



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0612344-9 A2**

(22) Data de Depósito: 28/04/2006  
(43) Data da Publicação: 03/11/2010  
(RPI 2078)



(51) *Int.Cl.:*  
C07H 1/00  
C07H 5/00

(54) Título: **PROCESSO DE OBTENÇÃO DE OXICLORETO DE FÓSFORO E PROCESSO DE CLORAÇÃO DE UM SUBSTRATO UTILIZANDO O OXICLORETO DE FÓSFORO OBTIDO**

(30) Prioridade Unionista: 04/05/2005 IN 545/MUM/2005

(73) Titular(es): Pharmed Medicare Private Limited.

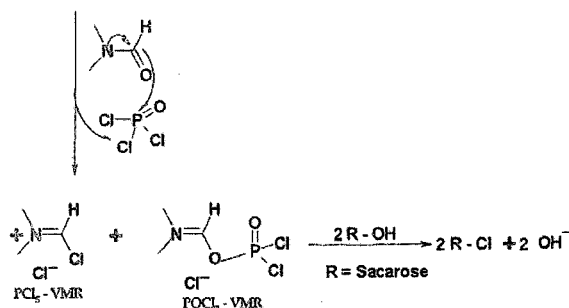
(72) Inventor(es): Aurora Sundeep, Mohammed Mofizuddin, Rakesh Ratnam

(74) Procurador(es): Símbolo Marcas e Patentes Ltda.

(86) Pedido Internacional: PCT IN2006000151 de 28/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/017891 de 15/02/2007

(57) Resumo: PROCESSO DE OBTENÇÃO DE OXICLORETO DE FÓSFORO E PROCESSO DE CLORAÇÃO DE UM SUBSTRATO UTILIZANDO O OXICLORETO DE FÓSFORO OBTIDO, trata-se a presente invenção de um 5 processo no qual, após a formação da primeira coleta do reagente Vilsmeier-Haack, por meio da reação de pentacloreto de fósforo com N,N-dimetilformamida, para a formação de uma primeira coleta do reagente como cristais insolúveis, o subproduto obtido por meio desta reação, isto é, o oxicloreto de fósforo, reage com N,N-dimetilformamida, para a formação da segunda coleta do reagente Vilsmeier-Haack. A dita segunda coleta do reagente Vilsmeier-Haack é solúvel em dimetilformamida (DMF). O processo da presente invenção possibilita a duplicação do rendimento do substrato clorado, tal como sacarose-6-acetato ou sacarose-6-benzoato, a partir da mesma quantidade de pentacloreto de fósforo.





PI0612344-9

1/12

**“PROCESSO DE OBTENÇÃO DE OXICLORETO DE FÓSFORO E PROCESSO DE CLORAÇÃO DE UM SUBSTRATO UTILIZANDO O OXICLORETO DE FÓSFORO OBTIDO”**

Campo Técnico

5 Trata-se a presente invenção de um processo e de uma nova estratégia para a síntese do reagente Vilsmeier-Haack e a cloração de sacarose ou de seus derivados, para a produção de compostos clorados, incluindo sacarose clorada, 1'-6'-dicloro-1'-6'-dideoxi-beta-fructo-furanosil-4-cloro-4-deoxi-alfa-D-galacto-piranosídeo, por meio do uso do dito reagente Vilsmeier-  
10 Haack.

Fundamentos da Invenção

As estratégias dos métodos da técnica anterior da produção de 4,1', 6'-triclorogalactosacarose geralmente envolvem o uso do reagente Vilsmeier-Haack (reagente Vilsmeier) para a cloração da sacarose-6-  
15 éster, principalmente a sacarose-6-acetato, para a formação de 6-acetil-4,1', 6'-triclorogalactosacarose (TGS-6-acetato) ou do derivado clorado correspondente, o qual é deacetilado na própria mistura de reação, para a formação de 4,1', 6'-triclorogalactosacarose.

Quando o reagente Vilsmeier-Haack é produzido a partir  
20 do pentacloreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ), conforme descrito por Mufti e outros, em 1983, na Patente Norte-Americana No. 4.380.476, sob a reação de pentacloreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ) com o amido terciário apropriado, o reagente Vilsmeier-Haack é produzido na forma de cristais insolúveis na mistura de reação, que é isolado na forma sólida por meio de filtração, lavado duas vezes com dimetilformamida  
25 (DMF), depois lavado mais duas vezes com éter dietílico e utilizado como o agente de cloração.

De forma surpreendente, entretanto, observou-se que, se o dito oxicloreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) gerado como um subproduto no decorrer da reação não fosse removido da mistura de reação, o oxicloreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ )  
30 também reagiria com o amido terciário, tal como N, N-dimetilformamida, disponível na mistura de reação, gerando um segundo reagente Vilsmeier-Haack do tipo oxicloreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ), que é solúvel e não se precipita, como os

outros tipos de reagentes Vilsmeier-Haack.

Este achado evidenciou uma maneira para desenvolver um método de cloração aperfeiçoado, que envolve o reagente Vilsmeier-Haack formado a partir do uso de pentacloreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ), que é o objeto em  
5 questão do presente relatório descritivo.

#### Técnica Anterior

Jenner e outros, em 1982, na Patente Norte-Americana No. 4.362.869, utilizaram cloreto de tionilo para a preparação do reagente Vilsmeier-Haack.

10 Mufti e outros, em 1983, reivindicaram e descreveram o uso do reagente Vilsmeier-Haack para a cloração de monoésteres de sacarose. Mufti e outros utilizaram de aproximadamente 7 a aproximadamente 15 equivalentes molares de reagente Vilsmeier-Haack por mole de monoéster de sacarose. Uma quantidade de aproximadamente 33 moles, por mole de  
15 monoéster de sacarose, foi considerada ótima. Foi demonstrado que é importante impedir que a água entre em contato com reagente, e isso foi conseguido por meio da secagem da solução do monoéster de sacarose e a adaptação do recipiente de reação com um tubo de secagem.

O reagente Vilsmeier-Haack foi preparado por Mufti e  
20 outros, por meio da reação de dimetilformamida (DMF) com pentacloreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ) acompanhada por agitação vigorosa, enquanto a temperatura foi mantida abaixo de 50 graus centígrados. A mistura de reação foi agitada a uma temperatura de 0 grau centígrado durante uma hora e os cristais resultantes foram filtrados, lavados duas vezes com dimetilformamida (DMF), depois lavados  
25 com éter dietílico e secados sob vácuo durante a noite.

A reação da cloração envolveu a adição de dimetilformamida (DMF) aos cristais do reagente Vilsmeier-Haack e a adição lenta da solução do monoacetato de sacarose aos mesmos, mantendo a temperatura abaixo de 20 graus centígrados, e depois houve o aquecimento da mistura de  
30 reação a uma temperatura de 60 graus centígrados, durante um certo período de tempo, acompanhada pela remoção do gás cloreto de hidrogênio por meio de borbulhamento do nitrogênio através da mistura de reação e depois o

aquecimento a uma temperatura de 120 graus centígrados, durante um certo período de tempo.

De preferência, a cloração do reagente Vilsmeier-Haack é realizada por neutralização e hidrólise, com uma mistura de base/álcool, como, por exemplo, hidróxido de amônio metanólico (2:1 em peso).

A fórmula geral do reagente Vilsmeier-Haack, independentemente da fonte do reagente de cloração utilizada, permaneceu a mesma, conforme descrito por Mufti e outros, isto é, um cloreto de N,N-dialquil-(clorometanimínio), cuja fórmula geral é  $[XCIC=N^+R_2]Cl^-$ , sendo que R representa um grupo alquila, tipicamente um grupo metila ou etila e X representa um átomo de hidrogênio ou um grupo metila.

Mufti e outros também enfatizaram que reagentes deste tipo são preparados por meio da reação de um cloreto ácido inorgânico com N,N-dialquilformamida ou N,N-dialquilaacetamida. Tipicamente, o cloreto ácido inorgânico pode ser pentacloreto de fósforo, fosgênio ou cloreto de tionilo.

A importância do reagente Vilsmeier-Haack consiste no fato de que, de forma surpreendente, este reagente é submetido à cloração com segurança nas posições 4',1'- e 6'- de uma molécula de sacarose, embora esta classe de reagente ácido seja conhecida por sua especificidade, como um agente clorador de compostos hidróxi primários mais ativos.

Rathbone e outros, em 1986, na Patente Norte-Americana No. 4.617.269 e Walkup e outros, em 1990, na Patente Norte-Americana No. 4.980.463, também descreveram o reagente Vilsmeier-Haack formado a partir do pentacloreto de fósforo, da mesma maneira descrita por Mufti e outros.

Em suma, toda a técnica anterior faz referência ao limite do uso de pentacloreto de fósforo ( $PCl_5$ ) para gerar e utilizar o reagente Vilsmeier-Haack na forma de cristais sólidos insolúveis em dimetilformamida (DMF).

#### Sumário da Invenção

A presente invenção compreende a formação de duas coletas do reagente Vilsmeier-Haack do pentacloreto de fósforo ( $PCl_5$ ). A primeira coleta é obtida quando o pentacloreto de fósforo ( $PCl_5$ ) é dissolvido em dimetilformamida (DMF) e os cristais do reagente Vilsmeier-Haack formados se

precipitam no momento da primeira coleta do reagente. Um subproduto desta reação é o oxiclureto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ), que, se não for removido da mistura de reação, começa reagir com o excesso de dimetilformamida (DMF), para a formação de uma segunda coleta do reagente Vilsmeier-Haack, acompanhada e  
5 indicada pelo desenvolvimento de uma cor de alaranjada à avermelhada. Esta segunda coleta do reagente Vilsmeier-Haack, entretanto, não se precipita como cristais, pois permanece na condição dissolvida e é tão eficaz nas reações de cloração quanto qualquer outro reagente Vilsmeier-Haack desenvolvido a partir de pentacloreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ) ou de outros reagentes de cloração.

10 Em uma outra modalidade da presente invenção, é possível separar as duas coletas do reagente Vilsmeier-Haack obtível a partir do pentacloreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ). Além disso, observou-se que também é possível utilizar a segunda coleta do reagente Vilsmeier-Haack desenvolvida a partir do oxiclureto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) independentemente da primeira coleta e  
15 utilizá-la sozinha ou em combinação com o reagente Vilsmeier-Haack desenvolvido a partir de um reagente de cloração diferente do pentacloreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ).

Em uma outra modalidade da presente invenção, quando ambas coletas do reagente Vilsmeier-Haack foram formadas sucessivamente na  
20 mesma mistura de reação, o rendimento do substrato clorado disponível a partir da mesma quantidade de pentacloreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ) foi o dobro do rendimento obtido pelos métodos da técnica anterior, sendo que os cristais sólidos da primeira coleta são separados e utilizados no processo de cloração. Os mecanismos projetados das reações envolvidas são esclarecidos na Figura 1.

25 Ainda em uma outra modalidade da presente invenção, o reagente Vilsmeier-Haack combinado ou o reagente Vilsmeier-Haack formado na segunda coleta pode ser combinado com o reagente Vilsmeier-Haack formado a partir de qualquer outro cloreto ácido e tais combinações também são igualmente eficazes para a execução da reação de cloração.

30 Breve Descrição dos Desenhos

A Figura 1 descreve projeções no mecanismo das reações envolvidas na formação do reagente Vilsmeier-Haack similar, a partir do

pentacloro de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ).

#### Descrição Detalhada da Invenção

A reação de Vilsmeier-Haack é bastante utilizada em formulações. A reação de Vilsmeier-Haack pode ser aplicada para introduzir um grupo aldeído em compostos aromáticos ativados, mas muitas outras conversões  
5 podem ser obtidas por meio desta tecnologia. Em geral, a N-N-dimetilformamida (DMF) e um agente de cloração, tal como o oxicloro de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ), são utilizados para a geração do reagente Vilsmeier-Haack. Este reagente Vilsmeier-Haack torna-se decomposto quando colocado em contato com a água.

10 No contexto da cloração da sacarose, particularmente no contexto da preparação de triclorigalactosacarose (TGS), o uso do reagente Vilsmeier-Haack foi descrito em diversas patentes e em vários pedidos de patente.

Deve ficar compreendido que, em todo o presente relatório descritivo, incluindo suas reivindicações, a forma singular também inclui a forma plural, a menos que o contexto indique de outra maneira. Conseqüentemente, por exemplo "um cloreto ácido" inclui um ou mais de todos os cloretos ácidos conhecidos. Além disso, os exemplos dados são fornecidos apenas a título de ilustração do funcionamento da presente invenção e os produtos químicos reais utilizados, bem como suas proporções e condições da  
15 reação utilizadas não são mencionadas para limitar o âmbito da presente invenção. Qualquer coisa que seja equivalente ou qualquer adaptação das reivindicações, que seja óbvio a um especialista versado na presente técnica, está incluída no âmbito do presente relatório descritivo.

25 Em todos os métodos da técnica anterior, o reagente Vilsmeier-Haack é preparado a partir do pentacloro de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ), por meio da reação do mesmo com dimetilformamida (DMF), quando o reagente se separa, como cristais, que são recuperados da mistura de reação por meio de filtração, secados e utilizados para a reação de cloração.

30 De forma completamente inesperada, foi observado que, quando a primeira coleta dos cristais do reagente Vilsmeier-Haack não foi removida após um certo período de tempo, o reagente Vilsmeier-Haack

desenvolveu uma cor de alaranjada à avermelhada, que deve ser devido à formação de uma segunda coleta do reagente Vilsmeier-Haack, pela reação do subproduto oxicloreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) com o excesso de dimetilformamida (DMF). A dita segunda coleta do reagente Vilsmeier-Haack, entretanto, não se precipitou como cristais, mas permaneceu em condições dissolvidas e é tão eficaz em reações de cloração como qualquer outro reagente Vilsmeier-Haack desenvolvido a partir do pentacloreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ) ou de outros reagentes de cloração. Conseqüentemente, no método da presente invenção, a primeira coleta dos cristais do reagente Vilsmeier-Haack não é separada da mistura de reação, o segundo reagente Vilsmeier-Haack é formado na mesma mistura de reação e o reagente Vilsmeier-Haack combinado pode ser colocado na aplicação da reação de cloração. O rendimento do substrato clorado obtido no dito reagente Vilsmeier-Haack combinado é o dobro do rendimento obtido no método da técnica anterior.

Se desejado, é possível separar as duas coletas do reagente Vilsmeier-Haack obténível a partir do pentacloreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ), sendo que a segunda coleta do reagente Vilsmeier-Haack desenvolvido a partir do oxicloreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) é utilizada independentemente da primeira coleta, seja sozinha ou em combinação com o reagente Vilsmeier-Haack desenvolvido a partir de um cloreto ácido diferente do pentacloreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ).

O mecanismo possível das reações envolvidas na formação do reagente Vilsmeier-Haack combinado de pentacloreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ) é esclarecido na Figura 1.

Uma quantidade total de 6-O-acil-sacarose que pode ser clorada dessa maneira, a partir da mesma quantidade de pentacloreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ), foi o dobro da quantidade total dos métodos previamente utilizados, sendo que o subproduto oxicloreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) é removido da mistura de reação depois que é formado. Isto oferece uma nova maneira e mais eficiente de utilizar o pentacloreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ) para a cloração da sacarose e de seus derivados, bem como para as reações de cloração de análogos, através da síntese e a aplicação do reagente Vilsmeier-Haack, sem a remoção do oxicloreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) gerado *in situ*. Este é um primeiro exemplo no qual a reação de cloração do açúcar ou de seus derivados é determinada por meio do uso de um reagente

Vilsmeier-Haack combinado. O reagente Vilsmeier-Haack combinado, que também pode ser utilizado na cloração de análogos e de outras moléculas orgânicas, bem como todas tais reações são modalidades da presente invenção.

O novo método da presente invenção é um processo no qual o reagente Vilsmeier-Haack sólido não é isolado e é misturado com o reagente Vilsmeier-Haack formado com oxiclreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) e coletado para cloração. Conseqüentemente, quando 10 moles de pentaclreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ) reagem com um amido terciário, tal como dimetilformamida (DMF), são gerados 10 moles do reagente Vilsmeier-Haack juntamente com 10 moles de oxiclreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ). Os 10 moles de oxiclreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) também reagem com o excesso disponível de dimetilformamida (DMF) e formam 10 moles do segundo reagente Vilsmeier-Haack. Ambos os tipos de reagente Vilsmeier-Haack formados dessa maneira entram em contato com os 6,6 moles do substrato (sacarose-6-acetato), para a realização da cloração. A reação de cloração foi realizada por meio do aquecimento da mistura de reação a temperaturas elevadas, mantendo-a a várias temperaturas durante o período de tempo necessário e depois pela neutralização no término da reação, por meio do uso de uma base apropriada. Observou-se que a eficiência da reação avaliada como a quantidade de triclorogalactosacarose (TGS) formada em tal processo foi quase o dobro da eficiência daquela reação com apenas reação de pentaclreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ) – reagente Vilsmeier-Haack. Efetivamente, a quantidade do substrato foi dobrada para a mesma quantidade de pentaclreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ) utilizado para a reação, por meio da não remoção do oxiclreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) – reagente Vilsmeier-Haack formado como subproduto. Este resultado tem uma implicação econômica em relação aos custos da matéria prima e, conseqüentemente, torna-se altamente lucrativo no processo industrial. Igualmente, o processo de filtração do reagente Vilsmeier-Haack sólido é evitado e, conseqüentemente, os custos do processo são reduzidos.

#### EXEMPLO 1

**Formação da segunda coleta do reagente Vilsmeier-Haack do subproduto oxiclreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) formado a partir do pentaclreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ), após a formação da primeira coleta do**

**reagente Vilsmeier-Haack**

Foram adicionados 835 gramas de pentacloreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ) em um frasco de fundo redondo contendo 0,835 litro de dimetilformamida (DMF) a uma temperatura de 20 graus centígrados. A reação de Vilsmeier-Haack foi realizada e indicada pela formação de cristais brancos do reagente Vilsmeier-Haack. Depois de aproximadamente 15 minutos, o oxiclreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) liberado também começou a formar o reagente Vilsmeier-Haack e formou uma solução vermelha alaranjada juntamente com o sólido. A mistura foi então completamente agitada durante um período de uma hora à temperatura ambiente. Um excesso de dimetilformamida (DMF), 500 ml, foi adicionado à reação. A mistura foi refrigerada a uma temperatura de 0 grau centígrado e o substrato contendo 263 gramas do equivalente de sacarose (sacarose-6-acetato) foi adicionado por meio de gotejamento. A temperatura foi mantida abaixo de 0 grau centígrado durante a adição do substrato.

Após a conclusão da adição do substrato, permitiu-se que a temperatura voltasse à temperatura ambiente e durante um período de uma hora realizou-se a agitação. A temperatura foi então elevada a 65 graus centígrados, mantida durante um período de 1,5 hora e depois foi aumentada para 80 graus centígrados e mantida durante um período de uma hora. Além disso, a temperatura foi aumentada até 115 graus centígrados e mantida durante um período de 3,5 horas. A massa da reação foi então neutralizada por meio do uso da pasta de hidróxido de cálcio até atingir o pH entre 7,0 e 7,7. A formação de triclorogalactosacarose (TGS) foi avaliada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e apresentou 29% de teor de sacarose.

25

**EXEMPLO 2****Cloração por meio do uso do reagente Vilsmeier-Haack formado apenas a partir do pentacloreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ )**

Esta experiência foi realizada para mostrar a eficiência da cloração, por meio do uso do reagente Vilsmeier-Haack formado apenas a partir do pentacloreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ). Foram adicionados 835 gramas de pentacloreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ) em um frasco de fundo redondo contendo 0,835 litro de dimetilformamida (DMF) a uma temperatura de 20 graus centígrados. A reação de

30

Vilsmeier-Haack foi realizada e observada pela formação dos cristais brancos do reagente Vilsmeier-Haack. A reação foi acompanhada pela formação de oxiclreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ), que começou a reagir com o excesso disponível de dimetilformamida (DMF), para a formação do segundo reagente Vilsmeier-Haack.

5 Mas este reagente Vilsmeier-Haack formado ficou na forma líquida e não se transformou em um reagente sólido Vilsmeier-Haack, como no exemplo de pentaclreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ). Portanto, para verificar e demonstrar a eficácia do reagente Vilsmeier-Haack formado a partir do pentaclreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ), o reagente de pentaclreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ )-Vilsmeier-Haack obtido foi filtrado e o  
10 oxiclreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) e o excesso de dimetilformamida (DMF) foram separados completamente. O reagente Vilsmeier-Haack na forma sólida foi lavado com dimetilformamida (DMF) e coletado para a reação.

Os cristais filtrados do reagente Vilsmeier-Haack foram coletados no frasco de reação e tomou-se cuidado para assegurar-se de que não  
15 havia contaminação na água para o reagente Vilsmeier-Haack. Foram adicionados 300 ml de dimetilformamida (DMF) em excesso ao reagente Vilsmeier-Haack e refrigerados a uma temperatura entre 0 e 5 graus centígrados. O substrato contendo 132 gramas do equivalente de sacarose (sacarose-6-acetato) foi adicionado por meio de gotejamento. A temperatura foi mantida  
20 abaixo de 0 grau centígrado durante a adição do substrato.

Após a conclusão da adição do substrato, permitiu-se que a temperatura voltasse à temperatura ambiente e durante um período de uma hora realizou-se a agitação. A temperatura foi então elevada a 65 graus centígrados, mantida durante um período de 1,5 hora e depois foi aumentada  
25 para 80 graus centígrados e mantida durante um período de uma hora. Além disso, a temperatura foi aumentada até 115 graus centígrados e mantida durante um período de 3,5 horas. A massa da reação foi então neutralizada por meio do uso da pasta de hidróxido de cálcio até atingir o pH entre 7,0 e 7,5. A formação de triclorogalactosacarose (TGS) foi avaliada por cromatografia líquida de alta  
30 eficiência (HPLC) e apresentou 45% de teor de sacarose.

### EXEMPLO 3

**Cloração por meio do uso do reagente Vilsmeier-**

**Haack formado apenas a partir do oxiclreto de fósforo (POCl<sub>3</sub>)**

Esta experiência foi realizada para mostrar a eficiência da cloração, por meio do uso do reagente Vilsmeier-Haack gerado apenas a partir do oxiclreto de fósforo (POCl<sub>3</sub>). Foram adicionados 614,2 gramas de oxiclreto de fósforo (POCl<sub>3</sub>) por meio de gotejamento em um frasco de reação contendo 1250 ml de dimetilformamida (DMF). A temperatura foi mantida entre 0 e 5 graus centígrados. A formação do reagente Vilsmeier-Haack foi confirmada pela formação da cor alaranjada no frasco. A mistura foi agitada durante uma hora, para a conclusão da formação do reagente, e os conteúdos foram então refrigerados a uma temperatura entre 0 e 5 graus centígrados. O substrato contendo 132 gramas do equivalente de sacarose (sacarose-6-acetato) foi adicionado por meio de gotejamento. A temperatura foi mantida abaixo de 0 grau centígrado durante a adição do substrato.

Após a conclusão da adição do substrato, permitiu-se que a temperatura voltasse à temperatura ambiente e durante um período de uma hora realizou-se a agitação. A temperatura foi então elevada a 65 graus centígrados, mantida durante um período de 1,5 hora e depois foi aumentada para 80 graus centígrados e mantida durante um período de uma hora. Além disso, a temperatura foi aumentada até 115 graus centígrados e mantida durante um período de 3,5 horas. A massa da reação foi então neutralizada por meio do uso da pasta de hidróxido de cálcio até atingir o pH entre 7,0 e 7,5. A formação de 4,1', 6'-triclrorogalactosacarose (TGS) foi avaliada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e apresentou 28% de teor de sacarose.

**EXEMPLO 4****Remoção do subproduto oxiclreto de fósforo (POCl<sub>3</sub>) do primeiro reagente Vilmeier-Haack**

Foram adicionados 835 gramas de pentaclreto de fósforo (PCl<sub>5</sub>) em um frasco de fundo redondo contendo 0,835 litro de dimetilformamida (DMF), a uma temperatura de 80 graus centígrados, sob vácuo. A reação de Vilsmeier-Haack foi realizada e observada pela formação dos cristais brancos do reagente Vilsmeier-Haack. Enquanto o reagente Vilsmeier-Haack era formado durante a reação, o oxiclreto de fósforo (POCl<sub>3</sub>) desenvolvido na reação

foi destilado. Os vapores do oxiclreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) foram condensados por meio do uso de um arrefecedor e recuperados no final do receptor. A destilação a vácuo foi continuada até a remoção total do oxiclreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) do frasco de reação. A dimetilformamida (DMF) foi adicionada continuamente no  
5 frasco de reação de tempos em tempos, para facilitar a remoção completa do oxiclreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ), sem que os conteúdos do frasco de reação se tornassem secos.

Uma quantidade adicional de dimetilformamida (DMF) foi adicionada em excesso e o frasco de reação foi então refrigerado a uma  
10 temperatura entre 0 e 5 graus centígrados e foram adicionados 132 gramas de sacarose-6-acetato à solução de dimetilformamida (DMF), por meio de gotejamento, sob agitação constante.

Após a conclusão da adição do substrato, permitiu-se que a temperatura voltasse à temperatura ambiente e durante um período de uma  
15 hora realizou-se a agitação. A temperatura foi então elevada a 65 graus centígrados, mantida durante um período de 1,5 hora e depois foi aumentada para 80 graus centígrados e mantida durante um período de uma hora. Além disso, a temperatura foi aumentada até 115 graus centígrados e mantida durante um período de 3,5 horas. A massa da reação foi então neutralizada por meio do  
20 uso da pasta de hidróxido de cálcio até atingir o pH entre 7,0 e 7,5. A formação de 4,1', 6'-triclorigalactosacarose (TGS) foi avaliada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e apresentou 20% de teor de sacarose.

Ao oxiclreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) isolado por meio de destilação e arrefecimento, foi adicionada dimetilformamida (DMF), e a formação  
25 do reagente Vilsmeier-Haack foi realizada, a qual foi indicada pela formação da cor de alaranjada à avermelhada. Este reagente foi, entretanto, líquido, pois não se separava como cristais, e foi utilizado apenas em condições líquidas.

Após ter convertido o oxiclreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) isolado, por meio de destilação e arrefecimento, no reagente Vilsmeier-Haack,  
30 foram adicionados 350 ml de quantidade adicional de dimetilformamida (DMF), o frasco de reação foi refrigerado a uma temperatura entre 5 e 0 grau centígrado e foram adicionados 400 gramas de sacarose-6-acetato na solução de

dimetilformamida (DMF) por meio de gotejamento, sob agitação constante.

Após a conclusão da adição do substrato, permitiu-se que a temperatura voltasse à temperatura ambiente e durante um período de uma hora realizou-se a agitação. A temperatura foi então elevada a 65 graus centígrados, mantida durante um período de 1,5 hora e depois foi aumentada para 80 graus centígrados e mantida durante um período de uma hora. Além disso, a temperatura foi aumentada até 115 graus centígrados e mantida durante um período de 3,5 horas. A massa da reação foi então neutralizada por meio do uso da pasta de hidróxido de cálcio até atingir o pH entre 7,0 e 7,5. A formação de 4,1', 6'-triclorigalactosacarose (TGS) foi avaliada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e apresentou % de teor de sacarose.

## **REIVINDICAÇÕES**

**1. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE OXICLORETO DE FÓSFORO**, caracterizado pelo fato de compreender as seguintes etapas:

a. reagir N,N-dialquilformamida ou N,N-dialquilacetamida, de preferência, N, N-dialquilformamida, preferivelmente N, N-dimetilformamida (DMF), com pentacloreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ), para o preparo de uma primeira coleta do reagente Vilsmeier-Haack, como cristais insolúveis, e oxicloreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ), como subproduto;

b. permitir que o dito subproduto oxicloreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) também reaja com dimetilformamida (DMF), para a formação de uma segunda coleta do reagente Vilsmeier-Haack na mesma mistura de reação, resultando em um reagente Vilsmeier-Haack combinado ou;

c. isolar o dito subproduto oxicloreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) da primeira mistura de reação por meio de um ou mais processos de separação, que compreende destilação e refrigeração, sendo que o dito subproduto oxicloreto de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) isolado é reagido com o dimetilformamida (DMF), para o preparo da segunda coleta do reagente Vilsmeier-Haack, a qual é utilizada para a reação de cloração:

i. independentemente ou separadamente, ou;

ii. após a combinação com a dita primeira coleta do reagente Vilsmeier-Haack, ou;

iii. após a combinação com o reagente Vilsmeier-Haack formado pela reação de dimetilformamida (DMF) com outras fontes do agente de cloração.

**2. PROCESSO DE CLORAÇÃO DE UM SUBSTRATO UTILIZANDO O OXICLORETO DE FÓSFORO OBTIDO**, particularmente de acilato de sacarose, por meio da reação deste substrato sob agitação e controle de temperatura com um reagente vilsmeier-haack, caracterizado pelo fato de ser preparado de acordo com o processo da reivindicação 1 e depois pelo aquecimento e pela manutenção da mistura de reação a várias temperaturas e por vários períodos de tempo até a ocorrência do grau desejado de cloração.

**3. PROCESSO DE CLORAÇÃO DE UM SUBSTRATO UTILIZANDO O OXICLORETO DE FÓSFORO OBTIDO**, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de:

- a. o dito acilato de sacarose ser sacarose-6-acetato ou sacarose-6-benzoato, e;
- b. os reagentes serem adicionados de forma gradativa e:
  - i. de preferência, inicialmente resfriados, preferivelmente a uma temperatura entre aproximadamente 0 e 5 graus centígrados;
  - ii. misturados um com o outro, com cuidado para mantê-los resfriados, de preferência, pela adição por gotejamento um ao outro;
  - iii. permitir que a temperatura aumente após o término da mistura dos reagentes e também da agitação dos mesmos durante um período de aproximadamente uma hora;
  - iv. aumentar a temperatura para aproximadamente 65 graus centígrados e mantê-la durante um certo período de tempo, de preferência, por aproximadamente 1,5 hora;
  - v. aumentar a temperatura para aproximadamente 85 graus centígrados e mantê-la durante um certo período de tempo, de preferência, por aproximadamente uma hora;
  - vi. aumentar a temperatura para aproximadamente 115 graus centígrados e mantê-la durante um certo período de tempo, de preferência, por aproximadamente 3,5 horas;
  - vii. neutralizar a mistura de reação até atingir o pH entre aproximadamente 7,0 e 7,5, por meio do uso de uma base alcalina, de preferência, uma pasta de hidróxido de cálcio.

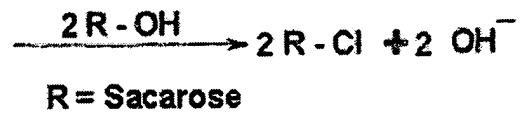
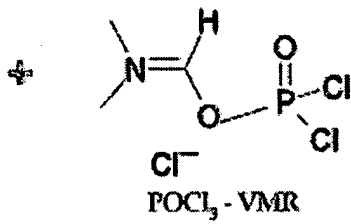
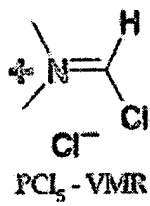
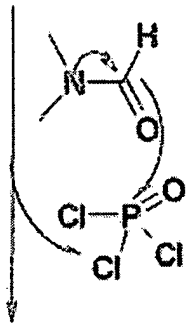
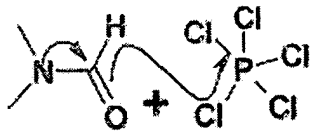


FIGURA 1

PI 0612344-9

**RESUMO**

**“PROCESSO DE OBTENÇÃO DE OXICLORETO DE FÓSFORO E PROCESSO DE CLORAÇÃO DE UM SUBSTRATO UTILIZANDO O OXICLORETO DE FÓSFORO OBTIDO”**, trata-se a presente invenção de um

5 processo no qual, após a formação da primeira coleta do reagente Vilsmeier-Haack, por meio da reação de pentacloreto de fósforo com N,N-dimetilformamida, para a formação de uma primeira coleta do reagente como cristais insolúveis, o subproduto obtido por meio desta reação, isto é, o oxicloreto de fósforo, reage com N,N-dimetilformamida, para a formação da segunda coleta do reagente

10 Vilsmeier-Haack. A dita segunda coleta do reagente Vilsmeier-Haack é solúvel em dimetilformamida (DMF). O processo da presente invenção possibilita a duplicação do rendimento do substrato clorado, tal como sacarose-6-acetato ou sacarose-6-benzoato, a partir da mesma quantidade de pentacloreto de fósforo.