



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

(21) PI 0718178-7 A2



(22) Data de Depósito: 24/10/2007
(43) Data da Publicação: 17/12/2013
(RPI 2241)

(51) Int.Cl.:
C13K 5/00
C13K 7/00

(54) Título: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SUCRALOSE PELA CLORAÇÃO DE AÇÚCAR COM TRIFOSGÊNIO (BTC).

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 25/10/2006 US 11/552,789

(73) Titular(es): Mamtek International Limited

(72) Inventor(es): David Losan Ho, ZHENGHAO WANG

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007082422 de 24/10/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/052076 de 02/05/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SUCRALOSE PELA CLORAÇÃO DE AÇÚCAR COM TRIFOSGÊNIO (BTC)"**.

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDO RELACIONADO

5 O presente pedido reivindica prioridade para o Pedido de Patente U.S. Nº 11/552.789, depositado em 25 de outubro de 2006, cuja descrição é, pelo presente, incorporada por referência como se inteiramente descrita neste documento.

Campo da Invenção

10 A presente invenção refere-se a um método de preparar sucralose.

Antecedentes da Invenção

O método do monoéster tem sido usado na síntese de sucralose. Convertido em 6-éster de sacarose a partir da sacarose, o 6-éster de sucralose é gerado através da cloração do 6-éster de sacarose. A sucralose é preparada através da alcoólise do 6-éster de sucralose por utilização de metóxido de sódio/metanol ou etóxido de sódio/etanol. O reagente de cloração comumente usado é um reagente de Vilsmeier, que era normalmente preparado através da reação da DMF com o fosgênio ou com o cloreto de tionila. Uma desvantagem principal de tais métodos é a quantidade de dióxido de enxofre emitida através da cloração, o que resulta no aumento dos procedimentos de tratamento e nas exigências para o equipamento. Adicionalmente, porque o fosgênio é um gás fortemente tóxico, ele não é adequado para armazenar, transportar e usar.

25 Dessa forma, há uma necessidade na técnica por um método aperfeiçoado de preparar sucralose em um alto rendimento com menos subprodutos tóxicos.

Sumário da Invenção

30 Em uma modalidade da presente invenção, proporciona-se um método para a preparação de uma sucralose a partir de 6-éster de sacarose, compreendendo utilizar o BTC para gerar um reagente de Vilsmeier para a cloração, onde o reagente de Vilsmeier é gerado por dissolução do BTC em

DMF e onde os mols equivalentes de BTC:6-éster de sacarose estão na faixa de cerca de 2,8:1 a 3,5:1.

Descrição Detalhada

A descrição da invenção que se segue é pretendida para ilustrar diversas modalidades da invenção. Como tais, as modificações específicas discutidas não são para serem interpretadas como limitações sobre o escopo da invenção. Será aparente para alguém versado na técnica que diversos equivalentes, alterações, e modificações podem ser feitos sem sair do escopo da invenção, e entende-se que tais modalidades equivalentes são para serem incluídas neste documento.

Em uma modalidade da presente invenção, proporciona-se um método para a cloração de açúcares para produzir derivados de clorodesóxi, e em particular para a cloração de açúcares e derivados de açúcares na preparação de adoçantes de açúcares de clorodesóxi, tais como a sucralose (4,1',6'-triclouro-4,1',6'-tridesoxigalactossacarose).

Em um aspecto da invenção, um reagente de Vilsmeier é preparado por adição de um reagente de cloração a um solvente compreendendo a DMF ou a DMF e um, ou uma mistura de, outro solvente orgânico, tal como o tolueno, o ciclo-hexano, o dicloroetano, o clorofórmio e o tetracloreto de carbono. O 6-éster de sacarose é dissolvido em solvente. Tanto o reagente de Vilsmeier quanto a solução em DMF de 6-éster de sacarose são esfriados até abaixo de 0°C, antes de misturar. O reagente de Vilsmeier é então adicionado à solução em DMF de 6-éster de sacarose, gota a gota, de modo que a temperatura da reação seja mantida abaixo de 5°C. A mistura de reação é agitada em uma temperatura abaixo de 5°C, por duas horas, após a adição do reagente de Vilsmeier estar completa. A mistura de reação é então aquecida à temperatura ambiente e mantida à temperatura ambiente por outras duas horas. A reação é então aquecida por 2-3 h para atingir 110°C e refluxada a 110°C por 3 horas. Posteriormente, a mistura de reação é esfriada até a temperatura ambiente, naturalmente. O pH da mistura de reação é primeiramente ajustado para 8-9 por solução de hidróxido de amônia/metanol (1:1), e então para 6-7 por ácido acético glacial. Após a remoção

da maior parte do solvente por destilação, sob pressão reduzida, o 6-éster de sacarose é extraído por acetato de etila e água. A fase orgânica combinada é destilada sob pressão reduzida para proporcionar o xarope de 6-éster de sucralose. O 6-éster de sucralose é então convertido na sucralose por desesterificação usando metóxido de sódio/metanol ou etóxido de sódio/etanol.

Em um outro aspecto da invenção, um reagente de cloração pode também ser dissolvido em um ou diversos solventes orgânicos, tais como tolueno, ciclo-hexano, dicloroetano, clorofórmio e tetracloreto de carbono, antes dele ser adicionado à solução em DMF de 6-acetato de sacarose com o mesmo protocolo como descrito acima.

O reagente de cloração pode ser selecionado a partir de um grupo que consiste em trifenilidrazina, cloreto fosfórico, cloreto de tionila, fosgênio, cloreto de oxalila. Ele é preferivelmente o trifosgênio (Carbonato de bis(triclorometila), BTC). O BTC é seguro e conveniente de usar, e não causa nenhuma preocupação de poluição e corrosão.

A concentração do 6-éster de sacarose é preferivelmente de 0,1 a 0,11 mol/L.

O mol equivalente (ME) do reagente de cloração comparado ao 6-éster de sacarose é de 2,8 a 3,5.

A reação pode ser realizada sob vácuo para evitar a oxidação da mistura de reação pelo oxigênio na atmosfera ambiente. Alternativamente, a oxidação indesejada pode ser evitada por refluxo da mistura de reação na presença de um solvente orgânico de baixo ponto de ebulição, tal como o ciclo-hexano, o dicloroetano, o acetato de etila, o clorofórmio e o tetracloreto de carbono.

EXEMPLOS

Exemplo 1: Cloração do 6-Éster de sacarose com BTC dissolvido em DMF

O 6-acetato de sacarose (30 g, 0,08 mol) foi dissolvido em DMF (300 mL) e mantido em uma temperatura abaixo de 0°C. O BTC (80 g, 0,27 mol) foi suavemente adicionado à DMF (500 mL), em uma temperatura abaixo de 0°C, para preparar o reagente de Vilsmeier. O reagente de Vilsmeier

foi adicionado à solução em DMF de 6-acetato de sacarose, lentamente, para manter a temperatura da reação abaixo de 5°C. A reação foi agitada em uma temperatura abaixo de 5°C por duas horas e outras duas horas na temperatura ambiente. A mistura de reação foi então aquecida para 110°C lentamente e refluxada a 110°C por 3 horas. Após a reação estar completada, a
 5 mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente, naturalmente. A mistura de reação foi neutralizada com hidróxido de amônia/metanol (1:1, 400 mL) para atingir o pH 8-9. Após a mistura de reação ser agitada por 5 minutos, à temperatura ambiente, o pH da reação foi adicionalmente ajustado para 6-7 por adição de ácido acético glacial. Então a
 10 maior parte do solvente foi removida por destilação, sob pressão redutora. A água destilada (100 mL) e o acetato de etila (500 mL) foram adicionados à solução restante. A mistura foi agitada por uma hora na temperatura ambiente e filtrada. A torta do filtro foi lavada com acetato de etila (150 mL). A fase
 15 de água do filtrado foi extraída com acetato de etila (3 x 200 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (2 x 100 mL) e então concentrada para aproximadamente 400 mL por destilação sob pressão reduzida, em uma temperatura abaixo de 60°C. A solução restante foi descolorida por carvão vegetal ativado (10 g), filtrada e concentrada em xarope (40 g, contendo
 20 20 g (0,045 mol) de 6-acetato de sucralose, o rendimento é 56%).

Exemplo 2: Cloração do 6-Éster de sacarose com BTC dissolvido em Tolueno

A reação foi realizada seguindo o mesmo protocolo que o exemplo 1, exceto que uma solução em tolueno de BTC foi adicionada diretamente à solução em DMF de 6-acetato de sacarose (30 g, 0,08 mol), para iniciar
 25 a reação de cloração. A solução em tolueno de BTC foi preparada dissolvendo o BTC (80 g, 0,27 mol) em tolueno esfriado (400 mL) abaixo de 0°C. O produto era um xarope contendo 22 g de 6-acetato de sucralose (0,05 mol) com um rendimento de 62,5%.

30 Exemplo 3: Preparação da Sucralose a partir do 6-Acetato de sucralose

A solução a vinte por cento de metóxido de sódio/metanol (4 g, 0,015 mol de NaOMe) foi adicionada a uma solução em metanol (100 mL) a

15°C de 6-Acetato de sucralose (10 g, 0,023 mol). A mistura foi agitada por 5 horas à temperatura ambiente. A reação foi neutralizada e filtrada através de uma resina trocadora de íons ácida forte de hidrogênio, que foi purificada por metanol. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida abaixo de 30°C, até
5 uma espuma mole. A espuma foi dissolvida em água destilada (100 mL), e a solução foi extraída por acetato de etila (50 mL). A fase aquosa foi então descolorida com carvão vegetal ativado (0,5 g), filtrada para remover o carvão vegetal ativado e lavada com água destilada (2 x 300 mL). O filtrado foi concentrado até um xarope por destilação sob pressão reduzida, na temperatura ambiente. A água destilada (8 mL) foi adicionada para dissolver o xarope, a 80°C. Após a solução ser esfriada até abaixo de 20°C, as sementes de cristais foram adicionadas à solução. Os cristais formados foram filtrados e lavados com pequena quantidade de água gelada, secados, então secados em placa de cristalização, sob pressão reduzida, a 45-50°C, para produzir a sucralose (5 g, 0,013 mol, rendimento de 86%).
10
15

Conforme estabelecido acima, o precedente é meramente pretendido para ilustrar as diversas modalidades da presente invenção. As modificações específicas discutidas acima não são para serem interpretadas como limitações sobre o escopo da invenção. Será aparente para alguém versado na técnica que diversos equivalentes, alterações, e modificações
20 podem ser feitos sem sair do escopo da invenção, e entende-se que tais modalidades equivalentes são para serem incluídas neste documento. Todas as referências citadas neste documento são incorporadas por referência como se inteiramente descritas aqui.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para a preparação de sucralose, compreendendo uma etapa de clorar o 6-éster de sacarose usando uma composição de cloração compreendendo o BTC.
- 5 2. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a composição de cloração compreende pelo menos um solvente orgânico.
3. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a composição de cloração compreende pelo menos um de DMF, ciclo-hexano, tolueno, dicloroetano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, acetato de etila, e uma
10 combinação destes.
4. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a composição de cloração compreende um reagente de Vilsmeier.
5. Método de acordo com a reivindicação 4, em que o reagente de Vilsmeier é preparado por dissolução do BTC em uma composição de
15 DMF, e em que a composição de DMF compreende a DMF e opcionalmente, um ou mais solventes orgânicos.
6. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a etapa de clorar o 6-éster de sacarose usando uma composição de cloração compreende:
 dissolver o BTC em um ou mais solventes orgânicos; e
20 adicionar a solução de BTC em uma solução de 6-éster de sacarose em DMF.
7. Método de acordo com a reivindicação 6, em que o solvente orgânico é selecionado a partir de um grupo que consiste em DMF, ciclo-hexano, tolueno, dicloroetano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, e acetato
25 de etila.
8. Método de acordo com a reivindicação 1, em que os mols equivalentes de BTC:6-éster de sacarose estão na faixa de cerca de 2,8:1 a cerca de 3,5:1.
9. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a etapa de
30 cloração ocorre em pressão normal ou uma pressão reduzida.
10. Método de acordo com a reivindicação 1, adicionalmente compreendendo:

esfriar a composição de cloração até uma temperatura de abaixo de cerca de 0°C antes de contatar a composição de cloração com o 6-éster de sacarose;

- 5 manter a temperatura em abaixo de cerca de 5°C à medida que a composição de cloração é contatada com o 6-éster de sacarose para formar uma primeira mistura; e

aquecer a primeira mistura até a temperatura ambiente.

11. Método de acordo com a reivindicação 10, adicionalmente compreendendo:

- 10 manter a primeira mistura à temperatura ambiente por cerca de 3 horas para formar uma segunda mistura;

aquecer a segunda mistura para cerca de 110°C; e

manter a segunda mistura em uma temperatura de cerca de 110°C por cerca de 3 horas.

- 15 12. Método para a preparação de sucralose, compreendendo uma etapa de clorar o 6-éster de sacarose usando um reagente de Vilsmeier, em que o reagente de Vilsmeier é gerado por dissolução do BTC em DMF, e em que os mols equivalentes de BTC:6-éster de sacarose estão na faixa de cerca de 2,8:1 a cerca de 3,5:1.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SUCRALOSE PELA CLORAÇÃO DE AÇÚCAR COM TRIFOSGÊNIO (BTC)".**

A presente invenção refere-se a um método para preparar o
5 6-acilato de sucralose através da cloração do 6-acilato de sacarose pelo
BTC, no processo de preparação de sucralose. Nesta modalidade, um re-
gente de Vilsmeier é primeiramente preparado abaixo de 0°C por dissolução
do BTC em DMF ou em solvente componente, contendo DMF, tolueno, diclo-
roetano, clorofórmio e tetracloreto de carbono. Consequentemente, o 6-éster
10 de sacarose foi clorado pelo reagente de Vilsmeier. O BTC pode também ser
dissolvido em um ou diversos solventes orgânicos, tais como tolueno, diclo-
roetano, clorofórmio e tetracloreto de carbono, e adicionado a uma solução
em DMF de 6-acilato de sacarose para a cloração. A sucralose foi preparada
através da desesterificação do 6-éster de sucralose obtido usando metóxido
15 de sódio/metanol ou etóxido de sódio/etanol.