



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

① CH 664 560 A5

⑥ Int. Cl.4: C 07 C 101/26

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑰ Numéro de la demande: 4131/82

⑰ Titulaire(s):
Orgamol S.A., Evionnaz

⑱ Date de dépôt: 07.07.1982

⑱ Inventeur(s):
Baum, Laszlo, Dr., La Tour-de-Peilz
Szabo, Suzanne, La Tour-de-Peilz
Blanc, Gérald, Massongex

⑳ Brevet délivré le: 15.03.1988

㉔ Fascicule du brevet
publié le: 15.03.1988

㉔ Mandataire:
Micheli & Cie, ingénieurs-conseils, Genève

⑤④ **Procédé de préparation d'un ester dipéptide d'acide L-aspartique par déblocage réducteur.**

⑤⑦ Le groupe protecteur N-carbobenzoxy de l'aspartame est enlevé par l'acide formique en présence de palladium comme catalyseur. Cela permet d'éviter l'emploi d'hydrogène, tout en assurant un excellent rendement et l'obtention d'aspartame pure.

REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation d'ester méthylique d' α -L-aspartyl-L-phénylalanine avec hydrogénation par transfert catalytique à partir d'ester méthylique de N-carbobenzoxy- α -L-aspartyl-L-phénylalanine, en utilisant l'acide formique comme donneur d'hydrogène en présence d'un catalyseur de palladium.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on emploie le palladium sur charbon comme catalyseur, dans des quantités de 2 à 10% par rapport au produit à débenzyle.
3. Procédé selon les revendications 1 et 2, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction en milieu aqueux.
4. Procédé selon les revendications 1 et 2, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction dans un alcool aliphatique comportant 1-4 atomes de carbone.
5. Procédé selon les revendications 1 et 2, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction dans un acide aliphatique aqueux.
6. Procédé selon les revendications 1-5, caractérisé en ce qu'on opère à une température comprise entre 20 et 70° C.

DESCRIPTION

La présente invention a pour objet la préparation de l'ester méthylique d' α -L-aspartyl-L-phénylalanine, en particulier le déblocage réducteur de l'ester méthylique de N-carbobenzoxy- α -L-aspartyl-L-phénylalanine.

Depuis 1932, les carbamates de benzyle ont été largement introduits dans la synthèse des peptides pour le blocage du groupe amino. Ce groupe de protection doit son intérêt à la grande sélectivité qu'il offre vis-à-vis des autres radicaux de blocage, surtout en ce qui concerne son élimination. En effet, l'introduction de ce groupe n'entraîne pas de racémisation et, pour l'éliminer, la réduction catalytique se révèle être une méthode particulièrement intéressante, étant donné que d'autres liaisons (amides, esters, etc.) ne sont pas attaquées par ce moyen de déblocage.

L'emploi industriel de cette méthode intéressante est toutefois limité, car elle nécessite une technique inhabituelle. Au cours de l'hydrogénation se forment du toluène et du CO₂; ainsi, la réaction ne peut pas être exécutée en système fermé et il faut opérer dans un courant d'hydrogène qu'on laisse barboter au fond du réacteur. Cela nécessite un dispositif spécial pour absorber le CO₂ formé, puis pour récupérer l'hydrogène, qu'on utilise en grand excès.

La littérature récente mentionne de nouvelles méthodes pour les débenzylations, où l'hydrogène est fourni par des donneurs d'hydrogène organiques, tels que le cyclohexène, 1,4-cyclohexadiène, l'acide formique, etc.

La titulaire a trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de cette invention, que le déblocage de l'ester méthylique de N-carbobenzoxy- α -L-

aspartyl-L-phénylalanine s'effectue pratiquement avec des rendements quantitatifs, et plus rapidement par hydrogénation par transfert catalytique, en utilisant comme donneur d'hydrogène l'acide formique en présence d'un catalyseur de palladium.

Avantageusement, on utilise comme catalyseur le palladium sur charbon à 5%, dans des quantités de 2 à 10% par rapport à la matière première.

Le plus souvent, on effectue la réaction avec 2 à 10 moles d'acide formique par rapport à 1 mole de N-carbobenzoxy-dérivé, mais il est possible d'utiliser aussi comme solvant l'acide formique.

Selon un mode d'opération particulièrement avantageux, on exécute la réaction dans l'eau, en présence de 4 moles d'acide formique par rapport au produit, à des températures de 40-45° C. La fin de la réaction est contrôlée par analyse chromatographique en couche mince, qui indique une transformation à 100% après 2-3 heures; on filtre alors le catalyseur à chaud, refroidit la solution limpide incolore et ajuste le pH avec NH₄OH à 25% à 4,8-5,3 où l'ester méthylique d' α -L-aspartyl-L-phénylalanine précipite.

Une autre façon de réalisation favorable consiste à faire la réaction dans l'alcool; ainsi, le produit final cristallise. On acidifie le mélange réactionnel avec HCl aqueux — ainsi, le produit passe en solution —, filtre le catalyseur, puis précipite la base.

Une autre méthode très convenable s'effectue dans une solution d'acide acétique aqueux; ainsi, on opère tout au long de la réaction en solution puis, à la fin, on précipite le produit en réglant le pH à des valeurs comprises entre 4,8 et 5,3.

Le choix du solvant détermine la température et le temps optimal de réaction. En général, on mène la réaction à des températures se situant entre 20 et 70° C, pendant 30 minutes à 3 heures.

L'exemple suivant illustre la présente invention sans aucunement en limiter la portée.

Exemple :

On prépare une suspension de 85,7 g (0,2 mole) d'ester méthylique de N-carbobenzoxy-L-aspartyl-L-phénylalanine contenant 90% d' α - et 10% de β -isomères, dans 850 ml d'eau; on y ajoute 36,8 g (0,8 mole) d'acide formique à 98%, puis 2,5 g Pd/C à 5%. Dans un courant d'azote, on chauffe le mélange sous agitation lente à 40-45° C, où on le tient pendant 3 heures, après quoi le contrôle fait par chromatographie couche mince indique que la débénylation est terminée; mis à part des isomères α et β du produit final, on remarque des impuretés totales de 2%. Enfin, on monte la température à 65° C, filtre le catalyseur, puis cristallise le produit en ramenant le pH entre 4,8 et 5,2 avec environ 27 ml de NH₄OH à 25%. On brasse le précipité pendant 3 heures entre 0 et 5° C, puis on filtre et sèche le produit. On obtient ainsi 49,3 g d'ester méthylique d' α -L-aspartyl-L-phénylalanine, correspondant à un rendement de 83,3%, qui contient 0,4% de β -isomère.