

## · 药物化学 ·

## 天冬甜素的化学合成法研究

许激扬\* 吴梧桐 (中国药科大学生化教研室, 南京 210009)

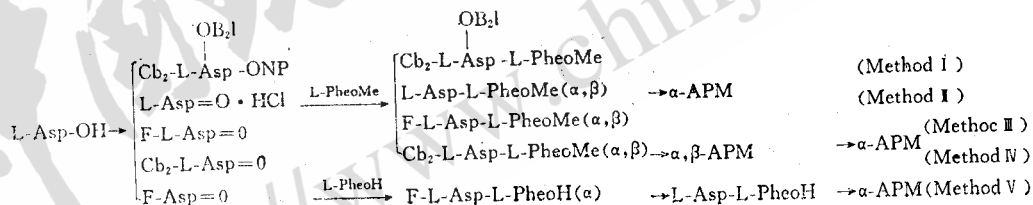
**摘要** 甜味剂天冬甜素的合成方法主要有化学合成和酶法合成两大类。本文对化学合成法中五种具有代表性的合成方法进行了实验探讨, 并对以不同原料进行缩合反应中间体及最终产物的产率作了研究比较。

**关键词** 甜味剂 天冬甜素 化学合成

天冬甜素(Aspartame)是一种较为理想的甜味剂, 甜味清爽纯正, 与蔗糖非常相似, 风味好, 甜度为蔗糖的二百倍。由于其产热量极低, 很适合减肥者和糖尿病人食用, 具有保健作用。我国于1986年批准使用, 并于1992年再次批准扩大使用范围。研究和探索合成天冬甜素的新工艺、新方法也在不

断地进行, 期望降低成本, 提高收率, 减少副产物, 以适应大规模工业化生产的要求。天冬甜素的合成方法主要有化学合成和酶法合成两大类, 本文对化学合成天冬甜素中五种具有代表性的方法进行探讨。

## 1 合成路线



## 2 方法与实验

本合成所用原料及中间体均为作者自制, 包括 L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐(L-PheoMe·HCl)、N-甲酰-L-天冬氨酸酐(F-Asp=O)、L-天冬氨酸酐盐酸盐(L-Asp=O·HCl)、N-苄氧羰基-L-天冬氨酸- $\alpha$ -P-硝基苯基- $\beta$ -苄基二酯(Cb<sub>2</sub>-L-Asp(OB<sub>2</sub>l)-ONP)、N-苄氧羰基-L-天冬氨酸酐(Cb<sub>2</sub>-L-Asp=O)等。

2.1 方法 I L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐 88.5 g 溶于

100 g 水中, 用碳酸钠溶液调 pH 至中性, 乙酸乙酯萃取, 有机层水洗, 经无水硫酸镁干燥后加 N-苄氧羰基-L-天冬氨酸- $\alpha$ -P-硝基苯基- $\beta$ -苄基二酯 200 g, 室温搅拌反应 24 h, 然后在 65°C 反应 24 h。冷至室温, 加环己烷 390 g, 冷至 -15°, 过滤, 干燥得  $\beta$ -苄基-N-苄氧羰基-L-天冬氨酸-L-苯丙氨酸甲酯。取该中间体 18 g 溶于 300 g 醋酸中, 加 1.8 g 钯炭催化剂, 常压室温振荡氢解 12 h。滤去催化剂, 减压蒸除溶剂, 残渣用水重结晶得

\* 许激扬, 男, 37岁, 1982年毕业于南京药学院药化专业, 工程师。

$\alpha$ -L-天冬氨酸-L-苯丙氨酸甲酯。

2.2 方法Ⅰ L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐 90 g, 溶于 450 ml 水中, 用碳酸钠调至 pH 中性, 二氯乙烷萃取, 有机层加醋酸 9 g, 甲醇 8 ml, 冷至  $-20^{\circ}$ , 搅拌下加 L-天冬氨酸酐盐酸盐 15.2 g, 同温度反应 30 min, 依次加热水 350 ml 和碳酸钠溶液 300 ml, 用二氯乙烷萃取除去过量的 L-苯丙氨酸甲酯, 水层用稀盐酸调 pH 5.0, 减压浓缩至 100 ml, 加盐酸 30 ml, 放置冰箱过夜。过滤得  $\alpha$ -L-天冬氨酸-L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐晶体, 溶于 200 ml 水中, 用碳酸钠溶液调 pH 5.0。冷却, 过滤, 干燥得  $\alpha$ -L-天冬氨酸-L-苯丙氨酸甲酯。

2.3 方法Ⅱ N-甲酰-L-天冬氨酸酐 14.3 g, 加醋酸乙酯 225 g,  $25^{\circ}\text{C}$  搅拌下加三氟甲基磺酸 0.07 g, 滴加含 L-苯丙氨酸甲酯 17.9 g 的醋酸乙酯液, 约 1 h 加完, 同温度搅拌反应 1 h, 静置。过滤, 干燥得 N-甲酰-L-天冬氨酸-L-苯丙氨酸甲酯, 溶于甲醇, 加适量盐酸  $60^{\circ}\text{C}$  反应 1 h, 除去甲酰保护基, 减压蒸去溶剂, 残渣溶于盐酸溶液, 冷至  $0^{\circ}\text{C}$ , 过滤得晶体, 溶于水, 用氢氧化钠溶液调 pH 4.5—5.0,  $0^{\circ}\text{C}$  冷却 4 h, 过滤干燥得  $\alpha$ -L-天冬氨酸-L-苯丙氨酸甲酯。

2.4 方法Ⅲ L-苯丙氨酸 16.5 g, 加甲醇 65 g, 盐酸 15.6 g,  $40^{\circ}\text{C}$  搅拌反应 4 h。减压蒸发至干, 残渣溶于 30 g 醋酸中, 加 N-苄氧羰基-L-天冬氨酸酐 25 g, 搅拌下  $10\sim 15^{\circ}\text{C}$  加醋酸钠 10 g, 同温度反应 4 h, 生成 N-苄氧羰基-L-天冬氨酸-L-苯丙氨酸甲酯。在钯炭催化下室温水解脱去保护基, 重结晶得  $\alpha$ -L-天冬氨酸-L-苯丙氨酸甲酯针状结晶。

2.5 方法Ⅳ N-甲酰-L-天冬氨酸酐 35 g, 加醋酸乙酯 45 ml, 醋酸 150 ml, 搅拌下加 L-苯丙氨酸 40 g,  $25^{\circ}\text{C}$  反应 5 h, 减压除去大部分溶剂, 加甲醇 60 ml, 盐酸 25 ml,  $60^{\circ}\text{C}$  搅拌反应 1 h, 蒸去溶剂, 加甲醇 100 ml, 继续蒸馏, 减压除去大部分溶剂, 加盐酸 32 ml, 水 20 ml, 甲醇 9 ml, 室温搅拌 6 d, 生成  $\alpha$ -L-天冬氨酸-L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐沉淀, 过滤, 固体加水溶解, 用碳酸氢钠溶液调 pH 4—6, 冷却析出  $\alpha$ -L-天冬氨酸-L-苯丙氨酸甲酯, 经重结晶得针状晶体产物。

### 3 结果与讨论

3.1 工艺特点 早期用于合成天冬甜素的方法<sup>[1]</sup>类似方法 I, 属经典的肽合成法, 特点是将天冬氨酸

的氨基和  $\beta$ -羧基实行双保护, 缩合反应产物单一, 无  $\beta$ -异构体。但上保护基麻烦, 步骤多。方法Ⅰ工艺很简便, 无需任何保护基, 缺点是副反应明显,  $\beta$ -异构体占三分之一<sup>[2]</sup>, 且必须加大 L-苯丙氨酸甲酯的投料量以及低温条件等。以 N-甲酰-L-天冬氨酸酐为原料与 L-苯丙氨酸甲酯的缩合反应可定量完成, 与方法Ⅰ相比, 方法Ⅱ大大减少了 L-苯丙氨酸甲酯的投料量。由于天冬氨酸酐开环的非特异性, 缩合反应受溶剂效应和酸碱催化剂的影响, 产生不同的  $\alpha$ 、 $\beta$ -异构体比例, 在以醋酸乙酯为溶剂酸化条件下,  $\alpha$ -型产物比例高 ( $\alpha$ : $\beta$ =4:1)<sup>[3]</sup>, 反应条件温和。方法Ⅲ与方法Ⅳ的区别在于保护基的种类不同, 方法Ⅲ采用苄氧羰基作为氨基保护基, 在脱去时与甲酰基效果有所区别。方法 I~IV 均是以 L-苯丙氨酸甲酯为原料与带保护基或不带保护基的 L-天冬氨酸(酐)进行缩合反应, 而方法 V 则是以 L-苯丙氨酸形式参与缩合反应, 其明显的好处是使分离异构体变得容易, 可直接结晶得纯净的 N-甲酰- $\alpha$ -L-天冬氨酸-L-苯丙氨酸晶体<sup>[4]</sup>, 也可不分离直接进行下一步去甲酰基和酯化反应<sup>[5]</sup>。不足之处是最后的酯化反应会产生天冬氨酸游离羧基上酯化副产物和双酯化副产物, 因此宜在室温下长时间缓慢反应。

3.2 原材料成本及收率 影响原料成本的主要因素是保护基种类和 L-苯丙氨酸甲酯的用量以及最终产物的收率(见表 1)。方法 I 虽然产物单一, 产率也较高, 但由于保护基昂贵, 成本高。方法Ⅰ省去了保护基, 可 L-苯丙氨酸甲酯投料量加倍, 加上最终产率低, 同样成本高。方法Ⅲ采用甲酰基作为

表 1 各法缩合反应中间体及最终产物得率

No	Middle (%)	Product (%)
I	90.0	65.5
II	59.6	37.0
III	80.5	42.4
IV	75.0	40.5
V	75.8	45.3

保护基, 价廉经济, 而且 L-苯丙氨酸投料量几乎与天冬氨酸等当量, 所以成本较低。方法 V 与方法Ⅲ的不同之处是分离异构体比较容易, 其结果是最终产物收率较高些, 成本也较低。

3.3 生产可行性 综合考察(1)和(2), 显而易见, 方法 I 由于保护基价高而无实际生产价值。方法 II 虽然工艺简便, 但限于 L-苯丙氨酸甲酯用量太大, 收率低, 同样不具生产意义。方法 III 和 V 不仅工艺简便, 而且成本较低, 适合于生产, 同时还应尽可能减少缩合反应中  $\beta$ -异构体的伴生, 提高  $\alpha$ -型产物的比例; 改进最终产物的分离纯化技术; 以及  $\beta$ -异构体和 L-苯丙氨酸(酯)的回收利用等, 可望进一步降低成本。

### 参 考 文 献

1 Mazur R H, Schlatter J M, Goldkamp A H. Structure-Taste Relationships of Some Dipeptides. *J Am Chem Soc*, 1969, 91(10), 2684

- 2 Ariyoshi Y, Yamatani T, Uchiyama N. The Synthesis of a Sweet Peptide,  $\alpha$ -L-Aspartyl-L-phenylalanine Methyl Ester, Without the Use of Protecting Groups. *Bull Chem Soc Jap*. 1973, 46, 1893
- 3 加藤敏雄, 樋口長二郎, 大浦 剛等. N-ホルミル- $\alpha$ -L-アスハルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルの製造方法. JP 61, 221199, 1986
- 4 许激扬, 吴梧桐, 金生浩等. 天苯二肽的合成. *中国药科大学学报*, 1994, 25(2)
- 5 Hill JB, Woodstock, Gelman y et al. Process for the Preparation of  $\alpha$ -L-Aspartyl-L-phenylalanine Methyl Ester Mydrochloride by Use of Isolated N-Formyl-L-Aspartic Anhydride. US 4,946,988. 1990.

收稿日期: 1993-12-28

# Studies on Chemical Synthesis of Aspartame

Xu Jiyang, Wu Wutong

(Department of Biochemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

**Abstract** Synthesis of sweetener aspartame included two main methods, chemical method and enzymatic method. This paper dealt with the chemical synthesis of aspartame. Five chemical routes for aspartame synthesis from different materials have been studied.

**Key words** Sweetener Synthesis Aspartame

(on page 19)