

SYNTHESE VON S-ASPARTYL-S-PHENYLALANINMETHYLESTER (ASPARTAM)

AUS S-4-VINYLAZETIDIN-2-ON

Hartmut Pietsch

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

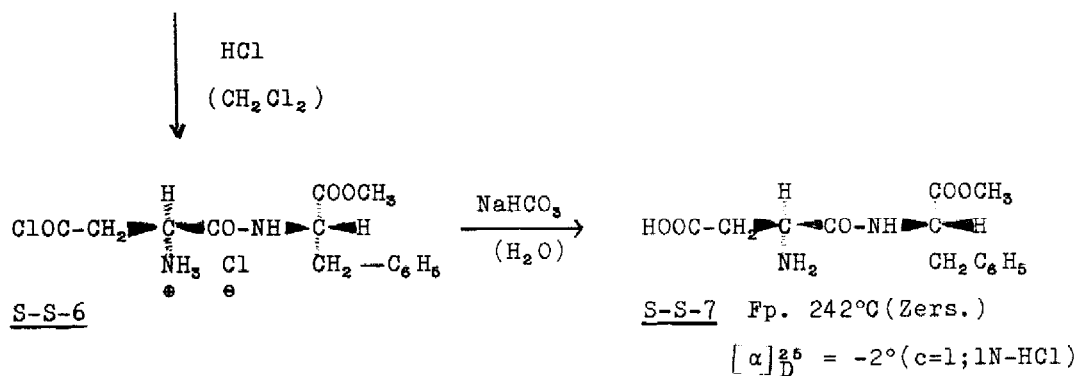
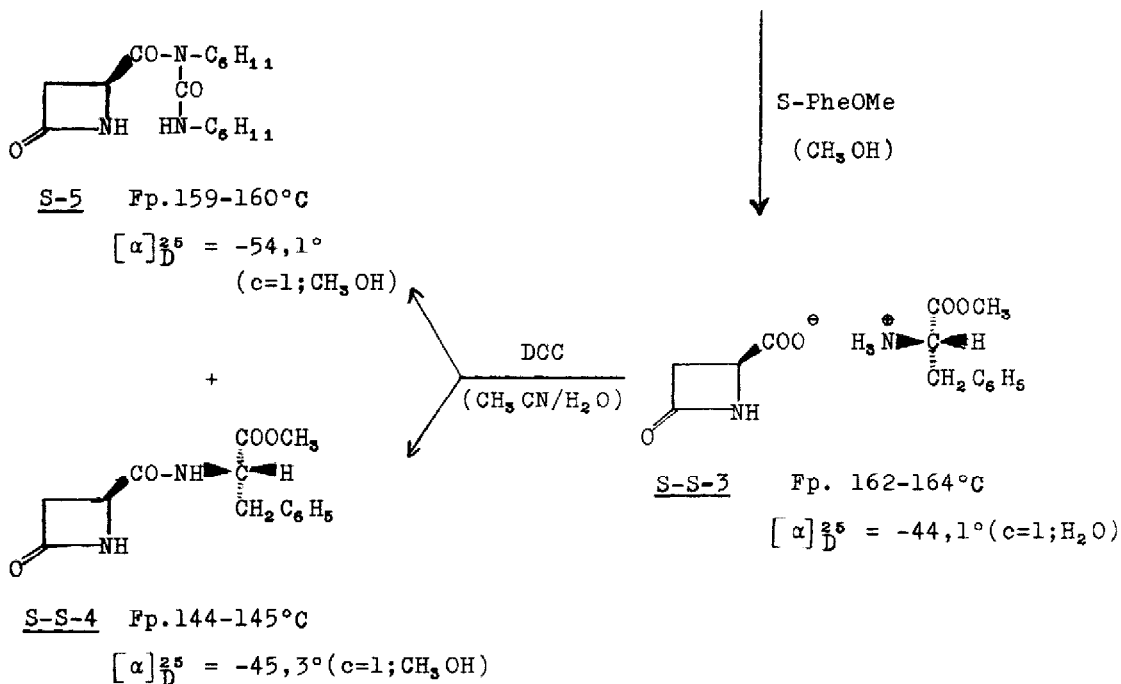
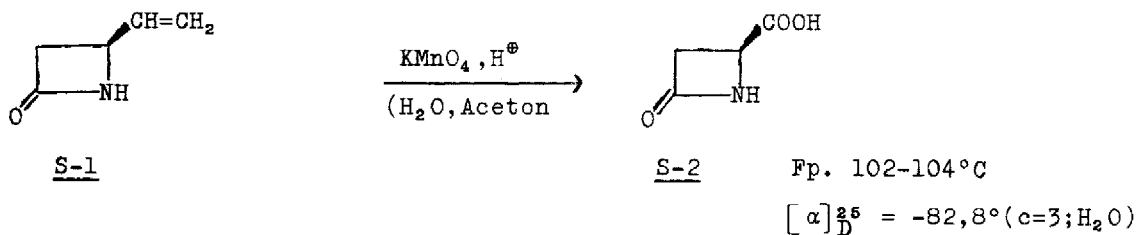
D 6230 Frankfurt (Main) 80

(Received in Germany 31 August 1976; received in UK for publication 23 September 1976)

Im Rahmen unserer Arbeiten über β -Lactame wurde eine Synthese für den in jüngster Zeit als Süßstoff bekanntgewordenen S-Aspartyl-S-phenylalaninmethylester S-S-7¹⁾ entwickelt, die vom S-4-Vinylazetidin-2-on S-1²⁾ ausgeht. Da nur das S-S-Isomere die ca. 150-fache Süßkraft von Rohrzucker besitzt, die anderen optischen Isomeren jedoch bitter schmecken, mußten racemisierungsfreie Syntheseschritte gewählt werden.

Die Oxydation von 1 zum 4-Hydroxycarbonylazetidin-2-on 2 gelang mit 40%iger Ausbeute in schwefelsaurer wäßrig-acetonischer Lösung mit KMnO_4 ³⁾. Die mäßigen Ausbeuten an 2 dürften durch die Instabilität des β -Lactamrings gegenüber Säureangriff verursacht sein. Da 2 selbst eine relativ starke Carbonsäure ist, kann die kristalline Substanz nur bei tiefen Temperaturen (-80°C) über längere Zeit aufbewahrt werden. Der Drehwert einer wäßrigen Lösung von optisch aktivem 2 nimmt während des Stehens bei Raumtemperatur ständig ab⁴⁾.

Das S-Asparaginsäurelactam S-2 erschien uns trotz seiner Säureempfindlichkeit als besonders geeignet für die Synthese, weil sich hier die beiden β -ständigen funktionellen Gruppen der S-Asparaginsäure gegenseitig intramolekular blockieren, so daß nur die verbleibende 4-Carbonsäurefunktion für die Peptidbildung verfügbar ist.



Zur Peptidverknüpfung wurde die Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)-Methode gewählt. Zunächst stellte man in fast quantitativer Ausbeute das Ammoniumsalz S-S-3 aus S-2 und frisch erzeugtem S-Phenylalaninmethylester in Methanol her und isolierte das racemisierungsstabile Salz in kristalliner trockener Form.

Als Lösungsmittel für die Amidbildung aus S-S-3 mittels DCC diente das Gemisch Acetonitril/Wasser 3:1. Bei -10 bis 0° entstanden neben 70 % N¹-(2 S-3-Phenyl-1-methoxypropion-2-yl)-S-azetidin-2-on-4-carbonsäureamid S-S-4 noch 10 % N¹-Cyclohexyl-N¹-cyclohexylaminocarbonyl-azetidin-2-on-4-carbonsäureamid S-5. Beide Substanzen ließen sich säulenchromatographisch voneinander trennen.

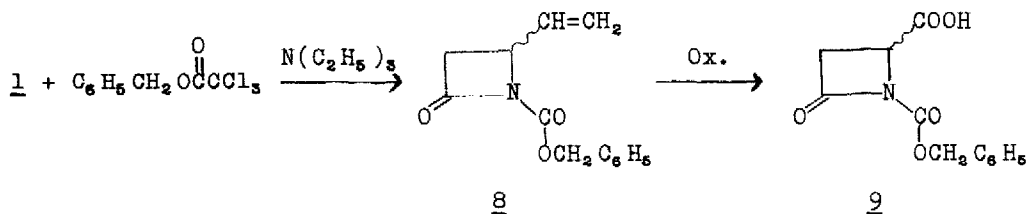
Die Lactamringspaltung von S-S-4 zum (nicht in Substanz isolierten) Säurechloridhydrochlorid S-S-6 wurde in Methylenchlorid mit der stöchiometrischen Menge ätherischer Salzsäure vorgenommen; anschließend hydrolysierte man das Zwischenprodukt in Eiswasser, brachte die Lösung mittels Natriumbicarbonat auf pH 6 und dampfte das Wasser bei 20 - 30°C im Vakuum ab. Dabei wurde der Dipeptidester S-S-7 zusammen mit NaCl und geringen Mengen organischer Begleitsubstanzen isoliert, von denen er durch Umkristallisation aus Eisessig/Benzol und Wasser in reiner Form abgetrennt wurde.

Die Ausbeuten der Hydrolyse des Lactamrings lagen bei 41 %; sie konnten durch Variation der Versuchsbedingungen nicht verbessert werden. So trat z. B. bei der Behandlung von S-S-4 mit Ameisensäure oder mit wäßriger Salzsäure stets partielle Racemisierung von S-S-7 und Diketopiperazinbildung auf.

Herrn Dr. H. Jensen danke ich für die Ueberlassung der reinen Enantiomeren S-1 und R-1.

Literaturverzeichnis und Anmerkungen

- 1) H. Mazur, J.M. Schlatter, A.H. Goldberger, JACS 91, 2684 (1969);
J.M. Davey, A.H. Laird, J.C. Morley, JCS (C) 1966, 555;
- 2) H. Rehling, H. Jensen, Tetrahedron Letters 1972, 2793
- 3) D. Grimm, unveröffentlicht
- 4) Es gelang auch, das Lactam 1 durch Einführung einer wiederabspaltbaren Schutzgruppe, des Benzyloxycarbonylrests, am Ringstickstoff zu schützen: In Gegenwart von katalytischen Mengen Triäthylamin entstand aus 1 und Trichloroessigsäurebenzylester ⁵) das 1-Benzyloxycarbonyl-4-vinyl-azetidin-2-on 8, dessen Oxydation mit saurer Permanganatlösung oder durch Ozonisation aber nur geringe Ausbeuten der Carbonsäure 9 ergab, so daß diese Synthesevariante für die Herstellung des Dipeptidesters 7 nicht weiterverfolgt wurde.



- 5) E. Schmidt (DOS 1 668 013)
- 6) Im Verlauf der Arbeiten wurden durch analoge Reaktionen auch die folgenden optischen Isomeren der im Formelschema angegebenen Verbindungen dargestellt:

<u>R-2</u>	$[\alpha]_D^{25} = +82,8^\circ (c=3; \text{H}_2\text{O}); \text{Fp. } 102-104^\circ$
<u>R-S-3</u>	$[\alpha]_D^{25} = -19,6^\circ (c=1; \text{H}_2\text{O}); \text{Fp. } 156-158^\circ$
<u>R-S-4</u>	$[\alpha]_D^{25} = +32,1^\circ (c=3; \text{CH}_3\text{OH}); \text{Fp. } 133-134^\circ$
<u>R-5</u>	$[\alpha]_D^{25} = +57,6^\circ (c=1; \text{CH}_3\text{OH}); \text{Fp. } 160-161^\circ$