R^a on aikaisemmin määriteltä ja R^c on fenyyli, di-isopropyylikarbinyyli, d-metyyli-t-butylikarbinyyli, d-etyyli-t-

35 butyylikarbinyyli, di-t-butylikarbinyyli, syklopropyyli-t-butylikarbinyyli, syklopentyyli-t-butylikarbinyyli, di-syklopropyylikarbinyyli,



5

jossa m_1 on 1, 2 tai 3 ja

kun m_1 on 1: R^{30} , R^{50} ja R^{60} on kukin metyyli,

kun m_1 on 2: R^{30} on metyyli, etyyli tai isopropyyli ja R^{40} ,

10 R^{50} ja R^{60} on kukin vety tai R^{30} ja R^{50} on kumpikin metyyli ja R^{40} ja R^{60} on kumpikin vety,

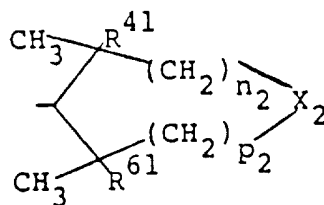
ja kun m on 3:

(a) R^{30} on isopropyyli tai t-butyli, R^{40} , R^{50} ja R^{60} on kukin vety,

15 (b) R^{30} on etyyli, R^{50} on metyyli, R^{40} ja R^{60} on kumpikin vety tai

(c) R^{30} ja R^{40} on kumpikin metyyli ja R^{50} ja R^{60} on kumpikin vety tai metyyli, ja

20



25

jossa, kun n_2 ja p_2 on kumpikin 0: R^{41} ja R^{61} on kumpikin metyyli ja X_2 on S tai SO_2 ,

kun n_2 on 0 ja p_2 on 1: R^{41} ja R^{61} on kumpikin metyyli ja

30 X_2 on O, S tai SO_2 , ja

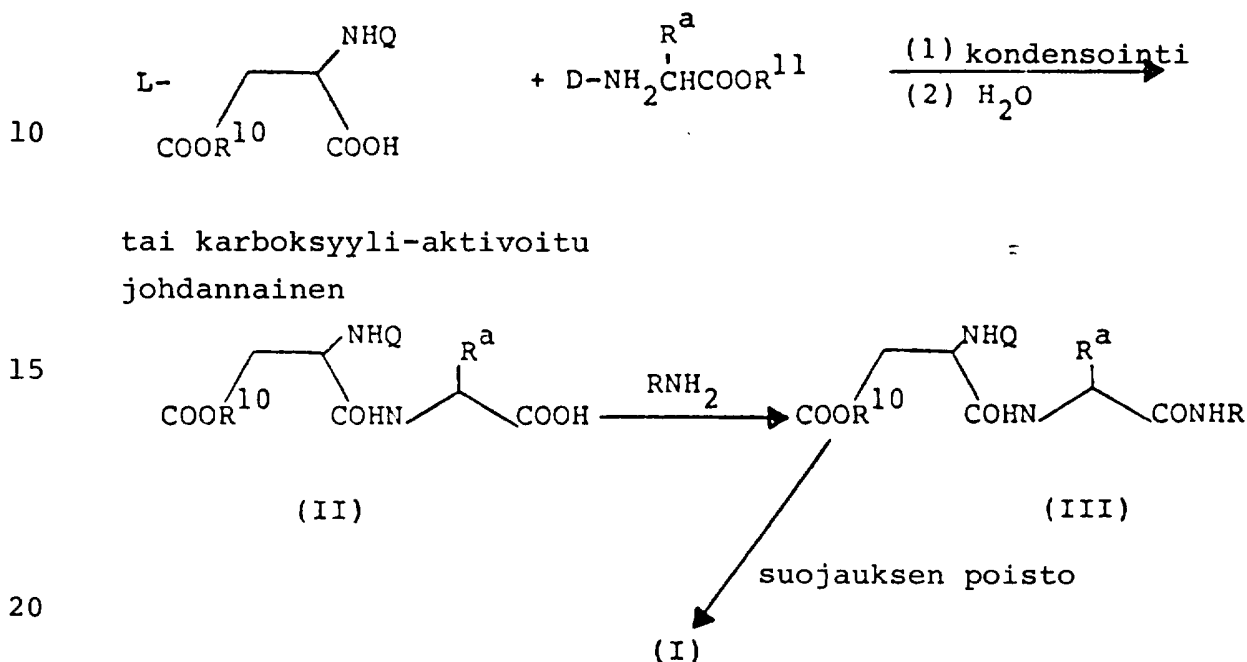
kun n_2 on 1 ja p_2 on 1: R^{41} ja R^{61} on kumpikin vety ja X_2 on S tai SO_2 .

Tässä käytettynä loppuliite "karbinyyli" tarkoittaa ryhmää $-CH-$. Täten, esimerkiksi di-isopropylikarbinyyli on

35 ryhmä $(i-C_3H_7)_2-CH-$ ja disyklopropylikarbinyyliamiini on $(\Delta)_2CHNH_2$.

Uusia kaavan (I) mukaisia dipeptidi-amideja valmistetaan mukavasti menetelmin, jotka soveltuvat aminohappojen kytkentään. Ensisijainen menetelmä kaavan (I) mukaisten dipeptidiamidien valmistamiseksi on esitetty seuraavassa:

5



Edellä esitetyissä L-aspartiinihappo-johdannaisissa Q on

25 jokin hyvin tunnetuista aminosuojaryhmistä, jotka voidaan poistaa selektiivisesti, kuten ryhmät, joita on selostanut Boissonnas, *Advances in Organic Chem.* 3 (1963) 159-190.

Erityisen ensisijaisia aminosuojaryhmiä ovat bentsyylioksi-karbonyyli ja tert-butylioksikarbonyyli. R^{10} on lähinnä

30 alkyyli-ryhmä, jossa on yksi-neljä hiiliatomia tai bentsyyli. Käytettävä D-alaniini, D-2-aminovoihappo tai D-valiini voivat olla vapaana aminohappona, jossa R^{11} on

vety, mutta lähinnä se on karboksyyli-suojattu johdannainen, jossa R^{11} voi olla esteriryhmän tähde, kuten metyyli tai

35 etyyli, mutta lähinnä se on silyyli-ryhmä, kuten trialkyyli-silyyli, jossa on 3-12 hiiliatomia. Taloudellisista ja tehokkuussyistä erityisen ensisijainen sellainen ryhmä on trimetyylisilyyli.

Edellä esitetyn reaktiosarjan ensimmäisessä vaiheessa di-suojattu L-aspartiinihappo kondensoidaan sopivan D-aminohapon tai karboksi-suojatun johdannaisen kanssa, jolloin saadaan kaavan (II) mukaista di-suojattua dipeptidiä. Vaik-
5 kakin tämä vaihe voidaan suorittaa di-suojattua aspartiinihappoa käyttäen kondensointiaineiden, kuten esimerkiksi di-sykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa, on suositeltavampaa käyttää di-suojatun aspartiinihapon α -karboksyyli-akti-
10 voituja johdannaista. Ensisijaisia sellaisia karboksyyli-aktivoituja johdannaista ovat kloridi, bromidi, anhydridi tai seka-anhydridi. Tehokkuussyistä erityisen ensisijaisia ovat edellä mainittujen di-suojattujen L-aspartiinihappojen seka-anhydridit kloorikarbonihapon esterien kanssa, erityisesti alkyyliesterien kanssa, joiden mainituksa alkyylissä on
15 yksi-neljä hiiliatomia. Ensisijaisimpia seka-anhydridejä ovat anhydridit, jotka on valmistettu kloorikarbonihapon metyyli- ja etyyliestereistä, taloudellisista syistä joh-
tuen.

Erityisen ensisijaisessa kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmässä β -bentsyyli-N-bentsyylioksi-
20 karbonyyli-L-aspartiinihapon annetaan reagoida alan tunnetuin menetelmin etyylikloorikarbonaatin kanssa, jolloin muodostuu vastaavaa seka-anhydridiä. D-aminohappo,
 $R^aCH(NH_2)COOH$, jota on saatu kaupan olevista lähteistä
25 tai hajottamalla raseemista aminohappoa tunnetuin menetelmin [ks. esim. Yamada ym., J. Org. Chem., 38, 4408 (1973)], muutetaan erillisessä astiassa trimetyylisilyyliesteriksi saattamalla aminohappo kosketuksiin ekvimoolimäärän kanssa trimetyylisilyylikloridia reaktion suhteen neutraalin or-
30 gaanisen liuottimen läsnäollessa. Tähän tarkoitukseen sopivia liuottimia ovat esimerkiksi pyridiini, dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi; erityisen ensisijainen on dimetyyliformamidi.

Tyypillisessä tämän menetelmän mukaisessa reaktiossa
35 D-aminohapon, esim. D-alaniinin, joka on liuotettuna dimetyyliformamidiin ja ekvimolaarisen trimetyylikloorisilani-määrän lisäys tapahtuu huoneen lämpötilassa. β -bentsyyli-

- N-bentsyylioksidikarbonyyli-L-aspartiinihappo ja mooleina ylimäärin käytettävä happoa sitova aine, lähinnä trietyyliamiini, liuotetaan erillisessä pullossa dimetyyliformamidin ja tetrahydrofuraanin seokseen ja huoneen lämpötilassa tai sitä alemmassa lämpötilassa, lähinnä noin $-25 - +25^{\circ}\text{C}$:ssa ja erityisesti noin $-10 - 0^{\circ}\text{C}$:ssa lisätään ekvimoolimäärä etyylikloorikarbonaattia, jolloin muodostuu seka-anhydridiä. Tähän lisätään esim. D-alaniinitrimetyylisilyyliesterin liuos, lämpötilan ollessa lähinnä samoissa rajoissa. Reaktio on tavallisesti päättynyt 1-2 tunnin kuluessa, minkä jälkeen reaktioseos kaadetaan veteen tai vesipitoiseen happoon, esimerkiksi suolahappoon ja kaavan (II) mukainen tuote uutetaan veden kanssa sekoittumattomalla liuottimella, tyyppillisinä esimerkkeinä kloroformi, metyleenikloridi tai etyylietteri, ja eristetään yleisin menetelmin. Di-suojattu dipeptidi (II) on tavallisesti riittävän puhdata käytettäväksi seuraavassa vaiheessa, mutta voidaan puhdistaa haluttaessa edelleen, esimerkiksi kromatografoimalla kolonnissa.
- 20 Tämän menetelmän toisessa vaiheessa di-suojatun dipeptidin (II) annetaan reagoida ekvimoolimäärän kanssa kaavan RNH_2 mukaista primääristä amiinia, jolloin saadaan vastaavaa kaavan (III) mukaista di-suojattua dipeptidi-amidiväliyhdistettä, jossa R^a , R, R^{10} ja Q ovat aikaisemmin
- 25 määritellyjä.
- Kuten ensimmäisessä vaiheessakin, tällöin voidaan käyttää menestyksellisesti reagenssin (II) karboksyylihappomuotoa, kun käytetään kondensointiaineita, esimerkiksi di-sykloheksyylikarbodi-imidiä, jolloin saadaan kaavan (II) mukaisia väliyhdisteitä. Suositeltavaa on kuitenkin, että kaavan (II) mukainen yhdiste muutetaan karboksyyli-aktivoiksi johdannaiseksi, esimerkiksi kloridiksi, bromidiksi tai seka-anhydridiksi viimeksi mainitun ollessa ensisijainen. Täten seka-anhydridiä valmistetaan käyttämällä erityisen ensisijaisesti kaavan (II) mukaista yhdistettä, jossa
- 35 R^{10} on bentsyyli ja Q on bentsyylioksidikarbonyyli. Kuten edelläkin, ensisijaisia anhydridejä ovat anhydridit, joita

on saatu kloorikarbonihapon estereistä ja erityisen ensisijaisia ovat niiden metyyli- tai etyyliesterit. Yhdisteen (II) seka-anhydridejä valmistetaan käyttämällä reagensseja ja olosuhteita, joita on selostettu edellä tämän reaktiosarjan ensimmäisen vaiheen osalta. Tyypillisessä reaktiossa kaavan (II) mukaista yhdistettä ja trietyyliamiinia yhdistetään suunnilleen ekvimoolimäärin reaktion suhteen neutraalissa orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, seos jäädytetään noin -10°C :seen ja lisätään etyylikloorikarbonaattia, jolloin saadaan seka-anhydridiä. Tähän lisätään sitten ekvimoolimäärä kaavan RNH_2 mukaista amiinia tai sen liuosta, esimerkiksi samassa reaktion suhteen neutraalissa liuottimessa ja lämpötilan ollessa rajoissa noin $-50 - +25^{\circ}\text{C}$ ja lähinnä välillä $-35 - -5^{\circ}\text{C}$. Amiinin lisäyksen päätyttyä reaktioseoksen annetaan lämmetä suunnilleen huoneen lämpötilaan ja pidetään tässä lämpötilassa, kunnes reaktio on pääasiallisesti päättynyt, tavallisesti noin 1-20 tuntia. Sen jälkeen haluttu kaavan (II) mukainen väliyhdiste eristetään ja puhdistetaan, mikäli halutaan, samoin menetelmin kuin edellä on selostettu yhdisteen (II) osalta.

Tämän menetelmän viimeisessä vaiheessa poistetaan karboksyyli-suojaryhmä, R^{10} ja amino-suojaryhmä, Q, jolloin saadaan haluttuja kaavan (I) mukaisia makeutusaineita.

Suojaavien ryhmien poistamiseksi kaavan (III) mukaisesta dipeptidi-amidista valittava menetelmä riippuu useista alan asiantuntijoille ilmeisen selvistä tekijöistä. Kaksi merkittävää tekijää tällaisen valinnan suorittamisen yhteydessä on suojaavien ryhmien R^{10} ja Q luonne ja amidisubstituentin R luonne. Esimerkiksi, kun R^{10} ja Q ovat, vastaavasti, erityisen ensisijaisia ryhmiä, bentsyyli ja bentsyylioksikarbonyyli eikä R:ssä ole rikkiä, ensisijaisena menetelmänä mainittujen suojaryhmien poistamiseksi on yleensä hydrogenolyysi. Kuitenkin, kun R^{10} on bentsyyli tai edellä määriteltä alkyyli ja Q on tert-butylioksikarbonyyli ja R:llä on mikä tahansa edellä mainituista

merkityksistä, yleensä on suositeltavaa poistaa suojaryh-
mät hydrolysoimalla. Hydrolyysin ja hydrogenolyysin yhdis-
telmä on suotava sellaisissa tapauksissa, jolloin R^{10} on
alkyyli, Q on bentsyylioksidikarbonyyli eikä R:ssä ole rik-
5 kiä.

Kun suojaavien ryhmien poistamiseksi kaavan (III)
mukaisesta väliyhdisteestä valitaan hydrogenolyysi, on suo-
sitteltavaa, että reaktio suoritetaan katalyyttisen jalome-
talli-katalyyttimäärän läsnäollessa, palladiumin ollessa
10 erityisen ensisijainen ja reaktion suhteen neutraalin liuot-
timen läsnäollessa. Esimerkkejä sellaisista liuottimista
ovat pienimolekyylliset alkanolit, kuten metanoli, etanoli,
isopropanoli ja n-butanoli; eetterit, kuten tetrahydrofu-
raani, etyylietteri, 1,2-dimetoksietaani ja dietyleenii-
15 glykoli-dimetyylieetteri; esterit, kuten etyyliasetaatti,
metyylipropionaatti ja dimetyylisukkinaatti; ja dimetyyli-
formamidi. Erityisen ensisijaisia sellaisia liuottimia ovat
metanoli ja etanoli taloudellisuutensa ja tehokkuutensa
vuoksi. Vaikkakin hydrogenolyysi voidaan suorittaa menes-
20 tyksellisesti korkeammissa paineissa ja lämpötiloissa, ta-
loudellisuuden ja mukavuuden kannalta noin 1-10 ilmakehän
paineita ja huoneen lämpötilaa pidetään ensisijaisina. Läm-
pötilan ja paineen ollessa ensisijaiset, reaktio on yleen-
sä tapahtunut loppuun noin 30 minuutin - noin kuuden tun-
25 nin kuluessa, minkä jälkeen katalyytti poistetaan, tyypil-
lisesti suodattamalla, liuotin haihdutetaan pois ja saatu
tuote puhdistetaan, haluttaessa, normaalein menetelmin,
esimerkiksi kiteyttämällä uudelleen tai kromatografoimal-
la kolonnissa.

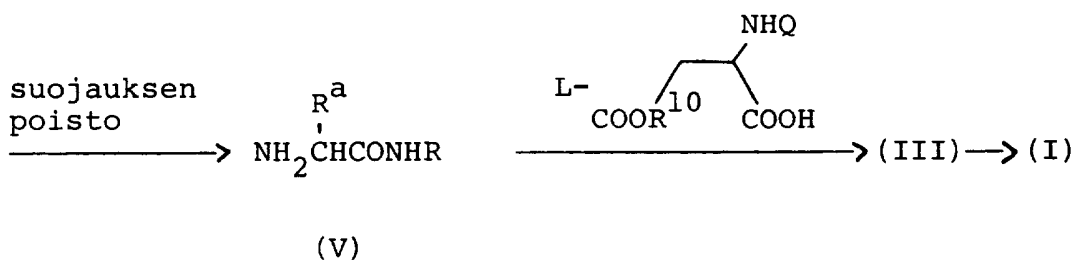
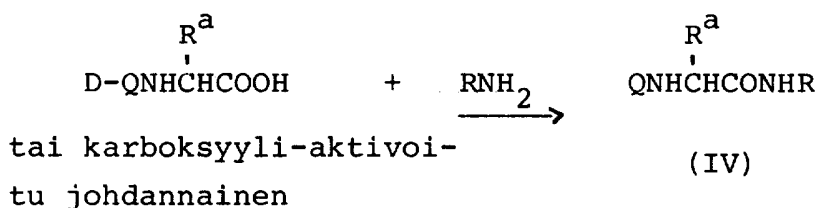
30 Kun toisen tai molempien suojaryhmien R^{10} ja Q pois-
tamiseksi valitaan hydrolysointi, jonkinlaisella menestyk-
sellä voidaan käyttää mitä tahansa hyvin tunnetuista mene-
telmistä, joita käyttäen suoritetaan esterien alkalinen
hydrolyysi tai hapan hydrolyysi tai näiden kaltaista mene-
35 telmää. Kuitenkin, kun on poistettava hydrolysoimalla suo-
jaryhmät R^{10} , alkalinen hydrolyysi on ensisijainen ja eri-
tyisen ensisijaisina olosuhteina on pidettävä ainakin ekvi-

valenttisen vahvan emäsmäärän käyttöä, esimerkiksi natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin käyttöä veden ja pienimolekyyllisen alkanolin, erityisesti metanolin tai etanolin läsnäollessa, huoneen lämpötilassa tai suunnilleen huoneen lämpötilassa. Näissä ensisijaisissa olosuhteissa R^{10} -ryhmän hydrolyyttinen poisto on tavallisesti päättynyt muutamassa tunnissa tai lyhyemmässä ajassa.

Kun amino-suojaryhmä Q on tert-butyylisikarbonsäure, sen poistamiseen on suositeltavaa käyttää hapanta hydrolyysiä. Erityisen suotavaa on laimean suolahapon vesiliuoksen käyttö metanolin tai etanolin läsnäollessa ja seoksen lämmittäminen kiehumislämpötilassa. Näissä olosuhteissa hydrolyysi on tavallisesti tapahtunut loppuun muutamassa tunnissa tai lyhyemmässä ajassa.

Kaavan (I) mukaisten tuotteiden eristämiseksi, millä tahansa edellä esitetyillä hydrolyysimenetelmillä tapahtuneen suojaryhmien poistamisen jälkeen, käytetään alan tunnettuja yleisiä menetelmiä. Esimerkiksi happaman hydrolyysin jälkeen reaktioseos haihdutetaan liuottimen poistamiseksi kuiviin, vesipitoinen jäännös pestään veden kanssa sekoittumattomalla polaarittomalla liuottimella, esimerkiksi etyylietterillä tai kloroformilla, minkä jälkeen vesikerros tehdään alkaliseksi ja tuote uutetaan veden kanssa sekoittumattomalla liuottimella, kuten esimerkiksi etyyliasetaatilla ja tuote saadaan talteen haihduttamalla liuotin pois. Haluttaessa tuotetta voidaan puhdistaa edelleen, esimerkiksi kiteyttämällä uudelleen tai kromatografoimalla kolonnissa. Kun alkalista hydrolyysiä suojaryhmän R^{10} poistamiseksi seuraa hydrogenolyysi aminosuojaryhmän Q poistamiseksi, on suotavaa, että alkalisisä hydrolyysissä saatu reaktioseos neutraloidaan lisäämällä happoa, esimerkiksi suolahappoa ja neutraloitu reaktioseos hydrogenolysoidaan edellä selostetulla tavalla.

Toinen ensisijainen menetelmä tämän keksinnön kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on esitetty alla.



R^a , R, R^{10} ja Q ovat edellä määriteltäviä.

Amino-suojatun D-aminohapon tai sen karboksyyli-aktivoitun johdannaisen annetaan reagoida ekvimoolimäärän kanssa amiinia RNH_2 käyttämällä menetelmiä ja olosuhteita, joita on edellä selostettu väliyhdisteiden (II) ja (III) valmistamiseksi, jolloin saadaan kaavan (IV) mukaista aminosuojattua D-aminohappoamidia. Suojaryhmä Q poistetaan hydrogenolysoimalla tai hydrolysoimalla edellä selostetulla tavalla ja saatu vapaa aminoamidi (V) kondensoidaan di-suojatun L-aspartiinihappo-johdannaisen tai sen karboksyyliaktivoitun johdannaisen kanssa, kuten edellä on selostettu valmistettaessa kaavan (II) mukaisia väliyhdisteitä, jolloin saadaan di-suojattua kaavan (III) mukaista dipeptidiamidia, josta saadaan edellä selostetulla tavalla haluttua kaavan (I) mukaista makeutusainetta.

Tämän menetelmän eräässä muunnelmassa kaavan (IV) mukainen väliyhdiste, jonka R:ssä on syklinen tai asyklinen sulfidi-ryhmä (-S-), voidaan hapettaa vastaavaksi sulfoksidiksi tai sulfoniksi ennen sen muuttamista väliyhdisteeksi (V) ja sen jälkeen tapahtuvin edellä selostetuvin reaktioin, jolloin saadaan kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R on sulfoksidi tai sulfoni.

Kolmannessa ensisijaisessa menetelmässä keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi edellä selostetun kaavan (V) mukaisen D-aminohappo-amidin annetaan reagoida

L-aspartiinihappo-N-tiokarboksianhydridin kanssa, jolloin saadaan suoraan kaavan (I) mukaisia yhdisteitä. Tätä menetelmää suoritettaessa väliyhdiste (V) saatetaan sopivassa liuottimessa kosketuksiin ekvimoolimäärän kanssa L-aspartiinihappo-N-tiokarboksianhydridiä lievästi alkalisis-
5 pH-olosuhteissa lämpötilan ollessa välillä noin $-25 - +10^{\circ}\text{C}$, jolloin saadaan kaavan (I) mukaista yhdistettä. Tässä reaktiossa tarvittava alkalinen pH saadaan aikaan vahvan emäksen, esimerkiksi natriumhydroksidin tai kaliumkarbonaatin
10 avulla. Tässä reaktiossa käytettäviä sopivia liuottimia ovat liuottimet, jotka liuottavat ainakin osan reagensseissa käytettävissä reaktio-olosuhteissa reagoimatta huomattavassa määrässä kummankaan reagenssin kanssa ja mahdollistavat reaktiossa muodostuneiden tuotteiden eristämisen suhteellisen helposti. Esimerkkeinä sellaisista tässä reaktios-
15 sa käytettävistä liuottimista ovat vesi, tetrahydrofuraani, 1,2-dimetoksietaani, dietyleeniglykoli-dimetyylieetteri, dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi ja niiden yhdistelmät; ensisijaisia liuottimia ovat vesi ja sen seokset tetrahydrofuraanin kanssa. Suositeltava tässä reaktiossa käytettävä alkalinen pH-alue on välillä noin 8-10 ja erityi-
20 sen ensisijainen pH on noin 9. Erityisen ensisijainen lämpötila on välillä noin $-10 - 0^{\circ}\text{C}$.

Edellä mainituissa ensisijaisissa olosuhteissa reaktio on tavallisesti päättynyt 1-2 tunnin kuluessa. Sen
25 jälkeen kaavan (I) mukainen tuote eristetään yleisin menetelmin, esimerkiksi reaktioseoksen pH säädetään tuotteen isoelektristä pH:ta vastaavaksi, tavallisesti välille noin pH 5,0 - 5,6, jolloin kaavan (I) mukainen tuote saostuu,
30 liuottimen pääosa poistetaan haihduttamalla tai suodattamalla ja raakatuote lietetään orgaaniseen liuottimeen, esimerkiksi metanoliin, etanoliin, etyyлиеetteriin, etyyliasetattiin tai niiden seokseen. Sen jälkeen kaavan (I) mukainen tuote eristetään, esimerkiksi suodattamalla. Sitä voi-
35 daan puhdistaa edelleen haluttaessa, esim. kiteyttämällä uudelleen tai kromatografoimalla kolonnissa.

Näiden yhdisteiden makeutusteho määritettiin vertaamalla niiden makeutta sakkaroosin makeuteen. Asiantuntijoista koottu makulautakunta vertasi sopiviin konsentraatiorajoihin laimennettuja kaavan (I) mukaisen yhdisteen vesiliuoksia sakkaroosi-standardiin. Vertailut suoritettiin yleensä 7-9-%:isten sakkaroosivesiliuosten suhteen, so. liuoksiin, joissa sakkaroosia oli 7-9 g 100 ml:ssa vettä. Suuremmilla sakkaroosipitoisuuksilla on selvä suun täyttävä maku, mikä voi vaikuttaa tuloksiin ja pienemmällä sakkaroosipitoisuudella ei ole normaaleja käyttötilanteita vastaavaa merkitystä. Jos esimerkiksi 0,014-%:inen kaavan (I) mukaisen yhdisteen liuos arvostellaan yhtä makeaksi kuin 7-%:inen sakkaroosiliuos, silloin tuon yhdisteen makeutusteho on $7/0,014 = 500 \times$ sakkaroosin makeutusteho. Kaikki makeutustehoarvot, jotka on mainittu tässä keksinnön mukaisten yhdisteiden osalta, määritettiin tällä menetelmällä. Kynnyuskonsentraatioiden kohdalla (so. pienin konsentraatio, jolloin makeus on ensiksi havaittu, joka sakkaroosin osalta on tavallisesti konsentraatiorajoissa 2-3 %) makeutusaineen, kuten keksinnön yhdisteiden, teho on yleensä kaksi kertaa niin suuri kuin konsentraation, joka on havaittu verrattaessa sen makeutta 7-9-%:isiin sakkaroosiliuoksiin.

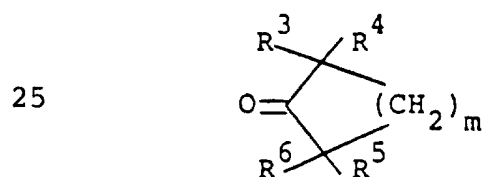
Tarvittavat kaavan RNH_2 mukaiset amiinit, joissa R on aikaisemmin määritelty, ovat joko kaupan olevia tai niitä voidaan saada helposti saatavista lähtöyhdisteistä. Esimerkiksi 2-alkyyli-sykloheksyyliamiineja ja 2,6-dialkyyli-sykloheksyyliamiineja voidaan saada hydraamalla katalyyttisesti vastaavia alkyyli-substituoituja aniliineja. Monia amiineja saadaan pelkistysaminointia käyttäen vastaavista ketoneista käyttämällä erilaisia alalla tunnettuja olosuhteita. Käyttökelpoinen voi esimerkiksi olla pelkistysaminointi hyvin tunnetun Leuckhart-reaktion avulla, käyttämällä pelkistysaineina muurahaishappoa ja formamidia; ks. esimerkiksi artikkelia Organic Reactions, Wiley and Sons, New York, Vol. 5, s. 301, 1949. Vaihtoehtoisesti sopivaa ketonia voidaan aminoida pelkistämällä käyttämällä natrium-

syaaniboorihydridiä ja ammoniumasettaattia, ks. esimerkiksi J. Amer. Chem. Soc., 93, 2897 (1971) tai etanolissa olevan ammoniakkin avulla hydrauskatalyytin, kuten Raney-nikkelin, platinan tai palladiumin läsnäollessa; ks. esimerkiksi

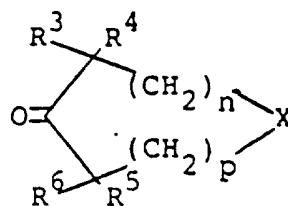
- 5 Organic Reactions, 4, 174 (1948). Monia kaavan RNH_2 mukaisia amiineja saadaan vastaavista ketoneista muodostamalla oksiimi-väliyhdiste, jota muodostetaan antamalla ketonin reagoita hydroksyyliamiinin tai sen suolojen kanssa alalla hyvin tiedossa olevissa olosuhteissa. Oksiimi-väliyhdiste
10 pelkistetään sitten hydraamalla katalyyttisesti tai natriumin avulla pienimolekyyllisen alkanolin läsnäollessa normaalia korkeammassa lämpötilassa. Erityisen ensisijaisessa menetelmässä, joka on erityisen käyttökelpoinen pelkistettäessä rikkipitoisten ketonien oksiimeja, oksiimi pelkistetään
15 etanolissa ja käyttämällä mooleina ylimäärin natriumia, seoksen kiehumislämpötilassa.

Tarvittavat amiinien RNH_2 ketoni-lähtöaineet ovat joko kaupan olevia, jotka ovat alalla tunnettuja tai niitä valmistetaan tunnetuin menetelmin. Esimerkiksi ketoneja,

- 20 jotka ovat kaavojen (VI) ja (VII) mukaisia



(VI)



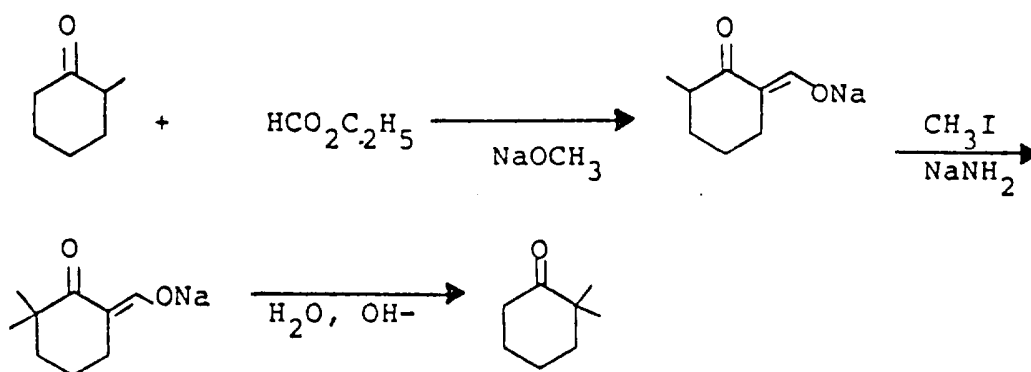
(VII)

- 30 joissa R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, m, n ja p ovat edellä määriteltynä, voidaan saada alkyloimalla vastaavia yhdisteitä, joissa R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 on kukin vety, jolloin saadaan edellä olevan kaavan mukaisia yhdisteitä, joissa yksi-jokainen
35 vastineista R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 on edellä määri-

telty alkyyli. Alkylointi suoritetaan esimerkiksi käyttä-
mällä alkylointiaineita, kuten sopivaa alkyylihaloidia tai
alkyyli-sulfaattia, neutraaleissa tai alkalisisä olosuh-
teissa, jotka on saatu aikaan vahvoilla emäksillä, esimer-
5 keksi natriumhydridillä tai natriumamidilla. Käyttämällä
samaa menetelmää kaavojen (VI) ja (VII) mukaiset yhdisteet,
joissa ainoastaan 1, 2 tai 3 keto-ryhmään nähden α -asemassa
olevaa substituenttia on alkyylejä, voidaan muuttaa saman
kaavan mukaisiksi yhdisteiksi, joissa kaksi-neljä vastineis-
10 ta R^3 , R^4 , R^5 , R^6 on alkyylejä. Kaavojen (VI) ja (VII) mu-
kaisia gem-dialkyyli-yhdisteitä, joissa joko R^3 ja R^4 tai
 R^5 ja R^6 ovat mainittuja alkyylejä, voidaan saada sopivasta
monoalkyyli-yhdisteestä suojaamalla substituoimaton α -asema
ennen alkylointia ja poistamalla sen jälkeen suojaava ryh-
15 mä. Esimerkiksi 2,2-dimetyylisykloheksanonia voidaan saada
kondensoimalla 2-metyylisykloheksanoni etyyli-formiaatin
kanssa natriummetylaatin läsnäollessa ja alkyloimalla saatu
väliyhdiste alla hahmotellulla tavalla.

20

25



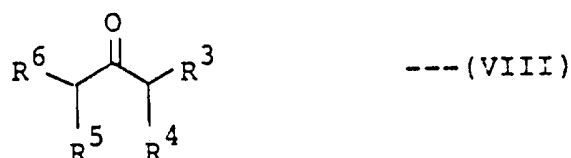
30

Kaavojen (VI) ja (VII) mukaisia ketoneja, joissa toi-
nen tai molemmat vastineista R^3 ja R^5 on propyyli tai bu-
tyyli, voidaan saada kondensoimalla vastaava α -substituoi-
35 maton yhdiste sopivan aldehydin tai ketonin kanssa alkali-
sisä olosuhteissa väliyhdisteeksi α - tai α, α' -alkylideeni-
ketoniksi, joka voidaan sitten hydrata, jolloin saadaan ha-
luttua ketonia.

Tarvittavia syklobutanoneja saadaan menetelmin, joita ovat selostaneet Conia ym., Bull. Soc. chim. France, 726 (1963) ja Conia, Ind. chim. Belge, 31, 981 (1966).

- Vaihtoehtoiseen menetelmään kaavojen (VI) ja (VII) mukaisten ketonien valmistamiseksi sisältyy asyklisen lähtöyhdisteen syklisointi; esimerkiksi käyttämällä hyvin tunnettua dikarboksylaatti-esterien Dieckmann'in syklisointia ja hydrolysoimalla ja dekarboksyloimalla sen jälkeen; ks. esim. Modern Synthetic Reactions, W.A. Benjamin, Menlo Park, Cal., 1972, s. 740. Valmistetut α -ketoesterit, erityisesti sellaiset, joissa ei ole muuta α -substituenttia, voidaan myöskin alkyloida ennen hydrolyysiä ja dekarboksylointia, mikäli niin halutaan. Tätä reaktiota voidaan käyttää myös ketonien (VI) ja (VII) saamiseksi, joissa ei ole substituentteja edellä selostetulla tavalla alkyloitavissa olevan karbonyyliryhmän viereisissä hiiliatomeissa.

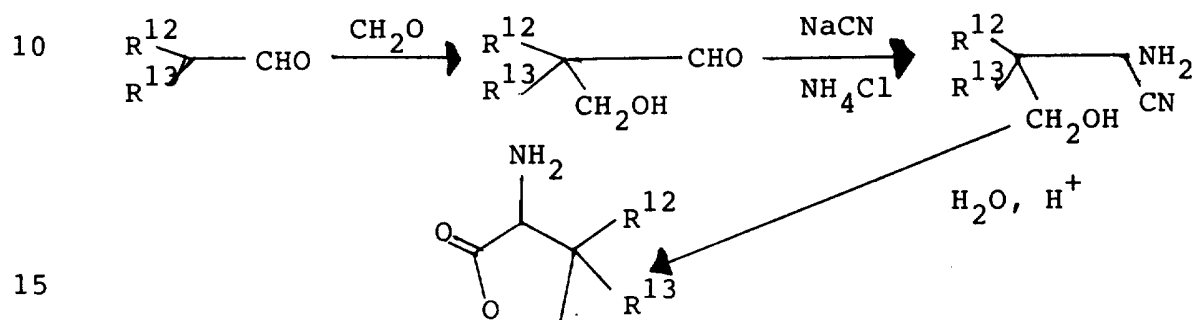
Tiettyjä kaavan (VII) mukaisia ketoneja saadaan myös asyklisistä lähtöyhdisteistä, jotka ovat kaavan (VIII) mukaisten ketonien johdannaisia,



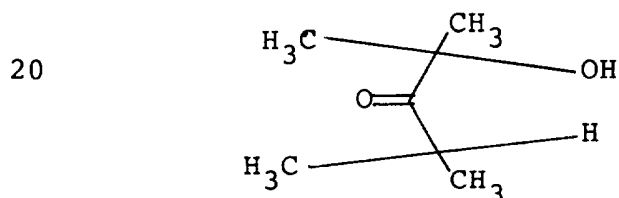
- jossa R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 ovat aikaisemmin määritellyjä. Esimerkiksi nelijäsenisiä kaavan (VII) mukaisia ketoneja, joissa X on O tai S, saadaan bromaamalla yhdistettä (VIII) kahden moolin kanssa bromia ja saatu α, α' -dibromi-yhdiste syklisoidaan esim. natriumhydroksidilla, jolloin saadaan oksietanonia tai rikkivedyllä, jolloin saadaan tioetanonia. Vastaavia viisijäsenisiä rengas-ketoneja (VII) saadaan, kun yhdisteen (VIII) annetaan ensin reagoida formaldehydin kanssa, jolloin saadaan α -hydroksimetyyli-väliyhdistettä, jonka α' -asema bromataan tämän jälkeen ja sitten syklisoidaan natriumhydroksidilla tai rikkivedyllä, jolloin saadaan vastaavia kaavan (VII) mukaisia yhdisteitä, joissa X on O tai vastaavasti S.

Tiettyjä kaavan (VII) mukaisia tetrahydropyran-4-oneja ja tetrahydrotiapyran-4-oneja saadaan lisäämällä vettä tai rikkivetyä sopivasti substituoidun divinyyliketonin joukkoon.

5 Kaavan (XVII) mukaisia amiineja saadaan suoraan esimerkiksi menetelmällä Nagase ym., Chem. Pharm. Bull. 17, 398 (1969), kuten alla on esitetty, jolloin R^{12} ja R^{13} ovat edullisesti metyylejä:

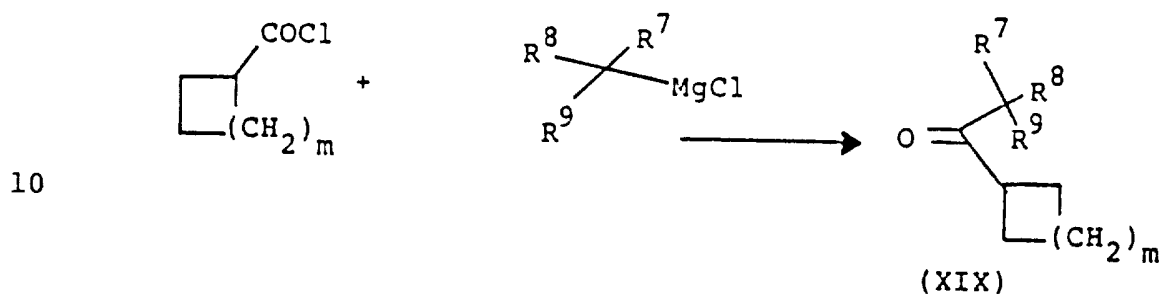
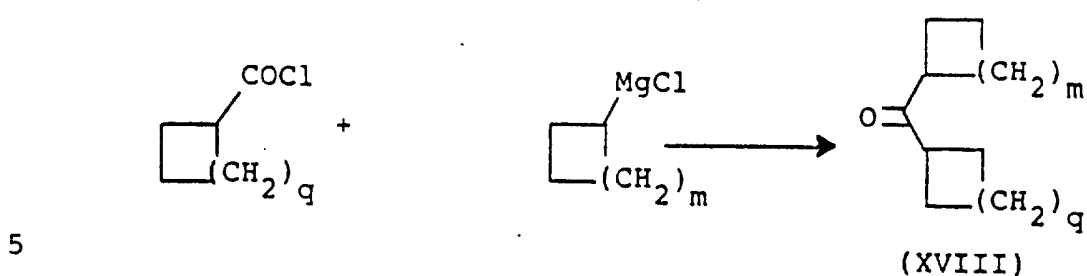


Avoketjuinen α -hydroksiketoni, jolla on kaava

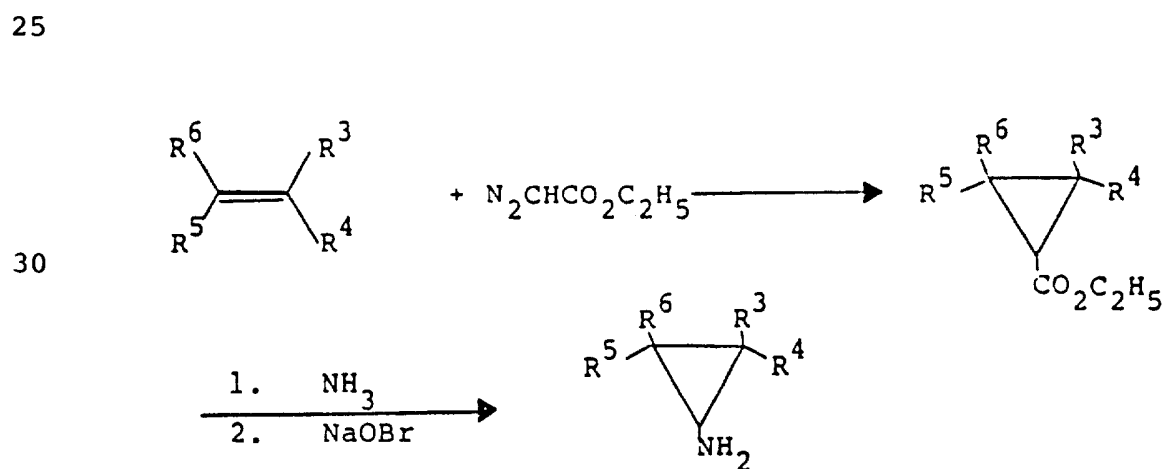


25 valmistetaan bromaamalla käyttämällä yksi moolia bromia ja käsittelemällä bromiväliyhdistettä hydroksyyli-emäksellä, esim. natriumhydroksidilla tai kaliumhydroksidilla edellä selostetulla tavalla.

30 Disykloalkyyliketoneja (XVIII) ja alkyylisykloalkyyliketoneja (XIX) valmistetaan antamalla sopivan happohalogenidin ja Grignard-reagenssin reagoida keskenään käyttämällä alalla hyvin tunnettuja olosuhteita ja reagensseja, esim. kuten alla on esitetty.



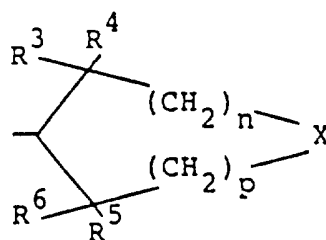
Kaavan RNH_2 mukaisia amiineja, joissa R on aikaisem-
 15 min määriteltä, saadaan myöskin hyvin tunnettua Hofmann'in
 reaktiota käyttäen suorittamalla sopivan karboksiamidin kon-
 versio alkalimetallihypohaliitilla. Tämä menetelmä on eri-
 tyisen käyttökelpoinen valmistettaessa syklopropyyliamii-
 neja. Vastaavia syklopropyyliamideja saadaan ja muunnetaan
 20 amiineiksi esim. alla esitetyllä tavalla.



Edellä esitetyn reaktiosarjan ensimmäinen vaihe, jossa muodostetaan syklopropyylikarboksyylihappoesteriä, on alalla tunnettu, ks. esimerkiksi Mescheryakov ym., Chem. Abstr., 54, 24436 (1960).

- 5 Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä tai niiden amidi-väliyhdisteitä, joissa R on

10



15

jossa X on SO tai SO₂, saadaan vastaavista yhdisteistä, joissa X on S, hapettamalla käyttämällä reagensseja ja olosuhteita, jotka on tuttuja muodostettaessa sulfoksideja ja sulfoneja sulfideista. Vaihtoehtoisesti sopiva kaavan (VII) mukainen ketoni, jossa X on S tai mainitusta ketonista edellä selostetulla tavalla saatu amiini, voidaan hapettaa sulfoksidiksi tai sulfoniksi ennen kuin suoritetaan kytkentäreaktio, jolloin saadaan kaavan (I) mukaista amidia. Sellaiseen sulfidien hapettamiseen käytettäviin ensisijaisiin reagensseihin ja olosuhteisiin sisältyy vetyperoksidin käyttö liuottimessa, esimerkiksi etikkahapossa tai asetonissa. Kun reagensseja käytetään ekvimoolimäärin, tuote on sulfoksidi, joka on helposti muutettavissa vastaavaksi sulfoniksi lisäämällä toinen mooli peroksidia. Muita ensisijaisia hapettimia ovat kaliumpermanganaatti tai kromihappo, valmistettaessa sulfoneja, ja m-klooriperbentsoehappo. Jälkimmäinen reagenssi on erityisen käyttökelpoinen muutettaessa edellä mainittuja tioketoneja (VII) vastaavaksi sulfoksidiksi käyttämällä tätä reagenssia yksi mooli tai sulfoniksi käyttämällä perhappoa kaksi moolia.

35

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat ovat suuren tehokkuutensa, fysi-

kaalisen muotonsa ja stabilisuutensa ansiosta edullisia makeutusaineina. Ne ovat tavallisesti kiteisiä, vesiliukoisia kiinteitä aineita, jotka eivät ole hygroskooppisia. Ne ovat luonteeltaan ainutlaatuisia sikäli, että ne ovat makean
5 makuisia omaamatta tavallisin määrin käytettäessä ei-toivottuja kitkeriä tai karvaita makuvivahteita. Niitä voidaan käyttää edullisesti makeuttamaan syötäväksi kelpaavia aineita. Termillä "syötäväksi kelpaavat aineet" tarkoitetaan tässä käytettynä kaikkia myrkyttömiä aineita, joita ihmiset
10 tai muut elolliset olennot nauttivat kiinteässä tai nestemäisessä muodossa. Kuvaavia sellaisia aineita ovat: ravintoaineet, mukaan luettuina elintarvikkeet, valmiit ravintoaineartikkelit, purukumi ja virvoitusjuomat; ravintoaineiden lisäaineet, mukaan luettuina mauste- ja väriaineet samoin kuin makua lisäävät aineet; ja farmaseuttiset valmis-
15 teet.

Keksinnön yhdisteitä voidaan valmistaa erilaisina muotoina, jotka soveltuvat käytettäväksi makeutusaineina. Tyypillisiä käyttökelpoisia muotoja ovat kiinteät muodot,
20 kuten jauheet, tabletit, jyvät ja rakeet; ja nestemäiset muodot, kuten liuokset, suspensiot, siirapit, emulsiot samoin kuin muut yleisesti käytettävät muodot, jotka erityisesti soveltuvat yhdistelmiksi syötäväksi kelpaavien aineiden kanssa. Nämä muodot voivat sisältää kaavan (I)
25 mukaisia yhdisteitä tai niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja joko erillisinä tai myrkyttömien makeutusaineiden kantajien yhteydessä, so. myrkyttömien aineiden yhteydessä, joita käytetään yleisesti makeutusaineiden yhteydessä. Sopivia sellaisia kantajia ovat nesteet, kuten vesi,
30 etanoli, sorbitoli, glyseroli, sitruunahappo, maissiöljy, maapähkinäöljy, soijapapuöljy, seesamiöljy, propyleeniglykoli, maissisiirappi, vaahtesiirappi ja nestemäinen paraffiini ja kiinteät aineet, kuten laktoosi, selluloosa, tärkkelys, dekstriini, modifioidut tärkkelykset, polysakkaridit, kuten polydekstroosi (ks. esim. US-patentit nro
35 3 766 165 ja 3 876 794), kalsiumfosfaatti (yksi-, kaksiai tai kolmiemäksiset) ja kalsiumsulfaatti.

Samalla tavalla käyttökelpoisia ja sekoituskelpoisia ovat seokset, jotka sisältävät keksinnön yhdistettuna tunnetun makeutusaineen, kuten esimerkiksi sakkarosin, sakkariinin, sykramaatin, L-aspartyyli-L-fenyyli-
5 alaniinimetyyliesterin ja näiden kaltaisten aineiden kanssa, jotka ovat käyttökelpoisia syötäväksi kelpaavien aineiden makeutusaineina. Erityisen käyttökelpoisia ovat kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ja sakkariinin tai sen fysiologisesti hyväksyttävän suolan, esim. sakkariinin natrium-, kalium-,
10 kalsium- tai ammoniumsuolan seokset. Mainituissa seoksissa sakkariinin kanssa kaavan (I) mukaiset yhdisteet lievittävät sakkariinin hyvin tunnettua, ei-toivottua, kitkerää jälkimakua tai peittävät sen täydellisesti.

Erityisen käyttökelpoisia sellaisia makeutusseoksia
15 ovat seokset, jotka sisältävät sakkariinia seoksena kaavan (I) mukaisten yhdisteiden kanssa, jotka ovat ainakin 400 kertaa niin makeita kuin sakkaroosi, erityisesti yhdisteiden kanssa, joissa R^a on metyyli ja R on disyklopropyylikarbinyyli, 2,2,4,4-tetrametyylitioetan-3-yyli tai 2,2,4,4-
20 tetrametyyli-1,1-dioksotioetan-3-yyli. Erityisen ensisijaisimpia ovat sellaiset sakkariinin ja L-aspartyyli-D-alaniini-N-(disyklopropyylikarbinyyli)amidin seokset, erityisesti sellaiset seokset, jotka sisältävät jälkimmäistä kaavan (I) mukaista yhdistettä ja sakkariinia painosuhteessa, joka on
25 rajoissa 1:1 - 1:9. Nämä seokset eivät ainoastaan ole maultaan miellyttävän makeita, vaan niiltä puuttuu oleellisesti kitkerä jälkimaku, ne ovat yllättäen merkittävästi makeampia kuin olisi arvioitavissa laskemalla yhteen seoksen yksityisten komponenttien makeudet. Toisin sanoen niillä
30 on synergistinen vaikutus, joka on 33 % laskettua makeampi. Sakkariinin tai sen suolojen ja L-aspartyyli-D-alaniini-N-(disyklopropyylikarbinyyli)amidin seoksissa, joissa suhteet ovat edellä mainitun alueen rajojen ulkopuolella, synergistinen vaikutus on huomattavasti vähäisempi.

Esimerkkejä syötäväksi kelpaavista aineista, joista saadaan makeutettuja syötäväksi kelpaavia seoksia, jotka sisältävät syötäväksi kelpaavaa ainetta ja makeuttavan määrän kaavan (I) mukaista yhdistettä, sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa pelkkänä tai yhdistelmänä myrkyttömän kantajan tai tunnetun makeuttavan aineen kanssa, ovat:

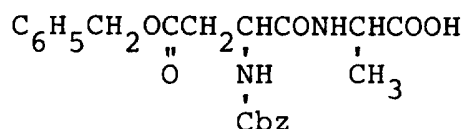
5 hedelmät, vihannekset, mehut, lihatuotteet, kuten kinkku, pekoni ja makkara; munatuotteet, hedelmäkonsentraatit, gelatiinit ja gelatiinimaiset tuotteet, kuten hillot, hyttelöt, säilykkeet, jne.; maitotuotteet, kuten jäätelö, hap-
10 pan kerma ja mehujäätelö; sokerikuorrutukset, siirapit, me-
lassit mukaan luettuina; maissi-, vehnä-, ruis-, soijapapu-, kaura-, riisi- ja ohratuotteet, kuten leipä, vilja-
hiutaleet, tahtaat, kakku ja kakkuseokset; kalat, juusto
15 ja juustotuotteet, pähkinät ja pähkinätuotteet, virvoitus-
juomat, kuten kahvi, tee, hiilihapoiset ja hiilihapottomat alkoholittomat juomat, oluet, viinit ja muut juomat; makeiset, kuten karamellit ja hedelmän makuiset tipat,
mausteet, kuten yrtit, aromiaineet ja höysteet, makua li-
20 säävät aineet, kuten mononatriumglutamaatti ja purukumit. Näillä makuttavilla aineilla on myös käyttöä pakkaustuote-
valmisteluissa, kuten dieteetikon makeutusaineina, neste-
mäisinä makeuttajina, jyväisinä mausteseoksina, joista ve-
den kanssa sekoitettuna saadaan hiilihapottomia juomia,
25 pikavanukasseoksissa, pikakahvissa ja teessä, kahvin vaa-
lentajissa, mallastetuissa maitoseoksissa, erikoisravin-
teissa, karjanrehussa, tupakassa ja kulutusravaroina käy-
tettävissä toalettitarvikkeissa, kuten suuvesissä ja ham-
mastahnassa samoin kuin patentoidussa ja patentoimattomis-
30 sa farmaseuttisissa valmisteissa ja muissa elintarvike- ja
lääketeollisuuden ja erilaisten teollisuuksien sekalaisis-
sa tuotteissa.

Erityisen ensisijaisia makeutettuja, nautittavaksi kelpaavia seoksia ovat hiilihapoiset juomat, jotka sisäl-
35 tävät yhtä tai useampia näistä makeutusaineista.

Keksintöä valaistaan edelleen seuraavin esimerkein.

Esimerkki 1 β -bentsyyli-N-bentsyylioksikarbonyyli-L-aspartyyli-D-alaniini

5



- D-alaniini (5,0 g, 56,1 mmol) liuotettiin 100 ml:aan
 10 N,N-dimetyyliformamidia (DMF) ja liuokseen lisättiin tiputamalla huoneen lämpötilassa 6,74 g (62,4 mmol) trimetyyli-
 likloorisilaania. Erilliseen pulloon pantiin β -bentsyyli-
 N-bentsyylioksikarbonyyli-L-aspartaattia (18,0 g, 50,4 mmol),
 trietyyliamiinia (12,35 g, 122 mmol) ja 110 ml DMF:a ja
 15 110 ml tetrahydrofuraania ja saatu liuos jäähdytettiin
 -15°C:seen. Liuokseen lisättiin etyyliklooriformiaattia
 (5,95 g, 55,1 mmol) ja saatua seosta sekoitettiin 10 mi-
 nuuttia -10°C:ssa. Tähän lisättiin sitten tiputtamalla edel-
 lä valmistettu silyloidun D-alaniinin DMF-liuos pitämällä
 20 seoksen lämpötila -5...-10°C:ssa. Seosta sekoitettiin
 -5°C:ssa tunnin ajan, lisättiin 0,2 norm. suolahappoa, kun-
 nes seos oli hapan ja saatu seos uutettiin kloroformilla.
 Kloroformiuutteet yhdistettiin ja pestiin useaan kertaan
 laimealla suolahapolla jäljellä olevan DMF:n poistamiseksi.
 25 Liuotin haihdutettiin pois vakuuissa, jolloin saatiin ot-
 sikon yhdistettä värittömänä öljynä. Öljyä trituroitiin
 etyylietterin (100 ml) kanssa, jolloin kolmen tunnin ku-
 luttua saatiin värittömiä kiteitä. Liete suodatettiin,
 pestiin eetterillä, sitten heksaanilla ja kuivattiin ilmas-
 30 sa, jolloin saatiin 9,18 g tuotetta, sp. 158-159°C. Käsit-
 telemällä edelleen emäliuosta, saatiin lisää tuotetta
 4,45 g, sp. 157-158°C (kokonaissaanto 63 %). Ohutkerros-
 kromatografinen analyysi (silikageelilevyt) osoitti, käy-
 tettäessä liuotinseosta etyyliasetaatti/heksaani/etikka-
 35 happo (tilavuussuhde 9:9:2), näytteen sisältävän tuotetta
 ja pienen määrän β -bentsyyli-N-bentsyylioksikarbonyyli-L-
 aspartaattia.

Esimerkki 2 β -metyyli-N-bentsyylioksidikarbonyyli-L-aspartyyli-D-alaniini

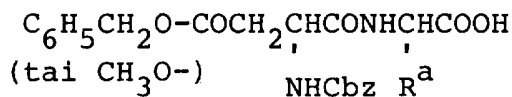
Suspensio, jossa oli 69 g (0,78 mol) D-alaniinia
5 200 ml:ssa DMF:a, jäähdytettiin 10°C:seen, lisättiin annok-
sittain 92 g (0,85 mol) trimetyylikloorisilaania ja saatua
seosta sekoitettiin 25°C:ssa tunnin ajan.

Erilliseen pulloon pantiin liuos, jossa oli 158 g
(0,86 mol) β -metyyli-L-aspartiinihappo-hydrokloridia litras-
10 sa vettä. Tähän lisättiin 34,5 g (0,86 mol) natriumhydrok-
sidia ja sen jälkeen 80 g natriumvetykarbonaattia ja saa-
tua seosta sekoitettiin voimakkaasti. 5-10°C:seen jäähdyt-
tämisen jälkeen lisättiin annoksittain 161 g (0,94 mol)
bentsyylioksidikarbonyylikloridia ja sekoittamista jatkettiin
15 tässä lämpötilassa kaksi tuntia. Reaktioseos pestiin 100
ml:lla etyyliasetaattia, tehtiin happameksi lisäämällä 80 ml
väkevää suolahappoa ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 x
450 ml). Uutteen (900 ml) todettiin sisältävän 218 g
(0,78 mol, saanto 90 %) β -metyyli-N-bentsyylioksidikarbonyy-
20 li-L-aspartaattia. Sitä käytettiin enempää puhdistamatta
seuraavassa vaiheessa.

Etyyliasetaattiuute jäähdytettiin -20°C:seen, lisät-
tiin 165 g (1,63 mol) trietyyliamiinia ja 84 g (0,78 mol)
etyyliklooriformiaattia. Liuosta sekoitettiin -15...-20°
25 C:ssa 30 minuuttia, minkä jälkeen sitä käsiteltiin nopeas-
ti edellä valmistetun D-alaniini-trimetyylisilyyliesterin
DMF-liuoksen kanssa ja saadun seoksen annettiin sekoittaen
lämmetä ympäristön lämpötilaan tunnin kuluessa. Reaktio-
seos pestiin vedellä (3 x 500 ml), orgaaninen kerros kui-
30 vattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin vakuumissa
200 ml:n tilavuiseksi. Lisättiin heksaania (400 ml), seos
hienonnettiin 5°C:ssa ja suodatettiin, jolloin saatiin
218 g (80 %) otsikon yhdistettä valkeana jauheena.

Korvaamalla esimerkkien 1 ja 2 menetelmissä käytet-
35 ty D-alaniini DL-alaniinilla, D-2-aminovoihapolla- D-valii-
nilla, D-norvaliinilla tai jälkimmäisten neljän aminohapon

rasemaateilla, saadaan vastaavia di-suojattuja L-aspartyyli-D- (tai DL)-aminohappodipeptidejä, joiden kaava on



5

jossa Cbz on $\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ja R^a on CH_3 , C_2H_5 tai $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$.

Esimerkki 3

10 L-aspartyyli-D-alaniini-N-(cis,trans-2,6-dimetyyli-sykloheksyyli)amidi

A. Liuokseen, jossa oli 218 g (0,62 mol) β -metyyli-N-bentsyylioksikarbonyyli-L-aspartyyli-D-alaniinia litrassa etyyliasetaattia lisättiin 69 g (0,68 mol) trietyyliamiinia, seos jäädytettiin -20°C :seen ja lisättiin 67 g
15 (0,62 mol) etyyliklooriformiaattia. Saatua liuosta sekoitettiin 30 minuuttia $-15\ldots-20^\circ\text{C}$:ssa, sitten lisättiin 86 g (0,68 mol) cis,trans-2,6-dimetyylisykloheksyyliamiinia ja sekoittamista jatkettiin 30 minuuttia. Kun seoksen oli annettu lämmetä huoneen lämpötilaan, se pestiin kahdesti
20 500 ml:n vesierillä, joissa oli 15 ml väkevää suolahappoa, kaksi kertaa 500 ml:lla 5-%:ista natriumvetykarbonaatin vesiliuosta, sitten vedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin (Na_2SO_4), konsentroitiin vakuumissa noin 200 ml:ksi ja lisättiin 400 ml heksaania, minkä jälkeen saostui β -metyyli-N-bentsyylioksikarbonyyli-L-aspartyyli-D-alaniini-N-(cis,
25 trans-2,6-dimetyylisykloheksyyli)amidia, 229 g (80 %), sp. $213-214^\circ\text{C}$.

B. Edellä osassa A saatu tuote, 229 g (0,50 mol), liuotettiin 500 ml:aan metanolia ja lisättiin liuos, jossa
30 oli 24 g (0,60 mol) natriumhydroksidia 500 ml:ssa vettä. Seosta sekoitettiin 30°C :ssa tunnin ajan, neutraloitiin noin pH 7:ään laimealla suolahapolla ja pantiin autoklaaviin. Lisättiin 2 g 5-%:ista palladium/hiilikatalyyttiä ja seosta hydrattiin 25°C :ssa $3,5 \text{ kg/cm}^2$:n (50 psi) paineessa
35 tunnin ajan. Katalyytti poistettiin suodattamalla,

suodos konsentroitiin vakuumissa noin 200 ml:ksi, konsentraatti tehtiin happameksi pH-arvoon 5,2 väkevällä suolahapolla, minkä jälkeen rakeistettiin 5°C:ssa tunnin ajan. Saatu sakka koottiin talteen suodattamalla, märkä kakku
5 liuotettiin seokseen, jossa oli 200 ml vettä ja 50 ml väkevää suolahappoa, käsiteltiin hiilen kanssa, suodatettiin ja suodoksen pH säädettiin arvoon 5,2-paino-%:isella natriumhydroksidiliuoksella. 5°C:ssa rakeistamisen, suodattamisen, kylmällä vedellä pesemisen ja kuivauksen jälkeen
10 saatiin 132 g (vaiheen saanto 85 %) väritöntä tuotetta, sp. 216-217°C. Kokonaissaanto oli 68 %.

Makeuden voimakkuus: 600 x sakkaroosin makeus.

Esimerkki 4

L-aspartyyli-D-alaniini-N-(2-metyylisykloheksyyli)-
15 amidi (cis,trans-isomeerien seos)

A. Seokseen, jossa oli 1,28 g (3 mmol) β -bentsyyli-N-bentsyylioksikarbonyyli-L-aspartyyli-D-alaniinia, 40 ml tetrahydrofuraania ja 0,29 ml (3,6 mmol) pyridiiniä jäähdytettynä -20°C:seen, lisättiin kuivien olosuhteiden val-
20 litessa tiputtamalla 0,29 ml (3 mmol) etyyliklooriformiaattia. Saatua lietettä sekoitettiin -15°C:ssa 10 minuuttia ja sitten lisättiin tiputtamalla muutaman minuutin kulues-
sa 0,79 ml (6 mmol) 2-metyylisykloheksyyliamiinin cis- ja trans-isomeerien seosta. Reaktioseoksen annettiin lämmetä
25 huoneen lämpötilaan, laimennettiin vedellä ja uutettiin kloroformilla. Orgaaninen kerros pestiin laimealla suolahapolla, vedellä, natriumvetykarbonaattiliuoksella, uudelleen vedellä ja lopuksi kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella. Pesty uute kuivattiin natriumsulfaatilla ja
30 haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin väritöntä kiinteää ainetta. Kiinteää ainetta trituroitiin etyylietterin kanssa, sekoitettiin, suodatettiin ja kuivattiin, jolloin

saatiin 1,3 g (83 %) β -bentsyyli-N-bentsyylioksikarbonyyli-L-aspartyyli-D-alaniini-N-(2-metyylisykloheksyyli)amiinia, joka antoi ohutkerroskromatografioitaessa ainoastaan yhden täplän (R_f 0,65) (etyyliasettaatti/heksaani/etikkahappo, ti-
 5 lavuussuhde 10:9:1).

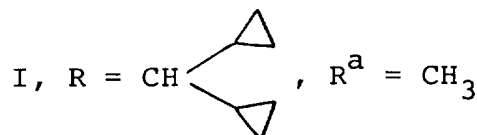
B. Edellä osassa A saadun tuotteen liuokseen, 1,05 g (2 mmol) 100 ml:ssa metanolia, lisättiin 0,5 g 5-%:ista palladium-hiilikatalyyttiä ja seosta hydrattiin Parr'in ravistimessa huoneen lämpötilassa $3,5 \text{ kg/cm}^2$:n (50 psi) paineessa 30 minuuttia, minkä jälkeen vedyn sitoutuminen lak-
 10 kasi. Reaktioseos suodatettiin, suodos haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin 610 mg haluttua tuotetta maalarinvalkeana kiinteänä aineena, joka on cis- ja trans-isomeerien seosta; sp. $206-209^\circ\text{C}$.

15 Makeuden voimakkuus: 250 x sakkaroosin makeus.

Esimerkki 5

L-aspartyyli-D-alaniini-N-(disyklopropyylikarbinyyli)amidi:

20



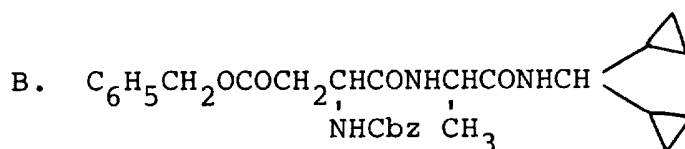
A. Disyklopropyylikarbinyyliamiini

25 500 ml:n pyöreäpohjaiseen pulloon pantiin 41,7 g (0,60 mol) hydroksyyliamiinihydrokloridia ja 80 ml vettä. Sekoittaen lisättiin 44 ml 10-molaarista natriumhydroksidiliuosta ja 44,4 g (0,40 mol) disyklopropyyliketonia. Seosta sekoitettiin kiehua kolme tuntia. Jäähdyttämisen
 30 jälkeen lisättiin 60 ml metyleenikloridia ja seosta sekoitettiin, kunnes kaikki oksiimi oli liuennut. Metyleenikloridikerros erotettiin ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin haihduttamalla vakuumissa ja jäännös kiteytettiin uudelleen 55 ml:sta heksaania, jol-
 35 loin saatiin 40,0 g disyklopropyyliketoksiimia, sp. $69-72^\circ\text{C}$.

500 ml:n kolmikaulaiseen pyöreäpohjaiseen pulloon pantiin 18,8 g (0,15 mol) disyklopropyyliketoksiimia ja

150 ml kuivaa etanolia. Tehokkaasti sekoittaen lisättiin mahdollisimman nopeasti annoksittain 19,2 g (0,83 mol) natriumpallosia, kiehuttamalla koko lisäyksen ajan. Natriumin liukenemisen jälkeen reaktioseos jäähdytettiin
 5 60°C:seen ja lisättiin 60 ml vettä. Jäähdyttämisen jälkeen lisättiin tiputtamalla ja sekoittaen 78 ml väkevää suolahappoa. Etanoli tislattiin pois vakuuissa ja suolojen liuottamiseksi lisättiin 50 ml vettä. Seoksen pH säädettiin 10-molaarisella natriumhydroksidiliuoksella arvoon 13 ja
 10 uutettiin kolmella 40 ml:n erällä metyleenikloridia. Uutteen yhdistettiin, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroitiin vakuuissa. Jäljelle jäänyt amiini tislattiin 88-90°C:ssa/95 mmHg, jolloin saatiin 11,0 g haluttua tuotetta.

15



250 ml:n kolmikaulaiseen pulloon, johon oli kiinnitetty tulppa, lämpömittari, kuivausputki ja sauvamagneettisekoitin, lisättiin 4,28 g (0,010 mol) β -bentsyyli-N-bentsyylioksikarbonyyli-L-aspartyyli-D-alaniinia, 75 ml tetrahydrofuraania ja 1,53 ml (0,011 mol) trietyyliamiinia.
 25 Seos jäähdytettiin -10°C:seen, lisättiin 1,05 ml (0,011 mol) etyyliklooriformiaattia, sekoitettiin 20 minuuttia, jäähdytettiin -35°C:seen ja lisättiin 1,11 g (0,010 mol) di-syklopropyylikarbinyyliamiinia. Reaktioseoksen annettiin lämmetä hitaasti huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin yön
 30 ajan. Seos kaadettiin 150 ml:aan vettä, uutettiin 250 ml:lla etyyliasetaattia ja orgaaninen faasi pestiin 5-%:isella natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella (2 x 75 ml), 3-molaarisella suolahapolla (2 x 75 ml), suolaliuoksella (1 x 100 ml) ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla.
 35 Kuivattu uute haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin väritöntä kiinteää ainetta, joka kiteytettiin uudelleen 75 ml:sta kiehuvaan etyyliasetaattia, jolloin

saatiin 3,78 g (72 %) di-suojattua amidia, sp. 164-165°C. Ohutkerroskromatografiointi (TLC) silikageelillä, eluoi-
taessa etyyliasetaatti/heksaaniseoksella 1:1, antoi yhden
ainoan täplän, R_f 0,40 vanilliinin ollessa suihkeregens-
sina. Emäliuoksista saatiin talteen vielä 0,65 g ainetta.

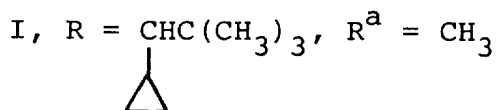
C. Lietteeseen, jossa oli 2,58 g (4,9 mmol) osassa B
saatua tuotetta 250 ml:ssa metanolia, lisättiin 0,60 g
5-%:ista palladium-hiilikatalyyttiä (kosteus 50 %) ja
seosta hydrattiin tunnin ajan alkupaineen ollessa 71 psi
10 (5,0 kg/cm²). Katalyytti poistettiin suodattamalla ja
metanoli haihdutettiin vakuuissa, jolloin saatiin 1,47 g
(100 %) väritöntä tuotetta, sp. 190-191°C. TLC antoi, käy-
tettäessä seosta butanoli/vesi/etikkahappo, tilavuussuh-
teen ollessa 4:1:1, ja suihkuttamalla ninhydriiniä, yhden
15 ainoan täplän, R_f 0,36.

Makeus: 1 200 x sakkaroosin makeus.

Esimerkki 6

L-aspartyyli-D-alaniini-N-(dl-t-butyylisyklopropyy-
likarbinyyli)amidi:

20



25

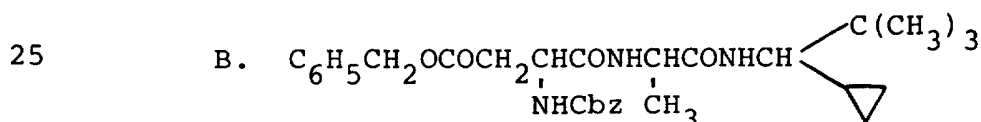
A. t-butyylisyklopropyylikarbinyyliamiini

Seokseen, jossa oli syklopropanikarbonyylikloridia
ja kuprokloridia, kumpaakin 0,5 moolia, 500 ml:ssa kuivaa
eetteriä lisättiin tiputtamalla typpiatmosfäärin suojaamana
238 ml (0,5 mol) 2,1-molaarista t-butyylimagnesiumkloridia
30 samaan liuottimeen liuotettuna lämpötilan ollessa -10°C.
Reaktioseos kaadettiin seokseen, jossa oli 250 ml 3-mol.
suolahappoa ja 700 g jäätä, orgaaninen kerros erotettiin,

pestiin vedellä, natriumvetykarbonaattiliuoksella, suola-
liuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla.
Eetteri haihdutettiin pois vakuuissa ja jäännös tislattiin
ilmakehän paineessa, jolloin saatiin 45 g (72 %) t-butyylipropyliketonia, kp. 145-153°C.

45 g (0,36 mol) ketonia annettiin reagoida hydrok-
syyliamiinihydrokloridin ja natriumasetaatin kanssa etanoli/
vesi-seoksessa (1:1) noudattamalla esimerkin 5 osan A mene-
telmää. Yön ajan kiehuttamisen jälkeen reaktioseos jääh-
dytettiin ja saostunut oksiimi koottiin talteen ja pestiin
kylmällä etanolilla, jolloin saatiin 23,5 g t-butyylisyklo-
propyyliketoksiimia. Emäliuoksista sitä saatiin lisää vie-
lä 7,7 g. Yhdistetyt erät kiteytettiin uudelleen etanoli/
vesi-seoksesta (1:1), jolloin saatiin 25,2 g (50 %) oksii-
mia, sp. 113,5 - 114°C.

Liuokseen, jossa oli 5,0 g (0,035 mol) oksiimia
80 ml:ssa etanolia, lisättiin 8,04 g (0,35 mol) natriumia
ja reaktio suoritettiin loppuun ja tuote eristettiin esi-
merkin 5 osassa A selostetulla tavalla, jolloin saatiin
3,31 g raakaa di-t-butyylisyklopropyylikarbinyyliamiinia.
Tämä tislattiin ilmakehän paineessa, jolloin saatiin 2,01 g
(45 %) tuotetta, joka kiehui 153-155°C:ssa.



Toistettiin esimerkin 5 osan B menetelmä käyttämäl-
lä 0,76 g (6,6 mmol) dl-t-butyylisyklopropyylikarbinyyli-
amiinia disyklopropyylikarbinyyliamiinin asemesta ja vas-
taavin määrin muita reagensseja. Haihduttamalla etyyliase-
taattiuutteet vakuuissa kuiviin, saatiin 3,12 g (97 %)
kiinteää di-suojattua dipeptidiamidia. Tämä puhdistettiin
kromatografisesti kolonnissa (2,5 x 30 cm) eluoimalla etyy-
liasettaatti/heksaaniseoksella 1:1. Haluttua tuotetta sisäl-
tävien fraktioiden (määritetty TLC:n perusteella) kuiviin

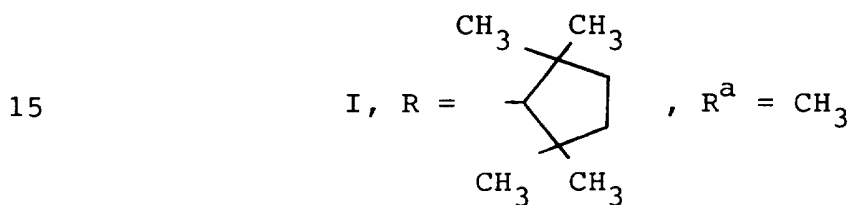
haihduttamisen jälkeen saatiin 2,33 g (72 %) väritöntä kiinteää ainetta, sp. 118-120°C.

C. Osan B puhdistettua tuotetta, 2,33 g, hydrattiin palladium-hiili-katalyytillä esimerkin 5 osassa C selostetulla tavalla, jolloin saatiin 1,28 g (95 %) haluttua dipeptidiamidia, sp. 180-182°C (hajoten); silikageeli-TLC (butanoli/vesi/etikkahappo 4:1:1): yksi täplä, R_f 0,43.

Makeus: 1 200 x sakkaroosin makeus.

Esimerkki 7

10 L-aspartyyli-D-alaniini-N-(2,2,5,5-tetrametyyli-syklopent-1-yyli)amidi:



A. 2,2,5,5-tetrametyylisyklopentyyliamiini

20 Seosta, jossa oli 21,0 g (0,15 mol) 2,2,5,5-tetrametyylisyklopentanonia (kp. 63-68°C/40 mm), 40,5 g (0,8 mol) formamidia ja 4 ml muurahaishappoa, lämmitettiin 160-190°C:ssa 20 tuntia lisäämällä 10 ml:n lisäyksiä muurahaishappoa aina silloin, kun jäädyttäjään muodostui kiinteää ammoniumkarbonaattisakkaa. Tänä aikana reaktioseoksesta
25 poistettiin vettä käyttämällä tislausepätä, jonka avulla voitiin säätää fraktioiden poistoa. Seos jäädytettiin, uutettiin etyyliasetaatilla ja uutteen haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin tummaa jäännösöljyä. Tämä sekoitettiin
30 tiin 60 ml:aan 6-norm. suolahappoa ja seosta lämmitettiin kiehua kolme tuntia. Saadun liuoksen pH säädettiin

5



15

25

30

Esimerkki 83-amino-2,2,4,4-tetrametyylitetrahydrofuraaniA. 2,2,4,4-tetrametyylitetrahydrofuran-3-oni

4-bromi-1-hydroksi-2,2,4-trimetyylipentaa-3-onia

5 (valmistettu esimerkin 11 osissa A ja B selostetulla tavalla), 25 g (0,1 mol), liuotettiin 160 ml:aan etanolia ja lisättiin liuos, jossa oli 8 g (0,2 mol) natriumhydroksidia 80 ml:ssa vettä. Saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia, laimennettiin vedellä, uutettiin etyylietterillä, uutteen pestiin vedellä, suolaliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin 17,7 g 2,2,4-trimetyylipentaani-1,4-diolia värittömänä nesteenä, joka identifioitiin $^1\text{H-NMR}$:n avulla. Dioli liuotettiin 50 ml:aan kloroformia, lisättiin tiputtamalla 1,5 ml väkevää rikkihappoa. Seosta lämmitettiin kiehua kolme tuntia, tislamalla samalla seoksesta azeotrooppina vesi/kloroformiseosta. Reaktioseoksen oltua paikoillaan yön ajan huoneen lämpötilassa, se pestiin vedellä, orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin haihdutettiin pois vakuuissa, jolloin saatiin 13,9 g väritöntä nestettä. Tislaamalla saatiin 8,3 g haluttua tuotetta, kp. $70-72^\circ$ (50 mm), kokonaissaanto 58 %.

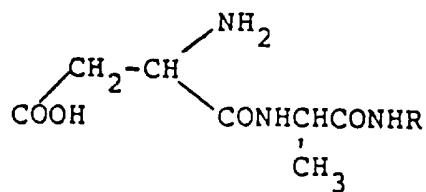
25 B. Osassa A saatu ketoni, 8,0 g (0,056 mol), hydroksyyliamiinihydrokloridi, 8,0 g (0,113 mol) ja natriumasetaat (2,3 g, 0,113 mol) yhdistettiin 85 ml:ssa etanolia ja seosta lämmitettiin kiehua 48 tuntia. Saatua seos laimennettiin vedellä, uutettiin etyylietterillä, uutteen pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 9,0 g syn- ja anti-oksiimien seosta, joka identifioitiin $^1\text{H-NMR}$ -spektrinsä perusteella.

35 Edellä saatu oksiimi, 1,3 g (8,28 mmol) liuotettiin 70 ml:aan kuivaa etanolia, lisättiin 1,9 g natriummetallia ja seos lämmitettiin kiehuvaan ja pidettiin tässä lämpötilassa 15 minuuttia. Lämmittämistä jatkettiin kaksi tuntia lisäämällä vielä kaksi erää (kumpikin 1,9 g) natriumia. Reaktioseos laimennettiin sitten varovaisesti vedellä,

uutettiin etyylietterillä. Eetterikerros uutettiin laimealla suolahapolla, vesifaasi tehtiin alkaliseksi natriumhydroksidilla ja uutettiin uudelleen eetterillä. Uutteet kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin ja jäännös tislattiin, jolloin saatiin haluttua amiinia, kp. $68-69^\circ\text{C}$ (15 mm). Kun puhdistusta oli jatkettu edelleen saostamalla hydrokloridisuola etyylietteri-metanoli-seoksesta, teemmällä suola emäksiseksi ja uuttamalla uudelleen eetterillä, saatiin 0,87 g amiinia, jonka puhtaus oli kaasukromatografisen määrityksen perusteella (OV-1-kolonne) 93 %.

Esimerkki 9

Käyttämällä esimerkin 4 menetelmässä sopivaa kaavan RNH_2 mukaista amiinia samalla tavalla, saatiin seuraavia L-aspartyyli-D-alaniinin amideja.



5

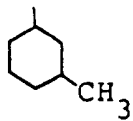
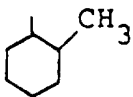
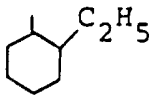
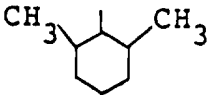
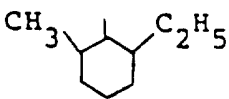
10

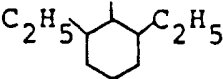
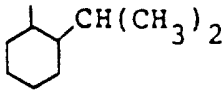
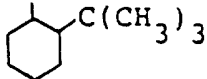
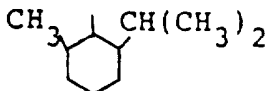
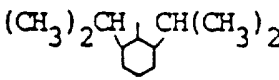
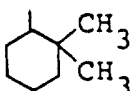
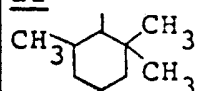
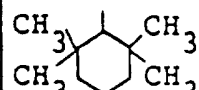
15

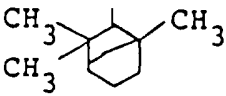
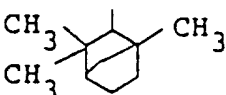
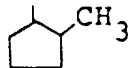
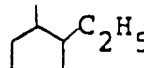
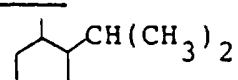
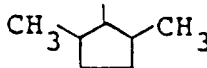
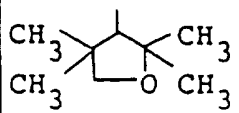
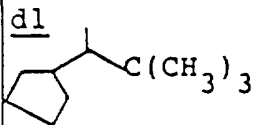
20

25

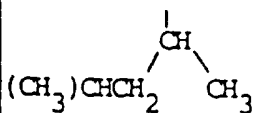
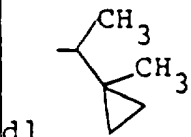
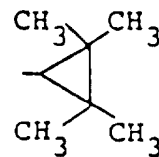
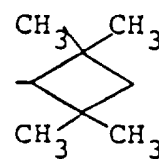
30

R*	Di-suojattu dipeptidiamidi		Dipeptidiamidi (I)		
	R _f	Saanto-%	Sp. °C	Saanto-%	Makeus x sakkar.mak.
 <u>c</u> + <u>t</u>	0.54 0.63 ^a	99	194-197°haj.	83	15
 <u>trans</u>	0.57 ^b	56	213-215°	-	220
 <u>trans</u>	0.57 ^a	33	180-182°haj.	77	250
 <u>trans,trans</u>	0.50 ^a	90	224-225°haj.	92	600
 <u>c,t</u> + <u>t,t</u>	0.46 ^c	50	185-187°	59	200

	R*	Di-suojattu dipeptidiamidi		Dipeptidiamidi (I)		
		R _f	Saanto-%	Sp. °C	Saanto-%	Makeus x sakkar.mak.
5		0.55 ^a	42	198-201° haj.	74	200
	<u>c,t</u> + <u>t,t</u>					
10		0.54 ^a	-	145-148°	74	500
	<u>trans</u>					
		0.40 ^c				
		0.54 ^c	100	148-150° haj.	75	450
15	<u>c</u> + <u>t</u>					
		0.73 ^c	100	136-138° haj.	63	300
20	<u>c,t</u> + <u>t,t</u>					
		0.34 ^c	-	143-145°	65	150
	<u>c,t</u> + <u>t,t</u>					
25		0.31 ^c	100	199-202°	44	250
	<u>dl</u>					
		0.36 ^c	69	199-206°	100	400
30	<u>c</u> + <u>t</u>					
		0.33 ^c	97	105-112°	42	300

	R*	Di-suojattu dipeptidiamidi		Dipeptidiamidi (I)		
		R _f	Saanto-%	Sp. °C	Saanto-%	Makeus x sakkar.mak.
5		0.56 ^c	95		91	320
10	<u>l</u> 	0.55 ^c	95	-	91	200
15	<u>dl</u> 	0.44 ^a	100	185-186° haj.	86	220
20	<u>trans</u> 	0.75 ^a	96	89-93° haj.	82	250
25	<u>trans</u> 	0.38 ^c	88	206-208° haj.	89	625
30	<u>trans</u> 	-	93	175-177° haj.	59	520
	isomeeriseos 	0.2 ^c	94	95-99°	100	350
	<u>dl</u> 	0.4 ^c	95	186-188° haj.	73	140
	<u>dl</u>					

	R*	Di-suojattu dipeptidiamidi		Dipeptidiamidi (I)		
		R _f	Saanto-%	Sp. °C	Saanto-%	Makeus x sakkar.mak.
5		0.54 ^a	100	179-181° haj.	81	250
10	 <u>dl</u>	0.66 ^a	63	180-183° haj.	48	180
15	 <u>l</u>	0.6 ^a	98	182-184° haj. $[\alpha]_D +20.3$ (C=1, CH ₃ OH)	61	0
20	 <u>d</u>	-	96	183-185° haj. $[\alpha]_D +29.7$ (C=1, CH ₃ OH)	52	375
25	 <u>dl</u>	0.54 ^a	100+ (raaka)	134-137° haj.	72	180
25	 <u>dl</u>	0.72 ^a	89	193-197° haj.	87	110
30	 <u>dl</u>	-	79	110-115° haj.	54	125

R*	Di-suojattu dipeptidiamidi		Dipeptidiamidi (I)		
	R _f	Saanto-%	Sp. °C	Saanto-%	Makeus x sakkar.mak.
5 	0.56 ^a	91	179-181° haj.	69	75
10  dl	0.33 ^c	71	170-172° haj.	100	100
15 	0.17	52	-	99	200
20 	-	-	144-148° haj.	-	400

25 ^xAmiinin konfiguraatio, RNH₂ ilmoitettu sen ollessa tunnettu:

c = cis; t = trans, l = vasemmalle kiertyvä, dl = raseeminen.

^a7:3 etyyliasetaatti/heksaani.

^b10:9:1 etyyliasetaatti/heksaani/etikkahappo.

^c1:1 etyyliasetaatti/heksaani.

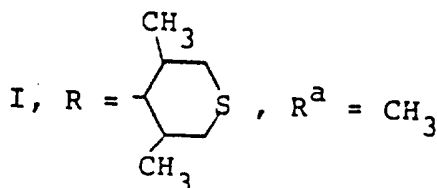
30 Liuotinseosten suhteet ovat tilavuussuhteita.

Esimerkki 10

L-aspartyyli-D-alaniini-N-(3,5-dimetyyli-tetrahydrotiopyran-4-yyli)amidi:

5

10



cis/trans- ja trans/trans-isomeerien seos

A. 3,5-dimetyylitetrahydrothiopyran-4-oni

15

Seos, jossa oli 2 g natriumasetaattia ja 25 ml etanolia, kyllästettiin rikkivetykaasulla. Tähän lisättiin jäähauteessa jäähdyttäen 7,0 g (0,063 mol) di-isopropenyyliketonia, kunnes reaktio ei enää ollut eksoterminen. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa johdettaessa seoksen läpi neljän tunnin ajan rikkivetyä ja sen jälkeen sen annettiin olla paikoillaan yön ajan. Etanoli ja ylimääräinen H_2S haihdutettiin pois vakuuissa ja jäännös liuotettiin etyylietteriin, pestiin peräkkäin vedellä, kaliumkarbonaattiliuoksella, laimealla suolahapolla ja uudelleen vedellä. Eetteriuutteet kuivatettiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 6,8 g öljyä. Tämä tislattiin vakuuissa 10 cm:n Vigreux-kolonnin läpi, jolloin saatiin 1,67 g tuotetta, kp. $83-86^\circ\text{C}/9\text{ mm}$, jota käytettiin seuraavassa vaiheessa enempää puhdistamatta.

30

B. 4-oksi-imino-3,5-dimetyylitetrahydrothiopyraani

35

Seosta, jossa oli 1,67 g (0,011 mol) osassa A saatua syklistä ketonia, 1,6 g (0,023 mol) hydroksyyliamiinihydrokloridia ja 1,9 g (0,023 mol) natriumasetaattia 30 ml:ssa vettä ja 10 ml:ssa etanolia, lämmitettiin kiehua kolme tuntia, jäähdytettiin ja sakka otettiin talteen suodattamalla. Metanoli-vesi-seoksesta (1:1) uudelleen kiteyttämisen jälkeen saatiin 1,5 g oksiimia valkeana kiin-

teänä aineena, sp. 60-85°C, joka on isomeerien seosta, joka on sopivan puhdasta käytettäväksi seuraavassa vaiheessa.

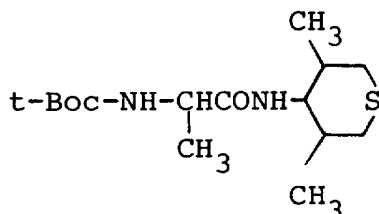
C. trans/trans- ja cis/trans-4-amino-3,5-dimetyyli-tetrahydrotiopyraani

5 Liuokseen, jossa oli 1,45 g (0,009 mol) osassa B saatua oksiimia 15 ml:ssa etanolia, lisättiin annoksittain 5 g natriumpallosia ja sen jälkeen vielä 25 ml etanolia ja saatua seosta lämmitettiin kiehua noin 30 minuuttia. Reaktioseos laimennettiin vedellä, uutettiin etyylietterillä ja uutteen pestiin vedellä. Eetterikerros uutettiin laimealla suolahapolla ja vesikerros pestiin tuoreella eetterillä. Vesikerros tehtiin alkaliseksi lisäämällä natriumhydroksidiliuosta ja uutettiin uudelleen eetterillä. Orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO₄) ja eetteri haihdutettiin 15 pois, jolloin saatiin jäännöksenä 1,1 g väritöntä öljyä. Kaasu-nestekromatografinen analyysi (OV-1 kolonni, lämpötilaohjelman ollessa 80-100°C) osoitti tuotteen sisältävän kahta pääkomponenttia suhteessa 60/40. ¹H-NMR (CDCl₃) osoitti tuotteen olevan 4-amino-3-trans-5-trans-dimetyylitetra- 20 hydrotiopyraanin ja vastaavan 3-cis-5-trans-isomeerin seosta.

D. N-tertiäärinen-butoksikarbonyyli-D-alaniini

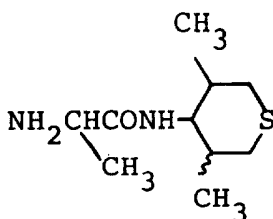
Seokseen, jossa oli 7,0 ml tetrahydrofuraania ja 7 ml vettä, lisättiin 2,71 g (11 mmol) N-(t-butoksikarbonyylioksi-imino)-2-fenyyliaasetonitriiliä (BOC-ON, Aldrich 25 Chemical Co.), 0,89 g (10 mmol) D-alaniinia ja 1,5 g (15 mmol) trietyyliamiinia ja saatua kaksifaasista seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa. Noin kahden tunnin kulu-
30 luttua seos tuli homogeeniseksi ja sekoittamista jatkettiin yön ajan. Seos laimennettiin vedellä, pestiin etyyliasetaatilla ja tehtiin happameksi laimealla suolahapolla pH-arvoon 1,5. Happameksi tehty liuos uutettiin etyyliasetaatilla, uutteen pestiin vedellä, kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin 35 pois vakuumissa, jolloin saatiin 1,9 g tuotetta värittömänä öljynä, joka oli sopivaa käytettäväksi seuraavassa vaiheessa.

E. N-(3,5-dimetyylitetrahydrothiopyran-4-yyli)-t-butoksykarbonyyli-D-alaniiniamidi



Seokseen, jossa oli 1,7 g (8,9 mmol) osassa D saatua N-t-Boc-D-alaniinia, 1,98 g (19 mmol) trietyyliamiinia ja 40 ml tetrahydrofuraania, kuivissa olosuhteissa, jäähdytettynä -10°C :seen, lisättiin tiputtamalla 0,96 g (8,9 mmol) etyyliklooriformiaattia ja saatua seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa 20 minuuttia. Tähän lisättiin 1,1 g (7,5 mmol) osassa C saatua 4-amino-3,5-dimetyylitetrahydrothiopyraanin isomeerien seosta ja saatua seosta sekoitettiin -10°C :ssa 10 minuuttia, minkä jälkeen sen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan. Reaktioseos laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin natriumvetykarbonaattiliuoksella, laimealla suolahapolla, vedellä, suolaliuoksella, kuivattiin sen jälkeen (Na₂SO₄) ja liuotin haihdutettiin pois vakuuissa, jolloin saatiin tuotetta vaahtomaisena aineena 2,4 g. Ohutkerroskromatografioitaessa (TLC), silikageelilevyillä, eluoimalla etyyliasetaatti/heksaani-seoksella 1:1, tuotteen suuri päätäplä näkyi kohdalla R_f 0,5 ja vähäisiä epäpuhtauksia kohdilla R_f 0,6 ja 0,9.

F. N-(3,5-dimetyylitetrahydrothiopyran-4-yyli)-D-alaniiniamidi



Osassa E saatu t-Boc-amidi liuotettiin 15 ml:aan etanolia ja lisättiin seos, jossa oli 5 ml väkevää suolahappoa ja 10 ml vettä. Saatua seosta lämmitettiin kiehua 30 minuuttia, jäähdytettiin ja etanoli poistettiin haihduttamalla vakuumissa. Vesipitoinen jäännös pestiin etyyllieetterillä, tehtiin alkaliseksi natriumhydroksidiliuoksella, uutettiin eetterillä ja uutteen kuivatettiin (Na_2SO_4). Haihduttamalla liuotin pois, saatiin 1,1 g (67 %) väritöntä öljyä, joka kiteytyi paikoillaan ollessaan.

10 G. D-alaniiniamidin kytkentä L-aspartiinihappo-N-tiokarboksianhydridin kanssa

Osassa F saatu D-alaniiniamidi, 1,1 g (5,1 mmol), liuotettiin 5 ml:aan tetrahydrofuraania ja lisättiin 5 ml vettä. Kirkas liuos jäähdytettiin jäissä ja yhtenä eränä 15 lisättiin 0,89 g (5,1 mmol) L-aspartiinihappo-N-tiokarboksianhydridiä. Tähän lisättiin tarvittava määrä 0,5-molaarista natriumhydroksidia seoksen pH:n pitämiseksi arvossa 9. Kun reaktioseosta oli sekoitettu 30 minuuttia, se pestiin etyyllieetterillä ja sitten etyyliasetaatilla ja pesunesteet 20 heitettiin pois. Vesifaasi tehtiin happameksi laimealla suolahapolla pH-arvoon 5,6 ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännös liuotettiin kuumaan metanoliin (100 ml), suodatettiin ja metanoli haihdutettiin pois. Jäännös liuotettiin uudelleen kuumaan metanoliin, suodatettiin ja suodos 25 tehtiin värittömäksi aktiivihielellä, suodatettiin piimaan läpi ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 1,67 g raakatuotetta jauheena. Raakatuote liuotettiin kuumaan veteen (11 ml) ja suodatettiin, haihdutettiin typipivirran suojaamana 5 ml:ksi ja jäähdytettiin jäissä tuotteen 30 saostamiseksi geelimäisenä kiinteänä aineena. Tuote koottiin talteen suodattamalla, imettiin kuivaksi, pestiin 2 ml:lla kylmää vettä, 2 ml:lla kylmää metanolia ja lopuksi seoksella, jossa oli 1 ml metanolia ja 4 ml etyyllieetteriä, jolloin saatiin rakeista tuotetta, joka kuivatettiin vakuumiunissa 35 50°C :ssa, jolloin saatiin 0,3 g haluttua tuotetta. Sp. $225 - 227^\circ\text{C}$ (haj.); silikageeli-TLC: Rf 0,57, butanoli/etikkahappo/vesi 4:1:1.

Makeus, 200 x sakkaroosin makeus.

Esimerkki 11

3-amino-2,2,4,4-tetrametyylitetrahydrotiofeeni

A. 1-hydroksi-2,2,4-trimetyylipentan-3-oni

Natriummetylaattiin, joka oli valmistettu 7,5 g:sta
5 natrium-metallia ja 250 ml:sta metanolia, lisättiin 72,5 g
(2,4 mol) paraformaldehydiä ja sen jälkeen 250 g (2,2 mol)
di-isopropyyliketonia ja saatua seosta lämmitettiin kie-
huttaen kolme tuntia. Reaktio sammutettiin vedellä, neutra-
loitiin suolahapolla, uutettiin etyylicetterillä, pestiin
10 vedellä, suolaliuoksella ja liuotin haihdutettiin pois. Jäl-
jelle jäänyt öljy (90 g) tislattiin vakuumissa, jolloin saa-
tiin 28 g haluttua tuotetta, joka kiehui 92-98°C:ssa 16-20
mm:n vakuumissa. GLC-määritys OV-1-kolonissa 107°C:ssa,
retentioaika 314 sekuntia, puhtaus 96 %.

15 Kun edellä esitetty menettely uusittiin samassa mit-
takaavassa, mutta reaktioseosta kiehutettiin 16 tuntia,
saatiin 31 g tuotetta, jonka puhtaus oli GLC:n perusteella
96 %.

B. 4-bromi-1-hydroksi-2,2,4-trimetyylipentan-3-oni

20 Sekoitettuun, kiehuvaan liuokseen, jossa oli 69 g
(0,48 mol) 1-hydroksi-2,2,4-trimetyylipentan-3-onia 500
ml:ssa kloroformia, lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli
77 g (0,48 mol) bromia 100 ml:ssa kloroformia. Lisäyksen
päätyttyä seosta sekoitettiin kiehuttaen tunnin ajan, an-
25 nettiin jäähtyä ja olla paikoillaan huoneen lämpötilassa
yön ajan. Haihduttamalla liuotin pois vakuumissa, saatiin
127 g tuotetta, jota käytettiin seuraavassa vaiheessa puh-
distamatta.

C. 2,2,4,4-tetrametyylitetrahydrotiofen-3-oni

Osassa B saatu tuote, 79 g (0,3 mol) liuotettiin 300 ml:aan kuivaa pyridiiniä, jäädytettiin 0°C:seen ja 0°C:ssa lisättiin annoksittain 114 g (0,6 mol) p-tolueenisulfonylikloridia. Saatua seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa kolme tuntia 15 minuuttia, kaadettiin jää/vesiseokseen ja uutettiin etyylietterillä. Uutteet pestiin laimealla suolahapolla, vedellä ja suolaliuoksella, minkä jälkeen kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin 111 g (98 %) kiteistä tosylaattia.

Tosylaatti, 94 g (0,25 mol), liuotettiin litraan pyridiiniä, lisättiin 180 g (0,75 mol) natriumsulfidi-monohydraattia ja seos lämmitettiin 75°C:seen ja sitä pidettiin tässä lämpötilassa tunnin ajan ja annettiin olla huoneen lämpötilassa yön ajan. Lisättiin vettä ja seos uutettiin etterillä. Uutteet pestiin suolahapolla, suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin 35 g otsikon yhdistettä, 89 %:n saannoin. Tuote antoi silikageeli-TLC-analyysissä ainoastaan yhden täplän eluoitaessa etyyliasetaatti/heksaaniseoksella (til.suhde 1:d, R_f 0,5). ¹H-NMR-spektri oli sopusoinnussa otsikon yhdisteen rakenteen kanssa.

D. Ketonin Leuckart-pelkistys

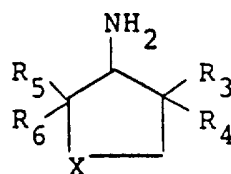
100 ml:n pyöreäpohjaiseen kolmikaulaiseen pulloon, johon oli kiinnitetty sekoittaja, lämpömittari ja jäädyttäjä fraktiointipäaineen, lisättiin 10,0 g (0,063 mol) 2,2,4,4-tetrametyylitetrahydrotiofen-3-onia, 15,2 ml (0,38 mol) formamidia ja 3,5 ml (0,092 mol) muurahaishappoa ja seosta lämmitettiin kiehua (163°C) poistamalla vettä. Reaktioseosta pidettiin 160-180°C:ssa 20 tuntia lisäämällä silloin tällöin muurahaishappoa (10 ml). Tänä aikana seoksen lämpötila kohosi 200°C:seen. Reaktioseos jäädytettiin, lisättiin vettä ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uutteet haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännöistä kiehutettiin 20 ml:n kanssa 6-norm. suolahappoa kaksi tuntia, jäädytettiin, saatu seos pestiin etyylietterillä, vesifaasin

pH säädettiin natriumhydroksidiliuoksella arvoon 11 ja uutettiin etyylietterillä. Uutteet kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 2 g 3-amino-2,2,4,4-tetrametyylitetrahydrotiofeenia, joka identifioitiin $^1\text{H-NMR}$:n avulla

5 la ja se näytti homogeeniselta siligakeeli-TLC-analyysin perusteella kahdessa systeemissä: R_f 0,63, etyyliasetaatti/heksaani 7:4 ja R_f 0,53, butanoli/etikkahappo/vesi 4:1:1; ninhydriini positiivinen. Tuote oli keltainen öljy.

10 E. Käyttämällä esimerkkien 8 ja 11 menetelmissä diisopropyliketonin asemesta lähtöaineena sopivaa ketonia, samalla tavalla saadaan seuraavia amiineja.

15

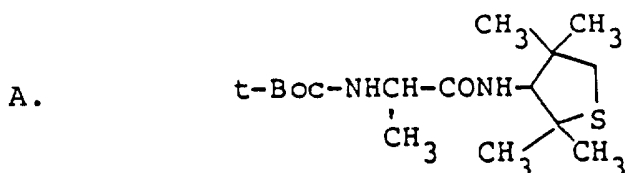
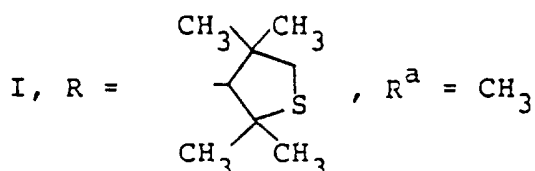


	<u>X</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>
20	S	CH ₃	H	CH ₃	H
	S	H	H	CH ₃	H
	S	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃ CH ₂	H
	S	(CH ₃) ₂ CH	H	(CH ₃) ₂ CH	H
25	S	CH ₃	CH ₃	H	H
	O	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃ CH ₂	H
	O	CH ₃	H	CH ₃	H
	O	H	H	CH ₃	H
30	O	CH ₃	H	H	H
	O	H	H	(CH ₃) ₃ C	H
	O	CH ₃ CH ₂	H	n-C ₄ H ₉	H
	O	CH ₃	CH ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃ CH ₂

Kun edellä esitetyn kaavan mukaiset tetrahydrotiofeenit saatetaan kosketuksiin ekvimoolimäärän kanssa vetyperoksidia tai m-klooriperbentsoehappoa, kummassakin tapauksessa muodostuu vastaavaa sulfoksidia ($X=SO$). Käsiteltäessä samaa lähtöainetta tai sulfoksidia käyttämällä mooleina ylimäärin samoja reagensseja tai kaliumpermanganaattia, saadaan vastaavaa sulfonia ($X = SO_2$).

Esimerkki 12

L-aspartyyli-D-alaniini-N-(2,2,4,4-tetrametyylitetrahydrotiofen-3-yyli)amidi:



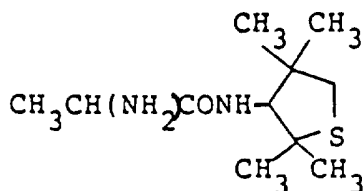
Liuokseen, jossa oli 2,09 g (11 mmol) N-t-butoksykarbonyyli-D-alaniinia 75 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin 1,47 ml (10 mmol) trietyyliamiinia ja seos jäähdytettiin $-10^{\circ}C$:seen. Tässä lämpötilassa lisättiin 0,96 ml (10 mmol) etyyliklooriformiaattia ja sekoittamista jatkettiin 15 minuuttia. $-20^{\circ}C$:seen jäähdyttämisen jälkeen lisättiin 1,6 g (10 mmol) dl-3-amino-2,2,4,4-tetrametyylitetrahydrotiofeenia ja saadun seoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan. Lisättiin etyyliasetaattia ja seos pestiin kahdesti 50 ml:n erillä 5-%:ista (paino-%) sitruunahapon vesiliuosta, natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella (1 x 50 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella (1 x 50 ml).

Orgaaninen kerros kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin 3 g N-(2,2,4,4-tetrametyyllitetrahydrotiofen-3-yyli)-t-butoksykarbonyyli-D-alaniiniamidia öljynä. Tuotteen struktuuri varmennettiin sen $^1\text{H-NMR}$ -spektrin avulla. Se oli oleellisen homogeenista silikageeli-TLC-analyysin perusteella. Tätä tuotetta käytettiin enempää puhdistamatta seuraavassa vaiheessa.

10

15

B.



20

25

Osan A tuotteeseen lisättiin 5 ml metanolia ja 40 ml 1-mol. suolahappoa ja seosta lämmitettiin vesihauteella 30 minuuttia. Metanoli poistettiin haihduttamalla ja jäännös uutettiin eetterillä. Eetteri hävitettiin ja vesifaasin pH säädettiin natriumhydroksidiliuoksella arvoon 11,0, uutettiin etyyliasetaatilla, uutteen kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 1,0 g N-(2,2,4,4-tetrametyyli-tetrahydrotiofen-3-yyli)-D-alaniiniamidia, joka identifioitiin ydinmagneettisen resonanssispektrinsä perusteella. Se oli silikageeli-TLC:n perusteella homogeenista.

C. Kytkeä dipeptidiamidin muodostamiseksi

30

35

Osassa B saatu D-alaniiniamidi, 0,97 g (4,25 mmol), sekoitettiin 10 ml:n kanssa vettä, jäähdytettiin jäissä ja seoksen pH säädettiin 0,5-norm. natriumhydroksidiliuoksella arvoon 9,2. Tähän lisättiin annoksittain ja sekoittaen 0,8 g (4,25 mmol) L-aapartiinihappo-N-tiokarboksianhydridiä pitämällä seoksen pH arvossa 9 natriumhydroksidiliuoksen avulla (0,5-norm.). Lisäyksen päätyttyä saatua seosta sekoitettiin 0°C :ssa 45 minuuttia, pH säädettiin suolahapolla

arvoon 5,2 ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännöstä lietettiin metanolin kanssa, suodatettiin saostuneiden kiinteiden ainesten poistamiseksi ja metanoli poistettiin suodoksesta haihduttamalla vakuuissa. Jäännökseen lisättiin
5 etyylietteriä, jolloin muodostui kiinteää ainetta. Tämä koottiin talteen suodattamalla, lietettiin uudelleen etyylietteriin, suodatettiin jälleen ja kiinteä aine kiteytettiin uudelleen 8 ml:sta vettä. Vakuumiuunissa kuivaamisen jälkeen saatiin noin 1 g tuotetta, sp. 124-126°C. Toi-
10 nen erä saatiin käsittelemällä uudelleen emäliuoksia.

Makeus: 500 x sakkaroosin makeus.

Kun edellä esitettyssä menetelmässä raseemisen amiinin asemesta käytettiin vasemmalle kiertävää 3-amino-2,2,4,4-tetrametyylitetrahydrotiofeenia, jota oli eristetty standardimenetelmin, saadun L-aspartyyli-D-alaniiniamidin todettiin olevan 800 kertaa makeampaa kuin sakkaroosi.

Esimerkki 13

4-amino-2,2,4,4-tetrametyylitioetaani

A. 2,4-dibromi-2,4-dimetyylipentan-3-oni

20 136 g:aan (1,2 mol) di-isopropyyliketonia lisättiin 2 ml fosforitribromidia ja seos jäädytettiin 10°C:seen. Tähän lisättiin tiputtamalla 384 g (2,4 mol) bromia, seoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan. Seoksen oltua kaksi tuntia tässä lämpötilassa, sitä lämmitettiin tunnin
25 ajan 55-60°C:ssa, minkä jälkeen seos jäädytettiin ja jaettiin kloroformiin ja veteen liukeneviin osiin. Vesi hävitettiin ja orgaaninen kerros pestiin natriumkarbonaattiliuoksella neutraaliksi. Orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO₄) ja liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin
30 316 g (97 %) haluttua tuotetta.

B. 2,2,4,4-tetrametyyli-3-oksotioetaani

Natriummetallia, 23 g (1,0 mol) liuotettiin 500 ml:aan kuivaa metanolia ja saatu seos jäähdytettiin 10°C:seen. Seoksen läpi johdettiin rikkivetyä, kunnes seos oli kyllästetty. Sitten lisättiin tiputtamalla, 136 g (0,5 mol) osassa A saatua dibromiketonia jatkamalla rikkivedyn johtamista reaktioseoksen läpi. Lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin kaksi tuntia 10°C:ssa, annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin yön ajan. Kun reaktioseos oli kaadettu veteen, se uutettiin etyylieetterillä ja uutteen pestiin laimealla suolahapolla ja suolaliuoksella. Magnesiumsulfaattilla kuivaamisen jälkeen eetteri haihdutettiin pois, jäännös lietetettiin metanoliin, jäähdytettiin ja suodatettiin, jolloin saatiin 46 g (64 %) kiinteää tuotetta, jota käytettiin puhdistamatta seuraavassa vaiheessa.

C. Ketonin pelkistysaminointi

75 ml:aan kuivaa metanolia lisättiin 4,5 g (0,031 mol) 2,2,4,4-tetrametyyli-3-oksotioetaania, 23,9 g (0,31 mol) ammoniumasetattia ja 1,36 g (0,0217 mol) natriumsyaaniboorihydridiä ja saatua seosta lämmitettiin kiehua neljä tuntia. Lisättiin vielä natriumsyaaniboorihydridiä (1,36 g) ja kiehattamista jatkettiin kolme päivää lisäämällä kolmannen päivän alussa kolmas erä samaa reagenssia. Saatu seos tehtiin happameksi pH-arvoon 2 suolahapolla ja haihdutettiin kuiviin pyörivässä haihduttimessa vakuuissa. Jäännös liuotettiin veteen, pestiin etyylieetterillä, vesifaasin pH säädettiin arvoon 11 natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin etyylieetterillä. Uutteen pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 1,9 g (42 %) haluttua amiinia kiteisenä kiinteänä aineena. Tuotteen struktuuri varmennettiin ^1H -NMR-spektrin avulla, sp. noin 45°C, kp. 90°C (20 mm).

D. 3-amino-2,2,4,4-tetrametyyllitioetaani-1,1-dioksidi

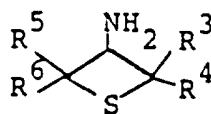
Edellä osassa C saatu amiini, 29 g (0,2 mol) liuotettiin 50 ml:aan asetonitriiliä ja lisättiin 250 ml vettä. Pitämällä seoksen pH natriumhydroksidilla arvossa 10

30 minuutin kuluessa lisättiin 35,8 g (0,21 mol) karbo-
bentsoksikloridia, seosta sekoitettiin tunnin ajan, suoda-
tettiin, sakka pestiin vedellä ja kuivattiin vakuuissa
50°C:ssa, jolloin saatiin NCbz-amiinia, R_f 0,7 (heksaani/
5 etyyliasetaatti, til. suhde 4:1, fosfomolybdeenihappo-suih-
ke), 52,1 g (93,4 %). Tämä liuotettiin 700 ml:aan metylee-
nikloridia, lisättiin hitaasti, pitämällä lämpötila 45°C:n
alapuolella (20-42°C), 77 g (0,372 mol) m-klooriperbentsoe-
happoa. Saostunut kiinteä aine koottiin talteen suodatta-
10 malla, suodos pestiin l-norm. suolahapolla, natriumvety-
karbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja liuotin
haihdutettiin pois. Jäännös kiteytettiin asetoni-vesi-seok-
sesta, jolloin saatiin 42 g (73 %) Cbz-suojattua amiini-1,1-
dioksidia, R_f 0,7 (heksaani/etyyliasetaatti til.suhde 1:1,
15 fosfomolybdeenihappo-suihke).

Suojausryhmä poistettiin hydraamalla 5 g Cbz-ami-
nia 250 ml:ssa metanolia, käyttämällä 5 ml väkevää suola-
happoa ja 2 g 5-%:ista Pd/C-katalyyttiä (kosteus 50 %).
Tuote eristettiin tavalliseen tapaan. Saanto: 2,4 g (85 %),
20 R_f 0,6. Retentioaika kaasu-nestekromatografioitaessa 1 met-
rin OV-1-kolonnissa 180°C:ssa oli 1,3 minuuttia. Kolmen
vaiheen osalta kokonaissaanto oli 3-amino-2,2,4,4-tetra-
metyylitioetaani-lähtöaineesta laskien 65 %.

Käyttämällä ekvivalenttimäärin amiinia ja m-kloori-
25 perbentsoehappoa edellä esitetyssä menetelmässä, samalla
tavalla saadaan vastaavaa sulfoksidia.

E. Käyttämällä osien A-C menetelmissä di-isopropyy-
liketonin asemesta sopivaa kaavan $R^3R^4CHCOCHR^5R^6$ mukaista
ketonia, saadaan vastaavia alla esitetyn kaavan mukaisia
30 amiineja.



	$\underline{R}^3$	$\underline{R}^4$	$\underline{R}^5$	$\underline{R}^6$
5	CH ₃	H	CH ₃	H
	CH ₃	H	H	H
	C ₂ H ₅	H	H	H
	<i>i</i> -C ₃ H ₇	H	H	H
10	<i>i</i> -C ₃ H ₇	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	H
	<i>t</i> -C ₄ H ₉	H	H	H
	<i>t</i> -C ₄ H ₉	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉	H
	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H
	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	H

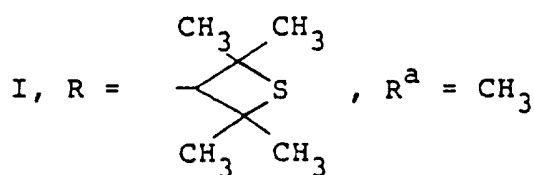
15

Vastaavia sulfoksideja ja sulfoneja valmistetaan edellä esitetyn osan D menetelmällä.

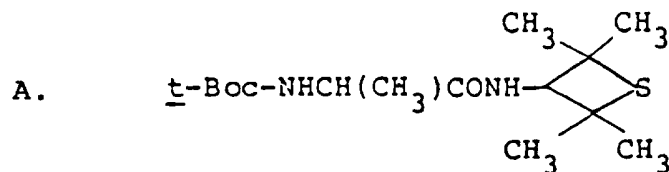
Esimerkki 14

20 L-aspartyyli-D-alaniini-N-(2,2,4,4-tetrametyylitio-
etan-3-yyli) amidi:

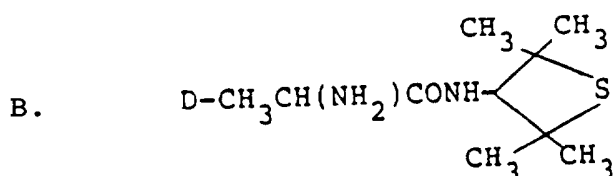
25



30



Liuokseen, jossa oli 2,09 g (11 mmol) N-t-butoksi-
 karbinyyli-D-alaniinia 75 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisät-
 tiin 1,47 ml (10 mmol) trietyyliamiinia ja seos jäähdytet-
 tiin -10°C :seen. Lisättiin 0,96 ml (10 mmol) etyylikloori-
 5 formiaattia, seosta sekoitettiin 10 minuuttia, sitten jääh-
 dytettiin -20°C :seen ja lisättiin 1,70 g (11 mmol) 3-amino-
 2,2,4,4-tetrametyyllitioetaania liuotettuna 5 ml:aan tetra-
 hydrofuraania. Reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneen
 lämpötilaan, lisättiin etyyliasetaattia ja seos pestiin
 10 5-paino-%:isella sitruunahappoliuoksella (2 x 50 ml), nat-
 riumvetykarbonaattiliuoksella neutraaliksi, sitten suola-
 liuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin (Na_2SO_4) ja liuo-
 tin poistettiin haihduttamalla, jolloin saatiin 2,7 g (78 %)
 haluttua kiinteää tuotetta. Tuotteen ^1H -NMR-spektri oli
 15 odotetun mukainen. Silikageeli-TLC:n perusteella, eluoitaes-
 sa etyyliasetaatti/heksaani-seoksella 1:1, tuote näytti
 homogeeniselta, R_f 0,77.



25
 Käyttämällä esimerkin 10 osan F menetelmää, t-Boc-
 D-alaniiniamidi, jota oli saatu tämän esimerkin osassa A,
 hydrolysoitiin, jolloin saatiin vapaata α -aminoamidia
 43 %:n saannoin. Tuote oli homogeenista silikageeli-TLC:n
 30 perusteella ja antoi ^1H -NMR-spektrin, joka oli sopusoinnus-
 sa sen rakenteen kanssa.

C. KytKentä dipeptidiamidin muodostamiseksi

Liuos, jossa oli 0,7 g (3,2 mmol) edellä osassa B
 valmistettua α -aminoamidia, sekoitettiin 10 ml:n kanssa
 35 vettä, pH säädettiin arvoon 10,1, jäähdytettiin jäähautees-
 sa ja lisättiin annoksittain 0,567 g (3,2 mmol) L-aspartii-
 nihappo-N-tiokarboksianhydridiä, pitämällä seoksen pH arvossa .

9 lisäämällä 0,5-norm. natriumhydroksidiliuosta. Seosta se-
koitettiin sitten 0°C:ssa 45 minuuttia, pH säädettiin arvoon
5,2 ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännös lietettiin
metanoliin, kiinteät aineet poistettiin suodattamalla ja
5 suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännökseen lisättiin 150 ml
etyylieetteriä, saostunut tuote koottiin talteen suodatta-
malla ja kuivattiin vakuumiuunissa yön ajan, jolloin saatiin
1,5 g raakaa ainetta. Vielä kahdesti etyylieetteriin uudel-
leen liettämisen jälkeen saatiin 0,9 g tuotetta (85 %),
10 sp. 135°C (haj.); silikageeli-TLC: R_f 0,46, butanoli/etikka-
happo/vesi 4:1:1.

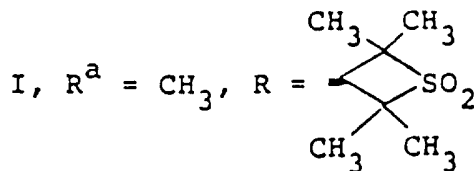
Makeus, 2 000 x sakkaroosin makeus.

15

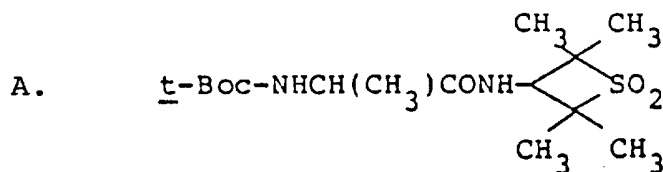
Esimerkki 15

L-aspartyyli-D-alaniini-N-(2,2,4,4-tetrametyyli-1,1-
dioksotioetan-3-yyli)amidi

20



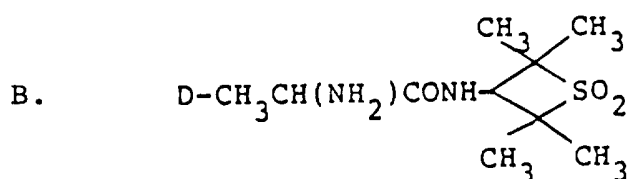
25



30

Liuos, jossa oli 31,6 g (0,10 mol) N-t-butoksikarbon-
yyli-D-alaniini-N-(2,2,4,4-tetrametyylitioetan-3-yyli)ami-
dia, jota oli saatu esimerkin 16 osassa A, 500 ml:ssa klo-
roformia, jäähdytettiin 10-20°C:seen ja lisättiin hitaasti,
35 pitämällä reaktioseoksen lämpötila 45°C:n alapuolella,
41,3 g (0,24 mol) m-klooriperbentsoehappoa. Saatua seosta

sekoitettiin tunnin ajan, laimennettiin kloroformilla ja pestiin peräkkäin 5-%:isella natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, 0,1-norm. suolahapolla, 5-%:isella natriumtiosulfaatilla ja kyllästetyllä suolaliuoksella. Pesty orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 33,7 g jäljelle jäänyttä öljyä (97 %), joka oli sopivan puhdasta käytettäväksi seuraavassa vaiheessa.



Edellä osassa A saatua t-Boc-amidia, 34,8 g (0,10 mol), liuotettuna seokseen, jossa oli 50 ml väkevää suolahappoa ja 100 ml vettä ja 100 ml etanolia, lämmitettiin kiehattaen tunnin ajan. Seos jäähdytettiin, pestiin etyylietterillä, vesifaasin pH säädettiin arvoon 12 50-%:isella natriumhydroksidin vesiliuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uutteen kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin 18,7 g (75 %) kiteistä kiinteää ainetta. Tämä kiteytettiin uudelleen hiilitetrakloridista, jolloin tuotetta saatiin talteen 80 %.

C. Di-suojattu dipeptidiamidi

Liuokseen, jossa oli 14,28 g (0,04 mol) β -bentsyyli-N-bentsyylioksikarbonyyli-L-aspartaattia 700 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin 4,4 ml (0,04 mol) N-metyylimorfoliinia ja seos jäähdytettiin -10°C :seen. Lisättiin etyylikloorimorfiaattia, 3,9 ml (0,04 mol), seosta sekoitettiin -10°C :ssa 15 minuuttia ja jäähdytettiin -20°C :seen. Lisättiin liuos, jossa oli 9,92 g (0,04 mol) edellä osassa B saatua D-alaniini-N-(2,2,4,4-tetrametyyli-1,1-dioksoetian-3-yyli)amidia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania ja saatua seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa tunnin ajan.

- Reaktioseos kaadettiin 700 ml:aan etyyliasetaattia, pestiin peräkkäin 1-norm. suolahapolla, natriumvetykarbonaattiliuoksella, 0,1-norm. natriumhydroksidilla ja suolaliuoksella. Pestyt uutteen kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös lietettiin etyylietteriin ja kiinteä aine koottiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 19,8 g (84 %) di-suojattua dipeptidiamidia, joka kiteytettiin uudelleen etyleeniglykolidimetyylietteri/isopropylietteriseoksesta, jolloin saanto oli 77 %.
- 10 D. Liuokseen, jossa oli 10 g edellä osassa C saatua tuotetta 250 ml:ssa metanolia, lisättiin 3 g 5-%:ista Pd/C-katalyyttiä (kosteus 50 %) ja 1 ml väkevää suolahappoa ja seosta hydrattiin tunnin ajan 50 psi:n paineessa ($3,52 \text{ kg/cm}^2$). Katalyytti poistettiin suodattamalla, suodoksen pH
- 15 säädettiin natriumhydroksidiliuoksella arvoon 5,2 ja haihdutettiin vakuuissa lähes kuiviin. Jäännös sekoitettiin etyylietterin kanssa ja kiinteä aine koottiin talteen suodattamalla ja kuivattiin vakuuunissa 45°C :ssa, jolloin saatiin 5,5 g, 89 %, haluttua dipeptidiamidia, sp. 135°C
- 20 (haj.); silikageeli-TLC: R_f 0,33, butanoli/etikkahappo/vesi 4:1:1.

Makeus: 1 000 x sakkaroosin makeus.

Esimerkki 16

- 25 L-aspartyyli-D-alaniini-N-(2-metyylitio-2,4-dimetyyllipentan-3-yyli)amidi
- A. 2-metyylitio-2,4-dimetyyllipentan-3-oni
- Liuosta, jossa oli 200 ml metanolia ja siinä 9,2 g (0,40 mol) natrium-metallia, jäähdytettiin jäähauteessa ja
- 30 kyllästettiin kaasumaisella metyylimerkaptaanilla. Tähän

lisättiin huoneen lämpötilassa 77,2 g (0,40 mol) 2-bromi-2,4-dimetyylipenttan-3-onia ja saatua seosta sekoitettiin kaksi tuntia. Reaktioseos laimennettiin vedellä, uutettiin etyylietterillä, utteet pestiin vedellä, suolaliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Eetteri haihdutettiin pois ja jäännös tislattiin vakuumissa, jolloin saatiin 50,4 g tuotetta, kp. 76° (20 mm).

B. 2-metyylitio-2,4-dimetyyli-3-aminopentaani

Liuosta, jossa oli 6,0 g (0,038 mol) 2-metyylitio-2,4-dimetyylipenttan-3-onia, 9,9 g formamidia ja 2,1 g 100-%:ista muurahaishappoa, lämmitettiin kiehuaen poistamalla samalla reaktiossa muodostunutta vettä fraktiointipään avulla. 12 tunnin kuluttua lisättiin vielä 2,5 g muurahaishappoa ja kiehattamista jatkettiin toiset 24 tuntia samalla tavalla, jona aikana reaktioseos saavutti 190°C:n lämpötilan. Seos jäädytettiin, laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Utteet pestiin vedellä ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin jäännöksenä 5,3 g öljyä. Öljyä kiehutettiin 40 ml:n kanssa 6-norm. suolahappoa kuusi tuntia, laimennettiin vedellä, pestiin etterillä ja vesifaasi tehtiin vahvasti alkaliseksi natriumhydroksidilla. Etyylietterillä uuttamisen ja uutteen kuiviin haihduttamisen jälkeen saatiin 3,3 g (56 %) väritöntä amiinia, joka antoi yhden ainoan piikin suoritettaessa kaasunestekromatografointi kuuden jalan OV-1-kolonissa 110°C:ssa; reaktioaika oli 412 sekuntia.

C. D-alaniini-N-(2-metyylitio-2,4-dimetyylipenttan-3-yyli)amidi

Liuokseen, jossa oli 3,2 g (0,017 mol) N-t-butoksi-karbonyyli-D-alaniinia ja 2,5 g (0,017 mol) trietyyliamiinia

100 ml:ssa tetrahydrofuraania -15°C :ssa, lisättiin 1,64 ml etyyliklooriformiaattia. Kun seosta oli sekoitettu 15 minuuttia, lisättiin 2,49 g (0,017 mol) 2-metyylitio-2,4-dimetyyli-3-aminopentaania ja seosta sekoitettiin tunnin ajan. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä, 5-%:isella sitruunahapon vesiliuoksella (paino/tilavuus), natriumvetykarbonaattiliuoksella ja suolaliuoksella. Orgaaninen faasi haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 6,0 g jäännöstä. Tämä liuotettiin 100 ml:aan metanolia, lisättiin 60 ml väkevää suolahappoa ja seosta kiehutettiin tunnin ajan. Metanolin haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin veteen, pestiin eetterillä, vesifaasin pH säädettiin natriumhydroksidilla arvoon 12 ja uutettiin etyyli-eetterillä. Haihduttamalla uutteen kuiviin saatiin 3,2 g (87 %) tuotetta värittömänä öljynä, R_f 0,56 (butanoli/vesi/etikkahappo-seoksen til.suhde 4:1:1).

D. Liuoksen, jossa oli 3,1 g (0,013 mol) osassa C saatua D-alaniiniamidia 30 ml:ssa setonia ja 17 ml vettä, pH säädettiin natriumhydroksidiliuoksella arvoon 9,9 ja jäähdytettiin -2°C :seen. Tähän lisättiin pienin erin 2,78 g (0,013 mol) L-aspartiinihappo-N-tiokarboksianhydridiä 20 minuutin kuluessa pitämällä pH 9,9:ssä l-norm. natriumhydroksidilla. Lisäyksen päätyttyä saatua seosta sekoitettiin 30 minuuttia -2°C :ssa, pestiin etyyliasetaatilla, tehtiin happameksi pH-arvoon 2 suolahapolla ja pestiin uudelleen etyyliasetaatilla. Vesifaasin pH säädettiin sitten arvoon 5,2 ja haihdutettiin kuiviin. Raakaa dipeptidiamidia saatiin liettämällä jäännös metanoliin, suodattamalla, käsittelemällä suodosta eetterin kanssa ja suodattamalla, jolloin saatiin toinen erä tuotetta. Raakatuotteen kokonaissaanto oli 4,7 g.

Raakatuote puhdistettiin preparatiivista ohutkerroskromatografiaa käyttäen silikageelilevyillä (20 x 20 x 2 mm) eluoimalla seoksella butanoli/vesi/etikkahappo, til.suhde 4:1:1. Vyöhyke kohdalta R_f 0,42 leikattiin irti ja eluoi-
ttiin metanolilla, jolloin saatiin puhdasta L-aspartyyli-D-alaniiniamidia.

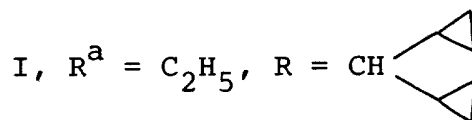
Makeus: 150 x sakkaroosin makeus.

Esimerkki 17N-bentsyylioksidikarbonyyli-D-2-aminovoihappo

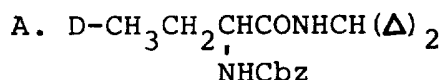
- 500 ml:n reaktioastiaan, johon oli kiinnitetty mekaaninen sekoittaja, lämpömittari ja kaksi lisäsuppiloa, lisättiin 20,0 g (0,194 mol) kaupan olevaa D-(-)-2-aminovoihappoa ja liuos, jossa oli 7,76 g (0,194 mol) natriumhydroksidia 97 ml:ssa vettä. Seosta sekoitettiin, kunnes liukeneminen oli tapahtunut täydellisesti ja jäähdytettiin 5°C:seen. Lisäyssuppiloista lisättiin samanaikaisesti 40,66 g (0,205 mol) 86-%:ista bentsyyliklooriformiaattia ja liuosta, jossa oli 7,76 g natriumhydroksidia 58 ml:ssa vettä. Lämpötila pidettiin lisäyksen ajan 4-6°C:ssa. Reaktiolämpötila kohotettiin sitten hitaasti 14°C:seen. Sekoittamista jatkettiin 15 minuuttia lämpötilan asetuttua paikoilleen, minkä jälkeen sen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan. Reaktioseos pestiin 3 x 75 ml:lla etyylietteriä, vesifaasin pH säädettiin arvoon 2 väkevällä suolahapolla (16 ml), mikä aiheutti tuotteen erottumisen öljynä. Öljy uutettiin 3 x 100 ml:lla etteriä, kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin kirkasta, väritöntä nestemäistä jäännöstä, joka kuivattiin yön aikana 0,3 mmHg:n vakuuissa, jona aikana tuote kiteytyi ja saatiin 41,24 g (89,6 %) otsikon yhdistettä. 1,0 g:n erä kiteytettiin uudelleen 5 ml:sta ksyleeniä ja sakka pestiin ksyleenillä ja pentaanilla. Yön kuivaamisen jälkeen saatiin 0,77 g värittömiä kiteitä; R_f 0,57 TLC-silikageeli-analyysissä (liuotin: etyyliasetatti/heksaani/etikkahappo, til. suhde 4:14:2; levyihin suihkutettiin 3-%:ista vanilliinia), sp. 76-78°C, $[\alpha]_D^{25} +10$ (c = 2,8, etanoli).
- Analyyysi yhdisteelle $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$:
 laskettu: C 60,75 H 6,37 N 5,90
 saatu: C 60,61 H 6,41 N 5,97.
- Jäljellä olevat raakakiteet (40 g) kiteytettiin uudelleen ksyleenistä (150 ml), pestiin ksyleenillä (3 x 25 ml) ja pentaanilla (2 x 25 ml) ja kuivattiin vakuuissa 45°C:ssa, jolloin saatiin 28,59 (71,7 %) värittömiä kiteitä, sp. 78-79°C.

Esimerkki 18L-aspartyyli-D-2-aminovoihappo-N-(disyklopropyyli-
karbinyyli)amidi

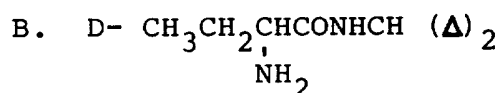
5



10



N-bentsyylioksikarbonyyli-D-2-aminovoihappo, 4,75 g (0,020 mol) liuotettiin 200 ml:aan tetrahydrofuraania ja jäähdytettiin typpi-atmosfäärin suojaamana -15°C :seen. Lisättiin N-metyylimorfoliinia, 2,02 g (0,020 mol) ja etyyli-klooriformiaattia, 2,17 g (0,020 mol) ja saatua seosta sekoitettiin $-15\ldots-10^\circ\text{C}$:ssa 30 minuuttia. Saatua seka-anhydridin liuos jäähdytettiin -20°C :seen ja lisättiin 2,22 g (0,020 mol) disyklopropyylikarbinyyliamiinia liuotettuna 20 10 ml:aan tetrahydrofuraania. Sekoittamista jatkettiin 15 minuuttia $-20\ldots-15^\circ\text{C}$:ssa, minkä jälkeen seoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan, lisättiin 150 ml etyyliasettaattia ja seos uutettiin 2 x 100 ml:lla 1-norm. suolahappoa, 2 x 100 ml:lla 5-%:ista natriumvetykarbonaatin vesiliuosta ja 100 ml:lla kyllästettyä suolaliuosta. Orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin haihdutettiin pois vakuumissa, jolloin saatiin 6,62 g (100 %) väritöntä kiinteää ainetta, R_f 0,68 silikageeli-TLC:tä käytettäessä (liuotin: etyyliasettaatti/heksaani, til.suhde 1:1; levy suihkutettiin 30 3-%:isella vanilliinilla).



35

Edellä osassa A saatua Cbz-amino-suojattu amidi, 6,62 g (0,020 mol) liuotettiin 250 ml:aan reagenssilaatusta metanolia. Lisättiin 5-%:ista palladium-hiili-katalyyttiä

1,5 g ja seosta hydrattiin 50 psi:n paineessa ($3,52 \text{ kg/cm}^2$) 45 minuuttia. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin nestemäistä jäännöstä. Lisättiin 1-norm. suolahappoa 25 ml, minkä jälkeen seosta sekoitettiin 25 ml:n kanssa etyylietteriä. Vesifaasi tehtiin vahvasti alkaliseksi (pH 14) 10-mol. natriumhydroksidilla ja seos uutettiin 3 x 25 ml:lla eetteriä. Uutteet yhdistettiin, kuivattiin (MgSO_4) ja eetteri haihdutettiin pois, jolloin saatiin 3,29 g (83,9 %) väritöntä kiinteää ainetta, sp. $63-64^\circ\text{C}$. R_f 0,60 (butanoli/etikkahappo/vesi, til.suhde; ninhydriini-suihke); $[\alpha]_D^{20} -46,7^\circ$ (c = 2, 1-norm. HCl). $^1\text{H-NMR}$ -spektri oli D-2-aminovoihappo-N-(disyklopropyylikarbinyyli)amidin struktuuria vastaava.

C. Di-suojattu dipeptidiamidi

15 Liuokseen, jossa oli β -bentsyyli-N-bentsyylioksi-karbonyyli-L-aspartaattia 5,61 g (0,0157 mol) liuotettuna 50 ml:aan tetrahydrofuraania jäähdytettynä -15°C :seen, lisättiin 1,59 g (0,0157 mol) N-metyylimorfoliinia. Tähän lisättiin tiputtamalla 1,70 g (0,0157 mol) etyyliklooriformiaattia, saatua seosta sekoitettiin 30 minuuttia 20 -15°C :ssa ja tiputtamalla lisättiin liuos, jossa oli D-2-aminovoihappo-N-(di-syklopropyylikarbinyyli)amidia 15 ml:ssa tetrahydrofuraania. Sekoittamista jatkettiin 15 minuuttia -15°C :ssa, minkä jälkeen reaktioseoksen annettiin lämmetä 25 huoneen lämpötilaan. Liuotin haihdutettiin pois vakuuissa, jolloin saatiin kiinteää jäännöstä. Tämä sekoitettiin 150 ml:n kanssa etyyliasetaattia ja saatu suspensio pestiin 2 x 75 ml:lla 1-norm. suolahappoa. Kirkas orgaaninen kerros pestiin 2 x 75 ml:lla 5-%:ista natriumvetykarbonaatin vesi- 30 liuosta, 75 ml:lla suolaliuosta, kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin haihdutettiin pois vakuuissa, jolloin saatiin 8,36 g (99,5 %) väritöntä kiinteää ainetta, R_f 0,36 TLC:tä käytettäessä (etyyliasetaatti/heksaani 1:1, vanilliini-suihke). Kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaatista, saatiin 35 6,12 g (73 %) kiteitä, sp. $167-168^\circ\text{C}$.

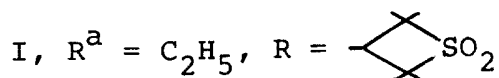
D. Liuokseen, jossa oli di-suojattua dipeptidiamidia, jota oli saatu osassa C, 250 ml:ssa metanolia, lisät-

- tiin 1,5 g 5-%:ista Pd/C-katalyyttiä (kosteus 50 %) ja seosta hydrattiin 50 psi:n paineessa ($3,52 \text{ kg/cm}^2$) 45 minuuttia, jona aikana vetyä kului teoreettinen määrä. Katalyytti poistettiin suodattamalla, suodos haihdutettiin va-
- 5 kuumissa noin 75 ml:n tilavuiseksi. Konsentraatti suodatettiin saostuneen tuotteen poistamiseksi, joka pestiin metanolilla ja kuivattiin vakuuissa, jolloin saatiin 2,85 g väritöntä jauhetta, sp. $225-227^\circ\text{C}$ (hajoten). Emäliuoksesta saatiin vielä 0,76 g tuotetta. Kokonaissaanto: 100 %.
- 10 R_f 0,56 (butanoli/etikkahappo/vesi, 4:1:1, ninhydriini-suihke).

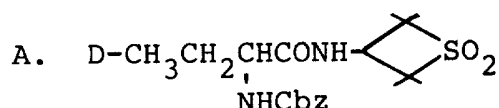
Makeus: 500 x sakkaroosin makeus.

Esimerkki 19

- L-aspartyyli-D-2-aminovoihappo-N-(2,2,4,4-tetramet-
- 15 yyli-1,1-dioksitioetan-3-yyli)amidi:



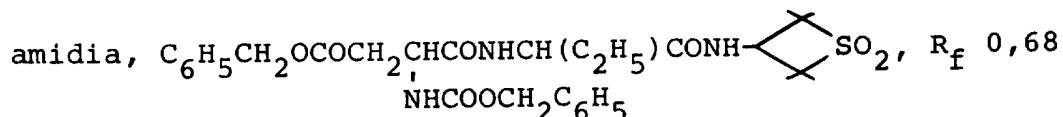
20



- Käyttämällä esimerkin 18 osan A menetelmässä disyk-
- 25 lopropyylikarbinyyliamiinin asemesta 3-amino-2,2,4,4-tetrametyyllitioetaani-1,1-dioksidia, saatiin N-bentsyylioksi-
- karbonyyli-D-2-aminovoihappo-N-(2,2,4,4-tetrametyyli-1,1-dioksitioetan-3-yyli)amidia 99 %:n saannoin, R_f 0,50.

- B. Hydrogenolysoimalla edellä saatu tuote esimerkin
- 30 18 osan B mukaisella menetelmällä, saatiin D-2-aminovoihappo-N-(2,2,4,4-tetrametyyli-1,1-dioksitioetan-3-yyli)amidia 18 %:n vaihesaannoin, R_f 0,41.

- C. Esimerkin 18 osan C mukaisella menetelmällä saatiin 99 %:n vaihesaannoin vastaavaa di-suojattua dipeptidi-
- 35

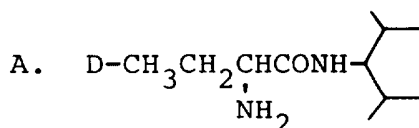
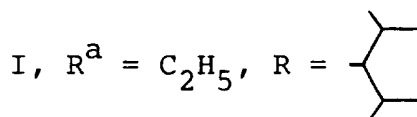


D. Hydrogenolysoimalla edellä osassa C saatua tuotetta (1,16 g), esimerkin 18 osan D menetelmällä, käyttämällä 0,4 g 5-%:ista Pd/C-katalyyttiä (kosteus 50 %), saatiin otsikon yhdistettä 92 %:n vaihesaannoin, sp. 165-167°C (hajoten), R_f 0,4.

Makeus: 200 x sakkaroosin makeus.

Esimerkki 20

L-aspartyyli-D-2-aminovoihappo-N-(2,4-dimetyyli-3-pentyyli)amidi



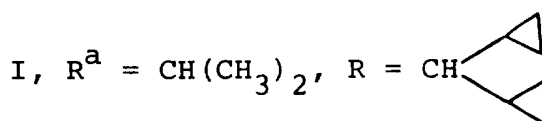
Käyttämällä esimerkin 18 osassa A sopivaa amiinia ja hydrogenolysoimalla raakatuote esimerkin 20 osan B menetelmällä, saatiin D-2-aminovoihapon di-isopropyylikarbinyyliamidia 85 %:n saannoin öljynä, R_f 0,56.

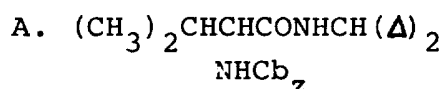
B. Esimerkin 20 osan C menetelmällä saatiin 76 %:n vaihesaannoin vastaavaa di-suojattua amidia, $C_6H_5CH_2OCOCH_2CH(NHCOOCH_2C_6H_5)CONHCH(C_2H_5)CONHCH(CH_3)_2$ ja tämä hyd-
rattiin esimerkin 20 osan D menetelmällä, jolloin saatiin otsikon yhdistettä 89 %:n vaihesaannoin (kokonaissaanto 68 %), sp. 213-215°C (hajoten), R_f 0,54.

Makeus: 100 x sakkaroosin makeus.

Esimerkki 21

L-aspartyyli-D-valiini-N-(disyklopropyylikarbinyyli)-amidi





Käyttämällä esimerkin 17 menetelmässä D-2-aminovoi-
 5 hapon asemesta kaupan olevaa D-valiinia, saatiin 82 %:n
 saannoin N-bentsyylioksikarbonyyli-D-valiinia valkeana
 jauheena, sp. 55-57°C, R_f 0,45. Tämän annettiin reagoida
 disyklopropyylikarbinyyliamiinin kanssa esimerkin 20 osan
 A menetelmän mukaisesti, jolloin saatiin haluttua suojat-
 10 tua amidia 100 %:n saannoin, R_f 0,35.

B. Hydrogenolysoimalla edellä saatu tuote esimerkin
 18 osan B menetelmällä, saatiin D-valiini-N-(disyklopropyy-
 likarbinyyli)amidia 83,5 %:n saannoin, R_f 0,53, värittömänä
 kiinteänä aineena.

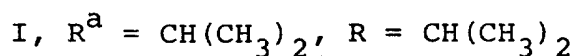
15 C. Esimerkin 18 osan C mukaisella menetelmällä saa-
 tiin vastaavaa di-suojattua dipeptidiamidia,
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{CHCONHCH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CONHCH}(\Delta)_2$, 92,4 %:n saan-
 $\text{NHCOOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
 noin, R_f 0,55, maalarinvalkeana kiinteänä aineena.

20 D. Hydrogenolysoimalla edellä saatu osan C tuote
 esimerkin 18 osan D menetelmällä, saatiin otsikon yhdistet-
 tä 85 %:n saannoin värittömänä kiinteänä aineena, R_f 0,54.

Makeus: 110 x sakkaroosin makeus.

Esimerkki 22

25 L-aspartyyli-D-valiini-N-isopropyyliamidi



Antamalla N-bentsyylioksikarbonyyli-D-valiinin rea-
 30 goida esimerkin 18 osan A menetelmällä isopropyyliamiinin
 kanssa, saatiin kvantitatiivisin saannoin N-bentsyylioksi-
 karbonyyli-D-valiini-isopropyyliamidia, jonka R_f oli 0,61
 (TLC, etyyliasetaatti/heksaani 1:1, vanilliini-suihke).

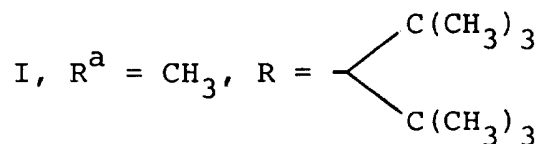
Hydrogenolysoimalla Pd/C-katalyytillä esimerkin 18
 35 osan B menetelmällä, saatiin D-valiini-isopropyyliamidia
 71 %:n saannoin, R_f 0,50. Kytkemällä tämä β -bentsyyli-N-
 Cbz-L-asparaatin kanssa, saatiin di-suojattua dipeptidi-

amidia (esimerkin 18 osan C menetelmällä), R_f 0,40 (TLC, etyyliasettaatti/heksaani, 1:1, vanilliinisuihke), 62 %:n saannoin maalarinvalkeana kiinteänä aineena. Tämä muutettiin halutuksi otsikon yhdisteeksi esimerkin 18 osan D mukaisella menetelmällä 90,6 %:n saannoin, sp. 226-227°C (hajoten), R_f 0,44.

Makeus: 1-2 x sakkaroosin makeus.

Esimerkki 23

L-aspartyyli-D-alaniini-N-(2,2,4,4-tetrametyyli-3-pentyyli)amidi



A. 2,2,4,4-tetrametyyli-3-aminopentaani

Tätä valmistettiin menetelmällä J. Chem. Soc., Perkin I, 2087 (1976); ibid, 1797 (1974). Pivalonitriiliä (33,2 g) ja t-butyylidikloridia (44,4 g) lisättiin typen suojaamana hyvin sekoitettuun suspensioon, jossa oli natrium-hiekkaa (18,4 g) heksaania (80 ml), tetrahydrofuraanin (20 ml) ja metanolin (1 ml) seoksessa, tunnin kuluessa 15-20°C:ssa. Seosta sekoitettiin kolme tuntia, 10 minuutin aikana lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli klooribentseeniä (2 g) tetrahydrofuraanissa (5 ml) ja sekoittamista jatkettiin tunnin ajan. 0,5 tunnin kuluessa lisättiin varovaisesti metanolia (20 ml) ja sen jälkeen vettä, kunnes faasit erottuivat. Vesifaasi uutettiin eetterillä ja yhdistetyt orgaaniset faasit kuivatettiin ja konsentroitiin vakuumissa. Jäännös tislattiin, jolloin saatiin di-t-butyyliketoni-imiiniä, kp. 62-63°C/19 mm.

Imiini (14 g) lisättiin kuivassa eetterissä (50 ml) suspensioon, jossa oli litiumaluminiumhydridiä (1,7 g) kuivassa eetterissä (50 ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 24 tuntia, kiehutettiin kaksi tuntia ja jäähdytettiin. Lisättiin varovaisesti peräkkäin vettä (1,7 ml), 15-%:ista natriumhydroksidiliuosta (5 ml) ja vettä (5 ml),

seos suodatettiin, konsentroitiin ja jäännös tislattiin, jolloin saatiin haluttua amiinia, kp. 79-81°C/40 mm.

B. N-bentsyylioksikarbonyyli-D-alaniinia, 7,59 g (0,034 mol) lisättiin 170 ml:aan metyleenikloridia, jossa
5 oli 4,88 ml (0,035 mol) trietyyliamiinia ja saatu liuos jäähdytettiin -10°C:seen. Lisättiin etyyliklooriformiaattia, 3,35 ml (0,035 mol), seosta sekoitettiin -10...-5°C:ssa 25 minuuttia, minkä jälkeen lisättiin 5,0 g (0,034 mol) 2,2,4,4-tetrametyyli-3-aminopentaania ja sekoittamista jat-
10 kettiin yön ajan sen jälkeen, kun seoksen oli annettu läm- metä huoneen lämpötilaan. Reaktioseos pestiin 2 x 100 ml:lla 5-%:ista natriumvetykarbonaatin vesiliuosta, 2 x 100 ml:lla 3-mol. suolahappoa, kuivattiin (MgSO₄) ja liuotin haihdu- tettiin pois vakuuissa, jolloin jäljelle jäi 9,99 g (82 %)
15 N-Cbz-D-alaniini-N-(2,2,4,4-tetrametyyli-3-pentyyli)amidia, joka identifioitiin ¹H-NMR-spektrinsä perusteella, R_f 0,72 (TLC, etyyliasetaatti/heksaani, 1:1, fosfomolybdaatti-suih- ke).

C. Edellä saatua Cbz-D-alaniiniamidi, 9,99 g Pd/C-
20 katalyyttiä (kosteus 50 %) ja seosta hydrattiin 45-75 psi:n paineessa (12,8 - 21,3 kg/cm²) 30 minuuttia. Katalyytti suodatettiin pois, suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin jäljelle jäi valkeaa kiinteää ainetta. Tähän lisät- tiin 100 ml 1-norm. suolahappoa, seosta sekoitettiin kaksi
25 tuntia, pestiin etyylietterillä, sen jälkeen tehtiin alka- liseksi 40-paino-%:isella natriumhydroksidiliuoksella. Emäk- sinen liuos uutettiin etyylietterillä, eetterikerros kui- vattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin, jol- loin saatiin 1,1 g väritöntä tuotetta, joka identifioitiin
30 D-alaniini-N-(2,2,4,4-tetrametyyli-3-pentyyli)amidiksi, R_f 0,59 (butanoli/vesi/etikkahappo, 4:1:1, ninhydriini- ja sitten fosfomolybdaatti-suihkeet).

D. Esimerkin 18 osan C menetelmällä valmistettiin di-suojattua dipeptidiamidia 0,005 moolin mittakaavassa
35 edellä mainitusta amidista ja β-bentsyyli-N-Cbz-L-aspar- taatista käyttämällä trietyyliamiinia ja etyylikloorifor- miaattia asetonissa (50 ml), 80 %:n saannoin, R_f 0,4

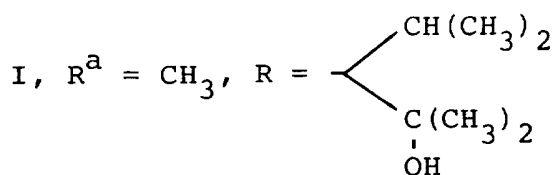
(TLC, etyyliasetaatti/heksaani, 1:1, fosfomolybdaatti-suihke). Puhdistus suoritettiin kromatografioimalla 25 g:lla silikageeliä, eluoimalla etyyliasetaatti/heksaani-seoksella, til.suhde 2:3, jolloin saatiin 1,65 g puhdistettua nestemäistä tuotetta.

E. Di-suojattua dipeptidiamidia, 1,15 g (0,021 mol) hydrogenolysoitiin 150 ml:ssa metanolia 0,2 g:n kanssa 5-%:ista Pd/C-katalyyttiä esimerkin 18 osan D menetelmällä, jolloin saatiin 0,64 g (93 %) otsikon yhdistettä, sp. 145-149°C (hajoten), R_f 0,50.

Makeus: 450 x sakkaroosin makeus.

Esimerkki 24

L-aspartyyli-D-alaniini-N-(2-hydroksi-2,4-dimetyyli-3-pentyyli)amidi



A. 2-hydroksi-2,4-dimetyyli-3-pentanoni

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 28,3 ml (0,2 mol) 2,4-dimetyyli-3-pentanonia 100 ml:ssa kloroformia, lisättiin tiputtamalla 10,3 ml (0,2 mol) bromia 30 ml:ssa samaa liuotinta. Saatua seosta sekoitettiin muutama minuutti, liuotin haihdutettiin pois vakuumissa, jäännös liuotettiin 100 ml:aan etanolia. Lisättiin vettä 50 ml ja 10-molaarista natriumhydroksidia 50 ml. Saatua seosta sekoitettiin kiehattaen tunnin ajan, laimennettiin 200 ml:lla vettä ja uutettiin 3 x 50 ml:lla etyylietteriä. Uutteet kuivattiin (MgSO_4), haihdutettiin kuiviin ja jäännös tislattiin, jolloin saatiin 15,95 g (61 %) hydroksi-ketonia, kp. 60-62°C/18 mm.

B. 3-amino-2-hydroksi-2,4-dimetyylipentaani

Osassa A saatua hydroksiketonia, 15 g (0,115 mol), pelkistettiin kiehuvaan seokseen, jossa oli formamidia ja muurahaishappoa, esimerkin 11 osan D menetelmällä, jolloin saatiin 4,5 g (30 %) hydroksiamiinia, kp. 80-81°C/17 mm.

C. Di-suojattu dipeptidiamidi

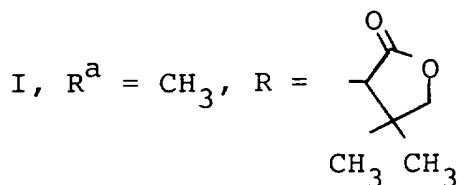
Liuokseen, jossa oli 2,14 g (5,0 mmol) β -bentsyyli-N-bentsyylioksikarbonyyli-L-aspartyyli-D-alaniinia 35 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäädytettynä -15°C:seen, lisättiin 0,55 ml (5,0 mmol) N-metyylimorfoliinia ja 0,48 ml (5,0 mmol) etyliklooriformiaattia. Seosta sekoitettiin -15... -10°C:ssa kaksi minuuttia ja lisättiin 0,66 g (5,0 mmol) 3-amino-2-hydroksi-2,4-dimetyylipentaania. Seoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan, sekoitettiin yön ajan ja käsiteltiin edelleen esimerkin 5 osassa B selostetulla tavalla, jolloin saatiin di-suojattua dipeptidiamidia, R_f 0,27 (TLC, etyyliasetaatti/heksaani 1:1, fosfomolybdeenihappo-suihke, lämmittäen), jota käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

20 D. Edellä osassa C saatua tuotetta hydrattiin 250 ml:ssa metanolia 1,0 g:lla 5-%:ista Pd/C-katalyyttiä 60 psi:n (17 kg/cm²) paineessa kaksi tuntia. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja liuotin haihdutettiin vakuu-
missa. Jäännös liuotettiin 10 ml:aan metanolia ja sekoit-
25 taen lisättiin hitaasti 300 ml etyylietteriä otsikon yhdisteen saostamiseksi, joka koottiin talteen suodattamalla ja kuivatettiin vakuuissa lasimaiseksi aineeksi, 1,02 g, sp., sintrautuu noin 110°C:ssa, 123-128 (hajoten), R_f 0,31.

Makeus: 125 x sakkaroosin makeus.

Esimerkki 25L-aspartyyli-D-alaniini-N-(DL-2-amino-3,3-dimetyyli-4-hydroksivoihappolaktoni)amidi

5



10

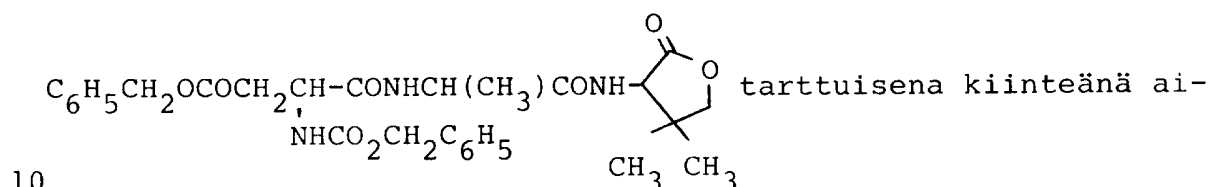
A. DL-2-amino-3,3-dimetyyli-4-hydroksivoihappolaktoni-hydrokloridi

Valmistetaan Wieland'in menetelmällä, Chem. Ber., 81, 323 (1948): 2-keto-3,3-dimetyyli-4-hydroksivoihappolaktoni, 3,5 g, neutraloitiin laimealla natriumhydroksidilla ja vesiliuos haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännös liuotettiin 100 ml:aan lämmintä etanolia, suodatettiin kuumana ja lisättiin liuos, jossa oli 700 mg natrium-metallia 10 ml:ssa etanolia, joka sisälsi 2 g hydroksyyliaminihydrokloridia. Saostui 5 g 3,3-dimetyyli-4-hydroksi-2-oksii-aminovoihappolaktonin natriumsuolaa ja se kiteytettiin uudelleen metanolista. Oksiimia muodostui natriumsuolan hajotessa 2-norm. suolahapossa, josta se kiteytyi hitaasti. Bentseeni-heksaani-seoksesta uudelleen kiteyttämisen jälkeen sp. oli 160°C.

Liuos, jossa oli 25 g oksiimia 100 ml:ssa etanolia, lisättiin annoksittain suspensioon, jossa oli 5 g platinaoksidia suspendoituna 150 ml:aan 2-norm. suolahappoa, ja seosta hydrattiin ilmakehän paineessa kaksi päivää. Katalyytti suodatettiin pois, suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännös liuotettiin 150 ml:aan etanolia. Käsiteltäessä 500 ml:n kanssa etyylietteriä, saostui DL-2-amino-3,3-dimetyyli-4-hydroksivoihappolaktoni-hydrokloridia, 22 g, joka kiteytettiin uudelleen etanoli/etteri-seoksesta, sp. 208-212°C.

B. Di-suojattu dipeptidiamidi

Esimerkin 5 osan B mukaisessa menetelmässä käytettiin osassa A saatua aminolaktoni-hydrokloridia, 1,65 g (0,010 mol), 10 ml:ssa metyleenikloridia ja ekvimoolimäärin trietyyliamiinia, jolloin saatiin 2,38 g yhdistettä



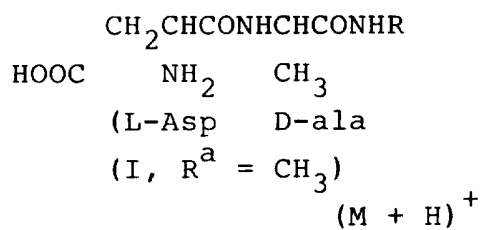
neena, R_f 0,26 (TLC, etyyliasetaatti/heksaani, til.suhde 7:3, fosfomolybdeenihappo-suihke).

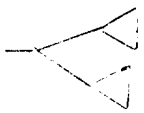
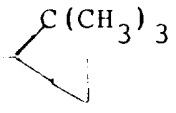
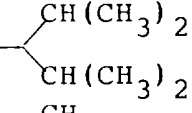
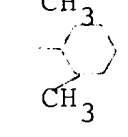
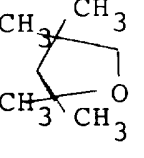
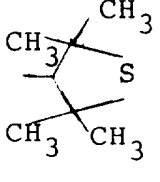
C. Edellä osassa B saatu tuote, 2,38 g, liuotettiin 200 ml:aan metanolia, lisättiin 0,2 g 5-%:ista Pd/C-katalyyttiä, seosta hydrattiin ja tuote eristettiin esimerkiksi 5 osassa C selostetulla tavalla, jolloin saatiin 1,3 g väritöntä kiinteää ainetta, joka pestiin etyylietterillä ja kuivattiin, sp. 120-130°C (hajoten), R_f 0,18. Massaspektri ja ^1H -NMR-arvot olivat otsikon yhdisteen struktuurin mukaiset.

Makeus: 110 x sakkaroosin makeus.

Esimerkki 26

Massaspektriarvot saatiin seuraavista kaavan (I) mukaisista yhdisteistä sijoittamalla kiinteä näyte DS-50 Mass Spectrometer-laitteeseen ja molekyyli-ionin tarkka massa mitattiin kussakin tapauksessa yhdisteiden alkuainekokoomuksen määrittämiseksi. Molekyyli-ioni oli kaikkien yhdisteiden osalta kussakin tapauksessa $(M + H)^+$ pikemmin kuin M^+ -ioni. Pilkkoutumisrakenteet olivat kussakin tapauksessa samanlaiset. Kohdalla ± 100 amu ei ollut mitään identifioimattomia molekyyli-ionin huippuja, mikä on osoituksena kemiallisesta puhtaudesta.



<u>Esim.</u>	<u>R</u>	<u>Laskettu</u>	<u>Saatu</u>	<u>Alkuainekeos-</u> <u>tumus</u>
5		298,177	298,176	$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$
6		314,208	314,211	$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$
9 (sivu 52) 1. yh- diste		302,208	302,209	$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$
9 (sivu 49) 4. yh- diste		314,208	314,208	$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$
9 (sivu 51 7. yh- diste)		330,203	330,202	$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5$
16 ↑ 14		332,164	332,165	$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$

Esimerkki 27Hiilihapotettu Cola-juoma

Hiilihapotettua Cola-juomaa valmistettiin alla esitetyn koostumuksen mukaisesti. Saadun juoman makeusintensiteetin arvioitiin olevan verrattavissa kontrollijuoman makeusintensiteettiin, joka sisälsi 11 % sakkaroosia.

	Aineosa	Paino-%
	Kofeiini (1-%:inen vesiliuos)	0,700
10	L-aspartyyli-D-alaniini-N-(cis,trans-2,6-dimetyylisykloheksyyli)amidi (10-%:inen vesiliuos)	0,180
	Cola-aromikonsentraatti	0,080
	Fosforihappo (50-%:inen vesiliuos)	0,040
	Sitruunahappo (50-%:inen vesiliuos)	0,066
15	Natriumsitraatti (25-%:inen vesiliuos)	0,210
	Karamelliväri (25-%:inen vesiliuos)	0,370
	Sitruunaöljyuute	0,012
	Limettiöljyuute	0,021
20	Hiilihapotettu vesi (3,5 tilavuusosaa hiilidioksidia)	<u>q.s.</u> 100,00

Korvaamalla L-aspartyyli-D-alaniini-N-(cis,trans-2,6-dimetyylisykloheksyyli)amidi edellä esitettyssä koostumuksessa 0,22 %:lla 10-%:ista L-aspartyyli-D-2-aminovoihappo-N-(disyklopropyylikarbinyyli)amidin vesiliuosta tai 1,10 %:lla 10-%:ista L-aspartyyli-D-valiini-N-(disyklopropyylikarbinyyli)amidin vesiliuosta, saadaan laadultaan samanlaisia hiilihapotettuja Cola-juomia.

Esimerkki 2830 Ruokavalio-opillinen kova makeinen

Kovaa makeista valmistetaan seuraavan koostumuksen ja menetelmän mukaisesti:

	Aineosat	Grammaa
	L-aspartyyli-D-alaniini-N-(disyklopropyyli-karbinyyli)amidi	0,35
	Vesi	4,00
5	FD ja C Red # 40 (10-%:inen vesiliuos)	0,30
	Kirsikkamauste	0,60
	Sitruunahappo	6,00
	Polydekstroosi ⁺	420,00
	Vesi	180,00
10	Liuota makeutusaine pienessä dekantterilasissa ve-	
	teen, lisää väriaine, mauste ja sitruunahappo ja sekoita	
	hyvin liukenemisen edistämiseksi. Yhdistä eri dekantteri-	
	lasissa polydekstroosi ja vesi. Sekoita lämmittämällä	
	140°C:seen ja anna sitten jäähtyä 120-125°C:seen. Lisää	
15	muut pienessä dekantterissa olevat aineosat ja sekoita	
	tai vatkaa perusteellisesti. Siirrä massa öljytylle marmo-	
	rilevyille ja anna jäähtyä 75-80°C:seen. Uuta massa öljypin-	
	noitetun painotelan läpi.	
	Käyttämällä makeutusaineena L-aspartyyli-D-alaniini-	
20	N-(disyklopropyylikarbinyyli)amidin asemesta 0,42 g L-as-	
	partyyli-D-alaniini-N-(2,2,4,4-tetrametyyli-1,1-dioksotio-	
	etan-3-yyli)amidia tai 0,93 g L-aspartyyli-D-alaniini-N-	
	(2,2,4,4-tetrametyyli-3-pentyyli)amidia, saadaan samanlai-	
	sia tuloksia.	
25	⁺ U.S. 3 766 165.	

Esimerkki 29

Hyttelöistä jälkiruokaa valmistetaan seuraavan koostumuksen ja menetelmän mukaisesti.

	Aineosat	Grammaa
30	Gelatin 225 Bloom	7,522
	Sitruunahappo	1,848
	Natriumsitraatti	1,296
	Mansikkamauste	0,298
	L-aspartyyli-D-alaniini-N-(disyklopropyyli-	
35	karbinyyli)amidi	0,036
	Kiehuva vesi	240,000
	Kylmä vesi	240,000
		491,000

Sekoita keskenään ensimmäiset viisi aineosaa, lisää seos kiehuvaan veteen ja sekoita, kunnes liukeneminen on tapahtunut täydellisesti. Lisää kylmä vesi ja sekoita ri-
peästi. Siirrä seos tarjoilukulhoihin ja pidä jääkaapissa,
5 kunnes hyytyminen on tapahtunut.

Esimerkki 30

Vähäkalorisia pöytämakeutusaineita valmistetaan seuraavien formulaatioiden mukaisesti:

A. Jauheen muodossa olevaa makeutusainetta valmistetaan sekoittamalla keskenään seuraavat aineosat.

Aineosat	Paino-%
L-aspartyyli-D-alaniini-N-(2,2,4,4-tetrametyyli-tioetan-3-yyli)amidi	0,18
Kiteinen sorbitoli	49,76
15 Dekstriini (dekstroosi-ekvivalentti 10)	50,00
Mononatriumglutamaatti	0,02
Glukoni-delta-laktoni	0,02
Natriumsitraatti	<u>0,02</u>
	100,00

20 yksi gramma saatua seosta vastaa makeudeltaan noin kolmea grammaa sakkaroosia.

B. Nesteen muodossa olevaa pöytämakeutusainetta valmistetaan seuraavasti.

Aineosat	Paino-%
25 L-aspartyyli-D-alaniini-N-(disyklopropyylikarbinyyli)amidi	0,10
Vesi	99,80
Natriumbentsoaatti	<u>0,10</u>
	100,00

30 Yksi gramma saatua liuosta vastaa makeudeltaan noin 1,2 grammaa kiteistä sakkaroosia.

Kun edellä osassa A käytettynä kaavan (I) mukaisena makeutusaineena on 0,59 g L-aspartyyli-D-alaniini-N-(disyklopropyylikarbinyyli)amidin ja natriumsakkariinin
35 seosta 1:4, saadaan vastaavia tuloksia. Samalla tavalla, kun edellä osassa B käytetty L-aspartyyli-D-alaniini-N-(disyklopropyylikarbinyyli)amidi korvataan 0,20 g:lla

saman yhdisteen ja natriumsakkariinin seosta (painosuhte 1:6), saadaan vastaavaa nestemäistä pöytämakeutusainetta.

Esimerkki 31

Pakastettu jälkiruoka

- 5 Sokeritonta vanilja-pakastejälkiruokaa valmistetaan tavallista menettelytapaa noudattaen seuraavan formulaation mukaisesti.

Aineosat	Paino-%
Kuohukerma (35 % voirasvaa)	23,00
10 Rasvattoman maidon kiinteää ainesta	10,50
Mono- ja diglyseridi-emulgaattori	0,25
Polydekstroosi ⁺	11,20
Vesi	54,51
L-aspartyyli-D-alaniini-N-(2,2,6,6-tetrametyylisykloheksyyli)amidi	0,04
15 Gelatiini (225 Bloom)	0,50
	<u>100,00</u>

⁺U.S. 3 766 165

Esimerkki 32

- 20 Säilötyt päärynät

Tuoreet päärynät pestään, kuoritaan, poistetaan siemenkodat, leikataan palasiksi ja upotetaan vesiliuokseen, jossa on 0,05 paino-% askorbiinihappoa. Hedelmäleikkeet sullotaan kierrekantisiin astioihin ja astiat täytetään siirapilla, joka sisältää seuraavat aineosat:

Aineosat	Paino-%
Sorbitoli	25,000
L-aspartyyli-D-alaniini-N-disyklopropyylikarbinyyli)amidi	0,025
30 Sitruunahappo	0,125
Vesi	<u>g.s.</u>
	100,000

- 35 Astioiden kannet suljetaan löysästi ja astiat pannaan autoklaaviin, jossa on kuumaa vettä ja käsittelyä jatketaan 100°C:ssa 45 minuuttia. Astiat otetaan pois, suljetaan heti tiivistämällä kannet ja annetaan jäähtyä.

Esimerkki 33Jauhemainen virvoitusjuomakonsentraatti

	Aineosat	Paino-%
	Sitruunahappo	31,78
5	Natriumsitraatti	5,08
	Mansikkamauste	57,72
	Mansikka FD- ja C-väri	0,54
	L-aspartyyli-D-alaniini-N-[-(-)fenkyyli]amidi	2,44
	Karboksimetyyliselluloosa	<u>2,44</u>
10		100,00

Yhdistä kaikki aineosat sekoittimissa ja sekoita, kunnes seos on homogeeninen. Käyttöä varten 1,73 g jauhe-
maista virvoitusjuomakonsentraattia liuotetaan neljään
nesteunssiin (118 ml) vettä.

15 Esimerkki 34Paistettu kakku

Erittäin miellyttävää vaniljakakkua valmistettiin
käyttämällä seuraavaa reseptiä:

	Aineosat	Grammaa
20	Emulgoitu leipomiseen käytettävä rasva	16,09
	Vesi	20,83
	Munat	23,00
	Natriumvetykarbonaatti	1,10
	Vaniljauute, kerran sekoitettu	0,28
25	Glukoni-delta-laktoni	1,75
	Polydekstroosi ⁺ , 70-%:inen vesiliuos	80,00
	Rasvaton kuivamaito	2,50
	Kakkujauho	56,20
	Kokomaitojauho	0,80
30	Vehnätärkkelys	1,40
	L-aspartyyli-D-alaniini-N-(disyklopropyyli- karbinyyli)amidi	<u>0,05</u>
		204,00

Yhdistä rasvaton kuivamaito, kokomaitojauho, poly-
35 dekstroosiliuos ja emulgoitu leipomiseen käytettävä rasva.
Sekoita pienellä nopeudella, kunnes seos on kermamainen
ja homogeeninen (noin kolme minuuttia), lisää munat ja

vatkaa, kunnes on saatu muodostetuksi homogeeninen, kerma-
mainen seos. Liuota makeutusaine veteen, lisää liuos kerma-
maiseen homogenisaattiin ja sekoita 2-3 minuuttia. Lisää
jäljellä olevat aineosat ja sekoita, kunnes seos on kerma-
5 mainen ja homogeeninen (3-5 minuuttia). Pane 120 g taiki-
naa pieneen edeltäkäsain voideltuun pannuun ja paista
176°C:ssa 30 minuuttia.

Esimerkki 35

10 Synergistisiä L-aspartyyli-D-alaniini-N-(disyklo-
propyylikarbinyyli)amidin $\text{[I, R}^a = \text{CH}_3, \text{R} = \text{CH}(\Delta)_2\text{]}$ ja
sakkariinin seoksia

Valmistettiin yhdisteen $\text{[I, R}^a = \text{CH}_3, \text{R} = \text{CH}(\Delta)_2\text{]}$
ja natriumsakkariinin seoksia ja arvosteltiin maun hyväk-
syttävyyys ja makeuden intensiteetti sakkaroosin vesiliuos-
15 standardeihin vertaamalla. Seosten teoreettisen makeuden
laskemiseen käytettiin natriumsakkariinin ja yhdisteen
 $\text{[I, R}^a = \text{CH}_3, \text{R} = \text{CH}(\Delta)_2\text{]}$, jonka makeudet olivat 300 ja
vastaavasti 1 200 x sakkaroosin makeus, makeutustehoteki-
jöitä. Makupaneli suoritti sarjan arviointeja vertaamalla
20 koeseosten vesiliuoksia sakkaroosi-liuoksiin, joiden pi-
toisuus oli 6-12 % (paino/tilavuus) ja 0,033-%:iseen nat-
riumsakkariini-liuokseen. Tulokset ovat alla olevassa tau-
lukossa.

	Seos, paino-osia		Makeutusteho x sak-		Yhteis-	Maun
	$[I, R^a=CH_3$ $R=CH(\triangle)_2]$	Natrium- sakkariini	(T) Teo- reettinen	(A) To- dellinen	vaiku- tus %	laatu
5	1	: 1	750	1000	33	puhdas, makea, ei kitkerä
	1	: 2	600	800	33	sama
	1	: 4	480	600	33	sama
10	1	: 6	430	575	33	makea, juuri ja juuri havaitt. kitkerä
	1	: 8	400	530	33	makea, lievästi kitkerä
15	1	: 9	390	500	33	sama
	1	: 10	381	475	25	makea, lievonkoh- talaisen kitkerä, metallin maku
20						

Yhteisvaikutus-% laskettiin seuraavasta kaavasta

$$\text{Yhteisvaikutus-\%} = \frac{A-T}{T} \times 100$$

25

jossa kaavassa A on todellinen makeus, joka on määritetty ottamalla makupanelin tulosten keskiarvo ja T on teoreettinen makeus, joka on määritetty paino-osina seosten koostu-

30 muksesta, esim. seoksen 1:4 osalta teoreettinen makeus on $(1/5 \times 1\ 200) + (4/5 \times 300) = 480$.

Tuloksista nähdään, että seosten 1:1 - 1:9 yhteydessä makeutusteho lisääntyy odottamattoman paljon, 33 %, ja yhteisvaikutus on jonkin verran vähäisempi seoksen 1:10

35 osalta. Lisäksi sakkariinin hyvin tunnettu kitkerä jälkimaku peittyy täydellisesti seoksina 1:1 - 1:4 ja kitkeryys peit-

tyy tehokkaasti jopa sellaisissakin seoksissa, joissa on yksi osa L-aspartyyli-D-alaniini-N-(disyklopropyylikarbiinyyli)amidia ja 9 osaa natriumsakkariinia.

Toistettaessa edellä esitetty menettely, käyttämällä kuitenkin keksinnön mukaisena yhdisteenä kaavan (I) mukais-
5 ta yhdistettä, jossa R^a on metyyli ja R on

10



15

saadaan samanlaisia tuloksia.

Esimerkki 36

Kolme erää hiilihapotettuja Cola-juomia valmistettiin muuten esimerkin 27 mukaisella menetelmällä, mutta
20 makeutusaineena käytettiin erässä A 0,020 g 1:6-seosta I , $R^a = \text{CH}_3$, $R = \text{CH}(\Delta)_2$ /natriumsakkariini, erässä B käytettiin 12 g sakkaroosia ja erässä C käytettiin 0,3412 g 1:10-seosta sakkariini/syklamaatti. I , $R^a = \text{CH}_3$, $R = \text{CH}(\Delta)_2$ /natriumsakkariini-seoksen osalta käytetty makeutus-
25 teho oli esimerkissä 35 määritetty, so. 575 x sakkaroosin makeus. Makupaneli arvioi näiden kolmen juoman nautittavuudet käyttämällä yhdeksän pisteen arviointiasteikkoa⁺, tulosten ollessa seuraavat.

30	Juoma	Nautittavuuspisteiden
		keskiarvo
	A	7,1
	B	8,0
	C	6,7

⁺1 = erittäin epämiellyttävä,

35 5 = ei miellyttävä eikä epämiellyttävä,

9 = erittäin miellyttävä

Samoin käytettäessä samoja kolmea makeutusainetta samalla tavalla hiilihapotetussa sitruuna-limetti-juomassa, pika-kaakaovanukkaassa, makeisissa, rypälehyytelössä, ap-
pelsiinimausteisessa hyytelössä, sitkeissä karamelleissa,
5 purukumissa tai vaniljakakku-resepteissä, saatiin näihin verrattavia tuloksia.

Esimerkki 37

L-aspartyyli-D-alaniini-N-(disyklopropyylikarbinyyli)amidin natriumsuola

10 Liuokseen, jossa on 3 g (0,01 mol) L-aspartyyli-D-alaniini-N-(disyklopropyylikarbinyyli)amidia 100 ml:ssa etanolia, lisätään 2 ml 5-norm. natriumhydroksidia. Saatua seosta sekoitetaan 10 minuuttia huoneen lämpötilassa ja haihdutetaan sitten kuiviin vakuuissa. Jäännös tritu-
15 roidaan vedettömän etanolin kanssa, suodatetaan ja kuivataan ilmassa.

Kun edellä käytetty natriumhydroksidi korvataan ekvivalenttimäärällä kaliumhydroksidia, kalsiumhydroksidia, magnesiumhydroksidia tai ammoniumhydroksidia, samalla ta-
20 valla muodostuu vastaavia kalium-, kalsium-, magnesium- ja ammoniumsuoloja.

Muut kaavan (I) mukaiset L-aspartyyli-aminohappo-di-peptidiamiditkin muutetaan edellä selostetulla tavalla karboksylaattisuoloiksi.

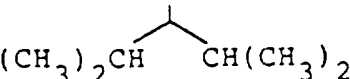
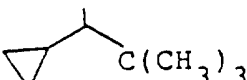
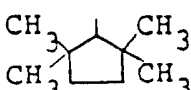
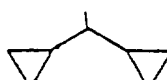
25 Esimerkki 38

Happoadditiosuolat

Kaavan (I) mukainen L-aspartyyli-D-aminohappo-di-peptidiamidi lietetään pieneen määrään vettä ja lisätään ekvivalenttimäärin happoja, kuten suolahappoa, fosforihap-
30 poa, rikkihappoa, etikkahappoa, maleiinihappoa, fumaarihappoa, maitohappoa, viinihappoa, sitruunahappoa, glukonihappoa tai sokerihappoa. Saatua seosta sekoitetaan 15-30 minuuttia ja haihdutetaan sitten kuiviin tai saostetaan lisäämällä lisäliuotinta, kuten metanolia tai etanolia.

Esimerkki 39

Keksinnön mukaisten L-aspartyyli-D-alaniini-amidi-esimerkkiyhdisteiden toisiinsa verrattava stabilisuus määritettiin pH-arvon 7 ja pH-arvon 3 osalta 0,01-molaarises-
 5 sa fosfaattipuskurissa 90°C:ssa. Muuttumattoman makeutus-
 aineen konsentraatio määritettiin 24 tunnin välein suur-
 painenestekromatografiaa käyttäen 10 cm:n Lichrosorb⁺)
 C₁₈-kolonnissa 0,01-molaarisen ammoniumasetatin, jossa oli
 15 15 tilavuus-% metanolia, nopeuden ollessa 1 ml/min. Puo-
 10 liintumisaikat 90°C:ssa, laskettuna kunkin kaavan (I) mukai-
 sen yhdisteen osalta pH 7:ssä ja pH 3:ssa, on esitetty al-
 la olevassa taulukossa.

Yhdiste, jonka kaava on (I, R ^a = CH ₃)	Puoliintumisaika 90°C:ssa, tunteja	
R	pH 7	pH 3
	54.6	21.2
	51.5	20.2
	49.3	19.6
	57.8	18.8

30 Samalla tavalla, mutta erilaisissa muissa lämpöti-
 loissa saatujen arvojen perusteella keksinnön mukaisten
 yhdisteiden puoliintumisaikan huoneen lämpötilassa arvioi-
 daan olevan näiden pH-arvojen vallitessa 10 vuotta tai pi-
 temmän.

35

x) Rekisteröity tavaramerkki

Esimerkki 402-alkyyli- ja 2,6-dialkyyylisykloheksyyliamiineja

Liuokseen, jossa oli 25 g 2,6-di-isopropyylianiliinia 250 ml:ssa etanolia ja 250 ml:ssa vettä, lisättiin
 5 10 g kuivaa 5-%:ista ruteeni-hiili-katalyyttiä. Seosta
 hydrattiin autoklaavissa 100°C:ssa 1 000 psi:n paineessa
 (70,4 kg/cm²), kunnes vedyn sitoutuminen lakkasi. Katalyytti
 poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin liuot-
 timen poistamiseksi kuiviin. Jäännös tislattiin vakuumissa,
 10 jolloin saatiin 11,2 g 2,6-di-isopropyyylisykloheksyyliamiini-
 a cis,trans- ja trans,trans-isomeerien seoksena, kp.
 122-124°C/22 mm.

Käyttämällä lähtöaineena sopivaa 2-alkyylianiliinia
 tai 2,6-dialkyylianiliinia ja hydraamalla edellä esitetyl-
 15 lä menetelmällä, saadaan myös seuraavia sykloheksyyliami-
 neja.

2-metyyli-6-etyylisykloheksyyliamiini, kp. 82-87°C/
 19 mm (saanto 50 %);

2-metyyli-6-isopropyyylisykloheksyyliamiini, kp.
 20 86°C/14 mm (saanto 45 %);

2-n-butyylisykloheksyyliamiini;

2-etyyli-6-n-butyylisykloheksyyliamiini;

2-metyyli-6-t-butyylisykloheksyyliamiini;

2-t-butyylisykloheksyyliamiini;

25 2,6-dimetyylisykloheksyyliamiini;

trans-2-etyylisykloheksyyliamiini, kp. 77-78°C

(23 mm);

2,6-dietyylisykloheksyyliamiini, kp. 96°C (17 mm);

trans-2-isopropyyylisykloheksyyliamiini;

30 2-isobutyylisykloheksyyliamiini;

2-metyyli-6-n-butyylisykloheksyyliamiini.

Esimerkki 412-t-butyylisykloheksyyliamiinii. 2-t-butyylisykloheksanoni

35 Liuos, jossa oli 31,25 g (0,20 mol) t-butyylisyklo-
 heksanolia 80 ml:ssa etyylieetteriä, jäähdytettiin 10°C:seen.
 Tähän lisättiin tiputtamalla sekoittaen liuos, jossa oli

21,0 g (0,07 mol) natriumdikromaatti-dihydraattia ja 15,75 ml (0,30 mol) väkevää rikkihappoa 100 ml:ssa vettä pitämällä reaktioseoksen lämpötila 25°C:n alapuolella. Seos lämmitettiin sitten huoneen lämpötilaan, sekoitettiin kaksi tuntia, 5 kaadettiin jää-vesi-seokseen, eetterikerros erotettiin, vesifaasi uutettiin uudelleen eetterillä ja yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, natriumvetykarbonaatilla ja kuivattiin (MgSO₄). Haihduttamalla eetteri pois, saatiin 30,6 g (99 %) haluttua ketonia.

10 ii. Ketonin Leuckart-pelkistys

Seosta, jossa oli 2-t-butyylisykloheksanonia 30,6 g (0,20 mol), formamidia 50 ml (1,2 mol) ja muurahaishappoa (10 ml) lämmitettiin kiehua poistamalla reaktiossa muodostunutta vettä sen muodostuessa ja palauttamalla ketoni reaktioastiaan. Tarvittaessa lisättiin muurahaishappoa 15 (10 ml) estämään ammoniumkarbonaatin saostuminen jäädyttäjään. Neljän tunnin kuluttua reaktioseoksen lämpötila oli kohonnut 197°C:seen ja tislaminen lopetettiin. Seos jäädytettiin, laimennettiin vedellä (50 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (75 ml). Orgaaninen kerros haihdutettiin kuiviin, lisättiin väkevää suolahappoa (50 ml 100 kohden jäännöstä). Seosta kiehutettiin yön ajan, jäädytettiin ja pestiin 20 50 ml:lla etyylietteriä. Vesifaasin pH säädettiin arvoon 11 natriumhydroksidilla, jäädytettiin, uutettiin 25 eetterillä (2 x 40 ml) ja uutteen kuivattiin natriumhydroksidi-pallosten päällä. Liuotin haihdutettiin pois ja jäännös tislattiin 10 cm:n kolonnin läpi, jolloin saatiin 21,93 g otsikon amiinia (72 %), kp. 86-88°C (21 mm), cis- ja trans-isomeerien seoksena.

30 iii. dl-fenkoni ja l-fenkoni pelkistetään vastaviksi fenkyyliamiineiksi käyttämällä edellä osassa ii esitettyä Leuckart-pelkistysmenetelmää. (-)-fenkyyliamiinia saadaan vedervalkeana nesteenä, kp. 55-60°C (6 mm), $[\alpha]_D$ -21,9° 30 %:n saannoin.

Esimerkki 42Alkyyylisykloalkyylikarbinyyliamiineja ja disykloalkyylikarbinyyliamiineja

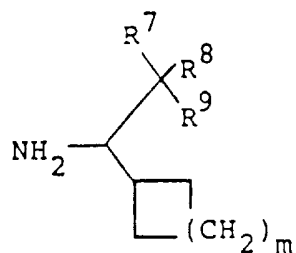
- i. Seokseen, jossa on 118,5 g (1,0 mol) syklobutyylikarbonyylikloridia ja 99 g (1,0 mol) kuprokloridia
5 1 000 ml:ssa kuivaa eetteriä, lisätään typpi-atmosfäärin suojaamana tiputtamalla 478 ml (1,0 mol) 2-mol. t-butyylimagnesiumkloridia, jossa on samaa liuotinta. Lisääminen suoritetaan -5...-15°C:ssa. Saatu seos kaadetaan 500 ml:aan
10 3-mol. suolahappoa ja 700 g:aan jäitä, orgaaninen kerros erotetaan ja pestään peräkkäin vedellä, natriumvetykarbonaattiliuoksella, suolaliuoksella ja kuivataan (MgSO_4). Kuivattu eetteriuute haihdutetaan kuiviin vakuumissa ja jäännös tislataan, jolloin saadaan t-butyylisyklobutyyliketonia.
- 15 ii. Ketonin, 105 g (0,75 mol), sekoitetaan hydroksyyliamiini-hydrokloridin, 38,3 g (1,16 mol) ja natriumasetatin, 123 g (1,50 mol), kanssa niin riittävässä määrässä vettä, että liukeneminen tapahtuu, lämmitetään vesihauteella tunnin ajan, jäähdytetään ja seoksen pH säädetään natriumhydroksidiliuoksella arvoon 7,5. Kun seos on uutettu
20 eetterillä, uutteen kuivataan (MgSO_4) ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan oksiimia. Oksiimi liuotetaan vedetömään etanoliin (noin 2 l moolia kohden oksiimia) ja liuosta lämmitetään kiehua. Lisätään annoksittain natriummetallia (noin 10 moolia yhtä oksiimi-moolia kohden) sellaisella nopeudella, että se riittää pitämään seoksen kiehuvana. Kun kaikki natrium on lisätty, saatu seos jäähdytetään ja lisätään 200 ml etanolia ja sen jälkeen 300 ml vettä. Seos tehdään happameksi suolahapolla, haihdutetaan
25 etanolin poistamiseksi ja jäännös tehdään alkaliseksi (pH 12-13) 10-mol. natriumhydroksidilla. Alkalinen seos uuteaan useaan kertaan eetterillä ja yhdistetyt uutteen kuivataan (MgSO_4). Kuivattujen uutteen läpi johdetaan kuivaa kloorivetyä, kunnes saostuminen on päättynyt. Saostunut hydrokloridisuola kootaan talteen suodattamalla, pestään eetterillä ja kuivataan ilmassa. Suola muutetaan vapaaksi emäkseksi natriumhydroksidin vesiliuoksella, uute-
- 30
35

taan etyylietterillä ja uutteet haihdutetaan kuiviin. Tuote, t-butyylisyklobutyylisyyliamiini, on sopivan puhdasta käytettäväksi keksinnön amidien valmistamiseksi, mutta voidaan haluttaessa puhdistaa edelleen esim. tislamalla tai kromatografoimalla kolonnissa.

iii. Käyttämällä edellä esitetyssä menetelmässä syklobutyylisyyliamiinikloridin ja t-butyylimagnesiumkloridin asemasta sopivaa happohaloidia ja Grignard-reagenssia, samalla tavalla saadaan seuraavia amiineja.

2,2-dimetyyli-3-aminopentaani, kp. 123-126°C, ilma-kehän paineessa;

2,2,4-trimetyyli-3-aminopentaani, kp. 149-150°C, ilmakehän paineessa.



	$\underline{m}$	$\underline{R^7}$	$\underline{R^8}$	$\underline{R^9}$
	0	H	H	H
	0	CH ₃	H	H
10	0	CH ₃	CH ₃	H
	0	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂
	0	CH ₃	$\underline{n-C_4H_7}$	H
	0	(CH ₃) ₂ CH	(CH ₃) ₂ CH	H
	0	CH ₃	CH ₃	C(CH ₃) ₃
15	1	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	H
	1	$\underline{n-C_3H_7}$	H	H
	1	CH ₃	CH ₃	H
	1	CH ₃	$\underline{n-C_4H_7}$	H
	1	$\underline{n-C_3H_7}$	$\underline{n-C_3H_7}$	H
20	1	CH ₃ CH ₂	(CH ₃) ₃ C	H
	2	CH ₃	CH ₃	CH ₃ *
	2	CH ₃ CH ₂	H	H
	2	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂
	2	CH ₃	H	H
25	2	CH ₃	CH ₃	H
	2	$\underline{n-C_3H_7}$	(CH ₃) ₂ CH	H
	2	CH ₃ CH ₂	$\underline{n-C_4H_7}$	H
	3	CH ₃	CH ₃	CH ₃
	3	$\underline{n-C_3H_7}$	H	H
30	3	CH ₃	CH ₃	H
	4	CH ₃	H	H
	4	CH ₃	CH ₃	CH ₃
	4	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	H

35 $x_{Kp. 80-90^{\circ}C}$ (21 mm)

Esimerkki 43trans-2-etyylisyklopentyyliamiinii. 2-etyylisyklopentanoni

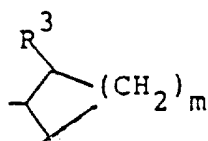
5,0 g natrium-metallia liuotettiin kolmikaulaisessa
5 pullossa 250 ml:aan kuivaa etanolia ja lisättiin 31,24 g
(0,20 mol) 2-karboetoksisyklopentanonia. Saatuun keltai-
seen liuokseen lisättiin tiputtamalla 18,4 ml (0,23 mol)
etyylijodidia ja seosta lämmitettiin kiehua kaks tun-
tia. Jäähdyttämisen jälkeen lisättiin 250 ml suolaliuosta
10 ja 50 ml vettä ja seos uutettiin etyylieetterillä (2 x
100 ml). Kuivauksen (MgSO_4) ja liuottimen haihduttamisen
jälkeen saatiin 36,5 g (99 %) 2-etyyli-2-karboetoksisyklo-
pentanonia.

Tämä dekarboksyloitiin lämmittämällä kiehua seok-
15 sen kanssa, jossa oli 200 ml väkevää suolahappoa ja 100 ml
vettä. Neljän tunnin kiehua jälkeen hiilidioksidin
kehittyminen oli lakannut. Seos jäähdytettiin, kylästet-
tiin natriumkloridilla, uutettiin etyylieetterillä, uutteen
kuivattiin (MgSO_4) ja eetteri haihdutettiin pois. Jäännös
20 tislattiin, jolloin saatiin 12,62 g (56 %) 2-etyylisyklo-
pentanonia, kp. $97-98^\circ\text{C}$ (100 mm).

ii. Edellä saatu tuote muutettiin trans-2-etyylisyk-
lopentyyliamiiniksi esimerkin 42 osan ii menetelmällä, kp.
150-151 $^\circ\text{C}$, 35 %:n saannoin. Tuotteen identtisyys varmennet-
25 tiin ^1H -NMR-spektrinsä perusteella.

Käyttämällä edellä esitetyssä menetelmässä sopivaa
2-karboetoksisykloalkanonia tai vastaavaa heterosyklistä
ketonia (valmistettu syklisoimalla tunnetulla Dieckmann'in
menetelmällä sopivaa dikarboksylaatti-esteriä, ks. esim.
30 H.O. House, "Modern Synthetic Reactions", W.A. Benjamin,
Menlo Park, Cal., 1972, s. 740) ja etyylijodidin asemesta
sopivaa alkyylihaloidia, samalla tavalla valmistetaan seu-
raavia kaavan RNH_2 mukaisia amiineja.

jossa R on



:

5

m

1

1

2

2

2

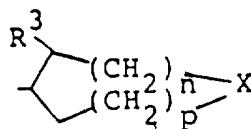
10

4

4

R³CH₃C₂H₅t-C₄H₉CH₃sec-C₄H₉CH₃t-C₄H₉

jossa R on



15

XnpR₃

O

1

0

2-CH₃

O

1

0

4-CH₃

O

1

0

2-t-C₄H₉

20

O

0

2

2-CH₃

O

0

2

4-CH₃

O

0

2

4-sec-C₄H₉

O

0

2

2-i-C₃H₇

O

0

3

2-CH₃

O

0

3

4-CH₃

25

O

1

2

3-CH₃

O

1

2

5-CH₃

O

1

2

5-t-C₄H₉

O

1

2

3-t-C₄H₉

30

S

0

1

2-CH₃

S

0

1

4-CH₃

S

1

1

i-C₃H₇SO₂

1

1

t-C₄H₉

S

0

2

2-CH₃

35

S

0

3

2-CH₃

S

0

3

4-CH₃

Esimerkki 44Trans-2-isopropyyylisyklopentyyliamiinii. 2-isopropyyylisyklopentanoni

Liuokseen, jossa oli 10 g natrium-metallia 670 ml:ssa
5 etanolia, lisättiin tiputtamalla seos, jossa oli 100 g
(1,19 mol) syklopentanonia ja 60 g (1,03 mol) asetonia ja
saatua seosta kiehutettiin 1,5 tuntia. Liuotin haihdutet-
tiin pois vakuuissa, jäännös liuotettiin eetteriin, liuos
pestiin 3-mol. suolahapolla (5 x 200 ml), 5-%:isella nat-
10 riumvetykarbonaatilla (3 x 200 ml), suolaliuoksella (1 x
200 ml) ja kuivattiin (MgSO_4). Eetteri haihdutettiin pois
lievästi lämmittäen, jolloin saatiin 97 g tummaa nestettä,
joka tislattiin vakuuissa, jolloin saatiin 55 g 2-isopro-
pylideenisyklopentanonia, kp. $96-100^\circ$ (2,7 mm).

15 Seokseen, jossa oli 12,75 g edellä saatua tuotetta
250 ml:ssa metanolia, lisättiin 2,0 g 5-%:ista palladium-
hiili-katalyyttiä ja seosta hydrattiin 50 psi:n paineessa
(3,5 kg/cm^2). Tunnin kuluttua vedyn sitoutuminen oli päät-
tynyt. Katalyytti poistettiin ja liuotin haihdutettiin pois
20 vakuuissa, jolloin saatiin 12,75 g väritöntä nestettä. Tä-
mä tislattiin, jolloin saatiin 9,64 g 2-isopropyyylisyklo-
pentanonia, kp. $74-76^\circ\text{C}$ (20 mm).

Pelkistämällä 2-isopropyyylisyklopentanonia esimer-
kin 42 osan ii menetelmällä, saatiin vastaavaa amiinia,
25 kp. 167° (i.k.), 31 %:n saannoin.

Esimerkki 452,2-dimetyyli-3-aminobutaani

500 ml:n pulloon pantiin 10,0 g (0,10 mol) 2,2-di-
metyyli-3-butanonia, 250 ml metanolia, 76,94 g (1,0 mol)
30 ammoniumasetaattia ja 4,37 g (0,07 mol) natriumsyaaniboori-
hydridiä, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 24
tuntia. pH säädettiin arvoon 2,0 väkevällä suolahapolla ja
metanoli poistettiin vakuuissa. Jäljelle jäänyt kiinteä
aine liuotettiin 500 ml:aan vettä ja pestiin kolmella
35 100 ml:n erällä eetteriä. Vesiliuoksen pH säädettiin arvoon
13 10-mol. natriumhydroksidilla ja seos uutettiin kolme
kertaa 100 ml:n eetterierillä. Uutteet yhdistettiin, kui-

vattiin vedettömällä MgSO_4 :lla, suodatettiin ja tislattiin. Amiini (2,4 g) tislautui $102-103^\circ\text{C}$:ssa ilmakehän paineessa.

Raseeminen amiini erotettiin Polarimetric Control -menetelmällä, jota ovat selostaneet Bruck ym., J. Chem.

- 5 Soc., 921 (1956), käyttämällä amiinivetytartraatteja ja kiteyttämällä seoksesta metanoli/vesi (til.suhde 70:30), jolloin saatiin oikealle kiertävää amiinia, jonka puhtaus oli $93 \pm 4 \%$ ja vasemmalle kiertävää amiinia, jonka puhtaus oli $80 \pm 4 \%$.

- 10 Käytettäessä edellä esitetyssä menetelmässä 2,2-dimetyyli-3-butanonin asemesta ekvivalenttimäärin 2,2-dimetyyli-3-pentanonia, saadaan 2,2-dimetyyli-3-aminopentaania ja se hajotetaan enantiomeereikseen.

Valmistus A

- 15 L-aspartiinihappo-N-tiokarboksianhydridi

- A. L-aspartiinihappoa (582 g, 4,29 mol) lisättiin vähitellen sekoittaen 350,9 g:aan (8,58 mol) 50-%:ista natriumhydroksidiliuosta 0°C :ssa. Sitten lisättiin mahdollisimman nopeasti metyyli-metyyliksantaattia (550 g, 4,51 mol)
20 405 ml:ssa metanolia. Seosta lämmitettiin 45°C :ssa 1,5 tuntia, jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja pestiin kahdella metyleenikloridi-erällä. Metyleenikloridi-pesunesteet hävitettiin ja vesifaasi tehtiin happameksi väkevällä suolahapolla 0°C :ssa. Liuos uutettiin kolmella etyyliasetaatti-
25 erällä ja yhdistetyt uutteen pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin haihduutettiin pois vakuuissa, jolloin saatiin keltaista öljyä, joka kiteytyi lisättäessä etyleenidikloridia ja n-heksaania. N-metoksi-tiokarbonyyli-L-aspartiinihappo koottiin tal-
30 teen suodattamalla, pestiin tuoreella n-heksaanilla ja kuivattiin (420 g, 47 %). Sp. $128-130^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), (delta) 2,73 (d, 2H, $J = 6 \text{ Hz}$), 3,63 (s, 3H), 4,43 (dt, 1H, $J = 6 \text{ Hz}$, 8 Hz), 6,63 (d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$); infrapunaspektri (KBr) $1715, 1515 \text{ cm}^{-1}$.

- 35 B. N-metoksitiokarbonyyli-L-aspartiinihappo (207,0 g, 1,00 mol) liuotettiin 1200 ml:aan etyyliasetaattia 0°C :ssa ja yhtenä eränä lisättiin fosforitribromidia (47 ml, 0,50

mol). Jäähdytyschaude poistettiin ja lämpötilan annettiin koho-
hota spontaanisesti 35°C:seen. Liuosta sekoitettiin 10 mi-
nuuttia, minkä ajan kuluttua muodostui rakeista valkeaa sak-
kaa. Reaktioseos jäähdytettiin 0-5°C:seen, tuote koottiin
5 talteen suodattamalla, pestiin pienellä tilavuusmäärällä
eetteriä ja kuivattiin. Analyytisesti puhtaan L-aspartii-
nihappo-N-tiokarboksianhydridin saanto oli 157,4 g (90 %).

Sp. 200-205°C (hajoten); $[\alpha]_D^{25} = -109,5^\circ$ (C = 1, THF);
infrapunaspektri (KBr) 3225, 1739, 1724, 1653, 1399 cm^{-1} ;
10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm (delta) 2,83 (d, 2H, J = 5,0 Hz),
4,70 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 9,23 (bs, 2H, wx); massaspektri
(m/e) 175 (M^+), 87, 60.

Valmistus B

2,2-dimetyylisykloheksyyliamiini

15 i. 2,2-dimetyylisykloheksanoni

Suspensioon, jossa oli 13,5 g (0,25 mol) natrium-
metylaattia 500 ml:ssa etyylietteriä, lisättiin 30,8 g
(0,28 mol) 2-metyylisykloheksanonia ja 20,3 g (0,28 mol)
etyyliformiaattia. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilas-
sa 12 tuntia, suodatettiin typpi-atmosfäärin suojaamana,
20 kiinteät aineet pestiin etyylietterillä ja kuivattiin va-
kuumiuunissa 75°C:ssa. Kuivattu suodatinkakku jauhettiin
huhmaressa petkeleellä hienoksi jauheeksi, jolloin saatiin
17,5 g (43 %) natrium-2-formyyli-6-metyylisykloheksanonia,
25 jota käytettiin seuraavassa vaiheessa.

Edellä saatu tuote, 17,5 g (0,11 mol) lisättiin
seokseen, jossa oli 2,88 g (0,13 mol) natrium-hauleja,
500 ml kuivaa ammoniakkia ja noin 0,1 g ferrikloridia. Saa-
tu harmaa suspensio jäähdytettiin -45°C:seen ja sekoitet-
tiin tunnin ajan seoksen kiehumislämpötilassa. Tähän li-
sättiin 20,86 g (0,15 mol) metyylijodidia, seosta sekoitet-
tiin kolme tuntia kiehua ja annettiin haihtua lämmitet-
tässä yön aikana huoneen lämpötilaan. Jäännös suspendoi-
tiin 300 ml:aan etyylietteriä, kiehutettiin ammoniakki-
35 jäännösten poistamiseksi ja lisättiin vettä kiinteän ai-
neksen liuottamiseksi. Eetterikerros uutettiin vedellä
(3 x 100 ml), yhdistettyjä vesikerroksia käsiteltiin 6 g:n

kanssa kiinteää natriumhydroksidia ja lämmitettiin ketonin tislaukseksi vesihöyrytislauksena. Vesihöyrytisle uutettiin etyylietterillä, uutteen pestiin suolaliuoksella, kuivatettiin ja eetteri haihdutettiin pois, jolloin saatiin 2,0 g
5 2,2-dimetyylisykloheksanonia värittömänä nesteenä.

ii. Edellä saatu ketoni muutetaan oksiimiksi ja tämä pelkistetään natriumilla etanolissa esimerkin 42 osassa ii selostetulla tavalla, jolloin saadaan 3,1 g 2,2-dimetyylisykloheksyyliamiinia.

10 Edellä esitetyllä menetelmällä valmistetaan ja muutetaan amiineiksi samalla tavalla seuraavia 2,2-disubstituoituja ketoneja.

2,2-dimetyylisyklopentanoni

2,2-dietyylisyklopentanoni

15 2,2-di-n-propyyli syklopentanoni

2,2-dietyylisykloheksyyliamiini

3,3-dimetyylitiopen-4-oni

3,3-dimetyylioksiepan-4-oni

4,4-dimetyylioksiepan-5-oni.

20 Valmistus C

2,2,6,6-tetrametyylisykloheksyyliamiini

i. 2,2,6,6-tetrametyylisykloheksanoni

50-%:inen natriumhydridin mineraaliöljysuspensio, 14,3 g (0,30 mol), suspendoitiin tetrahydrofuraaniin, neste dekantoitiin pois ja kiinteä aine suspendoitiin uudelleen ja dekantoitiin jälleen öljyn poistamiseksi. Sitten lisättiin 15 g (0,12 mol) 2,6-dimetyylisykloheksanonia ja sen jälkeen lisättiin tiputtamalla seos, jossa oli 11 g t-butanolia ja 20 ml tetrahydrofuraania (voimakasta vedyn
25 kehittymistä) ja saatua seosta kiehutettiin, kunnes vedyn kehittyminen oli päättynyt. Tähän lisättiin tiputtamalla 37,8 g (0,30 mol) metyyli sulfaattia ja seosta lämmitettiin kiehattaen 24 tuntia. Vedellä laimentamisen jälkeen uutettiin etyylietterillä, uutteen pestiin vedellä, kuivatettiin
30 ja liuotin haihdutettiin pois 40°C:n alapuolella olevassa lämpötilassa, jolloin saatiin 17 g tetrametyyliketonia. Tämä tislattiin, jolloin saatiin 14,6 g tuotetta, kp. 62-64°C (15 mm).

ii. Edellä saatu 2,2,6,6-tetrametyylisykloheksanoni (8 g) muutettiin oksiimiksi ja tämä yhdiste pelkistettiin 47 osan ii. menetelmällä, jolloin saatiin 1,4 g haluttua amiinia värittömänä nesteenä, joka oli sopivan puhdasta
5 käytettäväksi väliyhdisteenä.

iii. 2,2,5,5-tetrametyylisyklopentanoni

Lietteeseen, jossa oli 2,0 moolia natriumhydridiä (pesty öljyn poistamiseksi) tetrahydrofuraanissa, lisättiin nopeasti 190 ml (2,0 mol) metyyli-sulfaattia. Saman-
10 aikaisesti lisättiin hitaasti liuos, jossa oli 35,7 g (0,425 mol) syklopentanonia 50 ml:ssa samaa liuotinta. Reaktio-seos lämpeni spontaanisesti kohtuullisesti kiehuvaaksi ja vedyn kehittyminen oli voimakasta. Lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin yön ajan ympäristön lämpötilassa. Kun
15 seosta oli lämmitetty kiehuttaen vielä kaksi tuntia, lisättiin seos, jossa oli t-butanolia tetrahydrofuraanissa ja kiehuttamista jatkettiin kolme tuntia. Reaktioseos laimennettiin vedellä, uutettiin etyyli-etterillä, uutteen pestiin vedellä, suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä
20 MgSO_4 :lla ja liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin 48,2 g raakatuotetta. Tämä tislattiin, jolloin saatiin 24,2 g tetrametyyliketonia, kp. $63-68^\circ\text{C}/40\text{ mm}$.

Käytettäessä metyyli-sulfaattia syklopentanoniin nähden mooleina vähemmän, samalla menetelmällä saadaan
25 2-metyylisyklopentanonia, 2,5-dimetyylisyklopentanonia ja 2,2,5-trimetyylisyklopentanonia.

Käytettäessä edellä esitetyissä osan i. ja osan iii. menetelmissä sopivia lähtöaineita, samalla tavalla valmistetaan seuraavia ketonaja. α -propyyli- ja α -butyyliketone-
30 ja valmistetaan käyttämällä esimerkiksi alkylointiaineena sopivaa alkylibromidia.

2,2,6-trimetyylisykloheksanoni

2-etyylisyklopentanoni

2,2,4,4-tetrametyylisyklobutanoni

35 2-metyylisyklobutanoni

2,2-dimetyylisyklobutanoni

2,4-di-isopropyyli-syklobutanoni

- 2-t-butyylisyklopentanoni
2,2-dimetyyli-5-t-butyylisyklopentanoni
2,5-di-isopropyylisyklopentanoni
2-sek-butyylisyklopentanoni
5 2-isobutyylisykloheksanoni
2-metyylisykloheptanoni
2-t-butyylisykloheptanoni
2,7-dimetyylisykloheptanoni
2,7-di-isopropyylisykloheptanoni
10 3,5-dimetyylitetrahydro-4H-pyran-4-oni
3,5-di-isopropyylitetrahydro-4H-pyran-4-oni
3,3,5,5-tetrametyylitetrahydro-4H-pyran-4-oni
3-metyyli-5-t-butyylitetrahydro-4H-pyran-4-oni
3,3,5,5-tetrametyylitetrahydro-4H-tiapyran-4-oni
15 3-isopropyylitetrahydro-4H-tiapyran-4-oni
3,5-di-isopropyylitetrahydro-4H-tiapyran-4-oni
3-t-butyylitetrahydro-4H-tiapyran-4-oni
2-metyylitetrahydro-4H-tiapyran-3-oni
2,4-dimetyylitetrahydro-4H-tiapyran-3-oni
20 2-metyylitioepan-3-oni
4-metyylitioepan-3-oni
2,4-dietyylitioepan-3-oni
2,4-di-isopropyylitioepan-3-oni
3,5-dimetyylitioepan-4-oni
25 3,3,5,5-tetrametyylitioepan-4-oni
4-metyylitetrahydro-4H-pyran-3-oni
4-sek-butyylitetrahydro-4H-pyran-3-oni
2-isopropyylitetrahydro-4H-pyran-3-oni
2,4-di-isopropyylitetrahydro-4H-pyran-3-oni
30 2,4-dimetyylitetrahydro-4H-pyran-3-oni
2-metyylioksiepan-3-oni
4-metyylioksiepan-3-oni
2,4-metyylioksiepan-3-oni
2,2,4,4-tetrametyylioksiepan-3-oni
35 3-metyylioksiepan-4-oni
5-metyylioksiepan-4-oni
3,5-dimetyylioksiepan-4-oni

3,3,5,5-tetrametyylioksiepan-4-oni

3,5-di-isopropylioksiepan-4-oni

3-t-butylioksiepan-4-oni,

5-t-butylioksiepan-4-oni.

- 5 Edellä saadut ketonit muutetaan vastaaviksi amiineiksi muuttamalla oksiimiksi ja pelkistämällä natriumilla etanolissa, kuten on selostettu esimerkissä 42 osassa ii. tai käyttämällä ketonin Leuckart-pelkistystä, kuten on selostettu esimerkin 41 osassa ii.

10 Valmistus D

2,4-dimetyyli-3-aminopentaani

- Ravistuspulloon pantiin 0,2 g platinadioksidia ja 10 ml vettä. Lietettä hydrattiin 50 psi:n ($3,5 \text{ kg/cm}^2$) paineessa 15 minuuttia. Saatuun platina-musta-lietteeseen lisättiin 34,26 g (0,30 mol) 2,4-dimetyyli-3-pentanonia, 20,0 g (0,37 mol) ammoniumkloridia, 225 ml ammoniakkiä kylästämää metanolia ja 25 ml väkevää ammoniumhydroksidia. Saatua lietettä hydrattiin 60 psi:n ($4,2 \text{ kg/cm}^2$) paineessa ja huoneen lämpötilassa 20 tuntia, suodatettiin, kiehutettiin tunnin ajan ja jäädytettiin. Seoksen pH säädettiin väkevällä suolahapolla arvoon 2,0 ja tilavuutta pienennettiin haihduttamalla vakuuissa. 75 ml:lla etyylietteriä suoritettuna pesun jälkeen vesiliuoksen pH säädettiin arvoon 13 10-mol. natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin kolmella 100 ml:n erällä etteriä. Eetteriuutteet yhdistettiin, kuivattiin vedettömällä MgSO_4 :lla ja kyllästettiin kloorivety-kaasulla. Saostunut amiinihydrokloridi koottiin talteen suodattamalla, kuivattiin ilmassa ja hajotettiin 75 ml:lla 10-molaarista natriumhydroksidiliuosta. Öljymäisen amiinikerros erotettiin ja tislattiin ilmakehän paineessa, kp. $129\text{--}132^\circ\text{C}$, saannon ollessa 17,6 g.

Valmistus E

2,2,3,3-tetrametyylisyklopropyyliamiini

- 35 i. Etyyli-2,2,3,3-tetrametyylisyklopropanikarboksylaatti

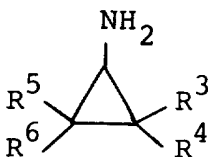
Käytettiin Mesheheryakov'in menetelmää, Chem. Abstr., 54, 24436d (1960). Seokseen, jossa on 19 g (0,226 mol)

2,3-dimetyyli-2-buteenia ja 2 g kuprisulfaattia lisätään kiehuttaen seos, jossa on 51 g (0,447 mol) etyylidiatso-asettaattia ja 19 g 2,3-dimetyyli-2-buteenia. Saatua seosta lämmitettiin kiehuttaen kolme tuntia, jäähdytetään, suod-
5 tetaan ja tislataan, jolloin saadaan 19,8 g (26 %) halut-
tua syklistä esterä, kp. 76-77° (15 mm).

ii. 300 ml:aan etanolia, jossa on 40 g ammoniakkaa, lisätään 17 g (0,10 mol) edellä saatua esterä ja saadun seoksen annetaan olla paikoillaan yön ajan. Kun seosta on
10 lämmitetty kiehuttaen tunnin ajan, etanoli haihdutetaan pois vakuudessa, jolloin saadaan 2,2,3,3-tetrametyylisyklopropanikarboksiamidia.

Liuos, jossa on 2,82 g (0,02 mol) amidia 8 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 4 ml vettä, jäähdytetään 5°C:seen ja
15 tiputtamalla lisätään 10 ml 2-mol. natriumhypokloriittia ja sen jälkeen 8 ml 20-%:ista (paino/tilavuus) natriumhydroksidia. Kaksifaasista seosta sekoitetaan 5°C:ssa 30 minuuttia ja sitten 20°C:ssa tunnin ajan. Orgaaninen kerros uutetaan eetterillä, eetterikerros uutetaan 2-mol.
20 suolahapolla (3 x 20 ml), hapan vesikerros tehdään vahvas-
ti alkaliseksi natriumhydroksidilla ja uutetaan eetterillä. Uutteet kuivataan (Na₂SO₄) ja eetteri haihdutetaan pois 25°C:ssa (50 mm), jolloin saadaan 0,67 g (25 %) 2,3,3,3-tetrametyylisyklopropyyliamiinia. ¹H-NMR (CDCl₃) ppm
25 (delta): 0,95 (6H, singletti); 1,00 (6H, singletti); 1,83 (1H, multipletti); 1,7 (2H, multipletti).

iii. Sopivasta olefiinista valmistetaan analogisella tavalla seuraavia substituoituja syklopropyyliamineja.



5	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
	CH ₃	H	CH ₃	H
	CH ₃	H	H	H
	i-CH ₃ H ₇	H	H	H
	i-C ₃ H ₇	H	i-C ₃ H ₇	H
10	CH ₃	CH ₃	H	H
	t-C ₄ H ₉	H	H	H
	CH ₃	CH ₃	t-C ₄ H ₉	H

Valmistus F

15 2,2,5,5-tetrametyylisyklopentyyliamiini

Pulloon pantiin 35 g (0,61 mol) 4-%:ista natriumin mineraaliöljydispersiota. Öljy poistettiin pesemällä etyy-lieetterillä ja dekantoimalla. Natriumia sekoitettiin sitten 400 ml:n kanssa eetteriä ja lisättiin hitaasti seos, jossa oli 32,8 g (0,20 mol) 2,2,5,5-tetrametyyli-adiponitriiliä, valmistettu Coffman'in ym:n menetelmällä, J. Am. Chem. Soc., 80, 2868 (1957) ja 400 ml tetrahydro-furaania. Saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa neljä tuntia, ylimääräinen natrium hajotettiin lisäämällä tiputtamalla kyllästettyä ammoniumkloridin vesiliuosta, orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin (Na₂SO₄ ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 25,1 g raakaa 2,2,5,5-tetrametyylisyklopentyyli-imiiniä. Imiini liuotet-tiin 75 ml:aan etanolia ja lisättiin tiputtamalla pulloon, jossa oli 23,3 g (1 mol) natriumpallosia. Lisättiin vielä 75 ml etanolia ja seosta lämmitettiin kiehua, kunnes jäljellä oleva natrium-metalli oli reagoinut. Reaktioseos laimennettiin vedellä, tehtiin happameksi pH-arvoon 1 vä-kevällä suolahapolla, vesifaasi pestiin eetterillä, minkä jälkeen se tehtiin vahvasti emäksiseksi lisäämällä natrium-hydroksidia. Orgaaninen kerros uutettiin eetterillä, pes-tiin suolaliuoksella, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin

kuiviin. Jäännös tislattiin vakuuissa, jolloin saatiin 6,6 g (23 %) haluttua amiinia, kp. 60-61°C (20 mm).

Valmistus G

3-amino-2,2,4,4-tetrametyylioksietaani

5 13,6 g:aan (0,12 mol) di-isopropyyliketonia lisätään 0,2 ml fosforitribromidia. Tähän lisätään tiputtamalla 10°C:ssa 38,4 g (0,24 mol) bromia ja seos lämmitetään 55-60°C:seen ja pidetään tässä lämpötilassa 1,5 tuntia. Jäähdyttämisen ja kloroformiin ja veteen liukeneviin osiin ja
10 kamisen jälkeen orgaaninen kerros pestään natriumkarbonaattiliuoksella neutraaliksi, kuivataan ja liuotin haihdutetaan pois, jolloin saadaan 2,4-dibromi-2,4-dimetyylipenttan-3-onia.

Seokseen, jossa on 0,1 mol dibromiketonia 160 ml:ssa
15 etanolia, lisätään liuos, jossa on 8 g natriumhydroksidia 80 ml:ssa vettä ja saatua seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 30 minuuttia. Vedellä laimentamisen jälkeen reaktioseos uutetaan etyylietterillä, uutteet pestään vedellä, suolaliuoksella ja kuivataan (MgSO₄). Eetteri haihdutetaan
20 pois, jolloin saadaan 2,4-dihydroksi-1,4-dimetyyli-3-penttanonia. Tämä liuotetaan 50 ml:aan kloroformia ja tiputtamalla lisätään 1,5 ml väkevää rikkihappoa. Saatua seosta lämmitetään kiehua viisi tuntia poistamalla vettä
aseotrooppisena seoksena kloroformin kanssa. Kun vettä ei
25 enää muodostu, reaktioseos pestään vedellä, orgaaninen kerros kuivataan (MgSO₄) ja liuotin haihdutetaan pois, jolloin saadaan 2,2,4,4-tetrametyylioksietan-3-onia, joka puhdistetaan tislamalla.

Ketoni muutetaan oksiimiksi ja pelkistetään natrium/
30 etanoli-seosta käyttäen esimerkin 42 osan ii. menetelmällä.

Valmistus H

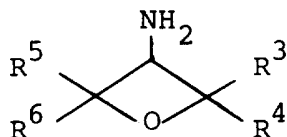
3-amino-2,2-dimetyylioksietaani

3-hydroksi-3-metyyli-2-butanoniin, 0,20 moolia, lisätään tiputtamalla ekvimoolimäärä bromia huoneen lämpötilassa ja saatua seosta sekoitetaan kolme tuntia. Seos liuotetaan kloroformiin, pestään natriumkarbonaattiliuoksella neutraaliksi, kuivataan ja liuotin haihdutetaan pois, jolloin saadaan 1-bromi-3-hydroksi-3-metyyli-2-butanonia.

Seokseen, jossa on 0,1 mol bromiketonia 160 ml:ssa etanolia, lisätään liuos, jossa on 4 g natriumhydroksidia 80 ml:ssa vettä ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 30 minuuttia. Seos laimennetaan vedellä, uutetaan eetterillä, uutteen pestään vedellä, suolaliuoksella ja kuivataan (MgSO_4). Liuotin haihdutetaan pois ja jäännös liuotetaan 50 ml:aan kloroformia. Tähän lisätään tiputtamalla 1,5 ml väkevää rikkihappoa ja saatua seosta lämmitetään kiehua poistamalla vettä aseptrooppinaan kloroformin kanssa. Kun veden muodostuminen on päättynyt, saatu ketoni eristetään ja muutetaan halutuksi amiiniksi valmistuksessa G selostetulla tavalla.

Valmistus I

Käyttämällä valmistusten G ja H mukaisia menetelmiä, mutta käyttämällä kussakin tapauksessa lähtöaineena sopivaa ketonia tai α -hydroksiketonia, samalla tavalla valmistetaan seuraavia amiineja.



25	R^3	R^4	R^5	R^6
	CH_3	H	H	H
	CH_3	H	$t\text{-C}_4\text{H}_9$	H
	CH_3	C_2H_5	CH_3	C_2H_5
	CH_3	H	CH_3	H
30	CH_3	CH_3	C_2H_5	C_2H_5
	$i\text{-C}_3\text{H}_7$	H	H	H
	$i\text{-C}_3\text{H}_7$	H	$i\text{-C}_3\text{H}_7$	H
	C_2H_5	C_2H_5	H	H

Valmistus J2-amino-3,3-dimetyyli-gamma-butyrolaktoni-hydrokloridi

Tämä on Nagase'n ym:n menetelmä, Chem. Pharm. Bull.,
5 17, 398 (1969). Sekoitettuun liuokseen, jossa on 2,2-dimetyylihydroakryylialdehydiä [valmistettu sek-butyryialdehydistä ja formaldehydistä Stiller'in ym:n menetelmällä, J. Am. Chem. Soc., 62, 1785 (1940)], 5,11 g, metanolissa (25 ml), lisätään tiputtamalla liuos, jossa on ammonium-
10 kloridia, 2,94 g ja natriumsyanidia, 2,9 g, vedessä (40 ml). Kun seosta on sekoitettu kolme tuntia, se kyllästetään ammoniakki-kaasulla ja annetaan olla paikoillaan huoneen lämpötilassa yön ajan. Saatu seos konsentroidaan vakuuissa pienitilavuiseksi ja lisätään 40 ml väkevää suolahappoa.
15 Kun seosta on kiehutettu kolme tuntia, se haihdutetaan kuiviin vakuuissa ja jäännös kiteytetään etanoli-etyylieetteri-seoksesta ja sitten etanolista, jolloin saadaan 2,2 g otsikon yhdistettä, sp. 214-215°C (hajoten).

Valmistus K

20 4-amino-3,3,5,5-tetrametyyli-tetrahydro-4H-pyran-2-oni

i. Metyyli-5-hydroksi-2,2,4,4-tetrametyyli-3-ketovaleraatti

Seosta, jossa on 172 g (1,0 mol) metyyli-2,2,4-tri-
25 metyyli-3-ketovaleraattia, 5,4 g (0,10 mol) natriummetylaattia ja 33 g (0,36 mol) paraformaldehydiä 250 ml:ssa metanolia, lämmitetään kiehauttaen kahdeksan tuntia. Sitten seos sammutetaan lisäämällä vettä, neutraloidaan suolahapolla, uutetaan etylieetterillä, pestään vedellä, suolahapolla ja liuotin haihdutetaan pois. Jäännös puhdistetaan tislamalla vakuuissa tai kromatografoimalla silika-
30 geelillä, jolloin saadaan puhdistettua tuotetta.

ii. 2,2,4,4-tetrametyyli-2,4-diokсотetrahydro-4H-pyraani

5 Liuosta, jossa on 101 g (0,50 mol) edellä mainittua tuotetta 200 ml:ssa metanolia ja 20 ml:ssa väkevää suolahappoa, lämmitetään kiehua kaksi tuntia, jäädytetään, kaadetaan jää-vesi-seokseen, uutetaan etyylietterillä, uutteen pestään natriumvetykarbonaattiliuoksella, vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännöstä lämmitetään vakuumissa 80-100°C:ssa kaksi tuntia, jolloin saadaan tuotetta, joka on sopivan puhdasta käytettäväksi seuraavassa vaiheessa.

iii. Edellä saatu ketolaktoni muutetaan vastaavaksi 4-oksi-iminojohdannaiseksi ja tämä pelkistetään otsikon yhdisteeksi esimerkin 5 osan A menetelmällä.

15 Valmistus L

4-amino-3,3,5,5-tetrametyyli-2-piperidoni

i. Metyyli-5-dibentsyyliamino-2,2,4,4-tetrametyyli-3-ketovaleraattihydrokloridi

20 Seokseen, jossa on 86 g (0,50 mol) metyyli-2,2,4-trimetyyli-3-ketovaleraattia, 117 g (0,64 mol) dibentsyyliamiini-hydrokloridia ja 19,8 g (0,22 mol) paraformaldehydiä, lisätään liuos, jossa on 1 ml väkevää suolahappoa 150 ml:ssa 95-%:ista etanolia ja seosta lämmitetään kiehua neljä tuntia. Seos suodatetaan, suodokseen lisätään 25 500 ml kuumaa asetonia ja saatua seosta jäädytetään sitten yön ajan jääkaapissa pitäen. Saostunut tuote kootaan talteen suodattamalla, pestään asetonilla ja kuivataan.

ii. 3,3,5,5-tetrametyylipiperidiini-2,4-dioni

30 Edellä saatu hydrokloridisuola jaetaan 0,1-norm. natriumhydroksidi-liuokseen ja etyylietteriin liukeneviin osiin. Eetteriuutteet kuivataan (MgSO₄), haihdutetaan

kuiviin ja jäännös liuotetaan metanoliin. Metanoliliuokseen lisätään 1 g 10-%:ista Pd/C-katalyyttiä ja seosta hydrataan 3-4 ilmakehän paineessa, kunnes vedyn sitoutuminen on päätynyt. Katalyytti poistetaan suodattamalla, suodosta lämmitetään kiehua kaksiksi tuntia, liuotin haihdutetaan pois ja jäännöstä lämmitetään 70-80°C:ssa vakuuissa kaksiksi tuntia. Jäljelle jäänyt tuote puhdistetaan kromatografoimalla silikageelillä.

iii. Edellä saatu piperidiinidioni muutetaan 4-oksiimino-johdannaiseksi ja tämä pelkistetään esimerkin 5 osan A menetelmällä otsikon 4-amino-analogiksi.

Valmistus M

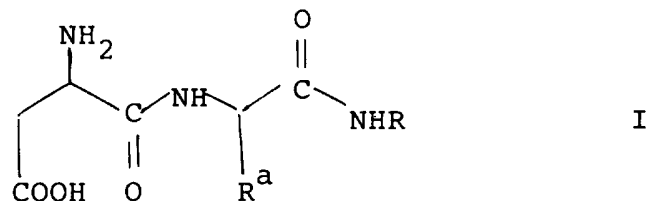
3,3,5,5-tetrametyylipyrrolidiini-2,4-dioni

Seosta, jossa oli 80 g 2,2,4,4-tetrametyyli-1,3-syklobutaanidioni-mono-oksiimia, jota oli valmistettu US-patentin nro 3 125 569 menetelmällä ja 250 ml 98-%:ista (paino) rikkihappoa, lämmitettiin 50-60°C:ssa tunnin ajan ja annettiin olla paikoillaan huoneen lämpötilassa yön ajan. Reaktioseos kaadettiin 800 g:aan jäätä, uutettiin metyleenikloridilla, uutteen pestiin natriumvetykarbonaattiliuoksella, vedellä, kuivatettiin (MgSO₄) ja haihdutettiin liuotuksen poistamiseksi. Saatu tuotteiden seos puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa silikageelillä ja otsikon yhdistettä sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin.

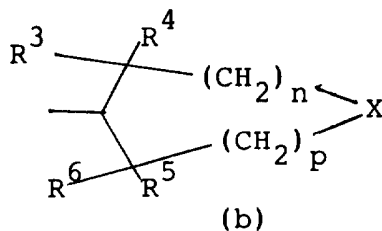
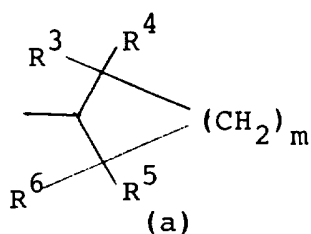
Näin saatu ketolaktaami muutetaan edellä selostetuin menetelmin 3-amino-3,3,5,5-tetrametyyli-2-pyrrolidoniksi.

Patenttivaatimukset

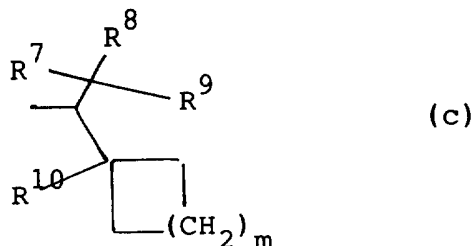
1. L-aspartyyli-D-aminohappodipeptidiamidit, joilla on kaava I



ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät kationi- ja happo-additiosuolat, t u n n e t u t siitä, että R^a on metyyli, etyyli tai isopropyli; ja R on fenkyli; di-isopropyli-karbinyli; d-metyyli-t-butylikarbinyli; d-etyyli-t-butylikarbinyli; di-t-butylikarbinyli; disyklopropylikarbinyli; dimetylikarbinyli; metyyli-isobutylikarbinyli; isopropyli-t-butylikarbinyli; 2-metyylitio-2,4-dimetyylipentan-3-yyli; ryhmä, jolla on kaava (a) tai (b)

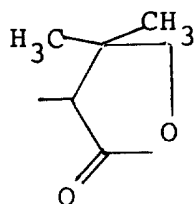


joissa ainakin yksi ryhmistä R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 on alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia ja muut ovat vetyjä tai alkyylejä, joissa on 1 - 4 hiiliatomia; X on O, S tai SO_2 ; m on 0, 1, 2 tai 3; n ja p on kumpikin 0 tai 1; ja ryhmien R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 hiiliatomien summa ei ole suurempi kuin 6, ja kun sekä R^3 että R^4 tai R^5 ja R^6 ovat alkyylejä, ne ovat metyylejä; ryhmä, jolla on kaava (c)



jossa R^7 , R^8 ja R^9 merkitsevät kukin vetyä tai alkyyliä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, ja ryhmien R^7 , R^8 ja R^9 hiiliatomien summa ei ole suurempi kuin 6, R^{10} on vety tai alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, ja m on 0 - 2;

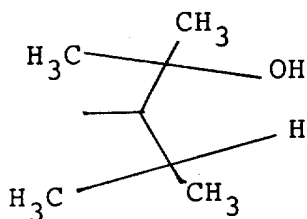
5 ryhmä, jonka kaava on (d)



(d)

10

tai ryhmä, jonka kaava on (e)



(e)

15

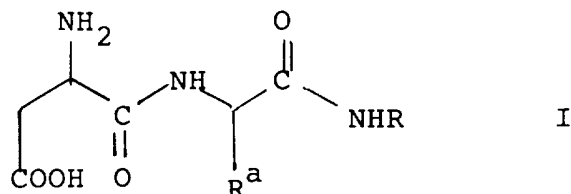
2. Syötäväksi kelpaavien aineiden makeuttamiseen soveltuva koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää patenttivaatimuksen 1 mukaisen kaavan (I) mukaista yhdistettä ja sakkariinia tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että kaavan (I) mukainen yhdiste on
25 L-aspartyyli-D-alaniini-N-(disyklopropyylikarbinyyli)-amidi, L-aspartyyli-D-alaniini-N-(2,2,4,4-tetrametyyli-tioetan-3-yyli)amidi tai L-aspartyyli-D-alaniini-N-(2,2,4,4-tetrametyyli-1,1-dioksotioetan-3-yyli)amidi.

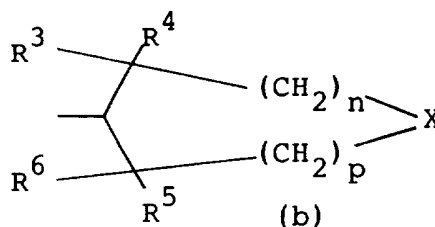
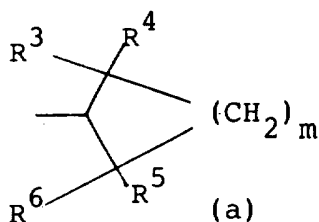
Patentkrav

1. L-aspartyl-D-aminosyradipeptidamider med formeln

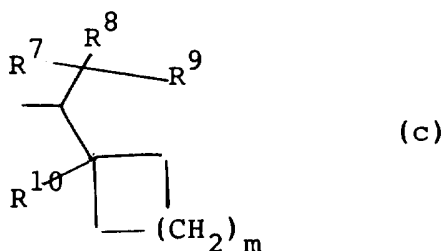
I



och fysiologiskt godtagbara katjoniska och syraadditions-
 salter därav, k ä n n e t e c k n a d e därav, att R^a är
 metyl, etyl eller isopropyl; och R är fenkyl; diisopropyl-
 karbinyll; d-metyl-t-butylkarbinyll; d-etyl-t-butylkarbinyll;
 di-t-butylkarbinyll; dicyklopropylkarbinyll; dimetylkarbi-
 nyl; metylisobutylkarbinyll; isopropyl-t-butylkarbinyll;
 2-metyltio-2,4-dimetylpentan-3-yl;
 en grupp med formeln (a) eller (b)

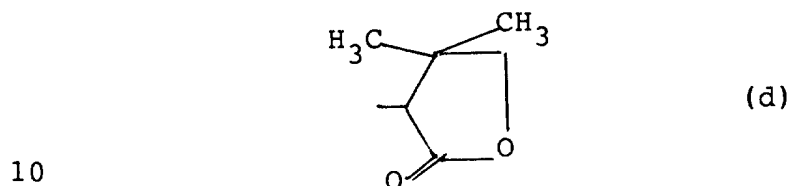


vari åtminstone en av grupperna R^3 , R^4 , R^5 och R^6 är al-
 kyl med 1 - 4 kolatomer och de andra är väte eller alkyl
 med 1 - 4 kolatomer; X är O, S eller SO_2 ; m är 0, 1, 2
 eller 3; n och p är vardera 0 eller 1; och summan kolato-
 mer i R^3 , R^4 , R^5 och R^6 ej överstiger 6, och då vardera
 R^3 och R^4 eller R^5 och R^6 är alkyl, är de metyl;
 en grupp med formeln (c)

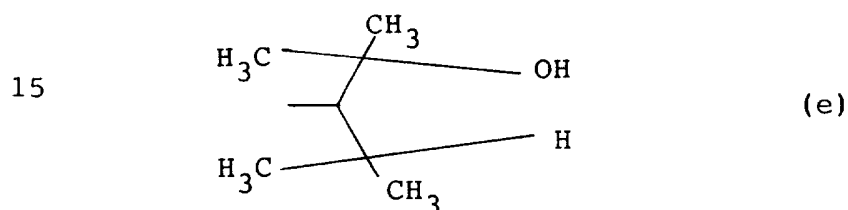


vari R^7 , R^8 och R^9 är vardera väte eller alkyl med 1 - 4 kolatomer och summan kolatomer i R^7 , R^8 och R^9 ej överstiger 6, R^{10} är väte eller alkyl med 1 - 4 kolatomer, och m är 0 - 2;

5 en grupp med formeln (d)



eller en grupp med formeln (e)



2. Komposition för sötande av ätliga material,
20 k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller en förening med formeln (I) enligt patentkravet 1 och sackarin eller ett fysiologiskt godtagbart salt därav.

3. Komposition enligt patentkravet 2, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att förening en med formeln (I) är
25 L-aspartyl-D-alanin-N-(dicyklopropylkarbinyll)amid,
L-aspartyl-D-alanin-N-(2,2,4,4-tetrametyltioetan-3-yl)amid
eller L-aspartyl-D-alanin-N-(2,2,4,4-tetrametyl-1,1-dioxo-
tioetan-3-yl)amid.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar: 3031/70 (C 07 C 103/52).

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 1 322 069 (C 07 C 103/64).

Kuulutusjulkaisuja:-Utläggningsskrifter: Ruotsi-Sverige(SE) 388 850 (C 07 C 103/52), 438 153 (C 07 K 5/06).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 971 822 (C 07 C 69/00).