



Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1423/85

(51) Int.Cl.5

C 07 H 9/02

(22) Indleveringsdag: 29 mar 1985

(24) Løbedag: 08 aug 1984

(41) Alm. tilgængelig: 29 mar 1985

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 26 sep 1994

(86) International ansøgning nr.: PCT/FR84/00186

(86) International indleveringsdag: 08 aug 1984

(85) Videreførelsesdag: 29 mar 1985

(30) Prioritet: 08 aug 1983 FR 8313031, 08 aug 1983 FR 8313032

(73) Patenthaver: \*Eridania Beghin-Say S.A.; 59239 Thumeries, FR

(72) Opfinder: Jacques \*Defaye; FR, Andree \*Gadelle; FR, Christian \*Pedersen; DK

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Fremgangsmåde til cyklisk dehydratisering af ketoser

(56) Fremdragne publikationer

Andre publikationer: Chemical Abstracts, vol. 90, 1979, side 627, nr. 168844k

(57) Sammendrag:

1423-85

Kulhydrater, hvis molekyler indeholder mindst én ketose-gruppe, dehydratiseres ved behandling uden tilsætning af vand med et hydrogenhalogenid, fortrinsvis hydrogenfluorid, der samtidig optræder som opløsningsmiddel, hvorpå hydrogenhalogenidet fjernes ved afdampning til opsamling af de dannede disaccharid-anhydrider.

Produkterne består af saccharidgrubeholdige dianhydrider, hvis molekyler indeholder 2 saccharidringe indbyrdes forbundne med 2 acetal-bindinger inkluderet i en dioxan-ring, idet sædvanligvis mindst én af saccharid-ringene er en eventuelt substitueret fructosering, der er bundet til dioxan-ringen med en spiranbinding.

Produkterne er anvendelige som levnedsmiddeltilsætningsstoffer, især som bestanddel af sødemidler. De assimileres ikke af organismen og er ikke-toxiske.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til cyclisk dehydratisering af kulhydrater, hvis molekyler indeholder mindst én gruppe af ketosetypen.

5 Opfindelsen er især knyttet til det område, der udgøres af erstatningsprodukter for levnedsmiddel-sukkerarter.

10 Man har længe forsket efter erstatningsprodukter for levnedsmiddel-sukkerarter for at undgå de ubehagelige konsekvenser for organismen, som er knyttet til et overforbrug af sådanne sukkerarter.

15 Man har således allerede foreslået at anvende produkter, som, samtidigt med at de er i besiddelse af en mere eller mindre udpræget sødeevne, har den ejendommelige egenskab, at de praktisk talt ikke metaboliseres i den menneskelige organisme. Disse produkter kaldes "ikke-kalorieholdige levnedsmiddel-sukkerarter". Blandt disse har man længe kendt det kraftigt sødende dipeptid: methylesteren af  $\alpha$ -  
20 aspartyl-phenylalanin (eller aspartam), som især er omtalt i fransk patentskrift nr. 1577545.

25 Et af de problemer, som er knyttet til anvendelsen af aspartam som sødemiddel, ligger i den kendsgerning, at denne forbindelse under hensyn til dens kraftige sødeevne kun lader sig anvende i små mængder. Den foreligger iøvrigt ikke på krystallinsk form. Det er således nødvendigt, for at gøre slutproduktet acceptabelt for forbrugeren, at kombinere den med et neutralt bærestof.

30 Det er således et formål med den foreliggende opfindelse at tilvejebringe en fremgangsmåde til fordelagtig fremstilling af kulhydrat-analoge, blandt hvilke visse er i sig selv hidtil ukendte forbindelser, og som på grund af deres karakteristiske egenskab ikke lader sig assimilere  
35 af organismen, kan indgå enten alene eller i blanding i formulering af et ikke-kalorieholdigt levnedsmiddel-suk-

kerprodukt, eller som kan anvendes som bærestof for et syntetisk eller klassisk sødemiddel på en sådan måde, at de kan danne en ikke kalorierholdig kombination med en lignende eller større sødeevne.

5

Fremgangsmåden til cyclisk dehydratisering af kulhydrater, hvori molekylerne indeholder mindst én ketose-gruppe, er ejendommelig derved, at man uden tilsætning af vand lader kulhydratet reagere med et hydrogenfluorid anvendt som opløsningsmiddel for kulhydratet, hvorpå man ad 10 tør vej fjerner hydrogenfluoridet.

Anvendelse af hydrogenfluorid i stedet for hydrogenchlorid fører til klart større udbytter af dehydratiserede 15 forbindelser, uden at det fører til en betydelig andel af ikke-anvendelige restprodukter. Det er således muligt ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen at opnå reaktionsprodukter i fremragende udbytter, praktisk talt kvantitative udbytter, i modsætning til hidtil kendte fremgangsmåder, 20 se f.eks. den artikel, der er nævnt i Chemical Abstracts, vol. 90, 1979, 168844K, A. Soler et al. "Acid treatment of Kethexoses".

Kulhydraterne, hvis molekyle indeholder mindst én ketose-gruppe, kan være ketotetroser, ketopentoser eller ketohexoser. De kan foreligge på monomer form eller på polymer form, idet man i dette sidstnævnte udtryk indbefatter 25 de dimere.

Kulhydraterne indeholdende en ketopentosegruppe kan med fordel være valgt blandt xylulose eller en polymer af denne forbindelse. 30

Kulhydraterne, som indeholder en ketohexosegruppe, er de foretrukne kulhydrater til gennemførelse af fremgangsmåden ifølge opfindelsen. Man kan blandt disse nævne fructose, inulin og sorbose. 35

Reaktionen gennemføres uden tilsætning af vand. Hermed antydes ikke, at den afvikles under vandfri betingelser, eftersom det drejer sig om en dehydratiseringsfremgangsmåde, dannes der nemlig automatisk vand, efterhånden som reaktionen udvikler sig hen imod de dehydratiserede forbindelser. Iøvrigt kan udgangsmaterialerne være delvis hydratiserede.

Indholdet af vand ved reaktionens afslutning bør dog ikke overskride 10 vægt-% af den endelige reaktionsblanding, for at man ikke skal formindske udbyttet af dehydratiseret forbindelse.

Det er ikke desto mindre ifølge en foretrukken variant at foretrække, at fluoridet indføres i tør tilstand. Tilsvarende skal det sukker, der skal omsættes, forinden være tørret på en sådan måde, at det ikke indeholder vand bortset fra krystalvand.

Man kan bringe kulhydratet i kontakt med fluoridet på forskellig måde. Fluoridet kan således bringes i cirkulation i gasformig tilstand, under tryk eller medrevet i fortyndet tilstand i en inert bæregas, såsom svovldioxid eller nitrogen.

Ved udøvelsen af fremgangsmåden ifølge opfindelsen har effektiviteten af fremgangsmåden vist sig at være direkte knyttet til opløsningen af det behandlede kulhydrat i hydrogenfluoridet. Det er således at foretrække at opløse kulhydratet i fluoridet i flydende tilstand og at sikre den fuldstændige opløsning af kulhydratet i fluoridet. Reaktionstemperaturen vil med fordel være mellem  $-20^{\circ}\text{C}$  og  $+25^{\circ}\text{C}$ . Derpå fjerner man fluoridet på en hvilken som helst passende tør måde, især ved afdampning.

Reaktionen kan være en partialreaktion, og ikke desto mindre føre til produkter, hvis anvendelse skal forklares

nærmer i det følgende.

Hydrogenfluoridet bringes fortrinsvis til at reagere i molært overskud i forhold til antallet af ketogruppeholdige monosaccharidiske ækvivalenter.

Molforholdet mellem hydrogenfluorid og ketogruppeholdige monosaccharidiske ækvivalenter ligger fortrinsvis mellem 5 og 100, især mellem 6 og 50.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen fører til saccharidiske dianhydrider, som let lader sig isolere ved udkrystallisation, og de opnås således i ren tilstand i meget høje udbytter. Det skal bemærkes, at uafhængigt af det anvendte udgangskulhydrat synes reaktionen at favorisere dannelsen af ketose-dimere i dianhydriderne.

Nogle af de produkter, som opnås ved den ovenfor beskrevne fremgangsmåde, er hidtil ukendte produkter bestående af saccharidgruppeholdige dianhydrider, som hovedsageligt består af saccharidgruppeholdige dianhydrider, hvori molekylet indeholder to saccharidiske ringe, som indbyrdes er forbundet med to acetalbindinger inkluderet i en dioxanring.

Mindst den ene af saccharidringene er fortrinsvis en ketosering, især en fructosering, og denne ring er bundet til dioxanringen med en spiranbinding.

Som det er velkendt, er ketoserne kulhydrater, der i modsætning til de såkaldte aldoser indeholder mindst én ketosegruppe.

Det skal imidlertid her forstås, at fructoseringen, eller en anden ketosering, eventuelt er substitueret. Sagt på denne måde skal det ovenstående forstås således, at det dækker ikke alene selve fructosen, men ligesåvel ketoser,

hvis molekyle indeholder en eller flere substituenten af ethertype, estertype, acetaltype eller anden type.

5 Anhydriderne dannes fortrinsvis delvis som D-fructosedianhydrider.

Anhydriderne er fortrinsvis i hovedsagen dannet ud fra en blanding af dianhydrider fra di-D-fructopyranose og/eller af fructofuranose og fructopyranose.

10

Specielt skal nævnes følgende hidtil ukendte produkter:

di- $\alpha$ -D-fructofuranose-1,2':2,1'-dianhydrid

15  $\beta$ -D-fructofuranose/ $\beta$ -D-fructopyranose-1,2':2,1'-dianhydrid

$\beta$ -D-fructofuranose/ $\alpha$ -D-fructopyranose-2,1':3,2'-dianhydrid

sorbosedianhydrid.

20 De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede dianhydrider er velegnede tilsætningsstoffer.

25 Det er bemærkelsesværdigt, at sådanne forbindelser på en gang er ikke-toxiske og ikke-hydrolyserbare, således at de udgør ikke-assimilerbare levnedsmidler.

30 Det er yderligere klart ud fra deres struktur, at selv om de til sidst ender med at blive nedbrudte i organismen, vil hydrolysen deraf aldrig føre til andet end ikke-toxiske produkter, som består af suktermolekyler, især af fructose. Tilstedeværelsen af disse produkter i levnedsmiddelsukker gør det muligt at formindske kalorieindholdet af sukker og af de levnedsmidler, hvori de er inkorporerede.

35

Produkterne kan være opnået ved dehydratisering af kendte sukkerarter. Dersom det f.eks. drejer sig om saccharose,

fører en dehydratisering, selv om den kun er partiel, til et mindre kalorieholdigt sukker end udgangsmaterialet.

5 Disse produkter udviser iøvrigt for visses vedkommende en sukkeragtig smag, eller de udviser for andres vedkommende ingen smag (neutral smag). De foreligger på krystalform og er opløselige i vand. De kan således med fordel kombi- neres med et velkendt sødemiddel, såsom aspartam, acesul- fam, saccharin eller tilsvarende.

10

F.eks. kan man til levnedsmidler anvende et produkt inde- holdende 1% til 10 vægt-% aspartam eller et tilsvarende produkt, samt 90% til 99% af en af forbindelserne frem- stillet ifølge opfindelsen.

15

Opfindelsen belyses nærmere ved de efterfølgende eksemp- ler:

#### EKSEMPEL 1

20

Man sætter til 5 g inulin stammende fra rodknolde fra dahlia sigma, som er nedkølet til 0 °C, 10 ml hydrogen- fluorid, der ligeledes er nedkølet. Opløsningen får lov at henstå i ca. 45 minutter ved omgivelsernes temperatur (20 °C), hvorpå hydrogenfluoridet afdampes ved reduceret tryk eller ved medrivning med en gasstrøm. Den tilsvaren- de rest opløses i ether.

25

Man opnår 4,8 g af et produkt bestående af D-fructosedii- anhydrider, som identificeres ved gasfasekromatografi, i form af de methylerede produkter. Produktet synes dannet af en blanding indeholdende angivet som vægtprocent af den samlede mængde:

35

12% af (1): di- $\alpha$ -D-fructopyranose-1,2':2,1'-dianhydrid  
Smeltepunkt: 239-295 °C  
Rotationsevne  $[\alpha]_D$ : -46°

- 14% af (2): di- $\beta$ -D-fructopyranose-1,2':2,1'-dianhydrid  
Smeltepunkt: 270 °C  
Rotationsevne  $[\alpha]_D$ : -300°
- 5 45% af (3):  $\alpha$ -D-fructofuranose/ $\alpha$ -D-frutopyranose-  
1,2':2,1'-dianhydrid  
Smeltepunkt: 258 °C  
Rotationsevne  $[\alpha]_D$ : -39°
- 10 4% af (4):  $\beta$ -D-fructofuranose/ $\beta$ -D-frutopyranose-  
1,2':2,1'-dianhydrid  
Smeltepunkt: 240 °C  
Rotationsevne  $[\alpha]_D$ : 182°
- 15 18% af (5):  $\beta$ -D-fructofuranose/ $\alpha$ -D-frutopyranose-  
2,1':3,2'-dianhydrid  
Smeltepunkt: 206 °C  
Rotationsevne  $[\alpha]_D$ : -58,5°.

20 EKSEMPEL 2

Man behandler 20 g D-fructose i 3 min. med 20 ml hydro-  
genfluorid (HF) ved -10 °C, hvorpå hydrogenfluoridet  
fjernes ved afdampning med luft ved reduceret tryk. Til  
25 inddampningsresten sættes afkølet diethylether. Bundfal-  
det fradekanteres og genopløses adskillige gange i di-  
ethylether, hvorpå der dekanteres og filtreres.

Man opnår 18,4 g af et reaktionsprodukt bestående af en  
30 blanding af dianhydrider af D-fructose, som identificeres  
ved gasfasekromatografi, og som betegnes analogt med ek-  
sempel 1. Blandingen indeholder i vægt-% i forhold til  
den samlede mængde:

- 14% af (1)
- 20% af (2)
- 58% af (3)
- 7% af (5).

5

Man opnår, idet man varierer reaktionsbetingelserne, i særdeleshed mængden af HF (1 ml for 1 g som minimum op til 10 ml for 1 g), temperaturen (-10 °C op til +20 °C) og reaktionstiden (fra 2 minutter til 5 timer), sukkerarter, som hovedsageligt består af de samme 5 forbindelser, der allerede er identificeret i eksempel 1, dog i forskellige mængdeforhold, især i fordelinger, der befinder sig inden for de i det følgende anførte grænser:

- 15 fra 10% til 20% af (1)
- fra 10% til 20% af (2)
- fra 30% til 60% af (3)
- fra 4% til 8% af (4)
- fra 10% til 30% af (5).

20

### EKSEMPEL 3

18,4 g af den blanding, som er opnået i eksempel 2 (1. afsnit) genopløses i 20 ml methanol og bringes til udkrystallisation. Man opnår direkte 4 g af forbindelserne (1) og (2).

25

Efter at moderluden er bragt til tørhed, består den udelukkende af derivaterne (3), (4) og (5). Derivatet (3), som er det overvejende derivat i blandingen (40%), udkrystalliseres ved tilsætning af krystaller, som danner kim til moderluden, genopløst med ethanol. Produktets renhed er i størrelsesordenen 98%. Idet man går frem på samme måde, men på en blanding opnået ifølge eksempel 2 og under forskellige reaktionsbetingelser, kan man opnå denne forbindelse (3) med et udbytte, der kan gå op til 60%.

30  
35

EKSEMPEL 4

Man behandler 10 g L-sorbose med 10 ml HF i 1 minut ved  
 -10 °C, idet man arbejder i kold tilstand analogt med ek-  
 5 sempel 1. Reaktionsproduktet udfældes med diethylether.  
 Man anvender 9,1 g deraf. Det drejer sig om en blanding  
 af flere forbindelser, der alle identificeres som værende  
 dianhydrider af L-sorbose. Man identificerer således suc-  
 cessivt ved gasfasekromatografi og carbon NMR-spektrome-  
 10 tri følgende forbindelser:

di- $\alpha$ -L-sorbopyranose-1,2':2,1'-dianhydrid  
 di- $\beta$ -L-sorbopyranose-1,2':2,1'-dianhydrid  
 $\alpha$ -L-sorbofuranose/ $\alpha$ -L-sorbopyranose-1,2':2,1'-dianhydrid  
 15  $\alpha$ -L-sorbofuranose/ $\beta$ -L-sorbopyranose-1,2':2,1'-dianhydrid  
 $\alpha$ -L-sorbofuranose/ $\beta$ -L-sorbopyranose-1,2':3,1'-dianhydrid.

Produkterne kan isoleres på samme måde, som det er til-  
 fældet med D-fructose (eksempel 2) ved tilsætning af me-  
 20 thanol og derpå ethanol.

EKSEMPEL 5

Til 5 g saccharose sætter man 10 ml hydrogenfluorid ved 0  
 25 °C. Man lader blandingen reagere i 2,5 minutter, hvorpå  
 reaktionsproduktet udfældes med ether. Man opnår 4,8 g.

Den således opnåede blanding indeholder glucosylfluorid  
 (analyse ved  $^{13}\text{C}$  NMR). En undersøgelse af de methylerede  
 30 produkter gør det muligt at bemærke sig tilstedeværelsen  
 af dianhydrider af D-fructose: De i eksempel 1 definerede  
 forbindelser er til stede.

Fra et kvantitativt synspunkt indeholder blandingen 18%  
 35 D-fructose i form af disse anhydrider.

Den som udgangsmateriale anvendte saccharose er således ved en sådan behandling med hydrogenfluorid gjort delvis ikke-enzymatisk hydrolyserbar, og kalorieindholdet deraf er formindsket.

5

#### EKSEMPEL 6

De produkter, som er opnået i ovenstående eksempler 1-4, undersøges med hensyn til de egenskaber, som gør det muligt derudfra at fremstille substitutter for saccharose til levnedsmiddelbrug.

10

Disse produkter er ikke-toxiske. De er alle opløselige i vand, og de derved opnåede sirupper udviser en viskositet, som er variabel i forhold til koncentrationen, ligesom ved almindeligt sukker.

15

Som eksempel kan anføres, at den sidste blanding af anhydrider af D-fructose opnået ifølge eksempel 2 ikke hydrolyseres med 0,01 N HCl ved 37 °C i løbet af 0,5 timer. Generelt sagt er hydrolysehastigheden for de forskellige forbindelser ved 20 °C i nærvær af 1 N svovlsyre omkring 1000 gange mindre end hydrolysehastigheden for saccharose.

20

25

Dersom man iøvrigt underkaster en delvis behandlet blanding indeholdende dianhydrider en fermentering under anvendelse af ølgær, er de ikke-omdannede sukkerarter følsomme over for gæren og kan fjernes, mens dianhydriderne ifølge opfindelsen ikke angribes.

30

#### EKSEMPEL 7

Man behandler 5 g xylulosesirup med 10 ml hydrogenfluorid i 2 minutter ved -10 °C. Til opløsningen sættes derpå ethylether. Man opsamler efter dekantering 4,5 g af de i det følgende viste reaktionsprodukter:

35

di- $\alpha$ -D-xylulofuranosid-1,2'-2,1'-dianhydrid

di- $\beta$ -D-xylulofuranosid-1,2'-2,1'-dianhydrid

$\alpha$ -D-xylulofuranosid/ $\beta$ -D-xylulofuranosid-1,2'-2,1'-dianhydrid

5  $\alpha$ -D-xylulofuranosid/ $\beta$ -D-xylulofuranosid-1,2'-3,1'-dianhydrid.

10

15

20

25

30

35

---

## P a t e n t k r a v :

-----

- 5 1. Fremgangsmåde til cyclisk dehydratisering af kulhydrater, hvis molekyler indeholder mindst én gruppe af ketosetypen,  
k e n d e t e g n e t ved, at man uden tilsætning af vand lader kulhydratet reagere med hydrogenfluorid anvendt som opløsningsmiddel for kulhydratet, hvorpå man ad  
10 tør vej fjerner hydrogenfluoridet.
2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at ketosegruppen i det anvendte kulhydrat er fructose eller sorbose.
- 15 3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at kulhydratet er valgt blandt fructose, saccharose og inulin.
- 20 4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at molforholdet mellem hydrogenfluorid og ækvivalenter af ketoseholdigt monosaccharid er mellem 5 og 100, fortrinsvis 6 og 50.
- 25 5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man arbejder under sådanne reaktionsbetingelser, at mængden af vand i reaktionsmediet før fjernelsen af hydrogenfluoridet er mindre end 10 vægt-%.
- 30 6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at reaktionsmediets temperatur er mellem -20 °C og +25 °C.