



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată  
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **96-02111**

(22) Data de depozit: **05.05.1995**

(30) Prioritate: **09.05.1994 FR 94/05674;**

(41) Data publicării cererii:  
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:  
**30.05.2000** BOPI nr. **5/2000**

(45) Data eliberării și publicării brevetului:  
BOPI nr.

(61) Perfecționare la brevet:  
Nr.

(62) Divizată din cererea:  
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:  
Nr. **FR 95 / 00589 05.05.1995**

(87) Publicare internațională:  
Nr. **WO 95/30689 16.11.1995**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**EP 334236; US 4645678**

(71) Solicitant: **NOFRE CLAUDE, LYON, FR; TINTIN JEAN MARIE, CHASSIEU, FR;**

(73) Titular: **NOFRE CLAUDE, LYON, FR; TINTIN JEAN MARIE, CHASSIEU, FR;**

(72) Inventatori: **NOFRE CLAUDE, LYON, FR; TINTIN JEAN MARIE, CHASSIEU, FR;**

(74) Mandatar: **ROMINVENT S.A. (AGENȚIE PENTRU BREVETE, DESENE, MĂRCI ȘI TRANSFER  
TEHNOLOGIE), BUCUREȘTI**

(54) **PROCEDEU DE PREPARARE A  
N-[N-(3,3-DIMETILBUTIL)- $\alpha$ -L-ASPARTIL]-L-  
FENILALANINATULUI DE METIL**

(57) **Rezumat:** Invenția prezintă un procedeu de preparare a N-[N-(3,3-dimetilbutil)- $\alpha$ -L-aspartil]-L-fenilalaninului de metil, compus cu proprietăți edulcorante, care constă în hidrogenarea unei soluții hidroalcoolice de

aspartam și 3,3-dimetilbutiraldehidă, la temperatură ambiantă și presiune de cel mult 1 bar, în prezența unui catalizator pe bază de platină sau paladiu, urmată de separarea solventului, purificarea produsului și filtrarea în condiții uzuale,

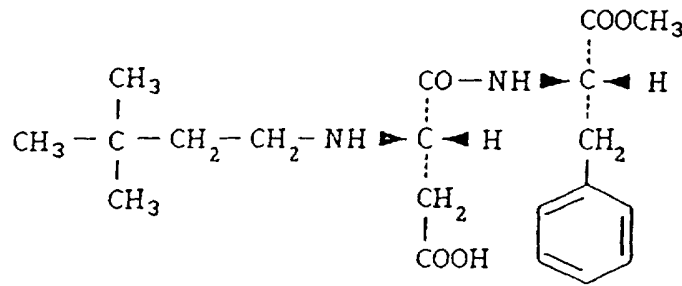
Revendicări: 7

RO 115732 B1



# RO 115732 B1

Invenția se referă la un procedeu de preparare a N-[N-(3,3-dimetilbutil)- *alfa*-aspartil]-l-fenilalaninatului de metil având formula:



Acest compus este un derivat al aspartamului, are proprietăți edulcorante și poate fi utilizat în industria alimentară, farmaceutică, cosmetică.

Este cunoscut, din literatura de specialitate, că printre agenții edulcoranți cei mai utilizați în prezent, aspartamul ocupă un loc principal.

De aceea, apare ca avantajoasă căutarea unui procedeu de obținere a unui edulcorant, utilizând aspartamul ca produs de plecare (materie primă) sau ca intermediar.

Acesta corespunde normelor impuse pentru o utilizare alimentară, prepararea sa industrială este perfect stăpânită și se realizează la costuri relativ reduse, cu toată structura sa dipeptidică.

Astfel, ar fi îndeplinite cerințele impuse produselor destinate consumului alimentar uman, care trebuie să fie obținute cu un grad înalt de puritate, practic să fie lipsite de contaminanți și de produse secundare de degradare, provenite din procesul de fabricație.

Procedeu de obținere a unui astfel de edulcorant trebuie să fie bine stăpânit, pentru a fi oricând ușor reproductibil și, mai ales, să poată fi obținut cu costuri relativ reduse.

Totuși, se cunoaște că utilizarea aspartamului ca produs de plecare, sau produs intermediar, este relativ dificilă. Aspartamul prezintă o solubilitate relativ redusă, în majoritatea solvenților organici, în general, sub câteva grame la litru. Pe de altă parte, chiar dacă solubilitatea aspartamului este mai ridicată în mediile apoase, stabilitatea sa este relativ mai redusă în aceste medii. În plus, orice tentativă de ridicare a temperaturii, în scopul ameliorării solubilității aspartamului, accentuează procesele sale de degradare.

Problema pe care o rezolvă invenția este de a realiza un procedeu de obținere a unui agent edulcorant, pornind de la aspartam, ca produs de plecare sau ca intermediar.

Procedeu conform invenției constă în aceea că se hidrogenează o soluție de aspartam și de 3,3-dimetilbutiraldehidă, la temperatură ambiantă și presiune de cel mult 1 barr, în prezența unui catalizator pe bază de platină sau de paladiu, după care partea alcoolică a solventului se elimină sub vid, iar produsul se purifică și se filtrează, în mod uzual.

Prin aplicarea invenției, se obțin următoarele avantaje:

- procedeu de preparare este simplu și ușor reproductibil la scară industrială;
- prețul de producție este relativ scăzut;
- randamentul este ridicat;
- produsul rezultat are o puritate avansată, compatibilă cu utilizarea în domeniul alimentar;

## RO 115732 B1

- produsul obținut are o putere de îndulcire de cel puțin 50 de ori mai mare ca aspartamul și de circa 10000 de ori mai ridicată.

Într-o formă de realizare a invenției, preferată actualmente, soluția de aspartam și de 3,3-dimetilbutiraldehidă este o soluție hidroalcoolică de pH 4,5...5, obținută prin amestecarea unei soluții de acid acetic 0,1M și de metanol, concentrația de aspartam în această soluție fiind cuprinsă între 50 și 60 g/l și cea de 2,3-dimetilbutiraldehidă între 20 și 30 g/l. Produsul format este purificat prin precipitare și filtrare, după eliminarea, sub vid, a părții alcoolice a solventului.

În literatura de specialitate, sunt descrise procedee de N-alchilare reductivă, care prevăd aplicarea hidrogenului asociată cu catalizatori (P.N.Rylander *Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses*, Academic Press, San Diego, 1993, pag. 165-174); aplicarea acestei tehnici generale, a procedeeului conform invenției a putut să fie realizată, numai după selecționarea catalizatorilor și adaptarea unor condiții experimentale foarte specifice, care au condus la o puritate ridicată, analitică, necesară pentru utilizarea în industria alimentară a compusului rezultat. S-a constatat că obținerea calității produsului dorit depinde în foarte mare măsură, de condițiile experimentale, folosite pe parcursul aplicării procedeeului. Natura catalizatorului și, într-o mai mică măsură, durata și presiunea de hidrogenare, natura mediului de reacție și pH-ul acestuia, s-au dovedit a fi parametri esențiali.

În cazul reacțiilor de hidrogenare la scară industrială, condițiile care permit reducerea notabilă a timpului de reacție, până la valori de ordinul a câtorva ore, menținând totodată un randament satisfăcător și rămânând în domeniul presiunilor mai mici sau egale cu 1 barr (0,1 Mpa), sunt foarte căutate, cu toate că, pentru accelerarea, în mod general, a reacțiilor, utilizarea presiunilor ridicate nu este de dorit, din motive de securitate și de costuri ale materialului.

Catalizatorii de hidrogenare, utilizați în cadrul prezentei invenții, acționează în mod neașteptat, pe de o parte la presiuni relativ scăzute, inferioare sau egale cu 1 bar (0,1 Mpa), și pe de altă parte, la durate inferioare sau egale cu 24 h.

Urmărirea avansării reacției, prin prelevarea și evaluarea produsului format, prin cromatografie de lichide de înaltă performanță (HPLC), permite specialistului să determine, cu ușurință, durata de hidrogenare cea mai adecvată condițiilor utilizate.

Între catalizatorii posibili, cei pe bază de platină sau de paladiu, dispersați pe carbon activat sau sub formă de negru de platină sau de paladiu, s-au dovedit a fi deosebit de avantajoși.

S-a observat că alți catalizatori, ca nichel pe silice (Aldrich nr. 20878-7), nichel pe silice și alumină (Aldrich nr. 20877-9), nichel Raney (Aldrich nr. 22167-8), negru de ruteniu (Aldrich nr. 32671-2), ruteniu pe carbon (Aldrich nr. 28147-6), hidroxid de paladiu pe carbon (Aldrich nr. 21291-1), oxid de paladiu (Aldrich nr. 20397-1), negru de rhodiu (Aldrich nr. 26734-1), rhodiu de carbon (Aldrich nr. 33017-5) sau rhodiu pe alumină (Fluka nr. 83720), permit, de asemenea, prepararea compusului, în condițiile conform invenției. Acești catalizatori s-au dovedit a fi mai puțin activi, necesitând presiuni de hidrogen mai ridicate, fie mai puțin selectivi, conducând, mai ales, la o reducere a ciclului aromatic, purtat de aspartam sau de derivatul N-alchilat al acestuia, căutat.

S-a observat, de asemenea, că presiuni de hidrogenare mai ridicate sau durate de hidrogenare mai lungi decât cele utilizate în cadrul procedeeului conform invenției, pot,

## RO 115732 B1

de asemenea, să afecteze randamentul și calitatea produsului finit. La fel, în cazul cantităților de catalizator utilizate, care influențează semnificativ timpul de hidrogenare. Catalizatorii selecționați s-au dovedit deosebit de eficienți la concentrații cuprinse între  
95 5 și 20% în raport cu aspartamul. Soluția hidroalcoolică de  $pH = 4,5...5$ , utilizată în cadrul procedurii conform invenției, s-a dovedit a fi deosebit de avantajoasă, permițând o dizolvare rapidă a reactanților și favorizând, pe parcursul tratamentului, separarea produsului dorit, cu un grad avansat de puritate. Utilizarea unui mediu de reacție exclusiv apos, provoacă într-adevăr precipitarea produsului și agregarea sa cu catalizatorul.  
100 Duratele de reacție sunt atunci mai lungi și separarea catalizatorului dificilă. În plus, s-a constatat că un  $pH$  apropiat de  $4,5...5$ , pentru mediul de reacție, ar accelera reacția, micșorând semnificativ procesele de degradare ale aspartamului.

Rezumând, alegerea unor catalizatori specifici, care să opereze la presiuni reduse de hidrogen, în intervale de timp îndeosebi foarte scurte, la temperatura ambiantă și în  
105 mediu hidroalcoolic cu  $pH = 4,5...5$ , permit respectarea constrângerilor de stabilitate și de solubilitate legate de aspartam. Randamentele brute ridicate, obținute în aceste condiții, facilitează obținerea unui produs de calitate foarte ridicată, care, în plus, este ușor de recuperat, prin simpla precipitare, după eliminarea părții alcoolice a solventului de reacție.

110 Se prezintă, în continuare, 5 exemple de realizare a invenției, care nu trebuie considerate ca limitative.

**Exemplul 1.** Într-un reactor echipat cu mijloace de agitare, ce permit asigurarea unui foarte bun transfer al hidrogenului gazos în faza lichidă, se introduc, sub agitare, în  
115 ordine:  $60\text{ cm}^3$  soluție apoasă de acid acetic  $0,1\text{ M}$ ,  $1\text{ g}$  platină  $5\%$  pe cărbune activ (produs Aldrich nr. 33015-9: *Platinum on activated carbon, wet, Degussa type Flol RA/W, Pt 5%*),  $2,55\text{ g}$  3,3-dimetilbutiraldehidă,  $30\text{ cm}^3$  metanol și  $5\text{ g}$  aspartam. După purjarea reactorului cu un curent de azot, amestecul se supune hidrogenării, la presiunea relativă de  $1\text{ barr}$  ( $0,1\text{ Mpa}$ ) și la temperatura ambiantă. Avansarea reacției este controlată, prin prelevare de eșantioane brute și dozajul produsului format prin cromatografie de lichide de înaltă performanță (HPLC). Concentrația în produsul dorit este determinată, prin comparație cu o curbă de etalonare, stabilită în prealabil. După  
120  $2\text{ h}$  de hidrogenare, se observă formarea a  $100\%$  din produsul așteptat.

Reacția se întrerupe atunci, purjând reactorul cu un curent de azot și separând catalizatorul, prin filtrare pe un filtru fin ( $0,5\text{ }\mu\text{m}$ ). Dacă este necesar, filtratul este  
125 ajustat la  $pH = 5$ , prin adăugarea câtorva picături de soluție de hidroxid de sodiu  $1\text{ N}$ . Se elimină apoi metanolul, prin evaporare sub vid, temperatura fiind menținută sub  $40^\circ\text{C}$ . Precipită atunci rapid, un solid alb. Amestecul este agitat, în continuare, câteva ore, la temperatura ambiantă, pentru completarea precipitării. Produsul este separat prin filtrare, uscat și spălat cu aproximativ  $50\text{ cm}^3$  hexan. Se obțin în final,  $4,4\text{ g}$  de  $\text{N}[\text{N}(3,3\text{-dimetilbutil})\text{-L-}\alpha\text{-aspartil}]\text{-L-fenilalaninat de }1\text{-metil}$  (randament  $69\%$ ), sub forma unei pudre albe de mare puritate (peste  $98\%$  prin HPLC).  
130

**Exemplul 2.** Utilizând aceeași aparatură, aceiași solvent și aceiași reactivi, la aceleași concentrații ca în exemplul 1, dar folosind drept catalizator  $1\text{ g}$  paladiu  $10\%$  pe  
135 cărbune activ (produs Fluka nr. 75990: *Palladium on activated charcoal; 10% Pd*), se efectuează hidrogenarea la presiunea relativă de  $1\text{ bar}$  ( $0,1\text{ Mpa}$ ), de asemenea la temperatura ambiantă, reacția fiind oprită după  $2\text{ ore}$  ( $96\%$  produs format). După

## RO 115732 B1

purificare prin precipitare, conform exemplului 1, se obțin 4,3 g produs așteptat, (randament 68%), sub formă de pulbere albă de foarte mare puritate (peste 98% prin HPLC).

**Exemplul 3.** Utilizând aceeași aparatură, același solvent și aceiași reactanți, la aceleași concentrații ca în exemplul 1, dar folosind drept catalizator 1 g paladiu 10% pe cărbune activ (produs *Fluka* nr. 75990: *Palladium on activated charcoal*; 10% Pd), se efectuează hidrogenarea la presiunea atmosferică, de asemenea la temperatura ambiantă, reacția fiind oprită după 24 ore (97% produs format). După purificare prin precipitare, conform protocolului descris în exemplul 1, se obțin 4,3 g produs așteptat, (randament 68%), sub formă de pulbere albă de foarte mare puritate (peste 98% prin HPLC).

**Exemplul 4.** Utilizând aceeași aparatură, același solvent și aceiași reactanți, la aceleași concentrații ca în exemplul 1, dar folosind drept catalizator 1 g negru de platină (produs *Aldrich* nr. 20591-5: *Platinum black*), și efectuând hidrogenarea la presiunea atmosferică, tot la temperatura ambiantă, reacția fiind oprită după 1 h (96% produs format). După purificare prin precipitare, conform protocolului descris în exemplul 1, se obțin 4,4 g produs așteptat, (randament 69%), sub formă de pulbere albă de foarte mare puritate (peste 98% prin HPLC).

**Exemplul 5.** Utilizând aceeași aparatură, același solvent și aceiași reactanți, la aceleași concentrații ca în exemplul 1, dar folosind drept catalizator 1 g negru de paladiu (produs *Aldrich* nr. 20583-4: *Palladium black*), se efectuează hidrogenarea la presiunea atmosferică, de asemenea, la temperatura ambiantă, reacția fiind oprită după 16 h (98% produs format). După purificare prin precipitare, conform protocolului descris în exemplul 1, se obțin 4,4 g produs așteptat, (randament 68%), sub formă de pulbere albă, de foarte mare puritate (peste 98% prin HPLC).

Puritatea compusului preparat prin procedeul conform invenției este controlată prin tehnici clasice de cromatografie pe strat subțire, spectrometrie în infraroșu, spectrometrie în ultraviolet, cromatografie de lichide de înaltă performanță (HPLC), analiză termică, putere rotatorie, rezonanță magnetică, nucleară și analiza centesimală.

Caracteristicile fizice obținute pentru compusul preparat conform invenției sunt prezentate în continuare:

- pudră albă amorfă, inodoră, nehidroscopice
- formulă moleculară:  $C_{20}H_{30}N_2O_5$
- greutate moleculară: 378,4
- conținut de apă (metoda Karl Fischer) 3...6%
- cromatografie în strat subțire: gel de silice 60 F254, pe folii de aluminiu (*Merck* nr. 5554), eluant: butanol:acid acetic:apă (8:2:2), revelare cu ninhidrină:  $R_f = 0,54$ .
- spectru în infraroșu (KBr)  $cm^{-1}$ : 3587 (HOH), 3444, 3319 (NH), 3028 (CH), 1594 (COO), 2957, 2867 (CH), 1733 (COOCH<sub>3</sub>), 1690 (CONH), 1565, 1541, 1440, 1390, 1368, 1278, 1245, 1218, 1173, 1119, 999, 758, 701 (CH).
- spectru în ultraviolet: maxime la 214 nm și la 257 nm.
- cromatografie de lichide de înaltă performanță: coloană *Merck* de tip "*Lichrospher 100 RP-18 endcapped*", lungime 244 mm, diametru 4 mm; eluant: acetat de amoniu 65 mM:acetonitril (65:35); debit: 1 ml/min; detector: refractometru, timp de retenție 7,7 min.

# RO 115732 B1

- analiză termică diferențială, între 40...350°C la 10°C/min: punct de fuziune 84°C; nu există descompunere sub 200°C.

185 - putere rotatorie:  $(\alpha)_{20}^D = -46,5 \pm 1,5$  (c 2. metanol).

- spectru de rezonanță magnetică nucleară (H, 200 Mhz, DMSO-d6) 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, 1H).

- analiza centesimală: găsit (teoretic la 4,5% apă):

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

Compusul preparat prin procedeul conform invenției, descris mai înainte și ilustrat, este deosebit de util pentru a îndulci diverse produse și, în special, băuturile, alimentele, dulciurile, produsele de patiserie, gumele de mestecat, produsele de igienă și articolele de toaletă, cât și produsele cosmetice, farmaceutice și veterinare.

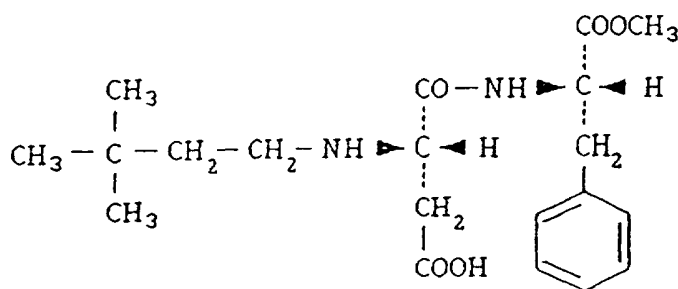
195

## Revendicări

200

1. Procedeul de preparare a N-[N-(3,3-dimetilbutil)- *alfa*-I-aspartil]-I-fenil-alaninatului de metil având formula:

205



210

**caracterizat prin aceea că** se hidrogenează o soluție de aspartam și de 3,3-dimetilbutiraldehidă, la temperatură ambiantă și presiune de cel mult 1 barr, în prezența unui catalizator pe bază de platină sau de paladiu, după care, partea alcoolică a solventului se elimină sub vid, iar produsul se purifică și se filtrează în mod uzual.

215

2. Procedeul conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** soluția de aspartam și 3,3-dimetilbutiealdehidă, care se hidrogenează, este o soluție alcoolică de pH=4,5...5, obținută prin amestecarea celor doi componenți cu acid acetic 0,1M și metanol.

220

3. Procedeul conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că** concentrația aspartamului în soluția hidroalcoolică supusă hidrogenării este cuprinsă între 50 și 60 părți, în greutate, iar concentrația 3,3-dimetilbutilaldehidei este cuprinsă între 20 și 30 părți, în greutate, raportat la unitatea de volum de soluție.

4. Procedeul conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** se alege catalizatorul utilizat, dintre platină pe cărbune activ, paladiu pe cărbune activ, negru de platină și negru de paladiu.

225

5. Procedeul, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** hidrogenarea se realizează la presiunea relativă de 1 barr, în prezență de platină 5% depusă pe cărbune activ.

## RO 115732 B1

6. Procedeul conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** hidrogenarea se realizează la presiunea relativă de 1 barr sau la presiune atmosferică, în prezență de paladiu 10% depus pe cărbune activ. 230

7. Procedeul conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** hidrogenarea se realizează la presiune atmosferică, în prezență de negru de platină sau de negru de paladiu.

Președintele comisiei de examinare: **biochim. Crețu Adina**

Examinator: **ing. Petrea Dana-Maria**

