

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07H 1/06 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680031313.7

[43] 公开日 2008年8月27日

[11] 公开号 CN 101253187A

[22] 申请日 2006.8.29

[21] 申请号 200680031313.7

[30] 优先权

[32] 2005.8.30 [33] IN [31] 1045/MUM/2005

[86] 国际申请 PCT/IN2006/000326 2006.8.29

[87] 国际公布 WO2007/052302 英 2007.5.10

[85] 进入国家阶段日期 2008.2.27

[71] 申请人 法马德医疗保险私人有限公司

地址 印度马哈拉施特拉邦

[72] 发明人 拉克什·拉南 森迪普·奥萝拉

[74] 专利代理机构 北京律诚同业知识产权代理有限公司

代理人 徐金国 梁 挥

权利要求书1页 说明书6页

[54] 发明名称

含有蔗糖酯的反应物中吡啶及其类似物的除去方法

[57] 摘要

本发明描述了一种在生产4, 1', 6'三氯半乳糖的方法中从组合物或过程流中除去吡啶或其类似物的方法, 包括使吡啶与酸反应, 所使用的所述酸优选地是气体形式, 在高级醇溶剂或非极性溶剂中实现所述吡啶盐的完全沉淀, 过滤掉所述吡啶盐沉淀物, 以完成从反应体系中除去吡啶, 并可选择地通过用所述盐与碱反应而再生并且回收吡啶。

1、一种从来自生产 4,1',6'三氯半乳糖的前体的方法中的组合物或过程中除去吡啶或吡啶类似物的方法，包括下述步骤：

- a、通过使吡啶与酸反应，使来自反应混合物的过程流中的吡啶反应，
- b、完成吡啶盐在高级醇溶剂和非极性溶剂中的完全沉淀，
- c、将所述吡啶盐的沉淀过滤掉，以完成反应体系中吡啶的除去，和
- d、通过使所述盐与碱反应而可选择地重新生成并回收吡啶。

2、权利要求 1 所述的方法，其特征在于，在用酸处理之前，将来自过程流的大部分吡啶或吡啶类似物蒸馏，优选地在减压下进行。

3、权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于，包括：

a、使用盐酸作为优选的酸，用于与在所述过程流中含有的吡啶或吡啶类似物反应，

b、其进一步优选地是干燥气体形式，

c、优选地被吹入到反应物中，直到 pH 达到 2.5~3.0，导致生成由固体沉淀所指示的吡啶盐酸盐，

d、将混合物保持在-10°C 5~6 小时，和

e、然后通过过滤器过滤，优选吸滤器。

4、权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于，包括使蔗糖与三苯甲基试剂反应，并用乙酰化试剂将三苯甲基反应产物乙酰化，以获得 6,1',6'-三-O-三苯甲基蔗糖戊-乙酸酯。

5、权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于，用于制备蔗糖-6-乙酸酯，其包括使用吡啶作为反应介质，对蔗糖烷基 4,6-原酸酯进行微酸性条件下的水解，以生成蔗糖的 4- 和 6-单酯的混合物，然后用碱处理该酯混合物以将蔗糖 4-酯转变成蔗糖 6-酯。

6、权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于，用于制备蔗糖-6-乙酸酯，其包括下述步骤：在酸性催化剂存在下，使惰性有机溶剂中的蔗糖与三烷基原酸酯或烯酮缩醛反应以生成蔗糖烷基 4,6-原酸酯，其进一步被用作制备蔗糖-6-乙酸酯的原料。

7、权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于，吡啶被用作生产 TGS 的提取步骤中的溶剂。

含有蔗糖酯的反应物中吡啶及其类似物的除去方法

技术领域

本发明涉及生产、分离和纯化蔗糖-6-酯的方法和新策略，其最终作为起始原料用于生产 1'-6'-二氯-1'-6'-二脱氧-β-呋喃果糖-4-氯-4-脱氧-吡喃半乳糖苷及其它氯化蔗糖化合物。

背景技术

由于需要与高选择性反应位点竞争，在蔗糖分子的低选择性反应位点进行氯化，因此氯化蔗糖的制备是一个复杂的过程。该目的通常是通过以下过程实现，该过程包括通过使用诸如烷基/芳基酞、酸氯化物、原酸酯等各种保护剂来本质上保护糖分子的吡喃糖环中的羟基基团，然后在所需位置（1'-6'和4）氯化该已被保护的蔗糖而得到产物的乙酰基衍生物，然后将其脱去乙酰基而得到目的产物 1'-6'-二氯-1'-6'-二脱氧-β-呋喃果糖-4-氯-4-脱氧-吡喃半乳糖苷，即 4,1',6'-三氯半乳糖（TGS）。然而，在这些方法中，在不需要的位置的取代不能被完全避免并且这些产物变得混杂为杂质。通过使用含有催化剂的可溶或者固定的锡进行区域选择性反应可以在目的位置处区域选择性取代。

通过在吡啶类似物、甲基吡啶等存在下，使蔗糖和乙酰化试剂在低温条件下反应，蔗糖-6-酯也可以作为主要产物被生产。然而，酯化反应以后，彻底除去吡啶以及这些化合物造成了主要的工艺约束。本发明涉及在该酯化反应后彻底除去吡啶类似物。在除去所述类似物后，蔗糖酯的进一步纯化变得更加容易。

因此，通过将溶解在吡啶类似物中的蔗糖直接乙酰化或苯甲酰化来生产蔗糖-6-酯。这一反应在低于-20°C~-40°C 下进行。在形成蔗糖-6-酯以后，含有所述酯的反应混合物被纯化并使用 Vilsmeier 试剂进行氯化反应。

因为存在吡啶或诸如甲基吡啶、吡咯烷等的芳香含氮基之类的化合物，所以从上述方法中纯化蔗糖-6-酯造成了主要的工艺约束。它们常规地通过蒸馏被除去。然而，吡啶及其类似物也是高沸点溶剂。它们需要在减压下被除去并

且它们几乎不能通过减压蒸馏从反应混合物中被彻底除去。另外，当该过程被扩大到工业规模时，在蒸馏过程中处理吡啶也是主要的瓶颈。允许人类暴露于吡啶或其类似物的最大标准非常严格。现有的国际标准所允许的容许日接触量（PDE）为低于 3 mg/天这一非常低的水平。更进一步，被允许的残留溶剂、吡啶及其类似物小于 200 ppm。因此，绝对需要有效除去吡啶或其类似物至比现有可能更好的程度。

现有技术

Mufti 等（1983）（美国专利 4,380,476）已报道了乙酰化的常规方法，其中蔗糖与吡啶以及乙酸酐在 $-20\sim-70^{\circ}\text{C}$ 的温度下反应。向仍旧含有吡啶的上述反应混合物中加入氯仿并将其在干燥的冰/丙酮浴中冷却到 -75°C 。首先加入氯仿以防止吡啶冷冻并且还减慢反应从而使得更好地控制反应。然后向冷却的反应混合物中滴加磺酰氯持续 1.5 小时。然后使得反应混合物回暖至室温并置于该温度 4 小时，这以后将其在 45°C 加热 12 小时，然后冷却至室温。在搅拌下，将该混合物缓慢倒入预冷却（大约 4°C ）的 10% 硫酸溶液（100ml）中。用氯仿提取该硫酸混合物两次并用水冲洗该氯仿提取物两次，用 pH 7 的饱和碳酸氢钠溶液冲洗，然后用水冲洗两次，并在无水硫酸钠上干燥。在饱和碳酸氢钠冲洗氯仿提取物时吡啶被除去。在水冲洗氯仿提取物时进一步地除去。

除了上述常规氯化方法，吡啶也可以被用于生产 TGS 的各种其它方法步骤中。

从而，通过蔗糖和三苯甲基氯在诸如吡啶的适宜溶剂中反应（美国专利 US 4783526），完成了蔗糖的三苯甲基化，以阻滞（block）这三个伯醇基。如果吡啶被用作溶剂，其通过在乙酰化以后将反应物倒入冰水中而被除去，并且该沉淀产物被过滤并干燥，重复该程序若干次以除去任何痕量的吡啶。吡啶也被用于 2,3,4,3',4'-五-O-乙酰基蔗糖的乙酰基迁移步骤中。从四氯棉籽糖中制备 TGS 的过程也包括使用吡啶作为溶剂。美国专利 US 4889928 描述了使用吡啶和含有 4~8 摩尔当量的水和 pH 大约为 5~6 的甲苯 p-磺酸或盐酸来提供使蔗糖烷基 4, 6-原酸酯进行微酸性条件下水解的条件。美国专利 US 4977254 描述了吡啶在蔗糖或部分被保护的蔗糖与亚磺酰氯的反应中的应用。美国专利 US 5449772 描述了在酸性催化剂存在下，使用吡啶作为惰性溶剂，用于使蔗糖溶液与选自由三烷基原酸酯和烯酮缩醛组成的组中的试剂反应，以生成蔗糖

烷基 4, 6-原酸酯, 美国专利 US 6998480 和 7049435 提及了使用吡啶作为可以被用于溶剂提取方法中的溶剂之一。

发明内容

本文所描述的发明涉及从反应混合物或过程流 (process stream) 中除去吡啶的方法, 其是通过使吡啶与酸反应, 从该反应混合物/过程流中除去水以保证完全沉淀吡啶盐, 过滤掉该沉淀以完成从反应体系中除去吡啶。如果需要大量除去吡啶, 优选通过减压蒸馏尽可能多地除去。如前所述, 反应混合物中残留的剩余吡啶通过与酸反应形成盐而被除去。

吡啶盐可以与碱反应, 以重新生成并且回收吡啶, 用于再利用。

具体实施方式

本发明优选的实施方式是在吡啶存在时, 从通过酯化剂酯化的蔗糖中除去吡啶或其类似物。

在吡啶、包括甲基吡啶等的吡啶类似物存在时, 在低温条件下通过使蔗糖和乙酰化试剂反应, 生产作为主要产物的蔗糖-6-酯, 这以后, 使用环己烷通过共沸蒸馏法彻底除去体系中的水, 并且通过蒸馏除去反应混合物中高达其起始体积的 50~60% 的吡啶。然后, 将等量醇溶剂, 例如异丙醇, t-丁醇等补充到反应混合物中。然后在 0~-10°C, 将干燥的氯化氢气体缓慢吹入反应混合物中几小时, 直到反应物的 pH 小于 3.0。吡啶或其类似物与干燥的 HCl 气体形成各自的盐酸盐, 其以固体形式从反应物中析出。当反应物中的吡啶被完全转变成吡啶盐酸盐时, 则在氮气下将该物质过滤以除去所述化合物。

溶解在适宜的醇溶剂中的含有蔗糖-6-酯的过滤物几乎不含吡啶或其类似物, 远低于残留吡啶及其类似物的最大许可水平 0.1%, 并且在随后的除去醇试剂以后可以进一步被进行纯化。

酯基团可以是乙酰基或者苯甲酰基。HCl 也可以被其它能够安全处理的酸所代替。另外, 概念“通过将吡啶转变成其盐酸盐形式而被除去”对任何其它生产 TGS 的方法也起作用, 其中吡啶被用于不同于促进乙酰化的目的。然而, 只在该物质被放入高级醇溶剂或非极性溶剂时, 才促进沉淀。这一除去吡啶的方法所用于的过程流也可以与不同于合成 TGS 或 TGS-前体的乙酰化的方法相

关，包括但不限于，蔗糖的三苯甲基化（美国专利 US 4783526），从四氯棉籽糖中制备 TGS 的方法，使蔗糖烷基 4,6-原酸酯进行微酸性条件下的水解（美国专利 US 4889928），将吡啶用于蔗糖或部分被保护的蔗糖与亚硫酰氯的反应（美国专利 US 4977254），在酸性催化剂存在时，将吡啶作用于使蔗糖溶液与选自由三烷基原酸酯和烯酮缩醛组成的组中的试剂反应的惰性溶剂之一，以生成蔗糖烷基 4,6-原酸酯（美国专利 US 5449772），将吡啶用作可以被用于溶剂提取方法的溶剂之一（美国专利 US 6998480 和 US 7049435），等等。

下述实施例仅仅是说明本发明的优选实施方式。它们绝不当被认为缩小本发明的范围，其是关于实际使用的化学品，实际使用的反应条件，等等。对本领域技术人员显而易见的本文所描述的实施方案的任何修改或改变或者在权利要求范围内的新的实施方式，被认为在本说明书的范围内。类似地，除非上下文不允许，所提及的任何单数还应当包括其复数形式。因此，“酸”包括使用可以被用于本文所指的目的的任何已知的酸。类似地，总称提及将包括该类的所有具体成员。因此“酯化”包括乙酰化，苯甲酰化等。“吡啶类似物”包括一种或多种吡啶以及吡啶的每种类似物，其包括 α -甲基吡啶，吡咯烷等。

另外，即使未明确提及，除非上下文不允许，提及“吡啶”也包括提及吡啶的类似物。

实施例 1、在异丙醇中沉淀吡啶盐酸盐

在 115°C 时，将 20 kg 蔗糖在回流下溶解于 200 L 吡啶中。完全溶解后，将该混合物冷却到室温并进一步被冷却到-30°C。滴加 9.0 L 乙酸酐以进行乙酰化。在持续搅拌下将温度保持在-30~-35°C。利用 TLC 监测蔗糖-6-乙酸酯的形成。

在 4~5 小时结束时，加入 2L 水终止反应。然后使用环己烷共沸地除去水。然后将反应物进行真空蒸馏，其中 112 L 的吡啶被回收。然后用 112L 异丙醇补充反应物并冷却到 -7°C。

干燥的 HCl 气体被吹入反应物中直到 pH 达到 2.5~3.0。吡啶盐酸盐的形成被固体沉淀所指示。该混合物被保持在-10°C 持续 5~6 小时然后通过吸滤器（nutsch filter）被过滤。

分析过滤物的吡啶含量并发现其小于 0.1%，这远比并非是本发明的方法可能除去的吡啶要少。

该异丙醇被蒸发掉并获得蔗糖-6-乙酸酯的浓稠物质。可以看出该浓稠物质包含未反应糖，其高达该物质的 2% 的最大水平，并且获得的 6-乙酰基蔗糖是 72%。

实施例 2、在 t-丁醇中沉淀甲基吡啶盐酸盐

在 100°C，将 500g 蔗糖溶解于 4 L 的 α -甲基吡啶中。完全溶解后，混合物被冷却到室温并进一步被冷却到 -34°C。将 360 g 的苯甲酸酐滴加溶解于 1.5 L 的 DMF 中以进行苯甲酰化。在持续搅拌下将温度保持在 -30~-35°C。利用 TLC 监测 6-O- 苯甲酰蔗糖的形成。

在 7~8 小时结束时，加入 50mL 水终止反应。然后使用环己烷共沸地除去水。然后将该反应物进行真空蒸馏，其中 1.8L 的 α -甲基吡啶被回收。然后用 1.8L t-丁醇补充该反应物并冷却到 -12°C。

干燥的 HCl 气体被吹入反应物中直到 pH 达到 2.5~3.0。 α -甲基吡啶盐酸盐的生成被固体沉淀所指示。该混合物被保持在 -10°C 持续 5~6 小时然后通过吸滤器被过滤。

分析过滤物的 α -甲基吡啶含量并发现其小于 0.05%。

该 t-丁醇被蒸发并获得蔗糖-6-苯甲酸酯的浓稠物质。可以看出该浓稠物质包含未反应的糖，其高达该物质的 2% 的最大水平。

实施例 3、从吡啶盐酸盐中回收吡啶

将实施例 1 (120 kg) 所形成的吡啶盐酸盐悬浮于 360 L 的 DM 水中并充分搅拌。加入氢氧化钠溶液并调节 pH 至 9.0。然后搅拌溶液 60 分钟。通过常规蒸馏体系分馏所形成的吡啶。从该批次输入物中回收的吡啶为 90%。

随后可以进行相同的方法以从 α -甲基吡啶盐酸盐中回收 α -甲基吡啶。

实施例 4、蔗糖-6-乙酸酯的氯化

在室温下，向 60 kg 的 DMF 中加入 31.5 kg 的 PCl_5 使得形成 Vilsmeier 试剂。原位生成的 POCl_3 与所存在的过量 DMF 反应并生成第二 Vilsmeier。两种 Vilsmeier 被充分混合并冷却到 0°C。

10 kg 的蔗糖-6-乙酸酯等价物被溶解于 30 L 的 DMF 中并在搅拌下滴加到反应物中。在完全加入 6-乙酰基蔗糖溶液后，搅拌反应物 30 分钟并使其达到环境温度，然后进一步搅拌 60 分钟。

然后将该反应物加热到 85°C 并保持 60 分钟。然后将该反应物加热到

100°C 并保持 6 小时。然后进一步加热到 115°C 并保持 2 小时。

然后使用氢氧化钙浆水中和该氯化反应物并且调节 pH 到 7.0。利用 HPLC 分析 TGS 的形成，并且所获得的总产率是 40%。

实施例 5、 从三苯甲基氯化反应中除去吡啶

在 70°C，将 10 kg 蔗糖溶解于 60 L 吡啶中。将 27.0 kg 的三苯甲基氯化物加入到反应烧瓶中并加热到 65°C 并保持 16 小时。然后将该反应物冷却到 25~30°C。加入 6.0 kg 的乙酸酐并搅拌 13~14 小时进行乙酰化。在 55°C 通过真空蒸馏除去 32 L 的吡啶。

向反应物中加入 3 倍体积的 t-丁醇，并且将 HCl 气体吹入，以便吡啶转变成其盐酸盐。沉淀开始缓慢形成，并且持续搅拌反应物 5 小时。然后通过吸滤器过滤沉淀物，并且在 55~60°C 对沉淀物进行真空蒸馏。然后随着过滤物中的 t-丁醇浓度减少，固体被沉淀，并且该固体被进行进一步加工以生产 TGS。