



(12) Ausschließungspatent

(19) DD (11) 223 148 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

 4(51) C 07 C 103/54  
 C 07 C 103/50  
 C 07 C 103/76  
 C 07 K 5/06

## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 C / 263 717 3	(22)	01.06.84	(44)	05.06.85
(31)	503,853	(32)	13.06.83	(33)	US

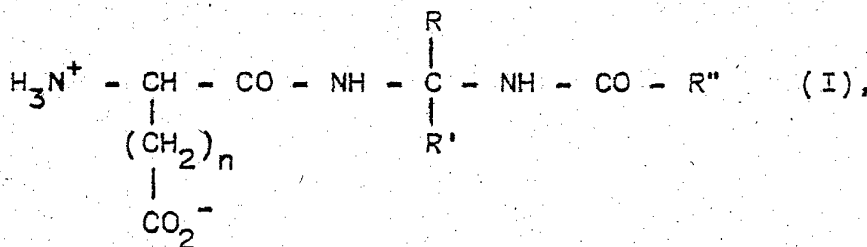
(71) siehe (73)

(72) Verlander, Michael St.; Fuller, William D.; Goodman, Murray, US

(73) Cumberland Packing Corp., New York, US

## (54) Verfahren zur Herstellung von gem-Diaminoalkanderivaten

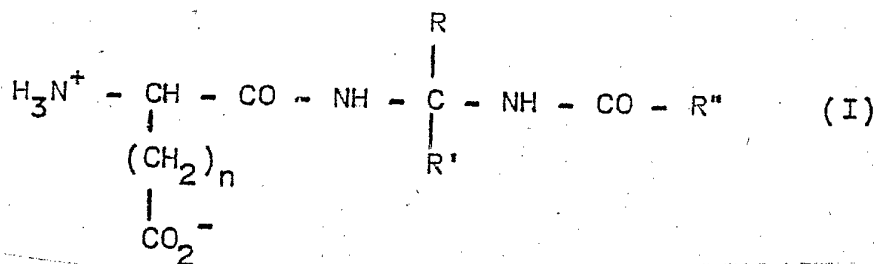
(57) Die Erfindung betrifft Herstellungsverfahren neuer gem-Diaminoalkane, die als Süßstoffe in der Lebensmittelindustrie eingesetzt werden können. Ziel der Erfindung ist es, neue Süßstoffe zu entwickeln, die keinen unerwünschten Beigeschmack aufweisen, die stabil in wäßrigen Systemen sind und sich darüber hinaus zu physiologisch verträglichen Verbindungen im Körper abbauen lassen. Erfindungsaufgabe ist es, neue Herstellungsverfahren für die gem-Diaminoalkanderivate zu entwickeln. Erfindungsgemäß hergestellt werden über zwei mehrstufige Verfahrensvarianten Verbindungen der Formel,



in welcher n für 0 oder 1 steht, R einem niederen Alkyl (substituiert oder unsubstituiert) entspricht, R' für H oder niederes Alkyl steht und R'' einem verzweigten Alkyl, Alkyl-Cycloalkyl, Cycloalkyl, Polycycloalkyl (Poly = 2 oder mehr, anneliert oder nicht anneliert), phenyl- oder alkylsubstituierten Phenyl entspricht, sowie deren physiologisch annehmbare kationische Salze und Säureadditionssalze.

**Erfindungsansprüche:**

1. Verfahren zur Herstellung von gem-Diaminoalkanderivaten der Formel I



worin

n für 0 oder 1 steht,

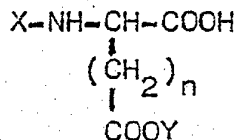
R ist niederes Alkyl, niederes Hydroxyalkyl oder niederes Thioalkyl,

R' ist Wasserstoff oder niederes Alkyl, und

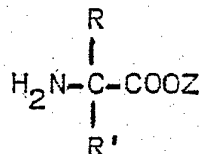
R'' ist verzweigtes Alkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Cydoalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch 1 bis 5 niedere Alkyl-Gruppen substituiertes Cycloalkyl, niederes Alkylcycloalkyl, Diycloalkyl, Heterocycloalkyl, bei dem das Heteroatom Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel ist und bei dem die Cycloalkyl-Gruppe 4 bis 7 Kohlenstoffatome aufweist, mit niederem Alkyl substituiertes Heterocycloalkyl, anneliertes Polycycloalkyl, Phenyl oder mit niederem Alkyl substituiertes Phenyl, oder deren Salzen,

**gekennzeichnet durch**

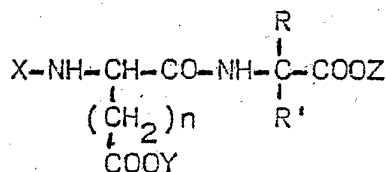
a<sub>1</sub>) Umsetzen einer geschützten Aminosäure der Formel



in welcher n für 1 oder 2 steht, X einer Aminoschutzgruppe entspricht und Y einer Karboxyschutzgruppe entspricht, mit einem Aminosäurederivat der Formel

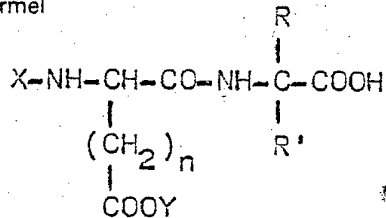


in welcher R und R' die obigen Bedeutungen tragen, und Z für Wasserstoff oder eine Karboxyschutzgruppe steht, um eine Verbindung der Formel:



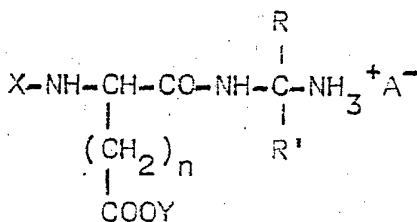
zu bilden; und

a<sub>2</sub>) Abspalten der Schutzgruppe Z, wenn es sich bei dieser nicht um Wasserstoff handelt, um eine Verbindung der Formel

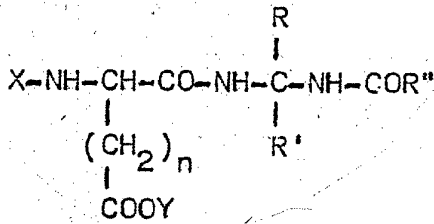


zu bilden; und

a<sub>3</sub>) Umformen derselben zum entsprechenden monoacylierten gem-Diaminoalkan-Salz der Formel:

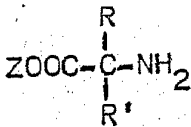


- in welchem R, R', n, X und Y die obigen Bedeutungen haben und A einem Anion entspricht; und  
 a<sub>4</sub>) Umsetzen desselben mit einem Säurechlorid der Formel R''COCl, in welchem R'' die gleiche Bedeutung wie oben trägt, um so das entsprechende geschützte Süßstoffderivat der Formel:

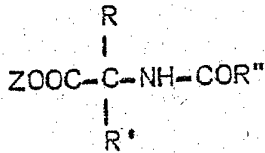


zu bilden; und

- a<sub>5</sub>) Entfernen der schützenden Gruppen X und Y zwecks Bildung der oben angegebenen Verbindung der Formel I; oder  
 b<sub>1</sub>) Umsetzen eines Aminosäurederivates der Formel

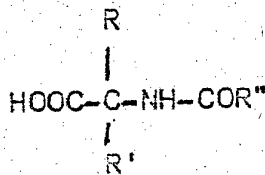


in welcher R und R' die oben dargestellten Bedeutungen tragen und in welcher Z einer carboxylschützenden Gruppe mit einem Säurechlorid der Formel R''COCl entspricht, in welcher R'' die oben genannte Bedeutung hat, um die entsprechende Verbindung der Formel

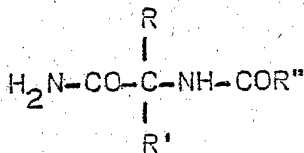


zu bilden; und

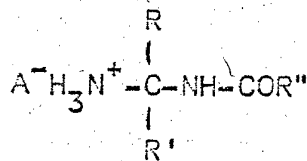
- b<sub>2</sub>) Abspalten der Schutzgruppe Z zwecks Bildung des entsprechenden acylierten Aminosäurederivates der Formel:



- b<sub>3</sub>) Transformieren desselben zum primären Amid-Derivat der Formel:

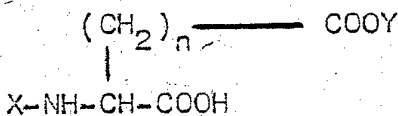


- b<sub>4</sub>) Umformen des so gewonnenen primären Amid-Derivates zwecks Bildung einer Verbindung der Formel:

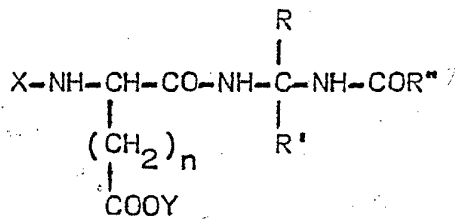


in welcher A einem Anion entspricht.

- b<sub>5</sub>) Kondensieren der so gewonnenen umgeformten Verbindung mit einem geschützten Aminomalonsäure- oder Asparaginsäure-Derivat der Formel



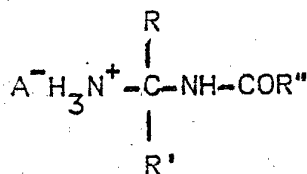
in welcher X einer Aminoschutzgruppe entspricht, Y eine Karboxyschutzgruppe ist und n für 1 oder 2 steht, um das entsprechende gem-Diaminoalkan zu bilden, (wobei die Amin- und Carboxyl-Gruppen durch X und Y geschützt werden), das die Formel



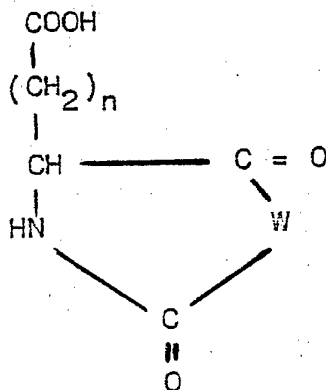
aufweist, und schließlich

b<sub>6</sub>) Abspalten der Schutzgruppen X und Y zwecks Bildung der entsprechenden Verbindung der Formel I.

2. Verfahren nach Punkt 1 a), **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umformung des Karbonsäurederivates zum monoacylierten gem-Diaminoalkan-Salz mittels der Curtius-Umformung vorgenommen wird.
  3. Verfahren nach Punkt 1 a), **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umformung des Karbonsäurederivates zum monoacylierten gem-Diaminoalkan-Salz mittels der Schmidt-Umformung vorgenommen wird.
  4. Verfahren nach Punkt 1 a), **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umformung des Karbonsäurederivates zum monoacylierten gem-Diaminoalkan-Salz vorgenommen wird, indem zunächst das Karbonsäurederivat mittels Kondensation mit Ammoniak zum entsprechenden Amid umgeformt und dann das Amid vermittle der Hofmann-Umformung zum gem-Diaminoalkan-Salz umgebildet wird.
- 
5. Verfahren nach Punkt 1 b), **gekennzeichnet dadurch**, daß das Amin-Salz der Formel



mit einem zyklischen Derivat von Aminomalonsäure oder Asparaginsäure der Formel



— in welcher W für Sauerstoff oder Schwefel steht — zur Reaktion gebracht wird, um die entsprechende Verbindung der Formel I zu bilden.

6. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß es sich bei dem annelierten Polycycloalkyl um Norbornyl, Fenchyl, 1-Adamantyl oder 2-Adamantyl handelt.
7. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß das Cycloalkyl 5 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist.
8. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß n = 1 ist, R = Methyl ist, R' = Wasserstoff ist und R'' = Cyclopentyl ist.
9. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß n = 1 ist, R = Methyl ist, R' ist Wasserstoff und R'' ist Trimethylacetyl.
10. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß n = 1 ist, R ist Methyl, R' ist Wasserstoff und R'' ist Norbornyl.
11. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß n = 1, R ist Methyl, R' ist Wasserstoff und R'' ist 2-Methylcyclohexyl.
12. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß n = 1, R ist Methyl, R' ist Wasserstoff und R'' ist Dicyclopropylmethyl.
13. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß n = 1, R ist Methyl, R' ist Wasserstoff und R'' ist Dimethylcyclopentyl.
14. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß n = 1, R ist Methyl, R' ist Wasserstoff und R'' ist Tetramethylcyclopentyl.
15. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß n = 1, R ist Methyl, R' ist Wasserstoff und R'' ist Dimethylcyclohexyl.
16. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß n = 1, R ist Methyl, R' ist Wasserstoff und R'' ist t-Butylcyclohexyl.
17. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß n = 1, R ist Hydroxymethyl, R' ist Wasserstoff und R'' ist Tetramethylcyclopentyl.
18. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß n = 1, R und R' sind Methyl und R'' ist Cyclopentyl.
19. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1,2,2,5,5-Pentamethylcyclopentanol herstellt.
20. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 1-Methylen-2,2,5,5-tetramethylcyclopentan herstellt.
21. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 2,2,5,5-Tetramethylcyclopentylmethanol herstellt.

24. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß es sich bei den Salzen um physiologisch annehmbare kationische und Säureadditionssalze der Verbindung der Formel I handelt.

#### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Herstellungsverfahren neuer gem-Di-aminoalkanderivate, die als Süßstoffe in der Lebensmittelindustrie eingesetzt werden können.

#### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Suche nach neuen Süßstoffen mit mehrfacher Süßkraft gegenüber Saccharose sowie von nichtkalorischer und nichtkariogener Art hat sich über viele Jahre hinweg erstreckt. Die Suche galt insbesondere neuen Süßstoffen, die nicht nur um ein Vielfaches süßer als Saccharose, sondern auch frei von jenem bitteren Nachgeschmack sind, der speziell in Verbindung mit solchen künstlichen Süßstoffen wie Saccharin auftritt, und die darüber hinaus nicht zu physiologisch schädlichen Produkten abgebaut werden sowie in wäßrigen Systemen und beim Erhitzen wie beispielsweise während des Kochens stabil bleiben. Die US-PS 3492131 beschreibt bestimmte niedere Alkylester von L-Aspartyl-L-phenylalanin, die bis zu 200mal so süß wie Saccharose sowie frei von bitterem Nachgeschmack sind. Diese Verbindungen besitzen jedoch nur eine begrenzte Löslichkeit in wäßrigen Systemen und sind auf Grund von Diketopiperazin-Bildung sowie auch auf Grund von Hydrolyse speziell im neutralen bis sauren pH-Bereich der meisten Lebensmittelsysteme instabil (unter sauren Bedingungen bildet sich das Diketopiperazin langsamer).

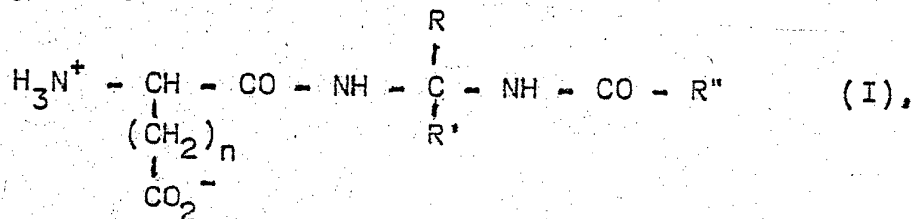
Die am 2. September 1981 veröffentlichte Europäische Patentanmeldung Nr.0034876 beschreibt verzweigte Amide von L-Aspartyl-D-aminosäuredipeptiden als Süßstoffe. Von diesen Verbindungen wird festgestellt, daß sie frei von unerwünschten Geschmackseigenschaften im Rahmen herkömmlicher Anwendungsformen sind und daß sie sowohl in fester Form als auch in wäßrigen Systemen eine hohe Stabilität aufweisen. Die Abbauprodukte dieser Verbindungen werden nicht genannt, so daß die letztendlich möglichen Anwendungsmöglichkeiten für derartige Süßstoffe noch nicht bekannt sind.

#### Ziel der Erfindung

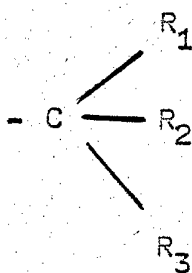
Es ist Ziel der Erfindung, neue Süßstoffe zu entwickeln, die frei von unerwünschten Geschmacksnoten sind und darüber hinaus ein hohes Maß an Stabilität in allen Arten von wäßrigen Systemen und sogar beim Kochen besitzen. Sie sollen außerdem lediglich in physiologisch körpervertägliche Verbindungen abgebaut werden.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

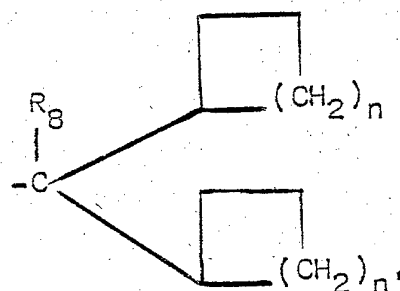
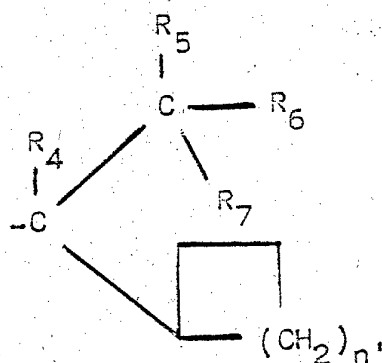
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verfahren zur Herstellung neuer gem-Diaminoalkanderivate bereitzustellen. Erfindungsgemäß hergestellt werden neue Verbindungen der Formel:



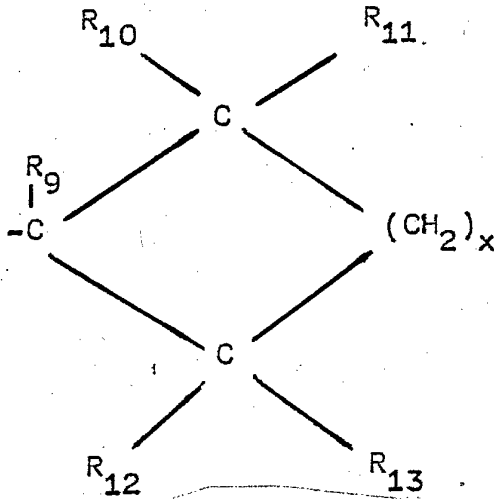
in welcher n = 0 oder 1 ist; R entspricht einem niederen Alkyl wie etwa Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, Isobutyl usw. oder substituiertem niederen Alkyl wie etwa Hydroxymethyl, Methylthiomethyl usw.; R' ist H oder niederes Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl; und R'' ist eine verzweigte Alkyl-Gruppe, vorzugsweise mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen wie z. B.



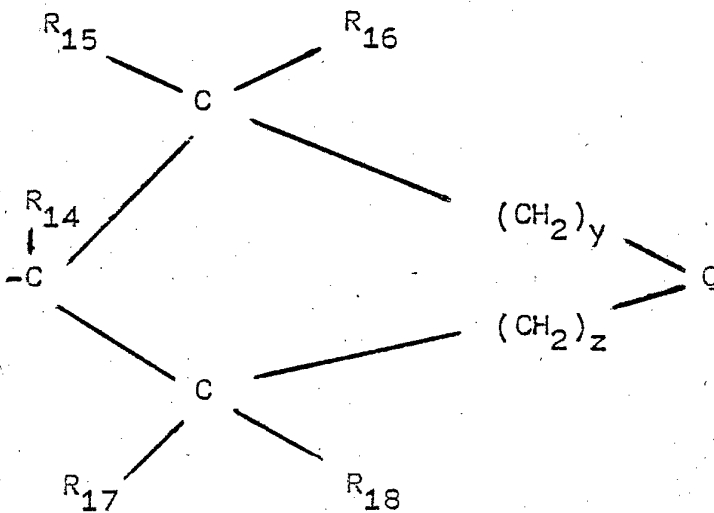
wobei R<sub>1</sub> für H oder niederes Alkyl steht — vorzugsweise Methyl oder Ethyl — R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> sind H oder niederes Alkyl wie etwa Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, Isobutyl, t-Butyl usw.; R'' kann ebenfalls Alkyl-Cycloalkyl oder Dicycloalkyl sein, d. h.



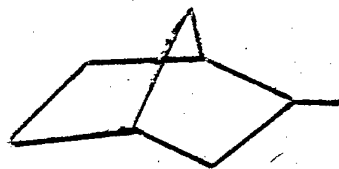
wobei  $R_4$  und  $R_8$  für H oder Methyl stehen,  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_7$  stehen für H oder niederes Alkyl — vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Isopropyl, und  $n$  sowie  $n'$  entsprechen Null, 1 oder 2;  $R''$  kann ebenfalls einem Cycloalkyl, vorzugsweise mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, besser noch mit 5 bis 6 Kohlenstoffatomen, entsprechen oder auch für ein substituiertes Cycloalkyl stehen, wobei die Cycloalkyl-Gruppe in der am meisten bevorzugten Variante 4 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und durch 1 bis 4 Alkyl-Gruppen substituiert ist, z. B.



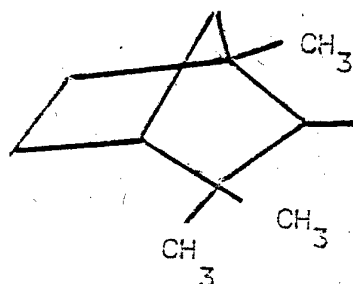
wobei  $R_9$  für H oder Methyl steht,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  und  $R_{13}$  sind H oder niederes Alkyl wie etwa Methyl, Ethyl, Isopropyl, Isobutyl, t-Butyl usw. und  $x = 0, 1, 2$  oder  $3$ ;  $R''$  kann ebenfalls für Heterocycloalkyl oder alkyl-substituiertes Heterocycloalkyl stehen, wobei es sich bei dem Heteroatom um Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel handelt, und wobei die bevorzugte Ringgröße 4 bis 7 Atome ausmacht, z. B.



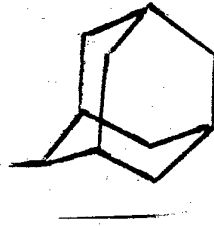
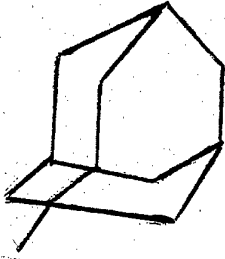
wobei  $R_{14}$  für H oder Methyl steht;  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{17}$  und  $R_{18}$  sind H oder niederes Alkyl wie etwa Methyl, Ethyl, Isopropyl, Isobutyl, t-Butyl usw.;  $y$  und  $z = 0, 1$  oder  $2$ ; und  $Q$  ist 0, NH, S, SO oder  $SO_2$ ;  $R''$  kann ebenfalls einem Polycycloalkyl wie etwa Norbornyl,



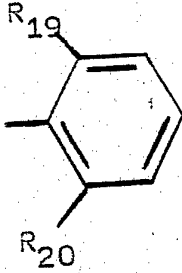
Fenchyl,



oder 1- oder 2-Adamantyl



oder Phenyl oder alkyl-substituiertem Phenyl entsprechen, wobei es sich bei der/den Alkyl-Gruppe/n vorzugsweise um niederes Alkyl wie z. B.



handelt, wobei  $R_{19}$  und  $R_{20}$  für H, niederes Alkyl wie etwa Methyl, Ethyl, Isopropyl usw. stehen.

Die bevorzugten erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen sind jene, bei denen  $R''$  für Cycloalkyl oder ein durch 1 bis 5 Alkyl-Gruppen substituiertes Cycloalkyl steht, wobei es sich bei dem Alkyl vorzugsweise um ein niederes Alkyl handelt.

Beispiele für die wertvollsten Verbindungen sind jene, bei denen  $R''$  für

Tetramethylcyclopentyl,

Cyclopentyl,

Methylcyclohexyl,

Dicyclopropylmethyl,

Dimethylcyclopentyl,

Trimethylcyclopentyl,

Dimethylcyclohexyl,

Trimethylcyclohexyl,

t-Butylcyclohexyl

steht.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen können für Zusammensetzungen zum Süßen von Lebensmitteln, bestehend aus einer süßend wirksamen Menge einer Verbindung der obigen Formel gemeinsam mit einem nichttoxischen Trägerstoff wie beispielsweise Laktose, Dextrose oder Saccharose eingesetzt werden. Sie können auch zu gesüßten eßbaren Zusammensetzungen, bestehend aus einem eßbaren Material sowie einer süßend wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung, verarbeitet werden.

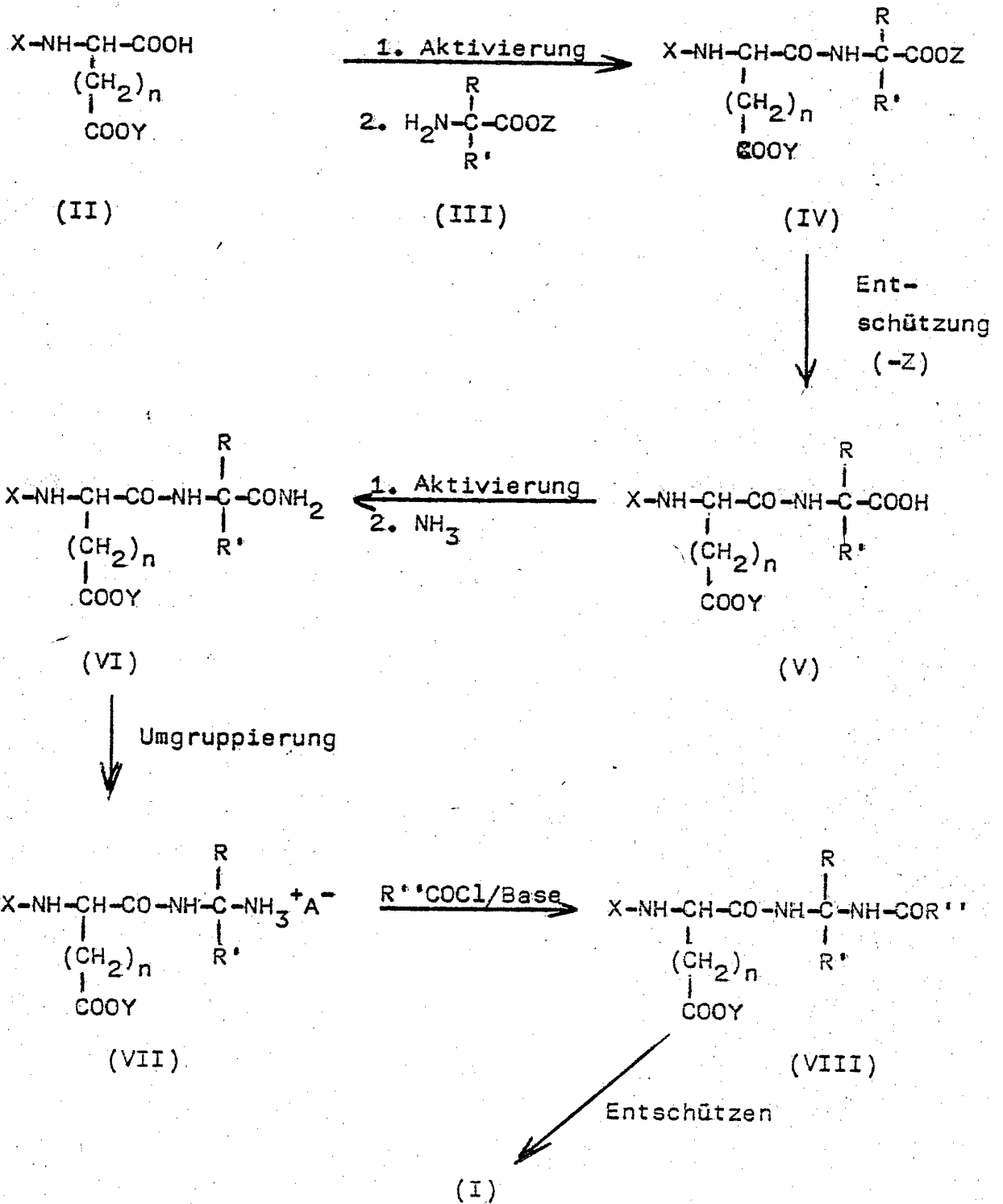
Es ist auch möglich, Zusammensetzungen für das Süßen von eßbaren Materialien, bestehend aus einer süßenden Menge eines Gemisches einer erfindungsgemäßen Verbindung mit einem anderen künstlichen Süßstoff wie etwa Saccharin oder einem davon abgeleiteten physiologisch annehmbaren Salz, Cyclamat oder einem davon abgeleiteten physiologisch verträglichen Salz, Aspartam, Acesulfam-K oder Thaumatin, herzustellen.

Die physiologisch annehmbaren Salze von Saccharin sowie von Cyclamat sind deren Salze mit physiologisch annehmbaren Kationen wie etwa Natrium, Kalium, Calcium oder Ammonium.

Die physiologisch annehmbaren kationischen Salze der erfindungsgemäß herstellbaren Verbindung sind deren Salze, die durch Neutralisation der Karbonsäure-Gruppe der erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen durch Basen physiologisch annehmbarer Metalle wie etwa Natrium und Kalium, Ammoniak und Amine wie etwa N-Methylglucamin und Ethanolamin gebildet werden.

Die physiologisch annehmbaren Säureadditionssalze sind jene Salze, die unter Einsatz von physiologisch annehmbaren Säuren wie etwa Essigsäure, Benzoesäure, Bromwasserstoffsäure, Salzsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Glukonsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Zuckersäure, Sukzinsäure und Weinsäure gebildet werden.

Im folgenden wird ein allgemeines Schema der Herstellung der gem-Diaminoalkan-Süßstoffe der vorliegenden Erfindung gegeben:



Schema 1

Die Süßstoffe können entsprechend der im obigen Schema 1 dargelegten allgemeinen Vorgehensweise synthetisiert werden. Bei diesem Entstehungsweg wird ein geschütztes Aminomalonsäurederivat (II, n = 0) oder Asparaginsäurederivat (II, n = 1) als Ausgangsmaterial verwendet. Bei deraminschützenden Gruppe X kann es sich um einer jener Gruppen handeln, die üblicherweise zu diesem Zweck verwendet werden und wie sie von Bodanszky et al. in „Peptide Synthesis“, Wiley-Interscience, New York (1976), S. 18–48 beschrieben werden. Speziell bevorzugte Gruppen sind Benzyloxykarbonyl, t-Butyloxykarbonyl und 9-Fluorenylmethyloxykarbonyl. Bei der karboxylschützenden Gruppen Y kann es sich um eine der normalerweise für diesen Zweck verwendeten und von Bodanszky et al. in „Peptide Synthesis“, S. 49–57 beschriebenen Gruppe handeln. Bevorzugte Gruppen handeln. Bevorzugte Gruppen sind Benzyl, t-Butyl oder niederes Alkyl wie etwa Methyl oder Ethyl. Eine speziell bevorzugte Kombination schützender Gruppen für den Schutz der Amin- und Karboxyl-Funktionen in (II) ist Benzyloxykarbonyl/Benzyl, da diese Gruppen durch Hydrogenolyse unter milden Bedingungen selektiv entfernt werden können. Ist die Anwendung dieses Entschützungsverfahrens ausgeschlossen, beispielsweise in schwefelhaltigen Verbindungen, dann kann die Kombination von t-Butyloxykarbonyl/t-Butyl verwendet werden, die unter azidischen Bedingungen entfernbar ist. Andererseits

kann die Kombination von 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl/Benzyl oder Alkyl verwendet werden, welche unter basischen Bedingungen gleichzeitig gespalten wird.

Im ersten Schritt der Synthese wird die Karboxyl-Komponente (II) mittels eines geeigneten Verfahrens aktiviert und mit einem Aminosäurederivat (III) verknüpft. Hierzu kann jedwede der gemeinhin für die Bildung von Amid-Bindungen angewendeten Methoden angewendet werden, wie sie von Bodanszky et al. in „Peptide Synthesis“, S. 85–128, beschrieben werden. Ein speziell bevorzugtes Verfahren ist jedoch das gemischte Karbon-Kohlensäureanhydrid-Verfahren, bei dem Isobutyl oder Ethylchloroformat verwendet werden. Bei dem Aminosäurederivat (III) kann es sich um eine freie Aminosäure (d. h.  $Z = H$ ) oder um ein Derivat handeln, bei dem die Karboxyl-Gruppe durch eine geeignete schützende Gruppe  $Z$  geschützt ist, welche in Anwesenheit der anderen schützenden Gruppen,  $X$  und  $Y$ , in das geschützte Derivat (IV) selektiv gespalten werden kann. Eine speziell bevorzugte Methode des Schützens beinhaltet die Verwendung von Trialkylsilylestern (d. h.  $Z = \text{Trialkylsilyl}$ ) wie etwa von Trimethylsilyl, da diese Gruppen unter wäßrig azidischen Bedingungen entfernt werden können. In diesem Falle kann das Entfernen dieser schützenden Gruppe während des Aufarbeitungsvorganges und nach dem Verknüpfen der Karboxyl-Komponente (II) mit dem Aminosäurederivat (III) vorgenommen werden, so daß das teilweise entschützte Produkt (IV) direkt und ohne die Notwendigkeit eines separaten Entschützungsschrittes isoliert werden kann. Das Produkt (IV) kann gereinigt werden, dies kann erforderlichenfalls unter Anwendung konventioneller Verfahren wie etwa unter Anwendung von Rekristallisation oder Säulenchromatografie erfolgen.

Der Schlüsselschritt in der Synthese der neuartigen gem-Diaminoalkal-abgeleiteten Süßstoffe gemäß vorliegender Erfindung beinhaltet die Transformation der Karbonsäurederivate (V) zu den monoacylierten gem-Diaminoalkan-Salzen (VII). Dies kann durch eine der vorliegenden Standardmethoden wie etwa mittels der Curtius-Umgruppierung oder der Schmidt-Umgruppierung erfolgen. Andererseits kann das Karbonsäurederivat zuerst durch Aktivierung und Kondensation mit Ammoniak zum Amid (VI) umgewandelt werden. In einem bevorzugten Verfahren wird das Dipeptid (V) bei niedriger Temperatur über das gemischte Karbon-Kohlensäureanhydrid aktiviert und mit dem Ammoniumsalz von 1-Hydroxybenzotriazol kondensiert. Das Amid (VI) kann dann über die Hofmann-Umgruppierung unter Verwendung von Natriumhypobromit zum gem-Diaminoalkan-Salz (VII) umgewandelt werden. Alternativ hierzu stellt Iodobenzen-bis(trifluoroacetat) ein bevorzugtes Reagenz für die Durchführung dieser Umwandlung dar, wie dies von Radhakrishna et al., J. Org. Chem. **44**, 1746–1747 (1979) beschrieben wird.

Das monoacylierte gem-Diaminoalkan-Salz (VII) wird unter basischen Bedingungen durch das geeignete Säurechlorid  $R''\text{COCl}$  acyliert, um das geschützte Süßstoff-Derivat (VIII) zu liefern. Diese Reaktion kann unter einer Vielzahl von Bedingungen durchgeführt werden, so beispielsweise in einem Gemisch aus einem organischen Lösungsmittel wie etwa Acetonitril und wäßrigem Kaliumbikarbonat. Andererseits kann die Verknüpfungsreaktion in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel wie etwa Tetrahydrofuran in Anwesenheit eines Äquivalents einer organischen Base wie etwa Triethylamin durchgeführt werden. Das geschützte Süßstoff-Derivat (VIII) kann erforderlichenfalls mittels konventioneller Techniken wie etwa der Rekristallisation oder der Säulenchromatografie gereinigt werden.

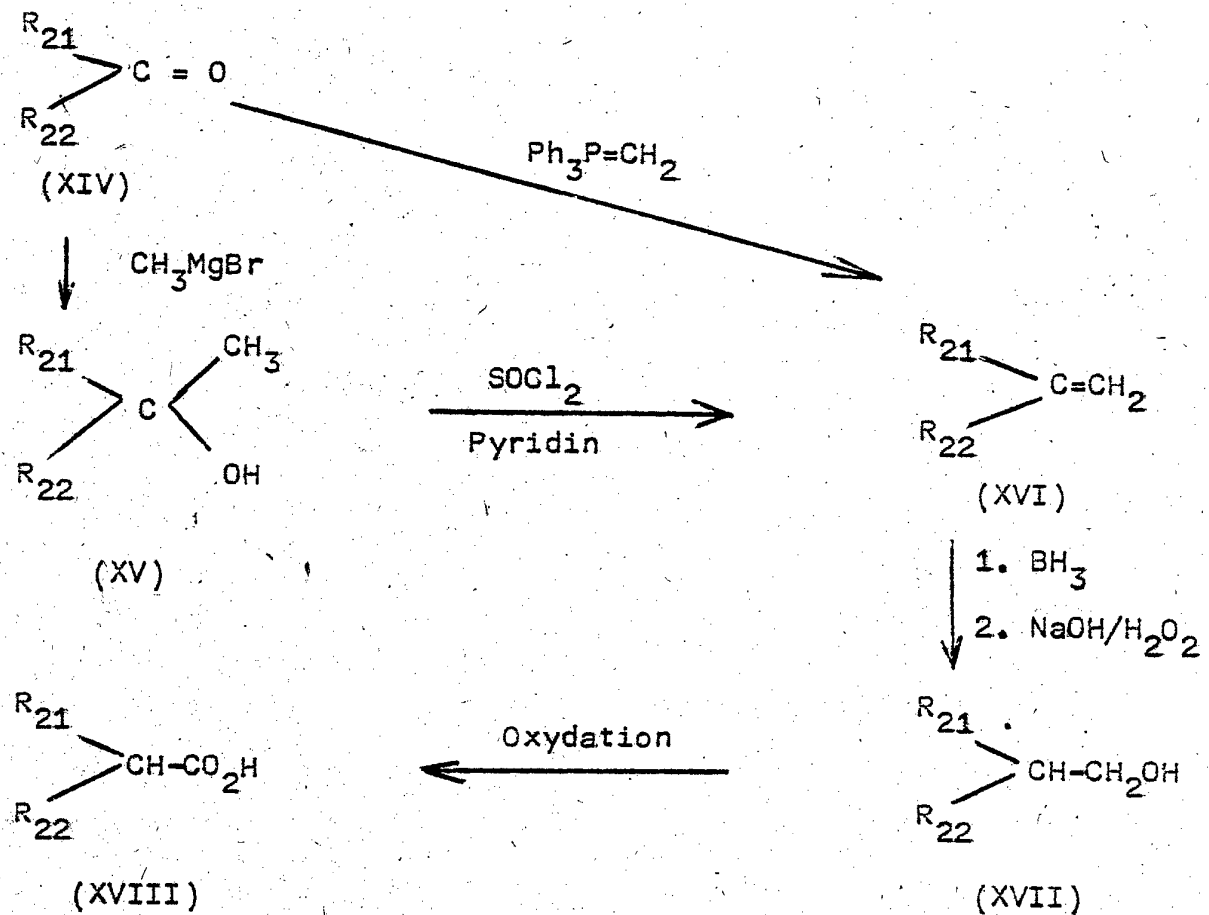
Im abschließenden Syntheseschritt wird der geschützte Süßstoff (VIII) unter geeigneten Bedingungen entschützt, um den finalen gem-Diaminoalkal-abgeleiteten Süßstoff (I) zu ergeben. Die für die Entschützung angewendeten Bedingungen werden sich nach der Natur der verwendeten schützenden Gruppen, d. h.  $X$  und  $Y$ , richten. Wird — wie weiter oben dargelegt — die bevorzugte Kombination von Benzyloxykarbonyl und benzylschützenden Gruppen angewendet, dann kann die Entschützung durch Hydrogenolyse bei Drücken von 1 bis 10 Atmosphären in Anwesenheit eines Edelmetallkatalysators wie etwa Palladium oder Platin erfolgen. Für den Fall, daß das Molekül Schwefel enthält und eine alternative Kombination schützender Gruppen gewählt wird, dann müssen hydrolytische Methoden für deren Spaltung angewendet werden. Werden beispielsweise 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl und Benzyl verwendet, dann können die schützenden Gruppen gleichzeitig durch basische Hydrolyse, beispielsweise durch Behandlung mit einem Überschuß an Kaliumhydroxid in wasserfreiem Methanol gespalten werden. Wenn auch der finale Süßstoff (I) nach Gewinnung mittels dieser Techniken im wesentlichen rein sein kann, so ist doch eine weitere Reinigung — beispielsweise durch Rekristallisation — wünschenswert.

In einem alternativen Verfahrensweg (Schema 2) können die gem-Diaminoalkan-Derivate (I) hergestellt werden, indem zunächst das Aminosäure-Derivat (III) mit dem entsprechenden Säurechlorid  $\text{RCOCl}$  behandelt wird. Wie weiter oben beschrieben, kann es sich bei dem Aminosäure-Derivat (III) um eine freie Aminosäure handeln (d. h.  $Z = H$ ) oder es kann sich um ein karboxylgeschütztes Aminosäure-Derivat handeln. Eine bevorzugte karboxylschützende Gruppe ist die Trialkylsilylester-Gruppe wie etwa die Trimethylsilyl-Gruppe, die durch wäßrige Säure gemäß der oben beschriebenen Weise entfernt werden kann. Der nächste Schritt, die Schlüsseltransformation des acylierten Aminosäure-Derivats (X) zum monoacylierten gem-Diaminoalkan-Salz (XII), kann mittels jedweder der weiter oben diskutierten Methoden realisiert werden, wiewohl die bevorzugte Route die Transformation zum primären Amid-Derivat (XI) sowie die Umgruppierung unter Verwendung von Iodobenzen-bis(trifluoroacetat) beinhaltet. Die Kondensation dieses Diaminoalkan-Derivats (XII) mit einem geschützten Aminomalonsäure- oder Asparaginsäure-Derivat (II) unter Anwendung weiter oben beschriebener Techniken resultiert im gleichen vollständig geschützten Süßstoff-Derivat (VIII), wie es gemäß Schema 1 erhalten wurde. Die Entschützung und Reinigung kann unter Anwendung der gleichen Techniken erfolgen, wie sie bereits weiter oben beschrieben wurden.

In einem bevorzugten Verfahren wird das Amin-Salz (XII) mittels eines zyklischen Derivates von Aminomalonsäure oder Asparaginsäure — wie etwa des N-Karboxyanhydrids oder des Thiokarboxyanhydrids (XIII,  $X = O$  oder  $S$ ) — acyliert. Die Verwendung dieser Intermediärprodukte vermeidet den Zwang zum Schutz der Aminomalonsäure- oder Asparaginsäurereste. In noch einer anderen Variation können auch teilweise geschützte Asparaginsäurederivate wie etwa N-Formyl-Asparaginsäureanhydrid verwendet werden, um das Amin-Salz (XII) zu acylieren. In diesem Falle kann die Spaltung der formylschützenden Gruppe durch Behandlung mit wäßriger Säure erfolgen.

Die zur Synthese dieser Süßstoffe verwendeten Karbonsäurechloride  $R''\text{COCl}$  können über den Fachhandel bezogen oder durch Standardtechniken synthetisiert werden. Ein bevorzugter Weg zur Synthese der Karbonsäure-Vorläufer verwendet Ketone als Ausgangsstoffe, wie dies von Martin, *Synthesis* (1979), 633–664, beschrieben wird und in Schema 3 dargestellt ist. Hierbei wird das Keton (XIV) zunächst in Alken (XVI) umgewandelt. Zu diesem Zweck können verschiedene mögliche Methoden angewendet werden. Die Anwendung der Wittig-Methode, welche die Behandlung des Ketons mit Methyltriphenylphosphoren beinhaltet, resultiert in der direkten Gewinnung von Alken. Eine alternative Vorgehensweise mit Zweckdienlichkeit für Ketone, in denen  $R_{21}$  und  $R_{22}$  dem Keton benachbarte tertiäre Kohlenstoffatome enthalten, beinhaltet die in zwei Schritten erfolgende Behandlung des Ketons mit Methylmagnesiumbromid zwecks Erbringung des Methylcarbinols

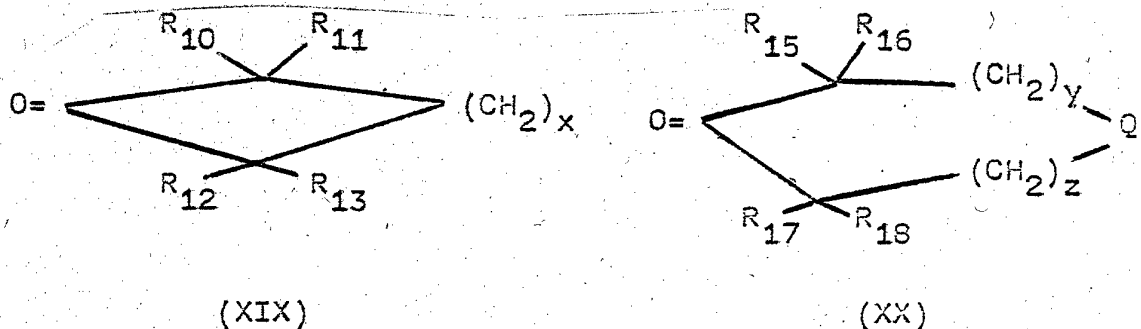




Schema 3

(XV) sowie die anschließende Dehydratisierung mit Thionylchlorid in Anwesenheit von überschüssigem Pyridin. Anschließend wird das Alken (XVI) durch Hydroborierung (Behandlung mit Boran sowie anschließend mit wässrigem Natriumhydroxid und Wasserstoffperoxid) zum Alkohol (XVII) umgewandelt. Abschließend wird der Alkohol unter Anwendung einer der zahlreichen Standardtechniken wie etwa der Behandlung mit Natriumdichromat in konzentrierter Schwefelsäure zur Karbonsäure (XVIII) oxydiert. Die Karbonsäure kann unter Anwendung einer der verschiedenen Standardtechniken, wie etwa der Behandlung mit Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid zu der Säurechloridform umgewandelt werden, wie sie für die oben beschriebenen Synthese benötigt wird.

Die erforderlichen Keton-Vorläufer für die im erfindungsgemäßen Verfahren benötigten Karbonsäuren sind entweder im Handel erhältlich und im Fachgebiet bekannt oder können durch bekannte Verfahren hergestellt werden. Beispielsweise können die Cycloalkanone und Heterocycloalkanone der allgemeinen Formel (XIX) und (XX), in denen  $R_{10}$ - $R_{13}$ ,



$R_{15}$ - $R_{18}$ ,  $x$ ,  $y$ ,  $z$  und  $Q$  obigen Definitionen entsprechen, können durch Alkylierung der entsprechenden Ketone hergestellt werden, in denen  $R_{10}$ - $R_{13}$  und  $R_{15}$ - $R_{18}$  für Wasserstoff stehen. Die Alkylierung kann durch Behandlung mit einer starken Base wie etwa mit Natriumhydrid, Natriumamid oder Natriumämylat in Anwesenheit eines alkylierenden Stoffes wie etwa eines Alkylhalogenids oder Dialkylsulfates vorgenommen werden.

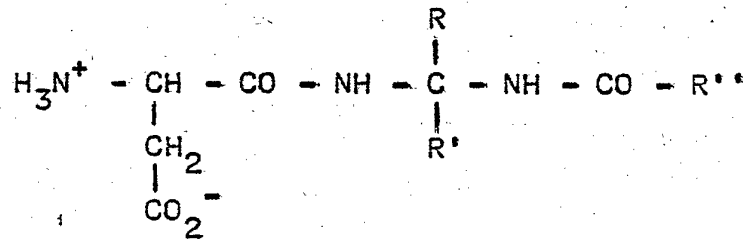
Die oben beschriebenen Methoden dienen zur Illustration der Erfindung, keinesfalls sollen sie den Geltungsbereich der Erfindung eingrenzen. Dem Fachmann geläufige alternative Methoden können in jedem Stadium der beschriebenen Synthesen ersetzt werden.

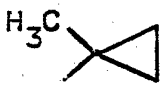
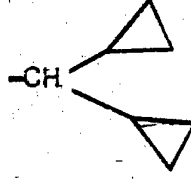
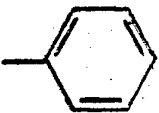
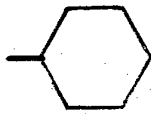
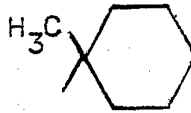
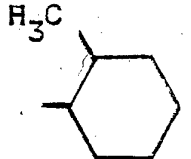
Der Grad der Süße der erfindungsgemäßen Verbindungen hängt von einer Reihe von Faktoren ab. Der wichtigste dieser Faktoren ist die Natur der azylierenden Gruppen  $R''$ , die vom Karbonsäure-Vorläufer abgeleitet ist. Im allgemeinen werden verzweigte, voluminöse, hydrophobe Gruppen bevorzugt, spezieller noch werden Cycloalkyl- und Heterocycloalkyl-Gruppen

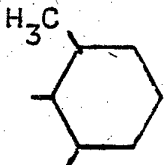
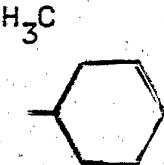
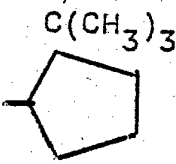

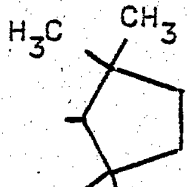
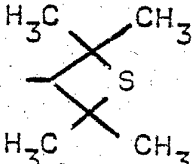

mit Alkylsubstituenten-Gruppen an der Carbonyl-Gruppe bevorzugt. So wird beispielsweise eine Cyclopentyl-Gruppe speziell bevorzugt, welche auf dem Ring geminale Dimethyl-Substituenten in den 2- und 5-Positionen enthält (siehe Tabelle 1). Eine Substitution in die 3- und 4-Positionen auf dem Ring führt nicht generell zu hohen Süßegraden.

TABELLE 1

Süße-Werte für Gem-Diaminoalkan-abgeleitete Süßstoffe<sup>a)</sup>



<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>R**</u>	<u>Süße<sup>b)</sup></u>
CH <sub>3</sub>	H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	75-100
"	"	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	50-75
"	"	CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
"	"		10-25
"	"		500-700
"	"		5-20
"	"		50-75
"	"		35-50
"	"		150-250

<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>Süße<sup>b)</sup></u>
CH <sub>3</sub>	H		150-200
"	"		150-200
CH <sub>3</sub>	"		75-100
"	"		300-400
"	"		800-1000
"	"	"	600-800 <sup>c)</sup>
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"	"	200-300
CH <sub>2</sub> OH	"	"	400-500
CH <sub>3</sub>	"		150-200
"	"		75-100



erfindungsgemäßen Verbindungen gesüßt werden können; zu diesen Substanzen gehören etwa Obst, Gemüse, Säfte, Fleisch, Eierprodukte, Gelatine, Marmeladen, Gelees, Konserven, Milcherzeugnisse wie etwa Eiskrem, Halbgefrorenes, Sirupe, Getränke wie etwa Kaffee, Tee, kohlenstoffhaltige alkoholfreie Getränke, kohlenstoff- und alkoholfreie Getränke, Weine, Liköre, Konfekte wie etwa Süßigkeiten usw.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen liefern nicht nur ein hohes Maß an Süßkraft, zusätzlich sind sie insofern von besonderem Interesse, als es sich bei ihnen tatsächlich eher um Aminosäurederivate als um Peptide handelt. Infolgedessen ist der von den erfindungsgemäßen Verbindungen gebotene Grad an Verwendungssicherheit sehr viel höher als bei irgendeinem der bekannten synthetischen Süßstoffe. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind also in hohem Maße stabil, bilden keine Diketopiperazine, und die Sicherheit dieser Verbindungen beruht auf der Tatsache, daß die Verbindungen aus natürlichen Aminosäuren gebildet und zu stabilen Molekülen umgeformt werden. Jede möglicherweise auftretende Abbauprodukte der erfindungsgemäßen Verbindungen werden entweder ohne weiteres metabolisiert oder gehen in den Verarbeitungsweg normaler Bestandteile des Intermediärstoffwechsels über.

Darüber hinaus können die Verbindungen über einen sehr viel weiteren pH-Bereich als Verbindungen wie etwa L-Aspartyl-L-phenylalaninmethylester oder verwandte Dipeptid-Süßstoffe hinweg eingesetzt werden, wie die Verbindungen auch unter Bedingungen hoher Temperatur stabil bleiben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in den Mengen, in denen sie für Süßungszwecke eingesetzt werden, kalorienfrei, sie sind nicht krebsregend und sicher.

Die nachstehenden Ausführungsbeispiele sollen die vorliegende Erfindung weiter veranschaulichen. Der Geltungsbereich der Erfindung soll durch die speziellen Einzelheiten der Ausführungsbeispiele jedoch nicht eingegrenzt werden:

### Ausführungsbeispiel 1

#### N-(L-Aspartyl)-N'-cyclopentancarbonyl-R-1,1-diaminoethan

[Formel I, R = CH<sub>3</sub>, R' = H, R'' = Cyclopentyl]

A. D-Alanin (20 g, 0,225 Mol) wurde in Dimethylformamid (400 ml) aufgelöst und mit Chlortrimethylsilan (26,8 g, 0,250 Mol) beinhaltet, worauf das Gemisch bei Raumtemperatur verrührt wurde, bis eine homogene Lösung entstand (etwa 45 min). Unterdessen wurde N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-asparaginsäure (72 g, 0,200 Mol) in einem 1:1-Gemisch Dimethylformamid und Tetrahydrofuran (880 ml) aufgelöst, auf -15°C heruntergekühlt und mit N-Methylmorpholin (22,4 ml, 0,200 Mol) sowie Isobutylchloroformiat (26,2 ml, 0,200 Mol) behandelt. Nach 8minütiger Aktivierung bei -15°C wurde die vorgekühlte Lösung des obigen D-Alaninsilylesters zugesetzt, worauf tropfenweise N-Methylmorpholin (22,4 ml, 0,200 Mol) zugegeben wurde, wobei darauf geachtet wurde, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches bei -15°C gehalten wurde. Der Lösung wurde sodann Gelegenheit gegeben, sich langsam bis auf Raumtemperatur zu erwärmen, sie wurde mehrere Stunden lang verrührt, bevor sie (unter Kühlung) mit wäßriger Salzsäure auf einen pH-Wert von 1...2 gebracht wurde. Sodann wurde Chloroform zugesetzt, die Phasen wurden getrennt, und die wäßrige Schicht wurde mit Chloroform reextrahiert. Die zusammengefaßten organischen Extrakte wurden mit 1 N Salzsäure (3×) sowie mit wäßrigem gesättigtem Natriumchlorid gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Nach Verdampfung des Lösungsmittels unter verringertem Druck wurde der ölige Rückstand mit Ether verrieben. Der resultierende Feststoff wurde gefiltert und *in vacuo* getrocknet, um N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl-D-alanin (67 g), Schmelzpunkt 158...159°C, zu ergeben, das sich bei Dünnschichtchromatografie als homogen erwies.

B. Das Produkt aus Teil A (64 g, 0,150 Mol) wurde in Dimethylformamid (600 ml) aufgelöst, auf -15°C gekühlt und mit N-Methylmorpholin (16,5 ml, 0,150 Mol) sowie Isobutylchloroformiat (19,5 ml, 0,150 Mol) behandelt. Nach 5minütiger Aktivierung bei -15°C wurde 1-Hydroxybenzotriazol-Ammoniumsalz (34 g, 0,225 Mol) als Feststoff zugesetzt, worauf das Gemisch 15 min lang bei -15°C verrührt wurde. Nach langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur über 4 Stunden hinweg wurde Chloroform und Wasser zugesetzt, die Phasen wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde mit Chloroform reextrahiert. Die zusammengefaßten organischen Extrakte wurden mit 1 N Salzsäure (3×), gesättigtem wäßrigem Natriumbicarbonat (3×) und gesättigtem Natriumchlorid gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck verdampft, und der feste Rückstand wurde aus Ethylacetat/Hexanen rekristallisiert, um N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl-D-alanylamid (50 g) Schmelzpunkt 170...171°C, zu ergeben, was sich bei Dünnschichtchromatografie als homogen erwies.

C. Das Produkt aus Teil B (2,2 g, 5,1 mMol) wurde in Acetonitril (50 ml) aufgelöst, und die Lösung wurde mit einem gleichen Volumen an Wasser verdünnt. Sodann wurde Iodobenzen-bis-(trifluoroacetat) (2,4 g, 5,6 mMol) zugesetzt, worauf das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 4 h lang verrührt wurde (klare Lösung nach etwa 2 Stunden). Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand in wäßriger HCl wiederaufgelöst sowie lyophilisiert, um N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-R-1,1-diaminethanhydrochlorid in quantitativer Ausbeute zu ergeben, welches ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde.

D. Das Produkt von Teil C, (2,95 g, 5,1 mMol) wurde in Tetrahydrofuran (50 ml) aufgelöst, mit Cyclopentancarbonylchlorid (1,5 g, 10,6 mMol) sowie anschließend mit Kaliumbicarbonat (2,5 g, 25 mMol) und Wasser (50 ml) versetzt, worauf das Gemisch bei Raumtemperatur verrührt wurde. Nach 2,5 h wurde eine klare Lösung gewonnen; nichtsdestoweniger wurde mittels Dünnschichtchromatografie festgestellt, daß die Reaktion unvollständig verlaufen war, weshalb weitere Portionen von Cyclopentancarbonylchlorid (1,5 g, 10,6 mMol) und Kaliumbicarbonat (2 g, 20 mMol) zugesetzt wurden. Der Prozeß wurde 15 min später wiederholt. Nach 20 min wurden Ethylacetat und Wasser zugesetzt, die Phasen wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die zusammengefaßten organischen Phasen wurden mit 1 M Natriumbicarbonat (2×), 2 N Salzsäure (3×), erneut mit 1 M Natriumbicarbonat (2×) sowie abschließend mit gesättigtem Natriumchlorid gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Die Lösung wurde gefiltert, unter vermindertem Druck verdampft, und der Rückstand wurde mit Ether verrieben, um N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-N'-cyclopentancarbonyl-R-1,1-diaminoethan (1,5 g) in Gestalt eines kristallinen Feststoffes zu erbringen, welcher sich anhand der Dünnschichtchromatografie als homogen erwies. Das kernmagnetische Resonanzspektrum stimmte mit der bezeichneten Struktur überein.

E. Das Produkt von Teil D (1,5 g, 3,03 mMol) wurde in Eisessigsäure (50 ml) über 10%igem Palladium auf Kohlenstoff (ungefähr 0,2 g) bei 40 p. s. i. über Nacht hydriert. Der Katalysator wurde gefiltert und mit Eisessigsäure gewaschen, und das Filtrat wurde lyophilisiert. Das resultierende Pulver wurde in Wasser wieder aufgelöst und erneut lyophilisiert (zweimal), um N-(L-Aspartyl)-N'-cyclopentancarbonyl-1,1-diaminoethan in quantitativer Ausbeute, Schmelzpunkt 220°C mit Zersetzung, zu ergeben.  
Süßkraft = 75...100 × Saccharose.

**Ausführungsbeispiel 2****N-(L-Aspartyl)-N'-trimethylacetyl-R-1,1-diaminoethan**[Formel I, R = CH<sub>3</sub>, R' = H, R'' = C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]

A. N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-R-1,1-diaminoethanhydrochlorid (5,2 g, 12 mMol), hergestellt in der in Ausführungsbeispiel 1 beschriebenen Weise (Teil C), wurde bei Raumtemperatur in Wasser (50 ml) suspendiert. Sodann wurde Kaliumbicarbonat (6 g, 60 mMol) zugesetzt, worauf in Acetonitril (50 ml) aufgelöstes Pivaloylchlorid (1,5 ml, 12 mMol) zugesetzt wurde. Das homogene Reaktionsgemisch wurde 3 h lang bei Raumtemperatur verrührt, worauf vermittels Dünnschichtchromatografie eine noch immer unvollständige Reaktion angezeigt wurde. Deshalb wurden weitere aliquote Mengen des Säurechlorids (0,8 ml) sowie des Kaliumcarbonats (5 g) zugesetzt und die Reaktionsmischung über eine weitere Stunde hinweg verrührt. Die Lösung wurde sodann mit Ethylacetat (500 ml) verdünnt und mit 1 N Salzsäure (3×), gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat (3×) und gesättigtem Natriumchlorid (1×) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) gefiltert und unter verringertem Druck bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde aus Ethylacetat/Hexanen rekristallisiert, um N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-N'-trimethylacetyl-R-1,1-diaminoethan (4,8 g) zu ergeben, Schmelzpunkt 66...69°C, was sich vermittels Dünnschichtchromatografie als homogen erwies. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der bezeichneten Struktur überein.

B. Das Produkt von Teil A (4 g) wurde in Eisessigsäure (150 ml) aufgelöst und über Nacht bei 40 p.s.i. über 10%igem Palladium auf Kohlenstoff (ungefähr 0,5 g) hydriert. Der Katalysator wurde gefiltert und mit Eisessigsäure gewaschen, und das Filtrat wurde lyophilisiert. Das resultierende Pulver wurde in Wasser erneut aufgelöst und wiederum lyophilisiert (zweimal), um N-(L-Aspartyl)-N'-trimethylacetyl-R-1,1-diaminoethan in quantitativer Ausbeute zu erbringen, Schmelzpunkt 150°C.

Süßkraft = 75...100 × Saccharose

**Ausführungsbeispiel 3****N-(L-Aspartyl)-N'-cyclohexancarbonyl-R-1,1-diaminoethan**[Formel I, R = CH<sub>3</sub>, R' = H, R'' = Cyclohexyl]

A. N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-R-1,1-diaminoethanhydrochlorid (Ausführungsbeispiel 1, Teil C) (5,2 g, 12 mMol) wurde gemäß Beschreibung in Ausführungsbeispiel 2, Teil A, mit Cyclohexancarbonylchlorid (1,75 ml, 12 mMol) und Kaliumbicarbonat (6 g, 60 mMol) behandelt. Nach 3 h wurde eine zweite aliquote Menge des Säurechlorids (0,8 ml) und Kaliumbicarbonat (5 g) zugesetzt. Das Produkt fällt aus, wurde durch Filtration gesammelt, getrocknet, mit Hexan verrieben und *in vacuo* getrocknet, um N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-N'-cyclohexancarbonyl-R-1,1-diaminoethan (5,8 g) zu ergeben, Schmelzpunkt 17...180°C, das sich bei Dünnschichtchromatografie als homogen erwies. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der zugewiesenen Struktur überein.

B. Das Produkt aus Teil A (5 g) wurde in der üblichen Weise in Eisessigsäure (150 ml) über Palladium auf Kohlenstoff hydriert. Nach mehrfacher Lyophilisation aus Wasser wurde N-(L-Aspartyl)-N'-cyclohexancarbonyl-R-1,1-diaminoethan in quantitativer Ausbeute gewonnen.

Süßkraft = 50...75 × Saccharose.

**Ausführungsbeispiel 4****N-(L-Aspartyl)-N'-benzoyl-R-1,1-diaminoethan**[Formel I, R = CH<sub>3</sub>, R' = H, R'' = Phenyl]

A. N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-R-1,1-diaminoethanhydrochlorid (Ausführungsbeispiel 1, Teil C) (5,2 g, 12 mMol) wurde bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran (100 ml) aufgelöst. Zugewetzt wurden sodann Triethylamin (1,68 ml, 12 mMol), anschließend Benzoylchlorid (1,62 g, 12 mMol) sowie ein zweites Äquivalent Triethylamin (1,68 ml), worauf die Mischung bei Raumtemperatur verrührt wurde. Nach 3 Stunden erwies sich die Reaktion laut Dünnschichtchromatografie noch als unvollendet, worauf eine weitere aliquote Menge Triethylamin (1,15 ml) zugesetzt und das Gemisch über eine weitere Stunde hinweg bei Raumtemperatur verrührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann bis zur Trockne eingedampft, der Rückstand wurde in Ethylacetat (ungefähr 1000 ml) erneut aufgelöst und in der üblichen Weise extrahiert. (Diese Vorgehensweise erwies sich auf Grund der Bildung von Emulsionen und Präzipitaten als schwierig.) Nach dem Trocknen (MgSO<sub>4</sub>) wurde die organische Phase unter verringertem Druck bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Ethylacetat/Hexanen kristallisiert, um N-(N<sup>α</sup>-benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-N'-benzoyl-R-1,1-diaminoethan (1,5 g) zu ergeben, welches laut Dünnschichtchromatografie homogen war. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angewiesenen Struktur überein.

B. Das Produkt aus Teil A (1 g) wurde in der üblichen Weise in Eisessigsäure (50 ml) über 10%igem Palladium auf Kohlenstoff hydriert. Mehrfache Lyophilisation aus Wasser ergab N-(L-Aspartyl)-N'-benzoyl-R-1,1-diaminoethan in quantitativer Ausbeute.

Süßkraft = 5...20 × Saccharose.

**Ausführungsbeispiel 5****N-(L-Aspartyl)-N'-(2-norbornancarbonyl)-R-1,1-diaminoethan**[Formel I, R = CH<sub>3</sub>, R' = H, R'' = 2-Norbornyl]

A. N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl-D-alanylamid (Ausführungsbeispiel 1, Teil B) (10,7 g, 25 mMol) wurde in 1:1 Acetonitril:Wasser (200 ml) suspendiert und mit Iodobenzen-bis(trifluoroacetat) (12 g, 28 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h lang bei Raumtemperatur verrührt (nach 2 Stunden wurde eine homogene Lösung gewonnen) und anschließend mit Norbornan-2-carboxylchlorid (10 g, 63 mMol) und Kaliumbicarbonat (12 g, 120 mMol) behandelt. Nach zweistündigem Verrühren bei Raumtemperatur zeigte die Dünnschichtchromatografie eine vollständige Reaktion an, worauf das Produkt extrahiert und in der üblichen Weise aufgearbeitet wurde. Nach dem Trocknen (MgSO<sub>4</sub>) wurde die organische Phase unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingedampft, worauf der Rückstand aus Ethylacetat/Hexanen kristallisiert wurde, um N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-N'-(2-norbornancarbonyl)-R-1,1-diaminoethan (10,3 g), Schmelzpunkt 127...130°C, zu ergeben, das sich laut Dünnschichtchromatografie als homogen erwies. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes erwies sich als mit der angegebenen Struktur übereinstimmend.

B. Das Produkt aus Teil A (9g) wurde in der üblichen Weise in Eisessigsäure (200 ml) über 100%igem Palladium auf Kohlenstoff hydriert. Nach mehrfacher Lyophilisierung aus Wasser wurde N-(L-Aspartyl)-N'-(2-norbornancarboxyl)-R-1,1-diaminoethan in quantitativer Ausbeute gewonnen, Schmelzpunkt 177... 178°C.  
Süßkraft = 75... 100 × Saccharose.

#### Ausführungsbeispiel 6

**N-(L-Aspartyl)-N'-(1-adamantancarboxyl)-R-1,1-diaminoethan**  
[Formel I, R = CH<sub>3</sub>, R' = H, R'' = 1-Adamantyl]

A. Unter Befolgung der in Ausführungsbeispiel 5, Teil A, beschriebenen Vorgehensweise wurde N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl-D-alanylamid (Ausführungsbeispiel 1, Teil B) (8,54 g, 20 mMol) mit Iodobenzen-bis(trifluoroacetat) behandelt. Die resultierende Lösung wurde mit 1-Adamantancarboxylchlorid (6 g, 30 mMol) und Kaliumbicarbonat (15 g, 150 mMol) behandelt und bei Raumtemperatur 4 Stunden lang verrührt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt in Gestalt eines Öls gewonnen, welches durch Chromatografie auf Kieselgel gereinigt wurde, wobei als Eluent Chloroform:Hexan (3:1, V/V) Verwendung fand. N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-N'-(1-adamantancarboxyl)-R-1,1-diaminoethan wurde in Gestalt eines Öls (2,5 g) gewonnen, welches laut Dünnschichtchromatografie homogen war. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

B. Das Produkt aus Teil A (2,0 g) wurde in der üblichen Weise in Eisessigsäure (50 ml) über 10%igem Palladium auf Kohlenstoff hydriert. Nach mehrfacher Lyophilisierung aus Wasser wurde N-(L-Aspartyl)-N'-(1-adamantancarboxyl)-R-1,1-diaminoethan in quantitativer Ausbeute gewonnen, Schmelzpunkt 174... 175°C.  
Süßkraft = 5... 15 × Saccharose.

#### Ausführungsbeispiel 7

**N-(L-Aspartyl)-N'-(2-methylcyclohexancarboxyl)-R-1,1-diaminoethan**  
[Formel I, R = CH<sub>3</sub>, R' = H, R'' = 2-Methylcyclohexyl]

A. Ethyl-2-methylcyclohexancarboxylat (50 g, 0,295 mMol) wurde einer Lösung von Kaliumhydroxid (27 g, 0,48 Mol) in wasserfreiem Methanol (300 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur verrührt und dann unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser erneut aufgelöst, die Lösung wurde mit Ether extrahiert (3 × 200 ml), sodann azidifiziert (pH unter 2) und daran anschließend mit Ether erneut extrahiert (3 × 200 ml). Die abschließenden zusammengefaßten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck verdampft, um 2-Methylcyclohexancarboxylsäure zu erbringen. Das Rohprodukt wurde durch Behandlung mit einem Überschuß Thionylchlorid (100 ml) bei Raumtemperatur über 30 min hinweg in das Säurechlorid überführt. Das Thionylchlorid wurde unter verringertem Druck eingedampft, und der Rückstand wurde *in vacuo* destilliert, um 2-Methylcyclohexancarboxylchlorid (33 g) zu ergeben.

B. Unter Befolgung der in Ausführungsbeispiel 5, Teil A beschriebenen Vorgehensweise wurde N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl-D-alanylamid (Ausführungsbeispiel 1, Teil B) (10,7 g, 25 mMol) mit Iodobenzen-bis(trifluoroacetat) behandelt. Die resultierende Lösung wurde mit Kaliumbicarbonat (20 g, 200 mMol) sowie anschließend mit 2-Methylcyclohexancarboxylchlorid (5,5 g, 35 mMol) behandelt. Die Reaktion wurde unter Anwendung der Dünnschichtchromatografie verfolgt. Zur Vollendung der Reaktion machte sich das Zusetzen von zwei weiteren aliquoten Mengen (je 3 g) des Säurechlorids erforderlich. Das Reaktionsgemisch wurde in der üblichen Weise aufgearbeitet, das Produkt wurde aus Ethylacetat/Hexanen kristallisiert (Ausbeute = 10,0 g) und dann unter Eluieren mit 5%igem Methanol in Chloroform auf Kieselgel chromatografiert, um N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-N'-(2-methylcyclohexancarboxyl)-R-1,1-diaminoethan (8,0 g) zu ergeben, das sich laut Dünnschichtchromatografie als homogen erwies. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der vorgesehenen Struktur überein.

C. Das Produkt von Teil B (8,0 g) wurde in der üblichen Weise in Eisessigsäure (200 ml) über 10%igem Palladium auf Kohlenstoff hydriert. Nach mehrfacher Lyophilisierung aus Wasser wurde N-(L-Aspartyl)-N'-(2-methylcyclohexancarboxyl)-R-1,1-diaminoethan in der quantitativen Ausbeute gewonnen, Schmelzpunkt 203... 204°C.  
Süßkraft = 150... 250 × Saccharose.

#### Ausführungsbeispiel 8

**N-(L-Aspartyl)-N'-(1-methylcyclohexancarboxyl)-R-1,1-diaminoethan** [Formel I, R = CH<sub>3</sub>, R' = H, R'' = 1-Methylcyclohexyl]

A. 1-Methylcyclohexancarboxylsäure (50 g, 350 mMol) wurde durch Behandlung mit einem Überschuß an Thionylchlorid (75 ml) bei Raumtemperatur in das Säurechlorid überführt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde unter vermindertem Druck eingedampft, und der Rückstand wurde *in vacuo* destilliert, um 1-Methylcyclohexancarboxylchlorid (49 g) zu ergeben.

B. N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl-D-alanylamid (Ausführungsbeispiel 1, Teil B) (10,7 g, 25 mMol) wurde unter Anwendung der in Ausführungsbeispiel 5, Teil A beschriebenen Vorgehensweise mit Iodobenzen-bis(trifluoroacetat) behandelt. Die resultierende Lösung wurde mit Kaliumbicarbonat (20 g, 200 mMol) sowie anschließend mit 1-Methylcyclohexancarboxylchlorid (5,5 g, 35 mMol) und zwei weiteren aliquoten Portionen (je 3 g) über 3 h hinweg behandelt. Nach Vollendung der Reaktion laut Dünnschichtchromatografie wurde das Reaktionsgemisch in der üblichen Weise aufgearbeitet; das Rohprodukt wurde chromatisch auf Kieselgel gereinigt, wobei als Eluent 5%iges Methanol in Chloroform verwendet wurde, um auf diese Weise N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-N'-(1-methylcyclohexancarboxyl)-R-1,1-diaminoethan (8,2 g) zu ergeben, welches sich laut Dünnschichtchromatografie als homogen erwies. Das kernmagnetische Resonanzspektrum stimmte mit der angenommenen Struktur überein.

C. Das Produkt aus Teil B (8,2 g) wurde in der üblichen Weise in Eisessigsäure (200 ml) über 10%igem Palladium auf Kohlenstoff hydriert. Nach mehrfacher Lyophilisierung aus Wasser wurde N-(L-Aspartyl)-N'-(1-methylcyclohexancarboxyl)-R-1,1-diaminoethan in quantitativer Ausbeute gewonnen, Schmelzpunkt 142... 143°C.  
Süßkraft = 35... 50 × Saccharose.

### Ausführungsbeispiel 9

**N-(L-Aspartyl)-N'-(1-methylcyclopropancarbonyl)-R-1,1-diaminoethan** [Formel I, R = CH<sub>3</sub>, R' = H, R'' = 1-Methylcyclopropyl]

A. N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl-D-alanylamid (Ausführungsbeispiel 1, Teil B) (10,7 g, 25 mMol) wurde unter Befolgung der in Ausführungsbeispiel 5, Teil A beschriebenen Vorgehensweise mit Iodobenzen-bis(trifluoroacetat) behandelt. Die resultierende Lösung wurde mit Kaliumbicarbonat (20 g, 200 mMol), daran anschließend mit 1-Methylcyclopropancarboxylchlorid (3,65 g, 35 mMol) sowie zwei weiteren Aliquoten (je 2 g) über 3 h hinweg behandelt. Nachdem die Reaktion laut Dünnschichtchromatografie vollendet war, wurde das Reaktionsgemisch in der üblichen Weise aufgearbeitet; das Produkt wurde aus Ethylacetat/Hexanen kristallisiert, um N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-N'-(1-methylcyclopropancarbonyl)-R-1,1-diaminoethan (8 g) zu ergeben, Schmelzpunkt, 120... 123°C, welches laut Dünnschichtchromatografie homogen war. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

B. Das Produkt aus Teil A (7 g) wurde in der üblichen Weise in Eisessigsäure (200 ml) über 10%igem Palladium auf Kohlenstoff hydriert. Nach mehrmaliger Lyophilisierung aus Wasser wurde N-(L-Aspartyl)-N'-(1-methylcyclopropancarbonyl)-R-1,1-diaminoethan in quantitativer Ausbeute gewonnen, Schmelzpunkt 134... 135°C.

Süßkraft = 10... 25 × Saccharose.

### Ausführungsbeispiel 10

**N-(L-Aspartyl)-N'-(2,2,4-trimethylpentanoyl)-R-1,1-diaminoethan** [Formel I, R = CH<sub>3</sub>, R' = H, R'' = 1,1,3-Trimethylbutyl]

A. In Ameisensäure (98%ig, 46 g, 1 Mol) aufgelöstes 2,4-Dimethyl-3-pentanol (29 g, 0,25 Mol) wurde tropfenweise über eine Stunde hinweg einem lebhaft verrührten, eisgekühlten Gemisch aus Ameisensäure (98%ig, 3 ml) und konzentrierter Schwefelsäure (270 ml) zugesetzt. Während des Zusetzens schäumte das Reaktionsgemisch lebhaft auf und wurde über eine weitere Stunde hinweg bei 10... 20°C verrührt. Das Gemisch wurde auf Eis geschüttet (1 kg), und die resultierende Lösung wurde mit Hexanen (3 × 200 ml) extrahiert. Die zusammengefaßten organischen Phasen wurden mit 2N Kaliumhydroxid (2 × 200 ml) plus Eis (50 g) extrahiert, und die wäßrigen Extrakte wurden mit Hexanen (100 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wurde sodann azidifiziert (pH 2), und das Produkt wurde in Hexane extrahiert (3 × 200 ml). Nach dem Waschen mit gesättigtem Natriumchlorid und Trocknen (MgSO<sub>4</sub>) wurde die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand destilliert, um 2,2,4-Trimethylpentansäure (36 g) zu ergeben.

B. Das Produkt von Teil A (36 g) wurde mit einem Überschuß an Thionylchlorid (50 ml) behandelt, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht verrührt. Das Thionylchlorid wurde unter vermindertem Druck abgedampft, und das Produkt wurde *in vacuo* destilliert, um 2,2,4-Trimethylpentanoylchlorid (35 g) zu ergeben.

C. N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl-D-alanylamid (Ausführungsbeispiel 1, Teil B) (10,7 g, 25 mMol) wurde unter Befolgung der in Ausführungsbeispiel 5, Teil A, beschriebenen Vorgehensweise mit Iodobenzen-bis(trifluoroacetat) behandelt. Die resultierende Lösung wurde mit Kaliumcarbonat (20 g, 200 mMol), daran anschließend mit 2,2,4-Trimethylpentanoylchlorid (5,4 g, 30 mMol) sowie nach 30 min mit einer zweiten Portion (2,7 g, 15 mMol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 1,5 h lang bei Raumtemperatur verrührt, bis sich die Reaktion laut Dünnschichtchromatografie als vollendet erwies. Das Reaktionsgemisch wurde in der üblichen Weise aufgearbeitet, und das Produkt wurde aus Ethylacetat/Hexanen kristallisiert, um N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-N'-(2,2,4-trimethylpentanoyl)-R-1,1-diaminoethan (9,4 g) zu ergeben, Schmelzpunkt 98... 101°C, welches sich laut Dünnschichtchromatografie als homogen erwies. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angenommenen Struktur überein.

D. Das Produkt aus Teil C (9,0 g) wurde in der üblichen Weise in Eisessigsäure (200 ml) über 10%igem Palladium auf Kohlenstoff hydriert. Nach mehrmaliger Lyophilisierung aus Wasser wurde das N-(L-Aspartyl)-N'-(2,2,4-trimethylpentanoyl)-1,1-diaminoethan in quantitativer Ausbeute, Schmelzpunkt 120°C mit Zersetzung, gewonnen.

Süßkraft = 50... 75 × Saccharose.

### Ausführungsbeispiel 11

**N-(L-Aspartyl)-N'-(trimethylcyclohexancarboxyl)-R-1,1-diaminoethan** [Formel I, R = CH<sub>3</sub>, R' = H, R'' = Trimethylcyclohexyl]

A. Eine Lösung von 2,6-Dimethylcyclohexanon (35 g, 0,277 Mol) in Ether (200 ml) wurde auf -78°C gekühlt und mit einem zweifachen Überschuß einer Lösung von Methylmagnesiumbromid in Ether (2,8 M, 198 ml) behandelt. Nach dreistündigem Verrühren bei -78°C wurde das Reaktionsgemisch auf 0°C erwärmt und sorgfältig mit Wasser und Sole abgelöscht. Die organische Schicht wurde separiert und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), und der Ether wurde unter verringertem Druck abgedampft, um 1,2,6-Trimethylcyclohexanol (32,2 g) zu ergeben.

B. Eine Lösung von 1,2,6-Trimethylcyclohexanol (32,2 g, 0,226 Mol) in Ameisensäure (98%ig, 46 g, 1 Mol) wurde tropfenweise eine eisgekühlten Mischung aus Ameisensäure (90%ig, 3 ml) und Schwefelsäure (90%ig, 270 ml, 4,86 Mol) zugesetzt. Während des Zusetzens schäumte die Lösung lebhaft auf. Nach Verrühren über eine weitere Stunde hinweg durch das Reaktionsgemisch auf zerstoßenes Eis (2 kg) geschüttet und in der für Ausführungsbeispiel 10, Teil A beschriebenen Vorgehensweise aufgearbeitet. Die Ausbeute an Trimethylcyclohexancarbonsäure betrug 29,9 g.

C. Das Produkt aus Teil B (29,9 g, 0,176 Mol) wurde sorgfältig einem Überschuß an Thionylchlorid (65 ml) zugesetzt, worauf das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur verrührt wurde. Der Überschuß an Thionylchlorid wurde unter vermindertem Druck abgedampft, um Trimethylcyclohexancarboxylchlorid (25,5 g) zu ergeben, welches ohne zusätzliche Reinigung weiterverwendet wurde.

D. Unter Befolgung der in Ausführungsbeispiel 5, Teil A beschriebenen Vorgehensweise wurde N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl-D-alanylamid (Ausführungsbeispiel 1, Teil B) (10,7 g, 25 mMol) mit Iodobenzen-bis(trifluoroacetat) behandelt. Die resultierende Lösung wurde mit Kaliumbicarbonat (20 g, 200 mMol) und Trimethylcyclohexancarboxylchlorid (6,15 g, 30 mMol) sowie nach 30 min mit einer zweiten Portion (3 g) behandelt. Nach 3 h, nachdem mittels Dünnschichtchromatografie die Vollendung der Reaktion angezeigt worden war, wurde das Reaktionsgemisch in der üblichen Weise aufgearbeitet. Das Produkt wurde aus Ethylacetat/Hexanen kristallisiert, um N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-N'-(trimethylcyclohexancarboxyl)-R-1,1-diaminoethan (8,6 g) zu ergeben, welches sich bei Anwendung von Dünnschichtchromatografie als homogen erwies. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

E. Das Produkt von Teil D (8g) wurde in der üblichen Weise in Eisessigsäure (200ml) über 10%igem Palladium auf Kohlenstoff hydriert. Nach mehrfacher Lyophilisierung aus Wasser wurde N-(L-Aspartyl)-N'-trimethylcyclohexanocarbonyl-R-1,1-diaminoethan in quantitativer Ausbeute gewonnen.  
Süßkraft = 25...50× Saccharose.

#### Ausführungsbeispiel 12

##### N-(L-Aspartyl)-N'-(1,1-dicyclopropylacetyl)-R-1,1-diaminoethan

[Formel I, R = CH<sub>3</sub>, R' = H, R'' = Dicyclopropylmethyl]

A. Methyltriäthylphosphoniumbromid (116g, 0,325 Mol) wurde in trockenem Ether suspendiert (600ml), auf -10°C gekühlt und mit einer Lösung aus n-Butyllithium in Hexan (2,2M, 175ml) behandelt. Das Gemisch wurde vor dem Zusetzen einer Lösung von Dicyclopropylketon (35,6g, 0,325 Mol) in Ether (100ml), welche auf 0°C vorgekühlt worden war, 5 min lang verrührt. Der Suspension wurde Zeit gelassen, sich bis auf Raumtemperatur zu erwärmen, sodann wurde sie über weitere 2h hinweg verrührt. Sodann wurde zunächst Wasser (1000ml) in kleinen Portionen zugesetzt, worauf das Gemisch verrührt wurde, bis sich der Niederschlag auflöste. Die organische Schicht wurde separiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand erhielt einen Feststoff (Triphenylphosphinoxid), welcher von dem Öl separiert und mit einer kleinen Menge Ether gewaschen wurde, worauf die zusammengefaßten etherischen/organischen Rückstände fraktioniert wurden, um Dicyclopropylethylen (6,5g) zu erbringen — Siedepunkt 130°C/760mm — welches laut Gaschromatografie reon vorlag.

B. Dicyclopropylethylen (19g, 0,176 Mol) wurde in einem Dreihalskolben unter Stickstoff in trockenem Tetrahydrofuran (100ml) aufgelöst und mit Boran-Tetrahydrofuran in Tetrahydrofuran (1M, 210ml) behandelt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 4h lang verrührt, bevor vorsichtig (Schaumbildung) 3N Natriumhydroxid (60ml) zugesetzt wurde. Nach Vollendung des Zusetzens wurde tropfenweise wäßriges Wasserstoffperoxid (30%ig, 60ml) in einer Geschwindigkeit zugesetzt, welche ausreichte, um einen Rückfluß aufrechtzuerhalten. Nach Vollendung des Zusetzens wurde das Gemisch weitere 30 min rückflußerhitzt, worauf es abgekühlt und die wäßrige Schicht mit Natriumchlorid gesättigt wurde. Die Schichten wurden separiert, die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck abgedampft, um eine quantitative Ausbeute von 2,2-Dicyclopropylethanol zu erbringen, die sich gaschromatografisch als rein erwies. (Das Produkt könnte desgleichen destilliert werden, Siedepunkt 99°C/25mm).

C. Das Produkt aus Teil B (16,0g, 0,127 Mol) wurde in Ether (300ml) aufgelöst, und die Lösung wurde einer Mischung aus Kaliumdichromat (60g) — aufgelöst in konzentrierter Schwefelsäure (120ml) und Eiswasser (600ml) — zugesetzt. Das sich unverzüglich dunkel färbende Reaktionsgemisch wurde eine Stunde lang bei Raumtemperatur verrührt. Die organische Schicht wurde sodann separiert, mit Wasser gewaschen (3×) und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), worauf der Ether unter vermindertem Druck abgedampft wurde. Der Rückstand wurde destilliert, um 1,1-Dicyclopropyllessigsäure (10,3g) zu ergeben — Siedepunkt 130...141°C/25mm — welche laut Gaschromatografie rein war.

D. Das Produkt aus Teil C (10g, 0,071 Mol) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (25ml) aufgelöst und mit einem Überschuß an Thionylchlorid (25ml) behandelt. Nach einstündigem Verrühren des Gemisches bei Raumtemperatur war die Umwandlung zum Säurechlorid laut Gaschromatografie vollendet. Das Lösungsmittel sowie überschüssiges Thionylchlorid wurden unter vermindertem Druck abgedampft, um 1,1-Dicyclopropylacetylchlorid in quantitativer Ausbeute zu erbringen, welches ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde.

E. Unter Befolgung der in Ausführungsbeispiel 5, Teil A beschriebenen Vorgehensweise wurde N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl-D-alanylamid (Ausführungsbeispiel 1, Teil B) 8,54g, 20mMol mit Iodobenzen-bis(trifluoroacetat) behandelt. Die resultierende Lösung wurde mit Kaliumbicarbonat (16g, 160mMol) sowie anschließend durch tropfenweises Zusetzen von 1,1-Dicyclopropylacetylchlorid (4,7g, 30mMol) behandelt. Nahezu sofort bildete sich ein Niederschlag, und das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde lang bei Raumtemperatur verrührt. Sodann wurden Wasser und Chloroform zugesetzt, die Phasen wurden separiert, und die organische Schicht wurde mit gesättigtem wäßrigem Natriumbicarbonat (3×), 3N wäßriger Salzsäure sowie gesättigtem Natriumchlorid gewaschen. Nach dem Trocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft, und der feste Rückstand wurde aus Ethylacetat rekristallisiert, um N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-N'-(1,1-dicyclopropylacetyl)-R-1,1-diaminoethan (6,5g) zu ergeben — Schmelzpunkt 200...201°C — welches laut Dünnschichtchromatografie homogen war. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

F. Das Produkt aus Teil E (4g) wurde in der üblichen Weise in Eisessigsäure (200ml) über 10%igem Palladium auf Holzkohle hydriert. Nach mehrmaliger Lyophilisierung aus Wasser wurde der Rückstand aus Ethanol/Wasser kristallisiert, um N-(L-Aspartyl)-N'-(1,1-dicyclopropylacetyl)-R-1,1-diaminoethan (1,0g), Schmelzpunkt 209...210°C, zu erbringen.  
Süßkraft = 500...700× Saccharose.

#### Ausführungsbeispiel 13

##### N-(L-Aspartyl)-N'-(2,5-dimethylcyclopentancarboxyl)-R-1,1-diaminoethan [Formel I, R = CH<sub>3</sub>, R' = H, R'' = 2,5-Dimethylcyclopentyl]

A. Metallisches Natrium (16g, 0,7 Mol) wurde in absolutem Ethanol (500ml) unter Argon aufgelöst, wobei erforderlichenfalls gekühlt wurde, um eine Temperatur von unter 70°C aufrechtzuerhalten. Die Lösung wurde gekühlt und — erforderlichenfalls unter Kühlung — tropfenweise mit redestilliertem Diethylmalonat (54,3g, 0,362 Mol) versetzt, worauf anschließend 2,5-Dibromhexan (85g, 0,348 Mol) in einer einzelnen Portion zugesetzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur verrührt und dann 2h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Gemisch wurde sodann unter vermindertem Druck auf etwa die Hälfte seines Volumens konzentriert, mit Wasser (500ml) versetzt und mit Ether (3 × 200ml) extrahiert. Die zusammengefaßten Extrakte wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), gefiltert und unter reduziertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde in *in vacuo* fraktioniert, um 2,5-Dimethylcyclopentan-1,1-dicarboxylat (35g) zu erbringen, welches laut Gaschromatografie homogen war.

B. Das Produkt von Teil A (35,0g, 0,145 Mol) wurde einer Lösung von Kaliumhydroxid (55g) in absolutem Ethanol (300ml) zugesetzt, worauf das Gemisch über Nacht unter Rückflußbedingungen erhitzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck abgedampft, und der Rückstand wurde in Wasser (500ml) aufgelöst. Die wäßrige Lösung wurde mit

Ethylacetat (200 ml) extrahiert, auf pH 1 azidifiziert (konz. HCl) und mit Ether (3 × 200 ml) extrahiert. Die zusammengefaßten Extrakte wurden mit 1N Salzsäure gewaschen und getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Die Lösung wurde unter vermindertem Druck abgedampft, und das verbleibende Öl wurde zwecks Einleitung der Kristallisation mit Pentan zerrieben. Das Produkt wurde gefiltert und in *vacuo* getrocknet, um 2,5-Dimethylcyclopentan-1,1-dikarbonsäure zu erbringen (10,5g), welche laut Gaschromatografie homogen war.

C. Das Produkt von Teil B (10,5g, 56mMol) wurde in einem Argonstrom 1,25h lang auf 230°C erhitzt. Der Rückstand wurde in Tetrahydrofuran aufgelöst, entfärbt (Norit A), und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft. Das restliche Öl kristallisierte beim Stehenlassen aus, um 2,5-Dimethylcyclopentancarbonsäure (6,3g), Schmelzpunkt 45°C, zu ergeben, welche laut Gaschromatografie rein war.

D. Das Produkt von Teil C (6,3g, 48mMol) wurde in Tetrahydrofuran/Thionylchlorid (1:1, V/V; 100 ml) aufgelöst, worauf das Gemisch eine Stunde lang bei Raumtemperatur verrührt wurde. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck verdampft, um eine quantitative Ausbeute an 2,5-Dimethylcyclopentancarbonylchlorid zu erbringen, welches ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde.

E. N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl-D-alanylamid (Ausführungsbeispiel 1, Teil B) (8,6g, 20mMol) wurde unter Befolgung der in Ausführungsbeispiel 5, Teil A beschriebenen Vorgehensweise mit Iodobenzen-bis(trifluoroacetat) behandelt. Die resultierende Lösung wurde mit Kaliumcarbonat (20g, 200mMol) sowie anschließend mit über 5min hinweg tropfenweise zugesetztem 2,5-Dimethylcyclopentancarbonylchlorid (4,8g, 30mMol) behandelt. Das Produkt fiel nahezu sofort aus, wobei das Verrühren bei Raumtemperatur über weitere zwei Stunden fortgesetzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde in der üblichen Weise aufgearbeitet, wobei allerdings das Produkt während des Trocknens der finalen Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> kristallisierte. Die Lösung wurde daher bis zum Sieden erhitzt und heiß gefiltert, wobei das Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> mit Ethylacetat gewaschen wurde. Das Filtrat wurde unter verringertem Druck abgedampft, und der Rückstand wurde aus Ethylacetat/Hexanen kristallisiert, um N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl-N'-(2,5-dimethylcyclopentancarboxyl)-1,1-diaminoethan (6,1g) zu ergeben, Schmelzpunkt 193...195°C, welches laut Dünnschichtchromatografie homogen war. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

F. Das Produkt von Teil E (5,5g) wurde in der üblichen Weise in Eisessigsäure (200 ml) über 10%igem Palladium auf Kohlenstoff hydriert. Nach mehrfacher Lyophilisierung aus Wasser wurde der feste Rückstand aus Ethanol/Wasser rekristallisiert, um N-(L-Aspartyl)-N'-(2,5-dimethylcyclopentancarboxyl)-R-1,1-diaminoethan zu ergeben (2,6g), Schmelzpunkt 208...209°C. Süßkraft = 300...400 × Saccharose.

#### Ausführungsbeispiel 14

##### N-(L-Aspartyl)-N'-(2,2,5,5-Tetramethylcyclopentancarboxyl)-R-1,1-diaminoethan [Formel I, R = CH<sub>3</sub>, R' = H, R'' = 2,2,5,5-Tetramethylcyclopentyl]

A. Natriumhydrid (50%ige Dispersion in Öl; 144g, 3,0 Mol) wurde einem 3-Liter Dreihalskolben zugesetzt, welcher mit einem Rückflußfühler, einem mechanischen Rührapparat und einem Stickstoffeinlaß ausgestattet war. Durch den Kolben wurde ein mäßiger Stickstoffstrom durchgesetzt sowie trockenes Tetrahydrofuran (1,5l) hinzugegeben. Der verrührten Suspension wurden gleichzeitig in kleinen Portionen Lösungen von Cyclopentanon (53,6g, 0,64 Mol) in trockenem Tetrahydrofuran (350 ml) und Dimethylsulfat (285ml, 3,0 Mol) im gleichen Lösungsmittel (120ml) zugesetzt, so daß eine leichte Wasserstoffentwicklung aufrechterhalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde erforderlichenfalls gekühlt, um eine Temperatur von unter 40°C aufrechtzuerhalten. Nach Vollendung des Zusetzens (nach mehreren Stunden) wurde das Reaktionsgemisch 2 Stunden lang rückflußerhitzt. Nach dem Abkühlen wurde zur Zerstörung von überschüssigem Hydrid langsam t-Butanol (100 ml) und dann zunächst vorsichtig Wasser (1l) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde sodann 2h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt, um überschüssiges Dimethylsulfat zu zerstören. Beim Abkühlen wurden die Schichten separiert, die organische Phase wurde mit gesättigtem Natriumchlorid gewaschen und getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft, und der Rückstand wurde in *vacuo* fraktioniert, um 2,2,5,5-Tetramethylcyclopentanon (59g), Siedepunkt 55°C/20mm, zu erbringen.

B. Eine Lösung von 2,2,5,5-Tetramethylcyclopentanon (30g, 0,215 Mol) in Ether (50 ml) wurde unter Stickstoff mit einer 3M-Lösung von Methylmagnesiumbromid in Ether (100 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht verrührt, anschließend wurde tropfenweise gesättigtes wäßriges Ammoniumchlorid (65ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde 10min lang verrührt, die Ether-Lösung wurde dekantiert, und der feste Rückstand wurde mit Ether verrieben. Die Etherextrakte wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck eingedampft, um rohes 1,2,2,5,5-Pentamethylcyclopentanol (30g) zu erbringen, welches ohne zusätzliche Reinigung weiterverwendet wurde.

C. Das rohe Produkt aus Teil B (30g) wurde in Pyridin (150ml) aufgelöst, die Lösung wurde auf 0°C heruntergekühlt und mit Thionylchlorid (20ml, 0,28 Mol) behandelt (tropfenweise), wobei eine Temperatur von unter 5°C aufrechterhalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht verrührt, gefiltert und mit Ether und Wasser versetzt. Die Phasen wurden separiert, und die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen (2 × 200 ml) und getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck eingedampft, um 1-Methylen-2,2,5,5-tetramethylcyclopentan (10,8g) zu ergeben, welches laut Gaschromatografie rein vorlag.

D. Das Produkt aus Teil C (10,8g, 78mMol) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (100ml) aufgelöst und unter Stickstoff mit 1M Boran-Tetrahydrofuran in Tetrahydrofuran (100ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur verrührt und mit 3N wäßrigem Natriumhydroxid (40 ml) behandelt sowie anschließend tropfenweise mit 30%igem wäßrigem Wasserstoffperoxid (40 ml) in einer Rate versetzt, welche ausreichte, um einen leichten Rückfluß aufrechtzuerhalten. Das Gemisch wurde über eine weitere Stunde hinweg rückflußerhitzt, bis zur Sättigung mit Natriumchlorid versetzt und unter Verrühren auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Phasen wurden voneinander getrennt, die organische Phase wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck eingedampft, um eine quantitative Ausbeute von rohem 2,2,5,5-Tetramethylcyclopentylmethanol zu erbringen, welches ohne zusätzliche Reinigung weiterverwendet wurde.

E. Das Produkt von Teil D wurde in Ether (300 ml) aufgelöst und einer Lösung von Kaliumdichromat (45g, 0,15 Mol) in konzentrierter Schwefelsäure (90 ml, 1,7 Mol) und Wasser (450 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde 3h lang bei Raumtemperatur verrührt. Daran anschließend wurden die Phasen voneinander getrennt, und die organische Phase wurde mit gesättigtem Natriumchlorid gewaschen sowie getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck eingedampft, und

der Rückstand wurde **in vacuo** destilliert, um 2,2,5,5-Tetramethylcyclopentancarbonsäure (6,6g) zu erbringen, welche laut Gaschromatografie rein war.

F. Das Produkt von Teil E (6,5g, 38mMol) wurde in Tetrahydrofuran (100 ml) aufgelöst und tropfenweise mit einem Überschuß an Thionylchlorid (20 ml, 270mMol) behandelt. Die Lösung wurde zwei Stunden lang unter Rückflußbedingungen erhitzt und unter vermindertem Druck eingedampft, worauf der Rückstand **in vacuo** destilliert wurde, um 2,2,5,5-Tetramethylcyclopentancarboxylchlorid (4,8g), Siedepunkt 65...75°C/4mm, zu erbringen.

G. N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl-D-alanylamid (Ausführungsbeispiel 1, Teil B) 10,7g, 25mMol) wurde gemäß der in Ausführungsbeispiel 5, Teil A beschriebenen Vorgehensweise mit Iodobenzen-bis(trifluoroacetat) behandelt. Die resultierende Lösung wurde unter verringertem Druck bis nahe zur Trockne eingedampft, mit Wasser und einem starken Überschuß an konzentrierter Salzsäure versetzt und erneut bis zur Trockne eingedampft. Der feste Rückstand wurde in 4,4M HCl/Dioxan (20 ml) aufgelöst, die Lösung wurde bis zur Trockne eingedampft, und der Rückstand wurde erneut in Dioxan (100 ml) aufgelöst und lyophilisiert, um N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-R-1,1-diaminoethanhydrochlorid (10,2g) zu ergeben, was laut Dünnschichtchromatografie homogen vorlag.

H. Das Produkt aus Teil G (6,6g, 15mMol) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (150 ml) aufgelöst und mit 2,2,5,5-Tetramethylcyclopentancarboxylchlorid (aus Teil F; 3,1 g, 15mMol) sowie daran anschließend mit Triethylamin (4,2ml, 30mMol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde lang bei Raumtemperatur verrührt und mit Ethylacetat versetzt, worauf das Produkt in der üblichen Weise aufgearbeitet wurde. Kristallisation aus Ethylacetat/Hexanen erbrachte N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-N'-(2,2,5,5-Tetramethylcyclopentancarboxyl)-R-1,1-diaminoethan (6,0g), Schmelzpunkt 122...125°C, welches laut Dünnschichtchromatografie homogen vorlag. Das kernmagnetische Resonanzspektrum stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

I. Das Produkt aus Teil H (5,5g) wurde in der üblichen Weise in Eisessigsäure (200 ml) über 10%igem Palladium auf Kohlenstoff hydriert. Nach Lyophilisierung (mehrmaliger) aus Wasser wurde der feste Rückstand aus Ethanol/Hexanen kristallisiert, um N-(L-Aspartyl)-N'-(2,2,5,5-tetramethylcyclopentancarboxyl)-R-1,1-diaminoethan (2,0g), Schmelzpunkt 171...172°C, zu ergeben. Die Verbindung erwies sich laut Hochdruck-Flüssigchromatografie als homogen (Bedingungen: Lichrosorb RP-18; Lineargradient von 24...33% Acetonitril in 0,01 M Triethylammoniumphosphat, pH 4,5; Durchflußmenge = 1 ml/min; Verweilzeit = 12,31 min).

Süßkraft = 800...1.000× Saccharose.

#### Ausführungsbeispiel 15

**N-(L-Aspartyl)-N'-(2,6-dimethylcyclohexancarboxyl)-R-1,1-diaminoethan** [Formel I, R=CH<sub>3</sub>, R'=H, R''=2,6-Dimethylcyclohexyl]

A. Methyltriphenylphosphoniumbromid (286g, 0,80 Mol) wurden in Ether (1500 ml) suspendiert und mit n-Butyllithium (1,6M in Ether; 500 ml, 0,80 Mol) sowie anschließend mit 2,6-Dimethylcyclohexanon (50,4g, 0,40 Mol) behandelt, wobei die in Ausführungsbeispiel 12, Teil A beschriebene Vorgehensweise befolgt wurde. Das Rohprodukt wurde destilliert, um 1-Methylen-2,6-dimethylcyclohexan (24g), Siedepunkt 146...154°C/760mm zu ergeben.

B. Das Produkt von Teil A (24g, 0,10 Mol) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (50 ml) aufgelöst und unter Stickstoff mit 1M Boran-Tetrahydrofuran in Tetrahydrofuran (250 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur verrührt und tropfenweise mit 3N wäßrigem Natriumhydroxid (20 ml) (es kommt zum Aufschäumen) sowie daran anschließend ebenfalls tropfenweise mit 30%igem wäßrigem Wasserstoffperoxid (20 ml) behandelt. Das Gemisch wurde 30 min lang unter Rückflußbedingungen erhitzt und sodann bis zur Sättigung mit Natriumchlorid versetzt, worauf das Gemisch unter Verrühren auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Die Phasen wurden voneinander getrennt und die organische Phase getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) sowie unter vermindertem Druck eingedampft, um eine quantitative Ausbeute an 2,6-Dimethylcyclohexylmethanol zu ergeben. Das Produkt wurde durch Fraktionierung **in vacuo** gereinigt; Siedepunkt 187...210°C/760mm.

C. Das Produkt aus Teil B (20g, 0,14 Mol) wurde in Ether (300 ml) aufgelöst und in einem Eisbad einer Lösung von Kaliumdichromat (90g, 0,30 Mol) in konzentrierter Schwefelsäure (175 ml) und Wasser (900 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Tage lang verrührt. Die Phasen wurden voneinander getrennt, die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde fraktioniert, um 2,6-Dimethylcyclohexancarbonsäure (16,7g) zu ergeben, die laut Gaschromatografie rein vorlag, Siedepunkt 145...148°C.

D. Das Produkt aus Teil C (16,7g) wurde in Tetrahydrofuran aufgelöst (100 ml) und bei Raumtemperatur mit einem Überschuß an Thionylchlorid (30 ml) behandelt. Nach einstündigem Verrühren bei Raumtemperatur wurden das Lösungsmittel sowie der Überschuß an Thionylchlorid unter verringertem Druck eingedampft, um eine quantitative Ausbeute an 2,6-Dimethylcyclohexancarboxylchlorid zu erbringen, welches ohne zusätzliche Reinigung weiterverwendet wurde.

E. N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl-D-alanylamid (Ausführungsbeispiel 1, Teil B) (10,7g, 25mMol) wurde unter Befolgung der in Ausführungsbeispiel 5, Teil A beschriebenen Vorgehensweise mit Iodobenzen-bis(trifluoroacetat) behandelt. Die resultierende Lösung wurde mit Kaliumbicarbonat (20g, 200mMol) behandelt, worauf tropfenweise über 2 min hinweg 2,6-Dimethylcyclohexancarboxylchlorid (6,1g, 35mMol) zugesetzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 3h lang bei Raumtemperatur verrührt und dann in der üblichen Weise aufgearbeitet, wobei das Produkt allerdings während des Trocknens der finalen Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> kristallisiert wurde. Die Lösung wurde daher bis zum Sieden erhitzt und heiß gefiltert, worauf das Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> mit Ethylacetat gewaschen wurde. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand aus Ethylacetat rekristallisiert, um N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-N'-(2,6-dimethylcyclohexancarboxyl)-R-1,1-diaminoethan (4,5g) zu ergeben, welches laut Dünnschichtchromatografie homogen vorlag; Schmelzpunkt 146...150°C. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

F. Das Produkt aus Teil E (4g) wurde in der üblichen Weise in Eisessigsäure (150 ml) über 10%igem Palladium auf Kohlenstoff hydriert. Nach mehrmaliger Lyophilisierung aus Wasser wurde der feste Rückstand aus Ethanol/Wasser kristallisiert, um N-(L-Aspartyl)-N'-(2,6-dimethylcyclohexancarboxyl)-R-1,1-diaminoethan (0,8g) zu ergeben.

Süßkraft = 150...200 × Saccharose.

#### Ausführungsbeispiel 16

**N-(L-Aspartyl)-N'-(2-t-butylcyclohexancarboxyl)-R-1,1-diaminoethan** [Formel I, R=CH<sub>3</sub>, R'=H, R''=2-t-Butylcyclohexyl]

A. Methyltriphenylphosphoniumbromid (346g, 0,97 Mol) wurde in Ether (1500 ml) suspendiert und mit n-Butyllithium (2,5M in

Ether; 388 ml, 0,97 Mol) sowie daran anschließend mit 2-t-Butylcyclohexanon (50 g, 0,324 Mol) behandelt, wobei die in Ausführungsbeispiel 12, Teil A beschriebene Vorgehensweise befolgt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Tage lang unter Rückflußbedingungen erhitzt und dann in der üblichen Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde fraktioniert, um Methylen-2-t-butylcyclohexanon (22 g) zu ergeben, was sich laut Gaschromatografie als rein erwies.

B. Das Produkt aus Teil A (22 g, 0,146 Mol) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (50 ml) aufgelöst und unter Stickstoffatmosphäre mit Boran-Tetrahydrofuran in Tetrahydrofuran (1 M; 160 ml, 0,16 Mol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Tage lang bei Raumtemperatur verrührt und tropfenweise mit 4N wäßrigem Natriumhydroxid (40 ml) (es kommt zum Aufschäumen) sowie daran anschließend ebenfalls tropfenweise mit 30%igem wäßrigem Wasserstoffperoxid (40 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rückflußbedingungen erhitzt und dann mit Eiswasser abgelöscht; anschließend wurde mit Ether extrahiert, worauf die kombinierten Extrakte getrocknet wurden ( $MgSO_4$ ). Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck eingedampft, um 2-t-Butylcyclohexylmethanol (17 g) zu ergeben, welches ohne zusätzliche Reinigung weiterverwendet wurde.

C. Das Produkt aus Teil B (15 g, 0,088 Mol) wurde einer Lösung von Kaliumdichromat (51,8 g, 0,176 Mol) in Schwefelsäure (102 ml) und Wasser (600 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur verrührt, bis laut Gaschromatografie das gesamte Ausgangsmaterial aufgelöst war. Die Reaktion wurde mit Wasser abgelöscht und mit Ether extrahiert, worauf die zusammengefaßten Extrakte getrocknet wurden ( $MgSO_4$ ). Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck eingedampft, um 2-t-Butylcyclohexancarbonsäure (10 g) zu ergeben, welche ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde.

D. Das Produkt aus Teil C (10 g, 0,054 Mol) wurde in Pyridin: Ether (1:1, 100 ml) aufgelöst und mit einem Überschuß an Thionylchlorid (12 ml, 0,162 Mol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 12 h lang verrührt und dann unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde fraktioniert, um 2-t-Butylcyclohexancarboxylchlorid (7 g) zu ergeben.

E. N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-R-1,1-diaminoethanhydrochlorid (8,52 g, 20 mMol), hergestellt gemäß Beschreibung in Ausführungsbeispiel 14, Teil G, wurde in trockenem Tetrahydrofuran (200 ml) aufgelöst und mit 2-t-Butylcyclohexancarboxylchlorid (aus Teil D; 4,05 g, 20 mMol) sowie anschließend mit Triethylamin (5,6 ml, 40 mMol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 3 h lang verrührt und mit Ethylacetat versetzt, worauf das Produkt in der üblichen Weise aufgearbeitet wurde. Kristallisation aus Ethylacetat/Hexanen erbrachte N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-α-benzyl-L-aspartyl)-N'-(2-t-butylcyclohexancarboxyl)-1,1-diaminoethan (4,5 g), welches laut Dünnschichtchromatografie homogen war; Schmelzpunkt 165...166°C. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

F. Das Produkt aus Teil E (4 g) wurde in der üblichen Weise in Eisessigsäure (150 ml) über 10%igem Palladium auf Kohlenstoff hydriert. Nach mehrmaliger Lyophilisierung aus Wasser wurde der feste Rückstand aus Isopropanol/Wasser kristallisiert, um N-(L-Aspartyl)-N'-(2-t-butylcyclohexancarboxyl)-R-1,1-diaminoethan (1,5 g), Schmelzpunkt 195...198°C, zu ergeben. Süßkraft = 150...200 × Saccharose.

#### Ausführungsbeispiel 17

##### N-(L-Aspartyl)-N'-(2,2,5,5-tetramethylcyclopentancarboxyl)-R-1,1-diamino-2-hydroxyethan

[Formel I, R=CH<sub>2</sub>OH, R'=H, R''=2,2,5,5-Tetramethylcyclopentyl]

A. O-Benzyl-D-serin (5,0 g, 25,6 mMol) wurde in Dimethylformamid (50 ml) aufgelöst und mit Chlorotrimethylsilan (3,053 g, 28,1 mMol) behandelt, worauf das Gemisch bei Raumtemperatur verrührt wurde, bis eine homogene Lösung gewonnen war (ungefähr einstündiges Verrühren). Unterdessen wurde N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-asparaginsäure (9,14 g, 25,6 mMol) in einem 1:1-Gemisch von Dimethylformamid und Tetrahydrofuran aufgelöst, auf -15°C gekühlt und mit N-Methylmorpholin (2,81 ml, 25,6 mMol) sowie anschließend mit Isobutylchloroformat (3,32 ml, 25,6 mMol) behandelt. Nach 10minütiger Aktivierung wurde die vorgekühlte Lösung des O-Benzyl-D-serinesters zugesetzt; daran anschließend wurde tropfenweise N-Methylmorpholin (2,81 ml, 25,6 mMol) zugesetzt, wobei gewährleistet wurde, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches bei -15°C gehalten wurde. Der Lösung wurde Gelegenheit gegeben, sich langsam auf Raumtemperatur zu erwärmen, desgleichen wurde die Lösung 4 h lang verrührt, bevor sie unter Einsatz von wäßriger Salzsäure unter Kühlung auf einen pH-Wert von 1...2 gesäuert wurde. Nunmehr wurde Chloroform zugesetzt, die Phasen wurden voneinander separiert, und die wäßrige Schicht wurde mit Chloroform reextrahiert. Die zusammengefaßten organischen Extrakte wurden mit 1N Salzsäure (3×) sowie mit gesättigtem Natriumchlorid gewaschen und getrocknet ( $MgSO_4$ ). Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck eingedampft und der feste Rückstand aus Ethylacetat/Hexanen kristallisiert, um N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl-O-benzyl-D-serin (11,0 g), Schmelzpunkt 107...108°C, zu ergeben, welches laut Dünnschichtchromatografie homogen war. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

B. Das Produkt aus Teil A (10,0 g, 18,72 mMol) wurde in Dimethylformamid (100 ml) aufgelöst, auf -15°C abgekühlt und mit N-Methylmorpholin (2,05 ml, 18,72 mMol) sowie anschließend mit Isobutylchloroformat (2,43 ml, 18,72 mMol) behandelt. Nach vierminütiger Aktivierung bei -15°C wurde 1-Hydroxybenzotriazolammonium-Salz (3,13 g, 20,5 mMol) als Feststoff zugesetzt, worauf das Gemisch 30 min lang bei -15°C verrührt wurde. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur unter vierstündigem Verrühren wurden Chloroform und Wasser zugesetzt, die Phasen voneinander getrennt und die wäßrige Phase mit Chloroform erneut extrahiert. Die zusammengefaßten organischen Phasen wurden mit 1N Salzsäure (3×), gesättigtem wäßrigem Natriumbicarbonat (3×) und gesättigtem Natriumchlorid gewaschen und getrocknet ( $MgSO_4$ ). Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck eingedampft und der feste Rückstand aus Ethylacetat/Hexanen rekristallisiert, um N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl-O-benzyl-D-serylamid (7,4 g), Schmelzpunkt 150°C, zu ergeben, welches laut Dünnschichtchromatografie homogen vorlag. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

C. Das Produkt aus Teil B (5,33 g, 10 mMol) wurde in Acetonitril (50 ml) aufgelöst, worauf die Lösung mit einem gleichen Volumen an Wasser verdünnt wurde. Sodann wurde Iodobenzendis(trifluoroacetat) (4,8 g, 11,2 mMol) zugesetzt, worauf das Reaktionsgemisch 5 h lang bei Raumtemperatur verrührt wurde. Die Lösung wurde unter reduziertem Druck eingedampft, worauf der Rückstand erneut in wasserfreiem HCl/Dioxan (4N) aufgelöst und die Lösung lyophilisiert wurde, um N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-R-1,1-diamino-2-hydroxyethanhydrochlorid in quantitativer Ausbeute zu erbringen, welche ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde.

D. Das Produkt aus Teil C wurde in Tetrahydrofuran (50 ml) aufgelöst, mit N-Methylmorpholin (3,30 ml, 30 mMol) und anschließend mit 2,2,5,5-Tetramethylcyclopentancarboxylchlorid (3,1 g, 16 mMol) versetzt, worauf das Gemisch bei

Raumtemperatur 4h lang verrührt wurde. Sodann wurden Ethylacetat und Wasser zugesetzt, die Phasen wurden separiert und die wäßrige Phase mit Ethylacetat reextrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit 1 M Natriumbicarbonat (2×), 2 N Salzsäure (3×), erneut mit 1 M Natriumbicarbonat (2×) und abschließend mit gesättigtem Natriumchlorid gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Die Lösung wurde gefiltert, das Filtrat wurde unter reduziertem Druck eingedampft und der Rückstand aus Ethylacetat/Hexanen kristallisiert, um N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-N'-2,2,5,5-tetramethylcyclopentancarboxyl-1,1-diamino-2-hydroxyethan (4,0g), Schmelzpunkt 90...93°C, zu ergeben, welches laut Dünnschichtchromatografie homogen vorlag. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

E. Das Produkt aus Teil D (3,8g) wurde in der üblichen Weise in Eisessigsäure (150 ml) über 10%igem Palladium auf Kohlenstoff hydriert. Nach mehrmaliger Lyophilisierung und Relyophilisierung aus Wasser wurde N-(L-Aspartyl)-N'-(2,2,5,5-tetramethylcyclopentancarboxyl)-R-1,1-diamino-2-hydroxyethan in quantitativer Ausbeute gewonnen, Schmelzpunkt 174...176°C mit Zersetzung.

Süßkraft = 400...500 × Saccharose.

#### Ausführungsbeispiel 18

##### N-(L-Aspartyl)-N'-(2,2,5,5-tetramethylcyclopentancarboxyl)-S-1,1-diaminoethan

[Formel I, R=H, R'=CH<sub>3</sub>, R''=2,2,5,5-Tetramethylcyclopentyl]

A. N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-asparaginsäure (1,70g, 5mMol) wurde in Tetrahydrofuran (100 ml) aufgelöst, die Lösung wurde auf -15°C gekühlt und mit N-Methylmorpholin (0,55 ml, 5mMol) behandelt. Nach 10minütiger Aktivierung bei -15°C wurde eine vorgekühlte Lösung von L-Alaninamid-Hydrochlorid (0,75g, 6mMol) in Dimethylformamid (50ml) sowie daran anschließend N-Methylmorpholin (0,66 ml, 6mMol) zugesetzt. Der Lösung wurde Gelegenheit gegeben, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen, wobei über Nacht verrührt wurde. Sodann wurden Chloroform und Wasser zugesetzt; die Phasen wurden voneinander getrennt, und die wäßrige Phase wurde mit Chloroform reextrahiert. Die zusammengefaßten organischen Phasen wurden mit 1 N Salzsäure (3×) sowie gesättigtem Natriumchlorid gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Die Lösung wurde gefiltert, das Filtrat wurde unter reduziertem Druck eingedampft, und der Rückstand wurde aus Ethylacetat/Hexanen kristallisiert, um N<sup>α</sup>-Bezyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl-L-alanylamid (2,0g), Schmelzpunkt 180...180,5°C, zu ergeben, welches laut Dünnschichtchromatografie homogen vorlag. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

B. Das Produkt aus Teil A (1,0g, 4,4mMol) wurde in Acetonitril (25 ml) aufgelöst, mit einem gleichen Volumen Wasser verdünnt und mit Iodobenzen-bis(trifluoroacetat) (2,13g, 5mMol) behandelt. Nach fünfstündigem Verrühren der Lösung bei Raumtemperatur wurde das Produkt in der in Ausführungsbeispiel 17, Teil C beschriebenen Weise aufgearbeitet, um N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-S-1,1-diaminoethanhydrochlorid in quantitativer Ausbeute zu ergeben, welches ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde.

C. Das Produkt aus Teil B wurde in Tetrahydrofuran (100 ml) aufgelöst, und mit N-Methylmorpholin (1,1 ml, 10mMol) sowie daran anschließend 2,2,5,5-Tetramethylcyclopentancarboxylchlorid (1,25g, 6,5mMol) versetzt, worauf das Gemisch 5h lang bei Raumtemperatur vermischt wurde. Sodann wurden Ethylacetat und Wasser zugesetzt, die Phasen wurden voneinander getrennt, und die wäßrige Phase wurde mit Ethylacetat reextrahiert. Die zusammengefaßten organischen Phasen wurden mit 1 M Natriumbicarbonat (2×), 2 N Salzsäure (3×), erneut mit 1 M Natriumbicarbonat (2×) sowie abschließend mit gesättigtem Natriumchlorid gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Die Lösung wurde gefiltert, das Filtrat wurde unter reduziertem Druck eingedampft, und der Rückstand wurde aus Ethylacetat/Hexanen kristallisiert, um N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-N'-(2,2,5,5-tetramethylcyclopentancarboxyl)-S-1,1-diaminoethan (1,3g), Schmelzpunkt 129...131°C zu ergeben, welches laut Dünnschichtchromatografie homogen vorlag. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

D. Das Produkt aus Teil C wurde in der üblichen Weise in Eisessigsäure (50 ml) über 10%igem Palladium auf Kohlenstoff hydriert. Nach mehrfacher Lyophilisierung und Relyophilisierung aus Wasser wurde N-(L-Aspartyl)-N'-(2,2,5,5-tetramethylcyclopentancarboxyl)-S-1,1-diaminoethan in quantitativer Ausbeute gewonnen; Schmelzpunkt 174...176°C mit Zersetzung. Die Verbindung lag laut Hochdruck-Flüssigchromatografie homogen vor (Bedingungen: siehe Ausführungsbeispiel 14; Verweilzeit = 10,27 min).

Süßkraft = 600...800 × Saccharose.

#### Ausführungsbeispiel 19

##### N-(L-Aspartyl)-N'-(2,2,5,5-tetramethylthietan-3-carboxyl)-R-1,1-diaminoethan

[Formel I, R=CH<sub>3</sub>, R'=H, R''=2,2,4,4-Tetramethylthietan-3-yl]

A. Eine Lösung von 1,3-Dithian (25,0g, 0,208 Mol) in Tetrahydrofuran (200 ml) wurde auf -30°C gekühlt und mit einer Lösung von n-Butyllithium in Hexan (2,5 M, 83,17 ml, 0,208 Mol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei dieser Temperatur eine Stunde lang verrührt, sodann wurde die Temperatur des Bades auf -78°C gesenkt und tropfenweise Chlorotrimethylsilan (26,4ml, 0,208 Mol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei -78°C zwei Stunden lang verrührt und dann bei 0°C mit Wasser abgelöscht. Das Gemisch wurde sodann zweimal mit Ether extrahiert, die organischen Extrakte wurden zusammengefaßt und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) sowie unter verringertem Druck eingedampft, um Trimethylsilyldithian (38,0g) in Gestalt eines blaßgelben Öls zu ergeben. Das Produkt war laut Gaschromatografie zu mehr als 95% rein und wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

B. Das Produkt aus Teil A (27,08g, 0,174 Mol) wurde in Tetrahydrofuran (150 ml) aufgelöst, auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von n-Butyllithium in Hexan (2,5 M, 69,44 ml, 0,174 Mol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei dieser Temperatur eine Stunde lang verrührt und dann mit einer Lösung von 3-Oxo-2,2,4,4-tetramethylthietan (25,0g, 0,174 Mol) in Tetrahydrofuran (200 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei -78°C zwei Stunden lang verrührt, auf Raumtemperatur erwärmt und über weitere zwei Stunden hinweg verrührt, bis die Reaktion laut Gaschromatografie zu 75% vollendet war. Zwecks Vollendung der Reaktion wurde eine weitere aliquote Menge Lithiotrimethylsilyldithian (9,61 g, 0,062 Mol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur verrührt, sodann mit Wasser abgelöscht und mit Ether (2×) extrahiert, worauf die organischen Extrakte getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck eingedampft wurden. Der Rückstand wurde aus Methanol rekristallisiert, um 2,2,4,4-Tetramethylthietan-3-ketenthioacetat (39,0g), Schmelzpunkt

102... 105°C, zu ergeben, welches laut Gaschromatografie homogen vorlag. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

C. Das Produkt aus Teil B (39,0g, 0,159 Mol) wurde in wäßrigem Methanol aufgelöst (1:2, V/V, 150 ml), mit Tetrahydrofuran (50 ml) verdünnt und mit p-Toluensulfonsäure (150, 7g, 0,79 Mol) behandelt. Die Lösung wurde unter Rückflußbedingungen erhitzt, bis die Reaktion laut Gaschromatografie vollendet war (Verschwinden von Ketenthioacetal). Die Lösung wurde gekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert (2×), worauf die organischen Extrakte getrocknet ( $MgSO_4$ ) und unter reduziertem Druck eingedampft wurden. Der feste Rückstand enthielt 1,3-Propandithio-2,2,4,4-tetramethylthietan-3-carboxylat (29,0g), Schmelzpunkt 133... 136°C, welches laut Gaschromatografie rein vorlag. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

D. Das Produkt aus Teil C (29,0g, 0,110 Mol) wurde in wäßrigem Methanol aufgelöst (1:2, V/V, 150 ml), mit Tetrahydrofuran (50 ml) verdünnt und mit festem Kaliumhydroxid (61,8g, 1,10 Mol) versetzt. Die Lösung wurde unter Rückflußbedingungen erhitzt, bis die Reaktion laut Gaschromatografie vollendet war (Verschwinden des Thioesters). Die Lösung wurde abgekühlt und mit Ether und Wasser versetzt, worauf die Phasen voneinander getrennt wurden. Die Etherschicht wurde mit Wasser extrahiert (3×), die wäßrigen Phasen wurden zusammengefaßt, azidifiziert und erneut mit Ether (3×) und Hexanen (3×) extrahiert. Die zusammengefaßten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde aus Methanol rekristallisiert, um 2,2,4,4-Tetramethylthietan-3-karbonsäure (12,1 g) zu ergeben, Schmelzpunkt 149... 151°C, welche laut Gaschromatografie rein vorlag. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

E. Das Produkt aus Teil D (10g, 0,057 Mol) wurde in Tetrahydrofuran (50 ml) aufgelöst und mit einem Überschuß an Thionylchlorid (25 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 5 h lang verrührt und dann unter vermindertem Druck eingedampft, um 2,2,4,4-Tetramethylthietan-3-carboxylchlorid in quantitativer Ausbeute zu ergeben, welches ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde.

F. D-Alanin (5g, 0,056 Mol) wurde in Dimethylformamid (100 ml) aufgelöst und mit Chlorotrimethylsilan (6,7g, 0,063 Mol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur bis zur Homogenität verrührt (ungefähr 1 Stunde). Unterdessen wurde N<sup>ε</sup>-9-Fluorenylmethyloxycarbonyl-β-benzyl-L-asparaginsäure (22,3g, 0,050 Mol) in Dimethylformamid/Tetrahydrofuran (1:1, V/V, 200 ml) aufgelöst, auf -15°C abgekühlt und mit N-Methylmorpholin (5,5 ml, 0,050 Mol) sowie Isobutylchloroformat (6,5 ml, 0,050 Mol) behandelt. Nach 10minütiger Aktivierung bei -15°C wurde die obige vorgekühlte Lösung von D-Alaninsilylester sowie anschließend ein zweites Äquivalent N-Methylmorpholin (5,5 ml, 0,050 Mol) zugesetzt. Dem Reaktionsgemisch wurde Zeit gelassen, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen, es wurde 3 h lang verrührt und dann unter Verwendung von wäßriger Salzsäure azidifiziert (pH 1...2). Das Reaktionsgemisch wurde nunmehr 30 min lang verrührt und mit Ethylacetat versetzt, worauf die Phasen voneinander getrennt wurden. Die wäßrige Phase wurde mit Ethylacetat erneut extrahiert, worauf die zusammengefaßten organischen Extrakte mit 1N Salzsäure (3×) gewaschen und getrocknet wurden ( $MgSO_4$ ). Nach Abdampfung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde der Rückstand aus Ethylacetat/Hexanen kristallisiert, um N<sup>ε</sup>-9-Fluorenylmethyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl-D-alanin (22,5g), Schmelzpunkt 114... 116°C, zu ergeben, welches laut Dünnschichtchromatografie homogen vorlag. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

G. Das Produkt aus Teil F (20,6g, 0,040 Mol) wurde in Dimethylformamid (150 ml) aufgelöst, auf -15°C gekühlt und mit N-Methylmorpholin (4,4 mol, 0,040 Mol) sowie Isobutylchloroformat (5,1 ml, 0,040 Mol) behandelt. Nach 4minütiger Aktivierung bei -15°C wurde 1-Hydroxybenzotriazolammoniumsalz (9,1g, 0,060 Mol) zugesetzt, worauf das Gemisch 15 min lang bei -15°C verrührt wurde. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wurde das Gemisch weitere 4 h lang verrührt. Sodann wurden Chloroform (wegen Emulsionsbildung waren große Mengen erforderlich) und Wasser zugesetzt, worauf die Phasen separiert und die organische Schicht mit gesättigtem wäßrigem Natriumbicarbonat (3×) sowie 2N Salzsäure (3×) gewaschen und getrocknet ( $MgSO_4$ ) wurde. Nach Abdampfung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der feste Rückstand aus Ethylacetat rekristallisiert, um N<sup>ε</sup>-9-Fluorenylmethyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl-D-alanylamid (5,6g), Schmelzpunkt 200... 204°C, zu ergeben, welches laut Dünnschichtchromatografie homogen vorlag. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

H. Das Produkt aus Teil G (2g, 3,0 mMol) wurde in Acetonitril/Wasser (1:1, V/V, 500 ml) aufgelöst und mit Iodobenzol-bis(trifluoroacetat) (1,9g, 4,4 mMol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur verrührt und bis zur Trockne eingedampft, worauf das Produkt in HCl/Dioxan (4N) aufgelöst und erneut eingedampft wurde. Der Prozeß wurde wiederholt, das Produkt wurde abschließend in Dioxan erneut aufgelöst und lyophilisiert, um N-(N<sup>ε</sup>-9-Fluorenylmethyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-R-1,1-diaminoethanhydrochlorid in quantitativer Ausbeute zu ergeben, welches ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde.

I. Das Produkt aus Teil H wurde in Tetrahydrofuran (50 ml) aufgelöst und mit 2,2,4,4-Tetramethylthietan-3-carboxylchlorid (aus Teil E, 1,35g, 7 mMol) sowie anschließend mit N-Methylmorpholin (1,32 ml, 12 mMol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 20 min lang verrührt. Sodann wurde Ethylacetat zugesetzt, die Phasen wurden voneinander getrennt, und die organischen Phasen wurden mit 2N HCl (3×) sowie gesättigtem wäßrigem Natriumbicarbonat (3×) gewaschen und getrocknet ( $MgSO_4$ ). Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck eingedampft, und der Rückstand wurde aus Ethylacetat/Hexanen kristallisiert, um N-(N<sup>ε</sup>-9-Fluorenylmethyloxycarbonyl-β-benzyl-L-aspartyl)-N'-(2,2,4,4-tetramethylthietan-3-carbonyl)-R-1,1-diaminoethan (1,5g) zu ergeben, welches laut Dünnschichtchromatografie homogen vorlag. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

J. Das Produkt aus Teil I wurde in einem Gemisch aus Methanol (20 ml) und wäßrigem Kaliumhydroxid (1N, 20 ml) aufgelöst. Unmittelbar darauf bildete sich ein Niederschlag, welcher sich bei Zusetzen von Tetrahydrofuran (10 ml) teilweise auflöste. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 5 h lang verrührt und dann mit Essigsäure azidifiziert (pH 5). Nach mehrstündigem Verrühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch unter verringertem Druck konzentriert, worauf die Lösung filtriert wurde. Das Filtrat wurde lyophilisiert, und der Rückstand wurde aus Ethanol/Hexanen rekristallisiert, um N-(L-Aspartyl)-N'-(2,2,4,4-tetramethylthietan-3-carbonyl)-R-1,1-diaminoethan (0,4g), Schmelzpunkt 158... 161°C, zu ergeben, welches laut Dünnschichtchromatografie homogen vorlag. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

Süßkraft = 150... 200 × Saccharose.

**Ausführungsbeispiel 20****N-(L-Aspartyl)-N'-(cyclopentancarbonyl)-2,2-diaminopropan**[Formel I, R=R'=CH<sub>3</sub>, R''=Cyclopentyl]

A.  $\alpha$ -Aminoisobuttersäure (20 g, 0,194 Mol) wurde in Tetrahydrofuran (400 ml) suspendiert und mit einer Lösung von Phosgen in Toluol (3M, 160 ml) behandelt, worauf das Gemisch über Nacht auf 65°C gehalten wurde. Die resultierende klare Lösung wurde unter verringertem Druck eingedampft, erneut in Tetrahydrofuran aufgelöst und wiederum eingedampft, um  $\alpha$ -Aminoisobuttersäure-N-carboxyanhydrid in Gestalt eines dicken gelben Öls zu ergeben, welches ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde.

B. Das Produkt aus Teil A wurde in Tetrahydrofuran (200 ml) aufgelöst, auf -20°C gekühlt und mit einem Überschuß an Ammoniakgas behandelt. Der Lösung wurde sodann Gelegenheit gegeben, sich langsam auf Raumtemperatur zu erwärmen, sodann wurde sie unter reduziertem Druck bis zur Trockne eingedampft. Der feste Rückstand wurde unter Einsatz eines Soxhlet-Apparates über 3 h hinweg mit Ethylacetat extrahiert, die resultierende Lösung wurde gefiltert, und dem Produkt wurde Zeit zum Kristallisieren gelassen. Gewonnen wurde auf diese Weise  $\alpha$ -Aminoisobutyramid in Gestalt eines kristallinen Feststoffes (10 g), Schmelzpunkt 115...118°C, welcher laut Dünnschichtchromatografie homogen vorlag. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

C. N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl- $\beta$ -benzyl-L-asparaginsäure (24,2 g, 67 mMol) wurde in trockenem Dimethylformamid (300 ml) aufgelöst, die Lösung wurde auf -20°C abgekühlt und mit Dicyclohexylcarbodiimid (14,5 g, 71 mMol) behandelt. Nach 30minütiger Aktivierung bei dieser Temperatur wurde eine vorgekühlte Lösung von  $\alpha$ -Aminoisobutyramid (6,9 g, 67 mMol) in Dimethylformamid (125 ml) zugesetzt, worauf dem Gemisch Gelegenheit gegeben wurde, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen. Nach zweitägigem Verrühren wurde das Gemisch unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingedampft, und der Rückstand wurde vermittels Flashchromatografie auf Kieselgel bei Eluierung mit einem schrittweisen Gradienten von Chloroform/Hexanen (3:1, V/V), Chloroform und dann Chloroform/Methanol (95:5, V/V) gereinigt. Bei dem abschließend zu eluierenden Produkt handelte es sich um N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl- $\beta$ -benzyl-aspartyl- $\alpha$ -aminoisobutyramid (10,0 g), welches laut Dünnschichtchromatografie homogen vorlag. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

D. Das Produkt aus Teil C (5,0 g, 11 mMol) wurde in Acetonitril (30 ml) aufgelöst, worauf die Lösung mit einem gleichen Volumen Wasser verdünnt und mit Iodobenzen-bis(trifluoroacetat) (5,16 g, 12 mMol) behandelt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 7 h lang verrührt, bis die Reaktion laut Dünnschichtchromatografie vollendet war. Die Lösung wurde unter reduziertem Druck eingedampft, der Rückstand wurde in Dioxan (100 ml) und konzentrierter Salzsäure (3 ml) aufgelöst und lyophilisiert. Der Prozeß wurde wiederholt, um N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl- $\beta$ -benzyl-L-aspartyl)-2,2-diaminopropanhydrochlorid in quantitativer Ausbeute zu ergeben, welches ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde.

E. Das Produkt aus Teil D wurde in Tetrahydrofuran (100 ml) aufgelöst und mit Triethylamin (2,5 g, 24 mMol) sowie daran anschließend mit Cyclopentancarbonylchlorid (1,75 g, 13,2 mMol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h lang bei Raumtemperatur verrührt und gefiltert, worauf das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft wurde. Der Rückstand wurde chromatografisch auf Kieselgel gereinigt, um N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl- $\beta$ -benzyl-L-aspartyl)-N'-(cyclopentancarbonyl)-2,2-diaminopropan zu ergeben, welches laut Dünnschichtchromatografie homogen vorlag. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

F. Das Produkt aus Teil E wurde in der üblichen Weise in Eisessigsäure (100 ml) über 10%igem Palladium auf Kohlenstoff hydriert. Nach mehrmaliger Lyophilisierung und Rehyophilisierung aus Wasser wurde N-(L-Aspartyl)-N'-(cyclopentancarbonyl)-2,2-diaminopropan in quantitativer Ausbeute gewonnen.

Süßkraft = 50...100 × Saccharose.

**Ausführungsbeispiel 21****N-(L-Aspartyl)-N'-(2,2,5,5-tetramethylcyclopentancarbonyl)-R-1,1-diaminopropan**Verbindung I, R=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R'=H, R''=2,2,5,5-Tetramethylcyclopentyl

A. D- $\alpha$ -Amino-n-buttersäure (5,0 g, 48,5 mMol) wurde in Dimethylformamid (50 ml) aufgelöst und mit Chlorotrimethylsilan (6,15 ml, 48,5 mMol) behandelt, worauf das Gemisch bei Raumtemperatur eine Stunde lang verrührt wurde. Unterdessen wurde N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl- $\beta$ -benzyl-L-asparaginsäure (15,73 g, 45,1 mMol) in Dimethylformamid (50 ml) aufgelöst, auf -15°C gekühlt und mit N-Methylmorpholin (4,84 ml, 44,1 mMol) sowie daran anschließend mit Isobutylchloroformat (5,72 ml, 44,1 mMol) behandelt. Nach 10minütiger Aktivierung wurde die vorgekühlte Lösung von D- $\alpha$ -Amino-n-buttersäuresilylester sowie daran anschließend ein zweites Äquivalent N-Methylmorpholin (4,84 ml, 44,1 mMol) zugesetzt. Der Lösung wurde Gelegenheit gegeben, sie auf Raumtemperatur zu erwärmen, sie wurde 4 h lang verrührt und sodann mit wäßriger Salzsäure azidifiziert (pH 1...2). Nunmehr wurde Chloroform zugesetzt, die Phasen wurden separiert, und die wäßrige Schicht wurde mit Chloroform reextrahiert. Die zusammengefaßten organischen Phasen wurden mit 1 N Salzsäure (3×) sowie mit gesättigtem Natriumchlorid gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft, und der Rückstand wurde aus Ethylacetat/Hexanen kristallisiert, um N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl- $\beta$ -benzyl-L-aspartyl-D- $\alpha$ -amino-n-buttersäure (13,3 g), Schmelzpunkt 150...152°C, zu ergeben, welche laut Dünnschichtchromatografie homogen vorlag. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

B. Das Produkt aus Teil A (10,0 g, 22,6 mMol) wurde in Dimethylformamid (50 ml) aufgelöst, auf -15°C abgekühlt und mit N-Methylmorpholin (2,48 ml, 22,6 mMol) sowie anschließend mit Isobutylchloroformat (2,93 ml, 22,6 mMol) behandelt. Nach 4minütiger Aktivierung bei -15°C wurde 1-Hydroxybenzotriazoliumsalz (3,84 g, 24,9 mMol) in Gestalt eines Feststoffes zugesetzt, worauf das Gemisch bei -15°C 45 min lang verrührt wurde. Dem Reaktionsgemisch wurde nunmehr Gelegenheit gegeben, sich langsam auf Raumtemperatur zu erwärmen, es wurde 4 h lang verrührt und daran anschließend mit Wasser und Chloroform verdünnt. Die Phasen wurden separiert, wobei die wäßrige Phase erneut mit Chloroform extrahiert wurde. Die zusammengefaßten organischen Extrakte wurden mit 1 N Salzsäure (3×), gesättigtem wäßrigem Natriumbicarbonat (3×) sowie gesättigtem Natriumchlorid gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft, und der feste Rückstand wurde aus Ethylacetat/Hexanen rekristallisiert, um N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl- $\beta$ -benzyl-L-

aspartyl-D- $\alpha$ -amino-n-butyramid (7,5g), Schmelzpunkt 170... 171°C, zu ergeben, welches laut Dünnschichtchromatografie homogen vorlag. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein. C. Das Produkt aus Teil B (5,0g, 11,3mMol) wurde in wäßrigem Acetonitril (1:1, V/V, 100 ml) aufgelöst und mit Iodobenzol-bis(trifluoroacetat) (5,85g, 13,6mMol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 5 h lang verrührt und unter reduziertem Druck bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Dioxan (50 ml) erneut aufgelöst, mit einem Überschuß an konzentrierter wäßriger Salzsäure versetzt; anschließend wurde die Lösung mehrere Male wiederverdampft und abschließend aus Dioxan lyophilisiert, um N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl- $\beta$ -benzyl-L-aspartyl)-R-1,1-

diaminopropanhydrochlorid in quantitativer Ausbeute zu ergeben, welches ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde.

D. Das Produkt aus Teil C wurde in Tetrahydrofuran (25 ml) aufgelöst und mit 2,2,5,5-Tetramethylcyclopentancarboxylchlorid (2,56g, 13,6mMol) sowie anschließend mit Triethylamin (3,46ml, 24,9mMol) behandelt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur verrührt, und die Reaktion wurde vermittels Dünnschichtchromatografie überwacht. Nach Vollendung der Reaktion (nach ungefähr 5 Stunden) wurden Ethylacetat und Wasser zugesetzt; die Phasen wurden separiert, und die wäßrige Phase wurde mit Ethylacetat reextrahiert. Die zusammengefaßten organischen Phasen wurden mit 1 M wäßrigem Natriumbicarbonat (2 $\times$ ), 2 N Salzsäure (3 $\times$ ) sowie gesättigtem Natriumchlorid gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft, und der Rückstand wurde aus Ethylacetat/Hexanen rekristallisiert, um N-(N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl- $\beta$ -benzyl-L-aspartyl)-N'-(2,2,5,5-tetramethylcyclopentancarboxyl)-R-1,1-diaminopropan (4,4g) zu ergeben, welches laut Dünnschichtchromatografie homogen vorlag. Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Produktes stimmte mit der angegebenen Struktur überein.

E. Das Produkt aus Teil D (4,0g) wurde in der üblichen Weise in Eisessigsäure (100 ml) über 10%igem Palladium auf Kohlenstoff hydriert. Nach mehrmaliger Lyophilisierung und Relyophilisierung aus Wasser wurde N-(L-Aspartyl)-N'-(2,2,5,5-tetramethylcyclopentancarboxyl)-R-1,1-diaminopropan in quantitativer Ausbeute gewonnen, Schmelzpunkt 164°C, Zersetzung.

Süßkraft = 200... 300  $\times$  Saccharose.

### Ausführungsbeispiel 22

#### Stabilität von N-(L-Aspartyl)-N'-(2,2,5,5-tetramethylcyclopentancarboxyl)-R-1,1-diaminoethan-Süßstoff

Die Stabilität des Titel-Süßstoffes (Ausführungsbeispiel 14) wurde bei 90°C und pH 7,0 sowie 3,0 in 0,01 M Phosphatpuffer untersucht. Das Verschwinden der Verbindung unter diesen Bedingungen wurde vermittels quantitativer Hochdruck-Flüssigchromatografie-Messungen unter den folgenden Gegebenheiten überwacht:

Säule: Lichrosorb RP-18; Durchflußmenge: 1,5 ml/min.; isokratisches Acetonitril (17%) in 0,01 M Triethylammonium-Phosphatpuffer, pH 4,5. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Aus diesen Daten wird abgeleitet, daß die Halbwertszeit dieser Verbindung sowohl bei pH 3,0 als auch 7,0 mindestens 20 Jahre bei Raumtemperatur (25°C) beträgt.

**Tabelle 2**

#### Stabilität von N-(L-Aspartyl)-N'-(2,2,5,5-tetramethylcyclopentancarboxyl)-R-1,1-diaminoethan-Süßstoff bei pH 7,0 und 3,0

Zeit	Verbleibende Prozent Süßstoff	
	pH 7,0	pH 3,0
1 Stunde	99,6	98,9
3 Stunden	98,7	96,5
8 Stunden	97,0	92,4
1 Tag	92,4	83,0
4 Tage	81,0	58,2

#### Bewertung der Süßkraft

Das folgende ist eine Darlegung des Verfahrens des „Nippens und Ausspuckens“ zur Blindbewertung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Proben wurden durch Auflösen einer bestimmten Menge des Süßstoffes (z. B. 40 mg in 100 ml) in Wasser oder Kaffee zubereitet. Die Süßstoffkonzentration wurde auf der Grundlage einer vorangegangenen Geschmacksbewertung vorgenommen, in welcher die Süßkraft-Größenordnungsrangfolge in etwa festgelegt worden war. Zusätzlich zur Experimentalprobe wurden drei andere Proben aus Saccharose zubereitet, deren Konzentrationen so gewählt wurden, daß sie der geschätzten Süßkraft der zu prüfenden Verbindung in etwa entsprachen. Die Proben wurden einer Verkoster-Jury zur Bewertung übergeben. Die ausgewählten Verkoster wurden gebeten, jede Probe hinsichtlich ihrer Süßigkeitsintensität durch Nippen an der Lösung sowie anschließendes Ausspucken zu bewerten und die Proben in der Rangfolge abnehmender Süßkraft einzuordnen.

Die durchschnittliche Rangordnung der experimentellen Probe wurde berechnet und die äquivalente Saccharosekonzentration bestimmt. Aus diesen Daten wurde die relative Süßkraft errechnet. Wurde das experimentelle Produkt an oberster oder unterster Stelle eingeordnet, so wurde das Experiment unter Anwendung unterschiedlicher Saccharosekonzentrationen wiederholt. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung eignen sich nicht nur als Süßungsmittel, sondern auch als Geschmacksverstärker. Dies geht aus den folgenden Versuchen hervor:

#### Geschmacksverstärkung — Tomatensauce

Einer handelsüblichen Spaghettisauce wurden jeweils 3 ppm der folgenden Substanzen zugesetzt:

1. Verbindung Ausführungsbeispiel 1
2. Verbindung Ausführungsbeispiel 14
3. Saccharin

Die Saucen wurden gemischt, erwärmt und von einem Sachverständigengremium hinsichtlich ihres Geschmackspegels in heißem Zustand nach einer Skala von 0 = kein bis 8 = sehr stark bewertet. Das Gremium erhielt darüber hinaus ein Kontroll-Blinderzeugnis (ohne Zusatz). Die Ergebnisse sind im folgenden zusammengefaßt:

Probe	Geschmackspegel
Kontrolle	6,0
Verbindung Ausf.bspl. 1	6,7*
Verbindung Ausf.bspl. 14	7,0*
Saccharin	5,7

\* Signifikant bei 5% Irrtumswahrscheinlichkeit.

Diese Daten belegen eindeutig, daß die genannten Verbindungen als Geschmackssteigerer wirken und daß diese Eigenschaft in keiner Beziehung zu ihren süßenden Eigenschaften stehen.

#### Geschmackssteigerung — Mundwasser

Einer handelsüblichen Mundwasserzubereitung wurden die nachstehenden Verbindungen in einem Anteil von 1,5ppm zugesetzt:

1. Verbindung Ausführungsbeispiel 1
2. Verbindung Ausführungsbeispiel 14

Zusätzlich wurde eine Kontrolle (unverändertes Produkt) einbezogen.

Ein Sachverständigengremium wurde gebeten, 15s lang mit dem Mundwasser zu gurgeln und die Geschmacksintensität sofort sowie 3min nach dem Gurgeln auf einer Skala von 0 = keine bis 8 = sehr stark zu bewerten. Die Resultate lauteten:

	1 min	3 min
Kontrolle	5,7	2,2
Ausführungsbeispiel 14	6,7*	3,0*
Ausführungsbeispiel 1	6,0	3,0*

\* Signifikant bei 5% Irrtumswahrscheinlichkeit.

Diese Daten belegen eindeutig die geschmackssteigernden Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Wenn auch die Erfindung in bezug auf spezielle Verbindungen sowie Verfahren zur Herstellung der Verbindungen beschrieben worden ist, so ist doch klar, daß Variationen und Modifikationen der Erfindung vorgenommen werden können.