

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 157321 B

(21) Patentansøgning nr.: 2316/82

(22) Indleveringsdag: 21 maj 1982

(41) Alm. tilgængelig: 23 nov 1982

(44) Fremlagt: 11 dec 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 22 maj 1981 GB 8115838

(51) Int.Cl.⁴

C 07 H 5/02

A 23 L 1/236

(71) Ansøger: *TATE & LYLE PUBLIC LIMITED COMPANY; Sugar Quay; Lower Thames Street; London, GB

(72) Opfinder: Graham *Jackson; GB, Michael Ralph *Jenner; GB, Riaz Ahmed *Khan; GB

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

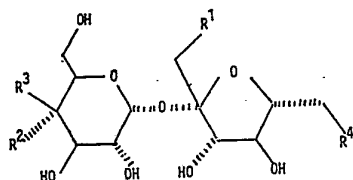
(54) **Bromsubstituerede saccharosederivater og sødemidler indeholdende disse**

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

2316-82

Forbindelser med den almenne formel I



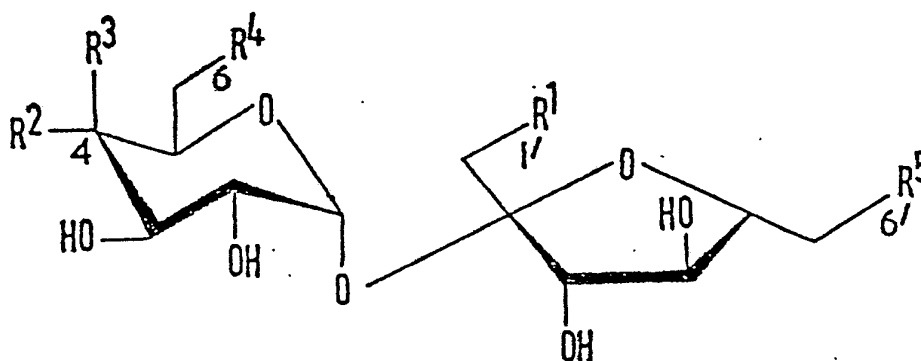
hvor R¹ betegner chlor eller brom, R² og R³ henholdsvis betegner hydroxy og hydrogen eller hydrogen og chlor eller brom, R⁴ betegner chlor eller brom, idet mindst ét af R¹, R² og R⁴ betegner brom, er stærke sødemidler, især 4,1',6'-tribrom-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose.

DK 157321 B

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte bromsubstituerede saccharosederivater og deres anvendelse som sødemidler.

I Tate & Lyle Limited's britiske patentskrift nr. 1.543.167 beskrives et antal chloresubstituerede saccharosederivater som stærke sødemidler.

- 5 Disse forbindelser var de første saccharosederivater, som havde en sødhed, der var væsentligt større end sødheden af saccharose i sig selv. Der kendes mange saccharosederivater, hvor én eller flere hydroxygrupper erstattes med et andet radikal. I hvert tilfælde er
- 10 derivatet enten mindre sødt end saccharose eller (i nogle få tilfælde) i samme størrelsesorden som sødheden af saccharose. De i britisk patentskrift nr. 1.543.167 beskrevne chloresaccharosederivater var særlig interessante, idet de generelt havde en sødhed af en størrelsesorden på flere hundrede gange saccharosens sødhed. De søde chloresaccharoser, som er beskrevet i britisk patentskrift nr.
- 15 1.543.167, har den almene formel



- hvor R^1 betegner hydroxy eller chlor, R^2 og R^3 betegner henholdsvis hydroxy og hydrogen, chlor og hydrogen eller hydrogen og chlor, R^4 betegner hydroxy, eller hvis mindst to af R^1 , R^2 , R^3 og R^5 betegner chlor, betegner R^4 hydroxy eller chlor, og R^5 betegner hydroxy eller
- 20 chlor, forudsat at mindst ét af R^1 , R^2 og R^3 betegner chlor.

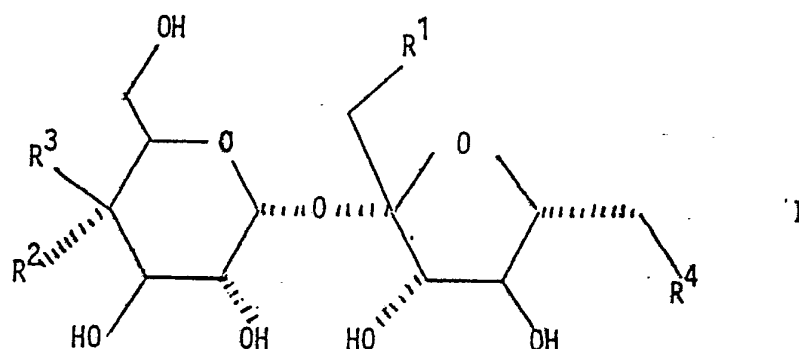
Et særlig vigtigt chloresaccharosesødemiddel er 4,1',6'-trichlor-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose, der også kendes som TGS.

Der er blevet fremstillet mange analoge forbindelser, hvor chloratomerne er blevet erstattet med andre radikaler. Chlorsaccharosederivaternes sødhed forstås stadig ikke. Der er blevet fremsat forskellige teorier for at forklare sødheden af søde forbindelser, især af Shallenberger. Uden hensyn til teoretiske detaljerede overvejelser, kan det formodes, at erstatningen af chlorsubstituenterne med andre substituent med en lignende polaritet og/eller størrelse kan føre til molekyler med tilsvarende smagskarakteristika. Der er imidlertid blevet testet et betragteligt antal saccharosederivater, som indeholder substituenters såsom estergrupper eller amidgrupper, men der er ikke blevet iagttaget nogen søde forbindelser.

Det kunne formodes, at tilsvarende sødemidler ville kunne fås ved simpelt hen at erstatte ét eller flere chloratomer i chlorsaccharosesødemidler med andre halogenatomer. Som det er tilfældet med mange fysiologisk aktive forbindelser, kan erstatning af chlor med et andet halogen imidlertid være uønsket. Fx har 4,6'-dichlor-4,6'-dideoxygalactosaccharose en sødhed, der er ca. 50 gange større end saccharosens sødhed. Det tilsvarende 4,6'-difluorderivat har vist sig at have en sødhed, der kun er fire gange større end saccharosens sødhed. Tilsvarende giver iodering i 4-, 1'- og 6'-stillingerne et produkt, der kun er 1/5 så sødt som TGS.

Det er således overraskende, at erstatning af visse chloratomer med bromatomer fører til en forbindelse, der er meget sød. Brom- og chlorradikaler er meget forskellige i størrelse, og forskellene i atomradius og polaritet vil føre til saccharosederivater med væsentligt forskellige karakteristika. Til trods herfor er nogle bromsaccharosederivater stærke sødemidler.

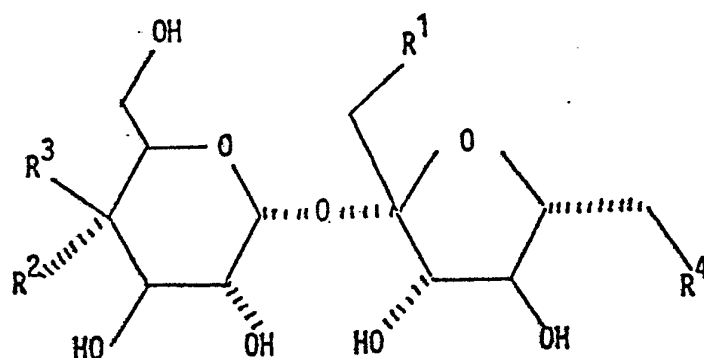
Den foreliggende opfindelse angår et bromsubstitueret saccharosederivat med den almene formel I



- hvor R^1 betegner chlor eller brom, R^2 og R^3 betegner henholdsvis hydroxy og hydrogen, eller hydrogen og chlor eller brom, R^4 betegner chlor eller brom, idet mindst ét af R^1 , R^3 eller R^4 betegner brom med det forbehold, at når R^3 betegner chlor, betegner enten R^1 eller R^4 chlor.

- Særlig foretrukne er bromsubstituerede saccharosederivater med den almene formel I, hvor mindst ét og fortrinsvis begge af R^1 og R^4 betegner brom. Det bromsubstituerede saccharosederivat er 4,1',6'-tribrom-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose, som mere korrekt kendes som 1,6-dibrom-1,6-dideoxy- β -D-fructofuranosyl-4-brom-4-deoxy- α -D-galactopyranosid. Andre foretrukne bromsubstituerede saccharosederivater er 1,6-dichlor-1,6-dideoxy- β -D-fructofuranosyl-4-brom-4-deoxy- α -D-galactopyranosid og 1,6-dibrom-1,6-dideoxy- β -D-fructofuranosyl- α -D-glucopyranosid.

- Opfindelsen angår yderligere et sødemiddel, som omfatter et bromsubstitueret saccharosederivat med den almene formel I'



hvor R^1 betegner chlor eller brom, R^2 og R^3 betegner henholdsvis hydroxy og hydrogen eller hydrogen og chlor eller brom, R^4 betegner chlor eller brom, idet mindst ét af R^1 , R^3 og R^4 betegner brom.

- Mindst ét og fortrinsvis begge af R^1 og R^4 betegner brom. Således er
- 5 et foretrukket bromsubstitueret saccharosederivat, der er indeholdt i sødemidlet ifølge opfindelsen 4,1',6'-tribrom-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose. Andre foretrukne bromsubstituerede saccharosederivater til inkorporering i sødemidlet ifølge opfindelsen er
- 10 1,6-dichlor-1,6-dideoxy- β -D-fructofuranosyl-4-brom-4-deoxy- α -D-galactopyranosid, 1,6-dibrom-1,6-dideoxy- β -D-fructofuranosyl-4-chlor-4-deoxy- α -D-galactopyranosid og 1,6-dibrom-1,6-dideoxy- β -D-fructofuranosyl- α -D-glucopyranosid.

- Opfindelsen angår også en drik eller et koncentrat til fortynding til en drik eller et oralt præparat, der indeholder et sødemiddel som
- 15 defineret ovenfor.

- Med udtrykket "oralt præparat" forstås i nærværende sammenhæng et præparat, der i sin sædvanlige anvendelse ikke i sig selv skal sluges, men som holdes i munden til behandling af struben eller mundhulen, fx tandpasta, tandpulver, mundskyllevand, gurglemiddel, pastil,
- 20 dental lotion eller tyggegummi. Med udtrykket "sødemiddel" forstås et præparat, der ikke i sig selv indtages oralt for at blive slugt eller holdt i munden, men i stedet skal tilsættes til spiselige produkter (fx mad- eller drikkevarer) eller orale præparater for at gøre dem søde eller for at forøge deres sødhed.

- 25 De bromsubstituerede saccharosederivater med den almene formel I eller I' kan i overensstemmelse med den foreliggende opfindelse anvendes på samme måde som chlorsaccharosesødemidlerne.

- Sædvanligvis er de bromsubstituerede saccharosederivater med den ovennævnte almene formel I eller I' meget søde. Når mindst ét af R^1
- 30 og R^4 betegner brom, er derivaterne mindst lige så søde som den tilsvarende chloranaloge. Når R^1 og R^3 betegner brom, overstiger sødheden chloranalogernes sødhed. Eksempler på dette er vist i den

nedenstående tabel, som viser sødheden sammenlignet med saccharose i en fortynding på ca. 8 vægtprocent.

5	R ¹	R ³	R ⁴	Omtrentlig sødhed	saccharose x
10	Br	Br	Br		800
	Br	Cl	Br		800
	Cl	Br	Cl		375
	Br	H	Br		80
	Cl	Cl	Cl		600
	Cl	H	Cl		75

Det fremgår således, at tribromderivater var ca. 800 gange så sødt
 15 som saccharose (i en fortynding på 8%), og således vil mængden af
 den anvendte tribromforbindelse sædvanligvis være ca. 800 gange
 mindre end den tilsvarende mængde saccharose, der er nødvendig for
 den ønskede sødhedsgrad. Om ønsket kan der tilsættes yderligere
 bestanddele, fx bestanddele, som ændrer den måde, hvorpå produktet
 20 fornemmes i munden.

Sødemidler kan formuleres ved at blande det bromsubstituerede
 saccharosederivatet med den almene formel I eller I' med et fyldstof
 eller en bærer, der omfatter en hvilken som helst egnet bærer til
 formulering til et hensigtsmæssigt produkt, fx granuler, tabletter
 25 eller en opløsning i en dråbetællerpakning. Fyldstoffet eller bæreren
 kan således omfatte fx kendte vanddispergerbare tabletbestanddele
 såsom stivelse, lactose og saccharose i sig selv, lavdensitetsfyldstof-
 fer til tilvejebringelse af granuløse sødemidler med et rumfang pr.
 sødeenhed, som svarer til rumfanget af saccharose, fx sprøjtetørrede
 30 maltodextriner, og vandige opløsninger, der indeholder adjuvanter
 såsom stabiliseringsmidler, farvestoffer og viskositetsjusterende mid-
 ler.

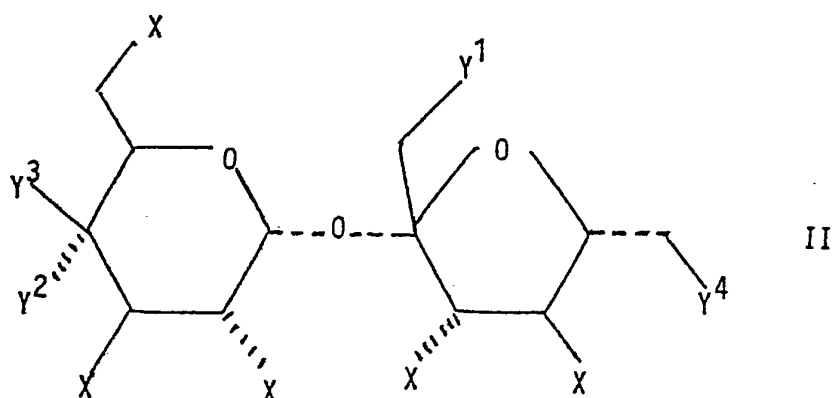
Drikkevarer såsom læskedrikke, som indeholder bromderivatet med den almene formel I eller I', kan formuleres enten som sukkerfri diætprodukter eller som produkter med formindsket sukkerindhold, som indeholder den minimale mængde sukker, som kræves af loven. Kon-

5 concentrater til fortynding til en drik er fx sirup på flaske, frugtsquash og minutfærdige drinks.

Forbindelserne med den almene formel I kan sædvanligvis fremstilles ved fremgangsmåder, der er analoge med de fremgangsmåder, som anvendes til fremstillingen af de chloresubstituerede forbindelser, som

10 er beskrevet i britisk patentskrift nr. 1.543.167.

Opfindelsen angår især en fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I' som ovenfor defineret, hvilken fremgangsmåde omfatter omsætning af en forbindelse med den almene formel II



15 hvor substituenterne X, der kan være ens eller forskellige, hver betegner beskyttet hydroxy, Y¹ og Y⁴ hver betegner chlor eller brom, hydroxy, beskyttet hydroxy eller en fraspaltelig enhed, der kan fortrænges af en halogenidion, og Y² betegner hydroxy eller beskyttet hydroxy eller en fraspaltelig enhed, der kan fortrænges af en haloge-

20 nidiod, og Y³ betegner hydrogen, eller Y² betegner hydrogen, og Y³ betegner chlor eller brom, idet mindst ét af Y¹, Y² og Y⁴ betegner hydroxy eller en fraspaltelig enhed, med

- a) et bromeringsreagens, når mindst ét af Y^1 , Y^2 og Y^4 betegner hydroxy, og resten betegner chlor eller brom eller beskyttet hydroxy,
- b) et chloreringsmiddel, når ét eller to af Y^1 , Y^2 og Y^4 betegner hydroxy, og resten betegner brom eller beskyttet hydroxy,
- c) en kilde af bromioner, når mindst ét af Y^1 , Y^2 og Y^4 betegner en fraspaltelig enhed, og resten betegner chlorid eller bromid eller beskyttet hydroxy, eller
- d) en kilde af chloridioner, når ét eller to af Y^1 , Y^2 og Y^4 betegner en fraspaltelig enhed, og resten betegner brom eller beskyttet hydroxy.

En generel metode omfatter beskyttelse af hydroxygrupperne af et saccharosemolekyle i stillinger udover 1'-, 6'-, og eventuelt 4-stillingerne, efterfulgt af behandling af molekylet med det hensigtsmæssige halogeneringsreagens. Når der ønskes et blandet chlor- og bromsubstitueret derivat, er det nødvendigt at halogenere sekventielt ved at indføre det første halogen i de stillinger, hvor det ønskes, idet hydroxygrupper i de resterende stillinger beskyttes, når det er nødvendigt, og derefter at indføre de øvrige halogener, idet de ønskede stillinger først er blevet afbeskyttet. Egnede beskyttelsesgrupper omfatter estere såsom aliphatiske carboxylsyreestere, og cycliske etherer såsom isopropylidendioxygrupper. Forbindelser med den almene formel I, hvor alle halogensubstituenten er ens, er foretrukne, fordi de er lette at fremstille. Således kan fx 4,1',6'-tribrom-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose fremstilles ud fra det kendte saccharose-2,3,6,-3',4'-pentaacetat, fx ved behandling med et triarylphosphin og carbontetrabromid.

En alternativ fremgangsmåde omfatter fortrængning af en hensigtsmæssig fraspaltelig enhed med et bromidion. Typiske fraspaltelige enheder omfatter carbonhydridsulfonylestergrupper, fx methansulfon-

ylestergruppen. Således kan fx det ovennævnte tribromderivat også fremstilles ved omsætning af det kendte 4,1',6'-tri-O-methansulfonylsaccharosepentaacetat med lithiumbromid i et polært aprot opløsningsmiddel såsom hexamethylphosphortriamid.

- 5 Opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående eksempler.

EKSEMPEL 1

4,1',6'-Tribrom-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose

- 4,1',6'-tri-O-Methansulfonylsaccharose-pentaacetat blev fremstillet i henhold til den af Hough og Mufti (Carbohydrate Research 29 (1973) 291-296) beskrevne metode. 5 g af pentaacetatet blev opløst i 100 ml hexamethylphosphor-triamid og blev behandlet med 5 g lithiumbromid ved 90°C i 10 dage. Reaktionsblandingen blev oparbejdet ved at blive hældt i is/vand, og det resulterende bundfald blev frafiltreret og opløst i diethylether. Etheropløsningen blev derefter tørret over natriumsulfat og inddampet til et fast stof. Dette faste stof blev derefter omsat med en eddikesyreanhydrid-pyridinblanding (5 ml i 50 ml), og reaktionsblandingen blev igen inddampet til tørhed. Det fuldt acetylerede produkt blev derefter rensat ved eluering gennem en søjle af silicagel under anvendelse af diethylether/petroleumsether (1:1).
- 20 Strukturen af det resulterende 4,1',6'-tribrom-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose-pentaacetat blev bekræftet ved ^1H -NMR- og massespektrometri.

- 1 g af tribrompentaacetatet i 10 ml methanol blev behandlet med natriummethoxid, indtil det antog en pH-værdi på 9. Efter 4 timer ved stuetemperatur blev reaktionsblandingen undersøgt ved tyndtlagschromatografi (dichlormethan/methanol, 4:1), som viste et enkelt langsomt bevægende produkt. Opløsningen blev neutraliseret med Amberlyst® 15 (H^+) ionbytterharpiks, filtreret og inddampet til tør-

hed, hvilket gav 0,65 g 4,1',6'-tribrom-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose (88%).

$$[\alpha]_D^{20} = +75,2^\circ \text{ (c = 1,3 i acetone).}$$

EKSEMPEL 2

5 4,1',6'-Tribrom-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose

2,3,6,3',4'-Penta-O-acetylsaccharose blev fremstillet i henhold til den af McKeown, Serenius og Hayward, (Canadian J. Chem. 35 (1957) 28-36) beskrevne metode. 27,6 g af pentaacetatet og 78,6 g triphenylphosphin (6 molækvivlaneter) blev opløst i 300 ml pyridin ved
 10 stuetemperatur, hvorefter blandingen blev afkølet til 0°C. Der tilsattes derefter 50 g carbontetrabromid (3 molækvivalenter) under omrøring, og blandingen blev mørk. Blandingens blev derefter opvarmet ved 75°C i 1 1/2 time, hvorefter der tilsattes 50 ml methanol, og den resulterende opløsning blev indampet til en sirup. Denne sirup
 15 blev opløst i 200 ml dichlormethan, og den resulterende opløsning blev vasket med fortyndet saltsyre, vand og vandigt natriumhydrogencarbonat i den nævnte rækkefølge til neutralitet. Dichlormethanopløsningen blev derefter tørret over vandfrit natriumsulfat og indampet til
 20 tørhed, og remanensen blev omrørt med 200 ml diethylether. Et krystallinsk bundfald af triphenylphosphinoxid blev frafiltreret, filtratet blev indampet, og produktet blev krystalliseret af ethanol, hvilket gav 18,5 g 4,1',6'-tribrom-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose-pentaacetat (49%). Strukturen blev bekræftet ved ¹H-NMR-spektrometri.

¹H-NMR-Spektrum: 4,84 (d, J_{1,2} 3,5Hz, H-1), 5,37 (q, J_{2,3} 10,0Hz, H-2), 5,19 (q, J_{3,4} 10,0Hz, H-3), 5,86 (q, J_{4,5} 1,5Hz, H-4), 4,77 (d, J_{3',4'} 6,0Hz, H-3'),
 25 5,11 (t, J_{4',5'} 6,0Hz, H-4'), 8,3-8,41 (15H, 5-OAc).

Massespektrale data [(a) angiver en 1:2:1-triplet som følge af hexopyranosylkation, og (b) angiver en 1:1-dublet som følge af tetopyranosylkationer]:
 30

Massespektrum m/e: $\tau = 371/373/375$ (a), $351/353$ (b), $311/313/315$ (a), $291/293$ (b), $231/233$ (b), $189/191$ (b).

- 5 g 4,1',6'-tribrom-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose-pentaacetat blev opløst i 50 ml methanol og behandlet med 1N natriummethoxid til en pH-værdi på 9. Efter 4 timer ved stuetemperatur blev opløsningen neutraliseret med Amberlyst® (H⁺)-harpiks, filtreret og indampet til tørhed, hvilket gav 4,1',6'-tribrom-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose i form af en tør sirup.

$$[\alpha]_D^{20} = +75,2^\circ \text{ (c = 1,3 i acetone).}$$

- 10 I senere eksempler betegnes forbindelsen TBS.

EKSEMPEL 3

4-Brom-1',6'-dichlor-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose

1) 2,3,6,3',4'-Penta-O-acetyl-1',1',6'-dichlor-1',6'-dideoxysaccharose

- En-opløsning af 16,6 g 2,3,6,3',4'-penta-O-acetylsaccharose i 100 ml pyridin blev behandlet med 26,2 g triphenylphosphin (4 molækvivalenter), hvilket gav en klar opløsning ved stuetemperatur. Efter afkøling til 0°C tilsattes der 9,2 g carbontetrachlorid (2 molækvivalenter), og den omrørte blanding blev opvarmet til 70°C i 1,5 timer. Tyndtlagschromatografi viste et hovedprodukt, der svarede til den ønskede forbindelse. Der tilsattes 20 ml methanol til den afkølede reaktionsblanding, som derefter blev indampet. Residualen blev opløst i dichlormethan, og opløsningen blev vasket med vand, 1M saltsyre, mættet vandigt natriumhydrogencarbonat-opløsning og vand, hvorefter den blev tørret, filtreret gennem aktivt kul og indampet. Den resulterende sirup blev omrørt med ether i 1 time, og det krystallinske bundfald af triphenylphosphinoxid blev frafiltreret. Filtratet blev indampet og elueret fra en søjle af silicagel under anvendelse af ether/benzin (1:1), hvilket gav 6,6 g af 1',6'-dibromderivatet (37%).

2) Bromering til dannelse af 4-brom-1',6'-dichlor-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose-pentaacetat

- En opløsning af 6,6 g af dichlorderivatet i 70 ml pyridin blev behandlet med 8,7 g triphenylphosphin (3 molækvivalenter), hvorefter den
- 5 blev afkølet til 0°C, og der tilsattes 5,6 g carbontetrabromid (1,5 molækvivalenter). Reaktionsblandingen blev opvarmet til 70°C i 2 timer, hvorefter tyndtlagschromatografi viste et enkelt produkt. 10 ml methanol sættes til den afkølede reaktionsblanding, som derefter blev indampet. Remanensen blev oparbejdet som beskrevet i trin 1.
- 10 4-Brom-1',6'-dichlor-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose-pentaacetat blev vundet ved krystallisering af ethanol og omkrystallisering, hvilket gav 5,2 g (71%).

3) Deacetylering

- En opløsning af 5,2 g af pentaacetatet i 50 ml methanol blev behandlet
- 15 med 1M natriummethoxid i methanol til pH-værdi og ved stuetemperatur i 3 timer. Opløsningen blev neutraliseret med Amberlyst® 15 [H⁺]-harpiks, filtreret og indampet, hvilket gav 3,3 g (95%) 4-brom-1',6'-dichlor-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose i form af en sirup.

- 20 $[\alpha]_D^{20} = +81,2^\circ$ (c = 1,0 i vand).

EKSEMPEL 4

4-Chlor-1',6'-dibrom-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose

- En blanding af 50 g 2,3,6,3',4'-penta-O-acetylsaccharose og 100 g tritylchlorid (med en renhed på ca. 75%) i 400 ml pyridin blev op-
- 25 varmet ved 80°C i 8 timer. Reaktionsblandingen blev hældt i vand, og vandet blev derefter fradekanteret fra bundfaldet. Det med vand vaskede bundfald blev derefter opløst i dichlormethan, og opløsningen blev vasket med 1M saltsyre og med mættet vandigt natriumhydrogencarbonat, hvorefter den blev tørret, filtreret gennem aktivt kul og

inddampet. Remanensen blev optaget i methanol, hvorfra der krystalliseredes tritanol. Bundfaldet blev frafiltreret, og filtratet blev ind-
dampet. Remanensen blev derefter opløst i 300 ml pyridin og omrørt
med molekylsier (0,4 nm) i 2 timer. Sierne blev derefter frafiltreret,
5 og til pyridinopløsningen sættes 50 g triphenylphosphin (2 molækvi-
valenter) efterfulgt af 15 ml carbontetrachlorid (1,5 molækvivalenter)
ved stuetemperatur. Blandingen blev opvarmet til 70°C i 1 1/2 time og
derefter afkølet. Der tilsættes 20 ml methanol, og blandingen blev
inddampet. Remanensen blev opløst i dichlormethan, som var vasket
10 med 1M saltsyre og vandigt natriumhydrogencarbonat, og blev deref-
ter tørret, filtreret gennem aktivt kul og inddampet. Remanensen blev
optaget i ether, og det krystallinske bundfald af triphenylphosphin-
oxid blev frafiltreret.

Indholdet af etheropløsning blev derefter optaget i 750 ml iseddike og
15 opvarmet til ca. 110°C. Der tilsættes 15 ml vand, og blandingen blev
nænsomt opvarmet under tilbagesvaling (ca. 120°C) i 1 time. Den blev
derefter inddampet ved reduceret tryk ved en temperatur på under
50°C og codestilleret med toluen. Det tritanol, der var til stede i
blandingen, blev krystalliseret af en methanolopløsning, og det reste-
20 rende produkt blev derefter udsat for søjlechromatografi på silicagel
under anvendelse af ether som elueringsmiddel, hvilket gav 6,2 g
4-chlor-4-deoxygalactosaccharose-pentaacetat (12%).

Til en opløsning af 6,2 g af det ovennævnte pentaacetat (1 molækvi-
valent) og 11,4 g triphenylphosphin (4 molækvivalenter) i 100 ml
25 pyridin sættes ved stuetemperatur 7,3 g carbontetrabromid (2 molæk-
vivalenter). Denne blanding blev opvarmet ved 80°C i 1 time, afkølet,
og der sættes yderligere 5,7 g triphenylphosphin og 3,7 g carbonte-
trabromid til reaktionsblandingen, som derefter blev opvarmet ved
80°C i yderligere 1 time for at fuldføre reaktionen. Blandingen blev
30 afkølet, og der tilsættes 20 ml methanol. Blandingen blev derefter
inddampet, hvilket gav en remanens, som blev opløst i dichlormethan.
Opløsningen blev vasket med 1M saltsyre og vandigt natriumhydrogen-
carbonat, og den blev derefter tørret, filtreret gennem aktivt kul og
inddampet. Remanensen blev optaget i ether, hvorfra et krystallinsk
35 bundfald af triphenylphosphinoxid blev frafiltreret. Filtratet blev

inddampet, og remanensen blev opløst i ethanol, hvilket gav 5,9 g (80%) 4-chlor-1',6'-dibrom-derivat som pentaacetatet i form af krystaller. Omkrystallisering af ethanol gav 5,1 g rensat pentaacetat.

- 5 Dette stof (1,5 g) blev deacetyleret med natriummethoxid i methanol ved en pH-værdi på ca. 9,5 ved stuetemperatur. Opløsningen blev neutraliseret med Amberlyst® 15 H⁺-harpiks og blev derefter filtreret og inddampet, hvilket gav 1,0 g 4-chlor-1',6'-dibrom-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose (95%), smeltepunkt 87-93°C (sønderdeling).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +52,3^{\circ} \text{ (c = 0,7 i vand)}.$$

10 EKSEMPEL 5

1',6'-Dibrom-1',6'-dideoxygalactosaccharose

- 13,8 g 2,3,6,3',4'-penta-O-acetyl-saccharose blev dibromeret på en måde, der er analog med den i eksempel 4 beskrevet, under anvendelse af 26,4 g triphenylphosphin (4 molækvivalenter) og ca. 16,6 g carbontetrabromid (2 molækvivalenter) i 100 ml pyridin ved 70°C.
- 15 Reaktionen forløb blev fulgt ved tyndtlagschromatografi, og produktet blev isoleret og rensat som i eksempel 4, hvilket gav 6,7 g (40%) af pentaacetatet, der blev deacetyleret som ovenfor beskrevet, hvilket gav 4,1 g af produktet, omkrystalliseret af ethanol/ethylacetat/ether,
- 20 hvilket gav 2,8 g (41%).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +71,1^{\circ} \text{ (c = 0,4 i vand)}.$$

EKSEMPEL 6

Sødetabletter til drikkevarer

Hver tablet indeholder 5 mg TBS sammen med en dispergerbar tablet-

basis (ca. 60 mg), som indeholder saccharose, gummi arabicum og magnesiumstearat, og den ækvivalerer i sødhed med ca. 4,5 saccharose.

EKSEMPEL 7

5 Sødemiddel med fyldstof

Et sødemiddel med fyldstof med den samme sødhed som et ækvivalent volumen af saccharose (granuleret sukker) fremstilles ved at blande de følgende bestanddele og sprøjtetørre til en rumvægt på 0,2 g/cm³:

10	Maltodextrinopløsning, der indeholder	
	tørvægt	222,2 g
	TBS	1,25 g

Det resulterende præparat har en sødestyrke, som svarer til ca. 2 kg sukker.

EKSEMPEL 8

15 Coladrik, som indeholder sukker, med reduceret kalorieindhold

Bestanddele til fremstilling af 100 ml tappesirup:

20	TBS	50	mg
	Sukker	60	g
	Benzoesyre	35	mg
	Phosphorsyre (konc.)	1	ml
	Cola-aroma	1,1	ml
	Farvestof	ad libitum	

Tilsat mineralvand til et samlet rumfang på 100 ml

Denne sirup kan derefter sættes i 25 ml's doser til 225 ml's alikvoter carboneret afkølet mineralvand.

EKSEMPEL 9

Carboneret sukkerfri limonade med lavt kalorieindhold

5 Bestanddele til fremstilling af 100 ml sirup:

TBS	65	mg
Benzoesyre	35	mg
Citronsyre (tør basis)	1,67	g
Citronessens	0,8	g

10 Tilsat mineralvand til et samlet rumfang på 100 ml

Denne sirup kan i doser på 25 ml sættes til 225 ml's alikvoter carboneret afkølet mineralvand.

EKSEMPEL 10

Tandpasta

15		Vægtprocent
	Dibasisk calciumphosphat	50
	Glycerol	20
	Natriumlaurylsulfat	2,5
	Spearmintolie	2,5
20	Tragacanthgummi	1,0
	TBS	0,02
	Vand	23,97

Bestanddelene blandes til fremstilling af en tandpasta med spearmintsmag og med en passende sødhed, som er fri for sukker eller saccharin.

EKSEMPEL 11

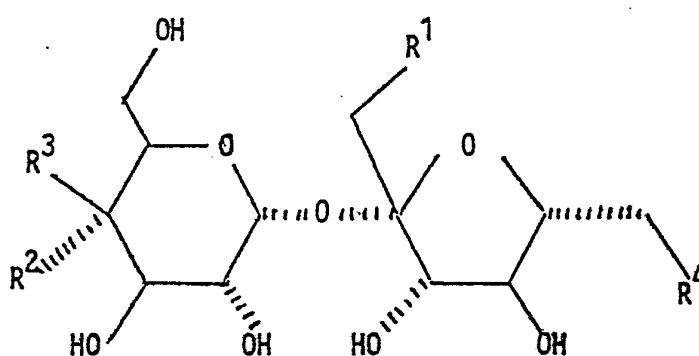
Tyggegummi

		Vægtdele
	Polyvinylacetat	20
5	Butylphthalylbutylglycolat	3
	Polyisobutylene	3
	Mikrokrystallinsk voks	2
	Calciumcarbonat	2
	Smagsstoffer/aroma	1
10	TBS	0,045
	Glucose	10

Den ovennævnte tyggegummibasis kan skæres i sædvanlige stykker eller strimler.

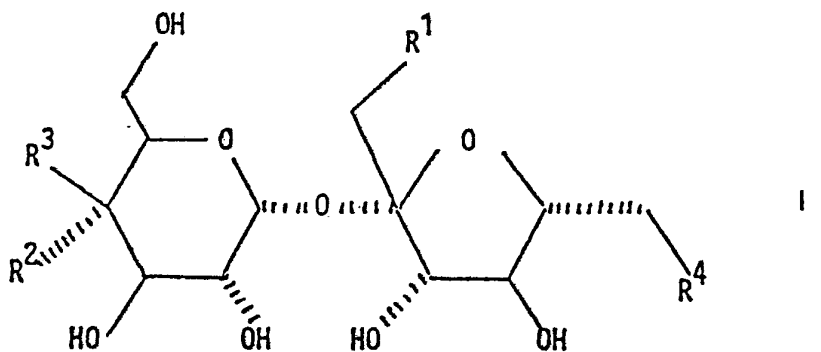
PATENTKRAV

- 15 1. Bromsubstitueret saccharosederivat,
k e n d e t e g n e t ved, at det har den almene formel I



- 20 hvor R^1 betegner chlor eller brom, R^2 og R^3 betegner henholdsvis hydroxy og hydrogen eller hydrogen og chlor eller brom, R^4 betegner chlor eller brom, idet mindst ét af R^1 , R^3 og R^4 betegner brom, med det forbehold, at når R^3 betegner chlor, betegner enten R^1 eller R^4 chlor.

2. Bromsubstitueret saccharosederivat ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at mindst ét af R^1 og R^4 betegner brom.
3. Bromsubstitueret saccharosederivat ifølge krav 2,
k e n d e t e g n e t ved, at både R^1 og R^4 betegner brom.
- 5 4. Bromsubstitueret saccharosederivat ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at den er 1,6-dibrom-1,6-dideoxy- β -D-fructofuranosyl-4-brom-4-deoxy- α -D-galactopyranosid.
5. Bromsubstitueret saccharosederivat ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at den udvælges blandt gruppen bestående af
- 10 1,6-dichlor-1,6-dideoxy- β -D-fructofuranosyl-4-brom-4-deoxy- α -D-galactopyranosid og
1,6-dibrom-1,6-dideoxy- β -D-fructofuranosyl- α -D-glucopyranosid.
6. Sødemiddel,
- 15 k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter et bromsubstitueret saccharosederivat med den almene formel I'



- hvor R^1 betegner chlor eller brom, R^2 og R^3 betegner henholdsvis hydroxy og hydrogen eller hydrogen og chlor eller brom, R^4 betegner chlor eller brom, idet mindst ét af R^1 , R^3 og R^4 betegner brom.
- 20 7. Sødemiddel ifølge krav 6,
k e n d e t e g n e t ved, at mindst ét af R^1 og R^4 betegner brom.

8. Sødemiddel ifølge krav 7,
k e n d e t e g n e t ved, at både R^1 og R^2 betegner brom.
9. Sødemiddel ifølge krav 6,
k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder 1,6-dibrom-1,6-di-
5 deoxy- β -D-fructofuranosyl-4-brom-4-deoxy- α -D-galactopyranosid.
10. Sødemiddel ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at det er valgt blandt gruppen bestående
af
1,6-dichlor-1,6-dideoxy- β -D-fructofuranosyl-4-brom-4-deoxy- α -D-ga-
10 lactopyranosid,
1,6-dibrom-1,6-dideoxy- β -D-fructofuranosyl-4-chlor-4-deoxy- α -D-ga-
lactopyranosid og
1,6-dibrom-1,6-dideoxy- β -D-fructofuranoyl- α -D-glucopyranosid.
11. Drik eller koncentrat til fortynding til en drik eller oralt præparat
15 valgt blandt tandpasta, tandpulver, mundskyllevand, gurglemiddel,
pastil, dental lotion og tyggegummi,
k e n d e t e g n e t ved, at den/det indeholder et sødemiddel
ifølge krav 6.
12. Drik eller koncentrat til fortynding til en drik eller oralt præpa-
20 rat ifølge krav 11,
k e n d e t e g n e t ved, at den/det indeholder et sødemiddel
ifølge krav 7.
13. Fremgangsmåde til fremstilling af et bromsubstitueret saccharose-
derivat med den almene formel I' som angivet i krav 6,
25 k e n d e t e g n e t ved, at et saccharosederivat, der er beskyttet
i alle andre stillinger end 1'-, 6'- og eventuelt 4-stillingerne, omsæt-
tes med et bromeringsreagens.