

Dipeptidamide mit Süßstoffcharakter

B. Unterhalt und L. Kerckhoff

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster,
Hittorfstr. 58-62, D-48149 Münster, Bundesrepublik Deutschland

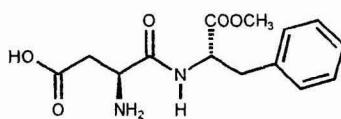
Dipeptidamides as Sweeteners

Several L-Aspartyl-D-alanin-2-methylcycloalkylamides (**9a-h**) were synthesized and tested for their sweet quality.

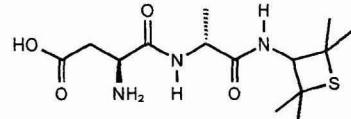
(Keywords: Benzyl-N- α (Z)-L-aspartyl-D-alanin-2-methylcycloalkylamides, hydrogenolysis to sweet tasting L-aspartyl-D-alanin-2-methylcycloalkylamides)

Einleitung

Nach Saccharin-Natrium und Natriumcyclamat kam L-Aspartyl-L-phenylalaninmethylester (**1**) unter dem Namen Aspartam in der Bundesrepublik Deutschland als dritter Süßstoff in den Handel. Aufgrund seiner Dipeptidstruktur ist Aspartam (**1**) weder hydrolysebeständig noch koch- und backstabil [1] und daher nur als Tafelsüßstoff einzusetzen. Molekülvariationen [2] führten u. a. zum L-Aspartyl-D-alanin-2,2,4,4-tetramethylthietanyl amid Alitam (**2**), das seit 1986 in den USA gehandelt wird [3]. **2** ist etwa 2000 mal süßer als Saccharose, schmeckt wie Aspartam (**1**) rein süß und sollte in diätetischen Präparaten das phenylalaninhaltige **1** ersetzen können.



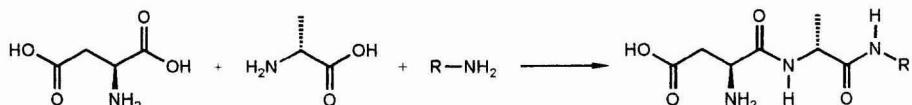
1



2

Nach den bisherigen Ergebnissen zur Süßkraft 2- und 3-methylsubstituierter Cycloalkylsulfamate [4] war es unser Ziel, monomethylsubstituierte Cycloalkylamine zur Herstellung alitamanaloger Verbindungen einzusetzen und die in Schema 1 skizzierte Strategie zu verfolgen. Die dort aufgeführten Methylcycloalkylamine (Tab.) wurden als Racemate sowie als Enantiomere verwendet, um Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu studieren [5]. Die Synthese enantiomerenreiner 2-Methylcycloalkylamine gelang bei den cis-Formen durch hydrierende Aminierung der zugehörigen Ketone nach *A. W. Frahm u. Mitarb.* [6], bei den trans-Isomeren

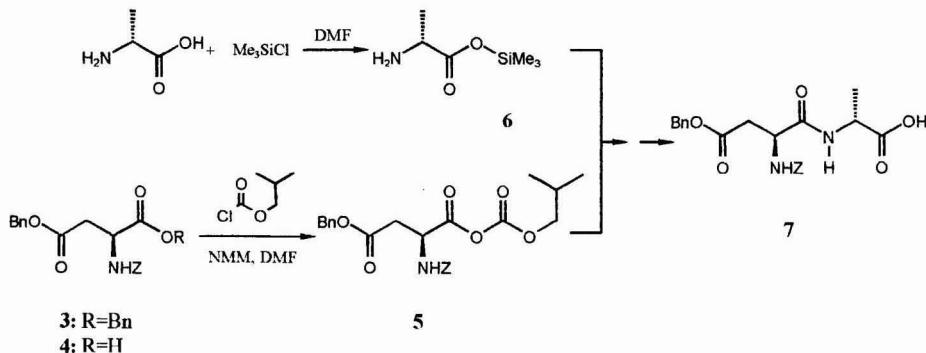
durch asymmetrische Hydroborierung-Aminierung von 2-Methylcycloalkenen mit Mono-isopinocampheylboran als chiralem Reagenz nach *H. C. Brown und Mitarb.* [7]. Orientierende Tests an 3-Methylcycloalkylamiden zeigten, daß deren Süßungsgrade um den Faktor 20 niedriger liegen, so daß eine eingehende Untersuchung nicht lohnenswert schien [5].



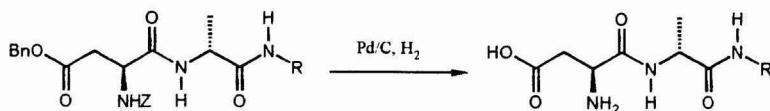
Schema 1

Ergebnisse und Diskussion

N- α -Carbobenzoxy(*Z*)-L-asparaginsäure-dibenzylester (**3**) wird selektiv mit 1 Äquivalent Natriumhydroxid in Wasser/1,4-Dioxan bei Raumtemperatur zu **4** hydrolysiert [8], **4** mit Chlorameisensäureisobutylester/ N-Methylmorpholin (NMM) [9] ins gemischte Anhydrid **5** übergeführt und durch Zugabe von D-Alanin-trimethylsilylester (**6**) ins Dipeptid Benzyl-N- α (*Z*)-L-aspartyl-D-alanin (**7**) umgewandelt.



Die Reaktion von **7** mit Chlorameisensäureisobutylester/NMM bei $-15^\circ C$ liefert nach Zugabe der 2-Methylcycloalkylamine **a-h** die geschützten Amide **8a-h**, die durch katalytische Hydrogenolyse mit Pd/C in Methanol die gewünschten Produkte **9a-h** ergeben (Tab.). Die Anhydridmethode ist nach eigener Erfahrung der sonst gebräuchlichen Verwendung von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)amino-carbodiimid (EDC) wegen weit geringerer Racemisierung überlegen [5].



Nr.	-NH-R	SG	Fp.(°C)	Nr.	-NH-R	SG	Fp.(°C)
9a		250	178	9e		75	198-200
9b		150	145-153	9f		125	218-220
9c		200	205-207	9g		130	200-202
9d		250	210	9h		300	199-200

Tab.: Süßungsgrade (SG) der synthetisierten L-Aspartyl-D-alanyl-2-methylcycloalkylamide 9

Vergleicht man die Süßungsgrade der cis-konfigurierten Verbindungen 9a,b,e,f mit den gleichkonfigurierten Sulfaminaten- die trans-konfigurierten Sulfamine wurden nicht untersucht-, so ist der höhere Süßungsgrad (~20) bei den Analogen zu 9b und 9f gegeben. Die beiden anderen sind entweder gar nicht oder höchstens schwach süß.

Experimentelles

Schmelzpunkte: Kofler-Heiztischmikroskop Reichert u. SMP-20 Büchi (unkorr.); ¹H-NMR- u. ¹³C-NMR-Spektren: NMR-Spektrometer Gemini 200 Varian; Drehwerte: Polarimeter 341 Perkin Elmer; Elementaranalysen: CHN-Analyser 240 Perkin Elmer, CHNO-Rapid-Analyser Heraeus; Sensorik: Die Süßungsgrade werden durch Verkosten der wässer. Lösungen (Tafelwasser Cantrel®, Raumtemp.) gegen Saccharose-Lösungen (3-5%) ermittelt.

Benzyl-N- α (Z)-L-aspartyl-D-alanin(7) aus 5 und D-Alanin-trimethylsilylester (6)

6,3 g (71 mmol) D-Alanin und 7,2 g (71 mmol) Et₃N werden in 100 ml DMF unter N₂ gelöst, bei Raumtemp. mit 7,7 g (71 mmol) ClSiMe₃ zu 6 umgesetzt und 1 h lang gerührt. In der Zwischenzeit werden 23,0 g (64 mmol) 4 (Schmp. 108°C [8]) und 7,2 g (71 mmol) NMM in einer Mischung aus 120 ml DMF und 120 ml THF unter N₂ gelöst und auf -10 °C abgekühlt. Man versetzt mit 9,6 g (70 mmol) Chlorameisensäureisobutylester, lässt 10 min lang bei -10 °C röhren und gibt zum Anhydrid 5 schnell die oben bereitete Lösung des D-Alanin-trimethylsilylestes (6) hinzu. Nach 10 min bei -10 °C und 16 h bei Raumtemp. versetzt man

die Reaktionsmischung mit 200 ml 0,2 M HCl und extrahiert dreimal mit je 100 ml CHCl₃. Die vereinigten org. Phasen werden fünfmal mit je 70 ml 0,2 M HCl gewaschen, um DMF zu entfernen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeengt. DMF-Reste werden an der Ölspalte entfernt, und der Rückstand wird nach Zusatz von Et₂O 3 h lang gerührt. Die farblosen Kristalle des geschützten Dipeptids 7 werden abfiltriert und i. Vak. getrocknet. Ausbeute: 65%, Schmp.: 148°C. ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ(ppm)= 1,34 (d, J=7,2 Hz, -CH₃); 2,74 (dd, J₁= 16,2 Hz, J₂= 7,9 Hz, 1H, CH₂) u. 2,93 (dd, J₁= 16,2 Hz, J₂= 6,0 Hz, 1H, CH₂); 4,35 (q, J= 7,2 Hz, CH); 4,62 (dd, J₁= 6,0 Hz, J₂= 7,8 Hz, CH); 5,08 u. 5,09 (2s, 2x CH₂); 7,31 (m, 10H_{ar}); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50,3 MHz): δ(ppm)= 17,76 (CH₃); 37,59 (CH₂); 49,56 (CH); 52,98 (CH); 67,66 u. 67,94 (2x CH₂); 128,76; 128,85; 129,02; 129,20; 129,47; 137,33; 138,02 (C_{ar}); 156,34 (COOR); 171,87; 172,58; 175,64 (C=O).

Benzyl-N-α(Z)-L-aspartyl-D-alanin-2-methylcycloalkylamide 8a-h:

1,3 g (3 mmol) geschütztes Dipeptid 7 und 0,4 g (4 mmol) NMM werden in 20 ml DMF gelöst, auf -10 °C abgekühlt, mit 0,5 g (4 mmol) Chlorameisensäureisobutylester versetzt und 15 min lang gerührt. Man gibt 0,5 g (3,3 mmol) Methylcycloalkylamin-HCl (**a-h**) und 0,4 g (4 mmol) Et₃N in 20 ml THF hinzu, röhrt 1 h lang bei -10 °C sowie 12 h lang bei Raumtemp., säuert die Reaktionsmischung mit 5x20 ml 0,2 M HCl an und extrahiert mit CHCl₃. Die vereinigten org. Phasen werden mit 0,2 M HCl gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, eingeengt und der ölige Rückstand in Et₂O aufgenommen sowie so lange gerührt, bis die Kristallisation von **8a-h** einsetzt. Das Dipeptid-Grundgerüst zeigt NMR-spektroskopisch folgende Signalbereiche: ¹H-NMR(CDCl₃, 200 MHz): δ(ppm)= 1,34-1,37 (d, J= 7,0-7,2 Hz, CH₃); 2,76-2,79 (dd, J₁= 16,8-17,4 Hz, J₂= 5,4-5,8 Hz, 1H, CH₂) u. 3,07-3,22 (dd, J₁= 17,0-17,8 Hz, J₂= 4,5-4,8 Hz, 1H, CH₂); 4,38-4,44 (q, J= 7,0-7,6 Hz, CH); 4,58-4,61 (m, CH); 5,09-5,13 (2s, 2CH₂); 5,81-5,92, 6,05-6,33 u. 6,78-6,91 (bs oder d, 3 NH); 7,31-7,34 (m, 10H_{ar}). Die Peaks der Ringwasserstoffe finden sich bei den einzelnen Verbindungen. ¹³C-NMR(CDCl₃, 50,3 MHz): δ(ppm)= 36,2-36,6 (CH₂); 49,3-49,6 (CH-CH₃); 51,4-51,6 (CH-N); 67,0-67,7 (2CH₂); 128,2-128,8 (i.a. 5C_{ar}); 135,3-136,0 (i.a. 2C_{ar}); 170,1-171,8 (4C=O). Das Methyl-C-Atom des Alaninteils liegt bei **8a,b,e,f** zwischen 17,6 und 18,0 ppm, bei **8c,d** gegen 19,1 ppm und bei **8g,h** gegen 18,2 ppm; die Angaben zu den Ringkohlenstoffen finden sich bei den einzelnen Verbindungen.

Benzyl-N-α(Z)-L-aspartyl-D-alanin-(1R,2S-methylcyclohexyl)amid (8a)

Ausbeute: 41%, Schmp.: 120-121°C, [α]²⁰_D: +32,85° (c=1,12; CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃, 200

MHz): δ (ppm)= 0,80 (d, J= 7,0 Hz, CH₃); 1,17-1,84 (m, 9H); 4,00 (m_c, H-1). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50,3 MHz): δ (ppm)= 16,41 (CH₃); 22,22 (C-5); 23,70 (C-4); 29,28 (C-3); 30,15 (C-6); 33,64 (C-2); 49,80 (C-1).

Benzyl-N- α (Z)-L-aspartyl-D-alanin-(1S,2R-methylcyclohexyl)amid (8b)

Ausbeute: 83%, Schmp.: 149-151°C, $[\alpha]^{20}_D$: +22,09° (c=1,24; CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm)= 0,83 (d, J= 7,0 Hz, CH₃); 1,18-1,85 (m, 9H); 4,01 (m_c, H-1). Bei Verwendung von EDC als Kupplungsreagenz tritt teilweise Racemisierung im Alanin-Teil ein – im ¹H-NMR-Spektrum liegt die Methylgruppe jeweils als Dublett bei δ = 1,35 u. 1,44 ppm -. ¹³C-NMR (CDCl₃, 50,3 MHz): δ (ppm)= 16,36 (CH₃); 22,24 (C-5); 23,66 (C-4); 29,59 (C-3); 30,15 (C-6); 33,64 (C-2); 49,82 (C-1).

Benzyl-N- α (Z)-L-aspartyl-D-alanin-(1R,2R-methylcyclohexyl)amid (8c)

Ausbeute: 64%, Schmp.: 172-174°C, $[\alpha]^{20}_D$: +39,3° (c=1,23; CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm)= 0,87 (d, J= 6,4 Hz, CH₃); 0,95-1,34 (m, 4H); 1,58-1,93 (m, 5H); 3,41 (m_c, H-1). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50,3 MHz): δ (ppm)= 17,86 (CH₃); 25,50 (C-5); 25,92 (C-4); 33,45 (C-3); 34,43 (C-6); 38,23 (C-2); 54,41 (C-1).

Benzyl-N- α (Z)-L-aspartyl-D-alanin-(1S,2S-methylcyclohexyl)amid (8d)

Ausbeute: 70%, Schmp.: 182-183°C, $[\alpha]^{20}_D$: +14,7° (c=1,24; CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm)= 0,86 (d, J= 6,0 Hz, CH₃); 0,92-1,32 (m, 4H); 1,62-1,94 (m, 5H); 3,44 (m_c, H-1). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50,3 MHz): δ (ppm)= 17,99 (CH₃); 25,57 (C-5); 25,93 (C-4); 33,60 (C-3); 34,40 (C-6); 38,48 (C-2); 54,32 (C-1).

Benzyl-N- α (Z)-L-aspartyl-D-alanin-(1R,2S-methylcyclopentyl)amid (8e)

Ausbeute: 69%, Schmp.: 141-142°C, $[\alpha]^{20}_D$: +36,1° (c=1,26; CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm)= 0,83 (d, J= 7,2 Hz, CH₃); 1,19-2,01(m, 7H); 4,20 (q, J= 6,8 Hz, H-1). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50,3 MHz): δ (ppm)= 14,85 (CH₃); 21,90 (C-4); 31,41 (C-3); 32,05 (C-5); 36,19 (C-2); 53,66(C-1).

Benzyl-N- α (Z)-L-aspartyl-D-alanin-(1S,2R-methylcyclopentyl)amid (8f)

Ausbeute: 68%, Schmp.: 152-153°C, $[\alpha]^{20}_D$: +21,1° (c=1,33; CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm)= 0,82 (d, J= 7,0 Hz, CH₃); 1,20-1,92 (m, 7H); 4,20 (q, J= 7,4 Hz, H-1). ¹³C-

NMR (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ (ppm)= 14,54 (CH_3); 21,89 (C-4); 31,38 (C-3); 32,02 (C-5); 36,59 (C-2); 53,63 (C-1).

Benzyl-N- α (Z)-L-aspartyl-D-alanin-(1R,2R-methylcyclopentyl)amid (8g)

Ausbeute: 75%, Schmp.: 156°C, $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$: +17,1° (c=1,19; CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm)= 0,97 (d, $J= 6,6$ Hz, CH_3); 1,11-2,12 (m, 7H); 3,73(q, $J= 8,0$ Hz, H-1). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ (ppm)= 17,90 (CH_3); 22,09 (C-4); 32,37 (C-3); 32,43 (C-5); 41,28 (C-2); 57,76 (C-1).

Benzyl-N- α (Z)-L-aspartyl-D-alanin-(1S,2S-methylcyclopentyl)amid (8h)

Ausbeute: 70%, Schmp.: 152°C, $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$: +31,1° (c=0,6; CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm)= 0,99 (d, $J= 7,2$ Hz, CH_3); 1,11-2,25 (m, 7H); 3,71 (q, $J= 8,0$ Hz, H-1). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ (ppm)= 17,80 (CH_3); 22,15 (C-4); 32,37 (C-3); 32,50 (C-5); 41,13 (C-2); 57,86 (C-1).

Hydrogenolyse von 8a-h zu den L-Aspartyl-D-alanin-2-methylcycloalkylamiden 9a-h:

0,5 g geschütztes Peptidamid (8) werden in 100 ml abs. MeOH gelöst und mit 0,3 g 10proz. Pd/C bei Raumtemp. 16h lang in einer Parr-Apparatur hydriert. Man filtriert den Katalysator ab, engt die Lösung i.Vak. ein und röhrt den Rückstand über Nacht in Et_2O , wobei Kristallisation eintritt. Die Reinigung der mit kolloidalen Katalysatorresten behafteten Produkte erfolgt durch Ultrafiltration der wässr. Lösungen und anschließende Lyophilisation.

Die Ausbeuten sind quantitativ, bei 9e etwa 90%.

L-Aspartyl-D-alanin-(1R,2S-methylcyclohexyl)amid (9a)

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$: +63,0° (c=0,4; H_2O). $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ (335,41) Ber.: C 50,13 H 8,72 N 12,53; Gef.: C 49,88 H 8,63 N 12,97. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm)= 0,87 (d, $J= 7,0$ Hz, CH_3); 1,21-1,85 (m, 9H); 1,34 (d, $J= 7,0$ Hz, CH_3); 2,49-2,75 (m, CH_2); 3,93 (m, H-1); 4,05 (m, CH-N); 4,39 (q, $J= 7,2$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ (ppm)= 16,48 (CH_3); 23,33 (C-5); 24,50 (C-4); 30,34 (C-3); 30,98 (C-6); 34,78 (CH_2); 38,12 (C-2); 50,62 (C-CH_3); 51,45 (C-N); 52,41 (C-1). - Die CH_3 -Gruppe des Alaninteils liegt für 9a,b,e,f,g,h zwischen 18,47 und 18,85 ppm, die C=O-Gruppen erscheinen gegen 170-175 ppm.

L-Aspartyl-D-alanin-(1S,2R-methylcyclohexyl)amid (9b)

$[\alpha]^{20}_D: -2,2^\circ$ ($c = 0,4$; H₂O). C₁₄H₂₅N₃O₄ x 2 H₂O (335,41) Ber.: C 50,13 H 8,72 N 12,53; Gef.: C 50,95 H 8,53 N 12,68. ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm)= 0,88 (d, J= 5,8 Hz, CH₃); 1,04-1,86 (m, 12H); 2,53-2,74 (m, CH₂); 3,92 (m_e, H-1); 4,37 (m_e, 1H); 4,88 (m_e, CH-N). ¹³C-NMR: Das Spektrum stimmt praktisch mit dem von 9a überein.

L-Aspartyl-D-alanin-(1R,2R-methylcyclohexyl)amid (9c)

$[\alpha]^{20}_D: +72,3^\circ$ ($c = 0,4$; H₂O). C₁₄H₂₅N₃O₄ x H₂O (317,39) Ber.: C 52,98 H 8,57 N 13,24; Gef.: C 52,89 H 8,50 N 12,97. ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm)= 0,89 (d, J= 6,4 Hz, CH₃); 0,97-1,39 (m, 6H); 1,34 (d, J= 7,2 Hz, CH₃); 1,54-1,87 (m, 3H); 2,59 (dd, J₁= 17,2 Hz, J₂= 9,0 Hz, 1H, CH₂); 2,72 (dd, J₁= 17,2 Hz, J₂= 5,1 Hz, 1H, CH₂); 3,64 (m_e, H-1); 4,05 (dd, J₁= 8,6 Hz, J₂= 5,1 Hz, 1H); 4,25 (m_e, CH-N). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50,3 MHz): δ (ppm) = 21,35 (CH₃); 22,54 (CH₃); 29,55 (C-5); 29,79 (C-4); 37,09 (C-3); 38,53 (C-6); 41,04 (CH₂); 41,83 (C-2); 53,71 (C-CH₃); 55,28 (C-N); 58,67 (C-1).

L-Aspartyl-D-alanin-(1S,2S-methylcyclohexyl)amid (9d)

$[\alpha]^{20}_D: +32,0^\circ$ ($c = 0,4$; H₂O). C₁₄H₂₅N₃O₄ x 2,5 H₂O (344,42) Ber.: C 48,82 H 8,78 N 12,20; Gef.: C 48,83 H 8,25 N 11,90. ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm)= 0,90 (d, J= 6,4 Hz, CH₃); 0,96-1,48 (m, 5H); 1,38 (d, J= 7,2 Hz, CH₃); 1,62-1,92 (m, 4H); 2,53-2,71 (m, CH₂) 3,39 (m, H-1); 4,07 (mc, 1H); 4,32 (mc, CH-N). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50,3 MHz): δ (ppm) = 18,83 (CH₃); 25,07 (CH₃); 25,30 (C-5); 32,84 (C-4); 32,88 (C-3); 37,12 (C-6); 38,46 (CH₂); 39,76 (C-2); 48,17 (C-CH₃); 48,31 (C-N); 53,18 (C-1).

L-Aspartyl-D-alanin-(1R,2S-methylcyclopentyl)amid (9e)

$[\alpha]^{20}_D: +71,0^\circ$ ($c = 0,5$; H₂O). C₁₃H₂₃N₃O₄ x 2,5 H₂O (330,39) Ber.: C 47,26 H 8,54 N 12,72; Gef.: C 46,99 H 8,68 N 12,50. ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm)= 0,87 (d, J= 7,0 Hz, CH₃); 1,21-2,19 (m, 7H); 1,36 (d, J= 7,0 Hz, CH₃); 2,49-2,77 (m, CH₂); 4,10 (m, 2H, H-1 u. CH-N); 4,36 (q, J= 7,0 Hz, CH-N). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50,3 MHz): δ (ppm) = 14,88 (CH₃); 22,98 (C-4); 32,05 (C-3); 33,10 (C-5); 38,29 (CH₂); 50,59 (C-CH₃); 52,46 (C-N); 54,46 (C-1); C-2 nicht detektiert.

L-Aspartyl-D-alanin-(1S,2R-methylcyclopentyl)amid (9f)

$[\alpha]^{20}_D: +16,1^\circ$ ($c = 0,4$; H₂O). C₁₃H₂₃N₃O₄ x 2,5 H₂O (330,39) Ber.: C 47,26 H 8,54 N 12,72,

Gef.: C 47,14 H 8,60 N 12,50. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm) = 0,87 (d, $J= 5,4$ Hz, CH_3); 1,01-2,15 (m, 10H); 2,49-2,97 (m, CH_2); 3,92 (m_c, H-1); 4,10 (m_c, CH-N); 4,36 (m_c, CH-N). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ (ppm) = 14,35 (CH_3); 21,43 (C-4); 30,43 (C-3); 31,46 (C-5); 36,11 (C-2); 38,40 (CH_2); 52,42 (C-N); 52,52 (C-1); C- CH_3 nicht detektiert.

*L-Aspartyl-D-alanin-(1*R*,2*R*-methylcyclopentyl)amid(9g)*

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$: +32,3° (c = 0,6; H_2O). $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ (321,38) Ber.: C 48,58 H 8,47 N 13,08; Gef.: C 48,16 H 8,57 N 12,92. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm) = 0,89 (d, $J= 6,5$ Hz, CH_3); 1,09-1,94 (m, 7H); 1,26 (d, $J= 7,1$ Hz, CH_3); 2,50 (dd, $J_1= 17,0$ Hz, $J_2= 8,8$ Hz, 1H, CH_2); 2,63 (dd, $J_1= 17,0$ Hz, $J_2= 4,9$ Hz, 1H, CH_2); 3,54 (q, $J= 8,0$ Hz, H-1); 3,97 (q, $J= 4,7$ Hz, CH-N); 4,21 (m_c, CH-N). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ (ppm) = 18,37 (CH_3); 22,89 (C-4); 32,82 (C-3); 33,39 (C-5); 38,06 (CH_2); 41,94 (C-2); 50,71 (C- CH_3); 52,39 (C-N); 59,01 (C-1).

*L-Aspartyl-D-alanin-(1*S*,2*S*-methylcyclopentyl)amid(9h)*

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$: +77,5° (c = 0,5; H_2O). $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4 \times 2,5 \text{H}_2\text{O}$ (330,39) Ber.: C 47,26 H 8,54 N 12,72; Gef.: C 47,08 H 8,67 N 12,65. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm) = 0,99 (d, $J= 6,4$ Hz, CH_3); 1,19-1,59 (m, 2H); 1,33 (d, $J= 7,0$ Hz, CH_3); 1,60-2,05 (m, 5 H); 2,68-2,79 (m, CH_2); 3,63 (q, $J= 8,0$ Hz, H-1); 4,09 (m_c, CH-N); 4,28 (q, $J= 7,0$ Hz, CH-N). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ (ppm) = 18,43 (CH_3); 22,89 (C-4); 32,88 (C-3); 33,46 (C-5); 38,00 (CH_2); 41,85 (C-2); 50,77 (C- CH_3); 52,30 (C-N); 59,02 (C-1).

Literatur

- 1 Langguth, P., Alder, R., Merkle, H.P. (1991), *Pharmazie* **46**, 188.
- 2 Brennan, T. M., Hendrick, M. E., US Pat. 4.411.925, s. (1984), C. A. **101**, 22238; Eur. Pat. Appl. EP 34.876, s. (1982) C. A. **96**, 104780.
- 3 Feinstein, R. D., Polinsky, A., Douglas, A. J., Beijer, C. M. G. F., Chadba, R. K., Benedetti, E., Goodman, M. (1991), *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 3467.
- 4 Unterhalt, B., Böschemeyer, L. (1971), *Z. Lebensm. Unters. Forsch.* **145**, 93; Unterhalt, B., Möllers, M. (1991), *Arch. Pharm. (Weinheim)* **324**, 525.
- 5 Kerckhoff, L. (1997), Diss., Univ. Münster.
- 6 Knupp, G., Frahm, A. W. (1984), *Chem. Ber.* **117**, 2076; Wiehl, W., Frahm A. W. (1986), *Chem. Ber.* **119**, 2668.
- 7 Brown, H. C., Kim, K.-W., Cole, T. E., Singaram, B. (1986), *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 6761; Fernandez, E., Hooper, M. W., Knight, F. I. (1997), *Chem. Commun.*, 173.
- 8 Berger, A., Katchalski, E. (1951), *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 4087.
- 9 Anderson, G. W., Zimmerman, J. E., Callahan, F. M. (1967), *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5012.