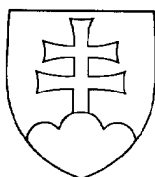


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

## PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

**280 376**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl<sup>6</sup>

**C 07K 5/06**

(21) Číslo prihlášky: **1449-96**  
(22) Dátum podania: **05.05.95**  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **94/05674**  
(32) Dátum priority: **09.05.94**  
(33) Krajina priority: **FR**  
(40) Dátum zverejnenia: **07.05.97**  
(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: **10.12.99**  
(86) Číslo PCT: **PCT/FR95/00589, 05.05.95**

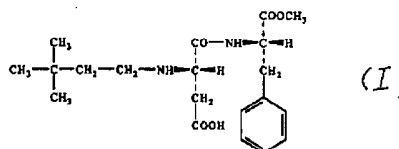
(76) Majiteľ a pôvodca patentu: Nofre Claude, Lyon, FR;  
Tinti Jean-Marie, Chassieu, FR;

(74) Zástupca: Bezák, Hörmannová, Tomeš, Patentová, technická a známková kancelária, Schneidra-Trnavského 2/b, 841 01 Bratislava, SK;

(54) Názov vynálezu: **Spôsob prípravy derivátu aspartamu použiteľného ako sladidlo**

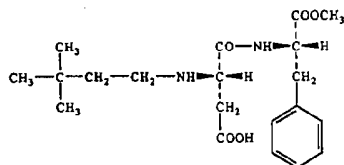
(57) Anotácia:

Opisuje sa spôsob prípravy 1-metylésteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- $\alpha$ -aspartyl]-L-fenylalanínu vzorca (I), ktorý je vhodne použiteľný ako sladidlo, pri ktorom sa hydrogenuje vodovo-alkoholický roztok aspartamu a 3,3-dimetylbutyraldehydu s hodnotou pH v rozmedzí od 4,5 do 5 za teploty okolia pri tlaku nižšom alebo rovnajúcom sa 0,1 MPa za prítomnosti katalyzátora zvoleného zo skupiny zahrnujúcej platínu alebo paládium na aktívnom uhlí alebo vo forme platinovej alebo paládiovej čierne. Vyrobený produkt sa čistí zrážaním a filtráciou po odstránení alkoholického podielu rozpúšťadla vo vákuu.



## Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu prípravy derivátu aspartamu použiteľného ako sladidlo. Konkrétne sa vynález týka spôsobu prípravy N- substituovaného derivátu aspartamu, a sice 1-metylésteru N-[N- (3,3-dimetylbutyl)- L- $\alpha$ -aspartyl]-L-fenylalanínu vzorca:



Táto zlúčenina je veľmi silné sladidlo, pretože má v pomere hmotností sladivosť, ktorá je aspoň päťdesiatkrát vyššia ako aspartam a asi desaťtisíkrát vyššia ako sacharóza (čo je repný cukor).

## Doterajší stav techniky

Pretože sladidlá sú hlavne určené pre ľudskú výživu, je nevyhnutné na ich prípravu disponovať postupmi, ktoré umožňujú získanie produktov s vysokou čistotou, prakticky zbavené nečistôt a rozkladných produktov. Aby tieto postupy boli okrem toho použiteľné v priemyselnom meradle, musia byť dokonale zvládnuté tak, aby boli reprodukovateľné a aby boli relatívne lacné.

Pretože zlúčenina, ktorej postup prípravy je cieľom tohto vynálezu, je derivátom aspartamu, zdá sa výhodné hľadať spôsob syntézy, používajúci aspartam ako východiskovú zlúčeninu alebo ako medziprodukt.

Aspartam je dnes najviac používané syntetické sladidlo, pričom zodpovedá normám, predpísaným na potravinárske účely a navyše je jeho priemyselná výroba dokonale zvládnutá s relatívne nízkymi nákladmi i napriek jeho dipeptidickej štruktúre.

Je však známe, že použitie aspartamu ako východiskovej látky alebo medziproduktu pre priemyselnú syntézu je relatívne problematické. Aspartam má totiž relatívne nízku rozpustnosť vo väčšine organických rozpúšťadiel, a to zvyčajne nižšiu ako niekoľko gramov na liter.

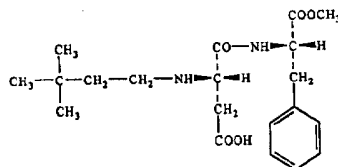
Napokon, ak je rozpustnosť aspartamu vyššia vo vodnom prostredí, je oproti tomu jeho stabilita v tomto prostredí nižšia. Navyše všetky pokusy o zvýšenie teploty s cieľom zlepšiť rozpustnosť aspartamu skôr posilňujú náchylnosť k degradácii tejto látky.

## Podstata vynálezu

Vzhľadom na uvedené je cieľom predmetného vynálezu vyriešiť technický problém spočívajúci v nájdení zdokonaleného spôsobu prípravy uvedeného derivátu aspartamu, ktorý by sa ľahšie vykonával, ktorý by bol v priemyselnom meradle reprodukovateľný s relatívne nízkymi výrobnými nákladmi a ktorý by používal aspartam ako východiskovú látku alebo ako medziprodukt.

Podľa predmetného vynálezu bolo zistené, čo je tiež podstatou tohto vynálezu, že je možné získať uvedený N-alkylovaný derivát aspartamu priamo z aspartamu v jednom stupni, a to s mimoriadne vysokou výťažnosťou a s veľmi vysokou čistotou, ktorá je vhodná na využitie tejto zlúčeniny v oblasti potravinárstva.

Podľa tohto vynálezu podstata postupu prípravy 1-metylésteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- $\alpha$ -aspartyl]-L-fenylalanínu vzorca:



spočíva v tom, že sa roztok aspartamu a 3,3-dimetylbutyraldehydu hydrogenuje za teploty okolia a pri tlaku nižšom alebo rovnajúcom sa 0,1 MPa v prítomnosti katalyzátora na báze platiny alebo paládia.

Vo výhodnom vyhotovení postupu podľa tohto vynálezu je zmienený katalyzátor vybraný zo skupiny zahrnujúcej platinu na aktívnom uhlí, paládium na aktívnom uhlí, platínovú čerň a paládiovú čerň.

Podľa obzvlášť výhodného vyhotovenia postupu podľa vynálezu sa hydrogenácia vykonáva v prítomnosti aktívneho uhlia obsahujúceho 5 % platiny pri tlaku približne 0,1 MPa alebo v prítomnosti aktívneho uhlia obsahujúceho 10 % paládia pri atmosférickom tlaku alebo pri tlaku blízkom 0,1 MPa.

Vo výhodnom vyhotovení postupu podľa vynálezu sa ako roztok aspartamu a 3,3-dimetylbutyraldehydu používa vodno-alkoholický roztok s pH v rozmedzí od 4,5 do 5, získaný zmiešaním roztoku kyseliny octovej s koncentráciou 0,1 M s metanolom, v ktorom je koncentrácia aspartamu medzi 50 a 60 g/l a koncentrácia 3,3-dimetylbutyraldehydu medzi 20 a 30 g/l.

Podľa jedného z výhodných vyhotovení postupu podľa vynálezu sa získaný produkt čistí zrážaním a filtráciou po odparení alkoholického podielu roztoku za vákua.

Postupom podľa vynálezu je možné získať redukčnou N-alkyláciou aspartamu s veľmi vysokou výťažnosťou sladivú zlúčeninu, ktorá je veľmi čistá.

V literatúre podľa doterajšieho stavu techniky je opísaný rad príkladov redukčnej N-alkylácie, ktoré používajú vodík spolu s katalyzátormi (pozri napríklad publikácia: P. N. Rylander "Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses", Academic Press, San Diego, str. 165 - 174). Aplikácia tejto všeobecnej metódy na postup, opísaný v tomto vynáleze, sa mohla uskutočniť iba voľbou katalyzátora a vytvorením veľmi špecifických podmienok postupu, ktoré jedine viedli k vysokej analytickej čistote, nevyhnutnej na potravinárske použitie zlúčeniny, ktorá je predmetom postupu podľa tohto vynálezu.

Podľa vynálezu bolo zistené, že požadovaná kvalita produktu veľmi úzko závisí od prevádzkových podmienok, použitých pri vykonávaní tohto postupu. Základnými parametrami sú povaha katalyzátora, povaha reakčného prostredia a jeho pH a v menšej miere i trvanie hydrogenácie a tlak použitý pri tejto hydrogenácii.

Je potrebné poznamenať, že v prípadoch hydrogenačných reakcií v priemyselnom meradle sú hlavne skúmané podmienky, ktoré umožňujú značne znížiť reakčný čas až na rádovo niekoľko hodín pri zachovaní uspokojivej výťažnosti a pri ponechaní tlakov nižších alebo rovnajúcich sa 0,1 MPa. Použitie vysokých tlakov všeobecne nie je žiaduce z dôvodov bezpečnosti a materiálových nákladov, i keď zvyčajne reakciu urýchľujú.

Hydrogenačné katalyzátory, použité v rámci tohto vynálezu, pôsobia neočakávaným spôsobom v tom, že umožňujú jednak použitie relatívne nízkych tlakov, to znamená

tlakov 0,1 MPa alebo tlakov nižších a jednak reakčného času nižšieho alebo rovnajúceho sa 24 hodinám.

Sledovanie priebehu reakcie odberom vzoriek a vyhodnocovaním vytvoreného produktu vysoko účinnou kvapalinou chromatografiou (HPLC) umožňuje odborníkom ľahko určiť najvhodnejší čas trvania hydrogenácie pri použitých podmienkach.

Ako obzvlášť výhodné sa z možných katalyzátorov ukázali byť katalyzátory na báze platiny alebo paládia, ktoré sú dispergované na aktívnom uhlí, alebo ktoré sú vo forme platinovej alebo paládiovanej černe.

Podľa vynálezu bolo zistené, že prípravu zlúčeniny postupom podľa tohto vynálezu rovnako umožňujú i iné katalyzátory, ako sú napríklad nikl na silici (to znamená na oxide kremičitom) (Aldrich č. 20,878-7), nikl na silici a alumine (to znamená na oxide kremičitom a oxide hlinítom) (Aldrich č. 20,877-9), Raneyov nikl (Aldrich č. 20,167-8), ruténiová čerň (Aldrich č. 32,671-2), ruténium na aktívnom uhlí (Aldrich č. 28,147-6), hydroxid paladnatý na aktívnom uhlí (Aldrich č. 21,291-1), oxid paladnatý (Aldrich č. 20,397-1), ródiová čerň (Aldrich č. 26,734-1), ródium na aktívnom uhlí (Aldrich č. 33,017-5) alebo ródium na alumine (Fluka č. 83720). Tieto katalyzátory sa však ukázali byť menej aktívne, pretože vyžadovali hlavne vyššie tlaky vodíka alebo sa ukázali rovnako i ako menej selektívne, lebo pri ich použití dochádzalo k redukcii aromatického kruhu v aspartame alebo v jeho požadovanom N-alkylovanom deriváte.

Rovnako bolo podľa vynálezu pozorované, že vyššie tlaky pri hydrogenácii alebo dlhšie časy hydrogenácie, ako sú použité v postupe podľa vynálezu, tiež môžu ovplyvniť výťažnosť a kvalitu konečného produktu. Rovnako je to tak pri množstve použitého katalyzátora, ktoré rovnako značne ovplyvňuje čas hydrogenácie.

Katalyzátory vybrané v rámci tohto vynálezu sa ukázali byť obzvlášť účinné pri koncentráciách v medziach 5 % a 20 % vzhľadom na aspartam.

Vodno-alkoholický roztok s pH v rozmedzí od 4,5 do 5, použitý pri postupe podľa vynálezu, sa ukázal ako obzvlášť výhodný v tom, že umožňuje rýchle rozpustenie činidiel a ďalej v tom, že v priebehu vykonávania postupu podporuje oddelenie žiadaného produktu vo veľmi čistom stave. Použitie iba vodného prostredia totiž vyvoláva zrážanie produktu a jeho agregáciu s katalyzátorom. Reakčné časy sú tiež dlhšie a oddelenie katalyzátora ťažké.

Navyše bolo podľa vynálezu zistené, že hodnota pH blízka 4,5 až 5 v reakčnom prostredí reakciu zrýchľuje a pritom značne zmierňuje rozkladné procesy aspartamu.

V súhrne možno uviesť, že voľba veľmi špecifických katalyzátorov pri nízkych tlakoch vodíka, pri často veľmi krátkych časoch, pri teplote okolia a vo vodno-alkoholickom prostredí s pH v rozmedzí od 4,5 do 5 umožňuje rešpektovať obmedzenia spojené so stabilitou a rozpustnosťou, ktoré sú aspartamu vlastné.

### Príklady uskutočnenia vynálezu

Postup podľa vynálezu bude v ďalšom podrobne opísaný v nasledujúcich príkladoch, ktoré sú však iba ilustratívne a nijako neobmedzujú rozsah tohto vynálezu.

#### Príklad 1

Podľa tohto postupu bolo do reaktora, vybaveného miešadlom, ktoré umožňovalo zaistiť veľmi dobrý prenos plynného vodíka do kvapalnej fázy, za miešania vnesené: 60 cm<sup>3</sup> vodného roztoku kyseliny octovej s koncentráciou

0,1 M, 1 gram aktívneho uhlia s 5 % platiny (výrobok Aldrich č. 33,015-9: platina na aktívnom uhlí, vlhká, typ Degussa F101 RA/W Pt 5 %), 2,55 gramu 3,3-dimetylbutyraldehydu, 30 m<sup>3</sup> metanolu a 5 gramov aspartamu.

Po prepláchnutí reaktora prúdom dusíka sa zmes podrobila hydrogenácii pri relatívnom tlaku 0,1 MPa a pri teplote okolia. Priebeh reakcie bol kontrolovaný odberom vzoriek a stanovením vytvoreného produktu pomocou vysoko účinnej kvapalinovej chromatografie (HPLC). Koncentrácia požadovaného produktu bola stanovená pomocou vopred zriadenej kalibračnej krivky. Po 2 hodinách hydrogenácie bolo zistené, že tvorba požadovaného produktu bola 100 %-ná.

Reakcia bola potom prerušená prepláchnutím reaktora prúdom dusíka a oddelením katalyzátora filtráciou cez jemný filter (0,5 µm). Pokiaľ to bolo potrebné, bola hodnota pH roztoku upravená na pH 5 pridaním niekoľkých kvapiek roztoku hydroxidu sodného 1 N. Potom bol odstránený metanol odparením vo vákuu, pri ktorom sa teplota udržiavala pod 40 °C. Pritom sa rýchlo vytvorila biela zrazenina. Zmes sa potom ešte niekoľko hodín miešala za teploty okolia, aby sa dokončilo zrážanie. Získaný produkt bol potom oddelený filtráciou, usušený a premývaný asi 50 cm<sup>3</sup> hexánu. Podľa tohto postupu bolo získaných 4,4 gramu 1-metylesteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L-α-aspartyl]-L-fenylalanínu (výťažok 69 %) vo forme bieleho prášku s vysokou čistotou (nad 98 %, zistené pomocou HPLC).

#### Príklad 2

Pri použití rovnakých prístrojov, rovnakého rozpúšťadla a rovnakých činidiel s rovnakými koncentraciami, ktoré boli opísané v príklade 1, ale s použitím 1 gramu aktívneho uhlia s 10 % paládia ako katalyzátora (výrobok Fluka č. 75990: paládium na aktívnom uhlí; 10 % Pd) bola podľa tohto príkladu vykonaná hydrogenácia pri relatívnom tlaku 0,1 MPa vždy pri teplote okolia a reakcia sa zastavila po 2 hodinách (vzniklo 96 % produktu). Po vyčistení zrážaním postupom opísaným v príklade 1, sa získalo 4,3 gramov požadovaného produktu (výťažok 68 %) vo forme bieleho prášku s veľmi vysokou čistotou (nad 98 %, zistené pomocou HPLC).

#### Príklad 3

Pri použití rovnakých prístrojov, rovnakého rozpúšťadla a rovnakých činidiel s rovnakými koncentraciami, ktoré boli opísané v príklade 1, ale s použitím 1 gramu aktívneho uhlia s 10 % paládia ako katalyzátora (výrobok Fluka č. 75990: paládium na aktívnom uhlí; 10 % Pd) bola podľa tohto príkladu vykonaná hydrogenácia pri relatívnom tlaku 0,1 MPa vždy pri teplote okolia a reakcia sa zastavila po 24 hodinách (vzniklo 97 % produktu). Po vyčistení zrážaním postupom opísaným v príklade 1, bolo získaných 4,3 gramov požadovaného produktu (výťažok 68 %) vo forme bieleho prášku s veľmi vysokou čistotou (nad 98 %, zistené pomocou HPLC).

#### Príklad 4

Pri použití rovnakých prístrojov, rovnakého rozpúšťadla a rovnakých činidiel s rovnakými koncentraciami, ktoré boli opísané v príklade 1, ale s použitím 1 gramu platinovej černe ako katalyzátora (výrobok Aldrich č. 20,591-5: platinová čerň), bola podľa tohto vyhotovenia hydrogenácia vykonávaná pri atmosférickom tlaku za teploty okolia a reakcia sa zastavila po 1 hodine (vzniklo 96 % produktu). Po vyčistení zrážaním postupom opísaným v príklade 1 bolo získaných 4,4 gramov požadovaného produktu (výťažok

žok 69 %) vo forme bieleho prášku s veľmi vysokou čistotou (nad 98 %, zistené pomocou HPLC).

#### Príklad 5

Pri použití rovnakých prístrojov, rovnakého rozpúšťadla a rovnakých činidiel s rovnakými koncentraciami, ktoré boli opísané v príklade 1, ale s použitím 1 gramu paládiovej černe ako katalyzátora (výrobok Aldrich č. 20,583-4: paládiová čerň), bola podľa tohto vyhotovenia uskutočnená hydrogenácia pri atmosférickom tlaku za teploty okolia a reakcia sa zastavila po 16 hodinách (vzniklo 98 % produktu). Po vyčistení zrážaním postupom opísaným v príklade 1, bolo získaných 4,4 gramov požadovaného produktu (výťažok 69 %) vo forme bieleho prášku s veľmi vysokou čistotou (nad 98 %, zistené pomocou HPLC).

Čistota zlúčeniny, pripravenej spôsobom podľa vynálezu, sa kontrolovala klasickými metódami chromatografie na tenkej vrstve, infračervenej spektrometrie, ultrafialovej spektrometrie, vysoko účinnej kvapalinovej chromatografie (HPLC), tepelnej analýzy, optickej otáčavosti, magnetickej nukleárnej rezonancie a elementárnej analýzy.

Hodnoty získané v prípade zlúčeniny pripravenej postupom podľa vynálezu sú uvedené:

Biely amorfny prášok bez pachu, nehygroskopický.

Molekulový vzorec:  $C_{20}H_{30}N_2O_5$

Molekulová hmotnosť: 378,4 g/mol

Obsah vody (metódou podľa Karla Fischera): 3 až 6 %

Chromatografia na tenkej vrstve:

Silikagél 60 F254 na hliníkovej fólii (Merck č. 5554), eluačné činidlo: butanol - kyselina octová - voda (v pomere 8 : 2 : 2), vyvolanie ninhydrinom: Rf: 0,54.

Infračervené spektrum (KBr)  $cm^{-1}$ :

3587 (HOH), 3444, 3319 (NH), 3028 (CH), 2957, 2867 (CH), 1733 (COOCH<sub>3</sub>), 1690 (CONH), 1594 (COO<sup>-</sup>), 1565, 1541, 1440, 1414, 1390, 1368, 1278, 1245, 1218, 1173, 1119, 999, 758, 701 (CH).

Ultrafialové spektrum: maximá pri 214 nm a 257 nm.

Vysoko účinná kvapalinová chromatografia na kolóne Merck typu "Lichrospher 100 RP-18 encapped", dĺžka 244 mm, priemer 4 mm, eluovanie: octan amónny 65 mM - acetonitril (v pomere 65 : 15), prietok: 1 mililiter/minúta, detektor: refraktometer, čas zadržania 7,7 minúty.

Diferenciálna tepelná analýza od 40 do 350 °C pri 10 °C/min.:

teplota topenia 84 °C pri teplote pod 200 °C nedochádzalo k žiadnemu rozkladu.

Optická otáčavosť:  $[\alpha]_{20}^D = -46,5^\circ \pm 1,5$  (c = 2, metanol).

Spektrum magnetickej nukleárnej rezonancie

(H, 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

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).

Elementárna analýza

nájdené: (teoretické hodnoty pre 4,5 % vody)

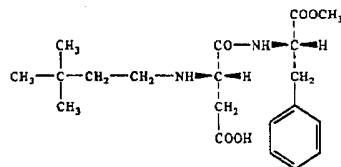
C 60,51 (60,73), H 7,86 (8,12), N 7,07 (7,08),

O 23,6 (24,04)

Zlúčenina pripravená spôsobom, ktorý bol opísaný a znázornený, je vhodne použiteľná hlavne na sladenie rôznych výrobkov, najmä nápojov, potravín, cukrárenských výrobkov, jemného pečiva, žuvacej gumy, hygienických a toaletných prípravkov, ako i výrobkov kozmetických, farmaceutických a veterinárnych.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy 1-metylésteru N-[N-(3,3-dimetylbutyl)-L- $\alpha$ -aspartyl]-L-fenylalanínu vzorca:



v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa hydrogenuje roztok aspartamu a 3,3- dimetylbutyraldehydu pri teplote okolia a za tlaku rovnajúcom sa 0,1 MPa alebo nižšom ako 0,1 MPa v prítomnosti katalyzátora na báze platiny alebo paládia.

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že katalyzátor sa volí zo skupiny zahrnujúcej platínu na aktívnom uhlí, paládium na aktívnom uhlí, platínovú čerň a paládiovú čerň.

3. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa hydrogenácia vykonáva v prítomnosti aktívneho uhlia s 5 % platiny pri relatívnom tlaku 0,1 MPa.

4. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa hydrogenácia vykonáva v prítomnosti aktívneho uhlia s 10 % paládia za relatívneho tlaku 0,1 MPa alebo za tlaku atmosférického.

5. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa hydrogenácia vykonáva za prítomnosti platínovej černe alebo paládiovej černe za atmosférického tlaku.

6. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že roztok aspartamu a 3,3-dimetylbutyraldehydu je roztokom vodno-alkoholickým s hodnotou pH v rozmedzí od 4,5 do 5, získaný zmiešaním 0,1 M roztoku kyseliny octovej a metanolu.

7. Spôsob podľa nárokov 1 až 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že koncentrácia aspartamu vo vodno-alkoholickom roztoku je medzi 50 a 60 g/l a koncentrácia 3,3-dimetylbutyraldehydu je medzi 20 a 30 g/l.

8. Spôsob podľa nárokov 1 až 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že vyrobený produkt sa čistí zrážaním a filtráciou po odstránení alkoholického podielu z roztoku za vákuu.

**Koniec dokumentu**