



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: A 23 L 1/236
C 07 C 143/11
C 07 D 311/32

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

618 587

⑳ Gesuchsnummer: 3625/76

㉒ Anmeldungsdatum: 23.03.1976

③① Priorität(en): 24.03.1975 US 561522
13.02.1976 US 657905

㉔ Patent erteilt: 15.08.1980

④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 15.08.1980

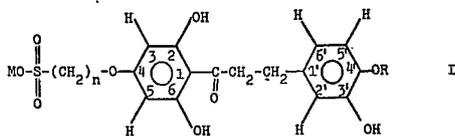
⑦③ Inhaber:
Dynapol, Palo Alto/CA (US)

⑦② Erfinder:
Guy A. Crosby, Palo Alto/CA (US)
Ned M. Weinshenker, Palo Alto/CA (US)
Grant E. DuBois, Palo Alto/CA (US)

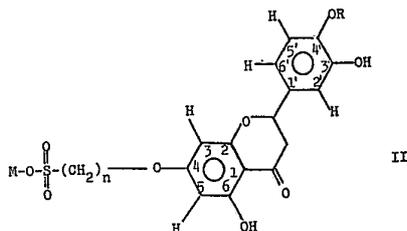
⑦④ Vertreter:
A. Braun, Basel

⑤④ **Verwendung von neuen Dihydrochalkonen bzw. von neuen Flavanonen als Süsstoffe.**

⑤⑦ Die neuen Dihydrochalkone entsprechen der Formel:



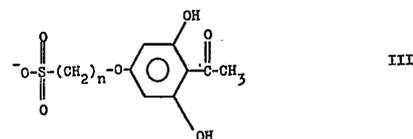
Die neuen Flavanone entsprechen der Formel:



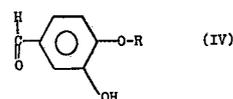
oder Nachgeschmack. Ausserdem sind sie relativ gut wasserlöslich.

Die neuen Dihydrochalkone der Formel I werden hergestellt durch

a) Umsetzung einer Verbindung der Formel:



mit einer Verbindung der Formel:



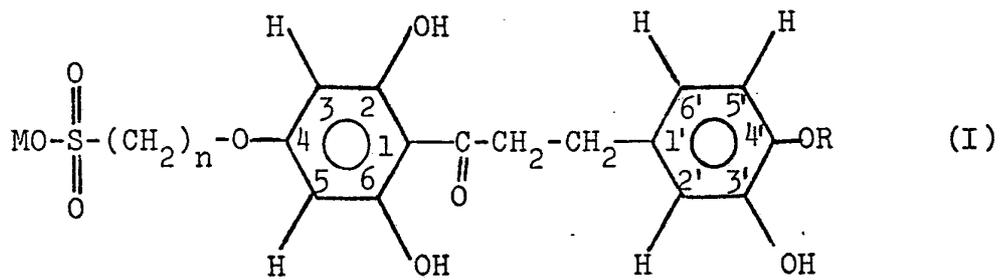
In den Formeln haben R, M und n die im Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen.

Sie werden als Süsstoffe verwendet und sind weder toxisch, noch haben sie einen störenden Beigeschmack

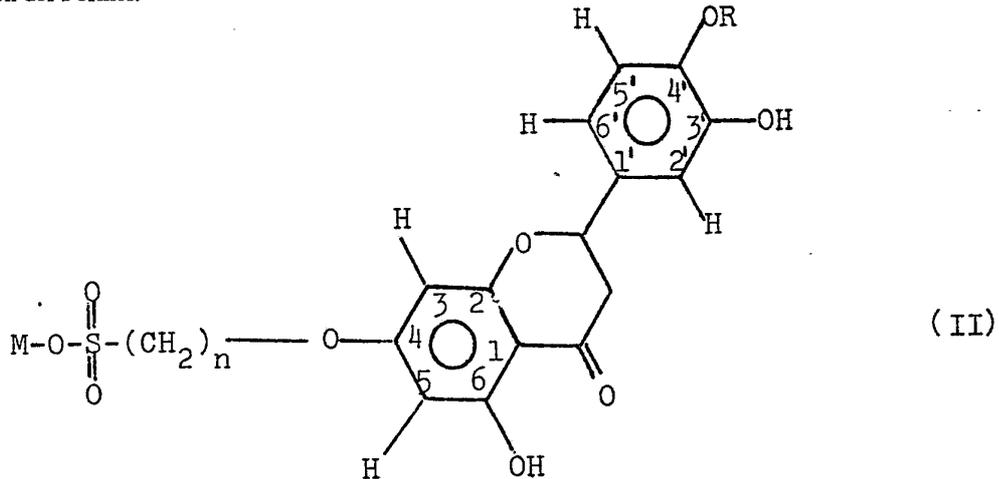
in Gegenwart einer Base der Formel MOH und b) Hydrierung des dabei erhaltenen Chalkons.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verwendung von neuen Dihydrochalkonen der Formel:



bzw. neuen Flavanonen der Formel:

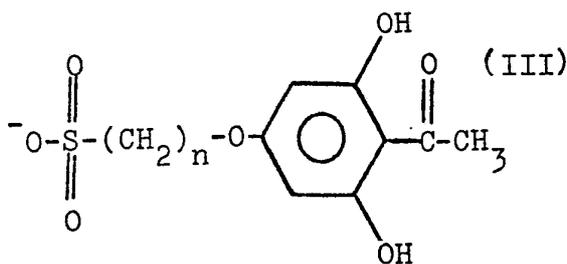


worin R Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, n eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist und M Wasserstoff oder ein Äquivalent eines physiologisch unbedenklichen Metallkations darstellt, als Süsstoffe.

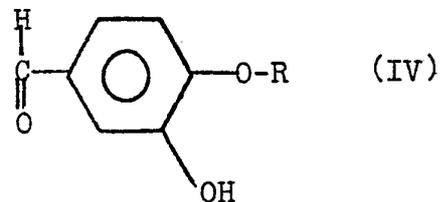
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R Methyl oder n-Propyl bedeutet.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass M für K oder Ca/2 steht.

4. Verfahren zur Herstellung von neuen Dihydrochalkonen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 2,6-Dihydroxy-4-sulfoalkoxyacetophenon der Formel:



in Gegenwart einer Base der Formel MOH mit einem 3-Hydroxy-4-alkoxybenzaldehyd der Formel:



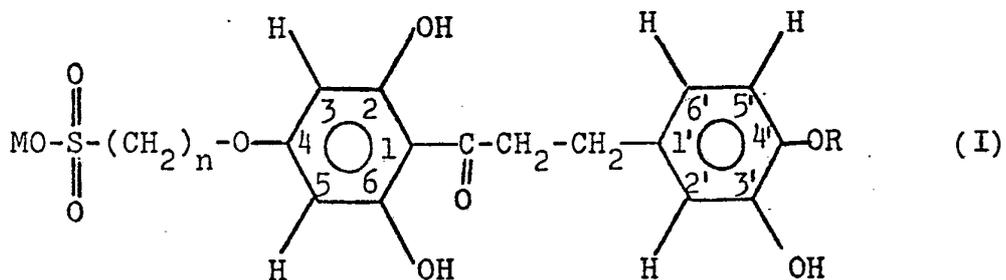
zu einem Chalkon umsetzt und dieses danach hydriert.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass R Methyl bedeutet und n = 3 ist.

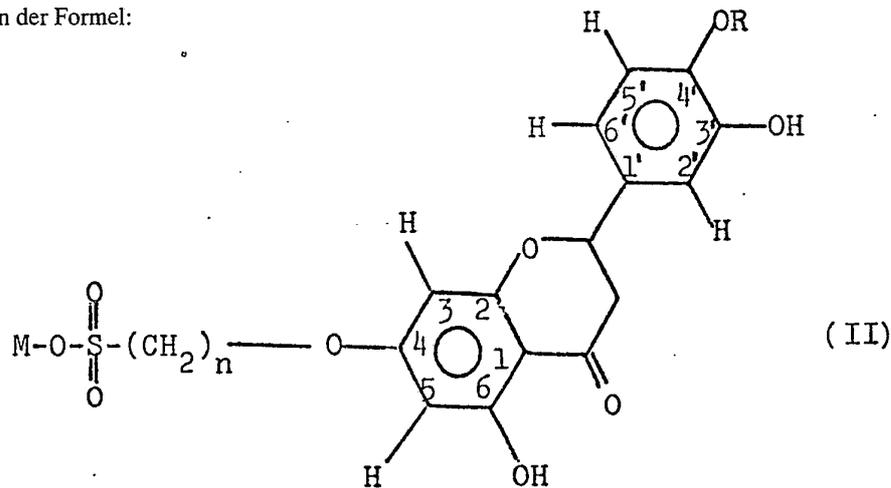
6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass R Methyl oder n-Propyl bedeutet.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass M für K oder Ca/2 steht.

Die Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von neuen Dihydrochalkonen der Formel:



bzw. neuen Flavanonen der Formel:



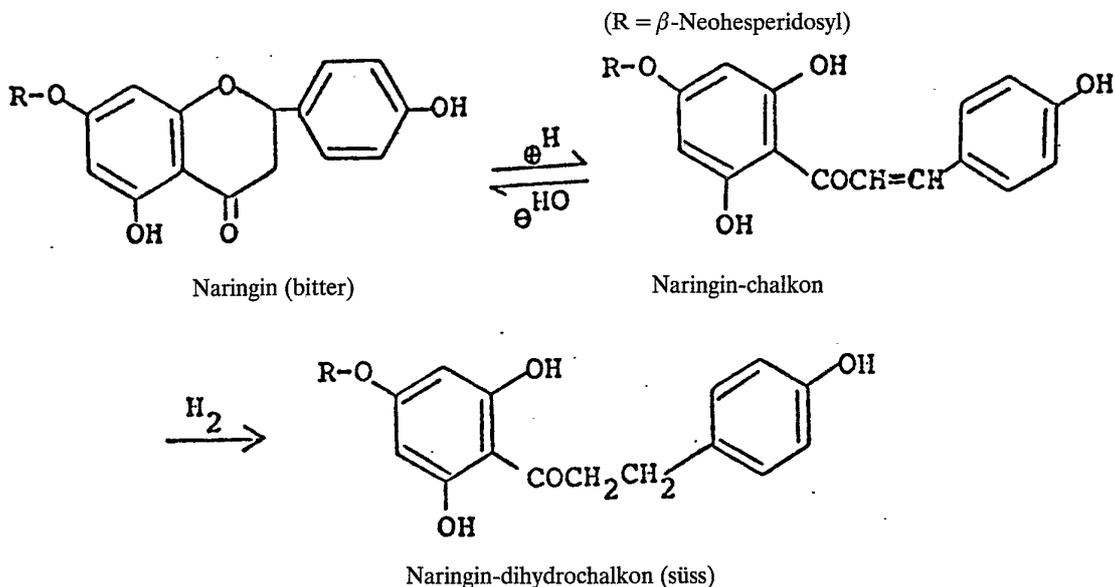
worin R Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, n eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist und M Wasserstoff oder ein Äquivalent eines physiologisch unbedenklichen Metallkations darstellt, als Süsstoffe, insbesondere für Diätzwecke. Ferner bezieht sich die Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I.

Es besteht eine Neigung der Weltbevölkerung, mehr und mehr Süßungsmittel zu verbrauchen. In erster Linie werden diese Süßungsmittel aus Saccharose erhalten. Saccharose hat jedoch verschiedene medizinische Nachteile, wie einen hohen Kaloriengehalt, der zur Fettleibigkeit führt, die Fähigkeit, Zahnkaries zu verursachen, und eine Unverträglichkeit für Diabetiker. Trotzdem ist Saccharose das Süßungsmittel, mit dem alle synthetischen Alternativen verglichen werden müssen. Insgesamt soll ein synthetischer Süsstoff wie Saccharose

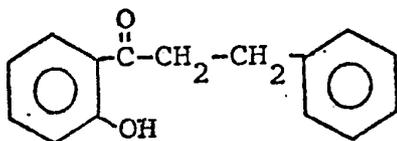
schmecken, und zwar ohne Beigeschmack oder Nachgeschmack.

Eine weitere Anforderung an synthetische Saccharoseersatzstoffe besteht darin, dass sie nichttoxisch sein dürfen. Der Verdacht der Karzinogenität führte in den USA zu einem Verbot bzw. zu einer Einschränkung des Verbrauchs von Cyclamaten, einer früher viel angewandten Gruppe von Süsstoffen.

Eine Gruppe von Süsstoffen, die sich als in hohem Masse nichttoxisch erwiesen hat, sind die Dihydrochalkone. Zunächst wurden diese Verbindungen hergestellt durch Isomerisierung und Ringöffnung bestimmter bitterer Flavanonkomponenten verschiedener Citrusfrüchte, wie z. B. durch Überführung des natürlich vorkommenden Flavanons Naringin in Naringin-dihydrochalkon:

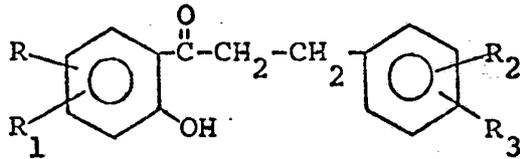


Neuerdings sind auch verschiedene synthetische Derivate vorgeschlagen worden. Diese Substanzen haben folgendes Grundgerüst:



wobei die beiden Ringe durch zahlreiche unterschiedliche

Gruppen substituiert sind. Wie in der US-PS 3 087 821 und der US-PS 3 583 894 und in «Sweetness and Sweeteners» von Birch, Green und Coulson, herausgeg. von Applied Science Publ., Ltd., London, S. 69 bis 79 (1971) angegeben ist, sind die genaue Art der Substituenten und ihre Stellung im Molekül entscheidend für die Geschmackseigenschaften des Dihydrochalkons. Viele bisher hergestellte Dihydrochalkone haben einen mentholartigen Nachgeschmack und einen lang anhaltenden süßen Nachgeschmack. Einige in der ungarischen Patentanmeldung CI-1196 angegebene Dihydrochalkone der Formel:



worin R Wasserstoff oder eine Hydroxyl- oder gegebenenfalls substituierte Alkoxygruppe, R_1 Wasserstoff oder eine «hydrophile» Gruppe, wie eine Carboxyl-, Sulfonyl- oder Phosphonylgruppe, und R_2 und R_3 jeweils Wasserstoff oder eine Alkoxygruppe bedeuten und die den erfindungsgemäss verwendeten Verbindungen ähnlich sind, sind untersucht worden, wobei sich gezeigt hat, dass sie einen unangenehmen Nachgeschmack haben. Ausserdem tritt das zusätzliche Problem auf, dass ihre Süsse, verglichen mit Saccharose, nicht sehr gross ist. Da die Dihydrochalkone teure Substanzen sind, ist es erwünscht, dass ein solches Dihydrochalcon eine sehr hohe Süsskraft haben sollte, so dass die angewandte Menge verringert werden kann. Ein weiterer Nachteil der bisher bekannten Dihydrochalkone ist ihre ungenügende Löslichkeit in wässrigen Medien.

Obgleich sie in einigen Fällen süsse Dihydrochalkone liefern, sind die Dihydrochalkonvorstufen (Flavanone) ihrerseits im allgemeinen bitter oder geschmacklos. Horowitz berichtet in Kapitel 14 von «Biochemistry of Phenolic Compounds», Harborne Ed. (Academic Press 1964), S. 555/556, dass, abgesehen von einer Substanz (Hesperetin), die leicht süss ist, die Flavanone, die als Vorstufen für Dihydrochalkonsüsstoffe geeignet sind und die untersucht wurden, geschmacklos oder bitter waren. Über ähnliche Ergebnisse berichten Horowitz und Gentile in Agr. and Food Chem., Bd. 17, Nr. 4, S. 696 (1969) und Kamiya et al. in Agr. Biol. Chem., Bd. 39, S. 1757 (1975).

Es wurde nun eine Gruppe von sehr gut löslichen Dihydrochalkonen gefunden, die besonders günstige Geschmackseigenschaften haben. Diese Substanzen entsprechen der obigen Formel I und haben einen süssen Geschmack und keinen nennenswerten Nachgeschmack oder Beigeschmack. Verglichen mit vielen Dihydrochalkonen, die bisher bekannt waren, sind sie sehr gut wasserlöslich, so dass ein intensiver süsser Geschmack erreicht werden kann. Die Verbindungen können aus den neuen Flavanonen der obigen Formel II hergestellt werden, die überraschenderweise selbst intensiv süss sind.

In der folgenden Beschreibung wird wiederholt auf die Stellungen der verschiedenen Substituenten in den Dihydrochalkon- und Flavanonmolekülen hingewiesen. Die Numerierung der einzelnen Stellungen entspricht der in den Formeln I und II angegebenen.

Die Flavanone der Formel II enthalten zwei Hydroxylgruppen in 6- und 3-Stellung. Die Dihydrochalkone der Formel I enthalten zusätzlich eine Hydroxylgruppe in 2-Stellung. Sowohl die Dihydrochalkone als auch die Flavanone enthalten Wasserstoffatome in den Stellungen 3, 5, 2', 5' und 6'. In 4'-Stellung enthalten sie eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, d. h. eine Methoxy-, Äthoxy- oder Propoxygruppe, vorzugsweise eine Methoxy- oder n-Propoxygruppe und besonders eine Methoxygruppe. In 4-Stellung enthalten sie eine durch eine gegebenenfalls als Salz eines physiologisch unbedenklichen Metalls vorliegende Sulfogruppe substituierte lineare Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispiele von physiologisch unbedenklichen Metallkationen sind Li^+ und die Kationen von Metallen der dritten und vierten Periode des Periodensystems, die nichttoxisch sind, d. h. Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Al^{3+} , Mn^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} und Zn^{2+} . Bevorzugte Kationen sind diejenigen von Metallen der dritten und vierten Periode und der ersten und zweiten Gruppe, d. h. Na^+ , K^+ , Mg^{2+} und Ca^{2+} .

Die Flavanone der Formel II werden zweckmässig hergestellt durch Alkylierung der 4-Hydroxylgruppe des natürlichen

4

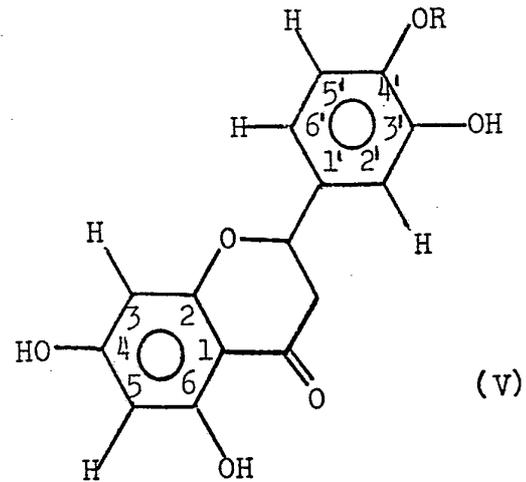
Produktes Hesperetin ($R = CH_3$) oder der entsprechenden hesperetinanalogen Verbindungen der Formel:

5

10

15

20



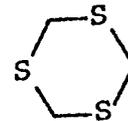
(V)

in Gegenwart einer schwachen Base mit einem Alkylierungsmittel, das einen durch eine Gruppe der Formel $-SO_3M$ substituierten Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen einzuführen vermag. Die hesperetinanalogen Verbindungen können zweckmässig durch die Aldolkondensation von Phloroacetaldehyd und anschliessende säurekatalysierte Cyclisierung des entstehenden Chalkons hergestellt werden.

Die Dihydrochalkone der Formel I können aus den Flavanonen der Formel II hergestellt werden, indem man diese mit einer Base der Ringöffnung unterwirft und hydriert.

Wenn n in den Verbindungen der Formeln I und II für 1 steht, sind Natriumjodmethansulfonat oder das Pyrrolidinamid der Chlormethylsulfonsäure geeignete Reagenzien zur Durchführung der Alkylierung. Besonders kann im ersteren Fall Hesperetin oder eine hesperetinanaloge Verbindung der Formel V mit dem Natriumsalz der Jodmethansulfonsäure durch mehrstündiges Erhitzen zum Rückfluss in Dimethylformamid (DMF) in Gegenwart von Kaliumcarbonat umgesetzt werden, um eine sulfosubstituierte Methoxygruppe in 4-Stellung des Hesperetins (oder dessen Analogen) einzuführen. Bei der zweiten Verfahrensweise kann zunächst durch Zusammenbringen von Trithian der Formel:

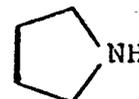
45



50

mit molekularem Chlor das Chlormethylsulfenylchlorid hergestellt werden. Dieses kann dann mit Pyrrolidin der Formel:

55



zu dem Amid der Formel:

60



(A)

umgesetzt werden, das Hesperetin (oder dessen 4'-Äthoxy- oder 4'-Propoxy-Analogue) der Formel V leicht in 4-Stellung zu alkylieren vermag; nach der Oxidation des Schwefels und der Hydrolyse des Sulfonamids kann man das gewünschte Sulfomethoxyflavanon gewinnen.

65

Wenn n in den Verbindungen der Formeln I und II für 2 steht, kann das Alkylierungsmittel $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ oder dergleichen sein. Diese Verbindung alkyliert, wenn sie in Gegenwart von Kaliumcarbonat oder einer ähnlichen schwachen Base in Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid (DMSO) oder dergleichen mit einer äquimolaren Menge Hesperetin (oder dessen 4'-Äthoxy- oder 4'-Propoxy-Analogen) der Formel V zusammengebracht wird, bevorzugt die 4-Hydroxylgruppe. Natürlich tritt, wie bei allen diesen Reaktionen, auch eine gewisse Alkylierung anderer Hydroxylgruppen ein. Die verschiedenen Substanzen können getrennt werden; das gewünschte in 4-Stellung alkylierte Produkt kann durch fraktionierte Kristallisation oder Chromatographie gewonnen werden.

Wenn n in den Verbindungen der Formeln I und II für 3 steht, ist Propansulfon das Alkylierungsmittel der Wahl, da es die gewünschte Alkylgruppe mit 3 Kohlenstoffatomen und die SO_3^- -Gruppe direkt in einer Stufe einführt. Diese Alkylierung kann in DMF oder DMSO oder einem entsprechenden dipolaren aprotischen Lösungsmittel in Gegenwart von Natriumcarbonat oder einer ähnlichen schwachen Base ausgeführt werden.

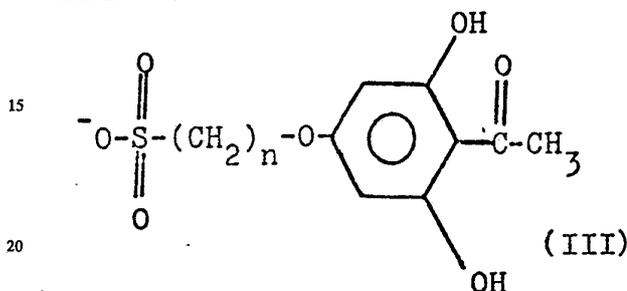
Alle diese Alkylierungen können unter verhältnismässig milden Bedingungen durchgeführt werden, z. B. bei Raumtemperatur innerhalb von 24 bis 72 Stunden. Es ist auch möglich, erhöhte Temperaturen, wie bis zu 100°C , anzuwenden, wodurch sich entsprechend kürzere Reaktionszeiten, z. B. bis zu ungefähr 1 Stunde, ergeben.

Wie oben angegeben, können die Flavanone der Formel II durch Ringöffnung und Reduktion in die Dihydrochalkone der Formel I übergeführt werden.

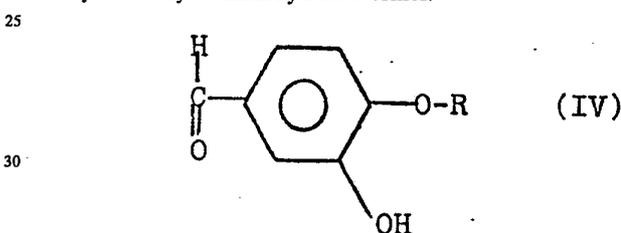
Die Ringöffnung und Reduktion können in zwei Stufen, erst Ringöffnung und dann Hydrierung, durchgeführt werden. Die Ringöffnung kann erfolgen, indem man das Alkylierungsprodukt mit einer verhältnismässig starken Base, wie einer wässrigen Alkalihydroxidlösung, 0,2 bis 4 Stunden lang bei 10

bis 100°C zusammenbringt. Die Hydrierung kann mit Wasserstoffgas und einem Hydrierungskatalysator, wie einem Edelmetall (z. B. Platin oder Palladium) auf einem Träger oder einem Nickelkatalysator oder dergleichen, bei einer Temperatur von 10 bis 100°C innerhalb von 0,5 bis 24 Stunden durchgeführt werden. Vorzugsweise werden die Reduktion und die Ringöffnung gleichzeitig durchgeführt, wobei die Base, der Katalysator und der Wasserstoff gleichzeitig vorhanden sind.

Erfindungsgemäss werden die Dihydrochalkone hergestellt, indem man ein 2,6-Dihydroxy-4-sulfoalkoxyacetophenon der Formel:

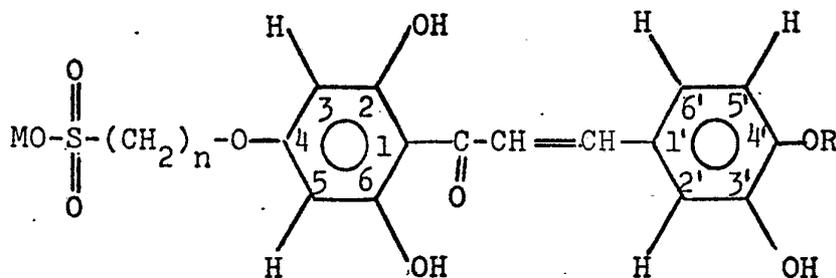


in Gegenwart einer Base der Formel MOH mit einem 3-Hydroxy-4-alkoxybenzaldehyd der Formel:



zu einem Chalkon umgesetzt und dieses danach hydriert.

Das als Zwischenprodukt gebildete Chalkon entspricht der Formel:



Die Kondensation kann unter mässigen Bedingungen (10 bis 100°C , 24 bis 1 Stunde) in Gegenwart einer starken Base, wie einer alkoholischen Alkalihydroxidlösung, durchgeführt werden.

Die Produkte aller dieser Reaktionen können je nach Wunsch durch fraktionierte Kristallisation, Dünnschichtchromatographie und dergleichen gereinigt und isoliert werden.

Durch Verwendung entsprechender Ausgangsverbindungen, bei denen das Kation Natrium, Kalium, Calcium oder dergleichen ist, oder im Falle der Dihydrochalkone durch die Wahl der zur Ringöffnung angewandten Base können die betreffenden Salze hergestellt werden. Bei Behandlung mit H^+ kann die Säure erhalten werden. Es ist auch möglich, die Kationen auszutauschen, indem man eine Lösung des Flavanons über ein entsprechend beladenes Ionenaustauscherharz führt, oder häufig durch blosse Zugabe eines Überschusses des gewünschten Kations zu einer Flavanon- oder Dihydrochalkonlösung und Ausfällung des gewünschten Salzes.

Die neuen Flavanone der Formel II sind, wie gesagt, geeignete Zwischenprodukte zur Herstellung der neuen süssen und

wasserlöslichen Dihydrochalkone der Formel I. Der Ausdruck «wasserlöslich» soll in diesem Zusammenhang eine Löslichkeit in neutralem Wasser bei Raumtemperatur von nicht weniger als 1000 ppm (Gewicht) bedeuten.

Die Hydrochalkone der Formel I und überraschenderweise auch die Flavanone der Formel II selbst sind Süssungsmittel. Bei der Verwendung als Süsstoffe können sie mit den entsprechenden Substanzen, wie Nahrungsmitteln, Getränken, Arzneimitteln und dergleichen, in einer solchen Menge vermischt werden, dass der gewünschte Süsseitsgrad erreicht wird.

Die Verbindungen der Formeln I und II können in verschiedene Formen, die sich für die Verwendung als Süsstoffe eignen, übergeführt werden. Typische Formen, die angewandt werden können, sind: feste Formen, wie Pulver, Tabletten oder Körner, und flüssige Formen, wie Lösungen, Suspensionen, Sirupe und Emulsionen. Diese Formen können aus den Verbindungen der Formel I oder II bestehen oder ausserdem nichttoxische Träger für Süsstoffe, d. h. nichttoxische Substanzen, die üblicherweise zusammen mit Süsstoffen ange-

wandt werden, enthalten. Derartige geeignete Träger sind Flüssigkeiten, wie Wasser, Äthanol, Sorbit, Glycerin, Zitronensäure, Maissirup, Ahornsirup und flüssiges Paraffin, und Feststoffe, wie Lactose, Cellulose, Stärke, Dextrin und andere modifizierte Stärken. Calciumphosphat und Calciumsulfat. Of-

fensichtlich ungeeignet für die Anwendung mit den Verbindungen der Formel I oder II sind toxische Träger, wie Methanol und Dimethylsulfoxid.

Die Verbindungen der Formel I bzw. II können Nahrungsmitteln durch bekannte Mischverfahren zugesetzt werden. Sie können allein oder als hauptsächliches oder zusätzliches Süßungsmittel angewandt werden. Dabei können zusätzlich natürliche Süßungsmittel, wie Saccharose, oder andere synthetische Süßstoffe, wie Saccharin oder Cyclamat, verwendet werden. Kombinationen von zwei oder mehreren der Verbindungen der Formel I und/oder II sind ebenfalls geeignet.

Beispiele für spezielle Nahrungsmittel, die durch Zugabe einer Verbindung der Formel I oder II oder einer Kombination von Verbindungen der Formel I oder II mit einem bekannten Süßungsmittel gesüßt werden können, sind Früchte, Gemüse und Säfte, Fleischprodukte, wie Speck und Würstchen, Eiprodukte, Fruchtkonzentrate, Gelatine und gelatineartige Produkte, Milchprodukte, wie Eiscreme, Sauermilch und Joghurt, Sirupe, Getreideprodukte, wie Brot, Kornflakes, Nudelprodukte und Kuchengemische, Fisch, Käseprodukte, Nussprodukte und Getränke, wie Kaffee, Tee, kohlenstofffreie und kohlenstoffhaltige Getränke und Limonaden, Biere, Weine und Spirituosen, Pralinen, Bonbons und Kaugummi, Kompotte und Marmeladen.

Weitere Beispiele für Handelsprodukte, für die die Verbindungen der Formel I und/oder II, gegebenenfalls in Kombination mit bekannten Süßungsmitteln, angewandt werden können, sind Granulate, die beim Lösen zur ursprünglichen Konzentration in Wasser kohlenstofffreie Getränke ergeben, Kaltpuddinggemische, löslicher Kaffee und Tee, Nahrungsmittel für Haustiere, Tiernahrung, Tabak und Toilettenartikel, wie Mundwasser und Zahnpastas, sowie pharmazeutische Präparate.

Die angewandte Menge an Dihydrochalkon der Formel I bzw. Flavanon der Formel II kann innerhalb weiterer Grenzen schwanken, ebenso wie die verwendete Menge an natürlichem Zucker von Person zu Person und Nahrungsmittel zu Nahrungsmittel schwankt. In der Regel setzt man ein Dihydrochalkon in einer Menge von ungefähr $1/100$ bis $1/1000$ des Gewichts an Saccharose, das erforderlich ist, um die gleiche Süße zu erreichen, zu und ein Flavanon in einer Menge von ungefähr $1/50$ bis $1/500$ des erforderlichen Gewichts an Saccharose. So führt die Zugabe von ungefähr 0,001 bis zu ungefähr 0,5 Gew. % (bezogen auf das Nahrungsmittel) Dihydrochalkon und ungefähr 0,002 bis 1,0 Gew. % Flavanon zu der gewünschten Süße. Die Verbindungen der Formel I bzw. II bieten den Vorteil, dass ihre gute Wasserlöslichkeit die Zugabe zu den meisten Nahrungsmitteln ermöglicht.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

A. Herstellung der Verbindung der Formel II mit $R = CH_3$, $M = K$ und $n = 3$

Zu einer Lösung von 3,02 g (10,0 mMol) Hesperetin und 2,44 g (20 mMol) Propansulton in 40 ml DMF wurden 1,38 g (10,0 mMol) wasserfreies K_2CO_3 gegeben. Das entstehende Reaktionsgemisch wurde ungefähr 20 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch durch Dünnschichtchromatographie (TLC) (Eastman Chromagram 13254 Cellulose, HOAc:H₂O:i-BuOH 1:1:2) untersucht, und es zeigte sich, dass das Gemisch im wesentlichen ein Produkt (Färbung mit J₂ und Sichtbarmachung durch UV) mit $R_f = 0,68$ sowie eine kleine Menge der Ausgangssubstanz ent-

hielt. Das DMF wurde dann unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 25 ml Wasser aufgenommen. Das Gemisch wurde mit 4×15 ml Essigester (EtOAc) extrahiert, um nichtumgesetztes Hesperetin und Propansulton zu entfernen. Die wässrige Lösung wurde dann eingeengt, wobei das gewünschte Alkylierungsprodukt (Flavanon) als nicht ganz weißer Feststoff erhalten wurde, der durch Umkristallisieren aus Wasser weiter gereinigt werden kann.

B. Herstellung der Verbindung der Formel I mit $R = CH_3$, $M = K$ und $n = 3$

Ein Teil des unter A erhaltenen Produktes wurde in 100 ml 5%iger KOH-Lösung gelöst und in ein Hydriergesäß gegeben. Dann wurde 1 g 5%iges Palladium auf Aktivkohle zugegeben und das Gefäß mit Argon und anschließend mit Wasserstoff gespült. Schliesslich wurde es mit Wasserstoff auf einen Druck von 1,69 atü gebracht und über Nacht geschüttelt. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert und mit verdünnter Salzsäure auf einen pH-Wert von ungefähr 7 bis 8 gebracht.

Die erhaltene Lösung wurde auf ein Volumen von ungefähr 150 ml eingeengt und über Nacht stehengelassen, wobei sich 1,46 g weisse Brocken abschieden. Beim Einengen der Mutterlauge erhielt man weitere 1,17 g. Gesamtausbeute 2,63 g (55%). Die Analyse durch Dünnschichtchromatographie (wie oben) dieses Produktes ergab nur eine Komponente mit $R_f = 0,67$. Die Spektren und die Elementaranalyse stimmten überein mit einem Produkt der Formel I mit $R = CH_3$, $M = K$ und $n = 3$.

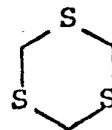
C. Testen des Flavanons und Dihydrochalkons

Ein weiterer Teil des unter A erhaltenen Produktes wurde in einer Konzentration von 400 ppm in Wasser gelöst. Es wurde von einer Gruppe von Freiwilligen gekostet, die berichteten, dass es eine Süße hatte, die einer Saccharoselösung von 85 000 ppm entsprach, und dass der Charakter des Geschmacks sehr zuckerartig war. Das zeigt eine Süßkraft an, die 200- bis 300mal so gross ist wie diejenige von Saccharose. Das unter B erhaltene Dihydrochalkon wurde in Wasser gelöst und grob untersucht. Es hatte eine Süßkraft, die mehr als 450mal so gross war wie diejenige von Saccharose, und einen guten Geschmack.

Beispiel 2

A. Herstellung der Verbindung der Formel II mit $R = CH_3$, $M = Na$ und $n = 1$

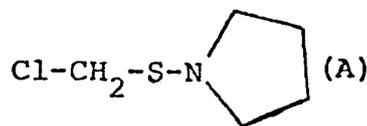
Nach dem allgemeinen Verfahren von Douglass et al., J. Org. Chem. 15, 795 bis 799 (1950) wurden 28 g gereinigtes Trithian der Formel:



und Methylenechlorid als Lösungsmittel in ein Gefäß gegeben und auf 0° C abgekühlt. Dann wurden unter Rühren und Halten der Temperatur auf 0° C 16 g Chlorgas langsam in das Gefäß eingeleitet. Nach 3 Stunden wurde das Gefäß auf Raumtemperatur erwärmt und nicht umgesetztes Chlor entfernt.

Das Reaktionsgemisch wurde auf ungefähr 50° C erwärmt und ein Vakuum angelegt, wobei Chlormethylsulfenylchlorid (ClCH₂SOCl) abdestillierte.

1 Äquivalent Chlormethylsulfenylchlorid wurde in Benzol gelöst, worauf nach und nach unter Rühren 2 Äquivalente Pyrrolidin zugegeben wurden. Das Gemisch wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Benzol abdestilliert und ein Produkt der Formel:



durch Destillation isoliert.

Eine Lösung von 3,0 g Hesperetin (Sigma Chemical Co.) in 20 ml Dimethylformamid wurde hergestellt. Dann wurden 0,7 g wasserfreies Kaliumbicarbonat und anschliessend 4,6 g A zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt; darauf wurde eine Lösung von überschüssiger Peressigsäure in Essigsäure zugegeben und 12 Stunden lang gerührt. Man erhielt eine Verbindung der Formel II mit $R = CH_3$, $M = \text{Pyrrolidinyl-1}$ und $n = 1$. Dann wurde Wasser zugegeben und das Gemisch 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt, um das Sulfonamid oxidativ zu hydrolysieren und in die Flavanonsulfonsäure der Formel II mit $R = CH_3$, $M = H$ und $n = 1$ überzuführen. Nun wurde Natriumbisulfid zugegeben, um die nicht umgesetzte Peressigsäure zu verbrauchen. Nach dem Abdampfen flüchtiger Substanzen wurde die Flavanonsulfonsäure als Natriumsalz in reiner Form durch Kristallisation aus Wasser erhalten.

B. Anwendung des Flavanons

Zunächst wurde eine wässrige Lösung, enthaltend 400 ppm Flavanon, hergestellt und gekostet. Sie erwies sich als süss. Das Flavanon wurde dann in einer Menge von 400 ppm zu einer Grundsubstanz für alkoholfreie Getränke, zu einem Kaugummi und zu einer Zahnpasta zugesetzt. Es süsste diese Produkte.

C. Herstellung der Verbindung der Formel I mit $R = CH_3$, $M = K$ und $n = 1$

Ausserdem wurden 1,5 g Flavanonsulfonat in 30 ml 5%iger wässriger KOH gelöst und zusammen mit 250 mg 5%igem Palladium auf Aktivkohle in einen 250-ml-Reaktionskolben gegeben. Der Kolben wurde mit Wasserstoff gespült und das Gemisch bei Raumtemperatur und ungefähr Atmosphärendruck ungefähr 35 Stunden lang gerührt. Die Analyse des Gemisches durch Dünnschichtchromatographie vor und nach der Reaktion zeigte, dass eine im wesentlichen quantitative Reduktion und Öffnung des Flavanonringes unter Bildung des Dihydrochalkons der Formel I mit $R = CH_3$, $M = K$ und $n = 1$ eingetreten war.

Dieses Produkt wurde nach Neutralisation auf einen pH-Wert von 7 bis 8 mit HCl durch Einengen der entstehenden Lösung im Vakuum isoliert. Nach dem Reinigen durch Umkristallisieren zeigte das NMR-Spektrum, dass das Produkt das obige Dihydrochalkon war.

Beispiel 3

A. Herstellung der Verbindung der Formel II mit $R = CH_3$, $M = K$ und $n = 2$

72 mg 50%iges Natriumhydrid wurde mit Hexan gewaschen. Dann wurden unter Argon 7 ml wasserfreies Dimethylsulfoxid und anschliessend langsam 302 mg Hesperetin in ungefähr 1 ml Dimethylsulfoxid zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur und dann ungefähr 1 Stunde lang bei 50° C umgesetzt. Dann wurden 253 mg $\text{Br-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3\text{Na}$ in Dimethylsulfoxid zugegeben, worauf das Gemisch über Nacht und bei Raumtemperatur unter Argon gerührt wurde. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und das Produkt mit Äthylacetat extrahiert. Das gewünschte Flavanon wurde zur Reinigung aus Wasser umkristallisiert.

B. Anwendung des Flavanons

Das unter A erhaltene Produkt wurde in einer Grundsubstanz für ein Cola-Getränk gelöst, in einem Gelatinedessertgemisch dispergiert und zu Fruchtkonserven zugegeben. In jedem Falle erhöhte es die Süsse des Getränkes bzw. Nahrungsmittels.

C. Herstellung der Verbindung der Formel I mit $R = CH_3$, $M = K$ und $n = 2$

Ein weiterer Teil des unter A erhaltenen Produktes wurde in 10 ml einer 5%igen wässrigen Kaliumhydroxidlösung gelöst,

mit 100 mg Palladium auf Kohle und Wasserstoff (Atmosphärendruck) versetzt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsprodukt wurde durch Celite filtriert, mit HCl auf einen pH-Wert von 7 bis 8 gebracht und mit Äthylacetat gewaschen. Das Wasser wurde unter Vakuum entfernt. Man erhielt das Dihydrochalkon der Formel I mit $R = CH_3$, $M = K$ und $n = 2$.

D. Überführung der Kaliumsalze in Calciumsalze und freie Säuren

Es wurden wässrige Lösungen der Flavanon- und Dihydrochalkon-Kaliumsalze der Beispiele 1 und 3 hergestellt. Dann wurde eine gesättigte Lösung von Calciumchlorid zugegeben. Die Lösungen wurden bis zur Kristallbildung eingedampft. Man erhielt die Kalziumsalze der Flavanone und Dihydrochalkone der Beispiele 1 und 3.

Die Herstellung der freien Säuren der Flavanone und Dihydrochalkone, d. h. der Verbindungen der Formel I bzw. II mit $M = \text{Wasserstoff}$, kann wie folgt ausgeführt werden:

Lösungen der Kaliumsalze der beiden Produkte der Beispiele 1 und 3 wurden hergestellt und auf eine Säule mit einem stark sauren Kationenaustauscherharz, wie Amberlite IR-120 (stark saures sulfoniertes Polystyrol von Rohm und Haas), gegeben. Wässrige Salzsäure wurde über die Säule geleitet, wobei die Eluate aufgefangen wurden. Zur Entfernung von Wasser und restlicher Salzsäure wurden die Eluate gefriergetrocknet. Man erhielt die gewünschten freien Säuren als feste Produkte.

Beispiel 4

Herstellung der Verbindungen der Formel I mit $R = C_2H_5$ bzw. $n-C_3H_7$ und $n = 1$

Diese Substanzen wurden hergestellt durch Kondensation der entsprechenden Benzaldehyde der Formel IV und Acetophenone der Formel III.

A. Herstellung der Aldehyde der Formel IV

Eine Lösung von 2,76 g (20,0 mMol) 3,4-Dihydroxybenzaldehyd, 2,76 g (20,0 mMol) wasserfreiem Kaliumcarbonat und 3,45 g (22,0 mMol) Äthyljodid in 15 ml trockenem DMF wurde hergestellt und bei Raumtemperatur 24 Stunden lang unter Argon gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 50 ml Wasser gegossen, mit Natriumchlorid gesättigt und 3 × mit Diäthyläther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Man erhielt den 3-Hydroxy-4-äthoxybenzaldehyd (Formel IV, $R = C_2H_5$) als dunkle Kristalle.

Die Reaktion wurde wiederholt unter Verwendung von 3,74 g (22,0 mMol) n-Propyljodid anstelle von Äthyljodid. Man erhielt den 3-Hydroxy-4-n-propoxybenzaldehyd (Formel IV, $R = n-C_3H_7$).

B. Kupplung

1,5 ml 50%iges wässriges Kaliumhydroxid wurden zu einer Lösung von 166 mg (1,0 mMol) des unter A erhaltenen Aldehyds und 301 mg (1,0 mMol) 2,6-Dihydroxy-4-(sulfomethoxy)-acetophenon (Formel III, $n = 1$) in 1,0 ml absolutem Äthanol gegeben. Das erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur 9 Stunden lang unter Argon gerührt und unter Rühren in 20 ml 9%ige eiskalte Salzsäure gegossen. Eine farbige Substanz wurde durch zweimaliges Extrahieren mit Äther aus diesem Gemisch extrahiert. Die Ätherextrakte wurden verworfen. Die wässrige Lösung wurde eingengt, wobei die Bildung weisslicher Kristalle beobachtet wurde. Das Produkt hatte ein NMR-Spektrum, das mit der oben für das Chalkonzwischenprodukt angegebenen Formel (mit $R = C_2H_5$ und $n = 1$) übereinstimmte.

Dieses Verfahren wurde wiederholt unter Verwendung der unter A erhaltenen n-Propoxyverbindung anstelle der Äthoxyverbindung. Das erhaltene Produkt hatte ein NMR-Spektrum,

das mit der oben für das Chalkonzwischenprodukt (mit $R = n-C_3H_7$ und $n = 1$) übereinstimmte.

C. Hydrierung und Überführung in andere Salze

Eine Lösung von 0,1 mMol des unter B erhaltenen Äthoxychalkonzwischenproduktes in 1,0 ml 5%igem KOH, die auch 50 mg 5%iges Pd auf Kohle enthielt, wurde in einen Kolben gegeben und mit Wasserstoff gefüllt. Der Kolben wurde mit einer Kappe verschlossen und an eine Wasserstoffquelle mit niedrigem Druck angeschlossen. Das Gemisch wurde 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet und eingedampft, wobei man eine Substanz erhielt, die kristallisierte und ein festes Produkt ergab, das mit der Formel I mit $R = C_2H_5$, $M = K$ und $n = 1$ übereinstimmte.

Ein Teil dieser Substanz wurde in einer Lösung von $CaCl_2$ gelöst. Die Lösung wurde eingedampft, wobei ein Niederschlag entstand. Der Niederschlag war das Calciumsalz (Formel I, $R = C_2H_5$, $M = Ca/2$, $n = 1$).

Die Reaktion C wurde mit dem unter B erhaltenen Propoxychalkonzwischenprodukt wiederholt, wobei man die entsprechende Verbindung der Formel I mit $R = n-C_3H_7$, $M = K$ und $n = 1$ erhielt. Diese Substanz wurde entsprechend dem oben beschriebenen Verfahren in die Calcium-, Magnesium-, Natrium-, Eisen(III)- und Zinksalze übergeführt.

Das unter A bis C beschriebene Verfahren könnte unter Verwendung von Methyljodid usw. wiederholt werden, wobei die Verbindung der Formel I mit $R = CH_3$, $M = K$ und $n = 1$ erhalten würde. Da jedoch das natürliche Produkt Hesperetin als Ausgangsmaterial für die Herstellung dieser Verbindung leicht erhältlich ist, wird das Verfahren dieses Beispiels für diesen Zweck im allgemeinen nicht bevorzugt.

Beispiel 5

Herstellung der Verbindungen der Formel I mit $R = C_2H_5$ bzw. $n-C_3H_7$ und $n = 2$

Das Verfahren des Beispiels 4 wurde zweimal wiederholt. Nach Beispiel 4A wurden die Aldehyde der Formel IV mit $R = C_2H_5$ bzw. $n-C_3H_7$ hergestellt. Diese wurden entsprechend Beispiel 4B umgesetzt, jedoch mit der Verbindung der Formel III mit $n = 2$ anstelle der in Beispiel 4 verwendeten Verbindung der Formel III mit $n = 1$. Die Produkte wurden entsprechend Beispiel 4C zu den gewünschten Produkten hydriert. Diese Substanzen wurden nach dem Verfahren des Beispiels 4C in eine Vielzahl physiologisch unbedenklicher Salze übergeführt. Ebenso könnten gewünschtenfalls nach diesem Verfahren die entsprechenden Methoxyverbindungen ($R = CH_3$) hergestellt werden.

Beispiel 6

Herstellung der Verbindungen der Formel I mit $R = C_2H_5$ bzw. $n-C_3H_7$ und $n = 3$

Das Verfahren des Beispiels 4 wurde zweimal wiederholt. Nach Beispiel 4A wurden die Aldehyde der Formel IV mit $R = C_2H_5$ bzw. $n-C_3H_7$ hergestellt und entsprechend Beispiel 4B umgesetzt, jedoch unter Verwendung der Verbindung der Formel III mit $n = 3$ anstelle der in Beispiel 4 verwendeten Verbindung der Formel III mit $n = 1$. Die Produkte wurden entsprechend wie in Beispiel 4C zu den gewünschten Produkten hydriert. Diese wurden entsprechend wie in Beispiel 4 in eine Vielzahl physiologisch unbedenklicher Salze übergeführt.

Beispiel 7

Dieses Beispiel beschreibt ein alternatives Verfahren zur Herstellung von 1-(2,3',6-Trihydroxy-4'-methoxy-dihydrochalkon-4-oxy)-äthan-2-sulfonatsalzen (Formel I mit $R =$

CH_3 und $n = 2$) und das Testen dieser Verbindungen auf ihre Süßkraft.

A. Herstellung von 3',6-Dihydroxy-4'-methoxy-4-bromäthoxyflavanon

Eine Lösung/Suspension von 1,73 g (12,5 mMol) wasserfreiem Kaliumcarbonat, 3,02 (10,0 mMol) Hesperetin und 18,8 g (100 mMol) Dibromäthan in 100 ml DMF wurde bei $42^\circ C$ 15 Stunden lang unter Argon gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in 600 ml Wasser gegossen und mit 3×75 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 3×75 ml Wasser und 1×75 ml Salzlösung gewaschen, dann über $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Man erhielt 8,74 g eines öligen gelben Feststoffes. Die Dünnschichtchromatographie (Silicagel F-254, CH_2Cl_2/CH_3OH 95:5) zeigte ein ungefähres Verhältnis von Produkt ($R_f = 0,58$) zu Ausgangsprodukt ($R_f = 0,10$) von 2:1 sowie das Vorhandensein von mindestens fünf anderen unbekanntem Verunreinigungen. Das rohe Produkt wurde dann mit 50 ml Äther zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch filtriert, wobei man 1,01 g des Produktes (gemäß TLC homogen) als nicht ganz weissen Feststoff erhielt. Das Filtrat wurde eingeengt und erneut umgesetzt. Nach dreimaliger Umsetzung erhielt man 2,0 g (50%) reines Bromäthylderivat. Beim Umkristallisieren aus Hexan/Chloroform erhielt man weisse Klumpen mit einem Fp. von 153 bis $154^\circ C$ und mit IR- und NMR-Spektren, die mit der gewünschten Verbindung übereinstimmen.

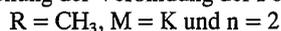
B. Herstellung von 2,3',6-Trihydroxy-4-bromäthoxy-4'-methoxychalkon

10 ml 5%iges KOH wurden zu 400 mg (1,0 mMol) 3',6-Dihydroxy-4'-methoxy-4-bromäthoxyflavanon gegeben, wobei eine leuchtend gelbe Lösung entstand, die bei Raumtemperatur 2 Stunden lang unter einer Argonatmosphäre gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann in 100 ml Wasser gegossen, mit 10%iger HCl angesäuert und sofort mit 2×25 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 1×25 ml verdünnter $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Man erhielt 0,51 g eines teilweise kristallinen orangen Öls. Die Dünnschichtchromatographie (Silicagel F-254, CH_2Cl_2/CH_3OH 95:5) zeigte, dass die Reaktion nahezu quantitativ verlaufen war; es war nur ein Fleck für das Produkt ($R_f = 0,28$) und ein kaum sichtbarer Fleck für das Ausgangsprodukt ($R_f = 0,73$) vorhanden. Durch präparative Dünnschichtchromatographie über Silicagel PF-254 unter Eluieren mit CH_2Cl_2/CH_3OH 95:5 erhielt man 302 mg (75%) des Chalkons als gelben Feststoff. Beim Umkristallisieren aus Hexan/Äthylacetat erhielt man orangefarbene Klumpen vom Fp. von 158 bis $162^\circ C$ und mit Spektren, die mit der gewünschten Verbindung übereinstimmen.

C. Herstellung von 2,3',6-Trihydroxy-4-bromäthoxy-4'-methoxydihydrochalkon

60 ml 10%iges Pd auf Kohle wurden zu einer entgasten Lösung von 88 mg (0,22 mMol) 2,3',6-Trihydroxy-4-bromäthoxy-4'-methoxychalkon in 30 ml Äthylacetat gegeben. Das erhaltene Gemisch wurde auf einer Parr-Hydriervorrichtung bei einem Anfangswasserstoffdruck von 2,18 atü geschüttelt. Nach 1 Stunde wurde das Reaktionsgemisch durch Celite filtriert und eingeengt. Man erhielt 92 mg (100%) eines nicht ganz weissen Öls. Die Dünnschichtchromatographie (Silicagel F-254, CH_2Cl_2/CH_3OH 95:5) zeigte, dass die Hydrierung quantitativ verlaufen war und dass sich nur ein Fleck ($R_f = 0,28$) gebildet hatte. Das rohe Produkt erstarrte unter Vakuum zu einem harten Schaum, widerstand aber verschiedenen Versuchen, es umzukristallisieren. Das IR- und NMR-Spektrum stimmte mit dem gewünschten Produkt überein.

D. Herstellung der Verbindung der Formel I mit



Zu einer Lösung von 0,90 g (2,24 mMol) 2,3',6-Trihydroxy-4-bromäthoxy-4'-methoxydihydrochalkon in 10 ml Methanol wurde eine Lösung von 396 mg (2,50 mMol) K_2SO_3 in 100 ml Wasser gegeben. Beim kurzen Erhitzen erhielt man ein homogenes Reaktionsgemisch, das über Nacht zum Rückfluss erhitzt wurde. Die heisse Lösung wurde dann durch Celite filtriert und eingeeengt. Man erhielt 1,54 g eines leicht feuchten weissen Feststoffes. Die Dünnschichtchromatographie über Silicagel F-254 (gesättigt mit Wasser) unter Eluieren mit n-Butanol (gesättigt mit Wasser) ergab einen einzigen Hauptfleck ($R_f = 0,41$) neben sechs unbedeutenden Verunreinigungen. Das Umkristallisieren des rohen Produktes aus Wasser oder Methanol-Wasser-Gemischen war schwierig, obwohl auf diese Weise eine Probe von 28 mg des reinen Sulfonats erhalten werden konnte. Es hatte einen Fp. von 178 bis 185° C ohne Zersetzung.

E. Testen des Produktes von D

Das Produkt hatte eine Süßkraft, die mehr als 700mal so gross war wie diejenige von Saccharose. Ein Teil dieses Produktes wurde mit einer wässrigen, Calciumionen enthaltenden Lösung zusammengebracht, wobei man das entsprechende Calciumsalz erhielt, das ebenfalls isoliert wurde und eine Süßkraft hatte, die ungefähr 550mal so gross war wie diejenige von Saccharose.

Herstellung von Ausgangsmaterialien der Formel V

Verbindungen der Formel V mit $R = \text{Äthoxy}$ bzw. $R = n\text{-Propoxy}$ können durch Kondensation der entsprechenden Benzaldehyde und Acetophenone zu Chalkonen und anschließende Cyclisierung unter sauren Bedingungen zu Flavanonen hergestellt werden, wie im folgenden beschrieben:

A. Herstellung eines Acetophenons

Zu einer Lösung von 1,68 g Phloracetophenon und 12,7 g Benzylchlorid in 20 ml DMF wurden 5,53 g wasserfreies K_2CO_3 zugegeben. Das Gemisch wurde bei 65° C 16 Stunden lang unter Argon gerührt und anschliessend mit 100 ml 5%iger NaCl-Lösung verdünnt und mit 2 x 50 ml Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden mit 5%iger NaCl- und 2%iger NaOH-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zu einem roten Öl eingeeengt, das über eine Säule, die 250 g Silicagel enthielt, mit CCl_4 als Eluierungsmittel gereinigt wurde. Man erhielt 2,4,6-Tribenzyloxyacetophenon als gelbes Öl.

B. Herstellung eines Aldehyds

Zu einer Lösung von 14,2 g 3,4-Dihydroxybenzaldehyd, 10,9 g Äthylbromid und 14,98 g Natriumjodid in 150 ml DMF

wurden 13,82 g wasserfreies K_2CO_3 gegeben. Nach 16 Stunden bei Raumtemperatur zeigten die Dünnschichtchromatographie und die Gaschromatographie (VPC), dass die Reaktion im wesentlichen beendet war.

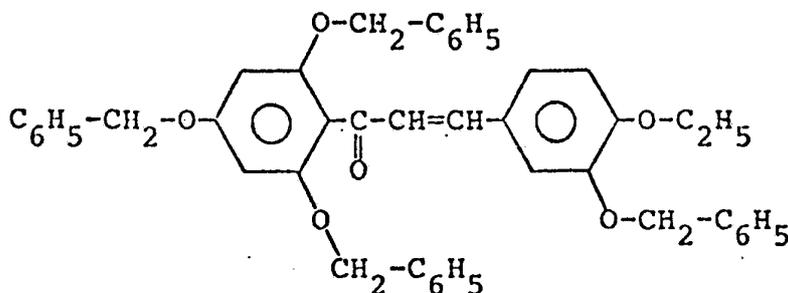
Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 500 ml 5%iger NaCl-Lösung verdünnt und mit 2 x 250 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit 5%iger NaCl-Lösung und dann mit 5%iger NaOH-Lösung gewaschen. Die vereinigten basischen Extrakte wurden unter Kühlung im Eisbad mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Nachdem das Gemisch über Nacht bei 0° C gestanden hatte, wurde ein brauner Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Beim Umkristallisieren aus $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ erhielt man 3-Hydroxy-4-äthoxybenzaldehyd als nicht ganz weisse Nadeln.

Zu einer Lösung von 1,66 g 3-Hydroxy-4-äthoxybenzaldehyd und 2,53 g Benzylchlorid in 20 ml DMF wurden 2,76 g (20 mMol) wasserfreies K_2CO_3 gegeben. Nach 21stündigem Rühren unter Argon wurde die Reaktion durch Dünnschichtchromatographie untersucht, wobei festgestellt wurde, dass sie beendet war. Das Reaktionsgemisch wurde mit 60 ml 5%iger NaCl-Lösung verdünnt und mit 50 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 5%iger NaCl-Lösung und 1%iger NaOH-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingedampft, wobei man ein gelbes Öl erhielt. Nach Entfernung der flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck wurde der Rückstand aus wässrigem Äthanol umkristallisiert. Man erhielt weisse Nadeln von 3-Benzyloxy-4-äthoxybenzaldehyd.

Dieses Verfahren wurde im wesentlichen wiederholt, wobei jedoch n-Propyljodid anstelle von Äthyljodid als Ausgangssubstanz verwendet wurde. Man erhielt so 3-Benzyloxy-4-n-propoxybenzaldehyd.

C. Herstellung von Chalkonen

Zu einer Lösung von 2,19 g 2,4,6-Tribenzyloxyacetophenon und 1,28 g 3-Benzyloxy-4-äthoxybenzaldehyd in 5,0 ml warmem absolutem Äthanol wurden 7,5 ml 60%iges KOH gegeben. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, wobei ein gummiartiger Niederschlag entstand. Das Reaktionsgemisch wurde dann in 30 ml Wasser gegossen und mit 2 x 25 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet und unter Bildung eines gelben Feststoffes eingeeengt. Die Dünnschichtchromatographie zeigte, dass ein einziges Produkt gebildet worden war und die beiden Ausgangssubstanzen vollständig verbraucht waren. Beim Umkristallisieren aus Äthylacetat/Methanol erhielt man gelbe Nadeln von 2,4,6,3'-Tribenzyloxy-4'-äthoxychalkon der Formel:



Diese Reaktion wurde unter Verwendung von 3-Benzyloxy-4-n-propoxybenzaldehyd anstelle der Äthoxyverbindung wiederholt. Man erhielt das entsprechende 4'-n-Propoxychalkon.

D. Cyclisierung zu einem Flavanon

Zu einer Lösung von 1,35 g des unter C erhaltenen Äthoxychalkons in 20 ml Essigsäure wurden 5,45 g 47gewichtsprozentige Jodwasserstoffsäure gegeben. Das Gemisch wurde bei

Raumtemperatur 24 Stunden lang gerührt und dann in 45 ml Wasser gegeben und mit 3×25 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 6×100 ml Wasser gewaschen und zur Trockene eingengt. Das erhaltene Flavanon der Formel V mit $R = C_2H_5$ wurde gewonnen und durch Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser gereinigt.

Bei der Wiederholung dieser Reaktion unter Verwendung des 4'-n-Propoxychalkons nach C erhielt man das entsprechende 4'-n-Propoxyflavanon (Formel V, $R = n-C_3H_7$).

E. Alkylierung eines Flavanons

Die beiden unter D erhaltenen Flavanone wurden nacheinander anstelle des Hesperetins für die Reaktion entsprechend Beispiel 1 verwendet. Man erhielt die Verbindungen der Formel I mit $R = C_2H_5$ bzw. $n-C_3H_7$, $M = K$ und $n = 3$.

Es ist offensichtlich, dass die unter D erhaltenen Flavanone der Formel V auch als Ausgangsmaterialien für die Verfahren der Beispiele 2 und 3 verwendet werden können.