



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) Nr. 167034

(51) Int. Cl.³ C 07 H 5/02

(83)

(21) Patentsøknad nr. **864191**
(22) Inngivelsesdag 20.10.86
(24) Løpedag 20.10.86
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver **MCNEILAB INC.**,
Spring House, PA 19477,
US

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreforingsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 22.04.87
(44) Utlegningsdag 17.06.91
(72) Oppfinner **ELEANOR A. O'BRIEN**, Malahide,
Co. Dublin, **THOMAS O'CONNOR**,
Swords, Co. Dublin, **MATHEW R.J.**
TUIE, Foxrock, Dublin, Irland,
LEROY HIGH, Cranbury, NJ, US

(74) Fullmektig Siv. ing. Jan E. Helgerud,
Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 21.10.85, GB, nr 8525954.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **Fremgangsmåte for fremstilling av 1,6-diklor-1,6-dideokxy-B-D-fruktofuranosyl-4-kloro-4-dioksy- α -galactopyranosid**

(57) Sammendrag

Klorering av karbohydrater og alkoholer under anvendelse av et kloreringsmiddel valgt blant trifenyfosfin oksyd/tionyl klorid, tifenylfosfin oksyd/fosgen, trifenyfosfin sulfid/tionyl klorid og trifenyfosfin sulfid/fosgen.

(56) Anførte publikasjoner Europeisk (EP) patentsøknad, publ.nr. 95637,
USA (US) patent nr. 4362869.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av 1,6-dikloro-1,6-dideoksy- β -D-fruktofuranosyl-4-kloro-4-deoksy- α -galaktopyranosid. Denne forbindelse er et potent søtningsmiddel med en søthetsgrad som er flere hundre ganger den til sukrose. Anvendelsen som søtningsmiddel og i søtningspreparater er beskrevet i US-PS 4 435 440.

Fremstillingen av 1,6-diklor-1,6-dideoksy- β -D-fruktofuranosyl-4-klor-4-deoksy- α -galaktopyranosid eller som det enkelte ganger kalles i litteraturen, 4,1',6'-trikloro-4,1',6'-trideoksygalaktosucrose (heretter kalt "sukralose") medfører substituering av kloratomene i sukrosemolekylet i en av de fem sekundære hydroksylposisjoner og i to primære hydroksylposisjoner. Dette spesielle valg av posisjoner betyr vanligvis at en hvilken som helst syntetisk rute må involvere fremstilling av et mellomliggende sucrosederivat med de nødvendige posisjoner tilgjengelige for klorering mens andre posisjoner er blokkert. Spesielt må den reaktive 6-posisjon ikke være klorert mens 4-posisjonen må gjøres tilgjengelig for klorering.

En rute som er vist i litteraturen (Fairclough et al, "Carbohydrate Research"40 (1975) 285-298) involverer dannelse av 6,1'-tritritylderivatet av sukrose, peracetylering av molekylet og så detritylering med migrering av 4-acetylresten til 6-posisjon for derved å gi 2,3,6,3',4'-penta-O-acetylsucrose som har de korrekte hydroksygrupper i ikke-beskyttet tilstand. Etterfølgende omsetning med et overskudd av sulfuryl klorid som kloreringsmiddel gir 4,1',6'-triklorgalactosucrosepentaacetatet som i sin tur gir sukralose ved eliminering av acetylgruppene. Kloreringen skjer med inversjon av konfigurasjonen i 4-posisjon. 1'- og 6'-posisjonene roterer fritt men 4-posisjonen kan ikke og glukoseringen er således invertert i 4-posisjon, noe som gir et galaktosederivat slik at produktet er en galaktosukrose. Reaksjonssekvensen involverer samtidig detritylering og acetylskift og inneholder totalt et relativt høyt antall

167034

2

trinn, og den opprinnelige trityleringsreaksjon er uønsket ut fra et økonomisk synspunkt.

5 En annen rute er angitt i US-PS 4 380 476 og omfatter trinnene: a) å omsette sukrose med et acyleringsmiddel under betingelser som gir en blanding av acylerte sukrosederivater inneholdende en hovedandel 6-monoacylerte materiale; b) eventuelt å separere det 6-monoacylerte sukrosederivat fra andre acylerte derivater før trinn c) ; c) å omsette det
10 monoacylerte sukrosederivat med et Vilsmeier-kloreringsmiddel istand til å klorere i posisjonene 1', 4 og 6' i et sukrose 6-acylat; og d) deacylering og separering (i en hvilken som helst rekkefølge) av det dannede sukralosemateriale.

15 En ytterligere prosess for fremstilling av sukralose er angitt i US-PS 4 362 869. Denne prosess omdanner sukrose via et antall trinn til sukralose. Prosessen beskriver de sekvensielle trinn (1) tritylering av sukrose for å blokkere
20 de tre primære alkoholgrupper; (2) acetylering av de fem sekundære alkoholgrupper som acetater; (3) detritylering av de tre primære alkoholgrupper for å deblokkere dem; (4) acetylmigrering fra 4-posisjon til 6-posisjon; (5) klorering av de ønskede alkoholgrupper i posisjonene 4,1',6'; og (6)
25 deblokkering av de gjenværende fem alkoholgrupper ved deacetylering for derved å gi sukralose.

Et antall kloreringsmidler er beskrevet i US-PS 4 362 869 inkludert et kloreringsmiddel bestående av triarylfosfin/-
30 karbontetraklorid, N,N-dialkyl (klormetan-iminium) klorider og diklorfosforaner såvel som andre tidligere kjente kloreringsmidler.

35 Mens de generelt er tilfredsstillende i denne teknikk oppviser kloreringsmidlene som er beskrevet i de ovenfor angitte teknikker visse mangler. I enkelte tilfeller kan utbyttene være feilaktige på grunn av dekomponering og

forkulling av de oppstående produkter. Enkelte av reaksjonene er ikke effektive når det gjelder ufullstendig klorerte materialer og når pyridin er involvert som et oppløsningsmiddel er reaksjonene kostbare på grunn av pyridinets omkostninger. Vanskeligheten ved å gjenvinne pyridin og klorering av biprodukter som dannes reduserer gjenvinningseffektiviteten.

Gjenstand for oppfinnelsen er å tilveiebringe en forbedret prosess for fremstilling av sukralose.

Ytterligere en gjenstand for oppfinnelsen er å tilveiebringe en forbedret fremgangsmåte for fremstilling av sukralose der kloreringsmidlet er effektivt og eliminerer bruken av pyridin som oppløsningsmiddel.

Disse og andre gjenstander for oppfinnelsen vil være åpenbare for fagmannen ut fra den følgende ledsagende beskrivelse.

I henhold til dette angår foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av 1,6-dikloro-1,6-dideoxy- β -D-fruktofuranosyl-4-kloro-4-dioksy- α -galactopyranosid omfattende:

- a) å omsette sukrose med et trityleringsmiddel;
 - b) acetylering av det tritylerte produkt med et acetyleringsmiddel for å oppnå 6,1',6'-tri-O-tritylsukrose penta-acetat;
 - c) detritylering av 6,1',6'-tri-O-tritylsukrose penta-acetat for å oppnå 2,3,4,3',4'-penta-O-acetylsukrose;
 - d) isomerisering av 2,3,4,3',4'-penta-O-acetylsukrose for å oppnå 2,3,6,3',4'-penta-O-acetylsukrose;
 - e) klorering av 2,3,6,3',4'-penta-O-acetylsukrose for derved å oppnå 4,1',6'-triklor-4,1',6'-trideoxy-galaktosukrosepentaacetat; og
 - f) deacetylering av deklorert produkt,
- og fremgangsmåten karakteriseres ved at det ved kloreringen i trinn f) benyttes et kloreringsmiddel valgt blant trifenyl-

167034

4

fosfinoksyd/tionylklorid, trifenylfosfinoksyd/fosgen, trifenylfosfinsulfid/tionylklorid og trifenylfosfinsulfid/-fosgen i nærvær av et aromatisk hydrokarbonopløsningsmiddel ved en temperatur opp til 120°C.

5

Det er nå således funnet at de ønskede resultater ifølge oppfinnelsen kan oppnås ved å benytte et kloreringsmiddel som omfatter trifenyl fosfinoksyd og tionylklorid i et egnet oppløsningsmiddel under spesifikke reaksjonsbetingelser.

10

DE-PS 1 192 205 beskriver en fremgangsmåte for fremstilling av triaryldihalogenider. Denne prosess involverer omsetning av triaryloksyder med uorganiske syrehalogenider generelt og et triarylfosfinoksyd, triarylarsinoksyd eller triarylstibinoksyd med et klorid eller bromid av karbonsyre eller svovelsyre spesielt og tionylklorid er nevnt i Eks. 4. Det hevdes at trifenylfosfindiklorider fremstilles og at den totale reaksjon tillater enkel gjenvinning av triarylfosfiner fra triarylfosfinoksyder ved reduksjon av dikloridene med natrium.

20

US-PS 3 715 407 beskriver en fremgangsmåte for klorering av ketoner ved omsetning av fosgen med fosfinoksyder for å oppnå diklorfosforoner som så kan benyttes for å omdanne ketoniske acetylgrupper til de tilsvarende klorerte forbindelser. Det er intet forslag om å anvende denne reagens for klorering av karbohydrater eller alkoholer.

25

Som angitt ovenfor er det nu funnet at et kloreringsmiddel omfattende trifenylfosfinoksyd og tionylklorid virker ekstremt godt.

30

Bruken av dette kloreringsmiddel gir visse fordeler i forhold til kloreringsmidler ifølge den kjente teknikk slik som mindre urenheter og bireaksjoner, lett gjenvinnbarhet av trifenylfosfinoksydet, lett klorering og lignende.

35

I fremgangsmåten for fremstilling av sukralose gir bruken av tionylklorid/trifenylfosfinoksydreagensen total klorering av alle tre frie hydroksylgrupper i 2,3,6,,3',4'-penta-0-acetylsukrose i høyt utbytte uten den forstyrrende eller
5 utilsiktede biproduktdannelse som vanligvis forbindes med kraftige kloreringsreagenser som virker på karbohydrater. Trifenylfosfinoksyd er en katalysator og kan lett gjenvinnes for ny bruk.

10 Reaksjonsoppløsningsmidlet bør være inert overfor klorering og med tilstrekkelig høyt kokepunkt til å gi total klorering i løpet av rimelig tid. Forlenget oppvarming vil gi en viss nedbrytning. Oppløsningsmidler som er egnet er spesielt
15 aromatiske hydrokarboner som toluenoksylen, høyerekokende klorerte hydrokarboner som dikloretan og pyridin. Temperaturer på over 95°C er generelt nødvendig for å oppnå totalklorering av den ikke-reaktive 1'-posisjon men reaksjonen skjer ved lang oppvarming i laverekokende oppløsningsmidler som dikloretan. Toluen er et utmerket egnet opp-
20 løsningsmiddel for reaksjonen og med korrekt tilbakeløps-temperatur og er et dårlig oppløsningsmiddel både for trifenylfosfinoksyd og 4,1',6'-trikloro-4,1',6'-trideoksygalactosukrose pentaacetat (TOSPA). Produkt og katalysator isoleres lett ved krystallisering.

25 Reaksjonen kan lett overvåkes ved tynnsjiktskromatografi og reaksjonstider på 1-3 timer under tilbakeløp i toluen er egnet, fortrinnsvis ved bruk av ca. 2 ekvivalenter trifenylfosfinoksyd og ca. 5 ekvivalenter tionylklorid i toluen.
30 Tilbakeløp er ønskelig for å fjerne gassformige biprodukter selv om reaksjonen gjennomføres i xylen ved 120°C. Temperaturer over 120°C er uønsket da termisk i motsetning til kjemisk forkulling kan inntre.

35 Klorering av 2,3,6,3',4'-penta-0-acetylsukrose skjer også ved bruk av tionylklorid og poly(difenylfosfinoksid)styrenkuler. Disse er lett filtrerbare fra reaksjonsmediet og

167034

6

understøtter gjenvinning av katalysatoren. Reaksjonen er ikke så effektiv som oppløsningsreaksjonen.

5 Bruken av den analoge trifenyfosfinsulfid/tionylklorid-kombinasjon er også funnet tilfredsstillende for å oppnå total klorering av 6-PAS. Fordi imidlertid trifenyfosfinsulfid forbrukes ved reaksjonen kan forbindelsen ikke resirkuleres direkte. Det skal også påpekes at fosgen kan benyttes istedet for tionylklorid.

10 Som nevnt ovenfor involverer det første trinn i prosessen tritylering av sukrose for å blokkere de tre primære alkoholgrupper. Dette kan gjennomføres ved å omsette sukrose med tritylklorid i et egnet oppløsningsmiddel som pyridin.
15 Det er også bemerket at økede utbytter ved lavere omkostninger kan oppnås når oppløsningsmidlet endres fra pyridin til dimetylformamid ved bruk av en tertiær aminosyreoppfanger som N-metylmorfolin.

20 Etter ferdig reaksjon og blokkering av de tre primære alkoholgrupper blir det tritylerte reaksjonsprodukt underkastet peracetylering in situ med eddiksyreanhydrid. Hvis pyridin benyttes som oppløsningsmiddel kan reaksjonsblandingen etter acetylering helles i isvann og det precipiterte
25 produkt filtreres og tørkes. Prosedyren gjentas et antall ganger for å fjerne spor av pyridin og en krystallisering gir 6,1', 6'-tri-O-trityl-sukrosepentaacetat. Andre egnede krystalliseringsmetoder kan også benyttes.

30 Hvis dimetylformamid benyttes som oppløsningsmiddel under trityleringen kan N-metylmorfolinhydroklorid nøytraliseres in situ ved tilsetning av natriumhydrogen karbonat og oppløsningen konsentreres for å fjerne N-metylmorfolin og en stor andel dimetylformamid. Eddiksyreanhydrid og en egnet
35 katalysator som natriumacetat blir så tilsatt til resten. Etter omsetning ved 115°C i to timer blir 6,1',6,'-tri-O-trityl-sukrosepentaacetat krystallisert fra metanol.

Alternativt kan trityleringen gjennomføres ved tilsetning av tritylklorid i toluenopløsning til sukrose i dimetylformamid/N-metylmorfolin. Vann-vannoppløselig materiale ekstraheres med vandig vasking og tritritylsukrose acetyleres med eddiksyreanhydrid i toluenopløsning.

Detrityleringstrinnet kan gjennomføres ved å oppløse 6,1',6'-tri-O-tritylsukrosepentaacetat i diklormetan og eddiksyre, avkjøling av oppløsningen til 0°C og tilsetning av konsentrert saltsyre. Etter omrøring i to timer nøytraliseres oppløsningen. Etter ytterligere omrøring og konsentrering blir metanol tilsatt, noe som resulterer i precipitering av trifenylmetanol. Oppløsningen konsentreres så og eter tilsettes hvoretter 2,3,4,3',-4'-penta-O-acetylsukrose krystalliserer ut ved romtemperatur.

Andre metoder for detritylering av 6,1',6'-tri-O-tritylsukrosepentaacetat (TRISPA) kan også benyttes. For eksempel kan hydrogenklorid omsettes med det tritylerte pentaacetat i toluenopløsning ved ca. 0°C med 2,3,4,3',4'-penta-O-acetylsukrose isolert ved filtrering, og tritylkloridet kan gjenvinnes ved konsentrering av moderluten. Detrityleringen kan også gjennomføres i en metylenkloridopløsning ved bruk av hydrogenklorid som katalysator i metanol med maursyre/metylenklorid/vann, eller ved å benytte Lewis-syre-katalysatorer.

Acetylmigreringen kan oppnås ved å behandle 2,3,4,3',4'-penta-O-acetylsukrose i et inert oppløsningsmiddel med en svak syre med forhøyet temperatur som i US-PS 4 362 869. Reaksjonen gjennomføres helst i et ketonisk oppløsningsmiddel som koker over 100°C, for eksempel metylisobutyl keton, ved å benytte en 1 til 6% oppløsning av karboksylsyrekatalysatoren og fortrinnsvis eddiksyre. Produktet isoleres ved krystallisering fra den avkjølte oppløsning ved tilsetning av et egnet oppløsningsmiddel som heptan eller andre hydrokarbonopløsningsmidler, filtrering og tørking.

167034

8

Under visse betingelser kan acetyleringen skje til heksa- eller høyere acetater som er meget uønskede. For å overvinne dette problem ble basiske katalysatorer undersøkt. Den kjente teknikk viste at fortynnede vandige oppløsningsmidler av baser er egnet for å gjennomføre acetylmigreringer. Selv om migreringen skjer fra 4- til 6 posisjon i glukose med 0,001 N natriumhydroksyd, er utbyttet meget lavt på grunn av samtidig deacetylering. Når 2 - 5%-ige oppløsninger av den meget svake base pyridin eller substituerte pyridiner, for eksempel 2,4- og 2,6-lutidiner eller 2,4,6-trimetylpyridin (collidin) ble benyttet i vann, ble det oppnådd rimelige utbytter av 2,3,6,3',4'-penta-O-acetylsukrose. Imidlertid skjedde også deacetylering og ytterligere migrering til 3,4,6,3',4'-penta-O-acetyl.

En alternativ måte for å oppnå acetylmigrering er beskrevet i NO-søknad 864190 som benytter en svak basisk katalysator i et ikke-vandig oppløsningsmiddel. Det er funnet at svake baser som alifatiske aminer er ønskelige men at pyridin og tilsvarende forbindelser ikke er det, idet de er for svakt basisk. Basen bør være kinetisk aktiv men sterisk hindret for å inhibere deacetyleringen og minimalisere bireaksjoner.

Spesifikke basiske katalysatorer som er funnet brukbare er (i reaktivitetsrekkefølge) 2-propylamin, tert-butylamin, n-butylamin, pyrrolidin, piperdin, dietylamin, di-isopropylamin, morfolin, trietylamin og lignende. Reaksjonstemperaturen bør være fra 30 til 60°C og fortrinnsvis ca. 50°C. Hvis temperaturen heves over 60°C øker risikoen for bireaksjoner mens reaksjonen ved temperaturer under ca. 30°C har en tendens til å bli langsom, og på grunn av uopløseligheten til 2,3,4,3',4'-penta-O-acetyl sukrose ikke går til ende. Acetylmigreringsreaksjonen er reversibel og likevekten begunstiger det migrerte produkt, 2,3,6,3',4'-penta-O-acetyl sukrose, i forholdet ca. 4:1. Hvis imidlertid produktet kun er partielt oppløselig, krystalliserer det ut av reaksjonsblandingen og driver reaksjonen til ende. Således kan valget

av oppløsningsmiddel materielt påvirke reaksjonseffektiviteten.

5 Migreringen skjer i et hvilket som helst inert oppløsningsmiddel hvori 2,3,4,3',4'-penta-0-acetylsukrose er lite oppløselig, bortsett fra alkoholer eller primære og sekundære aminer der det foreligger et potensiale for basekatalysert deacetyleringsreaksjon. - Migreringen skjer i de følgende representative oppløsningsmidler: toluen, tetrahydrofuran, 10 metylenklorid, etylacetat, aceton, acetonitril, pyridin (med en sterkere basekatalysator som tert-butylamin). De beste oppløsningsmidler er de hvori produktet er delvis oppløselig, krystalliserer ut tidlig og bringer reaksjonen til ende. Toluen, etylacetat og metylisobutylketon er eksempler på 15 denne klasse. Høye aminkonsentrasjoner inhiberer krystallisering og av denne grunn bør katalysatorkonsentrasjonen ligge innen området 2-6%. Under disse betingelser kan gode utbytter av 2,3,6,3',4'-penta-0-acetylsukrose oppnås.

20 Kloreringen resulterer i dannelselse av 4,1',6'-trikloro-4,1',6'-trideoksygalactosukrosepentaacetat. Deacetyleringen kan oppnås med metanol og natriummetoksyd for derved å gi den ønskede sukralose.

25 Selv om den gitte beskrivelse er begrenset til en fremgangsmåte for fremstilling av sukralose generelt og spesifikke kloreringsmidler for bruk i denne prosess, skal oppfinnelsen betraktes mere generelt. De spesifikke 30 kloreringsmidler som er beskrevet kan benyttes for å klorere andre forbindelser enn 2,3,6,3',4'-penta-0-acetylsukrose (6-PAS). For eksempel kan kloreringsmidlene benyttes for å klorere andre karbohydrater og alkoholer som mannitol, raffinose, etylen glycol, 2-butanol, 1-adamantan metanol, 2-adamantanol, 1-adamantanol, sukrose, sukrose-6-acetat, 35 sorbitol, substituerte sorbitoler og lignende.

167034

10

Spesielle utførelsesformer av oppfinnelsen skal illustreres ved de følgende representative eksempler.

Eksempel 1.

5 Tritylering og acetylering.

Sukrose (50 g, 0,14 mol) blandes med N-metylmorfolin (60 g, 0,59 mol) i dimetylformamid (100 ml) ved 50°C. Tritylklorid (141,8 g tilsvarende 0,49 mol med renhet 97%) tilsettes i tre andeler i løpet av 2,5 timer og oppvarmingen fortsettes i 3,5 timer. Natriumhydrogenkarbonat (42,7 g, 0,5 mol) tilsettes og oppvarmingen til 50°C fortsetter i 1 time. Alle oppløsninger fjernes under vakuum og resten oppløses i eddiksyreanhydrid (96,6 ml, 1,02 mol). Kalsiumacetat (15,6 g, 0,15 mol) tilsettes og oppvarming til 115°C fortsetter i 3 timer. Etter avkjøling tilsettes 400 ml metanol og etter ferdig krystallisering oppnås 183,2 g av et faststoff inneholdende 6,1,6'-tri-0-tritylsukrosepentaacetat (TRISPA) (124,6 g, 68,6% utbytte).

20

Eksempel II.

Tritylering og acetylering.

Sukrose (40 g, 0,11 mol) blandes med N-metylmorfolin (50 g, 0,49 mol) i dimetylformamid (120 ml) ved 50°C. Tritylklorid (95 g tilsvarende 0,33 mol, renhet 97%), oppløst i 60 ml toluen av 60°C, tilsettes i tre porsjoner i løpet av samme antall timer. Oppvarmingen fortsettes i tre ytterligere timer hvoretter 140 ml toluen tilsettes. Blandingen ekstraheres med 50 ml saltoppløsning av 60°C (for å forhindre emulsjonsdannelse). Ved totalfjerning av N-metylmorfolin hydrokloridet og dimetylformamidet blir toluen/oppløsningen av 6,1',6'-tri-0-tritylsukrose tørket ved azeotrop å destillere av vannet. Acetylering med eddiksyreanhydrid (75 ml, 0,8 mol) og 5 ml pyridin ved 90°C i tre timer følges av avkjøling og krystallisering med 420 ml metanol, noe som gir

35

112,7 g faststoff. TRISPA-innholdet var 91,4% eller 103 g, noe som antyder et utbytte på 68,9%.

Eksempel III.

5 Detritylering.

200 g TRISPA oppløses i 800 ml toluen og oppløsningen avkjøles til 0°C. 17,1 g hydrogenklorid gass føres inn i den avkjølte omrørte oppløsning i løpet av 4,5 timer hvoretter oppslemmingen av precipitert 4 -PAS omrøres i 15 min. Systemet spyles med nitrogen under vakuum i 1 time for å fjerne gjenværende hydrogenklorid. Den resulterende blanding filtreres og vaskes med 65 ml toluen, granuleres og oppslemmes igjen i 120 ml toluen inneholdende 1% trietylamin i 10 min. Blandingen filtreres igjen, vaskes med 65 ml toluen og tørkes hvorved man oppnår 87 g (80%, korrigert for analyse) 2,3,4,-3',4'-penta-O-acetylsukrose (4-PAS).

Eksempel IV.

20 Detritylering.

50 g TRISPA oppløses i 150 ml metylenklorid. 15 ml metanol inneholdende 0,5 M eller 0,2 ekvivalenter hydrogenklorid, tilsettes og oppløsningen omrøres ved romtemperatur i 4 1/2 time. Hydrogenkloridet nøytraliseres med 1 ml tertbutylamin. Metylenkloridet og metanolen fordampes ved romtemperatur under vakuum og etterlater et faststoff. Dette oppslemmes i 120 ml metanol i 30 min., 6 ml vann tilsettes og omrøringen fortsettes i 10 min. Trifenylmetanol filtreres (28,4 g) og vaskes med en oppløsning av 2 ml vann i 48 ml metanol. Filtratet reduseres til en olje under redusert trykk og 100 ml etylacetat tilsettes for azeotrop å drive av det gjenværende vann. Oljen tørkes over natt ved 40°C og man oppnår 26,4 g tilsvarende 58,2% produkt.

167034

12

Eksempel V.

Acetyl migrering.

5 50 g 4-PAS oppløses i 100 ml vann under oppvarmng til 60°C.
Den varme oppløsning filtreres og avkjøles til omgivelses-
temperatur. Pyridinbasen (collidin 2,4,6-trimetyl pyridin
(2,5 ml)) tilsettes og den resulterende oppløsning omrøres
ved omgivelsestemperatur i 2,5 timer. Oppløsningen surgjøres
med 2,5 ml konsentrert saltsyre og ekstraheres med 2 x 125 ml
10 metylenklorid. De kombinerte ekstrakter forenes til 50 ml
og 50 ml heptan tilsettes og oppløsningen omrøres mens
krystalliseringen skjer. Det resulterende precipitat
forbindes ved tilsetning av 2 x 50 ml heptan i løpet av 20
min. og filtreres. Krystallene vaskes med 30 ml heptan og
15 tørkes i vakuum ved 45°C i 16 timer hvorved man oppnår
2,3,6,3',4' pentaacetylsukrose (6-PAS) i en mengde av 34 g
tilsvarende 58% korrigert for analyser.

Eksempel VI.

20 Acetyl migrering.

200 g 4-PAS blandes med 322 ml etylacetat, 28 ml heptan og 21
ml tert butylamin ved 50°C i 5 timer. 6-PAS observeres å
krystallisere under reaksjonen men fullstendig krystalli-
25 sering oppnås ved tilsetning av 124 ml heptan ved reaksjons-
temperaturen fulgt av avkjøling og omrøring i 3 timer. Etter
filtrering og vasking av kaken med 100 ml av en blanding
etylacetat:heptan tørkes den i en vakuumovn ved 40°C i 16
timer. 140,3 g hvitt faststoff inneholdende 58,4% 6-PAS
30 tilsvarende 119,8 g oppnås. Utbytte 85,4%.

Eksempel VII.

Acetyl migrering.

35 100 g 4-PAS oppvarmes til tilbakeløp i 500 ml metylisobutyl-
keton inneholdende 30 ml eddiksyre i 3 timer. Oppløsningen
avkjøles til omgivelsestemperatur, 500 ml heptan tilsettes og

den resulterende 6-PAs filtreres, vaskes med 100 ml heptan og tørkes. Utbyttet er 86 g, 85% korrigert for analyser.

Eksempel VIII.

5 Klorering.

Til en omrørt oppslemming av 50 g 6-PAS trifenyfosfinoksyd (TPPO) (50,3 g) i toluen (150 ml) ved omgivelsestemperatur tilsettes 32,8 ml tionyl klorid. Den resulterende oppløsning
10 kokes under tilbakeløp i 2,5 timer. Etter avkjøling til 40°C tilsettes 200 ml vann og blandingen omrøres heftig ved 0°C i 1 time. Filtrering og vasking med 75 ml toluen:vann i forholdet 1:2 ga urent 4,1',6'-triklor-4,1',6'-trideoksygalactosukrosepentaacetat (TOSPA) som omkrystalliseres fra
15 200 ml varm metanol ved omrøring ved -20°C i 1 time. Filtreringen gir omkrystallisert TOSPA i en mengde av 40 g tilsvarende 75% utbytte, korrigert for analyse.

Eksempel IX.

20 Klorering.

Til en oppslemming av 2,3,6,3',4'-penta-0-acetylsukrose (6-PAS) (59 g, 90,4 mmol) og trifenyfosfinoxid (125,8 g, 454 mmol) i 1,2-dikloretan ble det satt tionylklorid (32,8 ml, 452 mmol) ved omgivelsestemperatur og blandingen oppvarmet
25 til tilbakeløp i 3 timer. 20 g natriumbikarbonat i 220 ml vann ble tilsatt langsomt og tofaseblandingen omrørt i en halv time. Det organiske sjikt ble separert, fordampet til tørr tilstand under vakuum og det ble tilsatt 150 ml metylisobutylketon. Ved avkjøling til 0°C i 1 time skilte
30 det seg ut ca. 98 g trifenyfosfinoksyd som ble isolert ved filtrering og vasking av filterkaken med 50 ml metylisobutylketon. Moderluten ble fordampet til tørr tilstand under redusert trykk og resten omkrystallisert fra etanol hvorved
35 man oppnådde 4,1',6'-trikloro-4,1',6'-trideoksy-2,3,6,3',4'-penta-0-acetyl-galaktosukrose (97,1 g) noe forurenset med trifenyfosfinoksyd.

167034

14

Eksempel X.

Klorering.

5 Til en oppslemming av trifenyfosfinoksyd (45 g, 0,162 mol) i toluen ved 45°C ble det chargert fosgen (20 g, 0.202 mol). Til den resulterende blanding, omrørt i 30 min. og deretter avgasset med nitrogen, ble det tilsatt 6-PAS (20 g, 0,0362 mol) og hele blandingen kokt under tilbaketilbake ved 110 - 114°C i 3 timer. Etter avkjøling til 20°C ble det tilsatt 170 ml
10 vann. Etter ytterligere henstand ved 0°C i 1 time ble blandingen filtrert hvorved man oppnådde 64,7 g tørt råprodukt som ved omkrystallisering ved metanol ga 4,1', 6'-tri-klor-4,1',6'-trideoxy-2,3,6,3',4'-penta-O-acetyl-galaktosukrose (8,9 g).

15 Eksempel XI.

Klorering.

20 Til en oppslemming av 6-PAs (50 g) og trifenyfosfinsulfid (53,3 g) i xylen (150 ml) ble det tilsatt tionylklorid (32,8 ml) og blandingen ble oppvarmet til 115°C i 4 1/2 time. 300 ml vann ble tilsatt og tofaseblanding ble heftig omrørt ved 0°C i 1 time. Urent TOSPA ble isolert ved filtrering og omkrystallisert fra varm metanol hvorved man oppnådde 31,8
25 g, 66% korrigert for analyser.

Eksempel XII.

De-acetylering.

30 50 g TOSPA omrøres ved omgivelsestemperatur med 0,5 g natrium metoksyd i 125 ml metanol i 1 1/2 time under vakuum. TOSPA oppløses i løpet av 10 min. og oppløsningen nøytraliseres ved omrøring ved "Amberlite" IRC 50 (H⁺) harpiks i en mengde av 7,5 g. Harpiksen fjernes ved filtrering og vaskes med 25 ml
35 metanol. Filtratet og vaskevasken omrøres så med 2 g avfarvinskull og 2 g celitt i 15 min. Oppløsningen klar- gjøres ved filtrering og konsentreres til et skum under

167034

15

vakuum. Sukralosen krystalliseres fra 100 ml etylacetat, filtreres, vaskes med 25 ml etylacetat og tørkes i vakuum ved 40°C i 12 timer. Utbyttet er 26 g tilsvarende 92%, korrigeret for analyse.

5

10

15

20

25

30

35

167034

16

P a t e n t k r a v .

1.

5 Fremgangsmåte for fremstilling av 1,6-dikloro-1,6-dideokso- β -D-fruktofuranosyl-4-kloro-4-diokso- α -galactopyranosid omfattende:

a) å omsette sukrose med et trityleringsmiddel;

10 b) acetylering av det tritylerte produkt med et acetyleringsmiddel for å oppnå 6,1',6'-tri-O-tritylsukrose penta-acetat;

c) detritylering av 6,1',6'-tri-O-tritylsukrose penta-acetat for å oppnå 2,3,4,3',4'-penta-O-acetylsukrose;

d) isomerisering av 2,3,4,3',4'-penta-O-acetylsukrose for å oppnå 2,3,6,3',4'-penta-O-acetylsukrose;

15 e) klorering av 2,3,6,3',4'-penta-O-acetylsukrose for derved å oppnå 4,1',6'-triklor-4,1',6'-trideokso-galaktosukrosepentaacetat; og

f) deacetylering av deklorert produkt,

20 k a r a k t e r i s e r t v e d at det ved kloreringen i trinn f) benyttes et kloreringsmiddel valgt blant trifenyfosfinoksyd/tionylklorid, trifenyfosfinoksyd/fosgen, trifenyfosfinsulfid/tionylklorid og trifenyfosfinsulfid/fosgen i nærvar av et aromatisk hydrokarbonopløsningsmiddel ved en temperatur opp til 120°C.

2.

30 Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at man som kloreringsmiddel benytter trifenyfosfinoksyd/tionylklorid.

3.

35 Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at man som trityleringsmiddel i trinn (e) anvender tritylklorid.

4.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at man som acetyleringsmiddel i trinn (b) anvender
5 eddiksyreanhydrid.

5.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at det aromatiske hydrokarbon velges blant toluen og
10 xylen.

6.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at man som aromatisk hydrokarbon anvender toluen.

15

20

25

30

35