

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780043677.1

[51] Int. Cl.

C13K 5/00 (2006.01)

C13K 7/00 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 1 月 20 日

[11] 公开号 CN 101631878A

[22] 申请日 2007.10.24

[21] 申请号 200780043677.1

[30] 优先权

[32] 2006.10.25 [33] US [31] 11/552,789

[86] 国际申请 PCT/US2007/082422 2007.10.24

[87] 国际公布 WO2008/052076 英 2008.5.2

[85] 进入国家阶段日期 2009.5.25

[71] 申请人 玛特科国际有限公司

地址 中国香港皇后大道东 183 号合和中心
27 楼

[72] 发明人 何乐三 万正豪

[74] 专利代理机构 北京万慧达知识产权代理有限公司

代理人 葛 强 郭 玥

权利要求书 2 页 说明书 4 页 按照条约第 19 条的修改
2 页

[54] 发明名称

以三光气 (BTC) 氯化蔗糖制备三氯蔗糖的方法

[57] 摘要

本发明的一个实施例揭示了一种通过以 BTC 氯化蔗糖 -6- 酰化物 (sucrose -6- acylate) 制备获得三氯蔗糖 -6- 酰化物的方法。在该实施例中, 首先在低于 0°C 下将 BTC 溶于 DMF 或含有 DMF、甲苯、二氯乙烷、三氯甲烷以及四氯化碳的混合溶剂以制备获得维尔斯迈尔试剂。接着以该维尔斯迈尔试剂氯化蔗糖 -6- 酯。也可以将 BTC 溶于一种或多种有机溶剂如甲苯、二氯乙烷、三氯甲烷以及四氯化碳, 再加入蔗糖 -6- 酰化物的 DMF 溶液进行氯化反应。通过利用甲醇钠/甲醇溶液或者乙醇钠/乙醇溶液将获得的三氯蔗糖 -6- 酯脱酯获得三氯蔗糖。

1. 一种由蔗糖-6-酯制备三氯蔗糖的方法，其包括用 BTC 制备作为氯化剂的维尔斯迈尔试剂。
2. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，其还包括将 BTC 溶于 DMF 以制备所述维尔斯迈尔试剂。
3. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述维尔斯迈尔试剂是将 BTC 溶于 DMF 与一种或多种有机溶剂制备获得。
4. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，该方法包括将 BTC 溶于一种或多种有机溶剂，并将获得的 BTC 溶液加入蔗糖-6-酯的 DMF 溶液。
5. 如权利要求 4 所述的方法，其特征在于，所述有机溶剂选自 DMF、环己烷、甲苯、二氯乙烷、三氯甲烷、四氯化碳以及乙酸乙酯。
6. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，BTC:蔗糖-6-酯的摩尔当量比为 2.8:1 至 3.5:1。
7. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述氯化反应在常压下或减压下进行。
8. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，该方法还进一步包括在将所述试剂与所述蔗糖-6-酯接触前，将该试剂冷却至 0 °C 以下，将所述试剂与所述蔗糖-6-酯接触形成第一混合物时的控制温度在 5 °C 以下，以及将所述第一混合物回温至室温。
9. 如权利要求 8 所述的方法，其特征在于，该方法还进一步包括将所述第一混合物的温度在室温下保持 3 小时以形成第二混合物，将该第二混合物加热至 110 °C 并将其保持在 110 °C 三小时。
10. 一种用蔗糖-6-酯制备三氯蔗糖的方法，其包括：

用 BTC 制备用于氯化反应的维尔斯迈尔试剂，其中，该维尔斯迈尔试剂是将 BTC 溶于 DMF 制备获得，其中，BTC:蔗糖-6-酯的摩尔当量比为大约 2.8:1 至 3.5:1。

以三光气（BTC）氯化蔗糖制备三氯蔗糖的方法

【相关专利申请】

本申请要求源自申请日为 2006 年 10 月 25 日的美国专利申请第 11/552,789 号的优先权。该美国专利申请所揭示的所有内容作为参考被完全纳入本申请。

【技术领域】

本发明是有关制造三氯蔗糖的方法。

【技术背景】

单酯法（monoester method）已被用于合成三氯蔗糖。先将蔗糖转化为蔗糖-6-酯，再将蔗糖-6-酯氯化以获得三氯蔗糖。三氯蔗糖是通过用甲醇钠/甲醇溶液或者乙醇钠/乙醇溶液醇解三氯蔗糖-6-酯制备获得。较常用的氯化剂为维尔斯迈尔试剂（Vilsmeier reagent），这种试剂通常由 DMF 与光气（phosgene）或亚硫酸氯（thionyl chloride）反应制得。该方法的一个主要缺点为氯化过程中排放的二氧化硫的量使得需要增加二氧化硫的处理步骤并且提高对设备的要求。另外，光气是一种剧毒气体，不适合储存、运输与使用。

因此业界需要一种收率高，毒性副产物少的改进的三氯蔗糖的生产方法。

【发明简介】

本发明的一个实施例提供了一种由蔗糖-6-酯制备三氯蔗糖的方法，该方法包括用 BTC 生成维尔斯迈尔试剂，其中该维尔斯迈尔试剂是将 BTC 溶于 DMF 生成的，其中，BTC:蔗糖-6-酯的摩尔当量比在大约为 2.8:1 至 3.5:1 的范围之间。

【具体实施方式】

本发明以下描述的目的在于展示本发明的多个实施例。因此，以下讨论的技术方案的具体更改不能解释为对本发明范围的限制。对于本领域技术人员而言，未超出本发明范围的各种等同、改变以及修改是显而易见的，可以理解，这些等同的实施例也在本发明的保护范围之内。

本发明的一个实施例提供了一种氯化糖以生产氯化脱氧衍生物（chlorodeoxy derivatives）的方法，尤其是一种氯化糖及糖衍生物以制备氯化脱氧糖甜味剂如三氯蔗糖（4,1',6'-trichloro-4,1',6'-trideoxygalactosucrose）的方法。

在本发明的一方面，在含有 DMF 或者 DMF 与一种或多种其他有机溶剂如甲苯、环己烷、二氯乙烷（dichloroethane）、三氯甲烷以及四氯化碳的混合溶剂中加入氯化剂以制备获得维尔斯迈尔试剂。将蔗糖-6-酯溶解于溶剂。在混合前，将该维尔斯迈尔试剂以及该蔗糖-6-酯的 DMF 溶液冷冻至 0 °C 以下。接着将该维尔斯迈尔试剂滴入该蔗糖-6-酯的 DMF 溶液以将反应温度保持在 5 °C 以下。完成滴加该维尔斯迈尔试剂之后，在低于 5 °C 的温度下将该反应混合物搅拌 2 小时。该反应混合物回温至室温，并保持在室温 2 小时。再将该反应混合物加热 2-3 小时至 110 °C，并在 110 °C 下回流 3 小时。接着将反应混合物自然冷却至室温。以氨水/甲醇溶液（1:1）将该反应混合物的 pH 值调整至 8-9，然后再以冰醋酸（glacial acetic acid）将该反应混合物的 pH 值调整至 6-7。通过减压蒸馏除去大部分溶剂后，用乙酸乙酯和水萃取蔗糖-6-酯。减压蒸馏合并的有机相取得三氯蔗糖-6-酯浆状物。然后用甲醇钠/甲醇溶液或者乙醇钠/乙醇溶液通过脱酯反应将该三氯蔗糖-6-酯转化为三氯蔗糖。

在本发明的另一方面，在被加入蔗糖-6-乙酸酯的 DMF 溶液之前，也可将氯化剂溶于一种或多种有机溶剂，如甲苯、环己烷、二氯乙烷，三氯甲烷以及四氯化碳，而保持其他步骤不变。

该氯化剂可选自三苯肼（triphenylhydrazine）、五氯化磷（phosphoric chloride）、亚硫酸酐、光气以及草酰氯（oxalyl chloride）。优选地可采用三光气（Bis

(trichloromethyl) carbonate, BTC)。BTC 安全并且使用方便, 而且它不会带来污染及腐蚀等问题。

优选地, 蔗糖-6-酯的浓度为 0.1-0.11 mol/L。

氯化剂与蔗糖-6-酯的摩尔当量比 (ME) 为 2.8-3.5。

反应可以在真空环境中进行, 以避免反应混合物被空气中的氧气氧化。或者可用一低沸点有机溶剂如环己烷、二氯乙烷、乙酸乙酯、三氯甲烷以及四氯化碳与反应混合物回流来避免氧化。

【实施例】

实施例一: 以溶于 DMF 的三光气氯化蔗糖-6-酯

将蔗糖-6-乙酸酯 (30 g, 0.08 mol) 溶于 DMF (300 mL) 并保持溶液温度低于 0 °C。在低于 0 °C 下, 将 BTC (80 g, 0.27 mol) 缓慢加入 DMF (500 ml) 以制备获得维尔斯迈尔试剂。接着将该维尔斯迈尔试剂慢慢地加入该蔗糖-6-乙酯的 DMF 溶液并保持反应温度低于 5 °C。该反应在低于 5 °C 的温度下搅拌 2 小时, 接着在常温下搅拌 2 小时。将反应混合物慢慢加热至 110 °C, 并在 110 °C 下回流 3 小时。反应完成后, 将反应混合物自然冷却至常温。以氨水/甲醇溶液 (1:1, 400mL) 中和反应混合物至 pH 值 8-9, 在常温下搅拌反应混合物 5 分钟, 再以冰醋酸将反应混合物的 pH 值调整至 6-7。减压蒸馏除去大部分溶剂。接着往剩下的溶液中加入蒸馏水 (100 mL) 以及乙酸乙酯 (500 mL)。在常温下将该混合物搅拌 1 小时并进行过滤。用乙酸乙酯 (150 mL) 洗滤饼。用乙酸乙酯 (3 × 200 mL) 萃取滤液的水相。用饱和盐水 (2 × 100 mL) 洗合并的有机相, 接着在低于 60 °C 的温度下减压蒸馏将其浓缩至大约 400 mL。用活性炭 (10 g) 将剩余的溶液脱色, 再将该溶液过滤并浓缩得到浆状产物 (40 g, 含 20 g (0.045 mol) 三氯蔗糖-6-乙酸酯, 收率 56%)。

实施例二: 以溶于甲苯的 BTC 氯化蔗糖-6-酯

除了将 BTC 的甲苯溶液直接加入蔗糖-6-乙酸酯 (30 g, 0.08 mol) 的 DMF 溶液以开始氯化反应外, 其余步骤与例一相同。将 BTC (80 g, 0.27 mol) 溶于冷却至 0 °C 以下的甲苯 (400 mL) 制备获得 BTC 的甲苯溶液。反应产物为含有 22 g 三氯蔗糖-6-乙酸酯的浆状物 (0.05 mol), 收率为 62.5%。

实施例三: 用三氯蔗糖-6-乙酸酯制备三氯蔗糖

将浓度为 20% 的甲醇钠/甲醇溶液 (含 4 g, 0.015 mol 甲醇钠) 加入 15 °C 的三氯蔗糖-6-乙酸酯 (10 g, 0.023 mol) 的甲醇 (100 mL) 溶液。在室温下将该混合物搅拌 5 小时。以用甲醇清洗过的氢型强酸离子交换树脂 (hydrogen strong acidic ion exchange resin) 中和并过滤反应混合物。将滤液在低于 30 °C 的温度下减压浓缩至软泡沫。将该泡沫溶于蒸馏水 (100 mL), 接着以乙酸乙酯 (50 mL) 萃取该溶液。接着用活性炭 (0.5 g) 将水相脱色, 然后过滤以去除活性炭并用蒸馏水 (2×300 mL) 洗。将滤液在室温下减压蒸馏浓缩成浆状物。在 80 °C 下往该浆状物中加入蒸馏水 (8 mL) 以溶解该糖浆。在该溶液冷却至 20 °C 以下后, 往其中加入晶种。过滤获得形成的晶体, 以少量冰水洗涤, 然后将其干燥, 最后在 45-50 °C 下在结晶皿中减压干燥晶体以获得三氯蔗糖 (5 g, 0.013 mol, 收率 86%)。

如上所述, 以上描述仅在于展示本发明的多个实施例。以上讨论的技术方案的具体变化不能解释为对本发明范围的限制。对于该领域技术人员而言, 未超出本发明范围的各种等同、改变以及修改是显而易见的, 可以理解, 这些等同的实施例也在本发明的保护范围之内。所有在此引用的参考其所有内容被完全纳入本申请。

1. 一种制备三氯蔗糖的方法，其包括用一含有 BTC 的氯化组分氯化蔗糖-6-酯的步骤。
2. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述氯化组分包括至少一种有机溶剂。
3. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述氯化组分包括 DMF、环己烷、甲苯、二氯乙烷、三氯甲烷、四氯化碳以及乙酸乙酯的至少之一或其任意组合。
4. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述氯化组分包括一维尔斯迈尔试剂。
5. 如权利要求 4 所述的方法，其特征在于，所述维尔斯迈尔试剂是将 BTC 溶于一 DMF 组分制备获得，其中，所述 DMF 组分包括 DMF，可选择但不必要地，所述 DMF 组分还包括一种或多种有机溶剂。
6. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述以氯化组分氯化蔗糖-6-酯的步骤包括：将 BTC 溶于一种或多种有机溶剂；以及将所述 BTC 溶液加入蔗糖-6-酯的 DMF 溶液。
7. 如权利要求 6 所述的方法，其特征在于，所述有机溶剂是选自 DMF、环己烷、甲苯、二氯乙烷、三氯甲烷、四氯化碳以及乙酸乙酯。
8. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，BTC:蔗糖-6-酯的摩尔当量比为大约 2.8:1 至大约 3.5:1。
9. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述氯化反应在常压或减压下进行。
10. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，它进一步包括：

在将所述氯化组分与所述蔗糖-6-酯接触前,将该氯化组分冷却至大约 0 °C 以下;

将所述氯化组分与所述蔗糖-6-酯接触形成第一混合物时的温度保持在大约 5 °C 以下; 以及

将所述第一混合物回温至室温。

11. 如权利要求 10 所述的方法,其特征在于,它进一步包括:

将所述第一混合物保持在室温大约 3 小时以形成一第二混合物;

将所述第二混合物加热至大约 110 °C; 以及

将所述第二混合物保持在大约 110 °C 大约 3 小时。

12. 一种制备三氯蔗糖的方法,包括一用维尔斯迈尔试剂氯化蔗糖-6-酯的步骤,其中,该维尔斯迈尔试剂是将 BTC 溶于 DMF 制备获得,其中,BTC:蔗糖-6-酯的摩尔当量比为大约 2.8:1 至大约 3.5:1。