

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 87 087

REQUERENTE: THE COCA-COLA COMPANY, norte-americana, com sede em One Coca-Cola Plaza, Atlanta, Georgia 30313, Estados Unidos da América.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ESTERES DE L-
-ASPARTIL-3-(BICICLOALQUIL)-L-ALANINA-ALQUI-
LO INTENSAMENTE EDULCORANTES".

INVENTORES: Guilherme A. Iacobucci, James G. Sweeney e
George A. King III

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883. Estados Unidos da América em 27 de Março de 1987, sob o n.º 032,129.

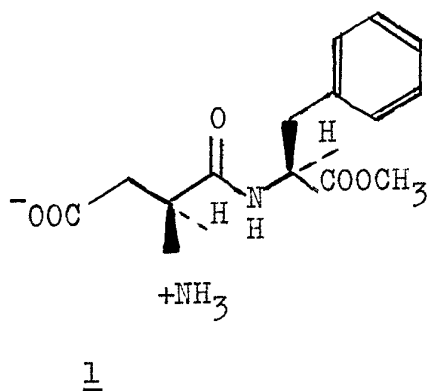
Memória descritiva referente à patente de invenção de THE COCA-COLA COMPANY, norte-americana, industrial e comercial, com sede em One Coca-Cola Plaza, Atlanta, Georgia 30313, Estados Unidos da América, (inventores: Guillermo A. Iacobucci, James G. Sweeney e George A. King, III, residentes nos Estados Unidos da América), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ESTERES DE L-ASPARTIL-3-(BICICLOALQUIL)-L-ALANINA-ALQUILO INTENSAMENTE EDULCORANTES".

MEMÓRIA DESCRITIVA

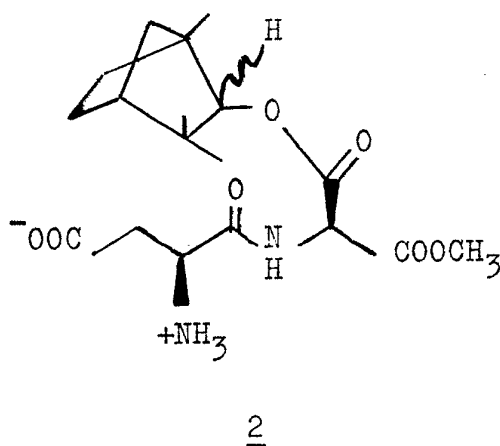
Antecedentes da Invenção

O edulcorante éster de L-aspartil-L-fenil-alanina metilo (Fórmula 1) é conhecido como sendo 180 vezes mais edulcorante do que a sacarose, peso por peso. São também conhecidos na especialidade outros peptídeos com poder edulcorante aumentado. Ver, por exemplo, R. H. Mazur et al., J. Am. Chem. Soc. 91 : 2684-2691 (1969); Zanno et al., U.S. 4.572.799; Zanno et al., U.S. 4.571.308; Zanno et al., U.S. 4.603.012; H. Iwamura, J. Med. Chem. 24 : 572-583 (1981); L. B. P. Brussel et al; Z. Labensm. Untersuch.-Forsch. 159 : 337-343 (1975); T. Miyashita et al., J. Med. Chem. 29 : 906-912 (1986); Tsang et al; J. Med. Chem. 27: 1663-1668 (1984); R. H. Mazur et al; J. Med. Chem. 16 : 1284 (1973); W. Grosch

et al., Naturwissenschaften 64 : 335 (1977); Sheehar et al.,
U.S. 3.978.034.



Um composto descoberto como um resultado da investigação de edulcorantes de intensidade elevada é o di-éster de L-aspartil-2-amino malonil-metil-fenchilo, que tem um substituinte éster fenchilo como apresentado na fórmula 2, e que foi referido como sendo 20000 vezes mais edulcorante do que a sacarose. Ver U.S. 3.907.766; U.S. 3.959.245; M. Fujino et al. Chem. Pharm. Bull. 24 : 2121-2117 (1976); M. Fujinio et al., Die Naturwissenschaften 60 : 351 (1973).



Liu Ying-Zeng, et. al., "Sino Amer. Symp. Chem. Nat. Prod.", 1980 (Beijing: Science Press 1982), pág. 254-256, indicou que a intensidade de edulcorante do composto 2 é modulada pela estequiometria do grupo fenchilo.

Além dos quatro possíveis álcoois fenchilo isoméricos, o par exo/endo suportando uma configuração R (quiralidade) na posição C₂ proporcionou aumentos até aos valores de intensidade de edulcorante mais elevados (30.000 a 50.000 x sacarose).

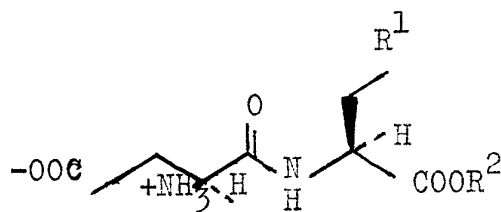
J. M. Janusz no pedido de patente europeia Nº. 0168112, publicada em 15 de Janeiro de 1986, e J. M. Gorddik no pedido de patente europeia Nº. 0168882, publicada em 22 de Janeiro de 1986, descrevem uma série de ésteres de L-aspartil-D-fenil-glicina com determinadas propriedades edulcorantes. Verificou-se que o éster de 2R, exo-fenchilo e o éster de 2R, endo-fenchilo nesta série, têm intensidades edulcorantes elevadas.

Uma importante desvantagem para aplicações alimentares dos edulcorantes éster de fenchilo como os de Liu Ying-Zeng et al. atrás referidos, particularmente a sua utilização em bebidas suaves, é a libertação do álcool fenchilo por hidrólise catalisada por ácido, da função éster. A presença do álcool fenchilo, mesmo a baixas concentrações, afecta de modo adverso, as características de aroma destes produtos, devido ao baixo sabor inicial (Z-Sppin) do álcool fenchilo e ao seu aroma dominante a cânfora.

Os grupos fenchilo dos compostos da técnica anterior são bi-ciclo-alquilos glucogénicos, susceptíveis de gerarem doçura, mas estes compostos têm desvantagens. Assim, um objectivo desta invenção é a preparação de um edulcorante de intensidade elevada, no qual um grupo bi-ciclo-alquilo glucogénico adequado se liga a uma parte dipeptídica de modo a evitar as desvantagens dos compostos da técnica anterior.

Sumário da Invenção

Obtêm-se estes e outros objectivos pela presente invenção que se refere a ésteres de L-aspartil-3-(bi-ciclo-alquil)-L-alánina alquilo com intensidade edulcorante elevada. Estes compostos têm a fórmula representada adiante como fórmula 3:



3

em que R¹ representa um anel bi-ciclo-alquilo substituído ou um não substituído, tendo o referido anel 7 a 8 átomos de carbono, estando o átomo de carbono da posição 2 do anel ligado à parte atânica, os dois átomos de carbono do anel, vizinhos do carbono na posição 2 são, cada um, substituídos por um hidrogénio ou alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, o número total de grupos alquilo ligados aos carbonos vizinhos é inferior a três, e R² representa um grupo alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono. O anel bi-ciclo-alquilo pode ser substituído noutras posições, além da referida posição vizinha do átomo de carbono, por alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono. Em formas de realização individuais preferenciais desta invenção, apenas um dos carbonos vizinhos é substituído por alquilo, os grupos alquilo ligados aos carbonos vizinhos têm de 1 a 3 átomos, sendo metilo o mais preferencial, e os substituintes do carbono não vizinho para o anel bi-ciclo-alquilo são alquilo. Numa forma de realização, ainda mais preferencial, desta invenção R² representa metilo. Todos os enantiómeros, diastereómeros e misturas ópticas do grupo R¹ são incluídos nesta invenção. São especialmente preferenciais os enantiómeros de configuração "2R" do grupo R¹.

Noutra forma de realização preferencial desta invenção, R¹ representa um anel benzilo, canfanilo, pinanilo, narbornilo, 1-metil-norbornilo, 3-metil-norbornilo, bi-ciclo[2.2.2]octilo, ou 7,7-di-metil-norbornilo.

Numa forma de realização mais preferencial desta invenção, a parte R¹ é um isómero óptico ou mistura de isómeros ópticos, ou tem uma configuração quiral R no carbono da posição 2. Os exemplos destas formas de realização mais preferenciais incluem (2R)-exo-norbornilo, (2R)-endo norbornilo,

~~CONFIDENTIAL~~

(1R)-exo/endo pinanilo; (2R)-exo/endo bornilo; e 2R-exo e 2R-endo 7,7-di-metil-norbornilo, Outra forma de realização é um sal comestível do compostos de fórmula 3.

Numa outra forma de realização, o radical L-aspartil de fórmula 3 é substituído com um radical de ácido 2-amino-malónico.

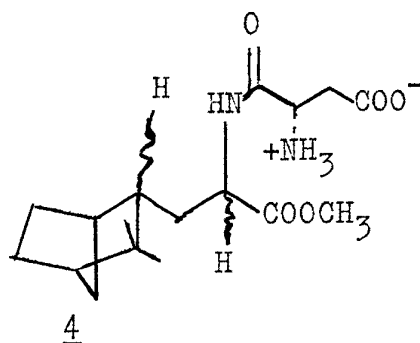
Esta invenção inclui também um método de utilização do composto de fórmula 3 como um edulcorante de intensidade elevada, e um método de edulcorar substâncias por adição de uma quantidade eficaz do composto a uma substância ingerível oralmente.

Os compostos desta invenção podem utilizar-se para edulcorar produtos comestíveis tais como alimentos e bebidas.

Descrição Pormenorizada da Invenção

Os ésteres de 2R-endo- e 2R-exo-fenchilo descritos por fujinó, atrás referido, são edulcorantes de intensidade elevada.

Contudo quando o composto fenchilo não hidrolizável da fórmula 4:



Se preparou a partir de fenchona, como descrito no procedimento geral adiante, e depois se provou em solução aquosa, apresentou uma doçura pouco perceptível (Tabela I).

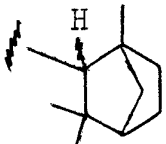
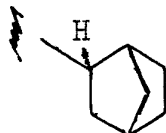
Contudo, quando se sintetizaram compostos com a anterior fórmula 3 em que R¹ representa um anel bi-ciclo-alquilo, e pelo menos um dos dois átomos de carbono vizinhos da posição 2 do carbono do anel ligado ao substituinte

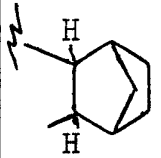
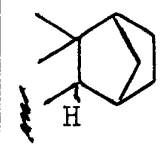
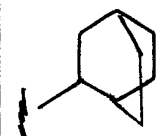
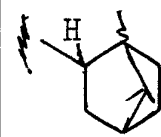
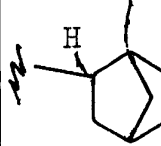
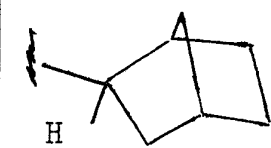
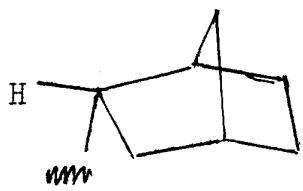
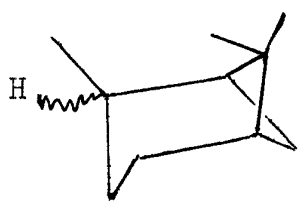
te alanina suporta um hidrogênio, verificou-se, surpreendentemente que eram intensamente edulcorantes. Um exemplo é o composto de fórmula 3 em que R¹ representa 3-metil-norbornilo ou canfanilo. Não era esperado que a eliminação de um ou vários dos três metilos do grupo fenchilo de fórmula 4 produzisse um aumento significativo na potência edulcorante.

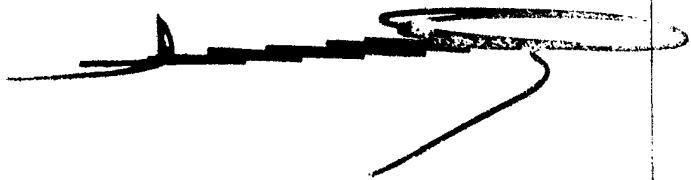
Sem pretender limitar o âmbito desta invenção, põe-se a hipótese que o reforço de aglomeração à volta do bicyclo C₂ suportando o substituinte alanina, por remoção do grupo metilo angular (fenchilo a canfanilo) ou dos grupos gem-di-metilo (fenchilo a 1-metil-norbonilo), ou por substituição dos grupos gem-di-metilo de C₃ a C₇ (fenchilo a bornilo), origina a manifestação da significativa doçura encontrada com esta invenção. A Tabela I apresenta um resumo destes resultados. Na Tabela I, a doçura referida é medida para misturas diastereoméricas. A doçura de cada composto opticamente puro de acordo com esta invenção difere da doçura da mistura.

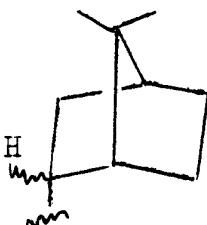
TABELA I

Doçura de Novos ésteres de L-aspartil-3-(bi-ciclo-alquil)-D,L-alanina metilo

<u>R</u>		<u>Número de isómeros</u>	<u>Doçura</u> (× sacarose p/p)
	2R-exo-fenchilo	4	20
	2S-endo-fenchilo		
	norbonilo	8	225

<u>R</u>		<u>Número de isómeros</u>	<u>Doçura (x sacarose p/p)</u>
	3-metil-norbornilo	8	250
	canfanilo	8	300
	bi-ciclo[2.2.2]octilo	4	340
	bornilo	8	810
	1-metil-norbornilo	8	450
	(R,S)-exo-norbornilo	4	200
	(R,S)-endo-norbornilo	4	290
	(1R)-exo/endo-pinanilo	4	160



<u>R</u>	Número de isómeros	Doçura (x sacarose p/p)
	2R-exo/2S-endo- -7,7-di-metil- -norbornilo	4 900

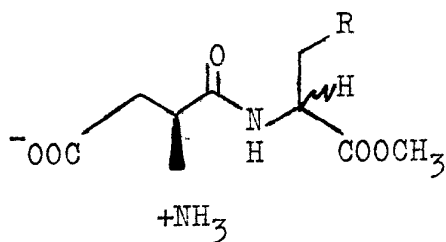
Os novos edulcorantes desta invenção caracterizam-se pela presença de um substituinte bi-ciclo[2.2.1]heptilo ou um bi-ciclo[2.2.2]octilo ligado ao C₃ de L-alanina no dipeptídeo L-asp-L-ála(OCH₃). A substituição alquilo nos átomos de carbono secundários e/ou terciários do substituinte bi-cíclico geralmente aumenta a intensidade edulcorante da estrutura básica, desde que a configuração mais ampla de substituição seja tal que apenas um dos dois átomos de carbono adjacentes (vizinhos) do carbono da posição 2 suportando a cadeia lateral de amino ácido esteja completamente substituído em qualquer altura.

Os valores da doçura de cada composto apresentado na Tabela I correspondem a uma mistura de isómeros ópticos, apresentando-se o número máximo teórico de isómeros. A fim de avaliar a doçura de diferentes formas isoméricas, sintetizaram-se quatro pares de isómeros ópticos de um dos novos compostos, Cada par diferia dos outros apenas na estereoquímica do anel bi-cíclico cânfora. A doçura destes compostos relativamente a sacarose apresenta-se na Tabela II.

Os compostos preferenciais da presente invenção são os enantiómeros em que R¹ tem configuração "R" no carbono da posição 2 do anel bi-cíclico, devido a serem intensamente edulcorantes. Os compostos opticamente puros têm doçura diferente dos resultados apresentados na Tabela II.

Tabela II

Doçura dos quatro estereoisómeros bornilo de ésteres de L-aspartil-3-bornil-D,L-alanina metilo



<u>R</u>	<u>Número de isómeros</u>	<u>Doçura (* sacarose p/p)</u>
<p>2R-exo-bornilo</p>	2	1690
<p>2S-endo-bornilo</p>	2	70
<p>2S-exo-bornilo</p>	2	350
<p>2R-endo-bornilo</p>	2	1930

Os especialistas compreenderam que a estrutura apresentada na fórmula 3 é um dipeptídeo contendo

~~SECRET~~

partes L amino ácido e os dois centros opticamente activos na parte dipeptídica têm configuração S. A carga do ião dipolar do composto varia com o pH, como é conhecido dos especialistas.

Além disso, o radical ácido L-aspartico de fórmula 3 pode ser eficazmente substituído por um radical ácido 2-amino-malónico para formar os ésteres de (alfa-carboxi) glicil-3-(bi-ciclo-alquil)-L-alanina alquilo intensamente edulcorantes desta invenção.

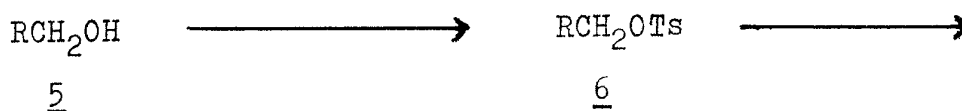
Os edulcorantes desta invenção podem utilizar-se para proporcionarem as propriedades desejadas de doçura em qualquer produto ingerível oralmente. Os edulcorantes podem utilizar-se em bebidas tais como sumos de frutos ou bebidas suaves carbonatadas, em bolos gelados, gelatinas, gomas elásticas, dentríficos, medicamentos ou em qualquer outra substância ingerível oralmente. Os edulcorantes desta invenção são mais doces que a sacarose, menos calóricos, e menos aptos a provocar cáries dentárias.

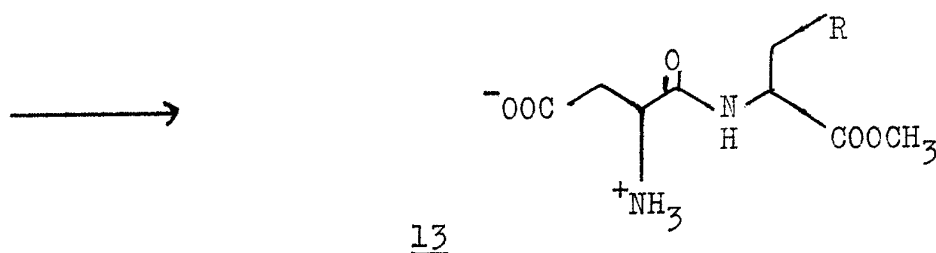
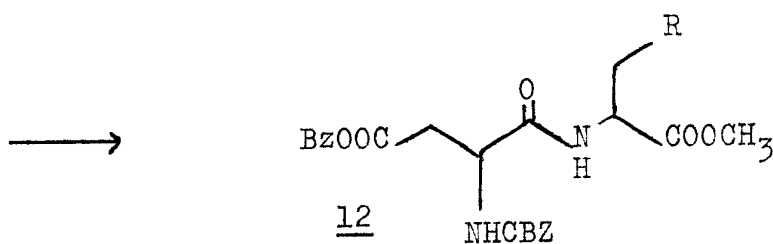
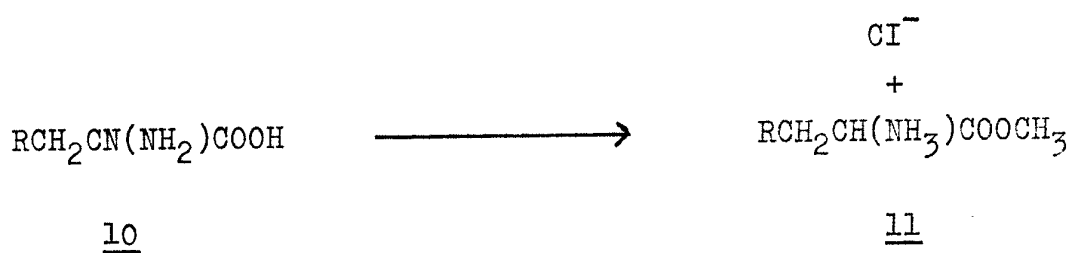
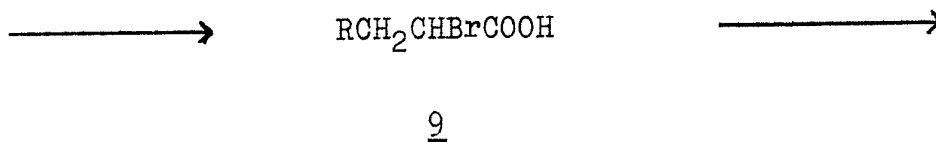
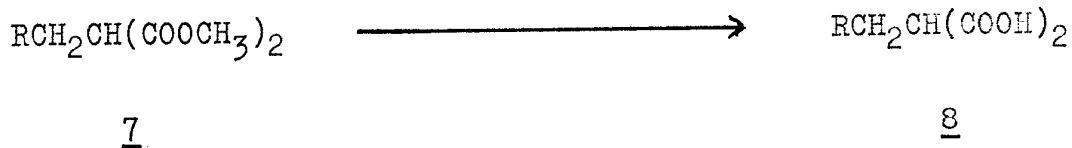
Os edulcorantes desta invenção podem, também, misturar-se com outros edulcorantes conhecidos na especialidade. Podem utilizar-se na forma de sais comestíveis do composto de fórmula 3. Os exemplos de tais sais incluem sulfatos, malatos, carbonatos, fosfatos, citratos, benzoatos e equivalentes.

A presente invenção é ilustrada pelos exemplos seguintes.

Procedimento Geral para Síntese de éster alfa-L-aspartil-D,L-bi-ciclo-alquil-alanina metilo

Os ésteres alfa-L-aspartil-D,L-bi-ciclo-alquil-3-alanina metilo intensamente edulcorantes desta invenção podem sintetizar-se pelo esquema reacional geral seguinte:





Na primeira fase o metanol bi-cíclico de fórmula 5 reage com um agente que forma um grupo facilmente substituível no hidroxí do metanol bi-cíclico. Os exemplos são tosilo, brosilo, mesilo e análogos. Assim, o composto de fórmula 5 pode ser tosilado utilizando cloreto de p-tolueno-sulfonilo/piridina. Na segunda fase o tosilato ou outro derivado de fórmula 6 é deslocado pelo anião de di-metil-malona-

~~SECRET~~

to. Na terceira fase hidrolisa-se o di-éster de fórmula 7 e a seguir obtém-se por acidificação o di-ácido correspondente de fórmula 8. Na quarta fase, o di-ácido é halogenado, por exemplo, por cloração, iodação ou, de preferência por bromação, seguida de aquecimento para bescarboxilar o di-ácido. Na quinta fase, converte-se o halo-ácido, por exemplo, bromo-ácido de fórmula 9 no amino ácido de fórmula 10 por tratamento com amoníaca aquosa. Na sexta fase, esterifica-se este amino ácido por tratamento com ácido clorídrico metanólico obtendo-se o cloridrato amino éster de fórmula 11.

Na sétima fase acopla-se o amino éster de fórmula 11 ao éster benta-benzílico do ácido N-carbo-benzil-oxi-L-aspartico pelo método de mistura de anidridos ou por qualquer outro procedimento adequado de formação de peptídeos tais como os que utilizam carbo-di-imida, cloreto ácido, pivaloiloxi e análogos, para se obter o éster de dipeptido metilo protegido de fórmula 12. Na última fase, removem-se os grupos de protecção por hidrogenólise utilizando um catalisador de paládio para proporcionar o composto edulcorante de 13.

Os metanóis bi-cíclicos de fórmula 5 podem obter-se de fontes comerciais ou a partir de várias sequências sintéticas conhecidas na especialidade. Estes alcoois de partida podem conter vários centros assimétricos que originam a preparação de um edulcorante final de fórmula 13 que contém vários estereoisómeros.

Podem também utilizar-se precursores dos álcoois de fórmula 5, assim como as olefinas $R=CH_2$ exo-cíclicas correspondentes, como intermediárias para a elaboração da cadeia lateral de amino ácido. É esperado que a hidro-boração de tais olefinas com o reagente de hidro-boração, estericamente retardado, 9-bora-bi-ciclo[3.3.1]nonano (9-BBN) proporcione o adutor boro tri-coordenado, um intermediário que se pode condensar com acetoxi-imino glicinas (M.J. o'Donnell e J.B. Falmagne, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1986, 1168-69) para produzir o intermediário de fórmula 11 depois de elaboração ácida.

Sabe-se que a parte ácido L-aspartico do éster de L-aspartil-fenil-alanina metilo pode ser eficazmente substituída por um radical ácido 2-amino-malónico para

~~SECRET~~

proporcionar derivados (alfa-carboxi) glicil dipeptídeos edulcorantes. Briggs et al., Patente da Grã-Bretanha Nº. 1.299.265. De acordo com esta invenção anéis bi-ciclo-alquilo substituídos ou não substituídos com 7 a 8 átomos de carbono podem utilizar-se como o grupo R ligado à parte alanina, tal como bornilo, canfanilo, piranilo, 1-metil-norbornilo, 3-metil-norbornilo, 7,7-di-metil-norbornilo, e bi-ciclo [2.2.2]octilo para formar éster de (alfa-carboxi) glicil-3-(bi-ciclo-alquilo)-L-alanina metilo. A configuração quiral R no carbono da posição 2 do anel bi-ciclo-alquilo é preferencial. Também, um éster de alquilo inferior pode substituir o éster de metilo do composto anterior. As características destes compostos (alfa-carboxi) glicilo são semelhantes às características dos compostos L-aspartil correspondentes desta invenção.

Estes compostos podem preparar-se, de maneira conveniente, por reacção de quantidades equivalentes de éster mono-benzílico do ácido N-carbo-benzoxi-DL-amino-malónico com um amino éster seleccionado de estrutura 11 (na forma de base livre), por exemplo, éster de 3-norbornil-DL-alanina metilo (fórmula 11, R=norbornilo), dissolvido em dioxano anidro na presença de um equivalente de N,N-di-ciclo-hexil-carbo-di-imida e um equivalente de N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida. Permitiu-se manter a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 18 hrs., e depois filtrou-se. Evaporou-se o filtrado e dissolveu-se o resíduo resultante em acetato de etilo, lavou-se sucessivamente com bicarbonato de potássio aquoso 1N, água, ácido cítrico 0,2N, água, depois secou-se sobre sulfato de sódio anidro e evaporou-se. Dissolveu-se o éster de N-carbo-benzoxi (alfa-benzil-oxi-carbonil) glicil-3-norbornil-alanina metilo resultante em metanol, e agitou-se sob hidrogénio na presença de catalisador de 5% paládio em carbono, à pressão de 40 psi e temperatura ambiente durante seis horas, e depois filtrou-se sobre celite. Evaporou-se o filtrado por vácuo a 15°C, e dissolveu-se o resíduo resultante em água, filtrou-se a solução e depois congelou-se, secou-se para produzir um pó branco intensamente edulcorante, uma mistura de diastereoisómeros LL, LD, DL, e DD de éster de (alfa-carboxi)glicil-3-norbornil-alanina metilo. Os métodos sintéticos análogos ao

anterior, conhecidos dos especialistas, podem também utilizar-se para preparar estes derivados (alfa-carboxi)glicil dipeptídeo.

Este dipeptídeo edulcorante é adequado como um agente edulcorante para produtos alimentares e farmacêuticos, como os ésteres de L-aspartil- β -(bi-ciclo-alquil)-L-alanina alquilo desta invenção.

Exemplo 1

Síntese de éster de


L-asp-D,L-endo-R,S-norbornil- β -alanina metilo

Fase 1: Tosilato de endo-R,S-norbornil-metilo.

Adicionaram-se 150 ml de piridina a 22,0g de R,S-norbornil-metanol (aprox. 10:1 endo/exo) e arrefeceu-se a solução a 0°C sob N₂. Adicionaram-se 50g de cloreto de tosilo, permitiu-se aquecer a mistura à temperatura ambiente e depois agitou-se durante a noite. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida e adicionou-se 1 litro de água-gelada ao resíduo. Ajustou-se esta solução a pH 2 utilizando Hcl 6N e depois extraíu-se com 2x500 ml de acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com 2x250 ml de Hcl N; 2x250 ml de NaHCO₃ saturado; 100 ml de NaCl saturado e depois secou-se sobre MgSO₄. A remoção do solvente proporcionou um sólido amorfo que se recristalizou a partir de hexano. Produziram-se 43,7g, p.f. 42-43°C.

Fase 2: (Endo-R,S-norbornil-metil) malonato de di-metilo.

Adicionaram-se 150g de malonato de di-metilo a uma solução de 16g de sódio em 500 ml de metanol. Fez-se o refluxo durante 2 horas e depois adicionou-se uma solução de 43,2g de tosilato de endo-R,S-norbornil metilo em 500 ml de metanol e continuou-se o refluxo sob N₂. Depois de 2 dias arrefeceu-se a mistura, concentrou-se até metade do volume e absorveu-se em 1 litro de água gelada e 500 ml de cloreto de metileno. Depois de extracção com um adicional de 2x400 ml de cloreto de metileno, lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com 500 ml de H₂O e secaram-se sobre MgSO₄. Evaporou-se o solvente e destilou-se o resíduo por vácuo. Depois da remoção do malonato de di-metilo não reagido destilou-se o produto utilizando


uma cabeça de destilação de pequeno percurso, p.e. 85-87°C (0,03 mm). Produziram-se 21,0g.

Fase 3: Ácido endo-R,S-norbornil-metil-malónico.

Adicionou-se uma solução de 20g de KOH em 80ml de H₂O e 160ml de metanol, a uma solução de 21,0g de (endo-R,S-norbornil-metil)malonato de di-metilo em 50ml de metanol. Fez-se o refluxo da solução durante 6 horas e depois arrefeceu-se e concentrou-se a metade do volume. Adicionaram-se 500 ml de água gelada e lavou-se a solução aquosa com 2x200 ml de éter. Arrefeceu-se, então, num banho de gelo e ajustou-se a pH2 utilizando Hcl 6N. Extraíu-se esta mistura em 4x300 ml de éter, lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com 100 ml de NaCl saturado e secaram-se sobre Na₂SO₄. Evaporou-se o solvente e secou-se o resíduo por vácuo durante a noite para proporcionar o di-ácido. Produziram-se 12,7g.

Fase 4: Ácido 2-bromo-3-(endo-R,S-norbornil)propiónico.

Adicionaram-se 3,2ml de bromo, gota a gota, a uma solução de 12,7g de ácido endo-R,S-norbornil-metil malónico em 50 ml de éter, sob N₂. Depois de agitação durante 30 minutos, adicionaram-se 10 ml de H₂O e continuou-se a agitação durante mais 30 minutos. Separou-se a água e concentrou-se a solução éter sob pressão reduzida. Aqueceu-se o resíduo por refluxo (temperatura do banho 140-150°C) durante 5 horas e, então, destilou-se por vácuo, utilizando uma cabeça de destilação de pequeno percurso; p.e. 117-120°C (0,1 mm). Produziram-se 13,1g.

Fase 5: D,L-(endo-R,S-norbornil)-3-alanina.

Adicionaram-se 150 ml de NH₄OH a 13,1g de ácido 2-bromo-3-(endo-R,S-norbornil)propiónico. Interrompeu-se esta mistura e agitou-se durante 7 dias à temperatura ambiente. Diluíu-se, então, a 500 ml com água e aqueceu-se durante a noite num banho de vapor. Arrefeceu-se, filtrou-se e concentrou-se o filtrado e filtrou-se de novo. Recristalizaram-se os sólidos combinados a partir de água. Produziram-se 5,4g. p.f. 248-249°C.

Fase 6: Cloridrato de éster de D,L-(endo-R,S-norbornil)-3-alanina metilo.

Adicionaram-se 5,0g de D,L-(endo-R,S-

água (pH 4)/carvão. Produziram-se 3,0g.

Exemplo 2

Bebida cola

Dissolveu-se éster de L-aspartil-D,L-(endo-R,S-norbornil)-3-alanina metilo (1,5g) em 500 ml de água e ajustou-se o volume a um litro. Dissolveu-se ácido cítrico (1g), ácido fosfórico (2g), corante caramelo (10g), aromatizante cola (10g), e um conservante benzoato (2g) em 1 litro de solução de edulcorante. Diluiu-se o concentrado cola resultante com 3 litros de água para proporcionar uma bebida única forte. A carbonação proporciona uma bebida cola carbonatada efervescente satisfatória.

Exemplo 3

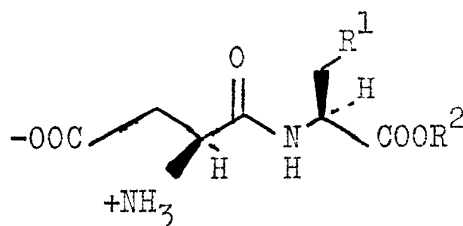
Bebida cítrica

Dissolveram-se 1,5g de éster de L-aspartil-D,L-(endo-R,S-norbornil)-3-alanina metilo em 1 litro de água. A esta solução adicionaram-se 4,5g de ácido cítrico, 2g de benzoato de sódio e 10g de aromatizante cítrico. Diluiu-se o concentrado cítrico resultante com 3 litros de água para proporcionar uma bebida única forte. A carbonação conforme desejado, proporciona uma bebida efervescente satisfatória com uma doçura agradável.

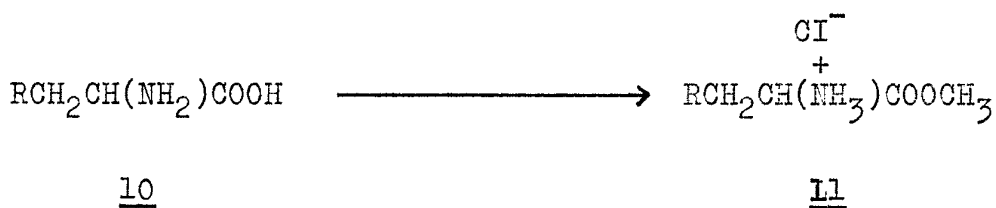
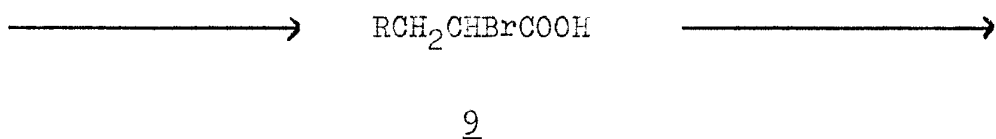
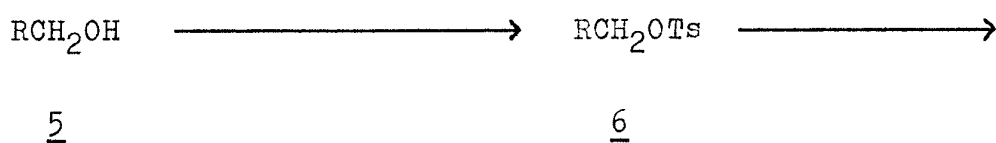
R E I V I N D I C A Ç Õ E S

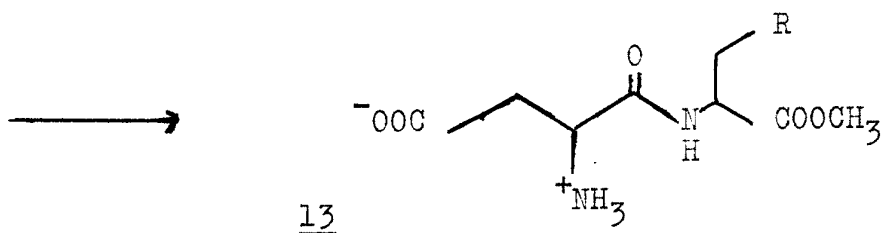
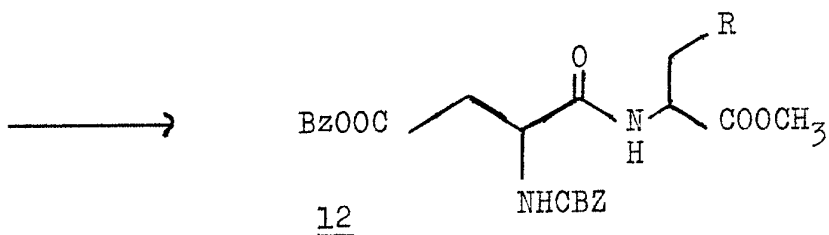
- 1ª -

Processo para a preparação de um composto intensamente edulcorante com a fórmula



em que R^1 é um anel bicicloalquilo substituído ou não substituído, tendo a anel 7 a 8 átomos de carbono, estando o átomo de carbono na posição 2 do anel ligado à parte alcalina e estando os dois átomos de carbono do anel vizinhos da referida posição 2, substituídos, cada um, por um átomo de hidrogénio ou por alquilo inferior com 1 a 5 átomos de carbono, sendo o número total de grupos alquilo ligados aos átomos de carbono vizinhos, menor do que três e sendo R^2 um grupo alquilo inferior com 1-5 átomos de carbono, caracterizado por de acordo com o esquema reaccional que se segue





- a) se fazer reagir numa primeira fase, o metanol bicyclico da fórmula 5 com um agente que forme um grupo facilmente substituível, no hidroxí do metanol bicyclico, tal como tosilo, brosílo, mesilo e análogos,
- b) por uma segunda fase o tosílato ou outro derivado de fórmula 6 ser deslocado pelo anião de dimetilmalonato,
- c) por numa terceira fase, o diéster com a fórmula 7 ser hidrolisado obtendo-se por acidificação o correspondente diácido com a fórmula 8,
- d) halogenar-se o diácido, por exemplo por cloração, iodação ou bromação, seguindo-se aquecimento para descarboxilar o diácido,
- e) converter-se o haloácido por exemplo o bromoácido com a fórmula 9 no aminoácido com a fórmula 10 por tratamento com amónia aquosa,
- f) esterificar-se o aminoácido por tratamento com ácido clorídrico metalónico obtendo-se um cloridrato amino ester com a fórmula 11,
- g) acoplar-se o amino ester da fórmula 11 ao ester betabenzílico do ácido N-carbobenzíloxi-L-aspartico pelo método de mistura de anidridos ou por qualquer outro método adequado, para a formação de péptidos para se obter o ester dipeptido metilo protegido com a fórmula 12, e
- h) removerem-se os grupos de protecção por hidrogenólise utili

~~_____~~
lo, 1-metilnorbornilo, 7,7-di-metilnorbornilo, e bicyclo [2.2.2]octilo.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R¹ ser (2R)-exonorbornilo.

- 8ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R¹ ser (2R)-endonorbornilo.

- 9ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R¹ ser (1R)-exopinalilo.

- 10ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R¹ ser (2R)-exobornilo.

- 11ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R¹ ser (2R)-endobornilo.

- 12ª -

- 21 -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 ser (2R)-exo-7,7-dimetilnorbornilo.

- 13ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 ser (2R)-endo 7,7-dimetilnorbornilo.

- 14ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a parte R^1 ser um isómero óptico ou uma mistura de isómeros ópticos.

- 15ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a parte R^1 ter uma configuração quiral R nos átomos de carbono na posição 2.

- 16ª -

Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por a parte R^1 ter uma configuração quiral R nos átomos de carbono na posição 2.

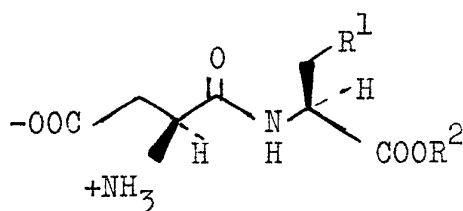
A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado nos Estados Unidos da América, em 27 de Março de 1987, sob o número de série 032, 129.

Lisboa, 25 de Março de 1988.

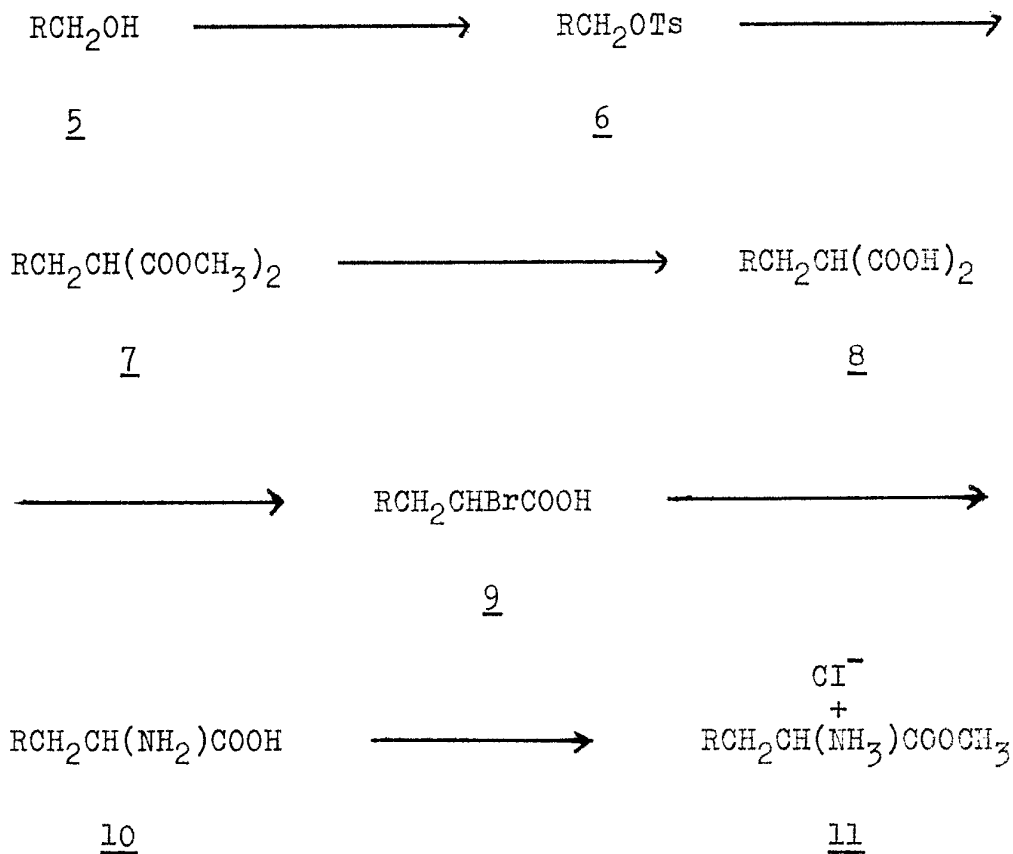
RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ESTERES DE L-ASPARTIL-3-(BI-CICLOALQUIL)-L-ALANINA-ALQUILO INTENSAMENTE EDULCORANTES"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto intensamente edulcorante com a fórmula



que compreende, de acordo com o esquema reaccional que se segue





edulcorante com a fórmula 13.