



NORGE

(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **313832**

(13) **B1**

(51) Int Cl⁷ C 07 K 5/075, A 23 L 1/236

Patentstyret

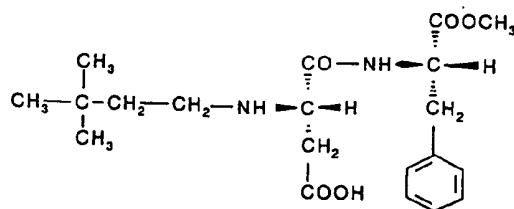
(21) Søknadsnr	19964745	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1995.05.05, PCT/FR95/00589
(22) Inng. dag	1996.11.08	(85) Videreføringsdag	1996.11.08
(24) Løpedag	1995.05.05	(30) Prioritet	1994.05.09, FR, 9405674
(41) Alm. tilgj.	1996.11.08		
(45) Meddelt dato	2002.12.09		
(71) Patenthaver	Claude Nofre, 119, Cours Albert Thomas, F-69003 Lyon, FR Jean-Marie Tinti, 5, impasse de la Drelatière, F-69680 Chassieu, FR		
(72) Oppfinner	Claude Nofre, F-69003 Lyon, FR Jean-Marie Tinti, F-69680 Chassieu, FR		
(74) Fullmektig	Bryn Aarflot AS, 0104 Oslo		

(54) **Benevnelse** Forbedret fremgangsmåte for fremstilling av et aspartamforbindelsesderivat anvendelig som søtningsmiddel

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag**

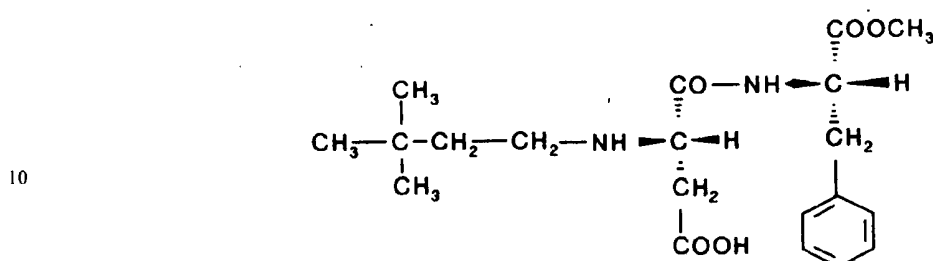
Fremgangsmåte for fremstilling av N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl]-L-fenylalanin 1-metylester med formelen:



anvendelig som et søtningsmiddel, hvilken fremgangsmåte er karakterisert ved at en vandig/alkoholisk løsning av aspartam og 3,3-dimetylbutyraldehyd med pH 4,5-5 behandles ved romtemperatur med hydrogen ved et trykk mindre enn eller lik 1 bar i nærvær av en katalysator valgt fra gruppen omfattende platina eller palladium på aktivert karbon eller i form av platinasvart eller palladiumsvart, og at produktet som dannes renses ved felling og filtrering etter fordampning av alkoholdelen i løsningsmidlet under vakuum.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en forbedret fremgangsmåte for å fremstille en aspartamavleddet forbindelse som er anvendelig som søtningsmiddel.

Nærmere bestemt vedrører den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for å fremstille et N-substituert derivat av aspartam, nemlig N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl]-L-fenylalanin 1-metylester med formelen:



Denne forbindelsen utgjør et meget sterkt søtningsmiddel da dets søtningsevne på vektbasis er minst 50 ganger aspartamets og ca. 10.000 ganger sukrosens (bordsukker).

Da søtningsmidler hovedsakelig er ment for menneskeforbruk i mat må det fremstilles ved fremgangsmåter ved hvilke det er mulig å oppnå meget rene produkter som er praktisk talt fri for biprodukter eller nedbrytningsprodukter.

Videre må disse metoder for å kunne brukes i industriell skala være helt under kontroll slik at de er reproducerbare og relativt billige.

Etttersom forbindelsen hvis fremstillingsmetode er gjenstand for foreliggende oppfinnelse er et aspartamderivat, synes det fordelaktig å søke en syntetisk vei som anvender aspartam som utgangsmateriale eller mellomprodukt.

Etttersom aspartam faktisk er det mest brukte søtningsmiddel på det nåværende tidspunkt, tilfredsstillende de standarder som kreves for bruk i matvarer; videre har fremstillingen derav industrielt vært helt under kontroll ved relativt lave omkostninger til tross for dets dipeptidstruktur.

Imidlertid er det kjent at det er relativt vanskelig å anvende aspartam som utgangsmateriale eller mellomprodukt i en industriell syntese.

Aspartam er faktisk relativt lite løselig i de fleste organiske løsningsmidler, generelt mindre enn noen få gram pr. liter.

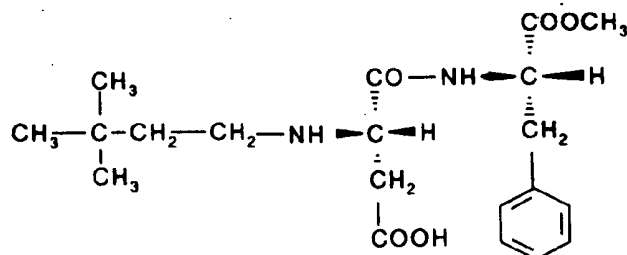
Selv om løseligheten til aspartam er høyere i vandige medier, er dets stabilitet videre relativt lav i disse medier.

Videre gjør ethvert forsøk på å øke temperaturen for å bedre aspartamets løselighet nedbrytningsprosessene derav verre.

Under disse omstendigheter er det målet for foreliggende oppfinnelse å løse det tekniske problem som består i å tilveibringe en forbedret fremgangsmåte for å fremstille det ovenfornevnte aspartamderivat, hvillken kan utføres lett og reproduserbart på industriell skala til relativt lave kostnader, og som anvender aspartam som utgangsmateriale eller mellomprodukt.

Det er blitt oppdaget, og det er dette som utgjør grunnlaget for den foreliggende oppfinnelse, at det er mulig å oppnå det ovenfornevnte N-alkylerte aspartamderivat direkte fra aspartam i et eneste trinn med et ekstremt høyt utbytte og meget høy renhet som er forenelig med anvendelsen av denne forbindelsen på matvareområdet.

Ifølge den foreliggende oppfinnelse er fremgangsmåte for fremstilling av N-[N-(3,3-dimetybutyl)-L- α -aspartyl]-L-fenylalanin 1-metylester med formelen



karakterisert ved at en løsning av aspartam og 3,3-dimetylbutyraldehyd ved romtemperatur behandles med hydrogen med temperatur på mindre eller lik 1 bar (0,1 MPa) i nærvær av en katalysator basert på platina eller palladium.

I en fordelaktig utførelsesform av oppfinnelsen velges den ovennevnte katalysator fra gruppen omfattende platina på aktivert karbon, palladium på aktivert karbon, platinasvart eller palladiumsvart.

I en spesielt fordelaktig utførelsesform utføres hydrogeneringen i nærvær av 5% platina på aktivert karbon ved et relativt trykk på 1 bar, eller i nærvær av 10% palladium på aktivert karbon ved atmosfæretrykk eller et relativt trykk på 1 bar.

I den foretrukne utførelsesform av oppfinnelsen er løsningen av aspartam og 3,3-dimetylbutyraldehyd en vandig/alkoholisk løsning med pH 4,5-5 oppnådd ved å blande

0,1 M løsning av eddiksyre og metanol, og konsentrasjonen av aspartam i denne løsningen er mellom 50 og 60 g/l og 3,3-dimetylbutyraldehydet er mellom 20 og 30 g/l.

Ifølge et fordelaktig trekk ved oppfinnelsen renses det dannede produkt ved felling og filtrering etter inndampning av alkoholdelen i løsningsmidlet under vakuum.

5 Således gjør fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen ved den reductive N-alkylering av aspartam det mulig å oppnå en meget ren søtningsforbindelse i et meget høyt utbytte.

Tallrike eksempler på reduktiv N-alkylering ved bruk av hydrogen i forbindelse med katalysatorer er beskrevet i litteraturen (se f.eks. oversikten til P.N. Rylander, 1993, s. 165-174). Imidlertid har det bare vært mulig å anvende denne generelle teknikken på
10 fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen ved å velge katalysatorene og tilpasse meget spesifikke eksperimentelle betingelser som alene har ført til den høye analytiske renhet som er nødvendig for bruken av forbindelsen som utgjør gjenstanden for fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen i næringsmidler.

Det er faktisk funnet at kvaliteten til det ønskede produkt meget sterkt avhenger av
15 de eksperimentelle betingelser som anvendes når fremgangsmåten utføres. Typen katalysator, og i mindre grad hydrogeneringstiden og trykket og typen og pH i reaksjonsmediet, har således vist seg å være avgjørende parametere.

Det bør bemerkes at ved hydrogeneringsreaksjoner i industriell skala søkes det meget sterkt etter betingelser som gir en betydelig reduksjon i reaksjonstiden til
20 størrelsesorden noen få timer, mens det samtidig oppnås et tilfredsstillende utbytte og man kan holde seg innenfor trykkområdet under eller lik 1 bar (0,1 MPa). Selv om det generelt akselererer reaksjonen er anvendelse av høytrykk normalt ikke ønskelig av sikkerhetsgrunner og apparaturkostnader.

Hydrogeneringskatalystorene som brukes innenfor rammen av den foreliggende
25 oppfinnelse virker uventet på den ene side ved relative trykk mindre enn eller lik 1 bar (0,1 MPa) og på den annen side i løpet av tidsrom mindre eller lik 24 timer.

Kontroll av reaksjonsforløpet ved å ta prøver og bedømme produktet som dannes (ved HPLC) gjør det mulig for en fagmann på området å lett bestemme hydrogeneringstiden som er mest egnet for de anvendte betingelser.

30 Blant de mulige katalysatorer har slike som er basert på platina eller palladium dispergert på aktivert karbon eller i form av platina- eller palladiumsvart vist seg særlig fordelaktige.

Det er blitt observert at forbindelsen ifølge oppfinnelsen også kan fremstilles med andre katalysatorer såsom nikkel på kiselgel (Aldrich nr. 20.878-7), nikkel på kiselgel og aluminiumoksyd (Aldrich nr. 20,877-9), Raney-nikkel (Aldrich nr. 22,167-8), rutheniumsvart (Aldrich nr. 32,671-2), ruthenium på karbon (Aldrich nr. 28,147-6),
5 palladiumhydroksyd på karbon (Aldrich nr. 21,291-1), palladiumoksyd (Aldrich nr. 20,397-1), rhodiumsvart (Aldrich nr. 26,734-1), rhodium på karbon (Aldrich nr. 33.017-5) eller rhodium på aluminiumoksyd (Fluka nr. 3720). Imidlertid er disse katalysatorer blitt funnet å være enten mindre aktive, hvilket nødvendiggjør høyere hydrogeneringstrykk spesielt, eller å være mindre selektive, hvilket spesielt fører til reduksjon av den aromatiske
10 ringen i aspartamets eller av det ønskede N-alkylerte derivat derav.

Det er også blitt observert at høyere hydrogeneringstrykk eller lenger hydrogeneringstider enn dem som brukes i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen også kan påvirke utbytte og kvaliteten til det ferdige produkt. Det samme gjelder mengdene i katalysator som brukes, hvilket også har en betydelig innvirkning på hydrogeneringstidene.

15 Katalysatorene som velges innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse har vist seg å være særlig effektive i konsentrasjoner mellom 5 og 20% i forhold til aspartamet.

Den vandige/alkoholiske løsning med pH 4,5-5 som brukes i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen har vist seg spesielt fordelaktig ved å muliggjøre rask oppløsning av reaktanten og ved å favorisere separasjonen av det ønskede produkt i en tilstand med høy
20 renhet gjennom behandlingen. Anvendelsen av et fullstendig vandig reaksjonsmedium bevirker faktisk at produktet utfelles og aggregerer med katalysatoren. Reaksjonstiden er da lenger og katalysatorene er vanskelige å skille fra.

Det er også blitt funnet at en pH rundt 4,5-5 for reaksjonsmediet akselererer reaksjonen samtidig med at aspartamedbrytningsprosessen reduseres.

25 Sammenfattet gjør valg av meget spesifikke katalysatorer som virker under lave hydrogentrykk, ofte på meget kort tid, ved romtemperatur og i et vandig/alkoholisk medium med pH 4,5-5 ved mulig å observere stabilitet og -løselighetsforholdene i forbindelse med aspartamet. De meget høye råutbytter som oppnås under disse betingelser gjør det lettere å oppnå et produkt med meget høy kvalitet, som videre er lette å utvinne
30 ved enkel felling etter fordampning av alkoholdelen i reaksjonsløsningsmidlet.

Den foreliggende oppfinnelse skal nå beskrives mer fullstendig ved hjelp av de følgende eksempler som ikke må anses som begrensende for oppfinnelsen.

EKSEMPEL 1

De følgende innføres i rekkefølge under røring i en reaktor utstyrt med en rører i stand til å sikre en meget god overføring av gassformig hydrogen i væskefasen: 60 cm³ av
5 en 0,1 M vandig løsning av eddiksyre, 1 g 5% platina på aktivert karbon (Aldrich produkt nr. 33,015-9), 2,55 g 3,3-dimetylbutyraldehyd, 30 cm³ metanol og 5 g aspartam.

Etter at reaktoren er blitt spylt med en nitrogenstrøm hydrogeneres blandingen ved et relativt trykk på 1 bar (0,1 MPa) og ved romtemperatur. Reaksjonsforløpet kontrolleres ved å ta en rå prøve og måle produktet som dannes med HPLC. Konsentrasjonen av det
10 ønskede produkt bestemmes ved sammenligning med en kalibreringskurve oppstilt på forhånd. Etter en hydrogeneringstid på 2 timer observeres dannelsen av 100% av det ventede produkt.

Reaksjonen avbrytes deretter ved å spyle reaktoren med en strøm av nitrogen og filtrere katalysatoren fra på et fint filter (0,5 µm). Om nødvendig justeres filtratet til pH 5
15 ved tilsetning av noen få dråper av en 1 N løsning natriumhydroksyd. Metanolen fjernes så ved fordampning under vakuum idet temperaturen holdes under 40°C. Et hvitt fast stoff felles raskt ut. Blandingen røres noen få timer til ved romtemperatur for å fullføre fellingen. Produktet filtreres fra, tørkes og vaskes med ca. 50 cm³ heksan. 4,4 g N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L-α-aspartyl]-L-fenylalanin 1-metylestere (utbytte 69%) oppnås til slutt i
20 form av et hvitt pulver med høy renhet (høyere enn 98% ifølge HPLC).

EKSEMPEL 2

Med den samme apparatur, det samme løsningsmiddel og de samme reaktanter i de samme konsentrasjoner som beskrevet i eksempel 1, men anvende 1 g 10% palladium på
25 aktivert karbon (Fluka produkt nr. 75990) som katalysatoren utføres hydrogeneringen ved et relativt trykk på 1 bar (0,1 MPa), igjen ved romtemperatur. Reaksjonen stoppes etter 2 timer (96% produkt dannet). Etter rensing ved utfelling i henhold til forskriften som er beskrevet i eksempel 1 oppnås 4,3 g av det ventede produkt (utbytte 68%) i form av et hvitt pulver med meget høy renhet (større enn 98% ifølge HPLC).

30

EKSEMPEL 3

Med den samme apparatur, det samme løsningsmiddel og de samme reaktanter i de samme konsentrasjoner som beskrevet i eksempel 1, men ved å bruke 1 g 10% palladium

på aktivert karbon (Fluka produkt nr. 75990) som katalysator, utføres hydrogeneringen ved atmosfæretrykk, igjen ved romtemperatur og reaksjonen stoppes etter 24 timer (97% produkt dannet). Etter rensing ved felling i henhold til forskriften som er beskrevet i eksempel 1 oppnås 4,3 g av det ventede produkt (utbytte 68%) i form av et hvitt pulver med meget høy renhet (større enn 98% ifølge HPLC).

EKSEMPEL 4

Med den samme apparatur, det samme løsningsmiddel og de samme reaktanter i de samme konsentrasjoner som beskrevet i eksempel 1, men ved å bruke platinasvart (Aldrich produkt nr. 20,591-5) som katalysator utføres hydrogeneringen ved atmosfæretrykk, igjen ved romtemperatur, og reaksjonen stoppes etter 1 time (96% produkt dannet). Etter rensing ved felling ifølge forskriften som er beskrevet i eksempel 1 oppnås 4,4 g av det ventede produkt (utbytte 69%) i form av et hvitt pulver med meget høy renhet (større enn 98% ifølge HPLC).

EKSEMPEL 5

Med den samme apparatur, det samme løsningsmiddel og de samme reaktanter i de samme konsentrasjoner som beskrevet i eksempel 1, men ved å bruke 1 g palladiumsvart (Aldrich produkt nr. 20,583-4) som katalysator, utføres hydrogeneringen ved atmosfæretrykk, igjen ved romtemperatur, og reaksjonen stoppes etter 16 timer (98% produkt dannet). Etter rensing ved felling i henhold til forskriften som er beskrevet i eksempel 1 oppnås 4,4 g av det ventede produkt (utbytte 69%) i form av et hvitt pulver med meget høy renhet (større enn 98% ifølge HPLC).

Renheten av forbindelsen som fremstilles ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kontrolleres med vanlige teknikker som tynnsjiktskromatografi, infrarød spektrometri, ultrafiolett spektrometri (HPLC), termalanalyse, optisk dreining, kjernemagnetisk resonans og elementanalyse.

Det fysikalske kriteriet som oppnås for forbindelsen fremstilt ifølge oppfinnelsen er gitt nedenunder.

Amorft, luktløst, ikke-hygroskopisk hvitt pulver.

Molekylformel: $C_{20}H_{30}N_2O_5$.

Molekylvekt: 378,4.

Vanninnhold (Karl Fischermetode): 3 til 6%.

Tynnsjikt-kromatografi: 60 F254 kiselgel på aluminiumfolier (Merck nr. 5554),

eluent: butanol/eddiksyre/vann (8:2:2), fremkalling med ninhydrin, Rf: 0,54.

Infrarødt spektrum (IBr) cm^{-1} : 3587 (HOH), 3444, 3319 (NH), 3028 (CH), 2957, 2867
(CH), 1733 (COOCH_3), 1690 (CONH), 1594 (COO^-), 1565, 1541, 1440, 1414, 1390, 1368,
5 1278, 1245, 1218, 1173, 1119, 999, 758, 701 (CH).

Ultrafiolett spektrum: maksima ved 214 nm og 257 nm.

HPLC på en Merck-kolle av typen "Lichrospher 100 RP-18 endcapped", lengde 244 mm,
diameter 4 mm, eluent: 65 mM ammoniumacetat/acetoneitril (65:35), strømningshastighet:
1 ml/min., detektor: refraktometer, retensjonstid: 7,7 min..

10 Differensial termalanalyse fra 40 til 350°C ved 10°C/min.: smp. 84°C, ingen spaltning
under 200°C.

Optisk dreining: $[\alpha]_D^{20} = -46,5^\circ \pm 1,5$ (c = 2 metanol).

Kjernemagnetisk resonansspektrum (H, 200 MHz, DMSO- d_6): 0,81 (s, 9H), 1,28 (m, 2H),
2,38 (m, 4H), 2,9 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 4,55 (m, 1H), 7,22 (m, 5H), 8,54 (d,
15 1H).

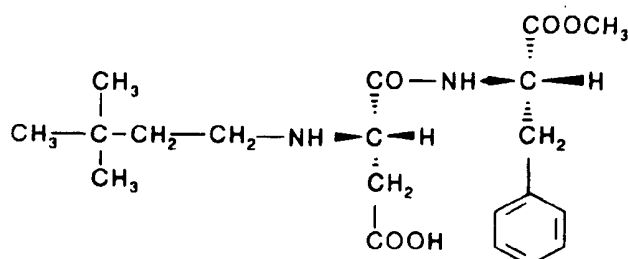
Elementanalyse: funnet (teoretisk for 4,5% vann):

C 60,51 (60,73), H 7,86 (8,12), N 7,07 (7,08), 0,23,62 (24,04).

Forbindelsen fremstilt ved fremgangsmåten som nå er beskrevet og illustrert er
spesielt anvendelig for søtning av en rekke produkter, spesielt drikker, mat,
20 sjokoladeprodukter, kaker, tyggegummi, hygieneprodukter og toalettartikler, samt
kosmetiske, farmasøytiske og vetrinærprodukter.

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- α -aspartyl]-L-fenylalanin 1-metylester med formelen:



15 karakterisert ved at en løsning av aspartam og 3,3-dimetylbutyraldehyd ved romtemperatur behandles med hydrogen ved et relativt trykk lik eller lavere enn 1 bar (0,1 MPa) i nærvær av en katalysator basert på platina eller palladium.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1,

karakterisert ved at katalysatoren er valgt fra gruppen omfattende platina på aktivert karbon, palladium på aktivert karbon, platinasvart og palladiumsvart.

20

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1,

karakterisert ved at hydrogeneringen utføres i nærvær av 5% platina på aktivert karbon ved et relativt trykk på 1 bar.

25

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1,

karakterisert ved at hydrogeneringen utføres i nærvær av 10% palladium på aktivert karbon ved et relativt trykk på 1 bar eller ved atmosfæretrykk.

30

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1,

karakterisert ved at hydrogeneringen utføres i nærvær av platinasvart eller palladiumsvart ved atmosfæretrykk.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1,

karakterisert ved at løsningen av aspartam og 3,3-dimetylbutyraldehyd er en vandig-alkoholisk løsning med pH 4,4-5 oppnådd ved å blande en 0,1 M løsning eddiksyre og metanol.

- 5 7. Fremgangsmåte ifølge krav 1,
karakterisert ved at konsentrasjonen av aspartam i det vandig-alkoholiske løsningsmiddelet er mellom 50 og 60 g/l og konsentrasjonen av 3,3-dimetylbutyraldehyd er mellom 20 og 30 g/l.
- 10 8. Fremgangsmåte ifølge krav 1,
karakterisert ved at produktet som er dannet renses ved felling og filtrering etter fordampning av alkoholdelen i løsningsmidlet under vakuum.