(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 551 061**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **84 13227**

(51) Int Cl⁴ : C 07 C 101/22 // A 23 L 1/236.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 24 août 1984.

(30) **Priorité :** US, 26 août 1983, n° 526.581.

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande :** BOPI « Brevets » n° 9 du 1er mars 1985.

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

(71) **Demandeur(s) :** *Société dite : HATCO CHEMICAL CORPORATION.* — US.

(72) **Inventeur(s) :** K. Ming Wan, Mary Shui-Chu Chen et Anil D. Pendse.

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire(s) :** Cabinet Z. Weinstein.

(54) Procédé de synthèse d'acide N-benzyloxycarbonyl-L-aspartique et d'un sel de métal alcalin de l'acide N-benzyloxycarbonyl-L-aspartique et acide N-benzyloxycarbonyl-L-aspartique obtenu par ce procédé ayant une teneur réduite en acide L-aspartique, approprié pour préparer l'aspartame.

(57) L'invention concerne un procédé de synthèse d'acide N-benzyloxycarbonyl-L-aspartique et d'un sel de métal alcalin de celui-ci ainsi que l'acide N-benzyloxycarbonyl-L-aspartique obtenu par ce procédé.

Selon l'invention, le procédé est caractérisé en ce qu'il comprend l'addition du chloroformate de benzyle et d'une solution d'hydroxyde de métal alcalin à un mélange aqueux alcalin contenant l'acide L-aspartique tout en maintenant la température du mélange réactionnel entre environ 35° et 55 °C et lors de la réalisation complète de la réaction l'acidification du mélange réactionnel.

L'invention permet de diminuer la durée de la réaction, d'améliorer le rendement et la pureté de l'acide N-benzyloxy carbonyl-L-aspartique obtenu.

FR 2 551 061 - A1

La présente invention concerne un procédé de synthèse d'acide N-benzyloxycarbonyl-L-aspartique et d'un sel de métal alcalin de l'acide N-benzyloxycarbonyl-L-aspartique et acide N-benzyloxycarbonyl-L-aspartique obtenu par ce procédé ayant une teneur réduite en acide L-aspartique, approprié pour préparer l'aspartame.

L'invention concerne plus particulièrement la synthèse d'acide N-benzyloxycarbonyl-L-aspartique (Z-asp) de pureté élevée approprié pour emploi dans la production du L-aspartyl-L-phénylalanine méthyl ester, un produit sucrant artificiel, et plus particulièrement à un procédé de synthèse d'acide N-benzyloxycarbonyl-L-aspartique de pureté élevée à des températures élevées.

Le L-aspartyl-L-phénylalanine méthyl ester, l'aspartame, est connu pour être environ 160 fois plus sucrant que le sucrose en solution aqueuse. Ainsi, l'emploi d'aspartame comme produit sucrant de faibles calories lui confère un produit final hautement désirable. L'aspartame est généralement préparé à partir de Z-asp. En vue de l'emploi final d'aspartame dans des produits alimentaires comme substitut du sucre, le Z-asp doit être aussi pur que possible et sensiblement dépourvu de sous-produits généralement formés pendant la formation du Z-asp, tels que le dipeptide, l'acide N-benzyloxycarbonyl-aspartyl-aspartique (Z-asp-asp) et le chlorure de sodium.

La réaction du chloroformate de benzyle (BCF) avec l'acide L-aspartique (L-AA) pour obtenir le Z-asp est bien connue depuis de nombreuses années. La littérature chimique révèle que Z-asp peut être synthétisé par la condensation de L-AA avec BCF dans un milieu alcalin. Avant 1981, les procédés décrits dans la littérature ne mentionnent pas les conditions réactionnelles nécessaires pour produire le Z-asp avec des quantités relativement faibles de sous-produits.

Le brevet américain N° 4 293 706 qui a été délivré le 6 Octobre 1981 à Gorman et al enseigne que le Z-asp peut être préparé sensiblement dépourvu de Z-asp-asp

en faisant réagir du BCF avec le sel disodique de L-AA dans un système aqueux alcalin avec un domaine de pH spécifique compris entre 10,75 et 11,75, et de préférence entre 11,50 et 11,75. La température de la réaction est maintenue entre 10° et 45°C, de préférence à la température ambiante, à laquelle chacun des exemples de réalisation a été réalisé. Le mélange réactionnel résultant est acidifié pour convertir le produit en acide libre . Les brevetés cautionnent à la colonne 2, lignes 17 à 25 que lorsque les conditions réactionnelles varient, avec un pH supérieur à 12, une hydrolyse significative du chloroformate de benzyle se produit, le produit Z-asp contient plus que des quantités de traces d'impuretés et le rendement est réduit. A la colonne 3, lignes 15-22, ils notent également que lorsque la température de la réaction augmente, les quantités d'impuretés dans le produit Z-asp augmentent.

Le brevet américain 4 345 091 délivré le 17 Août 1982 à Sugiyama et al revendique que des rendements élevés de Z-asp peuvent être obtenus en faisant réagir BCF avec un sel de sodium ou de potassium de L-AA en réalisant la réaction avec le pH maintenu dans le domaine spécifique de 12,0 à 13,5 pendant la réaction. Sugiyama et al enseignent le maintien de la température du mélange réactionnel à 10°-30°C pendant 3 heures. Les résultats montrent des niveaux accrus de Z-asp-asp lorsque le pH chute en dessous de 12,0 avec une diminution concomitante de rendement. Des niveaux de L-AA non réagi dans les cristaux de Z-asp sont rapportés pour être de 0,6% et supérieurs.

A la fois les brevetés Gorman et al et Sugiyama et al fournissent des conditions réactionnelles appropriées dans des domaines de pH spécifiques étroits pour préparer un produit Z-asp relativement pur avec des quantités relativement faibles de sous-produits Z-asp-asp. Cependant, il reste souhaitable d'accroître encore le rendement et la pureté ainsi que de fournir d'autres améliorations dans la synthèse de Z-asp , telles que la diminution du temps de réaction. Ainsi, il est souhaitable de fournir un

procédé de préparation de produit Z-asp à des vitesses plus rapides et contenant des quantités inférieures d'acide L-aspartique n'ayant pas réagi par rapport à ce qui a été pensé possible jusqu'à présent.

De manière générale, selon la présente invention, l'acide N-benzyloxycarbonyl-L-aspartique (Z-asp) est synthétisé par l'addition de chloroformate de benzyle (BCF) à une solution aqueuse d'un sel de métal alcalin d'acide L-aspartique (L-AA) à des températures relativement élevées entre environ 35° et 55°C. De préférence, la température est maintenue entre environ 47° et 50°C. Le pH du mélange réactionnel peut être maintenu dans un domaine large, environ 9,2 à 12,0. Avec la température entre environ 46° et 50°C, le pH est de préférence maintenu entre environ 10 et 11. Lors de l'épuisement de L-AA, le mélange réactionnel est acidifié pour obtenir l'acide libre. Alternativement, un solvant organique peut être ajouté au mélange réactionnel avec le BCF, et un système tampon peut également être utilisé.

Ces conditions résultent en des rendements élevés égaux ou supérieurs à 90% avec la durée du cycle de la réaction réduite par un facteur d'environ 2 à 6 fois. La pureté est égale ou supérieure à 99% avec une quantité réduite de L-AA n'ayant pas réagi et seulement une faible quantité du dipeptide comme sous-produit, d'acide N-benzyloxycarbonyl-aspartyl-aspartique (Z-asp-asp) et de chlorure de sodium.

Ainsi, c'est un but de la présente invention de fournir un procédé amélioré de synthèse de Z-asp.

C'est encore un autre objet de l'invention de fournir un procédé de synthèse de Z-asp à des températures relativement élevées pour diminuer la durée du cycle de la réaction.

C'est encore un autre but de l'invention de fournir un procédé amélioré pour la préparation de Z-asp de pureté élevée.

C'est encore un but de la présente invention de

fournir un procédé amélioré pour la préparation de Z-asp de pureté élevée contenant des quantités moindres de L-AA n'ayant pas réagi.

C'est encore un but de la présente invention de fournir un procédé pour la préparation de Z-asp approprié pour emploi dans la production de L-aspartyl-L-phénylalanine méthyl ester (aspartame), un produit sucrant artificiel.

C'est encore un but de la présente invention de fournir un procédé amélioré pour la synthèse de Z-asp par la réalisation de la condensation d'un sel de métal dialcalin de L-AA et de BCF en présence d'un système tampon.

C'est encore un autre but de la présente invention de fournir un procédé amélioré pour la synthèse de Z-asp selon lequel la réaction est réalisée à une température relativement élevée et sur un domaine de pH large qui fournit un rendement et une pureté accrus.

Encore un autre but de la présente invention est de fournir un procédé amélioré pour la synthèse de Z-asp dans lequel la condensation de BCF et d'un sel de métal dialcalin de L-AA peut être réalisée en présence d'un solvant organique.

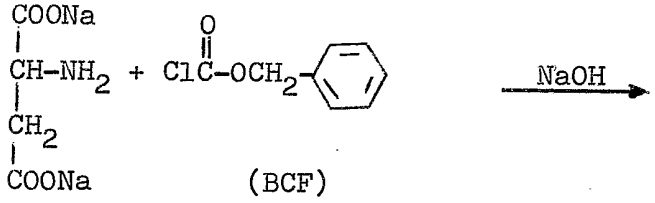
Encore un but de la présente invention est de fournir un procédé amélioré de synthèse de Z-asp selon lequel la production de sous-produit Z-asp-asp est diminuée ou évitée.

Encore un autre but de la présente invention est de fournir un procédé amélioré pour la synthèse de Z-asp par l'addition de BCF mélangé avec un solvant organique à une solution aqueuse d'un sel de métal di-alcalin de L-AA à température élevée en présence d'un tampon.

Encore d'autres buts et avantages de la présente invention apparaîtront clairement à la lumière de la description explicative qui va suivre faite en référence aux exemples annexés donnés simplement à titre

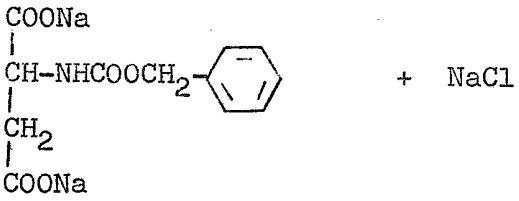
d'illustration et qui ne sauraient donc en aucune façon limiter la portée de l'invention.

L'acide N-benzyloxycarbonyl-L-aspartique (Z-asp) est le produit de condensation du chloroformate de benzyle (BCF) et d'un sel de métal dialcalin d'acide L-aspartique (L-AA) qui est ensuite acidifié pour convertir le sel de métal dialcalin de Z-asp produit en l'acide libre. La condensation est réalisée selon l'équation suivante :



(BCF)

(Acide L-aspartique, sel disodique)



(Acide benzyloxycarbonyl-L-aspartique, sel disodique)

Selon l'invention, la synthèse est réalisée à des températures élevées d'environ 35° à 55°C et qui fournissent des durées de cycle d'environ 2 à 3 fois plus rapides qu'à la température ambiante sans hydrolyse significative du BCF. L'acide L-aspartique et l'eau sont chargés dans un récipient réactionnel qui a été équipé avec un condenseur à reflux, deux entonnoirs de goutte à goutte, un thermomètre, un dispositif de mesure de pH comme une sonde de pH et un agitateur mécanique. Un hydroxyde de métal alcalin aqueux, tel que l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium est ajouté sous agitation jusqu'à ce que tout l'aminoacide soit dissous. Une quantité sensiblement stoechiométrique de chloroformate de benzyle avec de la soude caustique diluée additionnelle pour maintenir le mélange réactionnel au pH désiré entre environ 9,2 et

12,0, sont ajoutées simultanément au mélange réactionnel.

On peut ajouter un léger excès molaire de BCF. Comme noté ci-dessus, la température du mélange réactionnel est maintenue entre environ 35° et 55°C, et de préférence entre 46° et 50°C. La réaction est considérée complète lorsqu'il y a peu ou pas de L-AA n'ayant pas réagi détecté dans le système. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi et extrait avec un solvant organique, tel que le 1,1,1-trichloroéthane, le chlorobenzène, le chlorure de méthylène ou le toluène. Alternativement, le pH peut être ajusté jusqu'à environ 6 à 7 avec de l'acide chlorhydrique avant extraction avec un solvant organique pour enlever tous sous-produits ou impuretés moins polaires.

La réaction peut être réalisé en présence d'un solvant organique, tel que 1,1,1-trichloroéthane, chlorobenzène, 1,1,2-trichloroéthane et analogues. Dans ce cas, le solvant organique est mélangé avec le chloroformate de benzyle avant l'addition du BCF au mélange réactionnel. L'addition d'un solvant organique à la phase aqueuse sert deux buts. Tout d'abord, un solvant organique tend à supprimer l'hydrolyse du chloroformate de benzyle. Deuxièmement, il aide à l'enlèvement des impuretés telles que l'alcool de benzyle, le chlorure de benzyle, le carbonate de dibenzyle et analogues qui peuvent être formées pendant ou avant la réaction. Lorsqu'on emploie un solvant organique, généralement entre environ 0,02 et 2,00 parties en volume d'un solvant organique est mélangé avec 1 partie en volume de BCF. Après que la réaction soit complète, la couche aqueuse est séparée de la phase organique et refroidie à environ 5-7°C graduellement. Tout en refroidissant, de l'HCl concentré est ajouté lentement sous agitation. Des cristaux de Z-asp sont recueillis par centrifugation et sont ensuite lavés avec de l'eau glacée et séchés.

La réaction peut également être réalisée en présence d'un tampon, tel que du carbonate de sodium, du bicarbonate de sodium, du phosphate disodique et de

l'hydrogénophosphate disodique , qui tend à éviter de larges fluctuations de pH et minimise l'acidité localisée et des réactions secondaires dans le milieu réactionnel. En réalisant la synthèse de Z-asp en présence d'un tampon, le tampon est ajouté au mélange réactionnel après que l'aminoacide soit dissous. Pour un essai par lot ou discontinu de 73 grammes de L-AA qui représentent environ 0,55 mole-gramme, 5 grammes de carbonate de sodium sont utilisés qui représentent environ 7% en poids de l'aminoacide. La quantité de tampon peut varier entre environ 4 et 40% en poids du L-AA selon la nature du tampon choisi.

La concentration initiale de L-AA dans le récipient réactionnel exprimée comme rapport de H_2O/gramme de L-AA devrait être entre environ 5:1 à 1,5:1. De préférence, le rapport en concentration devrait être d'environ 3:1. Une telle concentration combinée avec la lente addition de chloroformate de benzyle et d'hydroxyde de sodium au mélange réactionnel fournit des rendements satisfaisants avec de faibles niveaux de L-AA n'ayant pas réagi et la production faible en dipeptide de l'ordre d'environ 0,2% et moins. L'emploi de L-AA hautement dilué n'est pas pratique d'un point de vue de production commerciale à cause de la diminution en capacité de production. Une concentration trop élevée de L-AA dans le mélange réactionnel tend à favoriser la formation du dipeptide.

Il est généralement connu qu'une température de réaction plus élevée, résulte en des vitesses plus élevées de réaction. Cependant, le chloroformate de benzyle est connu pour être instable à des températures plus élevées, en favorisant ainsi l'hydrolyse de l'alcool de benzyle. Ceci est spécialement vrai à des pH supérieurs. Pour cette raison il est traditionnel de stocker et de transporter le chloroformate de benzyle froid, ainsi que de réaliser des réactions incluant le chloroformate de benzyle à la température ambiante. A des températures inférieures, les vitesses de réaction sont plus lentes et de l'excès de chloroformate de benzyle s'accumule dans le mélange

réactionnel en favorisant l'hydrolyse.

Au vu de la littérature mettant en évidence une température de réaction basse, il est surprenant que la réaction selon l'invention a lieu à des températures élevées à une vitesse rapide sans une hydrolyse significative du BCF. Un bénéfice inattendu est le domaine de pH large dans lequel la réaction peut avoir lieu. Les brevets délivrés spécifient que le pH du mélange réactionnel doit être maintenu dans un domaine de pH étroit de un ou une unité et demie , tandis que le pH du mélange réactionnel selon l'invention peut être maintenu sur un domaine de presque trois unités.

Le Z-asp est synthétisé selon l'invention comme décrit ci-dessus tout en contrôlant les conditions réactionnelles et les réactifs. Le procédé est essentiellement un procédé à température élevée. Le BCF est mis à réagir avec un sel de métal dialcalin d'acide L-aspartique à des températures entre 35° et 55°C avec le pH du milieu réactionnel maintenu dans le domaine large de 9,2 à 12,0. De préférence, la température du mélange réactionnel est maintenue entre environ 46° à 48°C avec le pH du mélange réactionnel maintenu à environ 10,0 et 11,0. Dans plusieurs modes de réalisation illustratifs de l'invention, la réaction est réalisée en présence d'un solvant organique et d'un tampon. En réalisant la réaction à une température élevée en accord avec l'invention, la durée du cycle de la réaction est réduite sensiblement par un facteur compris entre environ 2,5 et 3,0 en comparaison à la température ambiante et jusqu'à 6,0 en comparaison à 10°C.

Les exemples suivants de synthèse de Z-asp selon l'invention sont présentés à titre d'illustration seulement et ne sauraient donc en aucune façon être interprétés comme étant donnés dans un sens limitatif. L'équipement utilisé et la procédure suivie sont ceux utilisés dans les essais comparatifs qui sont mentionnés dans la description suivante de l'exemple 1.

EXEMPLE 1

Dans un ballon multicol de 1 litre équipé avec un condenseur de reflux, deux entonnoirs de goutte à goutte, un thermomètre, un dispositif de mesure de pH ou de sonde de pH et un agitateur mécanique on place 39,9 grammes (0,300 mole) de L-AA et 120 ml d'eau. On ajoute une solution de NaOH à 25% sous agitation, jusqu'à ce que le L-AA soit complètement dissous. On ajoute environ 55 grammes (0,306 mole) de BCF pur à 95% au mélange réactionnel avec suffisamment de solution de NaOH diluée sous agitation pour maintenir le milieu réactionnel à un domaine de pH compris entre 10,75 et 11,75. La température est initialement de 40°C et elle est maintenu entre environ 45° à 48°C pendant l'addition du BCF. La présence de L-AA n'ayant pas réagi dans le milieu réactionnel est contrôlée par la méthode à la Ninhydrine. La réaction est complète après 45 minutes à partir du début de l'addition de BCF. A ce moment on ne détecte que peu ou pas de L-AA n'ayant pas réagi.

Après que la réaction soit complète, le système aqueux est ajusté à un pH de 6-7 avec de l'acide chlorhydrique et on ajoute du 1,1,1-trichloroéthane pour enlever tous les sous-produits ou les impuretés. La couche aqueuse est séparée de la phase organique et on refroidit jusqu'à être à environ 5°-7°C graduellement. Tout en refroidissant, le HCl concentré est ajouté lentement, sous agitation. Les cristaux sont recueillis par centrifugation, avec de l'eau glacée et séchés. Le produit de Z-asp sec pèse 71 grammes ce qui représente un rendement d'environ 89%.

EXEMPLE 2

De façon à réaliser une comparaison directe relativement à Gorman et al (brevet américain N° 4 293 706), on utilise les mêmes quantités de réactifs et le même équipement que ceux utilisés à l'exemple 1, sauf que la température du milieu de réaction est maintenue entre 20°-24°C. Ces conditions réactionnelles sont dans le

domaine préféré de Gorman et al. Les réactifs, les conditions réactionnelles et l'analyse du produit pour ces exemples comparatifs sont résumés au tableau I comme suit :

TABLEAU I

REACTIFS	EXEMPLE 1	EXEMPLE 2
L-AA, g (mole)	39,90 (0,300)	39,90 (0,300)
BCF % pureté, g (mole)	95%, 55 (0,306)	95%, 54 (0,301)
Rapport H_2O: L-AA	3:1	3:1
Solvant	--	--
Na_2CO_3 (g)	--	--
CONDITIONS DE REACTION		
Temp., °C -initiale	40	20-24
Réaction	45-48	20-24
Domaine de pH	10,75-11,75	10,75-11,75
Durée de la réaction (mn)	45	145
ANALYSE DU PRODUIT		
Rendement g, (%)	71,0 (88,6)	70,0 (87,5)
Essai % *	100,30	99,60
Dipeptides **	0,11	0,08
L-AA *	0,20	0,40
NaCl% *	0,40	0,40
Chromatographie en couche mince (TLC)		

---

* Analysé par titrage

** Analysé par chromatographie liquide à haute pression (HPLC)

Comme on peut le voir dans l'exemple 2 qui a été réalisé à ou environ la température ambiante la réaction prend 145 minutes pour être complète, tandis que la synthèse à température élevée selon l'invention est complète en 45 minutes sans sacrifier le rendement ou la pureté. La concentration de L-AA n'ayant pas réagi dans le produit Z-asp de l'exemple 1 est également la moitié de celle de l'exemple 2. Une chromatographie en couche mince a également indiqué que les produits sont sensiblement dépourvus d'impuretés polaires ou non polaires. Ces résultats montrent que la pureté des produits des réactions à température élevée était au moins égale à celle du procédé à basse température.

EXEMPLES 3 ET 4

Les deux exemples suivants illustrent la condensation de L-AA et de BCF en présence d'un solvant organique. A l'exemple 3 on mélange du chlorobenzène avec du BCF et à l'exemple 4 on utilise le solvant 1,1,1-trichloroéthane. La procédure de l'exemple 1 est suivie Les réactifs suivants et les conditions de réaction suivantes sont mentionnés au tableau II ainsi que les résultats qui ont été obtenus :

TABLEAU II

REACTIFS	EXEMPLE 3	EXEMPLE 4
L-AA, g (mole)	39,9 (0,300)	39,9 (0,300)
BCF % pureté, g (mole)	97%, 54,5 (0,310)	97%, 56,0 (0,318)
Rapport H_2O : L-AA	3:1	3:1
Solvant	48 ml chlorobenzène	20 ml TCE
CONDITIONS DE REACTION		
Temp., °C -initiale	40	35
Réaction	48-50	35-40
Domaine de pH	11,00-11,50	11,75-12,00
Durée de la réaction (min)	40	100

TABLEAU II (suite)

ANALYSE DU PRODUIT	EXEMPLE 3	EXEMPLE 4
Rendement,g ,(%)	73,6 (91,9%)	70,5 (87,9%)
Essai %	99,58	99,67
Dipeptides %	0,06	0,05
L-AA %	0,1	0,2
NaCl%	trace	0,2

EXEMPLES 5-8

Aux exemples 5-8 rapportés au tableau III, la condensation du chloroformate de benzyle et du sel de sodium de L-AA est réalisée en présence d'un tampon. Aux exemples 5 et 6 un tampon de carbonate de sodium est présent et dans l'exemple 7, du phosphate trisodique est présent. Dans l'exemple 8 le chloroformate de benzyle est mélangé avec du 1,1,1-trichloroéthane avant l'addition au mélange réactionnel qui inclut un tampon de carbonate de sodium. Dans chaque cas, la procédure de l'exemple 1 est suivie.

TABLEAU III

REACTIFS	EXEMPLE 5	EXEMPLE 6	EXEMPLE 7	EXEMPLE 8
L-AA g (mole)	26,6 (0,200)	39,9 (0,300)	39,9 (0,300)	39,9 (0,300)
BCF % pureté, g (mole)	95% 36 (0,200)	95% 55 (0,306)	95% 54 (0,301)	95% 55 (0,306)
Rapport H_2O : L-AA	3:1	3:1	3:1	3:1
Solvant	-	-	-	TCE 20 ml
Na_2CO_3 (g)	4	3	-	3
$Na_3PO_4.12H_2O$ (g)	-	-	8	-
CONDITIONS DE REACTION				
Temp., °C - initiale	40	40	40	35
Réaction	45-50	47-50	46-48	45-48
Domaine de pH	9,40-9,60	10,10-10,75	10,50-11,10	10,20-10,75
Durée de la réaction (mn)	30	30	25	60

2551061

TABLEAU III (suite)

ANALYSE DU PRODUIT	EXEMPLE 5	EXEMPLE 6	EXEMPLE 7	EXEMPLE 8
Rendement g, (%)	47,5 (88,9%)	73,8 (92,0%)	76,5 (95,5%)	75,8 (94,3%)
Essai % *	100,10	99,90	99,90	99,13
Dipeptides % **	0,17	0,11	0,10	0,10
L-AA %	0,20	0,20	trace	0,20
NaCl % *	0,30	0,30	0,20	0,30

* Analysé par titrage

** Analysé par HPLC en aire %

2551061

Sur la base des résultats des tableaux I, II et III, il est apparent que Z-asp peut être obtenu en des rendements approchant et excédant 90%, avec une teneur en dipeptide faible à des températures élevées, telles que entre 45°C et 50°C sur un domaine de pH large. A ces températures élevées la vitesse réactionnelle est d'environ 3,0 fois plus rapide qu'à la température ambiante tout en maintenant un produit de qualité. De manière plus significative, les concentrations de L-AA n'ayant pas réagi dans le produit Z-asp est de manière consistante la moitié ou moins de celle obtenue en utilisant des procédures de l'art antérieur.

Le solvant organique minimise l'hydrolyse du chloroformate de benzyle, tend à enlever les impuretés organiques du système et également améliore la qualité du produit final. On doit noter que certains solvants fonctionnent mieux que d'autres dans ce système. L'addition d'un tampon tend à améliorer les résultats à un domaine de pH plus faible, comme montré par les résultats de l'exemple 5. La présence d'un tampon évite de vastes fluctuations du domaine de pH et minimise la formation de dipeptide et l'hydrolyse du chloroformate de benzyle comme démontré par les exemples.

Selon l'invention, du Z-asp à des rendements plus élevés et à une pureté supérieure à celle que l'on pensait possible jusqu'à présent est obtenu par la réalisation de la condensation du L-AA et de chloroformate de benzyle à des températures élevées sur un domaine de pH large. En réalisant la synthèse à des températures élevées on réduit sensiblement la durée de la réaction et fournit du Z-asp en rendements et en pureté jusqu'à présent non possibles.

On peut ainsi constater que les buts mentionnés précédemment , parmi lesquels ceux qui sont apparents dans la description précédente, sont efficacement atteints et, puisque certaines modifications peuvent être réalisées en mettant en oeuvre le procédé mentionné précédemment

et dans le produit décrit, qui sont mentionnés sans sortir du cadre et de l'esprit de l'invention, il est bien entendu que tout ce qui a été décrit précédemment peut être interprété comme étant donné à titre d'illustration et non pas dans un sens limitatif.

Ainsi, l'invention comprend tous les moyens constituant des équivalents techniques des moyens décrits ainsi que leurs diverses combinaisons. En particulier, on doit comprendre que dans les revendications les ingrédients et les composants mentionnés au singulier incluent aussi naturellement des mélanges compatibles de tels ingrédients lorsque le sens le permet.

REVENDICATIONS

1.- Procédé de synthèse à des durées réactionnelles réduites d'acide N-benzyloxycarbonyl-L-aspartique par condensation de chloroformate de benzyle et d'un sel de métal dialcalin d'acide L-aspartique en solution aqueuse, caractérisé en ce qu'il comprend l'addition du chloroformate de benzyle et d'une solution d'hydroxyde de métal alcalin à un mélange aqueux alcalin contenant l'acide L-aspartique tout en maintenant la température du mélange réactionnel entre environ 35° et 55°C et, lors de la réalisation complète de la réaction, l'acidification du mélange réactionnel.

2.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la température du mélange réactionnel est maintenue entre environ 45° et 55°C.

3.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la température du mélange réactionnel est maintenue entre environ 46° et 50°C.

4.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le pH du mélange réactionnel est maintenu entre environ 9,2 et 12.

5.- Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le pH du mélange réactionnel est maintenu entre environ 10,0 et 11,0.

6.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend en outre l'étape de mélanger le chloroformate de benzyle avec un solvant organique avant l'addition du chloroformate de benzyle au mélange réactionnel contenant l'acide L-aspartique.

7.- Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le solvant est présent en quantités comprises entre environ 0,2 et 2 parties en volume du solvant organique pour une partie en volume de chloroformate de benzyle.

8.- Procédé selon la revendication 6,

caractérisé en ce que le solvant organique est choisi parmi le groupe consistant de 1,1,1-trichloroéthane, chlorobenzène et 1,1,2-trichloroéthane.

9.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le mélange réactionnel inclut un tampon.

10.- Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que le tampon est présent en quantités comprises entre environ 4 et 40% en poids par rapport au poids de l'acide L-aspartique.

11.- Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que le tampon est choisi parmi le groupe consistant de carbonate de sodium, de bicarbonate de sodium, de phosphate trisodique et d'hydrogénophosphate disodique.

12.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'acide L-aspartique est présent dans le mélange réactionnel à une concentration comprise entre environ 15% et 60% en poids.

13.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend en outre l'étape de contrôler la présence d'acide L-aspartique dans le mélange réactionnel et l'addition de chloroformate de benzyle au mélange réactionnel jusqu'à ce qu'il ne soit présent qu'une quantité de trace d'acide L-aspartique.

14.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'hydroxyde de métal alcalin est l'hydroxyde de sodium.

15.- Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que la température du mélange réactionnel est maintenue entre environ 46°C et 50°C.

16.- Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que le pH du mélange réactionnel est maintenu entre environ 10,0 et 11,0.

17.- Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce qu'il comprend en outre l'étape de mélanger le chloroformate de benzyle avec un solvant

organique avant l'addition du chloroformate de benzyle au mélange réactionnel incluant l'acide L-aspartique et l'hydroxyde de sodium.

18.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le mélange réactionnel est acidifié avec HCl.

19.- Procédé de synthèse d'acide N-benzyloxy-carbonyl-L-aspartique, caractérisé en ce qu'il comprend :

- la formation d'un mélange réactionnel aqueux alcalin d'acide L-aspartique et d'hydroxyde de sodium en quantité suffisante pour dissoudre l'acide L-aspartique;
- l'addition graduelle de chloroformate de benzyle au mélange réactionnel;
- le maintien du pH du mélange réactionnel entre environ 9,2 et 12,0 par addition d'hydroxyde de sodium au mélange réactionnel;
- le maintien de la température du mélange réactionnel entre environ 35° et 55°C;
- la continuation de l'addition de chloroformate de benzyle et d'hydroxyde de sodium au mélange réactionnel et le contrôle de la présence d'acide L-aspartique n'ayant pas réagi dans le mélange réactionnel jusqu'à ce qu'il reste seulement une quantité de trace d'acide L-aspartique; et
- l'acidification du mélange réactionnel.

20.- Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce qu'il comprend l'étape de maintenir le pH du mélange réactionnel entre environ 10,0 et 11,0 et la température entre environ 46° et 50°C.

21.- Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce qu'il comprend l'étape d'introduire un solvant organique au mélange réactionnel avec le chloroformate de benzyle.

22.- Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce qu'il comprend un tampon dans le mélange réactionnel aqueux.

23.- Procédé de synthèse d'un sel de métal

alcalin d'acide N-benzyloxycarbonyl-L-aspartique, caractérisé en ce qu'il comprend l'addition de chloroformate de benzyle et d'une solution d'hydroxyde de métal alcalin au mélange réactionnel aqueux alcalin d'acide L-aspartique et d'un hydroxyde de métal alcalin tout en maintenant la température du mélange réactionnel entre environ 35° et 55°C.

24.- Procédé selon la revendication 23, caractérisé en ce que l'hydroxyde de métal alcalin est l'hydroxyde de sodium et le sel de métal dialcalin de l'acide N-benzyloxycarbonyl-L-aspartique est le sel disodique.

25.- Procédé selon la revendication 24, caractérisé en ce que la température du mélange réactionnel est maintenue entre environ 46°C et 50°C.

26.- Acide N-benzyloxycarbonyl-L-aspartique, caractérisé en ce qu'il présente une teneur en acide L-aspartique réduite en étant approprié pour l'emploi dans la préparation d'aspartame, et en ce qu'il est le produit de réaction du chloroformate de benzyle et d'un mélange réactionnel aqueux alcalin d'acide L-aspartique et d'hydroxyde de sodium maintenu à un pH entre environ 9,2 et 12,0 et à une température entre environ 35° et 50°C qui a été acidifié avec de l'acide chlorhydrique.

27.- Acide N-benzyloxycarbonyl-L-aspartique selon la revendication 26, caractérisé en ce que le pH du mélange réactionnel est maintenu entre environ 10,0 et 11,0 et la température entre environ 46° et 50°C.