

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 158472 B

(21) Patentansøgning nr.: 1887/82

(22) Indleveringsdag: 27 apr 1982

(41) Alm. tilgængelig: 22 feb 1983

(44) Fremlagt: 21 maj 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 21 aug 1981 GB 8125622

(51) Int.Cl.⁵

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, Cheang Kuan *Lee; MY, Khizar Sultan

*Mufti; GB, Gita Dilip *Patel; GB, Elnor Brean *Rathbone; GB

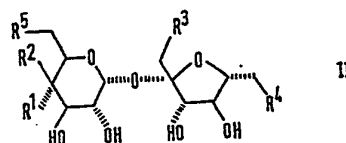
(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) **Saccharosederivater, fremgangsmåde til fremstilling deraf og disses anvendelse som sødemidler**

(56) Fremdragne publikationer

chlor, fremstilles ved, at
a) en forbindelse med den almene formel II

(57) Sammendrag:

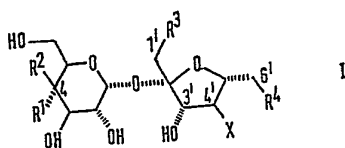


hvor R¹ og R² betegner hydroxy eller beskyttet hydroxy og hydrogen, henholdsvis halogen og hydrogen, eller hydrogen og halogen, R³ og R⁴, der kan være ens eller forskellige, betegner halogen eller beskyttet hydroxy, idet mindst én af R¹, R² og R³ betegner halogen, og R⁵ betegner hydroxy eller beskyttet hydroxy, omsættes med en triarylphosphin sammen med et dialkyl-azodicarboxylat til dannelse af et 3',4'-lyxoepoxid,
b) alle reaktive hydroxygrupper i molekylet beskyttes,
c) epoxidet omsættes med en kilde for halogenidioner, og
d) beskyttelsesgrupperne fjernes.

Forbindelserne er nyttige som sødemidler.

1887-82

Forbindelser med den almene formel I



hvor X betegner halogen, R¹ og R² betegner hydroxy og hydrogen, henholdsvis halogen og hydrogen, eller hydrogen og halogen, og R³ og R⁴, der kan være ens eller forskellige, betegner halogen eller hydroxy, idet mindst én af R¹, R² og R³ betegner halogen, med det forbehold, at når R², R³ og R⁴ alle betegner chlor, betegner X ikke

DK 158472 B

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte forbindelser afledt fra saccharoser, hvilke forbindelser er særdeles kraftige sødemidler. Opfindelsen angår også præparater, der indeholder sødemidlerne, og sødemetoder, hvor disse anvendes.

- 5 Skønt saccharose stadig er det mest anvendte sødemiddel, er der gjort mange forsøg på at finde væsentligt sødere alternativer, som kan anvendes, når det ønskes at kombinere en høj grad af sødhed med et lavt kalorieindhold og/eller en ringe risiko for dentalcaries, fx i diætprodukter og til fremstilling af laskedrikke. De hidtil mest
- 10 populære sødemidler, der ikke består af saccharose (dvs. sødemidler, der omfatter en anden forbindelse end selve saccharosen), har været saccharin og cyclamat, der henholdsvis er ca. 200 og ca. 30 gange sødere end saccharose. Imidlertid er anvendelsen af disse sødemidler, især cyclamat, for nylig blevet begrænset eller forbudt i nogle
- 15 lande, fordi der er opstået tvivl om dets ufarlighed. Saccharin lider også af den ulempe, at det har en ubehagelig bitter eftersmag, der kan fornemmes af mange mennesker.

- For nylig er der mange andre sødemidler, der ikke består af saccharose, blevet undersøgt, hvoraf nogle er naturlige og andre syntetiske, og som dækker en lang række kemiske strukturer. Disse forbindelser omfatter proteiner såsom monellin, thaumatin og miraculin; dipeptider såsom aspartam, og dihydrochalconer såsom neohesperidin-dihydrochalcon. Bortset fra vanskelighederne ved at syntetisere eller ekstrahere sådanne sødemidler, er der imidlertid det problem, at de
- 20 ikke nødvendigvis har den samme grad af sødhed som saccharose. Sammenlignet med saccharose kan sødheden især være langsomt indtræffende og relativt langvarig, og der kan være en lakridslignende eller anden eftersmag, hvilket gør sødemidlerne uegnede som en direkte erstatning for saccharose, medmindre disse forskelle kan dækkes.

- 30 Skønt adskillige sødemidler med vidt forskellig kemisk struktur nu er blevet undersøgt, er det vigtigt at bemærke, at en sødhed, der er væsentligt større end saccharosens, kun er blevet opdaget i en meget lille gruppe saccharosederivater og ikke i noget andet enkelt carbonhydrat. De kendte meget søde stoffer er sædvanligvis slet ikke carbonhydrater. Nærværelsen af nogle substituentter på saccharosemoleky-
- 35

let vides faktisk at ødelægge dets sødhed. Fx giver chlorering ved 6- og 6'-stillingen eller aminering i forskellige stillinger produkter, som ikke er søde. Tabet af sødhed i saccharosederivater, i hvilke hydroxygrupper er erstattet med andre funktioner, bekræfter Shallen-
5 bergers teori (J. Food Sci. (1963) 28, 584) om, at sukkerstoffers sødhed er forårsaget af hydrogenbinding af hensigtsmæssigt anbragte hydroxygrupper til receptorstedet. Forskning til underbyggelse af denne teori blev udført af flere forskere, der fjernede hydroxygrupperne fra saccharose og ændrede deres konfiguration. I hvert tilfælde
10 førte fjernelse af hydroxygrupper enten til reduceret sødhed eller lod den være i det væsentlige uændret.

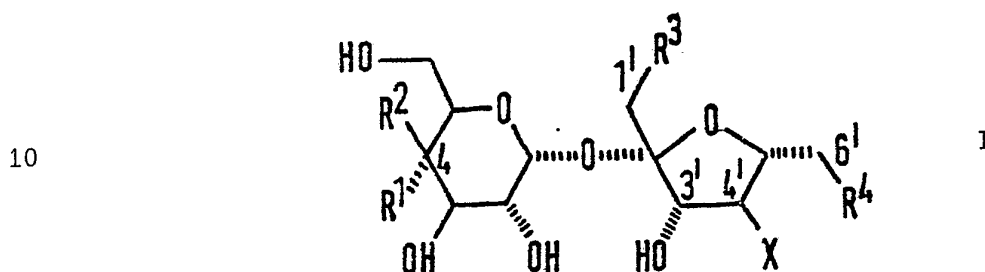
Hen mod slutningen af 1975 blev der opdaget nogle meget søde saccharosederivater. I britisk patentskrift nr. 1.543.167 er der beskrevet en særlig klasse af chlorerede saccharosederivater, der viste sig
15 at have en høj sødhedsgrad, i visse tilfælde flere hundrede gange højere end saccharosens sødhed, og som alligevel havde den samme sødhedskvalitet som saccharose, uden at der var nogen forsinkelse af virkning eller ubehagelig eftersmag. Hydroxygrupperne i de i britisk patentskrift nr. 1.543.167 beskrevne forbindelser er ved visse kombinationer af 4-, 6-, 1'- og 6'-stillingerne blevet erstattet med
20 chloratomer. En særlig interessant forbindelse er 4,1',6'-trichlor-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose, som i det følgende betegnes som TGS. Anbringelsen af chlorsubstituenterne viste sig at være kritisk, idet kun visse kombinationer af chlorsubstituent gav saccharose-
25 derivater med en høj sødhedsgrad; andre kombinationer fjernede som forventet saccharosens sødhed.

Efter 1975 er der ikke fundet yderligere meget søde saccharosederivater. De eneste yderligere chlorerede derivater af saccharose, der er blevet bedømt i denne periode, er 2,1'-dichlor-2,1'-dideoxyderivatet, 2,1'-dideoxyderivatet, som slet ikke er sødt, og 2,6,1',6'-
30 tetrachlor-2,6,1',6'-tetradeoxyderivatet, som er beskrevet i britisk patentansøgning nr. 2037561A. Modsat de i britisk patentskrift nr. 1.543.167 beskrevne forbindelser viste dette 2,6,1',6'-tetrachlor-derivat af saccharose sig at være et stærkt bittermiddel med en
35 bitterhed, der kan sammenlignes med quininens bitterhed. Det fremgik således, at fravigelse fra den i britisk patentskrift nr. 1.543.167

beskrevne chloresubstitution fører til forbindelser, der ikke er søde, men som i stedet kan have andre organoleptiske egenskaber.

Det har overraskende vist sig, at en ny gruppe af halogensaccharosederivater har et andet halogensubstitutionsmønster, men ikke
5 destomindre har en stærk sødhed. Disse nye forbindelser er alle 4'-halogensubstituerede.

Den foreliggende opfindelse angår forbindelser med den almene formel
I



hvor X betegner halogen, R^1 og R^2 betegner hydroxy og hydrogen, henholdsvis halogen og hydrogen, eller hydrogen og halogen, og R^3 og R^4 , der kan være ens eller forskellige, betegner halogen eller hydroxy, idet mindst én af R^1 , R^2 og R^3 betegner halogen, med det
15 forbehold, at når R^2 , R^3 og R^4 alle betegner chlor, betegner X ikke chlor.

Halogensubstitution i 4-stillingen tilvejebringes fortrinsvis ved, at R^2 betegner halogen. Den højeste sødhedsgrad fås, når alle substituenterne R^2 , R^3 , R^4 og X betegner halogen.
20

Disse hidtil ukendte forbindelser har i uformelle smagstests vist sig at have en sødhedsgrad, der generelt er større end tilsvarende 4'-hydroxyforbindelser, idet 4'-halogensubstitution tilsyneladende forøger den sødhed, der tilvejebringes ved halogensubstitution andet steds.
25 Det har generelt vist sig, at sødheden af et halogensaccharose-sødemiddel, der er halogensubstitueret ved mindst én af 4- og 1'-stillingerne og usubstitueret ved 4'-stillingen, fx et chloresaccharose-

- sødemiddel som beskrevet i britisk patentskrift nr. 1.543.167, forøges ved inkorporering af en 4'-halogensubstituent. Denne sødhed er blevet bedømt af smagspaneler i forhold til fortyndede saccharoseopløsninger. I en typisk test sammenlignes en 0,003%'s opløsning af
- 5 forbindelsen af et panel af smagere med saccharoseopløsninger med en koncentration på 5, 6, 7, 8 og 9%. Den gennemsnitlige saccharosekoncentration, der svarer til testopløsningen, divideres derefter med 0,003, hvorved fås det omtrentlige antal gange, testforbindelsen er sødere end saccharose.
- 10 Særlig interessante forbindelser med den almene formel I er følgende:
- 1) 4'-Brom-4,1',6'-trichlor-4,1',4',6'-tetra-deoxygalactosaccharose (4-brom-1,6-dichlor-1,4,6-trideoxy- β -D-fructofuranosyl-4-chlor-4-deoxy- α -D-galactopyranosid);
 - 2) 4,1',4',6'-tetrabrom-4,1',4',6'-tetra-deoxygalactosaccharose
 - 15 (1,4,6-tribrom-1,4,6-trideoxy- β -D-fructofuranosyl 4-brom-4-deoxy- α -D-galactopyranosid);
 - 3) 4,1',4'-trichlor-4,1',4'-trideoxygalactosaccharose (1,4-dichlor-1,4-dideoxy- β -D-fructofuranosyl-4-chlor-4-deoxy- α -D-galactopyranosid);
 - 20 4) 4,4',6'-trichlor-4,4',6'-trideoxygalactosaccharose (4,6-dichlor-4,6-dideoxy- β -D-fructofuranosyl-4-chlor-4-deoxy- α -D-galactopyranosid);
 - 5) 1',4',6'-trichlor-1',4',6'-trideoxysaccharose (1,4,6-trichlor-1,4,6-trideoxy- β -D-fructofuranosyl- α -D-glucopyranosid);
 - 6) 1,4,6-tribrom-1,4,6-trideoxy- β -D-fructofuranosyl-4-chlor-4-deoxy-
 - 25 α -D-galactopyranosid;
 - 7) 1,6-dichlor-1,4,6-trideoxy-4-iod- β -D-fructofuranosyl-4-chlor-4-deoxy- α -D-galactopyranosid;
 - 8) 1',4'-dichlor-1',4'-dideoxysaccharose (1,4-dichlor-1,4-dideoxy- β -D-fructofuranosyl- α -D-glucopyranosid);

9) 1,4,6-trichlor-1,4,6-trideoxy- β -D-fructofuranosyl-4-deoxy-4-fluor- α -D-galactopyranosid;

10) 1,6-Dichlor-1,4,6-trideoxy-4-fluor- β -D-fructofuranosyl-4-deoxy-4-chlor- α -D-galactopyranosid 4,1',6'-trichlor-4,1',4',6'-tetradeoxy-4'-fluor galactosaccharose

Disse forbindelsers sødhed sammenlignet med en bestemt saccharoseopløsning er anført nedenfor. Til sammenligning anføres tillige sødheden af den tilsvarende chloresubstituerede forbindelse med en 4'-hydroxygruppe.

Forbindelse nr.	Sødhed (X saccharose)	% Saccharose sammenligning	Sammenlig- ningsforbin- delse
			(X saccharose)
1	3.000	9	600
2	7.500	9	600
3	220	8	120
4	160	8	40-50
5	100	5	70-80
6	ca. 7.000	ca. 5-10	600
7	ca. 3.500	ca. 5-10	600
8	30	0,6	20
9	ca. 200	ca. 5-10	600
10	ca. 1.000	ca. 5-10	600

Forbindelserne har ikke alene vist sig at være meget søde, men også at mangle enhver ubehagelig bitter, metallisk eller langvarig eftersmag af den type, der er forbundet med andre stærke sødemidler. De er stabile over for varme og syre.

De nye chloresubstituerede forbindelser med den almene formel I ifølge opfindelsen kan fås ved direkte chlorering af et saccharosederivat,

der er blokeret i 6-stillingen, fx ved esterificering, men fri i mindst 4'-stillingen og i mindst én af 4-, 1'- og 6'-stillingerne, under anvendelse af sulfurylchlorid i nærværelse af en organisk base såsom pyridin og et egnet opløsningsmiddel, fx et chloreret carbon-
5 hydrid såsom chloroform. I denne reaktion dannes der også nogle biprodukter såsom TGS, og det formodes, at chloreringen sandsynligvis forløber hurtigere ved 4-, 1'- og 6'-stillingerne end ved 4'-stillingen. Alternativt kan der som udgangsmateriale anvendes et saccharosederivat, der i forvejen bærer nogle chloratomer, fx en 6-ester
10 og 6-ether af TGS.

Omsætningen ordnes fortrinsvis således, at det svovltrioxid, der udvikles fra reaktionsblandingen, føres bort fra reaktionsbeholderen gennem et tørrerør for at forhindre dannelsen af svovlsyre, der kunne løbe tilbage i reaktionsblandingen, fx med tilbagesvalet opløsnings-
15 middel. Typisk lades 8 molækvivalenter sulfurylchlorid omsætte med saccharose i pyridin/chloroform ved ca. 40-50°C i flere timer. Reaktionsblandingen kan oparbejdes på en måde, som er kendt for en sulfurylchloridreaktion, fx ved slukning med methanol, dechlorsulfatering med en anelse natriumiodid og acetylering efterfulgt af ad-
20 skillelse ved chromatografi, krystallisation, etc.

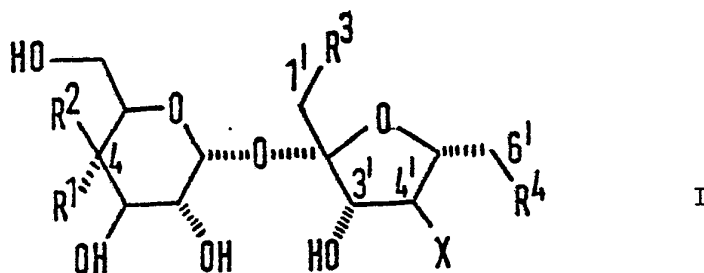
Imidlertid har det ved denne fremgangsmåde vundne produkt vist sig at omfatte to konfigurationelle isomerer på 3'- og 4'-stillingerne, fx når det påføres saccharose-6-acetat. Uden at være bundet til nogen teori formodes det, at epoxiddannelsen kan give enten lyxo- eller
25 ribo-epoxider, hvilket igen efter ringåbning giver 4-chlor-4-deoxy-fructose- og 4-chlor-4-deoxy-sorbosederivaterne. Denne metode er derfor ikke den foretrukne metode, eftersom produkterne derefter skal adskilles, og udbytterne uundgåeligt er lavere.

En alternativ fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med den
30 almene formel Ia omfatter halogenering af et 4'-halogen-4'-deoxysaccharosederivat, som er esterificeret eller på anden måde blokeret i 6-stillingen, og som har en fri hydroxygruppe i mindst én af 4- og 1'-stillingerne. Der kan anvendes et hvilket som helst hensigtsmæssigt halogeneringsmiddel, fx sulfurylchlorid eller et Vilsmeier-
35 reagens, fx et N,N-dialkyl-(chlormethaniminium)chlorid, der fås ved

omsætning af et uorganisk syrechlorid med et N,N-dialkylformamid eller N,N-dialkylacetamid, eller carbontetrabromid med triphenylphosphin. 4'-Chlor-4'-deoxysaccharose (dvs. 4-chlor-4-deoxy- β -D-fructofuranosyl- α -D-glucopyranosid) er i sig selv en kendt forbindelse
 5 (Guthrie et al. Carbohydrate Research 75 (1979) pp C1-C4).

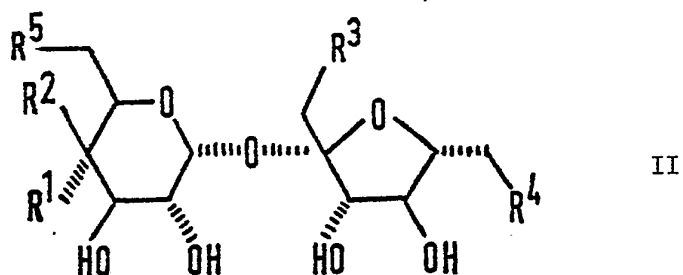
Den foretrukne fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med den almene formel I, hvilket udgør et yderligere aspekt af opfindelsen, er en fremgangsmåde, hvor 4'-halogensubstituenten indføres i fructoringen af et saccharosederivat uden inversion af konfigurationen ved
 10 dannelse af et 3',4'-lyxoepoxid.

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I



15 hvor X betegner halogen, R^1 og R^2 betegner hydroxy og hydrogen, henholdsvis halogen og hydrogen, eller hydrogen og halogen, og R^3 og R^4 , som kan være ens eller forskellige, betegner halogen eller hydroxy, idet mindst én af R^1 , R^2 og R^3 betegner halogen, hvilken
 20 fremgangsmåde omfatter følgende trin:

a) Omsætning af en forbindelse med den almene formel II



- hvor R^1 og R^2 betegner hydroxy eller beskyttet hydroxy og hydrogen,
 5 henholdsvis halogen og hydrogen, eller hydrogen og halogen, R^3 og R^4 ,
 som kan være ens eller forskellige, betegner halogen eller beskyttet
 hydroxy, idet mindst én af R^1 , R^2 og R^3 betegner halogen, og R^5
 betegner hydroxy eller beskyttet hydroxy, med en triarylphosphin
 sammen med et dialkyl-azodicarboxylat til dannelse af 3',4'-lyxoe-
 10 poxid,
 b) beskyttelse af alle reaktive hydroxygrupper i molekylet,
 c) omsætning af epoxidet med en kilde af halogenidioner, og
 d) fjernelse af beskyttelsesgrupperne.

- Frengangsmåden udføres hensigtsmæssigt ved som udgangsmateriale at
 15 anvende et saccharosederivat, hvor halogensubstituenterne er til
 stede i de andre nødvendige stillinger. Frie hydroxygrupper ved 3- og
 6-stillingerne fører i trin a) til dannelse af uønskede 3,6-anhydro-
 biprodukter, og det foretrækkes derfor at beskytte den ene eller
 begge disse stillinger, fx ved esterificering eller etherificering,
 20 og af de to er 6-stillingen den letteste at beskytte (dvs. R^5 be-
 tegner fortrinsvis beskyttet hydroxy).

- En særlig nyttig gruppe af beskyttet hydroxy i trin a) er aryl-
 og/eller alkylsubstitueret silyloxy, fx tert.butyl-diphenylsilyloxy,
 tert.butyl-dimethylsilyloxy og tert.butyl-diisopropylsilyloxy. Andre
 25 beskyttede hydroxygrupper omfatter acyloxy, især alifatisk eller
 aromatisk carboxylacyloxy såsom benzoyloxy eller acetoxy, samt tri-
 arylmethoxy såsom trityloxy.

En anden gruppe af beskyttet hydroxy omfatter alkylidendioxy eller

aralkylidendioxy, fx 4,6-isopropylidendioxy, et 1,2:4,6-diisopropylidendioxysystem eller 4,6-benzylidendioxy.

Det lyxoepoxid-dannende reagens er en kombination af et triarylphosphin såsom triphenylphosphin og en aktiverende azodicarboxylat-diester, især diethylesteren (DEAD) og diisopropylesteren (DIAD). Der kræves mindst én molækvivalent af triarylphosphinet, fortrinsvis med et lille overskud, og en mængde på ca. 1,3 molækvivalenter er meget velegnet. Mindst én og fortrinsvis to molækvivalenter af azodicarboxylatet pr. molækvivalent triarylphosphin er ønsket, fx en mængde på ca. 2,6 molækvivalenter.

Den i trin a) lyxoepoxid-dannende reaktion udføres hensigtsmæssigt i et inert opløsningsmiddel, fx et carbonhydrid såsom toluen, en ester såsom ethylacetat eller et amid såsom dimethylformamid, afhængig af udgangsmaterialets opløselighed. Reaktionen er en smule exoterm, og blandingen kan holdes ved omgivelsestemperatur eller varmere (fx under tilbagesvaling) i et hensigtsmæssigt tidsrum på fx 0,25-5 timer. Temperaturreguleringen er vigtigere, hvis 3- og 6-stillingerne er ubeskyttede. I dette tilfælde må blandingen holdes afkølet. Reaktionsblandingen kan derefter oparbejdes ved at kvæle med en alkanol, fx methanol, og adskille bestanddelene, fx ved chromatografi.

Beskyttelsen af hydroxygrupperne i trin b) udføres hensigtsmæssigt ved acylering, især acetylering ved omsætning med eddikesyreanhydrid. Det er også hensigtsmæssigt, at beskyttelsen ved 6-stillingen under omsætningen med kilden af chloridioner i trin c) er acylering. Hvis 6-stillingen tidligere er blevet beskyttet med silyl, er det således ønskeligt at fjerne dette og i stedet acylere i trin b). Alternativt kan hydroxybeskyttelsen i trin b) udføres ved dannelse af en ether, fx en tetrahydropyranylether.

Halogeneringen ved 4'-stillingen udføres ved åbning af epoxidet med en kilde for halogenidioner. Til chlorering foretrækkes det at anvende et aprot opløsningsmiddel til reaktanterne, fx et amid såsom dimethylformamid eller en ether såsom dioxan. Kilden af ioner er hensigtsmæssigt et opløseligt chlorid såsom lithiumchlorid. Til bromering kan der anvendes tilsvarende betingelser, idet kilden af

ioner er et bromid såsom lithiumbromid. For at få et større udbytte foretrækkes det imidlertid at anvende hydrogenbromid i tør eddikesyre. Iod kan hensigtsmæssigt indføres ved omsætning med et reagens af Grignard-typen, fx et alkylmagnesiumiodid.

- 5 Et yderligere aspekt af opfindelsen angår spiselige produkter af ikke-næringsmiddelmæssig art og orale præparater, der indeholder mindst én af de ovennævnte hidtil ukendte forbindelser med den almene formel I som sødemiddel. Med udtrykket "spiseligt produkt" forstås et sådant, som det er meningen sædvanligvis skal sluges, fx en drikke-
- 10 vare eller et oralt administreret farmaceutisk præparat. Udtrykket omfatter også koncentrat, der skal fortyndes for at danne sådanne spiselige produkter, fx drikkevareblandinger. Med udtrykket "et oralt præparat" forstås et sådant, som sædvanligvis ikke skal spises som sådant, men som tages i munden til behandling af struben eller mund-
- 15 hulen, fx tandpasta, tandpulver, mundvand, gurglemiddel, pastil, dentallotion eller tyggegummi.

- Den foreliggende opfindelse angår også et sødepræparat, der omfatter mindst én af de ovennævnte hidtil ukendte forbindelser, sammen med et fast fyldstof eller en fast bærer eller et flydende fyldstof eller en
- 20 flydende bærer. Med udtrykket "sødepræparater" forstås et præparat, der ikke i sig selv indtages oralt for at blive spist eller holdt i munden, men i stedet tilsættes andre spiselige produkter eller orale præparater for at gøre dem søde eller for at forøge deres sødhed. Fyldstoffet eller bæreren, som er nævnt ovenfor, omfatter en hvilken
- 25 som helst egnet bærer for den søde forbindelse, således at den kan formuleres i et præparat, som hensigtsmæssigt kan anvendes til at søde andre produkter, fx granuler, tabletter eller en opløsning i en dråbetæller. Fyldstoffet eller bæreren kan således omfatte kendte vanddispergerbare tabletbestanddele såsom stivelse, lactose og sac-
- 30 charose som sådan, fyldstoffer med ringe massefylde til tilvejebringelse af et granuleret sødepræparat med et rumfang pr. enhed af sødhed, der svarer til saccharose, fx sprøjtetørrede maltdextriner, og vandige opløsninger, der indeholder adjuvanser såsom stabiliseringsmidler, farvestoffer og viskositetsjusterende midler.

- Drikkevarer såsom alkoholfri læskedrikke, der indeholder den ovennævnte søde forbindelse, kan enten formuleres som sukkerfrie diatprodukter eller som produkter med et reduceret sukkerindhold, der indeholder den minimale sukkermængde, der kræves af loven. I fraværelse af sukker er det ønskeligt at tilsætte yderligere midler for at tilvejebringe en fornemmelse i munden, der svarer til den fornemmelse, som fås ved sukker, fx pectin eller en vegetabilsk gummi. Således kan pectin tilsættes i et niveau på 0,1-0,15% i saft, der tappes på flasker.
- 10 Et yderligere aspekt af den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til sødning af et spiseligt produkt af ikke-næringsmiddel-mæssig art eller et oralt præparat, hvilken fremgangsmåde omfatter inkorporering af en hidtil ukendt forbindelse med den almene formel I deri som sødemiddel.
- 15 Opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående eksempler.

EKSEMPEL 1

4,1',4',6'-Tetrachlor-4,1',4',6'-tetra-deoxygalactosaccharose (1,4,6-trichlor-1,4,6-trideoxy- β -D-fructofuranosyl-4-chlor-4-deoxy- α -D-galactopyranosid)

20 Fremgangsmåde 1

- En opløsning 10 g TGS i 250 ml tørt toluen blev behandlet med 12 ml DEAD (2,3 molækvivalenter) efterfulgt af 19 g TPP (1,3 molækvivalenter). Omsætningen var exoterm, tyndtlagschromatografi (ether/benzin 7:1) efter 5 minutter viste 2 hovedprodukter. Blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 2,5 timer, hvorefter den blev afkølet og fortyndet med 50 ml methanol, inddampet til sirup og optaget i ether. Det meste af det tilstedeværende TPP-oxid blev fjernet ved krystallisation, og råmateriale blev chromatograferet på en søjle af silicagel (150 g), idet der blev elueret med ether-petroleumsether
- 30 (1:1), hvilket gav 3,6-anhydro-3',4'-lyxoepoxiderivatet af TGS (dvs.

3,6-anhydro-4-chlor-4-deoxy- α -D-galactopyranosyl-3,4-anhydro-1,6-dichlor-1,6-dideoxy- β -D-tagatofuranosid) (5 g, 55%).

$[\alpha]_D = 6,5^\circ$ (c = 1,0 i CHCl_3).

Analyse:

- 5 Beregnet for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_6\text{Cl}_3$: C 39,83 H 4,14 Cl 29,46.
Fundet: C 40,28 H 4,28 Cl 26,45.

- Yderligere eluering af søjlen gav TGS 3',4'-lyxoepoxid. Dette stof blev peracetyleret ved behandling med eddikesyreanhydrid, hvilket gav TGS 3',4'-lyxoepoxid-triacetat (fx 4-chlor-4-deoxy-2,3,6-tri-O-acetyl- α -D-galactopyranosyl-3,4-anhydro-1,6-dichlor-1,6-dideoxy- β -D-tagatofuranosid), idet strukturen understøttes ved ^1H -NMR-spektrum og massespektrum (se nedenfor).
- 10

a) TGS 6-Tert.butyldiphenylsilylether

- En opløsning af 8 g TGS i tørt pyridin blev behandlet med 5,6 ml tert.BDPS-chlorid og 200 mg 4-dimethylaminopyridin ved stuetemperatur i 18 timer. Tyndtlagschromatografi viste nærværelsen af ét hovedprodukt sammen med noget uomsat udgangsmateriale (tyndtlagschromatografi-elueringsmiddel: ethylacetat/acetone/vand i forholdet 10:10:1). Blandingen hældtes derefter i isvand og ekstraheredes med ethylacetat. Ekstrakterne blev tørret (Na_2SO_4) og inddampet til tørhed. Krystallisation af ethanol gav 10,5 g TGS tert.BDPS-ether (82,6%), smeltepunkt $95-97^\circ\text{C}$ (toluen-benzin).
- 15
- 20

$[\alpha]_D = 39,3^\circ$ (c = 1,0 i CHCl_3).

Analyse:

- 25 Beregnet for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{O}_8\text{Cl}_3\text{Si}$: C 52,87 H 5,82 Cl 16,75.
Fundet: C 52,28 H 5,76.

b) TGS 6-tert.BDPS-ether 3',4'-lyxoepoxid

En opløsning af 10 g TGS tert.BDPS-ether i 250 ml tørt toluen blev behandlet med 12 ml DEAD (2,3 molækvivalenter) efterfulgt af 19 g TPP

(1,3 molækvivalenter). Reaktionen var exoterm, tyndtlagschromatografi efter 5 minutter (ether/acetone, 10:1) viste ét hovedprodukt og fraværelse af udgangsmateriale. Reaktionsblandingen blev fortyndet med 50 ml methanol, inddampet til sirup og optaget i ether. Det meste af TPP-oxidet blev fjernet ved krystallisation, og råmaterialet blev
 5 af TPP-oxidet blev fjernet ved krystallisation, og råmaterialet blev chromatograferet på en søjle af tørt silicagel (150 g) med ether/petroleumsether (2:1), hvorefter polariteten gradvis blev forøget til 4:1 og endelig med ether/acetone (9:1), hvilket gav epoxidet (8,5 g, 87,6%).

10 c) Peracetylering

Sædvanlig acetylering af det i trin b) vundne produkt (7 g) under anvendelse af 70 ml pyridin og 7 ml eddikesyreanhydrid gav 7,5 g af diacetatet (94,8%).

$$[\alpha]_D = +104,5^\circ \quad (c = 1,0 \text{ i } \text{CHCl}_3).$$

15 Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{O}_9\text{Cl}_3\text{Si}$:	C 54,73	H 5,55	Cl 15,18.
Fundet:	C 55,42	H 5,76	Cl 11,40.

d) TGS 3',4'-lyxoepoxid-triacetat

En opløsning af det i trin c) vundne diacetat (7 g) i 150 ml tetra-
 20 hydrofuran blev behandlet med 1,4 g tetra-n-butylammoniumfluorid ved stuetemperatur i 18 timer. Tyndtlagschromatografi (ether/petroleumsether, 6:1) viste ét hovedprodukt med spor af langsomt bevægende produkter som følge af delvis deacetylering. Blandingen blev inddampet, optaget i 50 ml tørt pyridin og behandlet med 7 ml eddikesyreanhydrid ved stuetemperatur i 3 timer. Tyndtlagschromatografi med
 25 ether/letbenzin (7:1) viste kun ét produkt. Reaktionsblandingen blev inddampet og elueret fra en kort søjle af silicagel (50 g) med ether/petroleumsether (1:1), hvilket gav et krystallinsk produkt (4,3 g, 85,2%), der var identisk med det ved fremgangsmåde 1 vundne
 30 produkt, smeltepunkt 133-134°C.

$$[\alpha]_D^{20} = +116,3^\circ \quad (c = 1,0 \text{ i } \text{CHCl}_3).$$

Analyse:

Beregnet for $C_{18}H_{23}O_{10}Cl_3$: C 42,72 H 5,54 Cl 21,06.

Fundet: C 43,00 H 4,58 Cl 20,79.

- 5 e) 4,1',4',6'-Tetrachlor-4,1',4',6'-tetra-deoxygalactosaccharose-tetraacetat

En opløsning af det i d) vundne produkt i 50 ml dimethylformamid blev behandlet med 4 g lithiumchlorid ved 90°C i 5 timer. Reaktionsblandingen hældtes i isvand og ekstraheredes med ether. Ekstrakterne blev tørret (Na_2SO_4), indampet til en sirup og acetyleret på sæd-
 10 vanlig måde med pyridin og eddikesyreanhydrid, hvilket gav tetrachlor-tetraacetatet (2,6 g, 56,2%), smeltepunkt 103-104°C (ether/petroleumsether).

$[\alpha]_D = +75,0^\circ$ (c = 1,0 i $CHCl_3$).

Analyse:

15 Beregnet for $C_{20}H_{26}O_{11}Cl_4$: C 41,09 H 4,45 Cl 24,31.

Fundet: C 41,43 H 4,53 Cl 21,89.

- f) 4,1',4',6'-Tetrachlor-4,1',4',6'-tetra-deoxygalactosaccharose

En opløsning af det i trin e) vundne tetraacetat (1,5 g) i 25 ml tørt methanol blev behandlet med en katalytisk mængde natriummethoxid ved
 20 stuetemperatur i 5 timer, afioniseredes ved at blive omrørt med Amberlyst®15 harpiks og indampedes til tørhed. Krystallisation af ether gav 1 g af produktet (93,5%), smeltepunkt 58-60°C.

$[\alpha]_D^{20} = +72,3^\circ$ (c = 1,0 i vand).

Analyse:

25 Beregnet for $C_{12}H_{18}O_7Cl_4$: C 34,61 H 4,32 Cl 34,13.

Fundet: C 35,5 H 4,84 Cl 34,2.

EKSEMPEL 2

1',4'-Dichlorsaccharose

a) Silylering af 2,3,4,3',4'-penta-O-acetylsaccharose (4-PAS)

En opløsning af 20 g 4-PAS (jfr. fx britisk patentskrift nr. 1.543.167) i 100 ml tørt pyridin blev behandlet med 32,7 g tert.-butyldiphenyl-silylchlorid (3,3 molækvivalenter) og 1 g 4-dimethylaminopyridin ved stuetemperatur i 36 timer. Tyndtlagschromatografi (ether/acetone, 4:1) viste dannelsen af to produkter. Reaktionen blev oparbejdet ved at blive hældt i is/vand, og produktet blev isoleret ved ekstraktion i ether, der var blevet tørret (natriumsulfat) og inddampet. Den resulterende sirup blev elueret fra en søjle af silicagel med ether/benzin (4:1), hvilket først gav 1,0 g 6,1',6'-tri-O-(tert.butyldiphenylsilyl) saccharose-pentaacetat (27%), efterfulgt af 25 g 2,3,4,3',4'-penta-O-acetyl-6,6'-di-O-(tert.butyldiphenylsilyl)-saccharose (67%).

b) Chlorering

En opløsning af 20 g af det i trin a) vundne produkt i 250 ml pyridin blev behandlet med 10,2 g triphenylphosphin (2 molækvivalenter) ved stuetemperatur. Blandingen blev afkølet til 0°C, og der tilsattes langsomt 2 ml carbontetrachlorid (1 molækvivalent). Reaktionen blev opvarmet til stuetemperatur og derefter til 70°C i 1,5 timer. Tyndtlagschromatografi (ether/benzin i forholdet 4:1) viste dannelsen af ét enkelt produkt, så reaktionsblandingen blev afkølet til stuetemperatur, der tilsattes 20 ml methanol, og opløsningen blev inddampet til en sirup ved codestillation med toluen. Det resulterende produkt blev optaget i ether, og det tilstedeværende triphenylphosphinoxid udkrystalliserede. Endelig rensning blev opnået ved silicagelsøjlechromatografi under anvendelse af ether/benzin (1:1), hvilket gav 20 g 6,6'-di-O-(tert.butyldiphenylsilyl)-1'-chlor-1'-deoxysaccharose-pentaacetat (98%).

c) Deacetylering

Deacetylering blev udført ved at tilsætte en katalytisk mængde natriummethoxid til en opløsning af det i trin b) vundne produkt (20 g) i 200 ml methanol og omrøre reaktionsblandingen i 4 timer ved stuetemperatur. Opløsningen blev afioniseret ved rystning med Amberlyst® 15-harpisk og inddampet, hvilket gav 15,5 g 6,6'-di-O-(tert.butylidiphenylsilyl)-1'-chlor-1'-deoxysaccharose (96%).

d) Epoxiddannelse under anvendelse af DIAD og desilylering

En opløsning af det i trin c) vundne produkt (15 g) i 200 ml toluen blev behandlet med 10 ml (DIAD) (3 molækvivalenter) og 14 g triphenylphosphin (3 molækvivalenter). En lettere exoterm reaktion blev iagttaget, og reaktionen blev slukket ved tilsætning af 15 ml methanol efter 0,5 time, og reaktionsblandingen blev inddampet til en sirup. Det tilstedeværende triphenylphosphinoxid blev udkrystalliseret fra en etheropløsning, og det resulterende produkt blev optaget i 200 ml tetrahydrofuran og behandlet med 55 ml 1M tetra-n-butylammoniumfluorid (3 molækvivalenter) ved stuetemperatur i 4,5 timer. Tyndtlagschromatografi (ether/benzin 7:1) viste dannelsen af ét enkelt produkt, og derefter blev reaktionsblandingen inddampet og acetyleret i 100 ml pyridin og 20 ml eddikesyreanhydrid. Efter indampning til en sirup blev produktet rensat ved silicagelsøjlechromatografi under anvendelse af ether/benzin (1:1), hvilket gav 4,5 g 1'-chlor-1'-deoxysaccharose 3',4'-lyxoepoxid-pentaacetat (73%).

e) Chlorering

En opløsning af det i trin d) vundne produkt (3,5 g) i 40 ml dimethylformamid blev behandlet med 3,5 g lithiumchlorid ved 80°C i 24 timer. Reaktionen blev oparbejdet ved at blive hældt i 300 ml isvand, og produktet blev ekstraheret i ether (3 x 100 ml), der var blevet tørret (natriumsulfat), og inddampet. Der tilsattes derefter 4 ml eddikesyreanhydrid og 30 ml pyridin, reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 4 timer, hvorefter den blev inddampet til tørhed ved codestillation med toluen. Produktet blev rensat ved søjlechromatografi, idet der blev elueret med ether/benzin (1:1),

hvilket gav 2,2 g 1',4',-dichlor-1'-4'-dideoxysaccharose-hexaacetat (56%).

f) Deacetylering

En katalytisk mængde natriummethoxid sættes til en opløsning af 1,5 g af hexacetatet i 70 ml methanol, og reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 4 timer. Tyndtlagschromatografi (ethylacetat/-acetone/vand 4:6:1) viste ét enkelt produkt. Opløsningen blev afioniseret med Amberlyst®15-harpiks og inddampet, hvilket gav 0,8 g 1',4'-dichlor-1'-4'-dideoxysaccharose (92%).

10 EKSEMPEL 3

4,1',4'-Trichlor-4,1',4'-trideoxygalactosaccharose

a) Silylering af 2,3,6,3',4'-penta-0-acetylsaccharose (6-PAS)

En opløsning af 50 g 6-PAS i 600 ml tørt pyridin blev behandlet med 30,1 g tert.butyldiphenylsilylchlorid (1,1 molækvivalent) og 2 g 4-dimethylaminopyridin ved stuetemperatur i 36 timer. Der tilsættes methanol for at ødelægge overskydende reagens, og blandingen blev inddampet til en sirup, der blev elueret fra en søjle af silicagel under anvendelse af ether/acetone (12:1), hvilket gav 54 g 6'-0-(tert.butyldiphenylsilyl)-2,3,6,3',4'-penta-0-acetylsaccharose (75%).

20 b) Chlorering ved 4- og 1'-stillingerne

En opløsning af det i trin a) vundne produkt (24 g, 1 molækvivalent) i 250 ml tørt pyridin blev behandlet med 32 g triphenylphosphin (4 molækvivalenter) ved stuetemperatur. Blandingen blev afkølet til 0°C, der tilsættes forsigtigt 6 ml carbontetrachlorid (2 molækvivalenter), og reaktionsblandingen blev opvarmet til 70°C i 2 timer. Tyndtlagschromatografi (ether/benzin 4:1) viste et enkelt produkt, så reaktionsblandingen blev afkølet til 20°C, der tilsættes 20 ml methanol, og blandingen blev inddampet til en sirup ved codestillation med toluen. Produktet blev opløst i ether, det tilstedeværende triphenyl-

phosphinoxid udkrystalliserede, og remanensen blev elueret fra en søjle af silicagel under anvendelse af ether/petroleumsether (1:1), hvilket gav 24 g 4,1'-dichlor-4,1'-dideoxy-6'-O-(tert.butyldiphenylsilyl)-2,3,6,3',4'-penta-O-acetylgalactosaccharose (96%) i form af en
5 sirup.

c) Deacetylering og silylering ved C-6

En katalytisk mængde natriummethoxid sættes til en opløsning af det i trin b) vundne produkt (24 g) i 200 ml tørt methanol, og reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 4 timer. Opløsningen blev
10 afioniseret ved rystning med Amberlyst®15-harpiks (H^+) og inddampet, hvilket gav det frie sukker i form af en tør sirup (udbytte 15 g, 84%), der anvendtes uden yderligere rensning.

En opløsning af dette produkt (14 g) i 200 ml tørt pyridin blev behandlet med 7,5 g tert.butyldimethylsilylchlorid (2,2 molækvivalenter) og 0,5 g 4-dimethylaminopyridin ved stuetemperatur i 36 timer.
15 Der tilsættes 20 ml methanol, og reaktionsblandingen blev inddampet til en sirup, der blev rensat ved silicagelsøjlechromatografi under anvendelse af ether som elueringsmiddel, hvilket gav 11 g 4,1'-dichlor-4,1'-dideoxy-6'-O-(tert.butyldiphenylsilyl)-6-O-(tert.butyldimethylsilyl)galactosaccharose (58%).
20

d) Dannelse af epoxidet

En opløsning af det i trin c) vundne produkt (11 g) i 200 ml ethylacetat blev behandlet med 7 ml DEAD (2,6 molækvivalenter) og 4,3 g triphenylphosphin (1,3 molækvivalenter). En lettere exoterm reaktion
25 blev iagttaget, og efter 1 times tyndtlagschromatografi (ether/benzin, 7:1) vistest dannelsen af ét hovedprodukt. Reaktionen blev slukket ved tilsætning af 15 ml methanol, og reaktionsblandingen blev inddampet til en sirup, der opløstes i ether. Triphenylphosphinoxidet blev fjernet ved krystallisation, og væskerne blev inddampet, hvilket
30 gav 7,8 g lyxoepoxid i form af en sirup (73%).

e) Desilylering og acetylering

19,2 ml tetrabutylammoniumfluorid (3 molækvivalenter) sættes til en opløsning af 7 g af lyxoepoxidet i 100 ml tetrahydrofuran ved stuetemperatur. Efter omrøring i 5 timer indampedes blandingen, og den blev acetyleret ved tilsætning af eddikesyreanhydrid og pyridin. Det resulterende produkt blev rensed ved søjlechromatografi, hvilket gav 3,5 g 4,1'-dichlor-4,1'-dideoxygalactosaccharose-3',4'-lyxoepoxid-tetraacetat (84%).

$$[\alpha]_D = +119,8^\circ \text{ (c = 1,0 i CHCl}_3\text{)}.$$

f) Chlorering og acetylering

10 Epoxidet (3,5 g) opløstes i 40 ml dimethylformamid, og der tilsattes 3,5 g lithiumchlorid. Reaktionsblandingen blev opvarmet til 80°C i 24 timer, hvorefter den oparbejdedes ved at blive hældt i 200 ml is/vand og ekstraheret i ether (3 x 100 ml). De organiske ekstrakter blev tørret over natriumsulfat og indampet til en sirup, som blev acetyleret ved tilsætning af 30 ml pyridin og 4 ml eddikesyreanhydrid ved stuetemperatur. Efter 4 timer blev reaktionsblandingen indampet til tørhed ved codestillation med toluen, og produktet rensedes ved silicagelsøjlechromatografi (ether/benzin, 1:1), hvilket gav 2,6 g 4,1',4'-trichlor-4,1',4'-trideoxygalactosaccharose-pentaacetat (60%).

20 $[\alpha]_D = +83,8^\circ \text{ (c = 1,9 i CHCl}_3\text{)}.$

g) Deacetylering

En opløsning af 2,3 g af pentaacetatet i 100 ml tørt methanol blev behandlet med en katalytisk mængde natriummethoxid ved stuetemperatur i 4 timer. Tyndtlagschromatografi (dichlormethan/methanol, 4:1) viste et enkelt produkt. Opløsningen blev afioniseret med Amberlyst®15-harpiks (H⁺) og indampet, hvilket gav 1,3 g 4,1',4'-trichlor-4,1',4'-trideoxygalactosaccharose (78%), der krystalliseredes af acetone/ether, smeltepunkt 125-126°C.

$$[\alpha]_D = +72,5^\circ \text{ (c = 1,1 vand)}.$$

Analyse:

Beregnet for $C_{12}H_{19}Cl_3O_8$: C 36,2 H 4,77.

Fundet: C 36,0 H 5,41.

EKSEMPEL 4

5 4,4',6'-Trichlor-4,4',6'-trideoxygalactosaccharose

a) Chlorering af 6-PAS

27 g 6-PAS og 26 g triphenylphosphin (2 molækvivalenter) opløstes i 250 ml tørt pyridin, opløsningen blev afkølet til 0°C, og der tilsattes langsomt 5 ml carbontetrachlorid (1 molækvivalent). Reaktions-

10 blandingen blev omrørt ved 0°C i 0,5 time, hvorefter den blev opvarmet til 70°C i 2 timer. Tyndtlagschromatografi (ether/acetone, 4:1) viste nærværelsen af et enkelt produkt og fraværelse af udgangsmateriale. Reaktionsblanding blev afkølet til 20°C, der tilsattes 20 ml methanol, og blandingen inddampedes til tørhed ved codestilla-

15 tion med toluen. Remanensen deltes mellem 600 ml vand og 500 ml ethylacetat. Den vandige fase blev yderligere ekstraheret med ethylacetat (2 x 100 ml), og de organiske ekstrakter blev tørret (natriumsulfat) og inddampet, hvilket gav 24 g 6'-chlor-6'-deoxy-2,3,6,3',4'-penta-O-acetylsaccharose (86%), smeltepunkt 124-125°C.

20 b) Silylering

En opløsning af 15 g af 6'-chlorderivatet i 150 ml tørt pyridin blev behandlet med 9 g tert.butyltrimethylsilylchlorid (2,3 molækvivalenter) og 200 mg 4-dimethylaminopyridin ved 50°C i 16 timer. Tyndtlags-

25 chromatografi (ether/benzin, 10:1) viste ét hovedprodukt. Reaktionsblanding blev afkølet til 20°C, der tilsattes 20 ml methanol, og blandingen inddampedes til tørhed ved codestillation med toluen. Produktet blev rensat ved silicagelsøjlechromatografi under anvendelse af ether/benzin (2:1) som elueringsmiddel, hvilket gav 18 g 1'-O-(tert.butyltrimethylsilyl)-6'-chlor-6'-deoxy-2,3,6,3',4'-penta-O-

30 acetylsaccharose (89%).

c) Chlorering og deacetylering

Det i trin b) vundne produkt (15 g) og 11,5 g triphenylphosphin (2 molækvivalenter) opløstes i 200 ml tørt pyridin, og opløsningen blev afkølet til 0°C. Der tilsattes langsomt 2,4 ml carbontetrachlorid (1
5 molækvivalent), reaktionsblandingen blev omrørt ved 0°C i 0,5 time, hvorefter den blev opvarmet til 70°C i 2 timer. Tyndtlagschromatografi (ether/benzin, 4:1) viste et enkelt produkt. Reaktionsblandingen blev oparbejdet som i trin b), hvilket gav 15 g 1'-O-(tert.butyl-dimethylsilyl)-4,6'-dichlor-4,6'-dideoxygalactosaccharose-pentaacetat
10 (97%), smeltepunkt 128°C (krystalliseret af ether/benzin).

Uden yderligere rensning blev en opløsning af dette dichlorid (13 g) i 150 ml methanol deacetyleret ved behandling med natriummethoxid ved stuetemperatur i 4 timer. Reaktionsblandingen blev oparbejdet ved rystning med Amberlyst®15-harpiks og inddampet, hvilket gav 8,7 g
15 1'-O-(tert.butyl-dimethylsilyl)-4,6'-dichlor-4,6'-dideoxygalactosaccharose (96%).

d) Silylering

En opløsning af det i trin c) vundne produkt (8 g) i 150 ml pyridin blev behandlet med 5,4 g tert.butyl-dimethylsilylchlorid (2,2 molækvivalenter) og 400 mg 4-dimethylaminopyridin ved stuetemperatur i 18
20 timer. Reaktionsblandingen blev oparbejdet som beskrevet i trin b) og rensset ved søjlechromatografi, hvilket gav 8 g 1',6-di-O-(tert.butyl-dimethylsilyl)-4,6'-dichlor-4,6'-dideoxygalactosaccharose (82%).

e) Epoxiddannelse

25 4,2 ml DEAD (3 molækvivalenter) og 7,9 g triphenylphosphin (3 molækvivalenter) sættes til en opløsning af det i trin d) vundne produkt (7 g) i 200 ml ethylacetat ved stuetemperatur, hvorefter blandingen blev omrørt i 30 minutter. Der tilsattes 10 ml methanol, blandingen blev inddampet til en sirup, og der tilsattes diethylether. Det meste
30 af triphenylphosphinoxidet udkrystalliserede og blev fjernet ved filtrering, hvilket gav 6 g 1',6-di-O-(tert.butyl-dimethylsilyl)-4,6'-dichlor-4,6'-dideoxygalactosaccharose-3',4'-lyxoepoxid (88%).

f) Desilylering og acetylering

En opløsning af epoxidet (5 g) i 100 ml tetrahydrofuran blev behandlet med 1M tetrabutylammoniumfluorid ved stuetemperatur i 5 timer. Tyndtlagschromatografi (ether/benzin, 7:1) viste et enkelt langsomt bevægende produkt. Blandingen blev indampet, opløst i 50 ml pyridin og 10 ml eddikesyreanhydrid ved 20°C i 4 timer, hvorefter den igen blev indampet til tørhed. Det resulterende produkt blev rensset ved søjlechromatografi, hvilket gav 4,3 g 4,6'-dichlor-4,6'-dideoxygalactosaccharose-3',4'-lyxoepoxid-tetraacetat (95%).

10 g) Chlorering, acetylering og deacetylering

4 g lithiumchlorid sættes til det i trin f) vundne produkt (4 g) i 40 ml dimethylformamid, og blandingen blev opvarmet ved 80°C i 24 timer. Reaktionsblandingen oparbejdedes ved at blive hældt i isvand, og produktet ekstraheredes i ether (3 x 100 ml), der var blevet tørret (natriumsulfat), og indampedes. Det sirupagtige produkt blev acetyleret med 4 ml eddikesyreanhydrid i 30 ml pyridin ved stuetemperatur i 4 timer, hvorefter det blev indampet til tørhed ved codestillation med toluen. Det resulterende produkt blev rensset ved søjlechromatografi (ether/benzin, 1:1), hvilket gav 4 g 4,4',6'-trichlor-4,4', 6'-trideoxygalactosaccharose-pentaacetat (88%).

En opløsning af dette pentaacetat (3,5 g) i 100 ml tørt methanol blev behandlet med en katalytisk mængde natriummethoxid ved stuetemperatur i 4 timer. Tyndtlagschromatografi (dichlormethan/methanol, 4:1) viste et enkelt produkt. Reaktionsblandingen blev neutraliseret ved tilsætning af Amberlyst®15-harpiks, indampet til tørhed og krystalliseret af acetone/diethylether, hvilket gav 2 g 4,4',6'-trichlor-4,4',6'-trideoxygalactosaccharose (85%).

$$[\alpha]_D = +78,8^\circ \text{ (c = 1,0 i vand).}$$

EKSEMPEL 5

4'-Brom-4,1',6'-trichlor-4,4',1',6'-tetra-deoxygalactosaccharose-(4'-brom-TGS)

a) Bromering

- 5 1. En opløsning af 4 g TGS 3',4'-lyxoepoxid-triacetat (jfr. eksempel 1, fremgangsmåde 2, trin d)) i 40 ml dimethylformamid blev behandlet med 6 g lithiumbromid ved 80°C i 24 timer. Reaktionsblandingen oparbejdedes ved at blive hældt i is/vand (300 ml), og produktet blev ekstraheret i ether (3 x 100 ml), som derefter blev tørret (natriumsulfat) og indampet til en sirup. Denne blev opløst i 40 ml pyridin og behandlet med 4 ml eddikesyreanhydrid ved stuetemperatur i 4 timer. Reaktionsblandingen indampedes ved codestillation med toluen, hvilket gav 4'-brom-TGS-tetraacetat, som blev rensat ved silicagel-søjlechromatografi, idet der blev elueret med ether/benzin (1:1).
- 10
- 15 Udbytte 3,5 g, 70%.

2. I en alternativ bromeringsreaktion blev en opløsning af epoxid-triacetatet (4 g) i 40 ml dichlormethan behandlet med brombrintesyre i eddikesyre (45% w/v) (1,4 ml, IME) ved 0°C i 5 minutter. Der til-sattes derefter 40 ml pyridin og 5 ml eddikesyreanhydrid, og blandin-gen blev omrørt ved stuetemperatur i 2 timer. Reaktionsblandingen blev indampet til tørhed ved codestillation med toluen og rensat ved silicagelsøjlechromatografi under anvendelse af ether/benzin i for-holdet 1:1, hvilket gav 4 g 4'-brom-TGS-tetraacetat (81%).
- 20

b) Deacetylering

- 25 Deacetylering af tetraacetatet (4 g) blev udført ved at behandle en opløsning deraf i 40 ml tørt methanol med en katalytisk mængde af natriummethoxid ved 0°C i 16 timer. Opløsningen blev afioniseret ved omrøring med Amberlyst®15-harpiks og indampet til tørhed. Eluering fra en kort søjle af silicagel under anvendelse af dichlormethan/-
- 30 methanol (20:1) gav 1,8 g 4'-brom-TGS (61%), der krystalliseredes af acetone/ether, smeltepunkt 78-80°C.

$[\alpha]_D = +63,4^\circ$ ($c = 1,0$ i vand).

Omsætning af det samme epoxid (4 g) i 40 ml ethandiol med 4 g KHF_2 og 2 g NaF ved 120°C i 36 timer, ekstraktion med ethylacetat, deacetylering og rensning som beskrevet ovenfor med hensyn til bromanalogen gav 2,7 g 4,1',6'-trichlor-4,4',1',6'-tetra-deoxy-4'-fluor-galactosaccharose (4'-fluor-TGS) (66%).

$[\alpha]_D^{20} = +83,2^\circ$ ($c = 1,1$ i vand).

Massespektrum: m/e 201, 203, 205 (9:6:1) di-Cl-mono-F-fructose; 181, 183 mono-Cl-galactose; 165 (201 - HCl); 163 (181 - H_2O).

- 10 Sødheden er ca. 1000 gange højere, end det er tilfældet med saccharose.

EKSEMPEL 6

4,1',4',6'-Tetrabrom-4,1',4',6'-tetra-deoxygalactosaccharose

a) Bromering af 6-PAS

- 15 27,6 g 6-PAS og 78,6 g triphenylphosphin (6 molækvivalenter) blev opløst i 300 ml pyridin ved stuetemperatur og derefter afkølet til 0°C . Der tilsattes 50 g carbontetrabromid under omrøring, og reaktionsblandingen blev opvarmet til 75°C i 4 timer.

- 20 Til den afkølede reaktionsblanding sattes 50 ml methanol for at ødelægge overskydende triphenylphosphin, og den resulterende opløsning blev indampet til en sirup, der blev optaget i dichlormethan. Denne opløsning blev vasket med henholdsvis vand, 1M saltsyre, vandigt natriumbicarbonat og vand i den nævnte rækkefølge, de organiske ekstrakter blev derefter tørret over natriumsulfat, filtreret gennem 25 trækul og indampet. Den resulterende sirup blev omrørt med diethylether, hvilket gav et krystallinsk bundfald af triphenylphosphinoxid, der blev frafiltreret. Filtratet blev indampet og remanensen

opløst i ethanol, hvilket gav 18,5 g 4,1',6'-tribrom-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose-pentaacetat (50%) i form af krystaller.

b) Deacetylering af 4,1',6'-tribrom-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose-pentaacetat

- 5 En opløsning af det ovennævnte produkt i methanol blev behandlet med natriummethoxid til en pH-værdi på 9,5-10 ved stuetemperatur i 4 timer, neutraliseret ved tilsætning af Amberlyst®15-harpiks, filteret og inddampet til et tørt skum, udbytte 12 g (91%).

c) Silylering af 4,1',6'-tribrom-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose

- 10 En opløsning af 18 g 4,1',6'-tribrom-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose i 100 ml pyridin blev behandlet med 11,3 g tert.butyldimethylsilylchlorid (2,2 molækvivalenter) og 2,6 g 4-N,N-dimethylaminopyridin (0,6 molækvivalent), og blandingen blev opvarmet til 70°C i 2 timer. Reaktionsblandingen blev hældt i isvand, og vandet blev fradekanteret
- 15 fra den sirupagtige remanens, der blev opløst i diethylether, tørret (natriumsulfat) og elueret fra en søjle af silicagel under anvendelse af diethylether. Det resulterende produkt, 4,1',6'-tribrom-4,1',6'-trideoxy-6-O-tert.butyldimethylsilyl-galactosaccharose (13 g, 60%), blev isoleret i form af en tør sirup.

- 20 d) Dannelse af epoxidet

- 9,6 g DEAD (2,8 molækvivalenter) og 15 g triphenylphosphin (2,8 molækvivalenter) sættes til en opløsning af det ovennævnte produkt (13 g) i 100 ml toluen. Reaktionsblandingen blev omrørt i 10 minutter ved stuetemperatur, hvorefter der tilsættes 20 ml methanol, og blandingen blev inddampet, hvilket gav 4,1',6'-tribrom-4,1',6'-trideoxy-6-O-tert.butyldimethylsilyl-galactosaccharose-3',4'-lyxoepoxid, der
- 25 blev anvendt uden yderligere rensning.

e) Desilylering og acetylering

- Det ovenfor vundne sirupagtige epoxid blev opløst i 150 ml tetrahydrofuran, og til denne opløsning sættes 20 ml (1,5 molækvivalenter)
- 30

af 1M opløsning af tetrabutylammoniumfluorid i tetrahydrofuran. Blandingen henstod i 2 timer ved stuetemperatur, hvorefter den blev inddampet og behandlet med eddikesyreanhydrid og pyridin ved stuetemperatur i 16 timer. Der tilsattes methanol for at ødelægge overskydende eddikesyreanhydrid, og blandingen blev inddampet. Remanensen blev opløst i dichlormethan, der blev vasket henholdsvis med vand, 1M saltsyre, vandigt natriumbicarbonat og vand i den nævnte rækkefølge, hvorefter den blev tørret over natriumsulfat, filtreret og inddampet. Den resulterende sirup blev elueret gennem en søjle af silicagel under anvendelse af ether/benzin i forholdet 1:1, hvilket gav 6,4 g 4,1',6'-tribrom-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose-3',4'-lyxoepoxid-triacetat (49%).

f) Åbning af epoxidringen med bromid efterfulgt af acetylering

En opløsning af epoxidet (1,7 g) i 15 ml dichlormethan blev behandlet med 45%'s brombrintesyre i 0,6 ml eddikesyre (1,2 molækvivalenter), og reaktionsblandingen henstod ved stuetemperatur i 20 minutter. Der tilsattes 10 ml pyridin og 2 ml eddikesyreanhydrid, og blandingen henstod ved stuetemperatur i 2 timer. Der tilsattes 2 ml methanol, og reaktionsblandingen blev inddampet til en sirup, som blev optaget i dichlormethan. Denne opløsning blev vasket med vand, 1M saltsyre, vandigt natriumbicarbonat og vand, hvorefter den blev tørret (natriumsulfat), filtreret og inddampet. Remanensen udkrystalliseredes af ether/benzin, hvilket gav 1,4 g 4,1',4',6'-tetrabrom-4,1',4',6'-tetraideoxygalactosaccharose-tetraacetat (70%).

g) Deacetylering

En opløsning af 1,4 g af tetraacetatet i tørt methanol blev behandlet med 1M natriummethoxid til en pH-værdi på 8,5, og blandingen blev afkølet til -5°C i 10 timer. Ved tyndtlagschromatografi blev der iagttaget to produkter, ét hovedprodukt og ét biprodukt. Opløsningen blev neutraliseret med Amberlyst®15-harpiks (H⁺), hvorefter den blev filtreret og inddampet. Remanensen blev elueret gennem en søjle af silicagel under anvendelse af dichlormethan/methanol (20:1), hvilket gav 0,8 g af hovedproduktet. Krystallisation og omkrystallisation af

diethylether gav 0,65 g 4,1',4',6'-tetrabrom-4,1',4',6'-tetradeoxygalactosaccharose (60%), smeltepunkt 72-76°C.

$[\alpha]_D^{20} = +58,3^\circ$ (c = 0,75 i vand).

EKSEMPEL 7

5 1',4',6'-Trichlor-1',4',6'-trideoxysaccharose

a) Chlorering af 6-PAS

54,9 g 6-PAS blev opløst i 500 ml pyridin, og 48,9 g triphenylphosphin sattes til opløsningen. Da opløsningen blev klar efter omrystning, blev blandingen afkølet til 0°C i isbad. 9 ml carbontetrachlorid sattes til reaktionsblandingen, hvorefter den antog stuetemperatur. Efter henstand ved stuetemperatur i 30 minutter blev blandingen opvarmet ved 60°C i 1 time. Tyndtlagschromatografi (ether/benzin, 5:1) viste ét hovedprodukt, som havde en R_f -værdi, der svarede til en autentisk prøve og et hurtigere biprodukt.

15 Der sattes methanol til reaktionsblandingen, som blev inddampet til en sirup, der blev delt mellem ether og vand. Etherfasen blev tørret (Na_2SO_4) og elueret fra en søjle af silicagel under anvendelse af en 1:1 ether/benzin-blanding. Dette gav et udbytte på 30 g 2,3,6,3',4'-penta-O-acetyl-6'-chlor-6'-deoxysaccharose.

20 b) Silylering

14,35 ml tert.butyldiphenylchlorsilan sattes til en opløsning af det i trin a) vundne produkt (27 g) i 300 ml pyridin. Efter tilsætning af 100 mg 4-dimethylaminopyridin-katalysator blev blandingen opvarmet ved 60°C i 16 timer. Tyndtlagschromatografi i ether viste meget ringe reaktion svarende til ca. 30%. På dette trin sattes yderligere 5 ml tert.BDPSCI og 10 mg katalysator til reaktionsblandingen, og opvarmningen fortsatte i 24 timer. Tyndtlagschromatografi viste næsten 50%'s reaktion, og der blev kun dannet ét produkt. Reaktionsblandingen blev inddampet og elueret fra en søjle af silicagel under an-

vendelse af først benzin (ca. 2 liter) og derefter ether/benzin i forholdet 1,5:1, hvilket gav den rene 1'-silylether (8,0 g), der blev acetyleret under anvendelse af eddikesyreanhydrid-pyridin, hvilket gav hexaacetatet (8,0 g).

5 c) Desilylering

En opløsning af det i trin b) vundne produkt (7,5 g) i 35 ml tetrahydrofuran blev desilyleret under anvendelse af 7 ml tetrabutylammoniumfluorid ved stuetemperatur i 18 timer. Tyndtlagschromatografi (ether/benzin, 6:1) viste 80%'s desilylering. En anden mængde (3 ml) tert.BUAF sættes til reaktionsblandingen, der blev omrørt i yderligere 8 timer. Tyndtlagschromatografi viste da nærværelsen af ét hovedprodukt. Efter inddampning blev blandingen elueret fra en søjle af silicagel under anvendelse af først benzin og derefter ether/benzin i forholdet 1:1, hvilket gav 5,0 g rent 2,3,4,6,3',4'-hexa-O-acetyl-6'-chlor-6'-deoxysaccharose (88%'s udbytte).

d) Chlorering

Hexaacetatet blev chloreret under anvendelse af de i trin a) beskrevne betingelser. Efter søjlechromatografi gav blandingen 2,3,4,6,3',-4'-hexa-O-acetyl-1',6'-dichlor-1',6'-dideoxysaccharose, der derefter blev deacetyleret under anvendelse af CH_3ONa , hvilket gav rent 1',6'-dichlor-1',6'-dideoxysaccharose krystalliseret af ethylacetat.

e) Silylering

En opløsning af 5,7 g af 1',6'-dichlor-materialet i 50 ml pyridin blev silyleret under anvendelse af tert.butyldiphenylsilylchlorid i nærværelse af 100 mg 4-dimethylaminopyridin ved 60°C i 16 timer. Tyndtlagschromatografi (ethylacetat/acetone/vand, 6:8:1) viste fraværelsen af udgangsmaterialet. Reaktionsblandingen, der havde nogle hurtigere og langsommere urenheder, blev acetyleret med eddikesyreanhydrid/pyridin og derefter elueret fra en søjle af silicagel under anvendelse af ether/benzin i forholdet 1:1. Produktet blev derefter deacetyleret under anvendelse af natriummethoxid, hvilket gav 6,0 g rent 6-tert.butyldiphenylsilylether.

f) Epoxidering

9,1 g triphenylphosphin sættes til en opløsning af det i trin e) vundne produkt (7,0 g) og 6,12 ml diethylazodicarboxylat i 50 ml pyridin. Reaktionsblandingen blev næsten omgående varm og forblev
5 varm i ca. 5 minutter. Tyndtlagschromatografi (ether/benzin) viste ét hovedprodukt og nogle hurtigere biprodukter. Reaktionsblandingen blev efter tilsætning af 10 ml methanol indampet til en sirup, der blev acetyleret med eddikesyreanhydrid/pyridin i 6 timer. Den blev der-
10 efter indampet og ved søjlechromatografi elueret med ether/benzin i forholdet 1:1, hvilket gav 3',4'-epoxidet (4,5 g).

g) Desilylering

En prøve af epoxidet (4,0 g) blev desilyleret med tetrabutylammonium-fluorid som beskrevet i trin c). Efter indampning blev reaktions-
blandingen 6-acetyleret under anvendelse af eddikesyreanhydrid/pyri-
15 din. Efter oparbejdning viste tyndtlagschromatografi (ether/benzin, 4:1) ét hovedprodukt. Søjlechromatografi af reaktionsblandingen under anvendelse af ether/benzin i forholdet 1:1 gav det rene tetraacetat (2,75 g).

h) Ringåbning med lithiumchlorid

20 3,0 g lithiumchlorid sættes til en opløsning af det i trin g) vundne produkt (2,6 g) i 15 ml dimethylformamid, og indholdet blev opvarmet ved 120°C i 24 timer. Reaktionsblandingen blev efter indampning acetyleret på sædvanlig måde. Derefter blev den opløst i ether og meget forsigtigt vasket 3 gange med vand. Vandet blev 3 gange eks-
25 traheret med ether. Etherekstrakterne blev derefter tørret, filtreret og indampet. Eluering fra en søjle af silicagel under anvendelse af ether/benzin som elueringsmiddel gav 2,0 g 1',4',6'-trichlor-1',4',6'-trideoxysaccharose-pentaacetat.

i) Deacetylering og rensning

30 En opløsning af pentaacetatet (1,7 g) i 15 ml methanol blev deacetyleret med natriummethoxid i 10 timer. Tyndtlagschromatografi (ethyla-

cetat/acetone/vand, 6:8:1) viste ét hovedprodukt. Reaktionsblandingen blev neutraliseret, filtreret, inddampet og søjlechromatograferet på silicagel. Elueringen med ethylacetat gav ren 1',4',6'-trichlor-1',4',6'-trideoxysaccharose (750 mg).

5 EKSEMPEL 8

4'-Iod-4,1',6'-trichlor-4,1',4',6'-tetraideoxygalactosaccharose (4'-iod-TGS)

a) Deacetylering og etherificering

20 g TGS 3',4'-lyxoepoxid-triacetat blev behandlet med natriummeth-
10 oxid og methanol til en pH-værdi på 9 i 4 timer. Opløsningen blev neutraliseret med Amberlyst®-harpiks og inddampet til tørhed, og remanensen blev opløst i 200 ml dichlormethan. Der tilsattes 50 ml dihydropyran og 5 g pyridiniumtosylat, og reaktionsblandingen om-
rørtes ved stuetemperatur i 3 timer. Der tilsattes Amberlite® IR45-
15 (OH⁻)-harpiks for at neutralisere reaktionsblandingen, der blev filtreret, vasket to gange med vand, tørret (Na₂SO₄) og inddampet til en sirup af TGS 3',4'-lyxoepoxid-tritetrahydropyranylether.

b) Omsætning af epoxid med methylmagnesiumiodid

20 12,1 g TGS 3',4'-lyxoepoxid-tritetrahydropyranylether i 100 ml diethylether sattes til en Grignard-reagens fremstillet ud fra 1 g magnesium og 7,5 g methylodid i 100 ml diethylether under kraftig omrøring. Reaktionsblandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 3 timer, hvorefter der langsomt tilsattes en mættet ammoniumchloridopløsning. Etherfasen blev fraskilt, tørret over natriumsulfat, fil-
25 treret og inddampet, hvilket gav 12,5 g sirupagtigt produkt. Dette blev opløst i 150 ml methanol, der tilsattes 2,5 g pyridiniumtosylat, og reaktionsblandingen henstod ved stuetemperatur i 2 dage. Efter neutralisation blev opløsningen inddampet og elueret gennem en søjle af silicagel med ether/acetone i forholdet 1:1, hvilket gav 4'-iod-
30 TGS, der ved NMR- og massespektrometri blev karakteriseret som tetraacetatet deraf.

$$[\alpha]_D^{20} = +54,1^\circ \text{ (c = 1,0 i vand).}$$

EKSEMPEL 9

4-Chlor-1',4',6'-tribrom-4,1',4',6'-tetra-deoxygalactosaccharose

a) Tritylering af 6-PAS

- 5 En opløsning af 50 g 6-PAS i 450 ml pyridin blev behandlet med 100 g tritylchlorid ved 80°C i 8 timer. Reaktionsblandingen blev afkølet, hældt i isvand, og produktet ekstraheret i dichlormethan, der blev tørret og inddampet til en sirup, som overvejende bestod af 2,3,6,3',4'-penta-O-acetyl-1',6'-di-O-tritylsaccharose.

10 b) Chlorering

- Det i trin a) vundne produkt blev opløst i 400 ml pyridin, der tilsattes 50 g triphenylphosphin og 15 ml carbontetrachlorid, og reaktionsblandingen blev opvarmet til 70°C i 2 timer. Opløsningen blev inddampet til en sirup ved codestillation med toluen, og det resulterende produkt blev optaget i ether. Triphenylphosphinoxid udkrystalliserede og blev frafiltreret, og den resterende opløsning blev inddampet til tørhed.
- 15

c) Detritylering

- Det i trin b) vundne produkt blev opløst i 750 ml eddikesyre og 15 ml vand og opvarmet til 120°C i 1 time, hvorefter det blev afkølet og inddampet til tørhed. Produktet blev isoleret ved silicagelsøjlechromatografi (ether), hvilket gav 6,2 g 2,3,6,3',4'-penta-O-acetyl-4-chlor-4-deoxygalactosaccharose.
- 20

d) Bromering

- 25 Det i trin c) vundne produkt (6,2 g) blev opløst i 100 ml pyridin, og der tilsattes 11,4 g triphenylphosphin og 7,3 g carbontetrabromid ved

stuetemperatur. Reaktionsblandingen blev opvarmet til 80°C i 2 timer og derefter afkølet, og efter tilsætning af 20 ml methanol blev den inddampet til en sirup, der overvejende bestod af 1',6'-dibrom-4-chlor-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose-pentaacetat.

5 e) Deacetylering

Det i trin d) vundne pentaacetat blev deacetyleret på sædvanlig måde med natriummethoxid i methanol, hvilket gav 4,0 g 1',6'-dibrom-4-chlor-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose.

f) Silylering

- 10 En opløsning af det i trin e) vundne produkt (4,0 g) i 20 ml pyridin blev behandlet med 5 g tert.butyldiphenylsilylchlorid og ca. 200 mg 4-dimethylaminopyridin ved stuetemperatur i 36 timer. Reaktionsblandingen blev oparbejdet ved at blive hældt i isvand og produktet isoleret ved ekstraktion i ether, der blev tørret (Na₂SO₄) og ind-
- 15 dampet, hvilket gav 4,0 g 1',6'-dibrom-6-O-tert.butyldiphenylsilyl-4-chlor-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose.

g) Epoxiddannelse

- Det i trin e) vundne produkt (4,0 g) i 50 ml toluen blev behandlet med 2,5 ml DEAD og 3,5 g triphenylphosphin ved ca. 30°C i 0,5 time.
- 20 Der tilsattes 5 ml methanol for at slukke reaktionen, og reaktionsblandingen blev inddampet til en sirup. Der tilsattes ether, og det tilstedeværende triphenylphosphinoxid udkrystalliserede. Den resulterende opløsning blev inddampet, optaget i 40 ml tetrahydrofuran og behandlet med 15 ml tetra-n-butylammoniumfluorid ved stuetemperatur i
- 25 5 timer. Reaktionsblandingen blev inddampet og acetyleret under anvendelse af eddikesyreanhydrid og pyridin på den sædvanlige måde, hvilket gav 1,5 g 1',6'-dibrom-4-chlor-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose-3',4'-lyxoepoxid-triacetat.

h) Bromering

- En opløsning af det i trin g) vundne produkt (1,5 g) i 20 ml dichlor-methan blev behandlet med 1,0 g hydrogenbromid i eddikesyre (45%) ved stuetemperatur i 30 minutter. Reaktionsblandingen blev oparbejdet ved
- 5 at blive hældt i isvand, og produktet blev ekstraheret i ether, der blev tørret og inddampet. Produktet blev acetyleret og oparbejdet på kendt måde, hvilket gav 1,0 g 1',4',6'-tribrom-4-chlor-4,1',4',6'-tetradeoxygalactosaccharose-tetraacetat.

i) Deacetylering

- 10 Det i trin h) vundne tetraacetat (1,0 g) blev deacetyleret med natriummethoxid i methanol på kendt måde, hvilket gav 0,5 g 1',4',6'-tribrom-4-chlor-4,1',4',6'-tetradeoxygalactosaccharose (97%).

$$[\alpha]_D^{20} = +63,9^\circ \text{ (c = 0,3 i vand)}.$$

EKSEMPEL 10

- 15 1',4',6'-Trichlor-4,1',4',6'-tetradeoxy-4-fluorgalactosaccharose

a) 1',6'-Dichlor-1',6'-dideoxysaccharose-pentaacetat

- 45 g 2,3,6,3',4'-penta-O-acetylsaccharose blev opløst i 340 ml pyridin ved stuetemperatur. Der tilsattes 78 g triphenylphosphin under omrøring, og opløsningen blev afkølet til 5°C. Der tilsattes langsomt
- 20 25 g carbontetrachlorid, idet reaktionstemperaturen blev holdt under 10°C. Opløsningen blev omrørt ved stuetemperatur i 0,5 time, og derefter ved 40°C i 48 timer. Der tilsattes 200 ml methanol og 20 ml carbontetrachlorid, og blandingen blev inddampet til tørhed efterfulgt af inddampning med toluen (to gange). Remanensen blev opløst i
- 25 300 ml dichlormethan, vasket med fortyndet saltsyre, mættet natriumbicarbonat og vand, tørret (natriumsulfat), affarvet (trækul), filtreret og inddampet til en sirup. Siruppen blev chromatograferet på silicagel, elueret med ether/benzin (kogepunkt 40-60°C) (8:1), hvil-

ket gav produktet i form af et fast stof, omkrystalliseret af ether/-benzin, udbytte 18 g.

b) 1',6'-Dichlor-4,1',6'-trideoxy-4-fluorgalactosaccharose

Det ovennævnte dichlorsaccharose-pentaacetat (10 g) blev opløst i en
5 blanding af 1,5 ml pyridin og 15 ml dichlormethan og sattes langsomt
til en opløsning af 3,2 g diethylaminosvovl-trifluorid i en blanding
af 1,5 ml pyridin og 15 ml dichlormethan. Opløsningen blev omrørt ved
stuetemperatur i 48 timer og indampet til tørhed ved 65°C. Toluen
sattes til remanensen, og blandingen blev indampet til tørhed (to
10 gange). Remanensen blev chromatograferet i silicagel, idet den blev
elueret med ether/benzin (3:1). Det faste produkt blev deacetyleret
med 0,5 ml M-natriummethoxid i 30 ml methanol ved en pH-værdi på 9 i
1 time ved stuetemperatur. Methanolopløsningen blev afioniseret med
ionbytterharpiks (Zeolit-DMF, H^+/CO_3^{2-}), filtreret og indampet til
15 tørhed, hvilket gav produktet i form af et hvidt skum.

c) 3,4-Anhydro-1,6-dichlor-1,6-dideoxy- β -D-tagatofuranosyl-4-deoxy-4-fluor- α -D-galactopyranosid

Dichlorfluorgalactosaccharose (1 g) blev opløst i 8 ml tetrahydro-
furan, og der tilsattes 2 g triphenylphosphin under omrøring. Op-
20 løsnings blev afkølet til 0°C, og der tilsattes langsomt 1,4 g
diethylazodicarboxylat i 2 ml tetrahydrofuran, idet temperaturen blev
holdt under 5°C. Efter tilsætning blev reaktionsblandingen holdt ved
stuetemperatur i 2 timer, indtil tyndtlagschromatografi (dichlormet-
han/methanol, 5:1) viste, at reaktionen var fuldført. Der tilsattes 1
25 ml vand, og blandingen blev indampet til tørhed ved 40°C. Remanensen
blev ekstraheret med vand (3 x 10 ml), filtreret og vasket med vand.
De samlede vandige ekstrakter og vaskevasker blev vasket med dichlor-
methan (2 x 20 ml), og den vandige opløsning indampet til tørhed.
Remanensen blev chromatograferet på silicagel, idet der blev elueret
30 med ether/acetone (4:1). Produktet blev isoleret i form af et hvidt
skum, udbytte 0,8 g.

d) 1,4',6'-Trichlor-4,1',4',6'-tetraeoxy-4-fluorgalactosaccharose

Epoxidet (0,6 g) blev opløst i 6 ml acetone, og der tilsattes 600 mg lithiumchlorid og 1,2 ml 2M saltsyre. Blandingen blev omrørt under tilbagesvaling i 2 timer, indtil tyndtlagschromatografi (ether/aceto-
 5 ne, 4:1) viste, at reaktionen var fuldført. Opløsningen blev neutraliseret ved tilsætning af fast natriumbicarbonat, og den resulterende blanding blev inddampet for at fjerne acetone. Remanensen blev ekstraheret med ethylacetat (3 x 10 ml), og de samlede ethylacetatekstrakter blev vasket med mættet saltopløsning, tørret (magnesiumsul-
 10 fat), filtreret og inddampet. Det resulterende skum blev opløst i ether, og produktet krystalliseret ved tilsætning af benzin. Produktet blev omkrystalliseret af ether/benzin, hvilket gav et hvidt krystallinsk fast stof (0,3 g), smeltepunkt 57-58°C.

Massespektrum m/e: 217, 219, 221, 223, (27:27:9:1, trichlorfructose),
 15 165 (monofluorgalactose), 182, 184, 186 (9:6:1, 217, 219, 221-Cl), 147 (165 - H₂O).

$[\alpha]_D^{20} = +55,1^\circ$ (c = 0,79 i methanol).

EKSEMPEL 11

Coladrik med nedsat kalorieindhold, som indeholder sukker

20 Bestanddele til fremstilling af 100 ml aftappet sirup.

4'-Brom-4,1',6'-trichlor-4,1',4',6'-

tetraeoxygalactosaccharose (forbindelse 1) 13,5 mg

Saccharose 60 g

Benzoesyre 35 mg

25 Phosphorsyre (konc.) 1 ml

Cola-aroma 1,1 ml

Farve ad lib.

Mineralvand til 100 ml

Denne sirup kan derefter i 20 ml's doser sættes til carbonerede
 30 225 ml's alikvoter af afkølet mineralvand.

EKSEMPEL 12

Sødetabletter til drikkevarer

Hver tablet indeholder

	forbindelse 1	1,34 mg
5	eller	
	forbindelse 2	0,53 mg

sammen med et dispergerbart tabletgrundlag (ca. 60 mg), der indeholder saccharose, gummi arabicum og magnesiumstearat, og dens sødhed kan sammenlignes med sødheden i ca. 4,5 g saccharose.

10 EKSEMPEL 13

Sødemiddel tilsat fyldstof

Et sødemiddel tilsat fyldstof med den samme sødhed som en tilsvarende mængde saccharose (granuleret sukker) fremstilles ved at blande følgende bestanddele og sprøjtetørre dem til en massefylde på $0,2 \text{ g/cm}^3$.

15	Maltodextrinopløsning med en tørvægt på	222,2 g
	forbindelse 3	5,0 g
	eller	
	forbindelse 1	0,34 g

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

EKSEMPEL 14

Carboneret limonade med lavt kalorieindhold (sukkerfri)

Bestanddele til fremstilling af 100 ml sirup:

	Forbindelse 2	5 mg
5	eller	
	Forbindelse 4	237 mg
	Benzoesyre	35 mg
	Citronsyre (tør basis)	1,67 g
	Citronessens	0,8 g
10	Mineralvand op til	100 ml

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

EKSEMPEL 15

Tandpasta

15		Vægtprocent
	Dibasisk calciumphosphat	50
	Glycerol	20
	Natriumlaurylsulfat	2,5
	Grøn mynteolie	2,5
20	Tragacanthgummi	1,0
	Forbindelse 1	0,006
	Vand	23,99

Bestanddelene blandes til fremstilling af en grøn mynte-smagende tandpasta med en acceptabel sødhed, men som er fri for sukker eller
25 saccharin.

EKSEMPEL 16

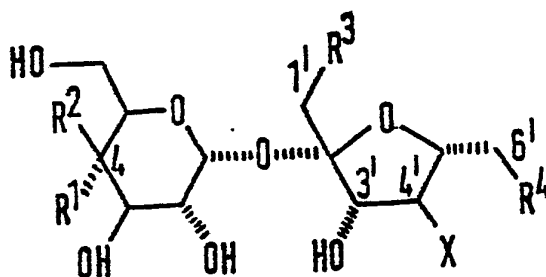
Tyggegummi

		Vægtdele
	Polyvinylacetat	20
5	Butylphthalylbutylglycolat	3
	Polyisobutylen	3
	Mikrokrystallinsk voks	2
	Calciumcarbonat	2
	Smagsstoffer/aroma	1
10	Forbindelse 2	0,0056
	Glucose	10

Den ovennævnte tyggegummikomposition kan skæres i sædvanlige stykker eller strimler.

PATENTKRAV

- 15 1. Saccharosederivat med den almene formel I

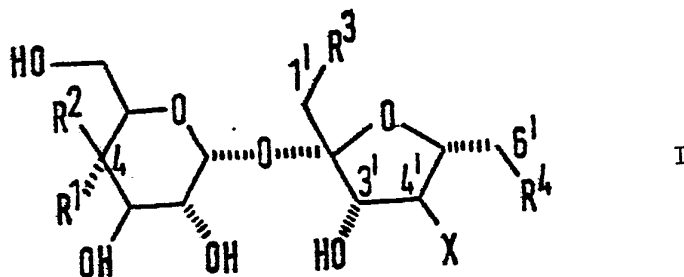


I

- 20 hvor X betegner halogen, R^1 og R^2 betegner hydroxy og hydrogen, henholdsvis halogen og hydrogen, eller hydrogen og halogen, og R^3 og R^4 , der kan være ens eller forskellige, betegner halogen eller hydroxy, idet mindst én af R^1 , R^2 og R^3 betegner halogen, med det forbehold, at når R^2 , R^3 og R^4 alle betegner chlor, betegner X ikke
- 25 chlor.

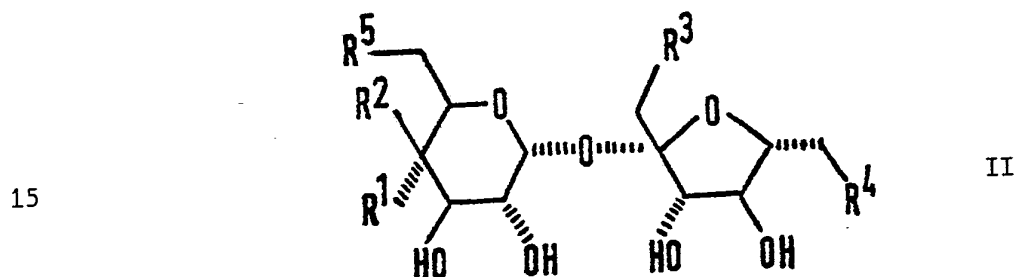
2. Saccharosederivat ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at R^2 betegner halogen.
3. Saccharosederivat ifølge krav 2,
k e n d e t e g n e t ved, at R^2 , R^3 , R^4 og X alle betegner halogen.
- 5 4. Saccharosederivat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3,
k e n d e t e g n e t ved, at det udvælges blandt
4'-brom-4,1',6'-trichlor-4,1',4',6'-tetra-deoxygalactosaccharose;
4,1',4',6'-tetrabrom-4,1',4',6'-tetra-deoxygalactosaccharose;
4,1',4'-trichlor-4,1',4'-trideoxygalactosaccharose;
10 4,4',6'-trichlor-4,4',6'-trideoxygalactosaccharose;
1',4',6'-trichlor-1',4',6'-trideoxysaccharose;
1,4,6-tribrom-1,4,6-trideoxy- β -D-fructofuranosyl-4-chlor-4-deoxy- α -
D-galactopyranosid;
1,6-dichlor-1,4,6-trideoxy-4-iod- β -D-fructofuranosyl-4-chlor-4-de-
15 oxy- α -D-galactopyranosid;
1,4-dichlor-1',4'-dideoxysaccharose;
1,4,6-trichlor-1,4,6-trideoxy- β -D-fructofuranosyl-4-deoxy-4-fluor- α -
D-galactopyranosid og
4,1',6'-trichlor-4,4',1',6'-tetra-deoxy-4'-fluor-galactosaccharose.
- 20 5. Spiseligt produkt af ikke-næringsmiddelmæssig art eller oralt
præparat,
k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder mindst én forbindelse
ifølge krav 1 som sødemiddel.
6. Sødepræparat,
25 k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder en forbindelse ifølge
krav 1 sammen med et fast fyldstof eller en fast bærer eller et fly-
dende fyldstof eller en flydende bærer.
7. Fremgangsmåde til sødning af et spiseligt produkt af ikke-nærings-
middelmæssig art eller et oralt præparat,
30 k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse ifølge krav 1 inkorpo-
reres deri som sødemiddel.

8. Fremgangsmåde til fremstilling af et saccharosederivat ifølge krav 1 med den almene formel I



5 hvor X betegner halogen, R^1 og R^2 betegner hydroxy og hydrogen, henholdsvis halogen og hydrogen, eller hydrogen og halogen, og R^3 og R^4 , der kan være ens eller forskellige, betegner halogen eller hydroxy, idet mindst én af R^1 , R^2 og R^3 betegner halogen, med det
 10 forbehold, at når R^2 , R^3 og R^4 alle betegner chlor, betegner X ikke chlor,
 k e n d e t e g n e t ved, at

a) en forbindelse med den almene formel II



15 hvor R^1 og R^2 betegner hydroxy eller beskyttet hydroxy og hydrogen, henholdsvis halogen og hydrogen, eller hydrogen og halogen, R^3 og R^4 , der kan være ens eller forskellige, betegner halogen eller beskyttet
 20 hydroxy, idet mindst én af R^1 , R^2 og R^3 betegner halogen, og R^5 betegner hydroxy eller beskyttet hydroxy, omsættes med en triarylphosphin sammen med et dialkyl-azodicarboxylat til dannelse af et
 3',4'-lyxoepoxid,
 b) alle reaktive hydroxygrupper i molekylet beskyttes,

- c) epoxidet omsættes med en kilde for halogenidioner, og
- d) beskyttelsesgrupperne fjernes.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 8,
k e n d e t e g n e t ved, at R^5 i den almene formel II betegner
5 beskyttet hydroxy.

10. Fremgangsmåde ifølge krav 8 eller 9,
k e n d e t e g n e t ved, at en beskyttet hydroxygruppe i den
almene formel II er aryl- og/eller alkylsubstitueret silyloxy eller
acyloxy, triarylmethoxy eller alkylidendioxy eller aralkylidendioxy.

10 11. Fremgangsmåde ifølge krav 8,
k e n d e t e g n e t ved, at kilden for halogenidioner udvælges
blandt
en kilde for chlorid- eller bromidioner i et aprot opløsningsmiddel,
hydrogenbromid i eddikesyre eller et alkylmagnesiumiodid i et ether-
15 opløsningsmiddel.