

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 154652 B



(21) Patentansøgning nr.: 3219/81

(22) Indleveringsdag: 17 jul 1981

(41) Alm. tilgængelig: 18 jan 1983

(44) Fremlagt: 05 dec 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: -

(71) Ansøger: *PFIZER INC.; 235 East 42nd Street; New York; New York, US

(72) Opfinder: Thomas Mott *Brennan; US, Michael Ezell *Hendrick; US

(51) Int.Cl.⁴

C 07 K 5/06

C 07 D 331/04

C 07 D 335/02

A 23 L 1/236

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

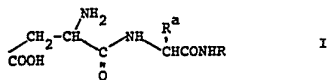
(54) L-Aspartyl-D-aminosyre-dipeptidamider og D-amino-syreamider til brug ved deres fremstilling

(56) Fremdragne publikationer

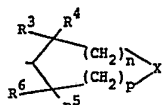
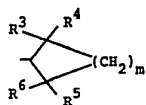
(57) Sammendrag:

3219-81

Amider af L-aspartoyl-D-aminosyre-dipeptider med formelen I



samt fysiologisk acceptable kationiske og syreadditions-salte deraf, hvori R^a er CH₂OH eller CH₂OCH₃, R er en forgrenet gruppe valgt blandt fenchyl, diisopropylcarbiny, d-methyl-t-butylcarbiny, d-ethyl-t-butylcarbiny, di-t-butylcarbiny, 2-methylthio-2,4-dimethylpentan-3-yl



LV 134036 D

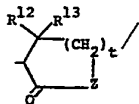
fortsættes

3219-81

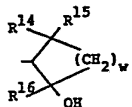
hvor mindst én af R^3 , R^4 , R^5 , R^6 er alkyl med fra ét til fire carbonatomer, og de restende er hydrogen eller alkyl med fra ét til fire carbonatomer, X er O, S, SO, SO_2 , C=O eller CHO, m er 0 eller 1-4, n og p hver er 0, 1, 2 eller 3, hvor summen af n + p ikke er større end 3, og summen af carbonatomer i R^3 , R^4 , R^5 og R^6 ikke er større end 6, og såfremt både R^3 og R^4 eller R^5 og R^6 er alkyl, er de methyl eller ethyl,



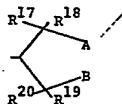
hvor i én af R^7 , R^8 , R^9 er alkyl med fra ét til fire carbonatomer, og resten er hydrogen eller alkyl med fra ét til fire carbonatomer, og summen af carbonatomerne i R^7 , R^8 og R^9 ikke er større end 6, m og q er ens eller forskellige, og hver har de værdier, der tidligere er defineret for m,



hvor hver af R^{12} og R^{13} er methyl eller ethyl, eller R^{12} er hydrogen og R^{13} er alkyl med fra ét til fire carbonatomer, Z er O eller NH, og t er 1 eller 2



hvor w er 1-4, R^{14} og R^{16} hver er alkyl med fra ét til fire carbonatomer, R^{15} er H, OH, methyl eller ethyl, og summen af carbonatomerne i R^{14} , R^{15} og R^{16} ikke er større end 6, og såfremt både R^{14} og R^{15} er alkyl, er de methyl eller ethyl, og



hvor R^{17} og R^{19} er alkyl med fra ét til fire carbonatomer, R^{18} og R^{20} er H eller alkyl med fra ét til to carbonatomer, A er OH, og B er H, OH eller CH_3 , og A og B taget sammen er $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{OC}-$, $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{NHC}-$, $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{CH}_2-$, $-\text{NHCCH}_2-$,

$-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$, $-\text{NHC}-$ eller $\text{OCO}-$, hvor summen af carbonatomer i R^{17} , R^{18} , R^{19} og R^{20} ikke er større end 6, og såfremt både R^{17} og R^{18} eller R^{19} og R^{20} er alkyl, er de methyl eller ethyl.

De nævnte amider er kraftige sødemidler med fordele i forhold til den kendte teknik, de kan fremstilles på forskellig vis under anvendelse af hidtil ukendte amidmellemprodukter, og de kan anvendes i spiselige produkter.

Opfindelsen angår hidtil ukendte L-aspartyl-D-aminosyre-dipeptidamider, med den i krav 1 definerede almene formel I samt fysiologisk acceptable kationiske salte og syreadditionssalte deraf. Disse forbindelser udmærker sig ved deres kraftigt

5 virkende sødende egenskaber. Endvidere angår opfindelsen hidtil ukendte forbindelser til brug som udgangsforbindelser ved fremstilling af de omhandlede amider.

I USA patent nr. 3.492.131 angives visse lavere alkylestere af L-aspartyl-L-phenylalanin at være op til

10 200 gange så søde som sucrose og i det væsentlige uden bitter lugt, der forringede tidligere kunstige sødemidler, såsom saccharin. Disse forbindelser fandtes derefter kun at have begrænset stabilitet i vandige systemer på

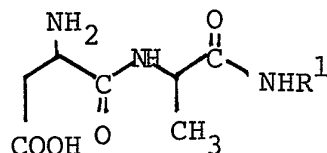
15 grund af diketopiperazindannelse især ved de neutrale til sure pH-betingelser, der er fremherskende i de fleste fødevarer-systemer.

Mazur et al., J. Med. Chem., 16, side 1284 (1973), har beskrevet, at lavere alkylestere af L-aspartyl-D-alanin og visse homologe deraf, især L-aspartyl-D-alanin-isopropylester, har sødeevner, der er op til 125

20 gange sucroses.

Sukehiro et al., Seikatsu Kagaku, 11, side 9-16 (1977); Chem. Abstr., 87, 168407h (1977), har beskrevet

25 visse amider af L-aspartyl-D-alanin med formlen



30 hvori R^1 er methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sekundært butyl, cyclohexyl eller carbonresten af methylesterne af glycin, d-alanin eller l-alanin. De kraftigste forbindelser var de, hvori R^1 er en af de ovennævnte butylgrupper eller cyclohexyl med henholdsvis

35 100-125 og 100 gange sucroses sødhed. Eftersom n-butylamidet fandtes at have 125 gange sucroses sødhed og iso-

butyl- og sekundære butylamider 100 gange sucroses, konkluderedes det, at sødeevnen af disse amider påvirkes i det væsentlige af antallet af carbonatomer i alkylgruppen R^1 , og at strukturel isomeri i alkylgruppen har lille virkning på sødeevnen.

5 Estere af L-aspartyl-D-serin og L-aspartyl-D-threonin har Ariyoshi et al., Bull. Chem. Soc. Japan, 47, side 326 (1974), fundet til at være sødere end de tilsvarende estere af henholdsvis L-aspartyl-D-alanin og L-aspartyl-D-2-aminosmørsyre. Den kraftigste af disse
10 estere, L-aspartyl-D-serin-n-propylester, var 320 gange så sød som en 5% sucrosestandard.

I USA patent nr. 3.971.822 beskrives estere af L-aspartyl-D-alaninol med carboxylsyrer, herunder 2-methylsmør-, cyclopropancarboxyl-, cyclobutancarboxyl- og 2-
15 methylcyclobutancarboxylsyrer. Estrene med cyclopropan- og cyclobutancarboxylsyre var henholdsvis 200 og 220 x sucrose. Esteren med 2-methylcyclobutancarboxylsyre var kun 160 gange sucrose. Der beskrives også tilsvarende L-aspartyl-D-serinolestere, hvoraf den sødeste, esterens med
20 propionsyre, er 160 gange sucrose.

I USA patenterne 3.959.245 og 3.907.766 beskrives henholdsvis L-aspartyl aminomalonsyre-methyl-2-methylcyclohexyldiester og den tilsvarende alkylfenchyldiester. Den første angives at være 6600 gange sucrose, den sidste
25 4200-33000 gange sucrose. I en beslægtet publikation af opfinderne, chem. Pharm. Bull., 24, side 2112 (1976), beskrives en række L-aspartyl aminomalonsyrediester, hvoraf en af estergrupperne er methyl eller ethyl, og den anden er en blandt en række forgrenede alkyl- og cycloalkyl-
30 grupper.

I USA patentskrift nr. 4.411.925 fandtes det, at det ikke blot er amidsubstituentens størrelse, der er kritisk for en høj sødhedsgrad i L-aspartyl-D-alaninamider, men tværtimod er det det nøjagtige rumlige arrangement af amidsubstituenten R, der er kritisk. Visse L-aspartyl-D-alanin-
35 amider, der er forgrenede ved (∞) carbonatomet (det carbonatom, der bærer amidnitrogenatomet), og som igen er

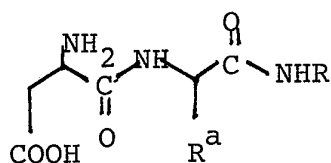
3

forgrenet ved et eller begge (α)- og (β)-carbonatome-
ne, fandtes at have betydelige fordele.

Ved den foreliggende opfindelse tilvejebringes
visse hidtil ukendte L-aspartyl -D-aminosyre-di-
peptidamider, der har en uventet stor sødeevne,
5 er fri for uønskelige lugtegenskaber ved konventio-
nelle anvendelsesniveauer og har overraskende stor
stabilitet både i fast form og i vandige systemer
over det pH-område, der findes i de fleste føde-
varesystemer, endog ved de forhøjede temperaturer,
10 der anvendes ved bagning og sædvanlig fødevarer-
forarbejdning.

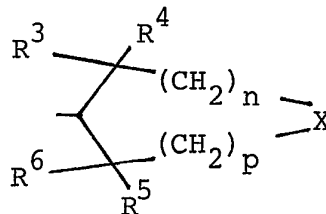
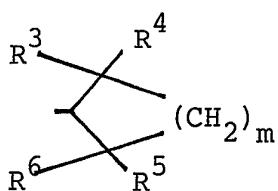
De hidtil ukendte forbindelser ifølge opfind-
elsen er L-aspartyl -D-aminosyredipeptidamider
med formlen

15



--- (I)

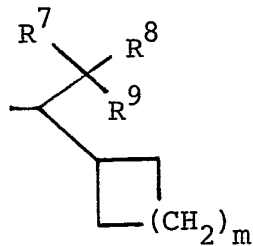
20 samt fysiologiske acceptable kationiske salte og
syreadditionssalte deraf, i hvilken formel R^a er
 CH_2OH eller CH_2OCH_3 , og R er en forgrenet gruppe
valgt blandt fenchyl, diisopropylcarbinyll, d-methyl-
t-butylcarbinyll, d-ethyl-t-butylcarbinyll, di-t-
25 butylcarbinyll, 2-methyl-thio-2,4-dimethylpentan-
3-yl,



30

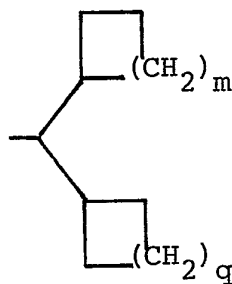
hvor mindst én blandt R^3 , R^4 , R^5 og R^6 er alkyl
med fra ét til fire carbonatomer, og resten er
hydrogen eller alkyl med fra ét til fire carbon-
atomer; summen af carbonatomerne i R^3 , R^4 , R^5 og
35 R^6 ikke er større end 6, og såfremt både R^3 og
 R^4 eller R^5 og R^6 er alkyl, er de methyl eller ethyl;
X er O, S, SO, SO_2 , C = O eller CHO; m er nul,
1, 2, 3 eller 4; og n og p er hver nul, 1, 2
eller 3, hver summen af n + p ikke er større end 3;

5



10 hvor m er som defineret ovenfor, én blandt R^7 , R^8 og R^9 og alkyl med fra ét til fire carbonatomer, og resten er hydrogen eller alkyl med fra ét til fire carbonatomer, og summen af carbonatomerne i R^7 , R^8 og R^9 ikke er større end seks;

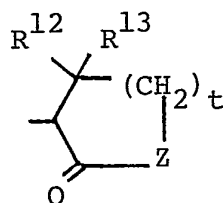
15



20

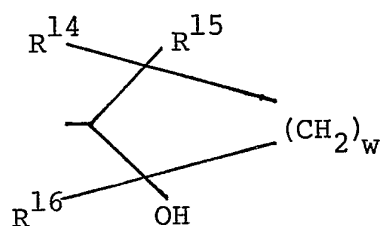
hvor m har den ovenfor anførte betydning, og q er 0, 1, 2, 3 eller 4;

25



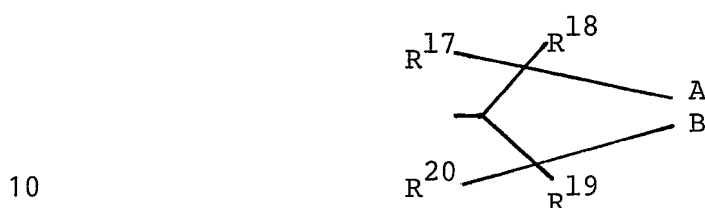
30 hvor hver af R^{12} og R^{13} er methyl eller ethyl, eller R^{12} er hydrogen, og R^{13} er alkyl med fra ét til fire carbonatomer, Z er O eller NH, og t er 1 eller 2;

35



5

5 hvor w er 0, 1, 2, 3 eller 4, R^{14} og R^{16} hver er alkyl med fra ét til fire carbonatomer, R^{15} er hydrogen, OH eller alkyl med fra ét til to carbonatomer, hvor summen af carbonatomerne i R^{14} , R^{15} og R^{16} ikke er større end seks, og såfremt både R^{14} og R^{15} er alkyl, er de methyl eller ethyl, og



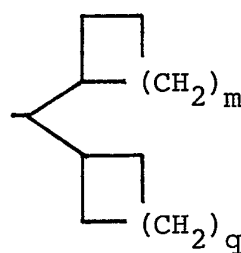
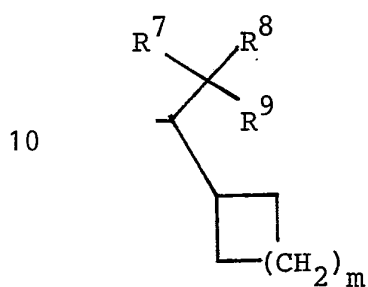
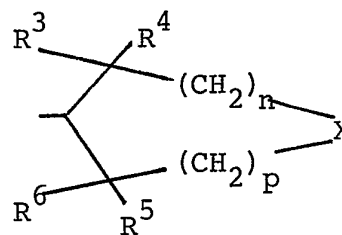
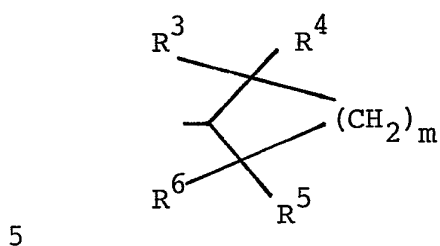
15 hvor R^{17} og R^{19} er alkyl med fra ét til fire carbonatomer, R^{18} og R^{20} er hydrogen eller alkyl med fra ét til to carbonatomer, og når de tages enkeltvis, A er OH, og B er hydrogen, OH eller methyl, og såfremt de tages sammen, A og B er $-\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, $-\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}\text{C}-$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{CH}_2-$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}\text{CCH}_2-$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}\text{C}-$ eller $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{O}-$, hvor summen af carbonatomerne i R^{17} , R^{18} , R^{19} og R^{20} ikke er større end seks, og såfremt både R^{17} og R^{18} eller R^{19} og R^{20} er alkyl, er de methyl eller ethyl.

25 En særligt foretrukken gruppe L-aspartyl-D-aminosyreamider med formlen (I) er de, hvori R er en acyklisk gruppe valgt fra den gruppe, der består af diisopropylcarbinyll, d-methyl-t-butylcarbinyll og di-t-butylcarbinyll.

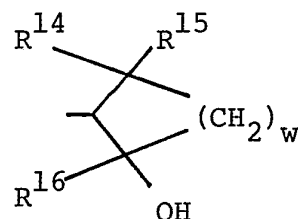
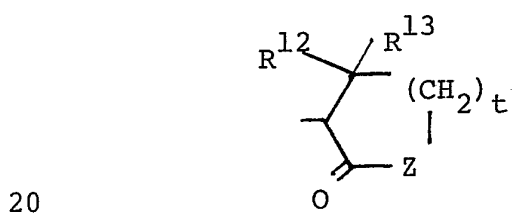
30 En anden særligt foretrukken gruppe L-aspartyl-D-aminosyreamider med formlen (I) er de, hvori R er en gruppe valgt fra den gruppe bestående af

35

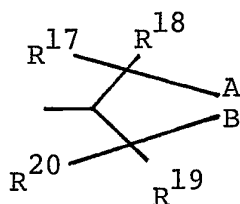
6



15



25



30 hvori R^3 - R^9 , R^{12} - R^{20} , A, B, X, Z, m, n, p, q, t og w er defineret som ovenfor, og særligt foretrukne er de forbindelser med formelen (I), hvori R har en af de første fire værdier i gruppen umiddelbart ovenfor.

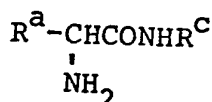
Særligt foretrukne amider med formelen (I) er L-aspartoyl-D-serinamiderne, dvs. de, hvori R^a er CH_2OH .

35

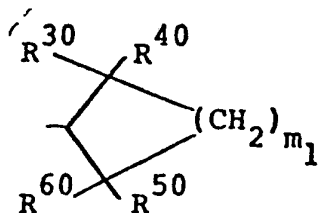
Ved fysiologisk acceptable kationiske salte af forbindelserne ifølge opfindelsen menes de salte, der dannes ved neutralisering af den frie carboxsylsyregruppe i forbindelserne med formlen I med baser af fysiologisk acceptable metaller, ammoniak og aminer. Eksempler på sådanne metaller er natrium, kalium, calcium og magnesium. Eksempler på sådanne aminer er N-methylglucamin og ethanolamin.

Med udtrykket fysiologisk acceptable syreadditionssalte menes de salte, der dannes mellem den frie amino-gruppe i forbindelsen med formlen I og en fysiologisk acceptabel syre. Eksempler på sådanne syrer er eddike-, benzoehydrogenbromid-, salt-, citron-, fumar-, glucon-, mælke-, malein-, æble-, salpeter-, fosfor-, saccharin-, succin- og vinsyre.

Opfindelsen tilvejebringer endvidere hidtil ukendte D-aminosyreamidforbindelser til brug som udgangsforbindelser ved fremstilling af forbindelser med formlen I og ejendommelig ved, at de har den almene formel



hvor R^a er CH_2OH eller CH_2OCH_3 , og R^c er en gruppe valgt blandt fenchyl, diisopropylcarbinyll, d-methyl-t-butylcarbinyll, d-ethyl-t-butylcarbinyll, di-t-butylcarbinyll, cyclopropyl-t-butylcarbinyll, cyclopentyl-t-butylcarbinyll, dicyclopropylcarbinyll,



hvor m_1 er 1, 2 eller 3, og såfremt m_1 er 1: R^{30} , R^{40} , R^{50} og R^{60} hver er methyl,

8

såfremt m_1 er 2: R^{30} er methyl, ethyl eller isopropyl,
og R^{40} , R^{50} og R^{60} hver er hydrogen, eller

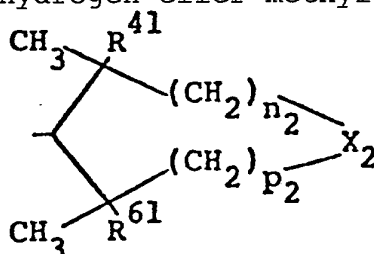
R^{30} og R^{50} hver er methyl, og R^{40} og
 R^{60} hver er hydrogen, og

såfremt m_1 er 3:

5 (a) R^{30} er isopropyl eller t-butyl, og R^{40} ,
 R^{50} og R^{60} hver er hydrogen,

(b) R^{30} er ethyl, R^{50} er methyl, og R^{40} og
 R^{60} hver er hydrogen, eller

10 (c) R^{30} og R^{40} hver er methyl, og R^{50} og
 R^{60} hver er hydrogen eller methyl, og



15 hvori n_2 og p_2 hver er 0, R^{41} og R^{61} hver er methyl,
og X_2 er S, SO_2 , C=O eller CHOH, eller

n_2 er 0, og p_2 er 1 R^{41} og R^{61} hver er methyl,
og X_2 er 0, S eller SO_2 , eller

20 n_2 er 1, og p_2 er 1, R^{41} og R^{61} hver er hydrogen,
og X_2 er S eller SO_2 .

Suffixet "carbinyl" anvendes her til at angive
delen -CH-. Således er f.eks. diisopropylcarbinyl-grup-
pen $(i-C_3H_7)_2-CH-$ og dicyclopropylcarbinyl-amin er

25 $(\Delta)_2CHNH_2$.

Omhandlede dipeptidamider fremstilles bekvemt ved
fremgangsmåder, der er egnede til kobling af aminosyrer.
En foretrukken fremgangsmåde til fremstilling af dipep-
tidamiderne med formlen I er skitseret nedenfor.

30

35

foretrukne carboxylaktiverede derivater er chloridet, bromidet, anhydridet eller det blandede anhydrid. Særligt foretrukne på grund af effektiviteten er de blandede anhydrider af de ovennævnte dobbeltbeskyttede L-asparaginsyrer med estere af chlorcarbonsyre, især de alkylestere, hvori den nævnte alkyldel har fra et til fire carbonatomer. De mest foretrukne blandede anhydrider er på grund af omkostninger, de der fremstilles ud fra methyl- og ethylestrene af chlorcarbonsyre.

Ved en foretrukken fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med formlen I omsættes (β)-benzyl-N-benzyloxycarbonyl-L-asparaginsyre med ethylchlorcarbonat til dannelsen af det tilsvarende blandede anhydrid med fremgangsmåder, der er kendte. I et separat kar opdannes D-aminosyren, $R^aCH(NH_2)COOH$, der er opnået fra kommercielle kilder eller ved isolering fra den racemiske aminosyre ved kendte metoder [se f.eks. Yamada et al., J. Org. Chem., 38, 4408 (1973)], til trimethylsilyl-esteren ved at bringe aminosyren i kontakt med en ækvimolær mængde trimethylsilylchlorid i nærværelse af et reaktionsinert organisk opløsningsmiddel; i det tilfælde hvor R^a er CH_2OH anvendes almindeligvis to molære ækvivalenter silyleringsmiddel. Egnede opløsningsmidler til dette formål er f.eks. pyridin, dimethylformamid eller dimethylacetamid, særligt foretrukken er dimethylformamid.

Ved en typisk reaktion efter denne metode sættes D-aminosyren, f.eks. D-O-methylserin, opløst i dimethylformamid og en ækvimolær mængde trimethylchlorsilan til ved stuetemperatur. I en særskilt kolbe opløses β -benzyl-N-benzyloxycarbonyl-L-asparaginsyre og et molært overskud af et syrebindende middel, fortrinsvis triethylamin, i en blanding af dimethylformamid og tetrahydrofuran, og der tilsættes en ækvimolær mængde ethylchlorcarbonat ved stuetemperatur eller derunder, fortrinsvis ved ca. -25 til $25^\circ C$ og især ved ca. -10 til $0^\circ C$ til dannelsen af det blandede anhydrid. Hertil sættes opløsningen af f.eks. D-O-methylserin-trimethylsilylester,

fortrinsvis ved en temperatur indenfor samme område. Reaktionen er i almindelighed færdig indenfor én til to timer, hvorefter reaktionsblandingen hældes i vand eller vandig syre, f.eks. saltsyre, og produktet med formlen II ekstraheres med et opløsningsmiddel, der ikke er
5 blandbart med vand, typisk chloroform, methylenchlorid eller ethylether og isoleres ved standardmetoder. Det dobbeltblokerede dipeptid (II) har i almindelighed en tilstrækkelig renhed til, at det kan anvendes i det næste trin, men kan om ønsket renses yderligere f.eks.
10 ved søjlechromatografi.

I det andet trin ved denne fremgangsmåde omsættes det dobbeltblokerede dipeptid II med en ækvimolær mængde primær amin med formlen RNH_2 til opnåelse af det tilsvarende dobbeltblokerede dipeptidamid-mellemprodukt
15 med formlen III, hvori R^a , R, R^{10} og Q er som defineret tidligere. Som ved det første trin kan carboxylsyreformen af reaktanten II bruges med succes under anvendelse af kondenseringsmidler f.eks. dicyclohexylcarbodiimid til opnåelse af mellemprodukter med formlen III. Det foretrækkes imidlertid at omdanne forbindelsen med formlen II til et carboxylaktiveret derivat f.eks. chloridet, bromidet eller det blandede anhydrid, idet det sidstnævnte foretrækkes. Ved anvendelse af den særligt foretrukne forbindelse med formlen II, hvori R^{10} er benzyl og Q er benzyloxycarbonyl, fremstilles der således det blandede anhydrid. Som ovenfor er de foretrukne anhydrider de, der opnås udfra estere af chlorcarbonsyre, og methyl- eller ethylestere deraf er særligt foretrukne. De
30 blandede anhydrider af forbindelse II fremstilles under anvendelse af reaktanter og betingelser som beskrevet ovenfor for det første trin i dette skema. I en typisk omsætning kombineres forbindelsen med formlen II og triethylamin i ca. ækvimolære mængder i et reaktionsinert organisk opløsningsmiddel f.eks. tetrahydrofuran, blandingen afkøles til ca. -10°C , og der tilsættes ethylchlorcarbonat til opnåelse af det blandede anhydrid. Herefter sættes derefter en ækvimolær mængde amin med

formlen RNH_2 eller en opløsning deraf, f.eks. i det samme reaktionsinerte opløsningsmiddel og ved en temperatur i området fra ca. -50 til 25°C , og fortrinsvis ved fra -35 til -5°C . Efter at tilsætningen af aminen er afsluttet tillades reaktionsblandingen at varme op til ca.

5 stuetemperatur og holdes ved denne temperatur, indtil omsætningen i det væsentlige er fuldstændig, i almindelighed fra ca. 1 til 20 timer. Det ønskede mellemprodukt med formel III isoleres derefter og renses om ønsket med de samme metoder, der er beskrevet ovenfor for forbindelse II.

I det afsluttende trin ved denne fremgangsmåde fjernes den carboxylbeskyttende gruppe R^{10} og den amino-beskyttende gruppe Q til opnåelse af de ønskede dipeptidamider med formel I.

15 Den metode, der vælges til fjernelse af de beskyttende grupper fra dipeptidamidet med formel III vil variere efter mange forskellige faktorer, der vil være indlysende for fagmænd. To væsentlige faktorer til en sådan udvælgelse er arten af de beskyttende grupper R^{10} og Q og arten af amid-

20 substituenten R. F.eks. såfremt henholdsvis R^{10} og Q er de særligt foretrukne grupper benzyl og benzyloxycarbonyl og R ikke indeholder svovl, er en foretrukken fremgangsmåde til fjernelse af de nævnte beskyttende grupper i almindelighed ved hydrogenolyse. Såfremt imidlertid

25 R^{10} er benzyl eller alkyl som defineret ovenfor og Q er tert-butyloxycarbonyl og R har en af de ovennævnte værdier, foretrækkes det i almindelighed af fjerne de beskyttende grupper ved hydrolyse. En kombination af hydrolyse og hydrogenolyse foretrækkes i de tilfælde, hvor

30 R^{10} er alkyl, Q er benzyloxycarbonyl og R ikke indeholder svovl.

Såfremt hydrogenolyse vælges til fjernelse af beskyttende grupper fra mellemproduktet med formel III, foretrækkes det at udføre reaktionen i nærværelse af en

35 katalytisk mængde ædelmetalkatalysator, idet palladium især foretrækkes, og i nærværelse af et reaktionsinert opløsningsmiddel. Eksempler på sådanne opløsningsmidler

inkluderer de lavere alkanoler såsom methanol, ethanol, isopropanol og n-butanol, ethere såsom tetrahydrofuran, ethylether, 1,2 dimethoxyethane og diethylenglycol-dimethylether, estere såsom ethylacetat, methylpropionat og dimethylsuccinat, samt dimethylformamid. Ud fra økonomi og effektivitet er særligt foretrukne opløsningsmidler methanol og ethanol. Skønt hydrogenolysen kan udføres med succes ved højere tryk og temperaturer, foretrækkes det ud fra økonomi og bekvemmelighed at anvende tryk på fra 1-10 atmosfære og stuetemperatur. Ved den foretrukne temperatur og tryk er omsætningen i almindelighed afsluttet på fra ca. 30 min. til ca. 6 timer, hvorefter katalysatoren fjernes typisk ved filtrering, opløsningsmidlet afdampes og det resulterende produkt renses om ønsket ved standardmetoder f.eks. ved omkrystallisation eller søjlechromatografi.

Når hydrolyse vælges til fjernelse af en eller begge de beskyttende grupper R^{10} og Q, kan der med en vis succes anvendes en vilkårlig af de velkendte metoder til alkalisk eller sur hydrolyse af estere og lignende. Såfremt der skal fjernes blokerende grupper R^{10} ved hydrolyse, foretrækkes imidlertid alkalisk hydrolyse, og særligt foretrukne betingelser er anvendelse af mindst én ækvivalent mængde stærk base f.eks. natriumhydroxid eller kaliumhydroxid i nærværelse af vand og en lavere alkanol, især methanol eller ethanol, ved eller omkring stuetemperatur. Under disse foretrukne betingelser er hydrolytisk fjernelse af R^{10} -gruppen i almindelighed afsluttet på nogle få timer eller mindre.

Såfremt den aminobeskyttende gruppe Q er tert-butylloxycarbonyl, foretrækkes det at anvende syrehydrolyse til dens fjernelse. Særligt foretrukken er fortyndet vandig saltsyre i nærværelse af methanol eller ethanol og opvarmning af blandingen under tilbagesvaling. Under disse betingelser er hydrolyse i almindelighed afsluttet på nogle få timer eller mindre.

Isolering af produkterne med formlen I efter fjernelse af beskyttende grupper ved en vilkårlig af de

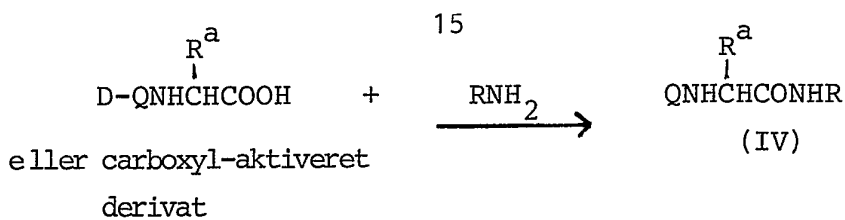
ovennævnte hydrolysemetoder anvender standardprocedurer, der er velkendte indenfor teknikken. F.eks. inddampes reaktionsblandingen efter syrehydrolyse for at fjerne opløsningsmiddel, den vandige rest vaskes med et ikke-polarlært opløsningsmiddel, der ikke er blandbart med vand, 5 f.eks. ethylether eller chloroform, hvorefter det vandige lag gøres alkalisk, og produktet ekstraheres med et opløsningsmiddel, der ikke er blandbart med vand, såsom f.eks. ethylacetat, og produktet opnås ved afdampning af opløsningsmidlet. Om ønsket kan produktet renses yderligere 10 f.eks. ved omkrystallisation eller søjlechromatografi. Såfremt alkalisk hydrolyse til fjernelse af en beskyttende gruppe R^{10} er efterfulgt af hydrogenolyse for at fjerne den aminobeskyttende gruppe Q, neutraliseres reaktionsblandingen fra den alkaliske hydrolyse fortrinsvis ved tilsætning af syre f.eks. saltsyre, og den 15 neutraliserede reaktionsblanding underkastes hydrogenolyse som beskrevet ovenfor.

En anden foretrukken fremgangsmåde til fremstilling af de omhandlede forbindelser med formel I er vist 20 nedenfor.

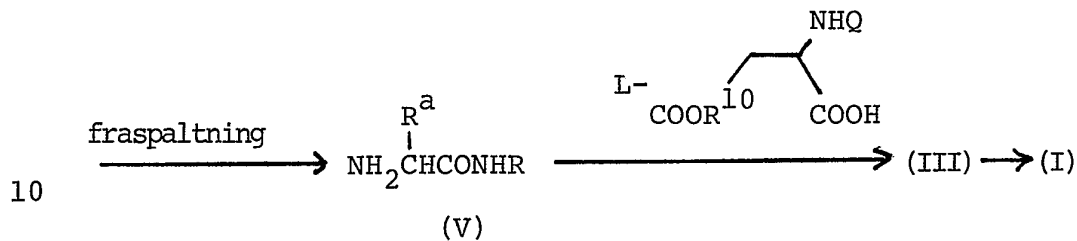
25

30

35



5



hvori R^a , R , R^{10} og Q er som defineret ovenfor.

Den aminobeskyttede D-aminosyre eller dens carboxylaktiverede derivat omsættes med en ækvimolær mængde amin RNH_2 under anvendelse af fremgangsmåder og betingelser som beskrevet ovenfor til fremstilling af mellemprodukterne II og III til opnåelse af et aminobeskyttet D-aminosyreamid med formlen IV. Den beskyttende gruppe Q fjernes ved hydrogenolyse eller hydrolyse som beskrevet ovenfor, og det resulterende frie aminoamid V kondenseres med et dobbeltblokeret L-asparaginsyrederivat eller et carboxylaktiveret derivat deraf, som beskrevet ovenfor for fremstilling af mellemprodukter med formlen II, til opnåelse af det diblokerede dipeptidamid med formlen III, hvorfra det ønskede dipeptidamid med formlen I opnås som beskrevet tidligere.

Ved en modifikation af denne fremgangsmåde kan et mellemprodukt med formlen IV, hvori R indeholder en cyklisk eller acyklisk sulfid (-S-), oxideres til det tilsvarende sulfoxid eller sulfon inden dets omdannelse til mellemproduktet V og efterfølgende omsætninger, som beskrevet ovenfor, til opnåelse af forbindelser med formlen I, hvori R er et sulfoxid eller et sulfon.

Ved en tredje foretrukken fremgangsmåde til fremstilling af de omhandlede forbindelser omsættes D-aminosyreamidet med formlen V, der beskrives ovenfor, med L-asparaginsyre-N-thiocarboxyanhydrid til direkte opnåelse

se af forbindelserne med formlen I. Under udførelse af denne fremgangsmåde bringes mellemproduktet V i et passende opløsningsmiddel i kontakt med en ækvimolær mængde L-asparaginsyre-N-thiocarboxyanhydrid ved et mildt alkalisk pH ved temperaturer på fra ca. -25 til 10°C til opnåelse af forbindelsen med formlen I. Det alkaliske pH til denne omsætning opnås ved hjælp af en stærk base f.eks. natriumhydroxid eller kaliumcarbonat. Passende opløsningsmidler til denne omsætning er de, der opløser i det mindste en del af reaktanterne under de anvendte reaktionsbetingelser uden at reagere med nogen af reaktanterne i kendelig grad, og som gør det muligt, at de produkter, der dannes ved reaktionen, kan isoleres med relativ lethed. Eksempler på sådanne opløsningsmidler til denne omsætning er vand, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethan, diethylenglycol -dimethylether, dimethylsulfoxid, dimethylformamid samt kombinationer deraf; foretrukne opløsningsmidler er vand samt dettes blandinger med tetrahydrofuran. Et foretrukket alkalisk pH-område til denne omsætning er fra ca. 8 til 10, og især foretrækkes et pH på ca. 9. En særlig foretrukken temperatur er i området fra ca. -10 til 0°C.

Under de ovennævnte foretrukne betingelser er omsætningen i almindelighed afsluttet på 1 til 2 timer. Produktet med formlen I isoleres derefter med standardmetoder f.eks. justeres reaktionsblandingsens pH til produktets isoelektriske pH i almindelighed ca. pH 5,0 til 5,6 for at udfælde produktet med formlen I, størstedelen af opløsningsmidlet fjernes ved afdampning eller filtrering, og råmaterialet opslemmes med et organisk opløsningsmiddel f.eks. methanol, ethanol, ethylether, ethylacetat eller blandinger deraf. Produktet med formlen I isoleres derefter ved filtrering. Det kan om ønsket renses yderligere ved f.eks. omkrystallisation eller søjlechromatografi.

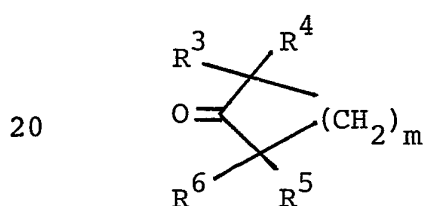
De omhandlede forbindelsers sødeevne bestemtes ved sammenligning af deres smagssødme med sucrose. Vandige opløsninger af forbindelsen med formlen I fortyndet til

et passende koncentrationsområde sammenlignedes med en sucrosestandard af et ekspertsmagspanel. Sammenligninger udførtes i almindelighed med vandige sucroseopløsninger på 7-9%, dvs. 7-9 g pr. 100 ml. Højere sucrosekoncentrationer har en særlig følelse i munden, der kan påvirke resultaterne, og lavere sucrosekoncentrationer er ikke repræsentative for normale anvendelsessituationer. Hvis f.eks. en 0,014% opløsning af forbindelsen med formlen I bedømmes at være lige så sød som en 7% sucroseopløsning, er den forbindelses sødeevne $7/0,014 = 500 \times$ sucrose. Alle de sødeevneværdier, der er anført heri for forbindelserne ifølge opfindelsen, bestemtes ved denne metode. Ved tærskelkoncentrationer (dvs. den laveste koncentration, hvorved sødme først bemærkes, hvilket for sucrose almindeligvis er ved koncentrationer i området fra 2-3%) er sødeevnen af et sødemiddel såsom de omhandlede forbindelser i almindelighed dobbelt så stor som den, der observeres ved sammenligning af dets smagssødme med 7-9% opløsninger af sucrose.

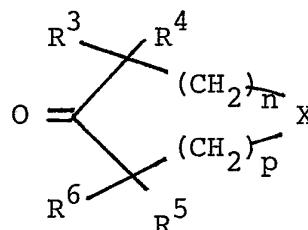
De fornødne aminer med formlen RNH_2 , hvori R er defineret som tidligere, er enten kommercielt tilgængelige eller kan opnås ud fra let tilgængelige prækursorer. F.eks. kan 2-alkylcyclohexylaminerne og 2,6-dialkylcyclohexylaminerne opnås ved katalytisk hydrogenring af de tilsvarende alkylsubstituerede aniliner. Mange af aminerne opnås ved reduktiv aminering af den tilsvarende keton under anvendelse af et antal betingelser, der er kendte indenfor teknikken. F.eks. kan der anvendes reduktiv aminering med den velkendte Leuckhart reaktion under anvendelse af myresyre og formamid som reduktionsmidler, se f.eks. oversigten i "Organic Reactions", Wiley and Sons, New York, bind 5, side 301, 1949. Alternativt kan den pågældende keton amineres reduktivt under anvendelse af natriumcyanborhydrid og ammoniumacetat, se f.eks. J. Amer. Chem. Soc., 93, 2897 (1971), eller ved hjælp af ethanolisk ammoniak i nærværelse af en hydrogeneringskatalysator såsom Raneynikkel, platin eller palladium, se f.eks. "Organic Reactions", bind 4,

side 174 (1948). Mange af aminerne med formlen RNH_2 opnås ud fra de tilsvarende ketoner ved dannelse af en oxim som mellemprodukt, der dannes ved at omsætte ketonen med hydroxylamin eller dennes salte under betingelser, der er velkendte indenfor teknikken. Oximmellemproduktet reduceres derefter ved katalytisk hydrogenering eller ved hjælp af natrium i nærværelse af en lavere alkanol ved hævede temperaturer. En særlig foretrukken fremgangsmåde, der er særligt anvendelig til reduktion af oximer af svovlholdige ketoner, anvender reduktion af oximen i ethanol og et molært overskud af natrium ved blandingens tilbagesvalingstemperatur.

De nødvendige ketonprækursorer for aminerne RNH_2 er enten kommercielt tilgængelige, kendte indenfor teknikken eller fremstilles ved kendte metoder. F.eks. kan ketoner med formlerne VI og VII



VI

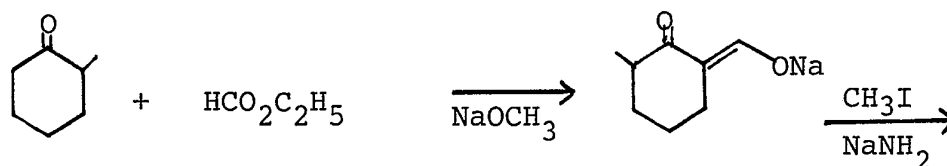


VII

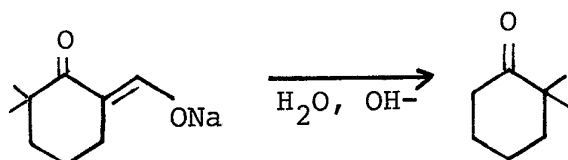
hvor R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X , m , n og p er som defineret ovenfor, bortset fra de med formlen VII, hvor X er $\text{C}=\text{O}$, opnås ved alkylering af de tilsvarende forbindelser, hvor R^3 , R^4 , R^5 og R^6 hver er hydrogen til opnåelse af forbindelser med de ovennævnte formler, hvor fra én til samtlige blandt R^3 , R^4 , R^5 , R^6 er alkyl som defineret ovenfor. Alkyleringen udføres f.eks. under anvendelse af alkyleringsmidler såsom det pågældende alkylhalogenid eller alkylsulfat under neutrale eller alkaliske betingelser, der opnås med stærke baser f.eks. natriumhydrid eller natriumamid. Under anvendelse af den samme metode kan forbindelser med formlerne VI og VII, hvor kun 1, 2 eller 3 af substituenterne, der ligger (α) til ketogruppen, er alkyl, omdannes til forbindelser med den samme formel, hvor fra to til fire blandt R^3 , R^4 ,

R^5 , R^6 er alkyl. Geminale dialkylforbindelserne med formlerne VI og VII, hvori enten R^3 og R^4 eller R^5 og R^6 er alkyl, kan opnås ud fra de passende monoalkylforbindelser ved at blokere den ikke substituerede α -stilling inden alkylering og derefter fjerne den blokerende gruppe. F.eks. kan 2,2-dimethylcyclohexanon opnås med kondensation af 2-methylcyclohexanon med ethylformat i nærværelse af natriummethoxid, og det resulterende mellemprodukt kan alkyleres som skitseret nedenfor.

10



15



Ketoner med formlerne VI eller VII, hvori den ene eller både R^3 og R^5 er propyl eller butyl, kan opnås ved kondensation af den tilsvarende (α)-usubstituerede forbindelse med det pågældende aldehyd eller keton under alkaliske betingelser til et α - eller α, α' -alkylidenketonmellemprodukt, der derefter kan hydrogeneres til opnåelse af den ønskede keton.

25

De nødvendige cyclobutanoner opnås ved fremgangsmåder, der er beskrevet af Conia et al., Bull. Soc. chim. France, 726 (1963) og Conia, Ind. chim. Belge, 31, 981 (1966).

30

En alternativ fremgangsmåde til fremstilling af ketonerne med formlerne VI og VII indebærer en ringslutning af en acyklisk prækursor. F.eks. ved hjælp den velkendte Dieckmann ringslutning af dicarboxylatestere og efterfølgende hydrolyse og decarboxylering, se f.eks.

35

"Modern Synthetic Reactions", W.A.Benjamin, Menlo Park, Californien, 1972, side 740. De fremstillede α -ketoester, især de hvor der ikke nogen anden α -substituent, kan også om ønsket alkyleres inden hydrolyse og decarboxyle-

ring. Denne omsætning kan også anvendes til at give ketoner VI og VII, der er usubstituerede ved de carbonatomer, der ligger op til carbonylgruppen, der kan alkyleres som beskrevet ovenfor.

5 Til fremstilling af diketoner med formlen VII, hvori X er C=O, omdannes ketogruppen i en acyklisk keto-dicarboxylatester-prækursor til en ketal eller thioketal, f.eks. dimethylketal, diethylthioketal, ethylendioxyketal eller ethylendithioketal inden Dieckmann-ringslut-

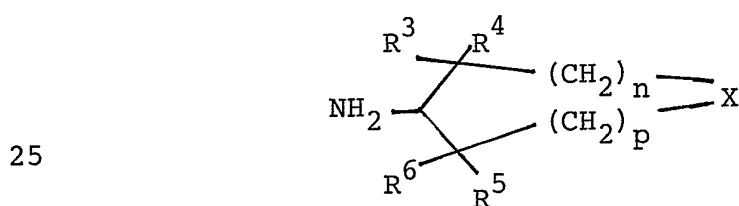
10 ning. Estergruppehydrolyse og decarboxylering giver en ketoketal, der kan omdannes til den tilsvarende aminoketal ved fremgangsmåder, der er beskrevet ovenfor, efterfulgt af hydrolyse af ketalgruppen ved fremgangsmå-

15 rende aminoketon kan om ønsket hydrogeneres til den tilsvarende hydroxyamin (X = CHOH) ved kendte metoder, f. eks. ved reduktion med natriumborhydrid.

2,2,4,4-tetraalkyl-3-hydroxycyclobutylaminer fremstilles ud fra de tilsvarende 1,3-dioner ved den frem-

20 gangsmåde, der er beskrevet i US-patent nr. 3.125.569.

Aminerne med formlen



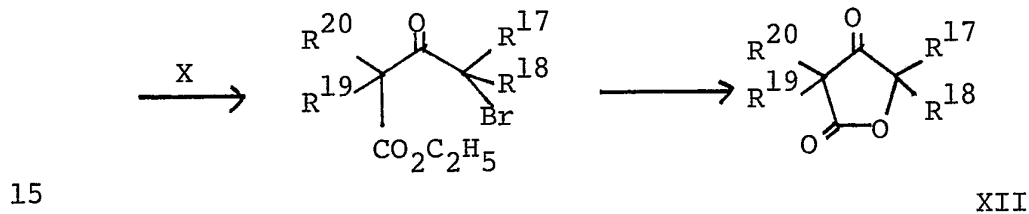
hvori X er CHOH og R^3-R^6 , n og p er som defineret ovenfor, eller N-beskyttede derivater deraf, f.eks. N-benzyl-

30 oxycarbonyl-derivater, kan oxideres f.eks. med chromtrioxid til de tilsvarende forbindelser, hvori X er C=O. Alternativt kan hydroxyaminen først omsættes med f.eks. et carboxylaktiveret derivat af en N-beskyttet D-O-methylserin, og det resulterende mellemprodukt med form-

35 len IV, hvori R er den nævnte hydroxyholdige gruppe, oxideres f.eks. med chromtrioxid til opnåelse af den tilsvarende keton. Den resulterende keton med formlen IV omdannes derefter til det ønskede produkt med formlen I,

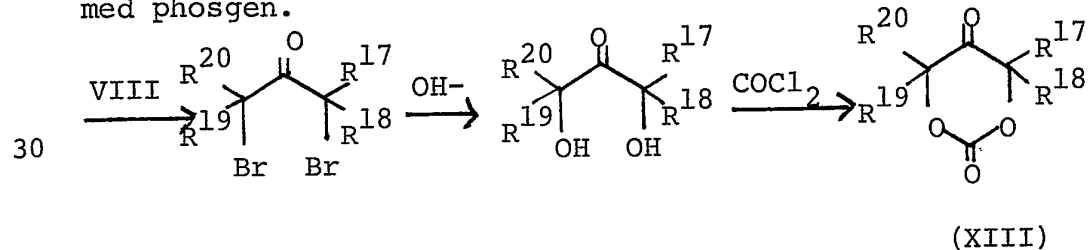
Den passende substituerede aceteddikesyreester X kondenseres med formaldehyd f.eks. under alkaliske betingelser, og det resulterende hydroxymethylerede mellemprodukt XI ringsluttet f.eks. med opvarmning i nærværelse af en mild syre eller base under fjernelse af ethanol under dets dannelse.

Brominering af aceteddikkesyreestre med formlen X og efterfølgende behandling af produktet med f.eks. natriumhydroxid giver ketoner med formlen XII, der omdannes til den tilsvarende amin som beskrevet ovenfor.



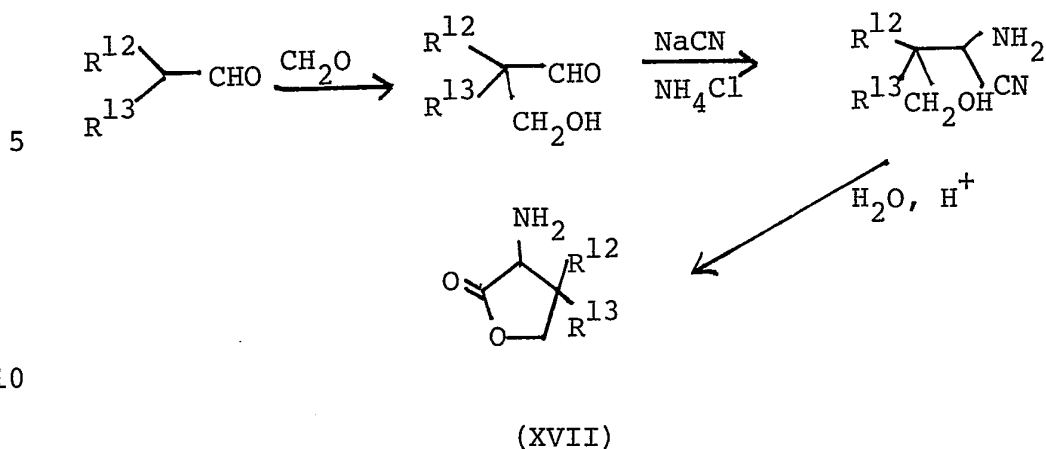
Alternativt kan ketolactonerne XII fremstilles ved den fremgangsmåde, der er beskrevet i Zeit. Chemie, 13, 11 (1973); Chem. Abstr., 78, 135596e (1973) ved omsætning af den passende cyclobutan-1,3-dion med hydrogenperoxid.

Dibromderivatet af VIII, der er beskrevet ovenfor, kan også behandles med alkalihydroxider f.eks. natriumhydroxid under milde betingelser til dannelse af den tilsvarende 1,3-dihydroxyketon, der omdannes til den tilsvarende 1,3-dioxan-2,5-dion med formlen XIII ved omsætning med fosgen.



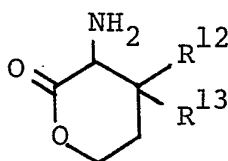
5-oximinomellemproduktet af XIII giver ved behandling med natrium i ethanol, som beskrevet ovenfor, den tilsvarende 5-amino forbindelse.

Behandling af et monobromderivat af ketoner med formlen VIII med f.eks. ethylmalonat og efterfølgende



Anvendelse af ethylenoxid i stedet for formaldehyd i det første trin i det ovennævnte reaktionsskema giver de tilsvarende 3-amino-2-pyroner.

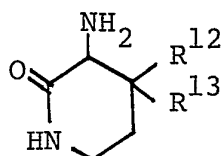
15



20

Lactamer svarende til de ovennævnte lactonmellemprodukter eller de med formlerne IX, XII, XV eller XVII opnås ved omsætning af den pågældende lacton med ammoniak; f.eks. bringes den ovennævnte lacton i kontakt med et overskud af vandfri ammoniak i ethanol, og blandingen henstilles under omrøring natten over ved stuetemperatur til opnåelse af forbindelser med formlen

25

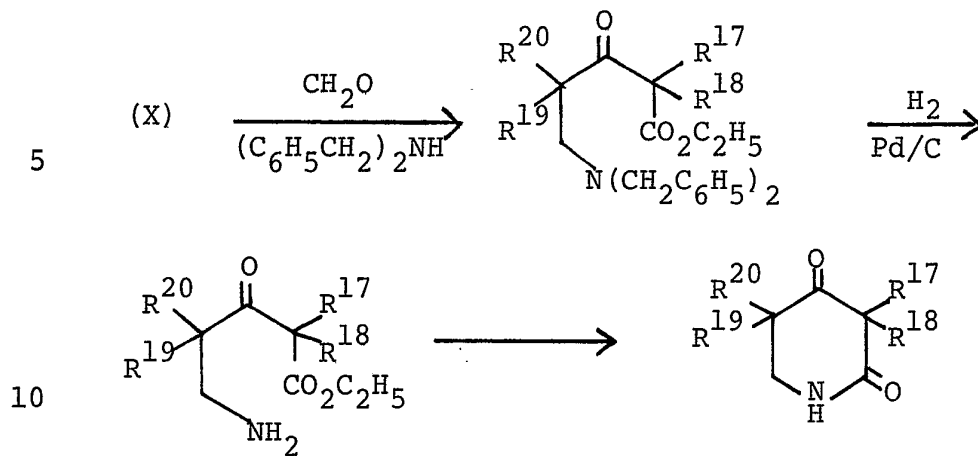


30

Alternativt opnås visse lactammellemprodukter efter det følgende reaktionsskema

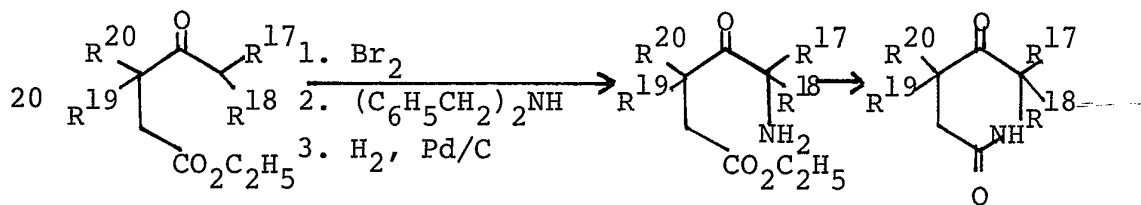
35

25.

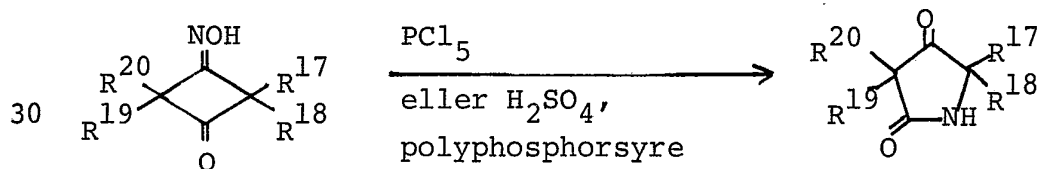


De resulterende ketoner omdannes derefter til de nødvendige aminer ved fremgangsmåder, der er beskrevet 15 ovenfor.

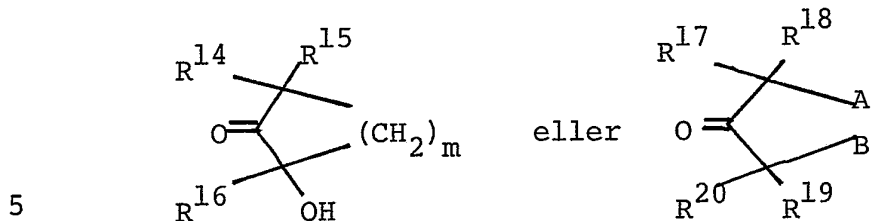
De isomere ketolactamer opnås ved det følgende reaktionsskema:



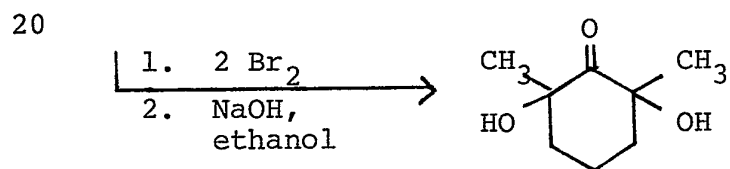
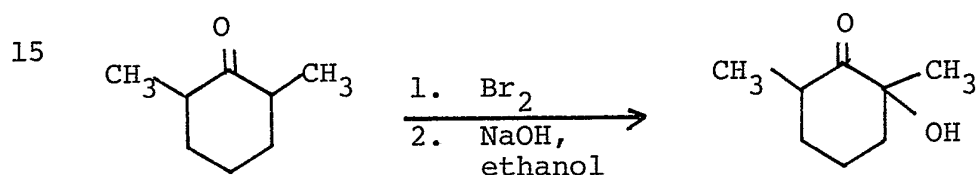
25 De tilsvarende 5-ledede lactamer opnås også ved fremgangsmåder, der er beskrevet i US-patent 3.125.569:



35 Cykliske eller åbenkædede α -hydroxyketoner eller α, α' -dihydroxyketoner med formlerne



hvor R^{14} - R^{20} , m , A og B er defineret som tidligere, fremstilles ved brominering med et eller to mol brom og behandling af brom- eller dibrommellemproduktet med en hydroxylholdig base, f.eks. natriumhydroxid eller kaliumhydroxid som beskrevet ovenfor. Reaktionskemaet er f.eks. som følger:

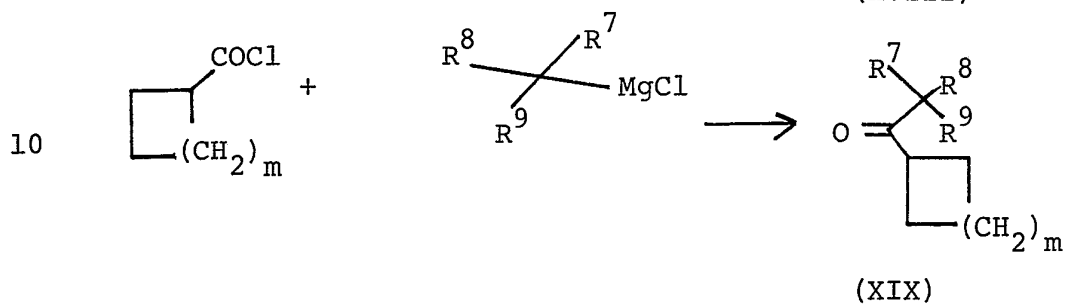
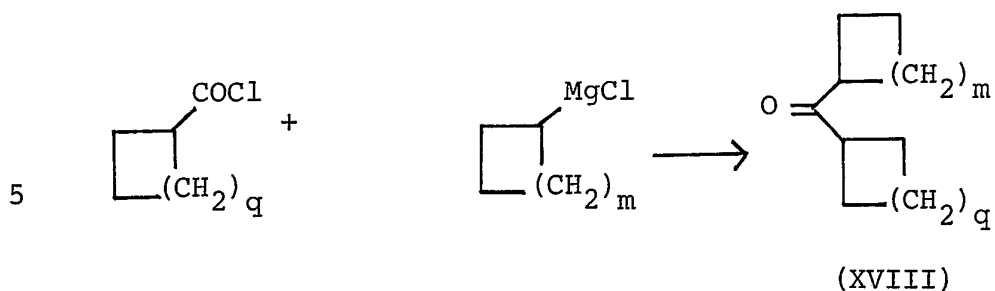


25

Dicycloalkylketoner XVIII og alkylcycloalkylketoner XIX fremstilles ved omsætning af det passende syrehalogenid og Grignard-reagens under anvendelse af betingelser og reagenser, der er velkendte indenfor tekniken f.eks. som vist nedenfor

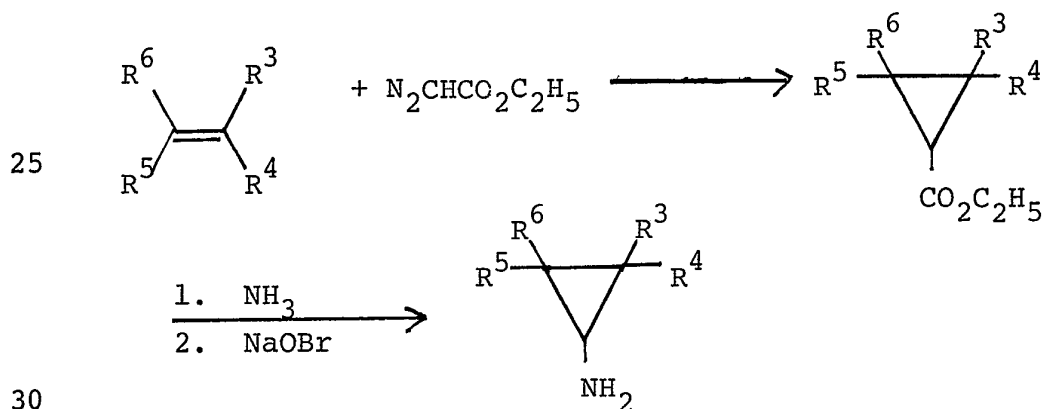
30

35



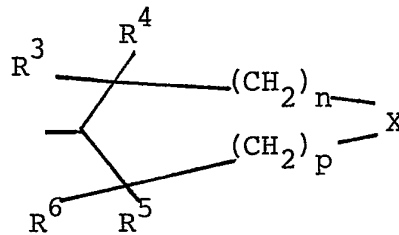
15 Aminer med formelen RNH_2 , hvor R er defineret som tidligere, opnås også ved den velkendte Hofmann-reaktion under omdannelse af det passende carboxamid med alkalimetahypohalogenit. Denne fremgangsmåde er særlig anvendelig til fremstilling af cyclopropylaminer. De tilsvarende cyclopropylamider opnås og omdannes til aminer, f.eks. som vist nedenfor.

20



Det første trin i det ovenstående skema til dannelse af cyclopropylcarboxylsyreesteren er kendt indenfor teknikken, se f.eks. Mescheryakov et al., Chem. Abstr., 54, 24436 (1960).

35 Forbindelserne med formelen I eller mellemproduktamider dertil, hvori R er



5

hvor X er SO eller SO_2 , opnås ud fra de tilsvarende forbindelser, hvori X er S, ved oxidation under anvendelse af reagenser og betingelser, der er kendte til dannelselse af sulfoxider og sulfoner ud fra sulfider. Alternativt kan den passende keton med formlen VII, hvor X er S, eller den amin, der er afledt fra ketonen, som beskrevet ovenfor, oxideres til sulfoxidet eller sulfonen inden kobling til dannelselse af dipeptidamidet med formlen I. Foretrukne reagenser og betingelser for en sådan oxidation af sulfider inkluderer anvendelse af hydrogenperoxid i et opløsningsmiddel f.eks. eddikkesyre eller acetone. Såfremt der anvendes ækvimolære mængder reaktanter, er produktet sulfoxid, der let omdannes til den tilsvarende sulfon med et yderligere mol peroxid. Andre foretrukne oxidationsmidler er kaliumpermanganat, natriummetaperiodat eller chromsyre til fremstilling af sulfonerne og m-chlorperbenzoesyre. Det sidstnævnte reagens er særligt anvendeligt til omdannelse af de ovennævnte thioketoner VII til det tilsvarende sulfoxid under anvendelse af et mol af dette reagens eller sulfonen, såfremt der anvendes to mol af persyren.

Forbindelserne med formlen I og de fysiologisk acceptable salte deraf giver fordele som sødemidler i betragtning af deres høje sødeevne, deres fysiske form og stabilitet. De er i almindelighed krystallinske, ikke hygroskopiske, vandopløselige faste stoffer. De er éntydigt karakteriserede ved, at de har en sød smag uden uønskelige harske eller bitre smagsegenskaber ved almindelige anvendelsesniveauer. De kan anvendes til at give spiselige materialer sødhed. Udtrykket "spiselige materialer", som det anvendes her, angiver alle ikke-toksiske stoffer, der kan konsumeres af mennesker eller andre dyr

35

i fast eller flydende form. Eksempler på sådanne stoffer er: næringsmidler, inklusive fødevarer, tilberedte fødevarer, tyggegummi og læskedrikke, fødevareadditiver, inklusive smagsstoffer og farvestoffer samt smagsforøgere og farmaceutiske præparater.

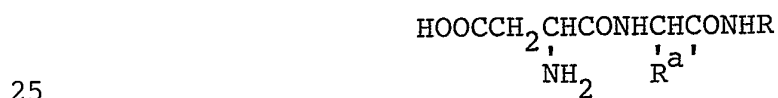
De omhandlede forbindelser kan fremstilles i et antal former, der er velegnede til brug som sødemidler. Typiske former, der kan anvendes, er faste former såsom pulvere, tabletter, granulater og dragéer og flydende former såsom opløsninger, suspensioner, siruper, emulsioner samt andre almindeligt anvendte former, der er særligt egnede til kombination med spiselige materialer. Disse former kan bestå af forbindelserne med formlen I eller deres fysiologisk acceptable salte enten for sig selv eller sammen med ikke toksiske sødemiddelbæremidler, dvs. ikke toksiske stoffer, der anvendes almindeligt sammen med sødemidler. Sådanne passende bæremidler inkluderer væsker såsom vand, ethanol, sorbitol, glycerol, citronsyre, majsolie, jordnøddesolie, soyaolie, sesamolie, propylenglycol, majssirup, ahornsirup og flydende paraffin, og faste stoffer såsom lactose, cellulose, stivelse, dextrin, modificerede stivelsesarter, polysaccharider såsom polydextrose (se f.eks. US-patent nr. 3.766.165 og 3.876.794), calciumfosfat (mono-, di- eller tri-) og calciumsulfat.

Tilsvarende anvendelige og forenelige er kompositioner, der indeholder en forbindelse ifølge opfindelsen kombineret med et kendt sødemiddel såsom f.eks. sucrose, saccharin, cyclamat og L-aspartyl-L-phenylalaninmethylester, der er anvendelige til at søde spiselige materialer. Særligt anvendelig er blandinger af forbindelser med formel I og saccharin eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf, f.eks. natrium-, kalium-, calcium- eller ammoniumsalte af saccharin. I de nævnte blandinger med saccharin reducerer eller maskeer forbindelserne med formlen I fuldstændigt den velkendte uønskede bitre eftersmag af saccharinet.

Særligt anvendelige sødemiddelkompositioner er de,

der indeholder saccharin i blanding med forbindelser med formlen I, der er mindst 400 gange så søde som sucrose, især de, hvori R^a er CH₂OH, og R er dicyclopropylcarbinyl, 2,2,4,4-tetramethylthietan-3-yl eller 2,2,4,4-tetramethyl-1,1-dioxothietan-3-yl. Helt specielt foretrukne er sådanne blandinger af saccharin og L-aspartyl -D-serin-N-(2,2,4,4-tetramethylthietan-3-yl)amid, især sådanne blandinger, der indeholder den sidste forbindelse med formlen I og saccharin i et vægtforhold, der ligger i området fra 1:1 til 1:8. Disse blandinger har ikke blot en behagelig sød smag og er kendeligt uden bitter eftersmag, de er overraskende betydeligt sødere end beregnet ved summering af blandingens enkelte komponenters sødhed. Dvs. de har en synergistisk virkning, idet de er op til 50% sødere end beregnet. I blandinger af saccharin eller dets salte og L-aspartyl -D-serin-N-(2,2,4,4-tetramethylthietan-3-yl)amid i forhold, der ligger uden for det ovennævnte område, reduceres den synergistiske virkning betydeligt.

De omhandlede L-aspartyl -D-aminosyredipeptidamider og de tilsvarende dipeptidamider i USA patentskrift nr. 4.411.925 med formlen



hvori R er som defineret tidligere og R^a er methyl, ethyl, n-propyl eller isopropyl, er også anvendelige til de anvendelser, der er beskrevet indenfor teknikken for L-aspartyl -L-phenylalaninmethylester og analoge deraf. F.eks. er de anvendelige i de samme funktioner, der er beskrevet i følgende patenter og patentansøgninger for L-aspartyl -L-phenylalaninmethylester. Ved disse anvendelser har de såvel de fordele, der er beskrevet for dipeptidesteren som deres tidligere nævnte fordel indenfor stabilitet og sødeevne:

US-patent nr.:

	3.642.491	3.971.857
	3.761.288	3.982.023
	3.800.046	4.001.456
5	3.818.077	4.004.039
	3.829.588	4.007.288
	3.865.957	4.031.258
	3.875.311	4.036.992
	3.875.312	4.051.268
10	3.886.295	4.059.706
	3.922.369	4.122.195
	3.934.048	4.139.636
	3.947.600	4.143.170
	3.955.000	4.153.737
15	3.956.507	

Canadisk patent nr.:

	1.026.987
	1.027.113
	1.028.197
20	1.043.158
	1.046.840

Hollandsk patentansøgning nr.:

	73-04.314
	73-11.307
25	75-14.921
	76-05.390
	76-08.963

Vesttysk offentliggørelsesskrift nr.:

	2.438.317
30	2.456.926
	2.509.257
	2.518.302
	2.609.999
	2.646.224
35	2.713.951

+

32

Belgisk patent nr.:

830.020

838.938

863.138

5

882.672

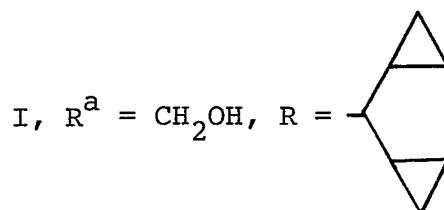
Britisk patent nr.: 1.464.571Japansk Kokai nr.: 77-04.176Fransk patent nr.: 2.338.651 ogSchweizisk patent nr.: 590.615.

10

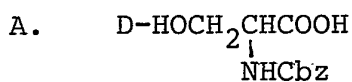
Opfindelsen belyses nærmere i de følgende eksempler.

Eksempel 1

15 L-Aspartyl -D-serin-N-(dicyclopropylcarbiny)amid

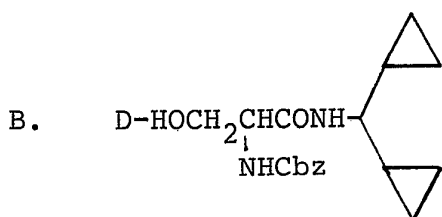


20



En opløsning af 4,41 g (0,042 mol) D-serin i 21 ml
 25 2N natriumhydroxid afkøledes til 5-10°C, justeredes med
 koncentreret saltsyre til pH 10,0-11,5, og der tilsattes
 6,9 ml (0,048 mol) benzylchlorformat i portioner på 1,5
 time med samtidig tilsætning af 2N natriumhydroxid for
 at holde blandingen indenfor det ovennævnte pH område.
 30 Blandingen omrørtes natten over ved stuetemperatur, vaskedes
 med ethylether, og den vandige fase gjort sur
 (pH 2,5-3,0) med 6N saltsyre. Ekstraktion med ethylacetat,
 vask af ekstrakterne med saltopløsning og tørring
 (MgSO₄) gav 3,14 g produkt som et farveløst fast stof,
 35 der omkrystalliseredes i 20 ml ethylacetat til opnåelse
 af 2,64 g produkt, R_f 0,43 [tyndtlagschromatografi (TLC)
 ethylacetat/hexan/eddikesyre, 9:9:2, efter rumfang].

33



5

Til en opslerning af 2,4 g (0,01 mol) N-Cbz-D-serin, opnået under A, i 75 ml chloroform sættes 1,1 ml (0,01 mol) N-methylmorpholin. Der opnåedes en opløsning, der afkøledes til -12°C . Hertil sættes 0,96 ml (0,01 mol) ethylchlorformat, blandingen omrørtes ved -10°C i fem minutter, der tilsattes en opløsning af 1,11 g (0,01 mol) dicyclopropylamin i 5 ml chloroform, og omrøringen fortsattes i 5 minutter ved -15°C . Reaktionsblandingen til-

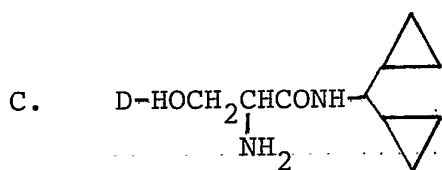
10 lodes at varme op til stuetemperatur, vaskedes succes-

15 sivi med 0,5 N-saltsyre, 5% natriumhydrogencarbonatopløsning, vand og chloroformen afdampedes in vacuo. De vandige vaskevæsker samledes og ekstraheredes med ethyl-

20 acetat. Ethylacetatekstrakterne samledes med resten, der opnåedes ved afdampning af chloroform, og ethylacetaten

tørredes (MgSO_4) og afdampedes in vacuo til opnåelse af et hvidt fast stof, der tørredes i vacuumovn natten over til opnåelse af 3,2 g af det ønskede produkt, R_f 0,54, der anvendtes i det næste trin.

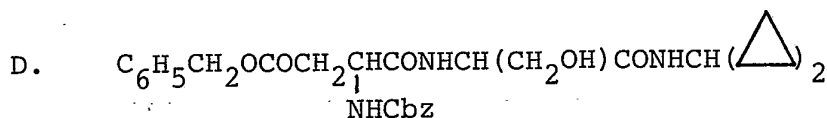
25



De 3,2 g (9,6 mmol) N-Cbz-amid, der opnåedes i

30 trin B, opløstes i 70 ml methanol, der tilsattes 1,0 g 5% Pd/C katalysator, og blandingen hydrogeneredes ved 60 psi ($4,2 \text{ kg/cm}^2$) i 30 minutter. Katalysatoren fjernes ved filtrering, og filtratet afdampedes in vacuo til opnåelse af 1,93 g produkt som et sæbelignende fast stof.

35



En blanding af 3,4 g (9,5 mmol) β -benzyl-N-benzyl-

oxycarbonyl-L-aspartat, 1,0 ml (9,5 mmol) N-methylmorpholin og 0,9 ml (9,5 mmol) ethylchlorformat omrørtes ved -15 til -10°C i fem minutter, og der tilsattes en opløsning af 1,9 g (9,5 mmol) D-serin-N-dicyclopropylcarbinylamid, opnået i trin C, i 10 ml chloroform ved -15°C . Den resulterende blanding omrørtes ved -10°C i fem minutter, tillodes at varme op til stuetemperatur og omrørtes i 1 time. Reaktionsblandingen inddampedes in vacuo for at fjerne opløsningsmiddel, resten blev optaget i ethylacetat (250 ml), vaskedes på skift med 1N-saltsyre, 5% natriumhydrogencarbonatopløsning, saltopløsning og tørredes over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdampedes in vacuo til opnåelse af et gelatineagtigt fast stof. Dette optoges i 75 ml varm ethylacetat. Ved afkøling opnåedes at krystallinsk fast stof, der tørredes in vacuo ved 40°C til opnåelse af 2,75 g af det ønskede dibeskyttede dipeptidamid, som et fint hvidt fast stof, R_f 0,30.

E. En blanding af 2,75 g af det dibeskyttede dipeptidamid, der opnåedes i trin D, 200 ml methanol og 1,0 g 5% Pd/C katalysator hydrogeneredes ved 60 psi ($4,2 \text{ kg/cm}^2$) i 1 time, hvorunder produktet udfældedes. Katalysator/produkt-blandingen filtreredes, filterkagen opslemmedes i 100 ml varmt vand og filtreredes igen. De samlede filtrater inddampedes til tørhed, tritureredes med vand, filtreredes og tørredes in vacuo til opnåelse af 260 mg produkt som et fint hvidt, blødt fast stof, Smp. $252-254^{\circ}\text{C}$, R_f 0,58 (TLC, n-butanol/vand/eddikesyre, 4:1:1, ninhydrinsprøjtning).

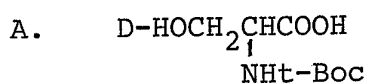
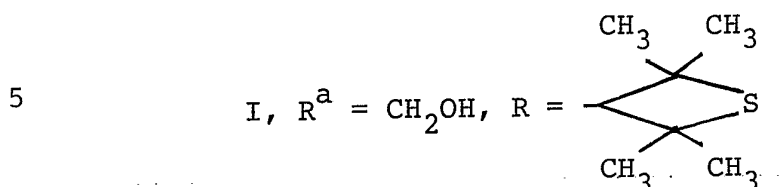
Filterkagen fra hydrogeneringen opslemmedes i 50 ml 0,1N saltsyre, blandingen filtreredes gennem diatoméjord (Supercel), filtratet (pH 1,6) justeredes med natriumhydroxidopløsning til pH 5,9, og det udfældede produkt opsamledes ved filtrering og tørredes in vacuo til opnåelse af yderligere 800 mg produkt. Totalt trinudbytte 68%.

Massespektrum (m/e) 313 (M^+).

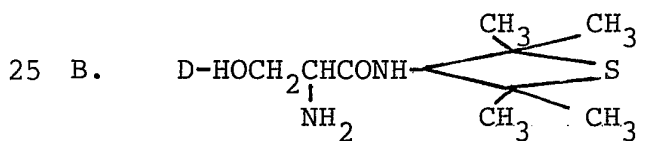
Sødeevne: 700 x sucrose.

Eksempel 2

L-Aspartyl-D-serin-N-(2,2,4,4-tetramethylthietan-3-yl)amid.



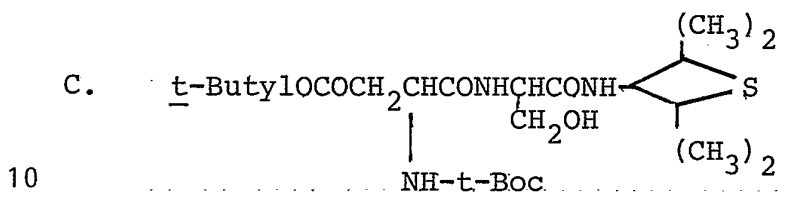
- 10 Fremgangsmåden er den, der er beskrevet af Moroder et al., Z. Physiol.Chem. 357, 1651 (1976), til fremstilling af t-Boc-aminosyrer. Til 10 ml både af dioxan og vand sættes 2,18 g (10 mmol) di-t-butyldicarbonat, 1,6 ml (11,5 mmol) triethylamin og 1,05 g (10 mmol) D-serin.
- 15 Blandingen omrørtes i 30 minutter ved stuetemperatur, og dioxanen afdampedes i vakuum. Den vandige rest afkøledes i is, der tilsattes ethylacetat, og blandingen omrørtes, mens der tilsattes fortyndet kaliumhydrogensulfatopløsning til pH 2-3. Det vandige lag separeredes, ekstraheredes
- 20 to gange med ethylacetat, og de samlede ekstrakter vaskedes med vand, tørredes (Na_2SO_4), og opløsningsmidlet afdampedes i vakuum til opnåelse af 1,7 g produkt som en viskos pasta.



- Der fremstilledes et blandet anhydrid ud fra 2,85 g (14 mmol) N-t-butoxycarbonyl-D-serin, 1,55 ml N-methylmorpholin, 1,34 ml ethylchlorformat i 75 ml methylenchlorid ved -12 til $-10^\circ C$ ved fremgangsmåden i Eksempel 1, trin B. Til denne blanding sættes 2,01 g (14 mmol) 3-amino-2,2,4,4-tetramethylthietan, og omrøring fortsattes i 5 minutter ved $-12^\circ C$. Produktet blev isoleret som beskrevet i Eksempel 1, trin B, til opnåelse af 4 g viskos flydende rest. Resten opløstes i 40 ml methylenchlorid, der tilsattes 12 ml trifluoreddikesyre ($d = 1,480$), og blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 3 timer. Reaktions-
- 35

blandingen blev gjort alkalisk med 40% natriumhydroxidopløsning, det organiske lag fjernedes, det vandige lag mættedes med natriumchlorid og ekstraheredes med methylenchlorid. De samlede ekstrakter tørredes ($MgSO_4$) og blev koncentreret i vakuum til opnåelse af 2,21 g amorft off-white fast stof. Udkrystallisation i ethylether/hexan gav

5 1,92 g produkt som et fint, hvidt fast stof.



En blanding af 2,3 g (8,0 mmol) β -t-butyl-N-t-butoxycarbonyl-L-aspartat, 0,88 ml (8,0 mmol) N-methylmorpholin og 0,77 ml (8,0 mmol) ethylchlorformat i 40 ml methylenchlorid omrørtes ved -12°C i 5 minutter. En opløsning af 1,85 g (8,0 mmol) D-serin-N-(2,2,4,4-tetramethyl-thietan-3-yl)amid i 5 ml af det samme opløsningsmiddel tilsattes, og omrøring fortsattes ved -12 til -10°C i 10 minutter. Blandingen tillodes at varme op til stuetemperatur, omrørtes i 1 time ved denne temperatur, og opløsningsmidlet afdampedes. Resten blev optaget i ethylacetat, vaskedes med fortyndet saltsyre, natriumhydrogencarbonatopløsning, saltopløsning, tørredes ($MgSO_4$), og ethylacetatet afdampedes til opnåelse af 3,34 g amorft

15 25 fast stof. Udkrystallisation i ethylether/hexan gav 2,91 g farveløst fast stof, R_f 0,70 (ethylacetat/hexan, 7:3).

D. En opløsning af 2,4 g (4,78 mmol) af produktet fra trin C ovenfor i 60 ml chloroform forsynedes med et gas-tilførringsrør, og vandfrit hydrogenchlorid bobledes gennem opløsningen. Efter 5 minutter observeredes udfældning af fast stof. Hydrogenchloridtilsætningen fortsattes i 10 minutter, derefter omrørtes blandingen ved stuetemperatur i 1 time og afdampedes til tørhed i vakuum. Resten blev optaget i vand, vaskedes med chloroform, pH justeredes

30 35 til 5,6, vaskedes igen med chloroform, og den vandige fase afdampedes i vakuum. Ethanol sattes til resten, og blandingen afdampedes til tørhed i vakuum. Resten opløstes i

25 ml varmt vand og tillodes at afkøle. Det udfældede produkt opsamledes ved filtrering og tørredes i vakuum til opnåelse af 1,12 g (67%) produkt, Smp. 193-196°C. R_f 0,32 (n-butanol/vand/eddikesyre, 4:1:1).

Analyse, beregnet for $C_{14}H_{25}N_3O_5S$:

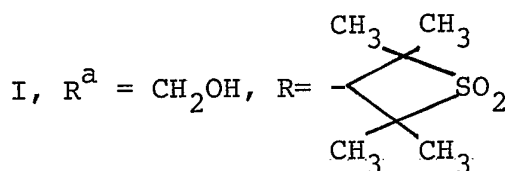
5 C: 48,39, H: 7,25, N: 12,09, S: 9,23

Fundet: C: 46,77, H: 7,48, N: 11,91, S: 8,82.

Sødeevne: 1200 x sucrose.

Eksempel 3

10 L-Aspartyl-D-serin-N-(2,2,4,4-tetramethyl-1,1-dioxo-thietan-3-yl)amid



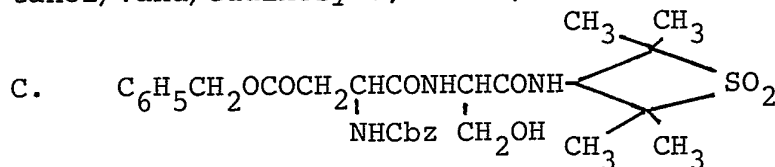
A. 3-amino-2,2,4,4-tetramethylthietan-1,1-dioxid.

En opløsning af 14,53 g (0,1 mol) 3-amino-2,2,4,4-tetramethylthietan og 64,17 g (0,3 mol) natrium-m-periodat i 500 ml vand omrørtes natten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen justeredes til pH 13 med natriumhydroxidopløsning, og det udfældede natriumiodat fjernes ved filtrering. Filtratet vaskedes med 100 ml ethyl-
20 ether, den vandige fase ekstraheredes kontinuerligt med methylenchlorid over 18 timer, ekstraktet tørredes ($MgSO_4$), og opløsningsmidlet afdampedes i vakuum. Det resterende faste stof omkrystalliseredes i ethylacetat til
25 opnåelse af 8,5 g produkt, Smp. 104-106,5°C. Der opnåedes en anden portion krystaller, 2,7 g, Smp. 103-106°C. Totalt
30 udbytte: 63%.

B. D-Serin-N-(2,2,4,4-tetramethyl-1,1-dioxo-thietan-3-yl)amid.

Ved fremgangsmåden fra Eksempel 1, del B, gav 1,33 g (6,5 mmol) N-benzyloxycarbonyl-D-serin, 0,715 ml N-methylmorpholin, 0,62 ml ethylchlorformat og 1,15 g (6,5
35 mmol) 3-amino-2,2,4,4-tetramethyl-thietan-1,1-dioxid, 2,3 g N-benzyloxycarbonyl-D-serin-N-(2,2,4,4-tetramethyl-

1,1-dioxo-thietan-3-yl)amid som en viskos væske, R_f 0,37 (ethylacetat/hexan, 7:3). Denne væske opløstes i methanol, der tilsattes 750 mg 5% Pd/C katalysator, og blandingen hydrogeneredes efter fremgangsmåden i Eksempel 1, del C. Efter filtrering for at fjerne katalysatoren indampedes methanolen i vakuum, resten optoges i 1N saltsyre og ekstraheredes med chloroform. Det vandige lag gjordes alkalisk med natriumhydroxid mættet med natriumchlorid, og ekstraheredes kontinuerligt med chloroform natten over. Afdampning af opløsningsmidlet gav 1,54 g produkt som en viskos væske, der blev fast ved henstand, R_f 0,32 (m-butanol/vand/eddikesyre, 4:1:1).



15 Det diblokerede dipeptidamid med ovenstående formel fremstilledes i en 4,7 millimolær skala ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 1, trin D med 1,7 g β -benzyl-N-benzyloxycarbonyl-L-aspartat, 0,51 ml N-methylmorpholin, 0,45 ml ethylchlorformat og 1,24 g D-serin-N-(2,2,4,4-tetramethyl-1,1-dioxothietan-3-yl)amid. Produktet, 2,45 g, opnåedes som et farveløst amorft fast stof. To gram af dette materiale rensedes ved chromatografi på 60 g siliciumoxid-gel, der elueredes med ethylacetat til 25 opnåelse af 1,2 g amorft fast produkt, R_f 0,30 (ethylacetat/hexan, 7:3).

D. En blanding af 1,2 g rensat produkt fra del C ovenfor, 75 ml methanol og 0,6 g 5% Pd/C hydrogeneredes ved 80 psi ($5,6 \text{ kg/cm}^2$). Da hydrogenoptagelsen ophørte, fjernedes 30 katalysatoren ved filtrering, og filtratet indampedes til opnåelse af en farveløs fast rest. Resten optoges i vand, vaskedes med chloroform, og det vandige lag indampedes i vakuum. Det resterende faste stof krystalliseredes i ethanol til opnåelse af 255 mg af det ønskede dipeptidamid i form af et fint hvidt, fast stof, smp. 170-173°C, R_f 0,20. Der opnåedes yderligere 180 mg produkt ved at oparbejde filterkagen fra hydrogeneringen. 35

Sødeevne: 850 x sucrose.

Eksempel 4

D-O-Methylserin.

A. N-Chloracetyl-dl-O-methylserin.

5 125 ml vand tilsattes 59,55 g (0,5 mol) dl-O-methylserin, blandingen omrørtes, og der tilsattes 20 g (0,5 mol) natriumhydroxid. Den resulterende opløsning afkøledes i is, og samtidigt blev der fra to tildrypningstragter over 1 time tilsat en opløsning af 20 g natriumhydroxid i 125 ml vand og 47,8 ml (0,6 mol) chloracetylchlorid.
10 Tilsætningshastighederne justeredes til at holde reaktionsblandingen ved pH 9,0-9,5. Efter tilsætningen var afsluttet, omrørtes den resulterende blanding i 1 time ved pH 9,0-9,5. Blandingen vaskedes to gange med methylenchlorid, den vandige fase gjordes sur til pH 1,5 med koncentreret saltsyre under afkøling i is, mættedes med natriumchlorid og ekstraheredes adskillige gange med chloroform. De samlede ekstrakter tørredes ($MgSO_4$), og opløsningsmidlet afdampedes i vakuum. Resten omrørtes med methylether
15 for at udfælde et gult fast produkt, der opsamledes ved filtrering og tørredes, 69,38 g (71%). Smp. 104-107°C, R_f 0,23 (ethylacetat/hexan/eddikesyre, 9:9:2, phosphormolybdat-sprøjtning). Der opnåedes en anden portion fra den vandige fase ved tilsætning af mere natriumchlorid og ekstrahering med chloroform. Afdampning af chloroform gav
20 3,65 g produkt. Totalt udbytte: 75%.

B. N-Chloracetyl-D-O-methylserin.

Til 3000 ml vand ved 35-37°C sattes 73,03 g (0,37 mol) N-chloracetyl-dl-O-methylserin, og blandingen justeredes til pH 7,18 ved tilsætning af koncentreret ammoniumhydroxid. Vand tilsattes til opnåelse af et totalt rumfang på 3700 ml. Hertil sattes 17 mg kommercielt svine-
30 nyre-aminoacylase, N-acylamino-syre-amidohydrolase; EC 3.5.1.14 (Acylase I) med 1845 enheder/mg. (1 enhed er defineret som den mængde, der kræves til at hydrolysere 1
35 mikromol N-acetyl-L-methionin pr.time ved pH 7,0 og 25°C. Den tilsatte enzymmængde var den beregnede til at hydrolysere den påvirkelige isomer på 6 timer. Den resulteren-

de opløsning holdtes ved 37-38°C i 28 timer, idet der ind-
 imellem tilsattes ammoniumhydroxid for at holde pH på 7,1
 til 7,2. Der tilsattes yderligere 5 mg enzym efter 24 ti-
 mer. Hydrolyseblandingen gjordes sur til pH 4,5 med is-
 eddikesyre, filtreredes gennem et 0,6 µm millipore-filter
 5 (type BD), og filtratet inddampedes i vakuum under 35°C
 for at reducere det totale rumfang til 100-150 ml. Rest-
 blandingen gjordes sur til pH 2,00 med saltsyre og ekstra-
 heredes adskillige gange med ethylacetat og ekstraheredes
 yderligere med chloroform. De enkelte organiske ekstrak-
 10 ter vaskedes hver især med vand, tørredes (MgSO₄), og op-
 løsningsmiddel afdampedes i vakuu til opnåelse af en gul
 flydende rest. Tilsætning af hexan og afdampning i vakuum
 inducerede krystaldannelse. Ethylacetat-ekstrakterne gav
 16,67 g (46%) N-chloracetyl-D-O-methylserin, smp. 95-96°C,
 15 [α]_D - 15,5 (c = 1, 1N NaOH). Chloroformekstrakterne
 gav 4,61 g (13%) af det samme produkt, smp. 90-94°C (lugt
 af chloreddikesyre). Begge produktportioner gav en enkelt
 plet ved tyndtlagschromatografi på siliciumoxid-gel-pla-
 der, R_f 0,35, 9:9:2, ethylacetat/hexan/eddikesyre, phos-
 20 phormolybdat-sprøjtning.

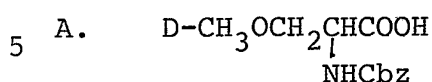
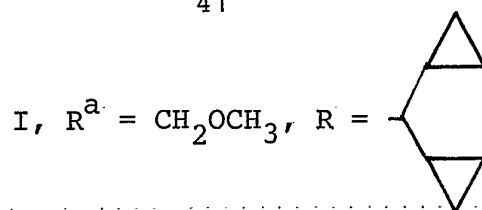
C. Til 16,67 g (0,085 mol) N-chloracetyl-D-O-methyl-
 serin sattes 25 ml 2N saltsyre, og blandingen opvarmedes
 under tilbagesvaling i 3 timer. Blandingen koncentreredes
 i vakuum, idet den resterende chloreddikesyre fjernedes
 25 med yderligere vand. Den faste rest vaskedes med ethyl-
 ether og opsamledes ved filtrering til opnåelse af 12,31
 g (93%) D-O-methylserinhydrochlorid, smp. 188-190°C;
 [α]_D - 16,7° (c = 0,7, CH₃OH).

30

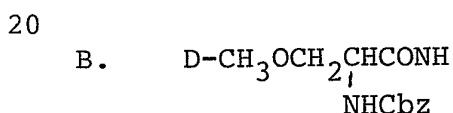
Eksempel 5

L-Aspartyl-D-O-methylserin-N-(dicyclopropylcarbiny)amid.

35



En opløsning af 12,31 g (0,079 mol) D-O-methylserin indeholdende 6,32 g (0,158 mol) natriumhydroxid afkøledes til 5-10°C, og 11,74 ml (0,0806 mol) benzylchlorformat og 4M natriumhydroxid tilsattes samtidigt ved pH 8-9. Den resulterende blanding omrørtes indtil pH forblev ved 8 uden yderligere tilsætning af base. Efter vask med methylenchlorid gjordes den vandige fase sur med koncentreret saltsyre, ekstraheredes fire gange med methylenchlorid, ekstrakterne tørredes (MgSO₄), og opløsningsmidlet afdampedes i vakuum. Den viskose flydende rest omrørtes med hexan, og det udfældede faste stof opsamledes ved filtrering til opnåelse af 18,6 g produkt (93%), [α]_D - 2,7° (c = 1, 1N NaOH), R_f 0,43.



Til en opløsning af 3,80 g (0,015 mol) N-benzyloxycarbonyl-D-O-methylserin i 75 ml methylenchlorid sattes 1,68 ml (0,015 mol) N-methylmorpholin, og blandingen afkøledes til -15°C. Hertil sattes 1,43 ml (0,015 mol) ethylchlorformat, blandingen omrørtes ved -20 til -15°C i 10 minutter, og der tilsattes 1,68 g (0,015 mol) dicyclopropylcarbonylamin. Blandingens henstilledes til opvarmning til stuetemperatur og omrørtes i 2 timer. Den resulterende blanding vaskedes to gange med 1N natriumhydroxid, to gange med 1N saltsyre og tørredes over magnesiumsulfat. Afdampning af opløsningsmiddel i vakuum gav 5,1 g (98%) af det ønskede produkt, R_f 0,59 på siliciumoxid-gel TLC i 1:1 ethylacetat/hexan, phosphormolybdat-sprøjtning.

35 Produktets struktur bekræftedes med ¹H-NMR spektroskopi.

serin-hydrochlorid i 11 ml vand sattes 6,48 ml (46,5 mmol) triethylamin, 5,10 g (20,7 mmol) 2-(t-butoxycarbonyloxy-imino)-2-phenylacetonitril ("BOC-ON") og 11 ml tetrahydrofuran. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur natten over, fortyndedes med 25 ml og vaskedes med ethylacetat. Det vandige lag gjordes surt til pH 1,8 med 1M saltsyre, ekstraheredes med ethylacetat (3 x 75 ml), tørredes ($MgSO_4$) og inddampedes i vakuum til opnåelse af 4,2 g produkt som en viskos væske, R_f 0,65 (9:9:2 ethylacetat/hexan/eddikesyre, phosphomolybdat-sprøjtning).

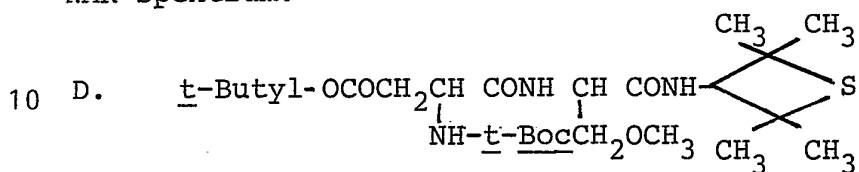
10 B. N-t-Boc-D-O-Methylserin-N-(2,2,4,4-tetramethylthietan-3-yl)amid.

Til en opløsning af 4,2 g (18,6 mmol) N-t-Boc-D-O-methylserin i 90 ml methylenchlorid sattes 2,08 ml N-methylmorpholin, blandingen afkøledes til $-15^{\circ}C$, og der til-
15 sattes 1,78 ml ethylchlorformat. Efter omrøring i 8 minutter ved -20 til $-15^{\circ}C$ tilsattes 2,70 g (18,6 mol) 3-amino-2,2,4,4-tetramethylthietan opløst i 10 ml methylenchlorid ved samme temperatur, og blandingen tillodes at varme op til stuetemperatur. Efter omrøring i 2 timer va-
20 skedes blandingen med fortyndet natriumhydroxid, fortyndet saltsyre, tørredes over vandfrit magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet afdampedes i vakuum til opnåelse af 6,04 g (94%) farveløst fast stof, R_f 0,35 (3:7 ethylacetat/hexan, phosphomolybdat-sprøjtning). Strukturen bekræfte-
25 des ved 1H -NMR.

C. D-O-Methylserin N-(2,2,4,4-tetramethylthietan-3-yl)-amid.

Til en opløsning af 6,04 g (17,4 mmol) N-t-Boc-D-O-methylserin-N-(2,2,4,4-tetramethylthietan-3-yl)amid i
30 13,4 ml methylenchlorid sattes 6,7 ml (87 mmol) trifluoreddikesyre (specifik massefylde 1,480), og blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 3 timer. Der tilsattes yderligere 1,0 ml i 2 ml methylenchlorid, og omrøring fortsattes i 1 time. Reaktionsblandingen gjordes alkalisk med 40
35 % (vægt/vægt) natriumhydroxidopløsning, det organiske lag fjernedes, og det vandige lag ekstraheredes adskillige gange med frisk methylenchlorid. De samlede ekstrakter

tørredes (MgSO_4), og opløsningsmidlet afdampedes i vakuum til opnåelse af 4,29 g flydende råprodukt. Dette optoges i 20 ml 1N saltsyre, vaskedes med ethylether, det vandige lag gjordes alkalisk med natriumhydroxid (40% vægt/vægt), mættedes med natriumchlorid og ekstraheredes med methylen-
 5 chlorid. Inddampning af ekstrakterne gav 3,21 g (75%) af det ønskede produkt, R_f 0,41; $[\alpha]_D - 19,8^\circ$ ($c = 0,8$, 1N HCl). Dette produkts struktur bekræftedes af dets ^1H -NMR-spektrum.



Under anvendelse af 3,76 g af produktet, der opnåedes ved fremgangsmåden i del C ovenfor, gentoges frem-
 15 gangsmåden fra Eksempel 2, trin C i en 13 millimolær skala under anvendelse af 50 ml methylenchlorid som opløsningsmiddel til opnåelse af 5,0 g (74%) af det ønskede diblokerede dipeptidamid som et skørt skum, R_f 0,40 (ethylacetat/hexan, 1:1; phosphormolybdat-sprøjtning).
 20 Strukturen bekræftedes af produktets ^1H -NMR-spektrum.

E. Vandfrit hydrogenbromid bobledes gennem en opløsning af 5,0 g (9,7 mmol) af det diblokerede dipeptidamid, der opnåedes i trin D ovenfor, under omrøring ved stuetemperatur i 1 time. Den resulterende blanding inddampedes til
 25 tørhed i vakuum, og den resulterende gule faste rest opløstes i vand. Opløsningen vaskedes to gange med ethylether, en gang med methylenchlorid, den vandige fase justeredes til pH 5,8 med natriumhydroxidopløsning og indampedes til tørhed i vakuum. Det resterende stof opløstes
 30 i 10 ml 95% ethanol, og der tilsattes ethylether for at udfælde titelforbindelsen i to portioner:

1,66 g $[\alpha]_D + 13,4^\circ$ ($c = 0,9$, 1,2N HCl), smp. 85-90°C;

35 1,20 g, $[\alpha]_D + 13,9^\circ$ ($c = 0,8$, 1,2N HCl). TLC af hver portion viste en produktplet ved R_f 0,51 med små mængder materiale med R_f 0,44.

F. Rensning via p-toluensulfonatsalt.

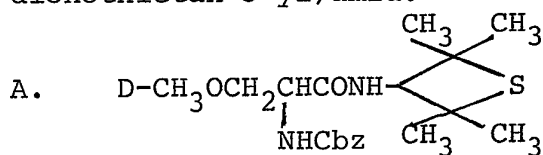
Til 10 ml vand sattes 1,39 g (3,85 mmol) af de samlede portioner produkt, der opnåedes ovenfor, og 0,66 g (3,83 mmol) p-toluensulfonsyre. Den resulterende opløsning omrørtes ved stuetemperatur i 2 timer. Det udfældede
 5 faste stof opsamledes ved filtrering og vaskedes med en lille mængde vand til opnåelse af 0,94 g p-toluensulfon-
 salt. Saltet kombineredes med 3 ml flydende anionbytter-
 harpiks (Amberlite LA-1[®]), 6 ml hexan, 2 ml vand, og
[®] Registreret varemærke fra Rohm and Haas Co.

10 blandingen omrørtes i 2 timer. Den vandige fase separere-
 des, vaskedes med hexan og inddampedes til tørhed i vaku-
 um til 0,72 g offwhite fast stof, $[\alpha]_D + 22,43^\circ$ ($c = 0,8$,
 1,2N HCl); R_f 0,48.

Sødeevne: 320 x sucrose. Den søde smag bedømtes at
 15 være ualmindelig ren, fri for bismag og med en hurtig sø-
 devirkning.

Eksempel 7

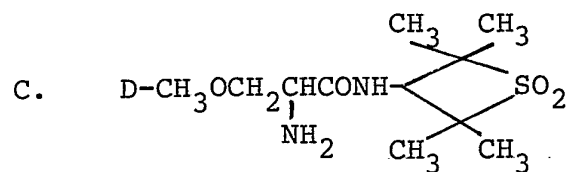
L-Aspartyl -D-O-methylserin-N-(2,2,4,4-tetramethyl-1,1-
 20 dioxothietan-3-yl)amid.



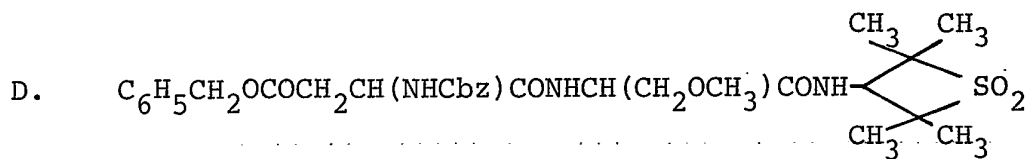
3,8 g (15 mmol) N-benzyloxycarbonyl-D-O-methylserin
 25 opløstes i 75 ml methylenchlorid. Der tilsattes N-methyl-
 morpholin (1,68 ml), opløsningen afkøledes til -15°C , og
 der tilsattes 1,43 ml ethylchlorformat. Den resulterende
 blanding omrørtes i 8 minutter ved -15°C , derpå tilsattes
 2,18 g (15 mmol) 3-amino-2,2,4,4-tetramethylthietan, og
 30 blandingen tillodes at varme op til stuetemperatur. Omrø-
 ring fortsattes i 2 timer ved stuetemperatur, reaktions-
 blandingen vaskedes med fortyndet natriumhydroxid, for-
 tyndet saltsyre, tørredes (MgSO_4), og opløsningsmidlet
 afdampedes i vakuum til opnåelse af 6,11 g flydende pro-
 35 dukt, R_f 0,58 (ethylacetat/hexan, 1:1; phosphormolybdat-
 sprøjtning).

B. Oxidation til 1,1-dioxid.

6,11 g af produktet fra del A ovenfor opløstes i 75 ml chloroform og afkøledes i is under tilsætning af 7,12 g m-chlorperbenzoesyre i portioner. Reaktionsblandingen tillodes at varme op til stuetemperatur og omrørtes i 3 timer. Der tilsattes yderligere chloroform (75 ml) og opløsningen vaskedes to gange hver gang med 5% (vægt/rumfang) natriumcarbonatopløsning, 0,5N natriumthiosulfat og 1N saltsyre. Efter tørring af den organiske fase ($MgSO_4$) og afdampning af opløsningsmidlet opnåedes 6,24 g produkt som en viskos væske, R_f 0,22 (ethylacetat/hexan, 1:1; phosphormolybdat-sprøjtning) med spor af udgangsmaterialet og sulfoxid. 1H -NMR-spektret var i overensstemmelse med strukturen for den ønskede sulfon med en lille mængde chloroform.



En blanding af 6,11 g N-benzyloxycarbonyl-D-O-methylserin-N-(2,2,4,4-tetramethyl-1,1-dioxothietan-3-yl)-amid, 250 ml methanol og 3,0 g 5% palladium-på-carbon katalysator hydrogeneredes ved 50 psi ($3,52 \text{ kg/cm}^2$) i 2 timer. Katalysatoren fjernedes ved filtrering, filtratet indampedes i vakuum, og resten optoges i 35 ml 1N saltsyre. Den sure opløsning vaskedes tre gange med chloroform, gjordes alkalisk med fast natriumhydroxid, mættedes med natriumchlorid og ekstraheredes med 3 x 50 ml chloroform. De samlede ekstrakter tørredes ($MgSO_4$), og opløsningsmidlet afdampedes i vakuum til opnåelse af 3,37 g (80%) af α -aminoamid-produktet som en farveløs væske, R_f 0,29; $[\alpha]_D - 15,7^\circ$ ($c = 0,8$, 1N HCl). Strukturen bekræftedes ved 1H -NMR-spektroskopi.



5 Under anvendelse af 3,37 g (12 mmol) af produktet, der opnåedes i trin C ovenfor som udgangsmateriale i fremgangsmåden fra Eksempel 1, trin D, opnåedes det ønskede diblokerede dipeptidamid som en klar glas, 6,73 g (91%), R_f 0,28 (ethylacetat/hexan, 70:30). 1H -NMR-spek-

10 tret var i overensstemmelse med denne forbindelses struktur.

E. En blanding af 6,73 g β -benzyl-N-Cbz-L-aspartoyl-D-O-methylserin-N-(2,2,4,4-tetramethyl-1,1-dioxothietan-3-yl)amid, 250 ml methanol og 2,0 g 5% Pd/C katalysator hydrogeneredes efter fremgangsmåden i trin C ovenfor.

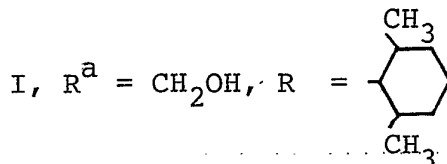
15 Resten, der var tilbage efter afdampning af opløsningsmidlet, omrørtes natten over i ethylether, og det faste produkt opsamledes ved filtrering og tørredes i vakuumovn til opnåelse af 3,3 g (77%) af det ønskede dipeptidamid, R_f 0,23; smp. 140-150°C (dek.); $[\alpha]_D + 20,3^\circ$ (c = 1; 1,2N HCl).

20

Sødeevne: 200 x sucrose.

Eksempel 8

25 L-Aspartyl-D-serin-N-(dl-cis,trans-2,6-dimethylcyclohexyl)amid.



30 A. dl-cis,trans-2,6-Dimethylcyclohexylamin.

En opløsning af 2,1 g trans-2,6-dimethylcyclohexanonoxim i 30 ml tør ethanol opvarmedes under tilbagesvaling. Hertil sattes 3,1 g metallisk natrium i portioner. Da tilsætningen var afsluttet, holdtes blandingen under tilbagesvaling i 30 minutter og tillødes at afkøle til stuetemperatur. Den resulterende gel opløstes i vand, justeredes til pH 2,0 med saltsyre og vaskedes med ethyl-

35

ether. Den vandige fase gjordes alkalisk med natriumhydroxid, ekstraheredes med ether, ekstrakterne tørredes (MgSO_4) og inddampedes til opnåelse af den ønskede amin som en farveløs væske.

B. D-Serin-N-(dl-cis,trans-2,6-dimethylcyclohexyl)amid

5 Under anvendelse af 1,47 g (6,15 mmol) N-Cbz-D-serin, 775 mg (6,15 mmol) dl-cis,trans-2,6-dimethylcyclohexylamin og ækvimolære mængder N-methylmorpholin og ethylchlorformat og efterfølgende fjernelse af amino-beskyttende gruppe ved katalytisk hydrogenering efter fremgangsmåderne i Eksempel 1, trin B og C, opnåedes 0,70 g
10 af det ønskede D-serinamid som et hvidt fast stof, R_f 0,64 (ethylacetat/hexan, 7:3).

C. Dibeskyttet Dipeptidamid.

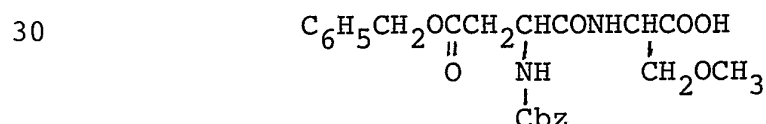
15 Under anvendelse af 600 mg (2,8 mmol) D-serin-N-(dl-cis,trans-2,6-dimethylcyclohexyl)amid i fremgangsmåden fra Eksempel 1, trin D, fremstilledes det tilsvarende β -benzyl-N-benzyloxycarbonyl-L-aspartoyl-D-serinamid, 1,2 g, som et farveløst fast stof. Omkrystallisation i isopropylether gav 1,0 g, R_f 0,35 (ethylacetat/hexan, 7:3).

20 D. Katalytisk hydrogenering af det dibeskyttede dipeptidamid fra trin C ovenfor (1,0 g) i methanol i nærværelse af 0,6 g 5% palladium/carbon-katalysator efter fremgangsmåden i Eksempel 1, del E, gav 435 mg af titelforbindelsen som et off-white krystallinsk fast stof.

25 Sødeevne: 200 x sucrose.

Eksempel 9

β -Benzyl-N-benzyloxycarbonyl-L-aspartyl -D-O-methylserin.



35 D-O-Methylserin (6,65 g, 56,1 mmol) opløstes i 100 ml N,N-dimethylformamid (DMF), og opløsningen tilsattes dråbevis 6,74 g (62,4 mmol) trimethylchlorsilan ved stuetemperatur. I en særskilt kolbe anbragtes β -benzyl-N-ben-

zyloxycarbonyl-L-aspartat ⁴⁹ (18,0 g, 50,4 mmol), triethylamin (12,35 g, 122 mmol) og 110 ml af både DMF og tetrahydrofuran, og den resulterende opløsning afkøledes til -15°C. Til opløsningen sattes ethylchlorformat (5,95 g, 55,1 mmol), og den resulterende blanding omrørtes i 10 minutter ved -10°C. Hertil sattes dråbevis DMF-opløsningen af silyleret D-O-methylserin, som fremstillet ovenfor, mens blandingen holdtes ved -5 til -10°C. Blandingen omrørtes ved -5°C i 1 time, 0,2N saltsyre tilsattes, indtil blandingen var sur, og den resulterende blanding ekstraheredes med chloroform. Chloroformekstrakterne samledes og vaskedes adskillige gange med fortyndet saltsyre for at fjerne resterende DMF. Opløsningsmidlet afdampedes i vakuum til opnåelse af titelforbindelsen.

Ved gentagelse af proceduren, under anvendelse af D-serin i stedet for D-O-methylserin, og to gange den ovennævnte mængde trimethylchlorsilan, opnåedes β -benzyl-N-Cbz-L-aspartoyl-D-serin på tilsvarende måde.

Eksempel 10

β -Methyl-N-benzyloxycarbonyl-L-aspartyl-D-serin.

En suspension af 80,7 g (0,78 mol) D-serin i 200 ml DMF afkøledes til 10°C, 184 g (1,70 mol) trimethylchlorsilan tilsattes i portioner, og den resulterende blanding omrørtes ved 25°C i 1 time.

I en separat kolbe anbragtes en opløsning af 158 g (0,86 mol) β -methyl-L-asparaginsyre-hydrochlorid i 1 liter vand. Der tilsattes 34,5 g (0,86 mol) natriumhydroxid efterfulgt af 80 g natriumhydrogencarbonat, og den resulterende blanding omrørtes kraftigt. Efter afkøling til 5-10°C tilsattes 161 g (0,94 mol) benzyloxycarbonylchlorid i portioner, og omrøring fortsattes i 2 timer ved denne temperatur. Reaktionsblandingen vaskedes med 100 ml ethylacetat, gjordes sur ved tilsætning af 80 ml koncentreret saltsyre og ekstraheredes med ethylacetat (2 x 450 ml). Ekstrakten (900 ml) fandtes at indeholde 218 g (0,78 mol, 90%'s udbytte) β -methyl-N-benzyloxycarbonyl-L-aspartat. Det anvendtes i det næste trin uden yderligere rensning.

50

Ethylacetatekstrakten afkøledes til -20°C , 165 g (1,63 mol) triethylamin og 84 g (0,78 mol) ethylchlorformat tilsattes. Opløsningen omrørtes ved -15° til -20°C i 30 minutter, behandlede derefter hurtigt med DMF-opløsningen af silyleret D-serin, der fremstilledes ovenfor, og den resulterende blanding tillodes at opvarme til stuetemperatur på 1 time under omrøring. Reaktionsblandingen vaskedes med vand (3 x 500 ml), det organiske lag tørredes over natriumsulfat og inddampedes i vakuum til opnåelse af titelforbindelsen.

Ved gentagelse af proceduren, men under anvendelse af D-O-methylserin i stedet for D-serin og kun det halve af den ovennævnte mængde trimethylchlorsilan, opnåedes β -methyl-N-Cbz-L-aspartyl-D-O-methylserin.

Eksempel 11

t-Butylcyclopropylcarbinyllamin.

Til 0,5 mol af både cyclopropancarboxylchlorid og cuprochlorid i 500 ml tør ethylether tilsattes dråbevis under en nitrogenatmosfære 238 ml (0,5 mol) 2,1 M t-butylmagnesiumchlorid i samme opløsningsmiddel ved -10°C . Reaktionsblandingen hældtes over i en blanding af 250 ml 3M saltsyre og 700 g is, det organiske lag isoleredes, vaskedes med vand, natriumhydrogencarbonatopløsning, saltopløsning og tørredes over vandfrit magnesiumsulfat. Etheren afdampedes ved reduceret tryk, og resten destilleredes ved atmosfæretryk til opnåelse af 45 g (72%) t-butylcyclopropylketon, kp. $145-153^{\circ}\text{C}$.

De 45 g (0,36 mol) keton omsattes med hydroxylaminhydrochlorid og natriumacetat i 1:1 ethanol/vand efter fremgangsmåde N (se nedenfor). Efter opvarmning under tilbagesvaling natten over afkøledes reaktionsblandingen, og den udfældede oxim opsamledes og vaskedes med koldt ethanol til opnåelse af 23,5 g t-butylcyclopropylketoxim. Der opnåedes yderligere 7,7 g fra modervæsken. De samlede udbytter omkrystalliseredes i 1:1 ethanol/vand til opnåelse af 25,2 g (50%) oxim, smp. $113,5-114^{\circ}\text{C}$.

Til en opløsning af 5,0 g (0,035 mol) oxim i 80 ml ethanol sattes 8,04 g (0,35 mol) natrium, og omsætningen udførtes, og produktet isoleredes som beskrevet i frem-

gangsmåde Q, til opnåelse af 3,31 g rå dl-t-butylcyclopropylcarbinyllamin. Denne destilleredes ved atmosfæretryk til opnåelse af 2,01 g (45%) produkt, kogende ved 153-155°C.

Eksempel 12

5

4-Oximino-3,5-dimethyltetrahydrothiopyran.

A. 3,5-Dimethyltetrahydrothiopyran-4-on.

En blanding af 2 g natriumacetat og 25 ml ethanol mættedes med hydrogensulfidgas. Hertil sættes 7,0 g (0,063 mol) diisopropenylketon under afkøling i et isbad, indtil omsætningen ikke længere var eksoterm. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur, mens hydrogensulfid førtes gennem blandingen i 4 timer, blandingen henstilledes derefter natten over. Ethanolen og det overskydende H₂S af-dampedes i vakuum, og resten optoges i ethylether, vaskedes efter tur med vand, kaliumcarbonatopløsning, fortyndet saltsyre og igen vand. Etherekstrakterne tørredes (Na₂SO₄) og inddampedes til opnåelse af 6,8 g olie. Denne destilleredes i vakuum gennem en 10 cm Vigreux-søjle til opnåelse af 1,67 g produkt, kp. 83-86°C/9 mm, der anvendtes i det næste trin uden yderligere rensning.

10

15

20

B. 4-Oximino-3,5-dimethyltetrahydrothiopyran.

En blanding af 1,67 g (0,011 mol) af den cycliske keton opnået i trin A, 1,6 g (0,023 mol) hydroxylaminhydrochlorid og 1,9 g (0,023 mol) natriumacetat i 30 ml vand og 10 ml ethanol opvarmedes under tilbagesvaling i 3 timer, afkøledes, og det udfældede opsamledes ved filtrering. Efter omkrystallisation i 1:1 methanol/vand opnåedes 1,5 g oxim som et hvidt, fast stof, smp. 60-85°C, der er en blanding af isomerene med passende renhed til brug i det næste trin.

25

30

35

Eksempel 13

2-Methylthio-2,4-dimethyl-3-aminopentan.

A. 2-Methylthio-2,4-dimethylpentan-3-on

En opløsning af 200 ml methanol indeholdende 9,2 g
5 (0,40 mol) metallisk natrium afkøledes i et isbad og mæt-
tedes med gasformig methylmercaptan. Hertil sættes 77,2 g
(0,40 mol) 2-brom-2,4-dimethylpentan-3-on ved stuetem-
peratur, og den resulterende blanding omrørtes i to ti-
mer. Reaktionsblandingen fortyndedes med vand, ekstrahe-
10 redes med ethylether, ekstrakterne vaskedes med vand,
saltopløsning og tørredes over vandfrit natriumsulfat.
Etheren afdampedes, og resten destilleredes in vacuo til
opnåelse af 50,4 g produkt, (kp. 76°C (20 mm)).

B. 2-Methylthio-2,4-dimethyl-3-aminopentan

15 En opløsning af 6,0 g (0,038 mol) 2-methylthio-
2,4-dimethylpentan-3-on, 9,9 g formamid og 2,1 g 100%
myresyre opvarmedes under tilbagesvaling, mens vand, der
dannedes under omsætningen, fjernedes ved hjælp af et
fraktioneringshoved. Efter 12 timer tilsattes yderligere
20 2,5 g myresyre, og tilbagesvaling fortsattes i yderligere 24 timer
på samme måde, på den tid nåede reaktionsblandingen en
temperatur på 190°C . Blandingen afkøledes, fortyndedes
med vand og ekstraheredes med ethylacetat. Ekstrakterne
vaskedes med vand og inddampedes til tørhed under redu-
25 ceret tryk til opnåelse af 5,3 resterende olie. Olien
tilbagesvaledes med 40 ml 6N saltsyre i 6 timer, fortyn-
dedes med vand, vaskedes med ether, og den vandige fase
gjordes stærkt alkalisk med natriumhydroxid. Efter eks-
30 traktion med ethylether og inddampning af ekstrakten op-
nåedes 3,3 g (56%) farveløs amin, der gav en enkelt top
ved gas-væskechromatografi på en 6-fods OV-1 kolonne ved
 110°C , retentionstid 412 sekunder.

Eksempel 14

3-Amino-2-hydroxy-2,4-dimethylpentan

A. 2-Hydroxy-2,4-dimethyl-3-pentanon

Til en omrørt opløsning af 28,4 ml (0,2 mol) 2,4-dimethyl-3-pentanon i 100 ml chloroform sættes dråbevis 10,3 ml (0,2 mol) brom i 30 ml af det samme opløsningsmiddel. Den resulterende blanding omrørtes i nogle få minutter, opløsningsmidlet afdampedes in vacuo, resten optoges i 100 ml vand. Vand, 50 ml, og 10 M natriumhydroxid, 50 ml, tilsattes opløsningen. Den resulterende blanding omrørtes under tilbagesvaling i 1 time, fortyndedes med 200 ml vand og ekstraheredes med 3 x 50 ml ethylether. Ekstrakterne tørredes ($MgSO_4$), inddampede til tørhed, og resten destilleredes til opnåelse af 15,95 g (61%) hydroxyketon, k p. $60-62^{\circ}C/18$ mm.

B. 3-amino-2-hydroxy-2,4-dimethylpentan

Hydroxyketonen fra trin A, 15 g (0,115 mol) reduceredes i en tilbagesvalet blanding af formamid og myresyre til opnåelse af 4,5 g (30%) hydroxyamin, k p $80-81^{\circ}C/17$ mm.

Eksempel 15

DL-2-Amino-3,3-dimethyl-4-hydroxysmørsyre-lactonhydrochlorid

Fremstillet efter fremgangsmåden af Wieland, Chem. Ber., bind 81, side 323 (1948):

2-Keto-3,3-dimethyl-4-hydroxysmørsyre-lacton, 3,5 g neutraliseredes med fortyndet natriumhydroxid, og den vandige opløsning inddampedes til tørhed in vacuo. Resten optoges i 100 ml varm ethanol, filtreredes varmt, og en opløsning af 700 mg metallisk natrium i 10 ml ethanol indeholdende 2 g hydroxylaminhydrochlorid tilsattes. Natriumsaltet af 3,3-dimethyl-4-hydroxy-2-oximinosmørsyre-lacton, 5 g, udfældedes og omkrystalliseredes i methanol. Oximen dannedes ved dekomposition af natriumsaltet i 2N saltsyre, hvorfra det langsomt udkrystalliserede. Efter omkrystallisation i benzenhexan, smp. $160^{\circ}C$.

En opløsning af 25 g af oximen i 100 ml ethanol

54

sattes i portioner til 5 g platinoxid suspenderet i 150 ml 2N saltsyre, og blandingen hydrogeneredes ved atmosfæretryk i 2 dage. Katalysatoren filtreredes af, filtratet inddampedes, og resten toges op i 150 ml ethanol. Behandling med 500 ml ethylether udfældede DL-2-amino-3,3-dimethyl-4-hydroxysmørsyre-lactonhydrochlorid, 22 g, der omkrystalliseredes i ethanol/ether, smp. 208-212°C.

Eksempel 16

Carbonateret cola-læskedrik.

Der fremstilledes en carbonateret cola-læskedrik efter den sammensætning, der er anført nedenfor. Den resulterende læskedrik bedømtes at have en sødhedsintensitet, der er sammenlignelig med en kontrollæskedrik, der indeholdt 11% sucrose.

15	Ingredienser	Vægt%
	Caffein (1%'s vandig opløsning)	0,700
	L-Aspartyl -D-serin-N-(cis,trans-2,6-dimethylcyclohexyl)amid (10% vandig)	0,540
	Cola smagskoncentrat	0,080
20	Phosphorsyre (50% vandig)	0,040
	Citronsyre (50% vandig)	0,066
	Natriumcitrat (25% vandig)	0,210
	Karamel farve (25% vandig)	0,370
	Citronolieextrakt	0,012
25	Limeolieextrakt	0,021
	Carboneret vand (3,5 rumfang carbondioxid) <u>q.s.</u>	
		100,000

Erstatning af L-aspartyl -D-serin-N-(cis,trans-2,6-dimethylcyclohexyl)amidet i den ovennævnte opskrift med 0,090% 10% vandig L-aspartyl -D-serinsyre-N-(dicyclopropylcarbinyll)amid eller 1,35% 10% vandig L-aspartyl-D-O-methylserin-N-(dicyclopropylcarbinyll)amid giver carbonateret cola-læskedrikke med tilsvarende kvalitet.

35

Eksempel 17

Diætetiske hårde bolsjer.

Der fremstilledes hårde bolsjer efter den følgende opskrift og procedure:

	Ingredienser	Gram
	L-Aspartyl -D-serin-N-(dicyclopropyl-carbinyl)-amid	0,59
5	Vand	4,00
	FD og C rød #40 (10% vandig)	0,30
	Kirsebærsmag	0,60
	Citronsyre	6,00
	Polydextrose*	420,00
10	Vand	180,00

*US-patent nr. 3.766.165

I et lille bæger opløstes sødemidlet i vand, farve, smagsstof og citronsyre tilsattes og blandedes godt til opløsning. I et særskilt bæger samledes polydextrose og vand. Der opvarmedes til 140°C under omrøring, derefter tillodes blandingen at afkøles til 120-125°C. De øvrige ingredienser fra det lille bæger tilsattes og blandedes eller stødtes grundigt. Massen overførtes til en olie-dækket marmorplade og tillodes at afkøle til 75-80°C. Massen ekstraheredes gennem en oliedækket trykrulle.

Anvendelse af 0,49 g L-aspartyl -D-serin-N-(2,2,4,4-tetramethyl-1,1-dioxothitan-3-yl)amid eller 2,33 g L-aspartyl -D-serin-N-(2,2,4,4-tetramethyl-3-pentyl)amid som sødemiddel i stedet for L-aspartyl-D-serin-N-(dicyclopropylcarbinyl)amid gav tilsvarende resultater.

Eksempel 18

Der fremstilledes en gelatine-dessert efter den følgende sammensætning og procedure.

	Ingredienser	Gram
	Gelatine 225 Bloom	7,522
	Citronsyre	1,848
	Natriumcitrat	1,296
5	Jordbærsmag	0,298
	L-Aspartyl -D-serin-N-(2,2,4,4-tetrame- thyl-thietan-3-yl)amid	0,036
	Kogende vand	240,000
	Koldt vand	<u>240,000</u>
10		491,000

De første fem ingredienser blandedes forinden, sættes til kogende vand og omrørtes til fuldstændig opløsning. Koldt vand tilsattes, og der omrørtes hurtigt. Blandingen overførtes til tallerkener og nedkøledes, indtil den var stivnet.

Eksempel 19

Der fremstilledes kaloriefattige sødemidler til brug ved bordet efter de følgende formuleringer:

A. Der fremstilledes et pulverformet sødemiddel ved blanding af de følgende ingredienser.

	Ingredienser	Vægt%
25	L-Aspartyl -D-serin-N-(2,2,4,4-tetrame- thyl-1,1-dioxothietan-3-yl)amid	0,42
	Krystallinsk sorbitol	49,52
	Dextrin (dextrose ækvivalent 10)	50,00
	Mononatriumglutamat	0,02
	Glucon-delta-lacton	0,02
30	Natriumcitrat	<u>0,02</u>
		100,00

Et gram af den resulterende blanding svarer i sødhed til ca. tre gram sucrose.

B. Der fremstilledes et flydende sødemiddel til anvendelse ved bordet på følgende måde.

	Ingredienser	Vægt%
	L-Aspartyl -D-serin-N-(dicyclopropyl- carbinyloxy)-amid	0,17
	Vand	99,73
5	Natriumbenzoat	<u>0,10</u>
		100,00

Et gram af den resulterende opløsning svarer i sød-
hed til ca. 1,2 g krystallinsk sucrose.

Såfremt sødemidlet med formlen I, der anvendes i
10 trin A ovenfor, er 0,83 g af en 1:4-blanding af L-aspar-
tyl -D-serin-N-(2,2,4,4-tetramethylthietan-3-yl)amid og
natriumsaccharin, opnås sammenlignelige resultater. Til-
svarende opnås der, såfremt L-aspartyl -D-serin-N-(di-
cyclopropylcarbinyloxy)amid, der anvendes i trin B ovenfor,
15 erstattes med 0,34 g af en 1:6-blanding efter vægt af
den samme forbindelse og natriumsaccharin, et sammenlig-
neligt flydende bordsødemiddel.

Eksempel 20

20 Frossen dessert.

Der fremstilledes en sukkerfri frossen vanilje-
dessert efter den følgende formulering efter sædvanlig
praksis.

	Ingredienser	Vægt%
25	Tung fløde (35% smørfedt)	23,00
	Fedtfrit tørmælk	10,50
	Mono- og diglyceridemulgeringsmiddel	0,25
	Polydextrose*	11,20
	Vand	54,49
30	L-Aspartyl -D-O-methylserin-N-(2,2,4,4-te- tramethyl-1,1-dioxothiethan-3-yl)amid	0,06
	Gelatine (225 Bloom)	<u>0,50</u>
		100,00

*US-patent nr. 3.766.165

Eksempel 21

Syltede pærer.

Friske pærer vaskedes, skrælledes, udkærnedes, udskæredes og sænkedes ned i en vandig opløsning, der indeholdt 0,05 vægt% ascorbinsyre. Den udskårne frugt anbragtes i glas med skruelåg, og glassene fyldtes med en sirup, der indeholdt de følgende ingredienser.

	Ingredienser	Vægt%
	Sorbitol	25,000
10	L-Aspartyl -D-serin-N-(2,2,4,4-tetramethyl-thietan-3-yl)amid	0,025
	Citronsyre	0,125
	Vand	<u>g.s.</u>
		100,000

15 Glassene lukkedes løst og anbragtes i en autoklav, der indeholdt varmt vand, og behandledes ved 100°C i 45 minutter. Glassene fjernedes, forseglede umiddelbart ved at stramme lågene og henstilledes til afkøling.

20 Eksempel 22

Læskedrikspulverkoncentrat.

	Ingredienser	Vægt%
	Citronsyre	31,78
	Natriumcitrat	5,08
25	Jordbærsmag	57,72
	Jordbær FD og C farve	0,54
	L-Aspartyl -D-O-methylserin-N-(2,2,4,4-tetramethylthietan-3-yl)amid	2,44
	Carboxymethylcellulose	<u>2,44</u>
30		100,00

Alle ingredienserne samledes i en blender og blandedes, indtil blandingen var homogen. Til brug anvendtes 1,73 g læskedrikspulverkoncentrat i 4 fluid ounces (118 ml) vand.

35

Eksempel 23

Kage.

Der fremstilledes en yderst acceptabel vaniljekaka-

ge efter den følgende opskrift:

	Ingredienser	Gram
	Emulgeret klarét	16,09
	Vand	20,83
	Æg	23,00
5	Natriumhydrogencarbonat	1,10
	Vaniljeextrakt, single fold	0,28
	Glucon-delta-lacton	1,75
	Polydextrose*, 70%'s vandig opløsning	80,00
	Fedtfri tørmælk	2,50
10	Bagemel	56,20
	Pulvermælk	0,80
	Hvedestivelse	1,40
	L-Aspartyl .-D-serin-N-(2,2,4,4-tetrame- thylthietan-3-yl)amid	<u>0,05</u>
15		204,00

*US-patent nr. 3.766.165

Fedtfri tørmælk, pulvermælk, polydextroseopløsning og emulgeret klarét kombineredes. Dette miksedes ved lav hastighed, indtil det var blødt og glat (ca. 3 minutter),

20 æg tilsattes og piskedes, indtil der opnåedes en homogen blød blanding. Sødemidlet opløstes i vand, sattes til den bløde blanding og blandedes i 2-3 minutter. De resterende ingredienser tilsattes og blandedes, indtil blandingen var blød og glat (3-5 minutter). 120 g dej

25 anbragtes i en lille smurt form og bagtes ved 350°F (176°C) i 30 minutter.

30

35

Eksempel 24

Natriumsalt af L-aspartyl -D-serin-N-(dicyclopropylcarbiny)amid

Til en opløsning af 3,12 g (0,01 mol) L-aspartyl-D-serin-N-(dicyclopropylcarbiny)amid i 100 ml ethanol
5 sattes 2 ml 5N natriumhydroxid. Den resulterende blanding omrørtes i 10 minutter ved stuetemperatur, indampedes derefter til tørhed in vacuo. Resten tritureredes med vandfri ethanol, filtreredes og lufttørredes.

Såfremt natriumhydroxid, der anvendtes ovenfor, er
10 stattedes med en ækvivalent mængde kaliumhydroxid, calciumhydroxid, magnesiumhydroxid eller ammoniumhydroxid, dannedes de tilsvarende kalium-, calcium-, magnesium- og ammoniumsalte på tilsvarende vis.

De resterende L-aspartyl -aminosyredipeptidamider
15 med formlen I omdannes også til carboxylatsalte som beskrevet ovenfor.

Eksempel 25

Syreadditionssalte.

20 L-Aspartyl -D-aminosyredipeptidamidet med formlen I opslemmes i en lille mængde vand, og der tilsættes en ækvivalent mængde syre såsom salt-, phosphor-, svovl-, eddike-, malein-, fumar-, mælke-, vin-, citron-, glucon- eller saccharinsyre. Den resulterende blanding omrøres
25 15-30 minutter, inddampes derefter til tørhed eller udfældes ved tilsætning af et cosolvent såsom methanol eller ethanol.

30

35

Fremgangsmåde A

Alkylcycloalkylcarbinyllaminer og
dicycloalkylcarbinyllaminer

Disse fremstilles som nedenfor illustreret med
t-butylcyclopentylcarbinyllamin.

- 5 i. Til en blanding af 1,0 mol cyclopentyl-
carbonylchlorid og 99 g (1,0 mol) cuprochlorid i 1000 ml
tør ether under en nitrogenatmosfære tilsættes dråbevis
478 ml (1,0 mol) 2M t-butylmagnesiumchlorid i samme opløsningsmiddel. Tilsætningen udføres ved -5 til -15°C.
- 10 Den resulterende blanding hældes over i 500 ml 3M-saltsyre og 700 g is, det organiske lag fjernes og vaskes successivt med vand, natriumhydrogencarbonatopløsning, saltopløsning og tørres ($MgSO_4$). Den tørrede ethereks-
trakt indampes under reduceret tryk, og resten destil-
15 leres til opnåelse af t-butylcyclopentylketon.
- ii. Ketonen (0,75 mol) blandes med hydroxyl-
aminhydrochlorid 38,3 g (1,16 mol) og natriumacetat,
123 g (1,50 mol) i tilstrækkeligt vand til at gennemfø-
re opløsning, varmes på dampbad i en time, afkøles, og
20 blandingen justeres til pH 7,5 med natriumhydroxidop-
løsning. Efter ekstraktion af blandingen med ether tør-
res ekstrakterne ($MgSO_4$) og indampes til tørhed til op-
nåelse af oximen. Oximen opløses i vandfri ethanol (ca.
2 liter pr. mol oxim), og opløsningen opvarmes under til-
25 bagesvaling. Metallisk natrium (ca. 10 mol pr. mol oxim)
tilsættes i portioner med en hastighed, der er tilstræk-
kelig til at opretholde tilbagesvalingstemperatur. Når
alt natrium er tilsat, afkøles den resulterende blanding,
og der tilsættes 200 ml ethanol efterfulgt af 300 ml.
30 vand. Blandingens gøres sur med saltsyre, afdampes for at
fjerne ethanol, og resten gøres alkalisk (pH 12-13) med
10 M natriumhydroxid. Den alkaliske blanding ekstrahe-
res adskillige gange med ether, og de samlede ekstrakter
tørres ($MgSO_4$). Tør hydrogenchlorid føres gennem de tør-
35 rede ekstrakter, indtil udfældning er fuldstændig. Det

udfældede hydrochloridsalt opsamles ved filtrering, vaskes med ether og lufttørres. Saltet omdannes til den frie base ved hjælp af vandig natriumhydroxid, ekstraktion med ethylether og inddampning af ekstrakterne. Produktet t-butylcyclopentylcarbinyllamin, 5 kp. 80-90°C (21 mm), har en renhed, der er tilstrækkelig til anvendelse ved fremstilling af de omhandlede amider, men kan om ønsket renses yderligere f.eks. ved destillation eller søjlechromatografi.

10 Også de følgende aminer fremstilles ved denne fremgangsmåde:

2,2-dimethyl-3-aminopentan, kp. 123-126°C, atmosfæretryk;

15 2,2,4-trimethyl-3-aminopentan, kp. 149-150°C, atmosfæretryk.

Fremgangsmåde B

2,2-Dimethylcyclohexylamin.

i. 2,2-Dimethylcyclohexanon.

20 Til en suspension af 13,5 g (0,25 mol) natriummethoxid i 500 ml ethylether tilsattes 30,8 g (0,28 mol) 2-methylcyclohexanon og 20,3 g (0,28 mol) ethylformat. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 12 timer, filtreredes under en nitrogenatmosfære, de faste stoffer 25 vaskedes med ethylether og tørredes i vakuumovn ved 75°C. Den tørrede kage knustes i en morter med en pistil til et fint pulver til opnåelse af 17,5 g (43%) natrium-2-formyl-6-methylcyclohexanon, der anvendtes i det næste 30 trin.

35 Det ovennævnte produkt, 17,5 g (0,11 mol) sættes til en blanding af 2,88 g (0,13 mol) natrium, 500 ml vandfri ammoniak og ca. 0,1 g ferrichlorid. Den resulterende grå suspension afkøledes til -45°C og omrørtes i 1 time ved systemets tilbagesvalingstemperatur. Hertil sættes 20,86 g (0,15 mol) methyliodid, blandingen omrørtes i tre timer under tilbagesvaling og tillodes at ind-

- dampe under opvarmning til stuetemperatur natten over. Resten suspenderedes i 300 ml ethylether, tilbagesvales for at bortdrive ammoniakspor og vand sættes til for at opløse de faste stoffer, Etheren ekstraheredes med vand (3 x 100 ml), de samlede vandige lag behandles med 6 g fast natriumhydroxid og opvarmedes til dampdestillation af ketonen. Dampdestillatet ekstraheredes med ethylether, ekstrakterne vaskedes med saltopløsning, tørredes og etheren afdampedes til opnåelse af 2,2-dimethylcyclohexanon som en farveløs væske, 2,0 g.
- ii. Den ovenfor opnåede keton omdannes til oximen, og den sidste reduceres med natrium i ethanol som beskrevet i fremgangsmåde A, trin ii, til opnåelse af 3,1 g 2,2-dimethylcyclohexylamin.

Fremgangsmåde C

- 2,2,6,6-Tetramethylcyclohexylamin.
- i. 2,2,6,6-Tetramethylcyclohexanon.
- En 50% suspension af natriumhydroxid i mineralsk olie, 14,3 g (0,30 mol) suspenderedes i tetrahydrofuran, væsken dekanteredes, og det faste stof gensuspenderedes og dekanteredes igen for at fjerne olien. Derefter tilsættes 15 g (0,12 mol) 2,2-dimethylcyclohexanon efterfuldt af dråbevis tilsætning af en blanding af 11 g t-butanol og 20 ml tetrahydrofuran (kraftig hydrogenudvikling), og den resulterende blanding tilbagesvales, indtil hydrogenudviklingen var færdig. Til denne blanding sættes dråbevis 37,8 g (0,30 mol) metylsulfat, og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 24 timer. Efter fortynding med vand, ekstraktion med ethylether, vask af ekstrakterne med vand, tørring og afdampning af opløsningsmidlet under 40°C, opnåedes 17 g tetramethylketon. Denne destilleredes til opnåelse af 14,6 g produkt, kp. 62-64°C (15 mm).
- ii. Den ovenfor opnåede 2,2,6,6-tetramethylcyclohexanon (8 g) omdannedes til oximen, og den sidstnævnte forbindelse reduceredes efter proceduren i fremgangsmåde A, trin ii, til opnåelse af 1,4 g af den ønskede amin som en farveløs væske, der havde en passende renhed til brug som mellemprodukt.

Fremgangsmåde D

2,2,5,5-Tetramethylcyclopentanon.

Til en opslemning af 2,0 mol natriumhydrid (vasket for at fjerne olie) i tetrahydrofuran sattes hurtigt
5 190 ml (2,0 mol) methylsulfat. Samtidig tilsattes 35,7 g
(0,425 mol) cyclopentanon i 50 ml af det samme opløsningsmiddel langsomt. Reaktionsblandingen varmede spontant op til en mild tilbagesvaling, og hydrogenudvikling var kraftig. Ved tilsætningens afslutning henstilledes
10 blandingen under omrøring natten over ved stuetemperatur. Efter opvarmning til tilbagesvaling i to yderligere timer tilsattes en blanding af t-butanol i tetrahydrofuran, og tilbagesvaling fortsattes i tre timer. Reaktionsblandingen fortyndedes med vand, ekstraheredes med ethylether, ekstrakterne vaskedes med vand,
15 saltopløsning, tørredes over vandfri $MgSO_4$, og opløsningsmidlet afdampedes til opnåelse af 48,2 g råprodukt. Dette destilleredes til opnåelse af 24,2 g tetramethylketon, kp. $63-68^{\circ}C$, 40 mm.

20 Fremgangsmåde E

2,2,5,5-Tetramethylcyclopentylamin.

En kolbe fyldtes med 35 g (0,61 mol) 40% natriumdispersion i mineralsk olie. Olien fjernedes ved vask med ethylether og dekantering. Natriumet blandedes derpå
25 på med 400 ml ether og en blanding af 32,8 g (0,20 mol) 2,2,5,5-tetramethyladiponitril fremstillet efter fremgangsmåden af Coffman et al, J. Am. Chem. Soc., 80, 2868 (1957), og 400 ml tetrahydrofuran tilsattes langsomt. Den resulterende blanding omrørtes ved stuetemperatur i 4 timer, overskydende natrium blev nedbrudt ved
30 dråbevis tilsætning af mættet vandig ammoniumchlorid, det organiske lag vaskedes med vand, tørredes (Na_2SO_4) og inddampedes til opnåelse af 25,1 g rå 2,2,5,5-tetramethylcyclopentylimin. Iminen opløstes i 75 ml ethanol
35 og sattes dråbevis til en kolbe indeholdende 23,3 g (1 mol) natrium. Der tilsattes yderligere 75 ml ethanol, og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling, indtil det resterende natriummetal var forbrugt. Reaktionsblan-

65

dingen fortyndedes med vand, gjordes sur til pH 1 med koncentreret saltsyre, den vandige fase vaskedes med ether, gjordes derefter stærkt basisk ved tilsætning af natriumhydroxid. Det organiske lag ekstraheredes med ether, vaskedes med saltopløsning, tørredes (Na_2SO_4) og inddampedes til tørhed. Resten destilleredes in vacuo til opnåelse af 6,6, g (23%) af den ønskede amin, kp. 60-61°C (20 mm).

Fremgangsmåde F

2-Alkyl- og 2,6-dialkylcyclohexylaminer.

Til en opløsning af 25 g 2,6-diisopropylanilin i 250 ml af både ethanol og vand sattes 10 g tør 5% ruthenium-på-carbonkatalysator. Blandingen hydrogeneredes i en autoklav ved 100°C, 1000 psi (70,4 kg/cm²), indtil hydrogenoptagelsen ophørte. Katalysatoren fjernedes ved filtrering, og filtratet afdampedes for at fjerne opløsningsmiddel. Resten destilleredes in vacuo til opnåelse af 11,2 g 2,6-diisopropylcyclohexylamin i form af en blanding af cis,trans og trans,trans-isomere, Kp. 122-124°C ved 22 mm.

Under anvendelse af den passende 2-alkylanilin eller 2,6-dialkylanilin som udgangsmateriale og ved hydrogenering efter metoden ovenfor opnås også de følgende cyclohexylaminer.

2-methyl-6-ethylcyclohexylamin, Kp. 82-87°C ved 19 mm (50% udbytte);

2-methyl-6-isopropylcyclohexylamin, Kp. 86°C ved 14 mm (45% udbytte);

trans-2-ethylcyclohexylamin, Kp. 77-78°C (23 mm);

2,6-diethylcyclohexylamin, Kp. 96°C (17 mm).

Fremgangsmåde G

2-t-Butylcyclohexylamin.

i. 2-t-Butylcyclohexanon.

En opløsning af 31,25 g (0,20 mol) t-butylcyclohexanol i 80 ml ethylether afkøledes til 10°C. Hertil sattes dråbevis under omrøring en opløsning af 21,0 g (0,07 mol) natriumdichromatdihydrat og 15,75 ml (0,30 mol) koncentreret svovlsyre i 100 ml vand, mens reaktionsblandingen holdtes under 25°C. Blandingen varmedes

derefter op til stuetemperatur, omrørtes i 2 timer, hældtes over i isvand, etherlaget fjernes, den vandige fase ekstraheredes igen med ether, og de samlede ekstrakter vaskedes med vand, natriumhydrogencarbonat og tørredes ($MgSO_4$). Afdampning af etheren gav 30,6 g (99%) af den ønskede keton.

5 ii. Leuckart reduktion af keton.

En blanding af 2-t-butylcyclohexanon 30,6 g (0,20 mol), formamid 50 ml (1,2 mol) og myresyre (10 ml) opvarmedes under tilbagesvaling, mens vand fjernedes under detsdannelse ved omsætningen, mens ketonen returneredes til reaktionskarret. Myresyre (10 ml) tilsattes efter behov for at kontrollere aflejring af ammoniumcarbonat i kondensatoren. Efter 4 timer nåede reaktionstemperaturen $197^{\circ}C$, og destillation ophørte. Blandingen afkøledes, fortyndedes med vand (50 ml) og ekstraheredes med ethylacetat (75 ml). Det organiske lag inddampedes, koncentreret saltsyre tilsattes (50 ml pr. 100 ml rest), blandingen kogte natten over, afkøledes og vaskedes med 50 ml ethylether. Den vandige fase justeredes til pH 11 med natriumhydroxid, afkøledes, ekstraheredes med ether (2 x 40 ml), og ekstrakterne tørredes over natriumhydroxidperler. Opløsningsmidlet afdampedes, og resten destilleredes gennem en 10 cm kolonne til opnåelse af 21,9 g af titelaminen (71%) Kp. $86-88^{\circ}C$ (21 mm) som en blanding af cis- og trans-isomere.

25 iii. dl-Fenchon og l-fenchon reduceres til de tilsvarende fenchylaminer efter Leuckart reduktionsmetoden i trin ii ovenfor. (-)Fenchylamin opnås som en vandklar væske Kp. $55-60^{\circ}C$ (6 mm), $[\alpha]_D -21,9^{\circ}$ i 30% udbytte.

30

Fremgangsmåde H

2,4-Dimethyl-3-aminopentan.

I en rysteflaske anbragtes 0,2 g platindioxid og 10 ml vand. Opslemningen hydrogeneredes ved 50 psi ($3,5 \text{ kg/cm}^2$) i 15 minutter. Til den resulterende opslemning af platinsort sattes 34,26 g (0,30 mol) 2,4-dimethyl-3-pentanon, 20,0 g (0,37 mol) ammoniumchlorid, 225 ml am-

moniakmættet methanol og 25 ml koncentreret ammoniumhydroxid. Den resulterende opslemning hydrogeneredes ved 60 psi ($4,2 \text{ kg/cm}^2$) og stuetemperatur i 20 timer, filtreredes, tilbagesvaledes i 1 time og afkøledes. Blandingen justeredes til pH 2,0 med koncentreret saltsyre, og rumfanget reduceredes ved afdampning under reduceret tryk. Efter vask med 75 ml ethylether bragtes den vandige opløsning til pH 13 med 10M natriumhydroxidopløsning og ekstraheredes med tre 100 ml portioner ether. Ekstrakterne samledes, tørredes over vandfrit MgSO_4 og mættes med gasformig hydrogenchlorid. Det udfældede aminhydrochlorid opsamledes ved filtrering, lufttørredes og blev nedbrudt med 75 ml 10M natriumhydroxidopløsning. Det olieformige aminlag fjernedes og destilleredes ved atmosfæretryk, Kp. $129-132^\circ\text{C}$, med 17,6 g udbytte.

15

Fremgangsmåde I

trans-2-Ethylcyclopentylamin

i. 2-Ethylcyclopentanon.

I en tre-halset kolbe opløstes 5,0 g metallisk natrium i 250 ml tør ethanol, og 31,24 g (0,20 mol) 2-carboethoxycyclopentanon tilsattes. Til den resulterende gule opløsning sattes dråbevis 18,4 ml (0,23 mol) ethyliodid, og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 2 timer. Efter afkøling tilsattes 250 ml saltopløsning og 50 ml vand, og blandingen ekstraheredes med ethylether (2 x 100 ml). Efter tørring (MgSO_4) og afdampning af opløsningsmiddel opnåedes 36,5 g (99%) 2-ethyl-2-carboethoxycyclopentanon.

Denne decarboxyleredes ved opvarmning under tilbagesvaling med en blanding af 200 ml koncentreret saltsyre og 100 ml vand. Efter 4 timer under tilbagesvaling var carbondioxidudviklingen afsluttet. Blandingen afkøledes, mættedes med natriumchlorid, ekstraheredes med ethylether, ekstrakterne tørredes (MgSO_4), og ether afdampedes. Resten destilleredes til opnåelse af 12,62 g (56%) 2-ethylcyclopentanon, Kp. $97-98^\circ\text{C}$ (100 mm).

35

ii. Det ovenfor opnåede produkt omdannedes til trans-2-ethylcyclopentylamin efter proceduren i fremgangsmåde A, trin ii, Kp. 150-151°C i 35%'s udbytte. Produktets identitet bekræftedes af dets $^1\text{H-NMR}$ -spektrum.

Fremgangsmåde J

5 trans-2-Isopropylcyclopentylamin.

i. 2-Isopropylcyclopentanon.

Til en opløsning af 10 g natriummatal i 670 ml ethanol sattes dråbevis en blanding af 100 g (1,19 mol) cyclopentanon og 60 g (1,03 mol) acetone, og den resulterende blanding tilbagesvales i 1,5 time. Opløsningsmidlet afdampedes in vacuo, resten toges op i ether, opløsningen vaskedes med 3M saltsyre (5 x 200 ml), 5% natriumhydrogencarbonat (3 x 200 ml), saltopløsning (1 x 200 ml) og tørredes (MgSO_4). Etheren afdampedes under mild opvarmning til opnåelse af 97 g mørk væske, der destilleredes in vacuo til opnåelse af 55 g 2-isopropylidencyclopentanon, Kp. 96-100°C (2,7 mm).

Til 12,75 g af det ovennævnte produkt i 250 ml ethanol sattes 2,0 g 5%'s palladium-på-carbon-katalysator, og blandingen hydrogeneredes ved 50 psi (3,5 kg/cm²). Efter 1 time var hydrogenoptagelsen afsluttet. Katalysatoren fjernedes, og opløsningsmidlet afdampedes in vacuo til opnåelse af 12,75 g farveløs væske. Denne destilleredes til opnåelse af 9,64 g 2-isopropylcyclopentanon, Kp. 74-76°C (20 mm).

Reduktion af 2-isopropylcyclopentanon efter metoden i fremgangsmåde A, trin ii, gav den tilsvarende amin, Kp. 167°C (atmosfæretryk) i 31%'s udbytte.

30

Fremgangsmåde K

2,2-Dimethyl-3-aminobutan.

I en 500 ml kolbe anbragtes 10,0 g (0,10 mol) 2,2-dimethyl-3-butanon, 250 ml methanol, 76,94 g (1,0 mol) ammoniumacetat og 4,37 g (0,07 mol) natriumcyanborhydrid, og blandingen henstilledes under omrøring ved stuetemperatur i 24 timer. pH justeredes til 2,0 med koncentreret saltsyre, og methanolen fjernedes under reduceret

tryk. Det resterende faste stof opløstes i 500 ml vand og vaskedes med tre 100 ml portioner ether. Den vandige opløsnings pH justeredes til 13 med 10M natriumhydroxid, og blandingen ekstraheredes med tre 100 ml portioner ether. Ekstrakterne samledes, tørredes over vandfri

5 MgSO_4 , filtreredes og destilleredes. Aminene (2,4 g) destillerede ved 102-103°C ved atmosfæretryk.

Den racemiske amin opdeltes ved den polarimetriske kontrolmetode, der er beskrevet af Bruck et al., J. Chem. Soc., 921 (1956), under anvendelse af aminhydrogen-

10 tartraterne og udkrystallisation i 70:30 methanol/vand (efter rumfang) til opnåelse af højredrejet amin med 93 ± 4% renhed og venstredrejet amin med 80 ± 4% renhed.

Fremgangsmåde L

L-Asparaginsyre-N-thiocarboxyanhydrid.

15 A. L-Asparaginsyre (582 g, 4,29 mol) sattes gradvis under omrøring til 350,9 g (8,58 mol) 50% natriumhydroxidopløsning ved 0°C. Derefter tilsattes methylmethyletantat (550 g, 4,51 mol) i 405 ml methanol så hurtigt som muligt. Blandingen opvarmedes ved 45°C i 1,5 time, af-

20 køledes til stuetemperatur og vaskedes med to portioner methylenchlorid. Methylenchloridvaskevæskerne bortkastedes, og den vandige fase gjordes sur med koncentreret saltsyre ved 0°C. Opløsningen ekstraheredes med tre portioner ethylacetat, og de samlede ekstrakter vaskedes

25 med saltopløsning og tørredes over vandfri magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdampedes in vacuo til opnåelse af en gul olie, der krystalliserede ved tilsætning af ethylendichlorid og n-hexan. N-Methoxy-thiocarbonyl-L-asparaginsyre opsamledes ved filtrering, vaskedes med

30 frisk n-hexan og tørredes (420 g, 47%).

Smp. 128-130°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), (δ) 2,73 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 3,63 (s, 3H), 4,43 (dt, 1H, $J = 6$ Hz, 8 Hz), 6,63 (d, 1H, $J = 8$ Hz); IR-spektrum (KBr) 1715, 1515 cm^{-1} .

B. N-Methoxythiocarbonyl-L-asparaginsyre (207,0 g

35 1,00 mol) opløstes i 1200 ml ethylacetat ved 0°C, og der tilsattes phosphortribromid (47 ml, 0,50 mol) i én por-

tion. Kølebadet fjernedes, og temperaturen tillodes at stige spontant til 35°C. Opløsningen omrørtes i 10 minutter, hvorefter der havde dannet sig et granulært hvidt bundfald. Reaktionsblandingen afkøledes til 0-5°C, produktet opsamledes ved filtrering, vaskedes med et lille rumfang ether og tørredes. Udbyttet af analytisk rent L-asparaginsyre-N-thiocarboxyanhydrid var 157,4 g (90%).

Smp. 200-225°C (dekomposition); $[\alpha]_D^{25} = -109,5^\circ$ (c = 1, THF); IR-spektrum (KBr) 3225, 1739, 1724, 1653, 1399 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm (δ) 2,83 (d, 2H, J = 5,0 Hz), 4,70 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 9,23 (bs, 2H, ex); massespektrum (m/e) 175 (M⁺), 87, 60.

Fremgangsmåde M

15 2,2,3,3-Tetramethylcyclopropylamin.

i. Ethyl-2,2,3,3-tetramethylcyclopropancarboxylat.

Der anvendtes metoden af Mesheheryakov, Chem. Abstr., 54, 24436d (1960). Til en blanding af 19 g (0,226 mol) 2,3-dimethyl-2-buten og 2 g cuprisulfat sættes under tilbagesvaling en blanding af 51 g (0,447 mol) ethyldiazoacetat og 19 g 2,3-dimethyl-2-buten. Den resulterende blanding opvarmes under tilbagesvaling i 3 timer, afkøles, filtreres og destilleres til opnåelse af 19,8 g (26%) af den ønskede cykliske ester, kp. 76-25 77°C (15 mm).

ii. Til 300 ml methanol indeholdende 40 g ammoniak sættes 17 g (0,10 mol) af den ovenfor opnåede ester, og den resulterende blanding henstilles natten over. Efter opvarmning under tilbagesvaling i 1 time afdampedes ethanolen in vacuo til opnåelse af 2,2,3,3-tetramethylcyclopropancarboxamid.

En opløsning af 2,82 g (0,02 mol) af amidet i 8 ml tetrahydrofuran og 4 ml vand afkøles til 5°C, og der tilsettes dråbevis 10 ml 2M natriumhypochlorit efterfulgt af 8 ml 20% (vægt/rumfang) natriumhydroxid. Tofaseblandingen omrøres ved 5°C i 30 minutter derefter ved 20°C i 1 time. Det organiske lag ekstraheres med ether, etherlaget ekstraheres med 2M saltsyre (3 x 20 ml), det vand-

ge sure lag gøres stærkt alkalisk med natriumhydroxid og ekstraheres med ether. Ekstrakterne tørres (Na_2SO_4), og etheren afdampes ved 25°C (50 mm) til opnåelse af 0,67 g (25%) 2,2,3,3-tetramethylcyclopropylamin. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ):

5 0,95 (6H, singlet); 1,00 (6H, singlet); 1,83 (1H, multiplet); 1,7 (2H, multiplet).

Fremgangsmåde N

Dicyclopropylcarbinylamin.

I en 500 ml rundbundet kolbe anbragtes 41,7 g
10 (0,60 mol) hydroxylaminhydrochlorid og 80 ml vand. Under omrøring tilsattes 44 ml 10M natriumhydroxidopløsning og 44,4 g (0,40 mol) dicyclopropylketon. Blandingen omrørtes under tilbagesvaling i 3 timer. Efter afkøling tilsattes 60 ml methylenchlorid, og blandingen omrørtes,
15 indtil al oximen var opløst. Methylenchloridlaget fjernes og tørredes over vandfri magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet fjernedes ved afdampning under reduceret tryk, og resten omkrystalliseredes i 55 ml hexan, hvilket gav 40,0 g dicyclopropylketoxim, smp. $69-72^\circ\text{C}$.

20 I en 500 ml trehalset rundbundet kolbe anbragtes 18,8 g (0,15 mol) dicyclopropylketoxim og 150 ml vandfri ethanol. Under effektiv omrøring sattes 19,2 g (0,83 mol) natrium-kugler i portioner til så hurtigt som muligt under opretholdelse af tilbagesvaling under
25 tilsætningen. Efter opløsning af natriumet afkøledes reaktionen til 60°C , og der tilsattes 60 ml vand. Efter afkøling tilsattes 78 ml koncentreret saltsyre dråbevis under omrøring. Ethanol destilleredes under reduceret tryk, og 50 ml vand tilsattes for at opløse salte. Blandingen justeredes til pH 13 med 10M natriumhydroxidopløsning og ekstraheredes med tre 40 ml portioner methylenchlorid. Ekstrakterne samledes, tørredes over vandfri magnesiumsulfat, filtreredes og inddampedes ved reduceret tryk. Den resterende amin destilleredes ved $88-90^\circ\text{C}/$
35 95 mm Hg, hvilket gav 11,0 g af det ønskede produkt.

Fremgangsmåde O

2-Amino-3,3-dimethyl- γ -butyrolacton-hydrochlorid.

Fremgangsmåden er af Nagase et al., Chem. Pharm. Bull., 17, 398 (1969).

5 Til en omrørt opløsning af 2,2-dimethylhydroacryl-
aldehyd [fremstillet ud fra sec-butylaldehyd og formal-
dehyd efter fremgangsmåden af Stiller et al., J.Am.Chem.
Soc., 62, 1785 (1940)] 5,11 g i methanol (25 ml) sættes
10 en opløsning af ammoniumchlorid (2,94 g) og natriumcyanid (2,9 g) i vand (40 ml) dråbevis. Efter omrøring i 3
timer mættes blandingen med ammoniakgas og henstilles
ved stuetemperatur natten over. Den resulterende blanding
koncentreres in vacuo til et lille rumfang, og 40 ml
15 koncentreret saltsyre tilsættes. Efter tilbagesvaling
i 3 timer inddampes blandingen in vacuo, og resten kry-
stalliseres i ethanol-ethylether og derefter i ethanol
til opnåelse af 2,2 g af titelforbindelsen, smp. 214-
215°C (dekomposition).

Fremgangsmåde P

20 3-Amino-2,2,4,4-tetramethylthietan og dets 1,1-
dioxid.

A. 2,4-Dibrom-2,4-dimethylpentan-3-on.

Til 136 g (1,2 mol) diisopropylketon sættes 2 ml
phosphortribromid, og blandingen afkøledes til 10°C. Her-
25 til sættes dråbevis 384 g (2,4 mol) brom, blandingen
tillodes at varme op til stuetemperatur. Efter 2 timer
ved denne temperatur opvarmedes blandingen ved 55-60°C
i 1 time, derefter afkøledes den og fordeltes mellem
chloroform og vand. Vandet bortkastedes, og det organi-
30 ske lag vaskedes med natriumcarbonatopløsning, indtil
det var neutralt. Det organiske lag tørredes (MgSO₄),
og opløsningsmiddel afdampedes til opnåelse af 316 g
(97%) af det ønskede produkt.

B. 2,2,4,4-Tetramethyl-3-oxothietan.

35 Natriummetal, 23 g (1,0 mol), opløstes i 500 ml
tør methanol, og den resulterende blanding afkøledes til
10°C. Hydrogensulfidgas førtes gennem blandingen, ind-

til den var mættet. Derefter tilsattes 136 g (0,5 mol) dibromketon, opnået i trin A, dråbevis, mens hydrogensulfid fortsat førtes gennem reaktionsblandingen. Efter at tilsætningen var afsluttet, omrørtes blandingen i 2 timer ved 10°C, tillodes at varme op til stuetemperatur og omrørtes natten over. Efter at reaktionsblandingen var hældt over i vand, ekstraheredes den med ethylether, og ekstrakterne vaskedes med fortyndet saltsyre og saltopløsning. Efter tørring over magnesiumsulfat afdampedes etheren, resten opslemmedes med methanol, afkøledes og filtreredes til opnåelse af 46 g (64%) fast produkt, der anvendtes i det næste trin uden rensning.

C. Reduktiv aminering af keton.

Til 75 ml tør methanol sattes 4,5 g (0,031 mol) 2,2,4,4-tetramethyl-3-oxothietan, 23,9 g (0,31 mol) ammoniumacetat og 1,36 g (0,0217 mol) natriumcyanborhydrid, og den resulterende blanding opvarmedes under tilbagesvaling i 4 timer. Der tilsattes yderligere natriumcyanborhydrid (1,36 g), og tilbagesvalingen fortsattes i 3 dage med et tredje increment af samme reagens tilsat efter den tredje dags begyndelse. Den resulterende blanding gjordes sur til pH 2 med saltsyre og inddampedes til tørhed på en rotationsfordamper under reduceret tryk. Resten opløstes i vand, vaskedes med ethylether, den vandige fase justeredes til pH 11 med natriumhydroxidopløsning og ekstraheredes med ethylether. Ekstrakterne vaskedes med saltopløsning, tørredes (MgSO_4) og inddampedes til tørhed til opnåelse af 1,9 g (42%) af den ønskede amin som et krystallinsk fast stof. Produktets struktur bekræftedes af dets $^1\text{H-NMR}$ -spektrum.

D. 3-Amino-2,2,4,4-tetramethylthietan-1,1-dioxid.

29 g (0,2 mol) af den i trin C ovenfor opnåede amin opløstes i 50 ml acetonitril, og der tilsattes 250 ml vand. Mens blandingen holdtes ved pH 10 med natriumhydroxid, tilsattes 35,8 g (0,21 mol) carbobenzoxychlorid over 30 minutter, blandingen omrørtes i 1 time, filtreredes, det udfældede stof vaskedes med vand og tørredes in vacuo ved 50°C til opnåelse af NCbz-aminen,

R_f 0,7 (hexan/ethylacetat, 4:1, rumfang/rumfang phosphormolybdænsyresprøjtning), 52,1 g (93,4%). Denne opløstes i 700 ml methylenchlorid, 77 g (0,372 mol) m-chlorperbenzoesyre tilsattes langsomt, mens temperaturen holdtes under 45°C (20-42°C). Det udfældede faste stof opsamles ved filtrering, filtratet vaskedes med 1N saltsyre, vandig natriumhydrogencarbonatopløsning, tørredes ($MgSO_4$), og opløsningsmidlet afdampedes. Resten krystalliseredes i acetone-vand til opnåelse af 42 g (73%) af det Cbz-beskyttede amin-1,1-dioxid, R_f 0,7 (hexan/ethylacetat, 1:1, rumfang/rumfang phosphormolybdænsyresprøjtning).

Den beskyttende gruppe fjernes ved hydrogenolyse af 5 g Cbz-amin i 250 ml methanol, 5 ml koncentreret saltsyre og 2 g 5% Pd/C (50% våd). Produktet isoleres på sædvanlig vis. Udbytte: 2,4 g (85%), R_f 0,6. Retentionstiden ved gas-væskechromatografi på en 1 meters OV-1 kolonne ved 180°C var 1,3 minut. Det totale udbytte for de tre trin startende ud fra 3-amino-2,2,4,4-tetramethylthietan var 65%.

Ved anvendelse af ækvivalente mængder amin og m-chlorperbenzoesyre i den ovenstående procedure opnås det tilsvarende sulfoxid på lignende vis.

Fremgangsmåde Q

3-Amino-2,2,4,4-tetramethyltetrahydrothiophen.

A. 1-Hydroxy-2,2,4-trimethylpentan-3-on.

Til natriummethoxid fremstillet ud fra 7,5 g natriummetal og 250 ml methanol sættes 72,5 g (2,4 mol) paraformaldehyd, efterfulgt af 250 g (2,2 mol) diisopropylketon, og den resulterende blanding opvarmedes under tilbagesvaling i 3 timer. Reaktionen dæmpedes med vand, neutraliseredes med saltsyre, ekstraheredes med ethyl-ether, vaskedes med vand, saltopløsning, og opløsningsmidlet afdampedes. Den resterende olie (90 g) destilleredes in vacuo til opnåelse af 28 g af det ønskede produkt kogende ved 92-98°C ved 16-20 mm. GLC på OV-1-kolonne ved 107°C, retentionstid 314 sekunder, 96% rent.

Såfremt den ovennævnte procedure gentoges i samme skala, men reaktionsblandingen tilbagesvales i 16 timer, opnåedes 31 g produkt med 96% renhed efter GLC.

B. 4-Brom-1-hydroxy-2,2,4-trimethylpentan-3-on.

Til en omrørt opløsning af 69 g (0,48 mol) 1-hydroxy-2,2,4-trimethylpentan-3-on i 500 ml chloroform under tilbagesvaling sættes dråbevis en opløsning af 77 g (0,48 mol) brom i 100 ml chloroform. Da tilsætningen var afsluttet, omrørtes blandingen under tilbagesvaling i 1 time, henstilledes til afkøling og stod natten over ved stuetemperatur. Afdampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk gav 127 g produkt, der anvendtes i det næste trin uden rensning.

C. 2,2,4,4-Tetramethyltetrahydrothiophen-3-on.

Produktet, der opnåedes i trin B, 79 g (0,3 mol), opløstes i 300 ml tør pyridin, afkøledes til 0°C, og 114 g (0,6 mol) p-toluensulfonylchlorid tilsattes i portioner ved 0°C. Den resulterende blanding omrørtes ved denne temperatur i 3 timer og 15 minutter, hældtes over i is/vand og ekstraheredes med ethylether. Ekstrakterne vaskedes med fortyndet saltsyre, vand og saltopløsning, tørredes derefter over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdampedes til opnåelse af 111 g (98%) krySTALLINSK tosylat.

Tosylatet, 94 g (0,25 mol) opløstes i 1 liter pyridin, 180 g (0,75 mol) natriumsulfidmonohydrat tilsattes, og blandingen opvarmedes til 75°C og holdtes ved denne temperatur i 1 time og henstilledes ved stuetemperatur natten over. Vand tilsattes, og blandingen ekstraheredes med ether. Ekstrakterne vaskedes med saltsyre, saltopløsning, tørredes ($MgSO_4$), og opløsningsmidlet afdampedes til opnåelse af 35 g af titelforbindelsen, 89% udbytte. Produktet viste kun én plet ved siliciumoxid-gel TLC, elueret med ethylacetat/hexan (1:4 efter rumfang,

R_f 0,5. $^1\text{H-NMR}$ -Spektret var i overensstemmelse med tilforbindelsens struktur.

D. Leuckart-reduktion af keton.

Til en 100 ml rundbundet, trehalset kolbe, udstyret med omrører, termometer og kondensator med fraktioneringshoved, sattes 10,0 g (0,063 mol) 2,2,4,4-tetramethyltetrahydrothiophen-3-on, 15,2 ml (0,38 mol) formamid og 3,5 ml (0,092 mol) myresyre, og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling (163°C), mens vand fjernes. Reaktionsblandingen holdtes ved $160-180^\circ\text{C}$ i 20 timer under tilsætning af myresyre (10 ml) med intervaller. Blandingstemperaturen steg til 200°C i dette tidsrum. Reaktionsblandingen afkøledes, vand tilsattes, og blandingen ekstraheredes med ethylacetat. Ekstrakterne inddampedes in vacuo. Resten tilbagesvaledes med 20 ml 6N saltsyre i 2 timer, afkøledes, den resulterende blanding vaskedes med ethylether, den vandige fase justeredes til pH 11 med natriumhydroxidopløsning og ekstraheredes med ethylether. Ekstrakterne tørredes og inddampedes til opnåelse af 2 g 3-amino-2,2,4,4-tetramethyltetrahydrothiophen, der identificeredes med $^1\text{H-NMR}$ og forekom homogen ved siliciumoxidgel TLC.

Fremgangsmåde R

25 3-Amino-2,2,4,4-tetramethyltetrahydrofuran.
A. 2,2,4,4-Tetramethyltetrahydrofuran-3-on.
4-Brom-1-hydroxy-2,2,4-trimethylpentan-3-on (fremstillet som beskrevet i fremgangsmåde Q, trinnene A og B), 25 g (0,1 mol) opløstes i 160 ml ethanol, og der tilsattes en opløsning af 8 g (0,2 mol) natriumhydroxid i 30 ml vand. Den resulterende blanding omrørtes ved stuetemperatur i 30 minutter, fortyndedes med vand, ekstraheredes med ethylether, ekstrakterne vaskedes med vand,

saltopløsning og tørredes på vandfri magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdampedes til opnåelse af 17,7 g 2,2,4-trimethylpentan-1,4-diol som en farveløs væske, der identificeredes med $^1\text{H-NMR}$. Diolen opløstes i 50 ml chloroform, 1,5 ml koncentreret svovlsyre tilsattes dråbevis. Blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 3 timer, mens en vand/chloroform azeotrop destilleredes fra blandingen. Efter henstand natten over ved stuetemperatur vaskedes reaktionsblandingen med vand, det organiske lag tørredes (MgSO_4), og opløsningsmiddel afdampedes in vacuo til opnåelse af 13,9 g farveløs væske. Destillation gav 8,3 g af det ønskede produkt, kp. $70-72^\circ\text{C}$ (50 mm), totalt udnytte 58%.

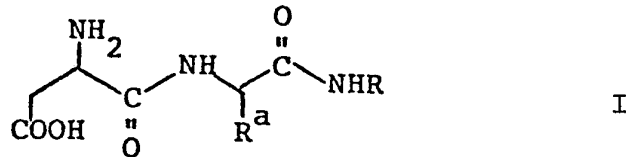
B. Ketonen, der opnåedes i trin A, 8,0 g (0,056 mol), hydroxylaminhydrochlorid, 8,0 g (0,113 mol), og natriumacetat, 2,3 g (0,113 mol), samledes med 85 ml ethanol, og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 48 timer. Den resulterende blanding fortyndedes med vand, ekstraheredes med ethylether, ekstrakterne vaskedes med vand, tørredes og inddampedes til opnåelse af 9,0 g blanding af syn- og antioximer, identificeret med dens $^1\text{H-NMR}$ -spektrum.

Den ovenfor opnåede oxim, 1,3 g (8,28 mmol), opløstes i 70 ml tør ethanol, 1,9 g natriummetal tilsættes, og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling og holdtes ved denne temperatur i 15 minutter. Opvarmning fortsattes i 2 timer under tilsætning af to yderligere incrementer (hver 1,9 g) natrium. Reaktionsblandingen fortyndedes derefter forsigtigt med vand, ekstraheredes med ethylether. Etherlaget ekstraheredes med fortyndet saltsyre, den vandige fase gjordes alkalisk med natriumhydroxid og genekstraheredes med ether. Ekstrakterne tørredes (MgSO_4) og inddampedes til tørhed, og resten destilleredes til opnåelse af den ønskede amin, kp. $68-69^\circ\text{C}$ (15 mm). Efter yderligere rensning ved udfældning af hydrochloridsaltet i ethylether-methanol gjordes saltet basisk, og der ekstraheredes igen med ether til opnåelse af 0,87 g amin med 93% renhed ifølge gaschromatografi (OV-1-kolonnen).

P A T E N T K R A V

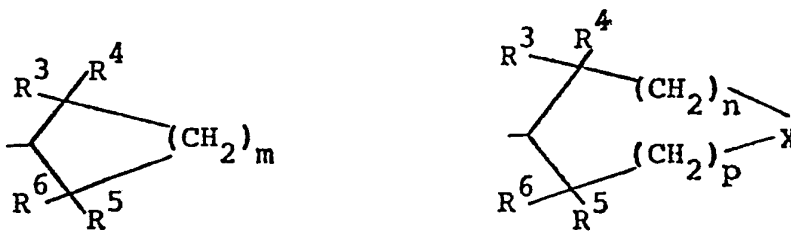
1. L-Aspartyl-D-aminosyre-dipeptidamid k e n d e t e g n e t ved, at det har den almene formel I

5



10 samt fysiologisk acceptable kationiske salte og syreadditionssalte deraf, i hvilken formel R^a er CH_2OH eller CH_2OCH_3 , og R er en forgrenet gruppe valgt blandt fenchyl, diisopropylcarbinyll, d-methyl-
 15 t-butylcarbinyll, d-ethyl-t-butylcarbinyll, di-t-butylcarbinyll, 2-methylthio-2,4-dimethylpentan-3-yl,

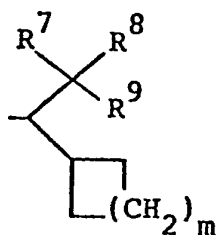
20



25 hvor mindst én blandt R^3 , R^4 , R^5 og R^6 er alkyl med fra ét til fire carbonatomer, og resten er hydrogen eller alkyl med fra ét til fire carbonatomer, og summen af carbonatomer i R^3 , R^4 , R^5 og R^6 ikke er større end 6, og såfremt både R^3 og R^4 eller R^5 og R^6 er alkyl, er de methyl eller ethyl,

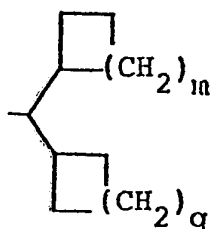
30 X er O, S, SO, SO_2 , C=O eller CHO, m er 0, 1, 2, 3 eller 4, og n og p hver er 0, 1, 2 eller 3, hvor summen af n + p ikke er større end 3,

35



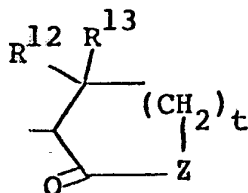
79
 hvor én blandt R^7 , R^8 og R^9 er alkyl med fra ét til fire carbonatomer, og resten er hydrogen eller alkyl med fra ét til fire carbonatomer, og summen af carbonatomer i R^7 , R^8 og R^9 ikke er større end 6, og m har den ovenfor anførte betydning,

5



10 hvor m har den ovenfor anførte betydning, og q er 0, 1, 2, 3 eller 4,

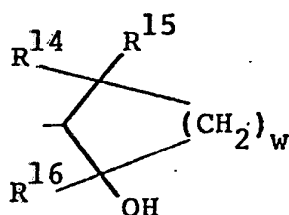
15



hvor hver blandt R^{12} og R^{13} er methyl eller ethyl, eller R^{12} er hydrogen og R^{13} er alkyl med fra ét til fire carbonatomer, Z er O eller NH, og t er 1 eller 2,

20

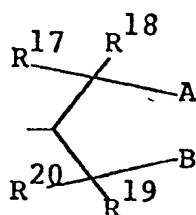
25



hvor w er 1, 2, 3 eller 4, R^{14} og R^{16} hver er alkyl med fra ét til fire carbonatomer, R^{15} er hydrogen, OH, eller alkyl med fra ét til to carbonatomer, hvor summen af carbonatomerne i R^{14} , R^{15} og R^{16} ikke er større end 6, og såfremt både R^{14} og R^{15} er alkyl, er de methyl eller ethyl, og

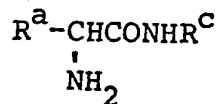
30

35

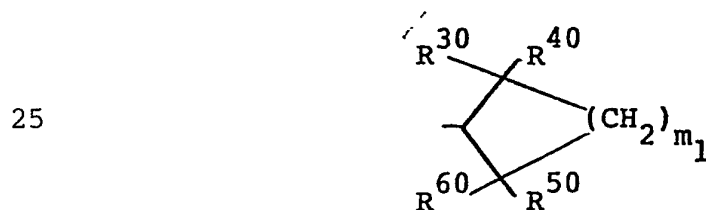


hvor R^{17} og R^{19} er alkyl med fra ét til fire carbonatomer, R^{18} og R^{20} er hydrogen eller alkyl med fra ét til to carbonatomer, og taget hver for sig A er OH og B er hydrogen, OH eller methyl, og såfremt de tages sammen A og B er $\text{CH}_2\text{OC}-$, $\text{CH}_2\text{NHC}-$, $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-$, $-\text{NHCCH}_2-$, $-\text{OC}-$,
 5 $-\text{NHC}-$ eller $-\text{OCO}-$, hvor summen af carbonatomer i R^{17} ,
 R^{18} , R^{19} og R^{20} ikke er større end 6, og såfremt både R^{17} og R^{18} eller R^{19} og R^{20} er alkyl, er de methyl eller ethyl,
 10

2. D-aminosyreamidforbindelse til brug som udgangsforsubstans ved fremstilling af en forbindelse med formlen I ifølge krav 1, kendetegnet ved, at den har den almene formel
 15



hvori R^a er CH_2OH eller CH_2OCH_3 , og R^c er en gruppe valgt blandt fenchyl, diisopropylcarbinyll, d-methyl-t-butylcarbinyll, d-ethyl-t-butylcarbinyll, di-t-butylcarbinyll, cyclopropyl-t-butylcarbinyll, cyclopentyl-t-butylcarbinyll, dicyclopropylcarbinyll,
 20

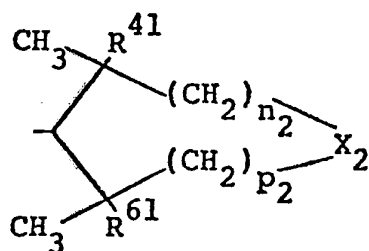


hvori m_1 er 1, 2 eller 3, og
 30 såfremt m_1 er 1: R^{30} , R^{40} , R^{50} og R^{60} hver er methyl, såfremt m_1 er 2: R^{30} er methyl, ethyl eller isopropyl, og R^{40} , R^{50} og R^{60} hver er hydrogen, eller
 R^{30} og R^{50} hver er methyl, og R^{40} og R^{60} hver er hydrogen, og
 35 såfremt m_1 er 3:
 (a) R^{30} er isopropyl eller t-butyl, og R^{40} , R^{50} og R^{60} hver er hydrogen,

(b) R^{30} er ethyl, R^{50} er methyl, og R^{40} og R^{60} hver er hydrogen, eller

(c) R^{30} og R^{40} hver er methyl, og R^{50} og R^{60} hver er hydrogen eller methyl, og

5



10

hvor n_2 og p_2 hver er 0, R^{41} og R^{61} hver er methyl, og X_2 er S, SO_2 , C=O eller CHO, eller

n_2 er 0, og p_2 er 1, R^{41} og R^{61} hver er methyl,

15

og X_2 er O, S eller SO_2 , eller

n_2 er 1, og p_2 er 1, R^{41} og R^{61} hver er hydrogen,

og X_2 er S eller SO_2 .

20

25

30

35