

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 832635 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 832635

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 19.07.1983

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 19.07.1983

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 07.02.1984

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

06.08.1982 IT 22763_A/82

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pierrel, s.p.a., Via Depretis 88, Napoli Italy, TOWN UNKNOWN, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Giobbio, Vincenzo, TOWN UNKNOWN, ITALIA, (IT)

2 •Ornato, Giorgio, TOWN UNKNOWN, ITALIA, (IT)

3 •Buracchi, Livio, TOWN UNKNOWN, ITALIA, (IT)

4 •Mangia, Alberto, TOWN UNKNOWN, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Forssén & Salomaa Oy, Lautatarhankatu 8 B, 00580 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä N-formyyli-L-aspartiinihapon anhydridin valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av anhydrid av N- formyl-L-aspartinsyra.

Menetelmä N-formyyli-L-asparagiinihapon anhydridin valmistamiseksi

Förfarande för framställning av anhydrid av N-formyl-L-asparaginsyra

Alluiper. otikko: Process for the preparation of the anhydride of N-formyl-L-aspartic acid

5 Tämä keksintö koskee uutta menetelmää N-formyyli-L-asparagiinihapon anhydridin valmistamiseksi; yhdiste on käyttökelpoinen peptidisynteesissä ja erityisesti α -L-aspartyyli-L-fenyylialaniinin metyyliesterin valmistuksessa, tunnetun makeutusaineen, jonka synteesi selostettiin italialaisessa hakemuksessa n:o 21674/78.

10 Tähän mennessä tunnetut menetelmät N-formyyli-L-asparagiinihapon anhydridin valmistamiseksi turvautuvat muurahaishapon ja etikkahapon anhydridin reaktioon L-asparagiinihapon kanssa koeolosuhteissa, joissa on eroja reagoivien aineiden moolisuhteissa, liuottimissa sekä lämpötila- ja aikaolosuhteissa.

15 Kaikkien tähän mennessä tunnettujen menetelmien teollista käyttökelpoisuutta rajoittaa kuitenkin voimakkaasti joko etikkahapon anhydridin ja muurahaishapon suuren ylimäärän käyttö tai aromaattisten ja/tai halogeenihidriidien käyttö, kuten on selostettu japanilaisessa hakemuksessa JP Kokai 76 91210 (Ajinomoto). Tästä on seurauksena ilmeisiä ongelmia taloudellisessa, ympäristönsuojelu- ja turvallisuusmielessä, kuten esimerkiksi vaikeuksia emäliuosten jäännösten käsittelyssä, muurahaishapon ja 20 etikkahapon anhydridin välisestä sivureaktiosta seuraava äkillinen ja väkivaltainen hiilimonoksidin kehittyminen sekä hyvin vaikeasti hallittava äkillinen eksotermia. Tämän keksinnön mukainen menetelmä sitävastoin sallii saada erinomaisilla saannoilla N-formyyli-L-asparagiinihapon anhydridiä hyvin puhtaana, käyttäen likimain stokiometrisia määriä etikkahapon anhydridiä ja muurahaishappoa, ilman liuottimien läsnäoloa ja välttämättä edellä mainitut haitat.

30 On nimittäin keksitty, että suhteella 2,1 moolia etikkahapon anhydridiä ja 1,1 moolia muurahaishappoa yhtä asparagiinihapon moolia kohti on mahdollista saada N-formyyliasparagiinihapon anhydridiä puhtaudekseen yli

95 % ja saannolla yli 85 %.

Jo mainitussa japanilaisessa hakemuksessa selostettu menetelmä, vaikka rajoit-
 joitthaakin etikkahapon anhydridin määrän stokiometriseen, edellyttää kuitenkin
 5 moolisuhdetta muurahaishappo/asparagiinihappo vähintään 2/1, sen lisäksi, että käytetään aromaattisia ja/tai halogeenihiilivetyjä lopputuotteen eristämiseen.

Tämän keksinnön mukaisen menetelmän reaktio-olosuhteille on tunnusomaista,
 10 että muurahaishappo lisätään hitaasti, 4-8 tunnin kuluessa, etikkahapon anhydridin ja asparagiinihapon seokseen, lämpötilassa alle 35°C. Näin saadun seoksen annetaan sitten reagoida ainakin 48 tunnin ajan. Muurahaishapon hidas lisäys estää lämmön keräytymisen vaaran, joka on erityisen vakava teollisen valmistuksen ollessa kyseessä, ja sen ansiosta, että yllä-
 15 pidetään lämpötilaa alle 35°C, minimoituu hiilimonoksidin kehittyminen, joka on tunnettu muurahaishapon sivureaktio dehydratoivien aineiden kuten etikkahapon anhydridin läsnäollessa [Rec.Trav.Chim. 83 (8), 863-72 (1964); J.C.S. Perkin I, (10), 934-942 (1975); Org.Synth. 50, 1-3, (1970); J.Org. Chem. 23, 727 (1958); Chem.Rev. 673 (1969)].

20

Lopputuote eristetään yksinkertaisella reaktioseoksen jäähdyttämällä ja suodatuksella. Jäännösemäliuokset koostuvat lähes yksinomaan etikkahaposta ja muurahaishapon rippeistä ja ovat siten helposti talteenotettavissa.

25

Keksinnön mukainen menetelmä on näin ollen huomattavasti taloudellisempi, helpompi ja turvallisempi kuin aikaisemmin tunnetut menetelmät.

30

Seuraavat esimerkit valaisevat edelleen keksintöä, rajoittamatta kuitenkaan sen laajuutta.

Esimerkki 1

133,2 g (1 mooli) L-asparagiinihappoa sekoitetaan 214,2 g:n (2,1 moolia)
 35 etikkahapon anhydridiä kanssa reaktioastiassa. Seos kuumennetaan 35°C:een ja tässä lämpötilassa siihen lisätään 50,6 g muurahaishappoa (1,1 moolia) hitaasti 5 tunnin kuluessa. Reaktioseos pidetään, hitaasti hämmentäen, koko

ajan lämpötilassa 35°C vielä 48 tunnin ajan ja jäädytetään lopuksi 10-12°C:een.

Saatu kiintoainne suodatetaan ja kuivataan, jolloin saadaan 128,8 g tuotetta, jonka puhtaus on 96,33 % (titraus morfoliinilla);

$[\alpha]_D^{20}$ -54,66. Liukoisuus asetoniin: täydellinen.

Teoreettinen saanto on 143 g; reaktion saanto on siten 86,76 %.

10

Emäliuokset suodatukselta (260 ml) koostuvat asparagiinihapon johdannais-
ten liuoksesta etikkahapossa ja sisältävät vain jäänteitä muurahaishaposta.

15 Esimerkki 2

33,3 g asparagiinihappoa (0,25 moolia) sekoitetaan 53,55 g:n etikkahapon
anhydridiä (0,525 moolia) kanssa; seos kuumennetaan sitten hämmentäen
32°C:een. 12,65 g muurahaishappoa (0,275 moolia) lisätään sitten hitaasti
20 5 tunnin kuluessa.

Jatkuvasti hämmentäen lämpötila pidetään 30-32°C:ssa vielä 60 tunnin ajan.
Sen jälkeen kun on jäädytetty 10°C:een, 31,92 g kiteitä, joiden puhtaus
on 95 %, suodatetaan alennetussa paineessa. Reaktion saanto on 85 %.

25

Esimerkki 3

13,3 kg asparagiinihappoa sekoitetaan lasisessa reaktioastiassa 21,5 kg:n
etikkahapon anhydridiä kanssa. Reaktioseos kuumennetaan 35°C:een ja 5 kg
30 muurahaishappoa lisätään hämmentäen, hitaasti 6 tunnin kuluessa.

Reaktioseos pidetään hämmentäen 35°C:ssa vielä 48 tunnin ajan ja jäädy-
tetään sitten 10°C:een.

35 12,2 kg N-formyyli-L-asparagiinihapon anhydridiä, jonka puhtaus on 97 %,
lingotaan. Reaktion saanto on 85,3 %.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä N-formyyli-L-asparagiinihapon anhydridin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että lisätään hitaasti, 5-8 tunnin kuluessa, muurahaishappoa L-asparagiinihapon ja etikkahapon anhydridin seokseen ja annetaan tämän seoksen reagoida vielä 48-60 tunnin ajan.
- 5 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että etikkahapon anhydridiä ja muurahaishappoa käytetään asparagiinihappoon verrattuna likimain stokiometrisina määrinä.
- 10 3. Patenttivaatimusten 1 ja 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 2,00-2,10 moolia etikkahapon anhydridiä ja 1,00-1,10 moolia muurahaishappoa käytetään kutakin asparagiinihapon moolia kohti.
- 15 4. Patenttivaatimusten 1,2 ja 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lämpötila pidetään koko ajan 35°C :ssa tai alempana.
5. Patenttivaatimusten 1,2,3 ja 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan liuottimien poissaollessa.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av N-formyl-L-asparaginsyreanhydrid, k ä n n e t e c k n a d därav, att man långsamt tillsätter, under en 5-8 timmars period, myrsyra till en blandning av L-asparaginsyra och ättiksyreanhydrid, och låter denna blandning reagera i ytterligare 48-60 timmar.
2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att ättiksyreanhydrid och myrsyra används i nästan stökiometriska mängder jämfört med asparaginsyra.
3. Förfarande enligt patentkraven 1 och 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att 2,00-2,10 mol ättiksyreanhydrid och 1,00-1,10 mol myrsyra används mot varje mol asparaginsyra.
4. Förfarande enligt patentkraven 1,2,3 och 4, k ä n n e t e c k n a d därav, att temperaturen hela tiden hålls vid 35⁰C eller under.