



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 58595

(13) C2

(51) 7 C07H5/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ 4,1',6'-ТРИХЛОР-4,1',6'-ТРИДЕЗОКСИГАЛАКТОЦУКРОЗИ

1

2

(21) 2000127166

(22) 04 01 1999

(24) 15 08 2003

(86) PCT/UY99/00001, 04 01 1999

(31) 19980472

(32) 15 05 1998

(33) UY

(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.

(72) Жбанков Ростислав Г., ВУ, Колосова Тамара Е., ВУ, Купріяненко Анатолій П., ВУ, Піліпенко Владімир В., ВУ, Приходченко Любов К., ВУ

(73) Жбанков Ростислав Г., ВУ, Колосова Тамара Е., ВУ, Купріяненко Анатолій П., ВУ, Піліпенко Владімир В., ВУ, Приходченко Любов К., ВУ

(56) GB 2 079 749 A, 27 01 1982

(57) 1 Спосіб отримання 4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридезоксигалактоцукрози виходячи із цукрози, яка включає вибіркоче ацетилювання цукрози в пиридині, хлорування в положеннях 4,1',6' отриманого 6-моноацетилюваного продукту, перацетилювання отриманого хлорпохідного в пиридині з наступною деетерифікацією і виділенням цільового продукту, який відрізняється тим, що з зони реакції вибіркового ацетилювання видаляють відгоном із виморожуванням надлишок пиридину і здійснюють його

повернення в технополний процес, наприклад у процес перацетилювання, а отриманий перацетилюванням повний ацетат 4,1',6'-трихлор-4,1',6'-дезоксигалактоцукрози виділяють шляхом осадження водою, деацетилювання розчином метоксиду натрію в спирті здійснюють при кімнатній температурі протягом не менше чотирьох годин при pH=8,8, потім нейтралізований, відфільтрований і знебарвлений розчин випарюють у вакуумі до сухого залишку

2 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що хлорування продукту вибіркового ацетилювання ведуть суспензією, яку отримують додаванням до диметилформаміду (ДМФА) п'ятихлористого фосфору при інтенсивному перемішуванні і при температурі нижче 20°C, шляхом додавання до неї розчину 6-моноацетату цукрози в ДМФА при температурі нижче 20°C із наступним нагріванням реакційної суміші до 108-110°C протягом не більше двох годин і витримувати при 108-110°C протягом не менше 1,5 години

3 Спосіб за п 2, який відрізняється тим, що процеси приготування суспензії і хлорування ведуть в одному реакційному об'ємі

Винахід стосується способу отримання 4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридезоксигалактоцукрози, яка може використовуватися в якості цукрового інгредієнта (підсолоджувана) підвищеної солодкості, зокрема, у харчовій і фармацевтичній промисловості

Підсолоджуючим агентом, який найбільш широко використовується, є природний вуглевод - цукроза

В результаті пошуку альтернативних підсолоджувачів, які при високому ступені солодкості мали би низьку калорійність, знижували ризик ожиріння, захворювання карієсом і використовувались при виробництві дієтичних продуктів, були знайдені як природні, так і синтетичні замінники цукру

Однак, такий синтетичний підсолоджувач як са-

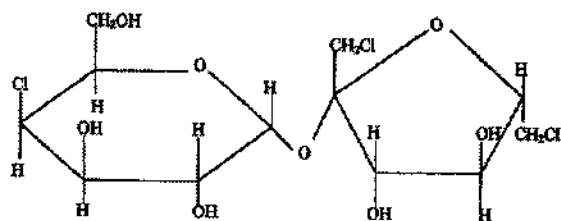
харин, який у 300 разів солодше цукру, лишає після себе пркий, металевий присмак. Цикломат у 30 разів перевищує солодкість цукру, але не одержав широкого поширення через виявлені побічні ефекти. Аспартам солодше цукру в 100-200 разів, але він не стабільний, дуже чутливий до нагрівання і не може використовуватися в продуктах, які підлягають тепловій обробці

У патенті Великобританії №1 543 167 були запропоновані в якості підсолоджуючих речовин для застосування в харчових і фармацевтичних продуктах хлорзамісні похідні цукрози, серед яких найбільш значну солодкість мала 4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридезоксигалактоцукроза

(13) C2

(11) 58595

(19) UA



Зазначена хімічна сполука - біла кристалічна речовина, у 400-800 разів перевищує по солодкості цукрозу, добре розчинна у воді, має високу стабільність і гарні смакові властивості (Food technology, January 1988, p 60-63). Вона повільно гідролізується в організмі до моносахаридних залишків, не виявляє ніяких токсикологічних ефектів, не взаємодіє з іншими харчовими продуктами, не калорійна.

Відомий спосіб отримання 4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридезоксигалактоцукрози (патент Великобританії №2 145 080A), який полягає в реакції фруктозильного сахариду, такого як цукроза або рафіноза, при фруктозилтрансферазі, (мобілізований на похідних целюлози, із наступним галогенуванням утвореного фруктозильного дисахариду. Вихід цільового продукту 50%, чистота 85%. Промислове використання зазначеного способу утруднено, зокрема, внаслідок складності приготування ферменту, необхідності ретельного видалення ферменту з реакційної суміші для запобігання гідролізу 6-ацетату цукрози, складності регенерації ферменту.

Відомий також (патент Великобританії №2 079 749) спосіб отримання 4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридезоксигалактоцукрози, який полягає в

а) реакції цукрози з ацилованим реагентом в умовах, що дають суміш похідних ацилованої цукрози, яка містить, головним чином, 6-моноацильований продукт,

б) відокремлення похідних 6-моноацильованої цукрози від інших ацилованих похідних,

в) реакції 6-моноацильованої цукрози з хлоруючим агентом, здатним до хлорування в положеннях 4,1' та 6',

г) деацильованні та виділенні утвореної 4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридезоксигалактоцукрози.

Цільовий продукт отримують 99% чистоти з загальним виходом біля 5%. Низький вихід цільового продукту та наявність стадії відокремлення (стадія б) роблять відомий спосіб нетехнологічним.

Задачею даного винаходу є розробка ефективного промислового способу отримання 4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридезоксигалактоцукрози, зокрема підвищення виходу цільового продукту.

Поставлена задача вирішена за допомогою заявленого винаходу.

Відповідно до винаходу описаний спосіб отримання 4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридезоксигалактоцукрози виходячи із цукрози, який включає виборче ацетилювання цукрози у піридині, хлорування у положеннях 4,1',6' отриманого 6-моноацильованого продукту, перацильовання отриманого хлорпохідного у піридині з наступною деетерифікацією і виділенням цільового продукту, який відрізняється тим, що зони реакції виборчого ацетилювання видаляють відгоном із виморожуванням надлишок піридину і здійснюють його повернення у технологічний процес, наприклад у процес

перацильовання, а, отриманий перацильованням, повний ацетат 4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридезоксигалактоцукрози виділяють шляхом висадження водою, деацильовання розчином метоксиду натрію у спирті здійснюють при кімнатній температурі протягом не менше чотирьох годин при pH=8,8, потім нейтралізують, відфільтровують і знебарвлений розчин випарюють у вакуумі до сухого залишку.

Хлорування продукту виборчого ацетилювання ведуть суспензією, отриманою додаванням до ДМФА п'ятихлористого фосфору при інтенсивному перемішуванні і при температурі нижче 20°C, шляхом додавання до неї розчину 6-моноацетату цукрози у ДМФА при температурі нижче 20°C із наступним нагріванням реакційної суміші до 108-110°C протягом не більш двох годин і витримуванням при 108-110°C протягом не менше 1,5 години.

Процеси приготування суспензії і хлорування ведуть в одному реакційному об'ємі.

Вихід цільового продукту - 60% при чистоті 85%. Технологічність засобу, який заявляється, забезпечується за рахунок скорочення і спрощення проведення стадій синтезу, значного збільшення виходу цільового (кінцевого) продукту, швидкого і надійного контролю всіх стадій технологічного процесу спектральними методами.

Приклад 1

Синтез 6-О-Ас-цукрози

Цукрозу (харчовий цукор) (110г) розчиняють у піридині (1100мл) при кип'ятінні протягом 20 хвилин. Розчин охолоджують до кімнатної температури і додають оцтовий ангідрид (33мл). Реакційну суміш витримують при кімнатній температурі 1 годину. Після відгону піридину у вакуумі (виморожування у пастці) отриманий сироп складається із суміші цукрози, яка не прореагувала, моно-1 діацетатів цукрози. Цукрозу, яка не прореагувала, відокремлюють шляхом її кристалізації зі спиртового розчину продукту ацетилювання. За даними тонкошарової хроматографії (CHCl₃/MeOH-2:1) вміст 6-ацетату цукрози в суміші - 60-65%. 125,5г сиропу містять - 65г 6-О-Ас-цукрози.

Синтез пентаацетату 4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридезоксигалактоцукрози

Приготування реактиву Вільсмайєра

Диметилформамід (ДМФА) (490мл) охолоджують до 0°C у реакційній посудині. Потім додають п'ятихлористий фосфор (PCl₅) (344г) при інтенсивному перемішуванні, температуру підтримують нижче 20°C. Реакційну суміш витримують при 0°C протягом однієї години. Отримані кристали реактиву Вільсмайєра відфільтровують і промивають ДМФА (2x35мл) і ефіром (60мл). Вихід 260г.

Хлорування 6-О-Ас-цукрози

До реактиву Вільсмайєра додають ДМФА (270мл) у реакційній посудині, оснащеною мішалкою, термометром, трубкою, яка осушує та банею, яка охолоджує. Розчин охолоджують до 0°C. Розчин 6-О-Ас-цукрози в 245мл ДМФА (65%) повільно додають до реакційної посудини при температурі нижче 20°C. Потім усе перемішують 15 хвилин при 0°C, реакційну посудину поступово нагрівають на масляній бані протягом 1,5-2 годин до температури 110°C, яку підтримують протягом 2-х годин. Потім реакційну масу охолоджують до 20°C і додають

суміш метанол-амоній гідроксид (2:1) - до нейтральної реакції. Розчинники відганяють у вакуумі при 70°C.

Залишок розчиняють у пиридині (700мл) і додають оцтовий ангідрид (700мл) при температурі не вище 60°C. Реакційну суміш перемішують при 50°C 2 години. Потім суміш охолоджують до 20°C і додають метанол (етанол) (400мл) при температурі не вище 50°C. Розчинники відганяють у вакуумі при 70°C. Сиропоподібний залишок екстрагують гарячим толуолом (3x300мл). Отриманий екстракт концентрують до сиропу, який розчиняють у етилацетаті (300мл). Етилацетатний розчин промивають водою (2x200мл) і промивні води знову екстрагують етилацетатом (2x150мл). Об'єднані етилацетатні екстракти сушать безводним сульфатом натрію, відфільтровують, обробляють активованим вугіллям і концентрують до сиропу.

Деацетилювання. Отримання 4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридезоксигалактоцукрози

Отриманий сироп розчиняють у метанолі (етанолі) (10% р-н) 1М розчин натрію метоксиду в метанолі додають до pH=9 і розчин перемішують 4 години при кімнатній температурі. Нейтралізацію проводять іонообмінною смолою (H⁺) до pH=7. Розчин ще раз обробляють активованим вугіллям і концентрують у вакуумі до сухого залишку. Вихід 4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридезоксигалактоцукрози ~40 %.

Приклад 2

Суміш продуктів ацетилювання цукрози з переважним вмістом 6-ацетату цукрози після виділення цукрози, яка не прореагувала, як це описано у прикладі 1, хлорують реактивом Вільсмайєра, який отримують в умовах, описаних у прикладі 1. Осадок, який випав, без відфільтровування з реакційної маси розчиняють у сухому ДМФА. В охолоджену до 0°C суспензію додають розчин 6-О-Ас-цукрози і процес хлорування, також наступні стадії отримання кінцевого продукту проводять в умовах, описаних у прикладі 1. Вихід 4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридезоксигалактоцукрози ~50 %.

Приклад 3

Продукт виборчого ацетилювання цукрози хлорують реактивом Вільсмайєра за способом, описаним у прикладі 2. До суспензії реактиву Вільсмайєра (210г) у ДМФА (150мл), охолодженої до 0°C, повільно додають розчин 6-ацетата цукрози (дійсний вміст 6-О-Ас-цукрози 44г) у ДМФА (140мл) при температурі нижче 20°C. Реакційну суміш перемішують 15 хвилин при 0°C, нагрівають повільно на масляній бані до 110°C і перемішують при цій температурі 2,5 години. Процес нагрівання реакційної суміші супроводжується виділенням хлористого водню, який видаляють пропусканням сухого азоту

через реакційну масу або вакуумною відкачкою, щоб запобігти осмоленню продуктів реакції. Потім реакційну суміш охолоджують до 20°C і нейтралізують додаванням суміші метанол-амоній гідроксид (2:1), підтримуючи температуру нижче 50°C. Суміш концентрують до сиропу й ацетилюють додаванням пиридину (430мл) і оцтового ангідриду (430мл) при температурі 50°C протягом 2 годин. Після цього суміш охолоджують, додають 200мл етилового спирту при температурі нижче 60°C. Потім реакційну суміш випарюють до сиропу. Повний ацетат продукту хлорування в даному випадку висаджують водою і старанно промивають. Твердий продукт відфільтровують та сушать. Отримують 60г пентаацетату 4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридезоксигалактоцукрози, який деацетилюють за описаним в прикладі 2 способом. Вихід 4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридезоксигалактоцукрози ~60 %.

Приклад 4

У процесі хлорування використовують суміш продуктів виборчого ацетилювання цукрози, отриману способом, описаним у прикладі 1, але без виділення цукрози, яка не прореагувала. Процес хлорування та інші стадії отримання кінцевого продукту здійснюють описаними в прикладі 2 способами. Вихід 4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридезоксигалактоцукрози ~48 %.

Приклад 5

Продукт виборчого ацетилювання цукрози (без виділення цукрози, яка не прореагувала) хлорують реактивом Вільсмайєра (у зміненому температурному режимі в порівнянні з умовами хлорування в прикладі 3). Розчин продукту ацетилювання в ДМФА (137г) (дійсний вміст 6-О-Ас-цукрози 82г) поступово додають до розчину реактиву Вільсмайєра (400 г) у ДМФА (300мл) при температурі не вище 20°C. Реакційну суміш перемішують при 0°C 15 хвилин, після цього повільно нагрівають протягом 1,5 години до 120-125°C і витримують при цій температурі 1,5 години. Після охолодження до кімнатної температури реакційну масу нейтралізують сумішшю метанол-амоній гідроксид (2:1) при температурі нижче 50°C. Реакційну масу концентрують у вакуумі до густого сиропу та ацетилюють оцтовим ангідридом (860мл) у пиридині (860мл) при температурі 50°C протягом 2 годин. Після додавання етанолу (400мл) суміш концентрують до сиропу і виділяють повний ацетат продукту хлорування, як це описано в прикладі 3. Розчин тетраацетату в метанолі (10% р-н) деацетилюють метоксидом натрію (1М, при pH=9) при кімнатній температурі. Розчин нейтралізують катіонообмінною смолою, відфільтровують, знебарвлюють активованим вугіллям і випарюють у вакуумі до сухого залишку. Вихід 4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридезоксигалактоцукрози