

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 945996 A7

**(12) JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **945996**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A23L 1/236

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **21.06.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.12.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **21.12.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **21.06.1993 PCT/US1993/005698**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

22.06.1992 US 902310

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • The Coca-Cola Company, P.O. Drawer 1734, Atlanta, Georgia, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Lihong, D'Angelo, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Sweeny, James G., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Keijo Heinonen Oy, Fredrikinkatu 61 A, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**L-aspartyli-D-alfa-Aminoalkanoyyli-(S)-N-alfa-Alkyylibentsyyliamidit, jotka ovat käyttökelpoisia keinotekoisina
makeutusaineina**

L-aspartyli-D-alfa-aminoalkanoyli-(S)-N-alfa-alkylbensylamider som är användbara som konstgjorda sötningsmedel

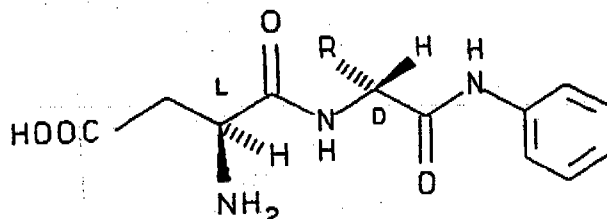
Keksinnön kenttä

Keksinnön taustaa

Chemical structure of compound 1, a dipeptide derivative. The structure shows a carboxylic acid group (HOOC) attached to a chiral center (C1) which also has an ethyl group and an amino group (NH₂). This is linked via an amide bond to a second chiral center (C2) which has a hydrogen atom and a side chain containing a carbonyl group and a cyclopropylmethyl group.

Zeng et al., J. Agric. Food Chem. 39, 782-85 (1991), esittelee L-aspartyyli-D-alaniini-N-fenyylimidit, joissa bentseeniren-

kaassa voi olla metyyli substituentteja:



Näitä yhdisteitä voidaan kutsua L-aspartyyli-D-alaniinin aniliiniamideiksi. Tämän aniliiniamidijoukon yksittäisillä jäsenillä on esitetty olevan makeutusteho joka on enintään 75-kertainen sakkaroosiin nähden paitsi voimakkaasti substituoidulla 2,6-dimetyylaniliiniamidilla, jonka makeutustehon on esitetty olevan 500-kertainen sakkaroosiin nähden. Sen lisäksi, että useimmilla tämän aniliinipohjaisen yhdistejoukon jäsenillä on suhteellisen alhainen makeutusteho, nämä yhdisteet voivat olla myrkyllisiä, mikä on tunnettua aniliinijohdoksille.

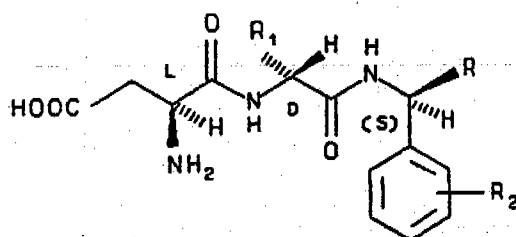
Lisäksi Ariyoshi, Bull. Chem. Soc. Japan, 57, 3197 (1984), esittelee joukon L-aspartyyli-D-alanyyli- α -aminohappoestereitä ja L-aspartyyli-D-valinyyli- α -aminohappoestereitä jotka ovat mauttomia, kitkeriä tai joiden makeutusteho on alle 50-kertainen sakkaroosiin nähden.

Keksinnön kohde ja yhteenveto

Keksinnön kohteena on tarjota käyttökelpoisia kemiallisesti stabiileja keinotekoisia makeutusaineita, joilla on voimakas makeutusteho, käyttäen taloudellisia, turvallisia ja käytännöllisiä reaktioaineita.

Keksinnön toinen kohde on tarjota keinotekoisia makeutusaineita, joilla on hyvä lämpöstabiliteetti lämpötiloissa, joita tyypillisesti käytetään ruoanvalmistuksessa.

Keksintö tarjoaa keinotekoisien makeutusaineyhdisteen joka koostuu L-aspartyyli-D- α -aminoalkanoyyli-(S)- α -alkyylibentsyyliamidista, joka vastaa rakennetta



jossa $R_1 = \text{H}, -\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3, -\text{CH}(\text{CH}_3)_2, -\text{C}(\text{CH}_3)_3,$
 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{OH}$ tai fenyyli,

jossa $R_2 = \text{H}$ tai CH_3 ; $R = \begin{array}{c} R_3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_5 \end{array} R_4$ ja

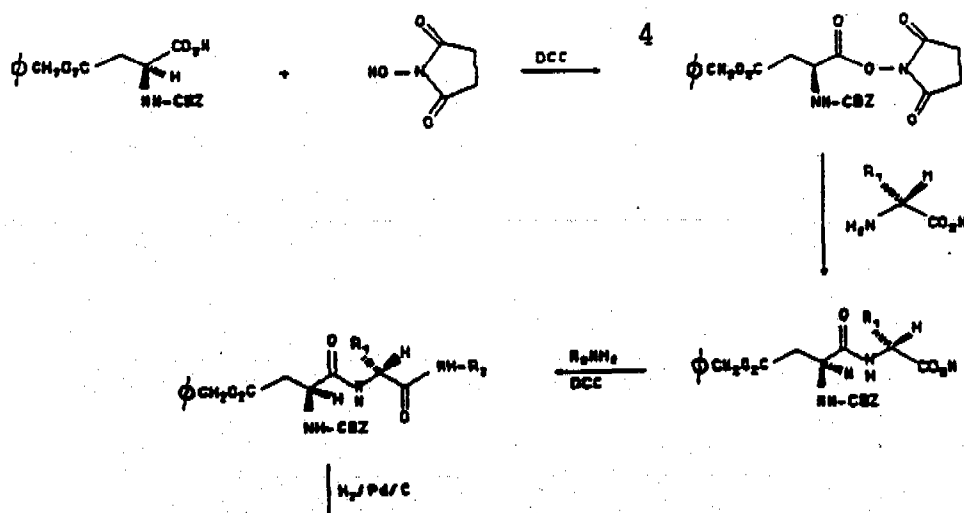
R_3, R_4 ja $R_5 = \text{H}, -\text{CH}_3$ tai $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; tai
 $R = \text{---} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{H} \end{array} \text{---} (\text{CH}_2)_n$ jossa $n = 0, 1, 2, 3, 4$

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Seuraavassa esitellään yksityiskohtaisemmin menetelmiä, joilla keksinnön kohde, piirteet ja edut saavutetaan. Näissä esimerkeissä annetaan keksinnöstä tarkempi kuvaus, jonka avulla asiaan perehtynyt voi keksintöä käyttää, rajoittamatta keksintöä kuitenkaan näihin kuvattuihin toteutusmuotoihin.

Keksinnön mukaiset L-aspartyyli-D-aminohappoamidit voidaan kätevästi valmistaa muodostamalla dipeptidi käyttäen jotakin lukuisista tunnetuista menetelmistä aminohappojen kytkemiseksi yhteen, (esim. M. Bodansky, Principles of Peptide Synthesis, Berlin (1984) Springer Verlag), ja sen jälkeen kytkemällä dipeptidi amiiniin jolloin saadaan haluttu amidi.

Esimerkiksi seuraavassa kuvattu menetelmä on havaittu hyödylliseksi, kun R_1 ja R_2 ovat alkyyliryhmiä.



L-aspartyyli-D- α -aminoalkanoyyli-(S)- α -alkyylibentsyyliamidi

Edellä mainitun reaktiosarjan ensimmäisessä vaiheessa kaksois-suojattu asparagiinihappo kondensoidaan N-hydroksisukkinimidin kanssa ja saadaan aktivoitu aspartyyli-N-hydroksisukkinimidies-teri. Tässä tapauksessa kaksoissuojattu asparagiinihappo on β -bentsyyli-N-karbobentsyylioksi-johdos ("CBZ"), jota on kaupalli-sesti saatavana. CBZ-johdoksen kondensaatio hydroksisukkinimi-dillä suoritetaan käyttäen disykloheksyylikarbodi-imidiä (DCC) kytkentäaineena. DCC-kytkentäaine on myös valmiina hankittavissa tunnetuista kaupallisista lähteistä.

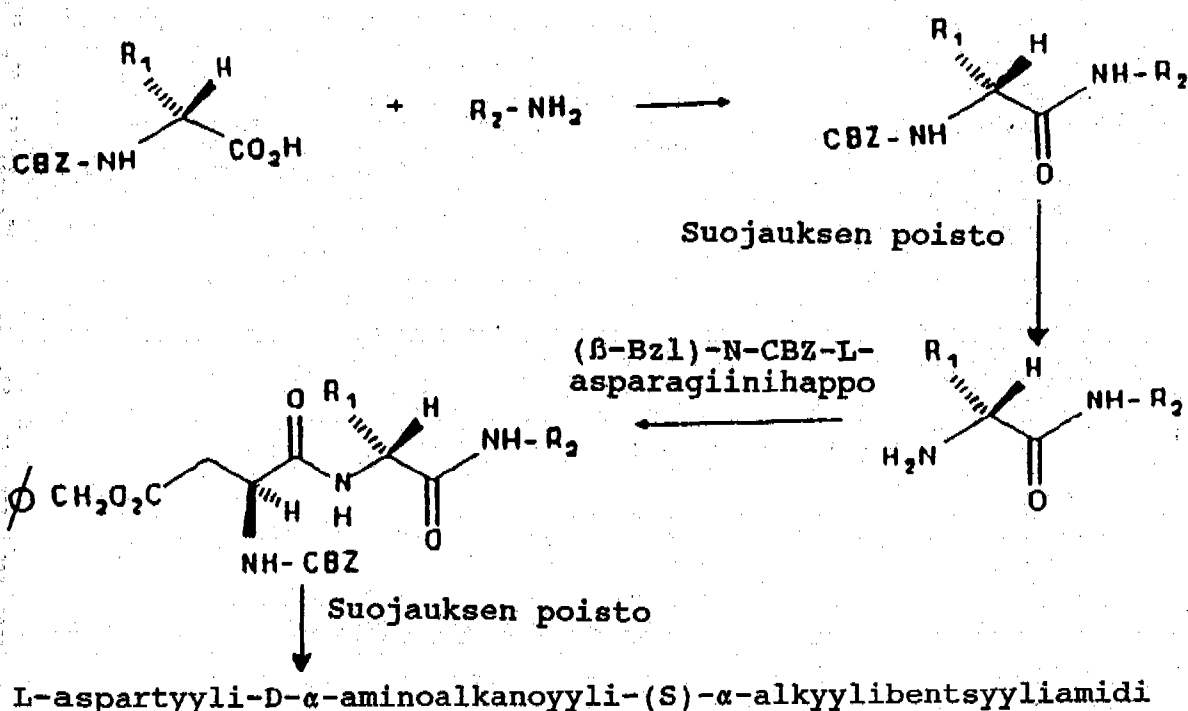
Toisessa vaiheessa aktivoitu aspartyylisukkinimidiesteri reagoi sopivan D-aminohapon kanssa dioksaani-vedessä, jossa on trietyy-liamiinia, jolloin saadaan β -bentsyyli-N-karbobentsyylioksi-L-aspartyyli-D-aminohappoa. Suositeltavia D-aminohappoja ovat D-alaniini, D-valiini, D- α -aminovoihappo, D-fenyyiliglysiini ja D- α -aminovaleriaanahappo. Suositeltavimpia keksinnön mukaisia D-aminohappoja ovat D-alaniini, D- α -aminovoihappo ja D-valiini.

Kolmannessa vaiheessa toisen vaiheen reaktiotuote voidaan akti-voida DCC:lla ja kytkeä dioksaanissa sopivan amiinin kanssa jol-loin saadaan β -bentsyyli-N-karbobentsyylioksi-L-aspartyyli-D-aminohappoamidia. Keksinnön mukaisia suositeltavia amiineja ovat esim. α -metyylibentsyyliamiini, α -etyylibentsyyliamiini, α -iso-propyylibentsyyliamiini, α -t-butylibentsyyliamiini, α -n-propyy-libentsyyliamiini, α -fenyylibentsyyliamiini, α -syklopropyyli-bentsyyliamiini ja α -isobutylibentsyyliamiini. Voidaan käyttää näiden amiinien (S)-enantiomeerejä tai raseemista seosta. On

suositeltavaa käyttää (S)-enantiomeeriä. Keksinnön mukaan suositeltavin amiini on (S)- α -etyylibentsyyliamiini. Viimeisessä vaiheessa saadaan makeutusaineyhdistettä poistamalla kolmannen vaiheen tuotteesta suojaus katalyyttisellä hydrauksella alkoholiliuotuksessa käyttäen katalyyttinä Pd/C:tä.

Vaikka edellä kuvattu menetelmä on osoittautunut sopivaksi ja sitä on käytetty valmistettaessa kaikkia yhdisteitä, joita kuvataan seuraavissa esimerkeissä, voidaan kuvitella käytettävän muitakin menetelmiä jotka voisivat olla yhtä edullisia. Esimerkiksi, kuten on kuvattu US-julkaisussa 4411925 ensimmäisen ja kolmannen vaiheen happoryhmien aktivointi voi tapahtua käyttämällä alkyylidikloroformaattia ja tertiääristä amiiniemästä DCC:n tilalla. Lisäksi voidaan kuvitella käytettävän muita suojausryhmiä asparagiinihappotähteelle, kuten β -t-butyyliesterin ja N-t-butoksikarbonyylin yhdistelmää. Tässä tapauksessa suojauksen poisto vaiheessa 4 vaatisi happokatalyyysin eikä katalyyttistä hydrausta.

Toinen suositeltava menetelmä tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on N-suojatun α -aminohapon kytkeminen (S)-alkyylibentsyyliamiinin (R_2NH_2) kanssa ensimmäisessä vaiheessa, kuten on esitetty, jossa R_1 ja R_2 ovat alkyyliryhmiä:



Toisessa vaiheessa suojaryhmä poistetaan. Karbobentsyylioksiryhmän (CBZ) ollessa kyseessä suojaryhmä poistetaan katalyyttisellä hydrauksella. Tämä uusi amiini reagoi sitten kolmannessa vaiheessa N-karbobentsyylioksi- β -bentsyyli-L-aspartyylihapon ja kondensoivan aineen, kuten DCC:n kanssa tuottaakseen N-karbobentsyylioksi- β -bentsyyliaspartyyli-D-aminohapon (S)- α -alkyylibentsyyliamidin. Makeutusainetuote saadaan sitten neljännessä vaiheessa poistamalla katalyyttisesti suojaryhmät käyttäen tunnettuja menetelmiä hydrata Pd/C-katalyytin yli.

Kuten ensimmäisessä menetelmässä, voidaan käyttää muita asparagiinihapon suojaryhmiä, kuten t-butyyliesteriä ja N-t-butoksi-karbonyyliryhmää. Muita hapolla aktivoituvia reagentteja, kuten alkyylikloroformaattia ja tertiääristä amiiniemästä voidaan myös käyttää DCC:n tilalla.

Vielä eräs toisen menetelmän muunnelma sisältää kolmannen vaiheen N-karbobentsyylioksi- β -bentsyyliasparagiinihapon korvaamisen N-suojatulla aspartaattianhydridillä, kuten N-karbobentsyylioksi- tai N-CHO-analogeilla. Suojauksen poisto voidaan sitten suorittaa käyttämällä hydrausta Pd/C:llä N-karbobentsyylioksiryhmän ollessa kyseessä tai happovesiliuoksella N-CHO-ryhmän ollessa kyseessä. Amiinien kytkentä aspartaattianhydrideihin antaa yleensä jonkin verran ei-toivottuja β -aspartyyliamideja, mutta ne voidaan poistaa lopputuotteesta fraktiokiteytyksellä. N-karbobentsyylioksi-aspartaattianhydridin käyttöä varten katso C.P.Yang ja C.S.Su, *J. Org. Chem.* **51** 5186 (1986). N-CHO-aspartaattianhydridiä varten katso US-patentti 3879372 tai US-patentti 3933781.

Keksinnössä käytetyt α -alkyylibentsyyliamiinit ovat aiemmin tunnettuja ja niitä voidaan valmistaa pelkistämällä vastaava ketoksiimi natriumilla etanolissa. Ketoksiimit saadaan vastaavista ketoneista, joita on kaupallisesti saatavana. Esimerkeissä käytettyjen amiinien kiehumispisteet vastaavat kirjallisuusarvoja ja ^1H - ja ^{13}C -NMR-spektrit vastaavat niiden rakenneosien spektrejä.

Lukuunottamatta (R)- α - ja (S)- α -metyyli-bentsyyliamiineja, joita on saatavana sellaisenaan, α -alkyylibentsyyliamiinit valmistetaan raseemisista seoksista. Yksi synteettisistä amiineista, α -etyyli-bentsyyliamiini eristettiin ja osoittautui että pääasiallisesti (S)-isomeeri sai aikaan makeuden. Eristäminen tapahtui raseemisen amiinin L-(+)-viinihapposuolan viidellä uudelleenki-
teytyksellä 95%:sesta etanolista.

Muut aineet, N-karbobentsyylioksi- β -bentsyyliasparagiinihappo, hydroksisukkinimidi, disykloheksyylikarbodi-imidi (DCC), ja D-aminohapot, mukaanlukien D-alaniini, D-valiini, D- α -aminovoihappo, D-fenyyli-glysiinihappo ja D- α -aminovaleriaanahappo ovat kaupallisesti saatavilla.

Makeutustehomittauskokeiden tulokset keksinnön mukaisista makeutusaineista on yhdistetty taulukoihin 1-4. Makeutusteho mitattiin käyttämällä neljää maistajaa vertailemaan testiyhdisteiden erilaisten laimennoksien makeutta verrattuna 200 ppm ekvivalenttiseen aspartaamiliuokseen, jolloin aspartaamin makeus määrättiin 180-kertaiseksi sakkaroosiin nähden.

L-aspartyyli-D- α -aminoalkanoyyli-(S)-N- α -alkyylibentsyyliami-
deille, bentsyyli-ryhmän läsnäolo, joka itsessään on uutta, tuotti monille analogeille voimakkaan makeutustehon. Esimerkiksi taulukon 1 tulokset osoittavat S-enantiomeerin kasvaneen makeutustehon R-enantiomeeriin nähden ja etyyli-, propyyli- ja t-butyli- α -alkyylibentsyyli-substituenttien samoin kuin α -bentsyyli-ryhmässä sijaitsevan lisäfenyyli-ryhmän sisältävän yhdisteen R,S-seosten korkean makeutustehon. Edelleen, päinvastoin kuin US-patentin 4411925 yhdisteiden kanssa, taulukon 2 data yleisesti osoittaa, että kasvattamalla taulukossa 2 esitetyn kemiallisen rakenteen R₁-ryhmän kokoa makeutusteho kasvaa. Kuitenkin, n-propyyli-ryhmä johdos havaittiin vähemmän makeaksi kuin metyyli-, etyyli- tai isopropyyli-ryhmä johdokset, osoittaen, että ryhmän R₁ koolla on rajansa.

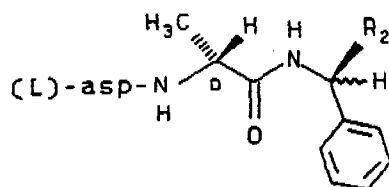
Yhdistämällä taulukosta 2 voimakastehoisin aminohappo, valiini, taulukon 1 voimakastehoisimman α -alkyylibentsyyli-substituentin,

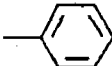
(S)- α -etyyllibentsyyliiryhmän kanssa, voitiin olettaa saatavan yhdiste, jonka makeutusteho olisi suurin. Todellakin, taulukko 3 osoittaa, että L-aspartyyli-D-valiini-(S)-N- α -etyyllibentsyyliamidin makeutusteho on 1500-kertainen sakkaroosiin verrattuna. Kuitenkin taulukko 3 osoittaa odottamattoman korkean makeutustehon, joka on 2500-kertainen sakkaroosiin nähden, L-aspartyyli-D- α -aminovoihappo-(S)-N- α -alkyylibentsyyliamidille. Taulukon 3 tulokset osoittavat näin, että L-aspartyyli-D- α -aminovoihappo-(S)-N- α -alkyylibentsyyliamidi ja L-aspartyyli-D-valiini-(S)-N- α -etyyllibentsyyliamidi ovat keksinnön mukaiset suositeltavimmat makeutusaineet.

Taulukon 4 tulokset osoittavat, että bentsyyliiryhmän aromaattisen renkaan metylointi laskee kunkin esitetyn yhdisteen makeutustehoa.

TAULUKKO 1

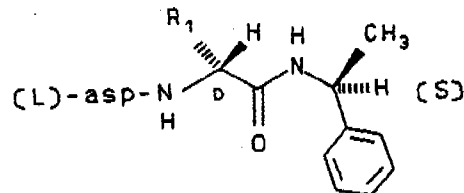
Amiinirakenteen vaikutus (L)-aspartyyli-(D)-alaniiniamidien ma-
keutustehoon.



<u>R₂</u>	<u>SP (x sakkarosi)</u>
—CH ₃ (S)	180
—CH ₃ (R)	<10
—CH ₂ CH ₃ (R, S)	270
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{—CH—} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ (R, S)	180
—CH ₂ CH ₂ CH ₃ (R, S)	135
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{—C—} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ (R, S)	150
	180

TAULUKKO 2

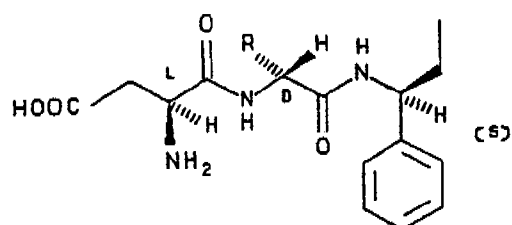
(D)-aminohapporakenteen vaikutus (L)-aspartyyli-(D)-aminohappojen (S)- α -metyylibentsyyliamidien makeutustehoon.



<u>R₁</u>	<u>SP (x sakkarosi)</u>
—CH ₃	180
—CH ₂ CH ₃	360
—CH ₂ CH ₂ CH ₃	90
	540
	270

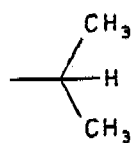
TAULUKKO 3

(D)-aminohapon muuntelun vaikutus (L)-aspartyyli-(D)-aminohappojen (S)- α -etyylibentsyyliamidien makeutustehoon.

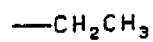


- R -

SP (x sakkarosi)



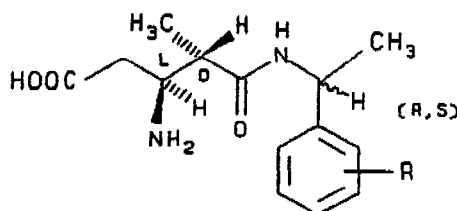
1,500



2,500

TAULUKKO 4

Aromaattisen metyloinnin vaikutus (L)-aspartyyli-(D)-alaniini-(R,S)- α -metyyllibentsyyliamidien makeuteen.



<u>- R -</u>	<u>SP (x sakkaroosi)</u>
H	90
ortho CH ₃	40
meta CH ₃	40
para CH ₃	80

Keksinnön mukaiset makeutusaineyhdisteet ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat ovat edullisia makeutusaineina tarkkailtaessa niiden korkeaa makeutustehoa, fysikaalista muotoa ja pysyvyyttä. Ne ovat yleensä kiteisiä ei-hygroskooppisia vesiliukoisia kiinteitä aineita. Tunnusomaista niille on makea maku ja ei-toivotun karkean tai kitkerän maun puuttuminen normaalisti käytetyissä pitoisuuksissa.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan tuottaa erilaisissa makeutusaineiksi sopivissa muodoissa. Tyypillisiä muotoja ovat kiinteät, kuten jauheet, tabletit, jyvät ja rakeet sekä nestemäiset muodot, kuten liuokset, suspensiot, siirapit, emulsiot samoin kuin muut yleisesti käytetyt muodot, jotka erityisesti sopivat käytettäväksi syötävien materiaalien yhteydessä. Nämä muodot voivat koostua keksinnön mukaisista yhdisteistä, niiden fysiologisesti hyväksyttävistä suoloista, kummistakin erikseen tai yhdessä myrkyttömien makeutusainekantajien, esim. sellaisten myrkyttömien aineiden kanssa, joita yleisesti käytetään makeutusaineiden yhteydessä. Tällaisia sopivia kantajia ovat nesteet, kuten vesi, etanoli, glyseroli, maissiöljy, maapähkinäöljy, soi-

jaöljy, sesamöljy, propyleeniglykoli, maissisiirappi, vaahterasiirappi ja parafiiniöljy, sekä kiinteät aineet, kuten sorbitoli, sitruunahappo, laktoosi, selluloosa, tärkkelys, dekstriini, modifioitu tärkkelys, polysakkaridit, kuten polydekstroosi (katso esim. US-patentti 3766165 ja 3876794), kalsiumfosfaatti (mono-, di- tai tri-emäksinen) ja kalsiumsulfaatti.

Tämän keksinnön mukaisia makeutusaineita voidaan käyttää mahdollistamaan haluttu makeusominaisuus mihin tahansa suun kautta nautittavaan tuotteeseen. Esimerkkejä näistä spesifisti syötävistä materiaaleista ovat hedelmät, vihannekset, mehut, lihatuotteet, kuten kinkku, pekoni ja makkarat; munatuotteet, hedelmätiivisteet, hyytelöt ja hyytelön kaltaiset aineet, kuten hillo, marmeladit, jne.; maitotuotteet, kuten jäätelö, hapankerma-tuotteet ja sorbetit; kuorrutukset, siirapit, mukaanlukien mella-ssit; maissi-, vehnä-, ruis-, soijapapu-, kaura-, riisi- ja ohratuotteet, pähkinät ja pähkinätuotteet, juomat, kuten kahvi, tee, hiilihapotetut ja hiilihapottomat virvoitusjuomat, oluet, viinit ja väkijuomat, makeiset, kuten karamellit ja hedelmämakeiset, mausteet ja yrtit, aromivahventeet, kuten natriumglutamaatti, ja purukumi. Makeutusaineet voivat myös olla käyttökel-poisia pakatuissa tuotteissa, kuten dieettimakeutusaineissa, nestemakeutusaineissa, rakeisissa aromiseoksissa, jotka veden kanssa saavat aikaan hiilihapottomia juomia, pikavanukasjauheis-sa, pikakahvissa ja -teessä, kahvikermavalmisteissa, mallasmai-seoksissa, lemmikkieläinten ruoissa, kotieläinten rehussa, tupakassa ja henkilökohtaisissa hygieniatuotteissa, kuten suuve-sissä ja hammastahnoissa samoin kuin patentoiduissa ja vapaissa farmaseuttisissa valmisteissa ja muissa ruoka-, farmaseuttisissa ja sekalaisissa teollisuuden tuotteissa. Koska näiden makeutus-aineitten lämpöstabiliteetti on hyvä pH:ssa 7, ne soveltuvat leivontatuotteisiin, kuten leivontaseosjauheisiin leipien, kek-sien, kakkujen, pannukakkujen, donitsien ja vastaavien valmis-tusta varten. Erityisen suositeltavia makeutettuja syötäviä koostumuksia ovat hiilihapotetut juomat, jotka sisältävät yhtä tai useampaa näistä makeutusaineista. Makeutusaineita voidaan myös käyttää jäädytetyissä jälkiruoissa, suuvesissä, lääkkeissä ja kaikissa muissakin suun kautta nautittavissa aineissa.

Keksinnön mukaisia makeutusaineita voidaan myös sekoittaa muiden tunnettujen makeutusaineiden kanssa, kuten esim. sakkaroosin, fruktoosin ja muiden polyolien kanssa samoin kuin muiden tehokaiden ei-ravitsevien makeutusaineiden, kuten (ei rajoittaen) sakkariinin, syklamaatin, aspartaamin, asesulfaami-K:n, alitaamin sukraloosin, steviosidin ja vastaavien aineiden kanssa, jotka ovat käyttökelpoisia syötävien aineiden makeuttamiseen. Eri-tyisen käyttökelpoisia ovat keksinnön mukaisten makeutusaineiden ja sakkariinin tai sen fysiologisesti hyväksytyjen suolojen seokset. Esimerkkejä sakkariinisuoloista ovat natrium-, kalium-, kalsium- ja ammoniumsuolat. Esimerkkeihin keksinnön mukaisista makeutusaineista kuuluvat myös näiden sulfaatit, malaatit, hydrokloridit, karbonaatit, fosfaatit, sitraatit, bentsoaatit ja vastaavat. Sakkariinin kanssa seoksina käytettynä keksinnön mukaiset yhdisteet voivat vähentää tai täysin peittää sakkariinin hyvin tunnetun ei-toivotun kitkerän jälkimaun.

Keksintöä valaistaan edelleen seuraavilla esimerkeillä.

ESIMERKKEJÄ

Esimerkki 1. N-bentsyylioksikarbonyyli- β -bentsyyli-L-aspartyyli-D-alaniini

Tässä esimerkissä kuvataan suojatun dipeptidin valmistusta, jota käytetään seuraavissa esimerkeissä.

Seosta, jossa on 5,0 g N-bentsyylioksikarbonyyli- β -bentsyyli-L-asparagiinihappoa (14 mmol), 100 ml tetrahydrofuraania, 2,88 g (14 mmol) disykloheksyylikarbodi-imidiä ja 1,61 g (14 mmol) N-hydroksisukkinimidiä sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli. Liuos suodatettiin ja suodos haihdutettiin ja saatiin paksua öljyä. Tähän öljyyn lisättiin 80 ml dioksaania ja sen jälkeen liuon, jossa oli 1,5 g (16,6 mmol) D-alaniinia, 10 ml dioksaania, 20 ml vettä ja 1,85 ml (1,34 g, 13,3 mmol) trietyyliaminiä.

Seosta sekoitettiin taas huoneen lämpötilassa yön yli. Liuos suodatettiin ja suodos väkevöitiin n. 25 ml:aan. Jäännös laimennettiin 100 ml:lla vettä, muutettiin happamaksi pH:hon 2,0 10%:sella H_3PO_4 :lla ja uutettiin kahdesti 100 ml:lla etyyliasettaattia. Yhdistetyt etyyliasettaattifaasit pestiin 100 ml:lla vettä ja 50 ml:lla suolaliuosta. Na_2SO_4 :lla kuivaamisen jälkeen etyyliasettaattikerros haihdutettiin ja saatiin valkeaa kiinteää ainetta. Tämä kiteytettiin sitten etyyliasettaatti/heksaanista ja saatiin 4,2 g s.p. 165-167°C. Toinen 303 mg annos saatiin 5°C:ssa emoliuoksista jolloin kokonaissaanto oli 4,5 g (75%). Kirjallisuus (US-patentti 4411925) antaa sulamispisteeksi 158-159°C.

N-karbobentsyylioksi-β-bentsyyli-L-aspartyyli-D-valiinia (57%, s.p. 93-96°C); N-karbobentsyylioksi-β-bentsyyli-L-aspartyyli-D-α-aminovoihappoa (57%, s.p. 151-53°C) [US-patentti 4571345, s.p. 150-52°C]; N-karbobentsyylioksi-β-bentsyyli-L-aspartyyli-D-fenyyliglysiiniä (54%, s.p. 64-67°C) ja N-karbobentsyylioksi-β-bentsyyli-L-aspartyyli-D-α-aminovaleriaanahappoa (73%, s.p. 91-95°C) valmistettiin samalla menetelmällä käyttäen ekvivalenttisia massoja kutakin D-aminohappoa kuin D-alaniinia.

Esimerkki 2. L-aspartyyli-D-alaniini-N-(S)-α-metyyli-bentsyyliamidin synteesi.

50 ml:n pulloon sekoitettiin 500 mg (1,17 mmol) N-bentsyylioksi-karbonyyli-β-bentsyyli-L-aspartyyli-D-alaniinia, 0,16 ml (150 mg, 1,24 mmol) (S)-α-metyyli-bentsyyliamiinia, 241 mg (1,17 mmol) disykloheksyylikarbodi-imidiä, 210 mg (1,17 mmol) N-hydroksi-5-norborneeni-2,3-dikarboksimidiä ja 25 ml dioksaania. Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli ja se suodatettiin. Suodos haihdutettiin kiinteäksi. Tämä liuotettiin 50 ml:aan etyyliasettaattia, pestiin kahdesti 30 ml:lla 5%:sta sitruunahapon vesiliuosta, kahdesti 30 ml:lla 4%:sta $NaHCO_3$:n vesiliuosta ja kahdesti 30 ml:lla suolaliuosta, kuivattiin $MgSO_4$:lla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 0,66 g valkoista kiinteää ainetta. Tämä kiteytettiin uudelleen etyyliasettaatti/heksaanista ja saatiin 0,55 g (1,04 mmol, 89%) valkeita kiteitä, s.p. 168-70°C.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3), δ : 7,27-7,33 (m, Ar-H, 15H), 7,2 (d, -N-H, 1H), 7,0 (d, -NH, 1H), 6,0 (d, -NH, 1H), 5,07 (s, -O-CH₂-, 2H), 5,05 (s, -OCH₂-, 2H), 4,4-4,6 (m, N-CH-, 3H), 2,65-3,1 (dd, -CH₂-, 2H), 1,4 (d, C-CH₃, 3H), 1,3 (d, C-CH₃, 3H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3), δ : 173,6 (-COO-), 173,0 (-CON), 172,6 (-CON), 158,0 (-OCON-), 145,6 (-Ar-), 137,9 (-Ar), 137,3 (-Ar), 130,2-130,7 (m, -Ar), 69,3 (-O-CH₂-), 68,8 (-CH₂-O), 53,4 (Ar-CH-N), 51,1 (-CH-N), 50,7 (-CH-N), 38,1 (-CH₂-), 23,8 (-CH₃), 19,5 (-CH₃)

(b) L-aspartyyli-D-alaniini-N-(S)- α -metyylibentsyyliamidi

0,55 g (1,04 mmol) N-bentsyylioksikarbonyyli- β -bentsyyli-L-aspartyyli-D-alaniini-(S)- α -metyylibentsyyliamidia liuotettiin 50 ml:aan metanolia. Tähän lisättiin 0,06 g 10% Pd aktiivihilellä. Seosta hydrattiin 40 psi:ssä yön yli. Katalyytti poistettiin suodattamalla Celite®-suodatinmateriaalin läpi (saatavissa Celite Corp., Lompoc, CA, USA) ja suodos haihdutettiin ja saatiin 0,43 g kiinteää ainetta. Tämä liuotettiin sitten 200 ml:aan vettä ja suodatettiin jolloin poistui muodostunut pieni määrä disykloheksyyliureaa. Suodos pakastekuivattiin ja saatiin 0,26 g (0,85 mmol, 82%) valkeaa kiinteää ainetta. s.p. 194-96°C. $[\alpha]_D = +41,5^\circ$ (13,0 mg 1,00 ml:ssa metanolia).

^1H NMR (200 MHz, CD_3OD), δ : 7,26-7,4 (m, -Ar-H, 5H), 5,00 (m, N-CH-, 1H), 4,37-4,42 (m, N-CH-, 1H), 3,95-4,1 (m, N-CH-, 1H), 2,60-2,71 (m, -CH₂-, 2H), 1,44 (d, -CH₃, 3H), 1,38 (d, -CH₃, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, D_2O), δ : 180,5 (CO), 178,7 (CO), 173,8 (CO), 148,0 (Ar), 133,4, 132,0 130,4 (Ar), 54,9, 54,4, 53,9 (CHN) 41,6 (CH₂CO), 25,5 (CH₃) ja 21,1 (CCH₃).

Makeus - 180-kertainen sakkaroosiin nähden. (Makeutusteho määritettiin vertailemalla käyttäen hyvin tunnettuja menetelmiä, 200 ppm aspartaamiliuokseen, pitäen aspartaamin makeutustehoa 180-kertaisena sakkaroosiin nähden.)

Esimerkki 3. L-aspartyyli-D- α -aminovoihappo-N-(S)- α -metyylibentsyyliamidin synteesi.

Esimerkin 2 menetelmän mukaisesti syntetisoitiin L-aspartyyli-D- α -aminovoihappo-N-(S)- α -metyylibentsyyliamidia käyttäen N-karbobentsyylioksi- β -bentsyyli-L-aspartyyli-D- α -aminovoihappoa N-karbobentsyylioksi- β -bentsyyli-L-aspartyyli-D-alaniinin tilalla.

Suojatun välituotteen saanto	- 56% s.p. 142-46°C
Makeutusaineen saanto	- 99% s.p. 176-78°C
Makeus	- 360-kertainen sakkaroosiin nähden

Esimerkki 4. L-aspartyyli-D- α -aminovaleriaanahappo-N-(S)- α -metyylibentsyyliamidin synteesi.

Esimerkin 2 menetelmän mukaisesti syntetisoitiin L-aspartyyli-D- α -aminovaleriaanahappo-N-(S)- α -metyylibentsyyliamidia käyttäen N-karbobentsyylioksi- β -bentsyyli-L-aspartyyli-D- α -aminovaleriaanahappoa N-karbobentsyylioksi- β -bentsyyli-L-aspartyyli-D-alaniinin tilalla.

Suojatun välituotteen saanto	- 69% s.p. 158-61°C
Makeutusaineen saanto	- 36% s.p. 203-05°C
Makeus	- 90-kertainen sakkaroosiin nähden

Esimerkki 5. L-aspartyyli-D-valiini-N-(S)- α -metyylibentsyyliamidin synteesi.

Esimerkin 2 menetelmän mukaisesti syntetisoitiin L-aspartyyli-D-valiini-N-(S)- α -metyylibentsyyliamidia käyttäen N-karbobentsyylioksi- β -bentsyyli-L-aspartyyli-D-valiinia N-karbobentsyylioksi- β -bentsyyli-L-aspartyyli-D-alaniinin tilalla.

Suojatun välituotteen saanto	- 71% s.p. 178-80°C
Makeutusaineen saanto	- 45% s.p. 235°C (hajoaa)
Makeus	- 540-kertainen sakkaroosiin nähden

Esimerkki 6. L-aspartyyli-D-fenyylylglysiini-N-(S)- α -metyyli-bentsyyliamidin synteesi.

Esimerkin 2 menetelmän mukaisesti syntetisoitiin L-aspartyyli-D-fenyylylglysiini-N-(S)- α -metyyllibentsyyliamidia käyttäen N-karbobentsyylioksi- β -bentsyyli-L-aspartyyli-D-fenyylylglysiiniä N-karbobentsyylioksi- β -bentsyyli-L-aspartyyli-D-alaniinin tilalla.

Suojatun välituotteen saanto	- 46% s.p. 160-64°C
Makeutusaineen saanto	- 44% s.p. 211-13°C
Makeus	- 270-kertainen sakkaroosiin nähden

Esimerkki 7. L-aspartyyli-D-alaniini-N-(R)- α -metyyli-bentsyyliamidin synteesi.

Esimerkin 2 menetelmän mukaisesti syntetisoitiin L-aspartyyli-D-alaniini-N-(R)- α -metyyllibentsyyliamidia käyttäen (R)- α -metyyllibentsyyliamiinia (S)-isomeerin tilalla.

Suojatun välituotteen saanto	- 88% s.p. 167-69°C
Makeutusaineen saanto	- 82% s.p. 198-200°C
Makeus	- alle 10-kertainen sakkaroosiin nähden

Esimerkki 8. L-aspartyyli-D-alaniini-N-(R,S)- α -etyyli-bentsyyliamidin synteesi.

Esimerkin 2 menetelmän mukaisesti syntetisoitiin L-aspartyyli-D-alaniini-N-(R,S)- α -etyyllibentsyyliamidia käyttäen (R,S)- α -etyyllibentsyyliamiinia (S)- α -metyyllibentsyyliamiinin tilalla.

Suojatun välituotteen saanto	- 86% s.p. 133-34,5°C
Makeutusaineen saanto	- 87% s.p. 180-83°C
Makeus	- 270-kertainen sakkaroosiin nähden

Esimerkki 9. L-aspartyyli-D-alaniini-N-(R,S)- α -isopropyyli-bentsyyliamidin synteesi.

Esimerkin 2 menetelmän mukaisesti syntetisoitiin L-aspartyyli-D-alaniini-N-(R,S)- α -isopropyylibentsyyliamidia käyttäen (R,S)- α -isopropyylibentsyyliamiinia (S)- α -metyylibentsyyliamiinin tilalla.

Suojatun välituotteen saanto - 78% s.p. 135-39°C
 Makeutusaineen saanto - 90% s.p. 187-91°C
 Makeus - 180-kertainen sakkaroosiin nähden

Esimerkki 10. L-aspartyyli-D-alaniini-N-(R,S)- α -t-butyylibentsyyliamidin synteesi.

Esimerkin 2 menetelmän mukaisesti syntetisoitiin L-aspartyyli-D-alaniini-N-(R,S)- α -t-butyylibentsyyliamidia käyttäen (R,S)- α -t-butyylibentsyyliamiinia (S)- α -metyylibentsyyliamiinin tilalla.

Suojatun välituotteen saanto - 77% s.p. (amorfinen)
 Makeutusaineen saanto - 90% s.p. 158-63°C
 Makeus - 150-kertainen sakkaroosiin nähden

Esimerkki 11. L-aspartyyli-D-alaniini-N-(R,S)- α -n-propyylibentsyyliamidin synteesi.

Esimerkin 2 menetelmän mukaisesti syntetisoitiin L-aspartyyli-D-alaniini-N-(R,S)- α -n-propyylibentsyyliamidia käyttäen (R,S)- α -n-propyylibentsyyliamiinia (S)- α -metyylibentsyyliamiinin tilalla.

Suojatun välituotteen saanto - 84% s.p. 153-55°C
 Makeutusaineen saanto - 83% s.p. 184-86°C
 Makeus - 90-kertainen sakkaroosiin nähden

Esimerkki 12. L-aspartyyli-D-alaniini-N- α -fenyylibentsyyliamidin synteesi.

Esimerkin 2 menetelmän mukaisesti syntetisoitiin L-aspartyyli-D-alaniini-N- α -fenyylibentsyyliamidia käyttäen α -fenyylibentsyyliamiinia (S)- α -metyylibentsyyliamiinin tilalla.

Suojatun välituotteen saanto - 83% s.p. 165-68°C
 Makeutusaineen saanto - 51% s.p. 193-95°C
 Makeus - 180-kertainen sakkaroosiin nähden

Esimerkki 13. L-aspartyyli-D-alaniini-N- α -syklopropyylibentsyyliamidin synteesi.

Esimerkin 2 menetelmän mukaisesti syntetisoitiin L-aspartyyli-D-alaniini-N- α -syklopropyylibentsyyliamidia käyttäen (R,S)- α -syklopropyylibentsyyliamiinia (S)- α -metyylibentsyyliamiinin tilalla.

Suojatun välituotteen saanto - 62% s.p. 162-66°C
 Makeutusaineen saanto - 93% s.p. 188-90°C
 Makeus - 1080-kertainen sakkaroosiin nähden

ESIMERKKI 14. L-aspartyyli-D- α -aminovoihappo-N-(S)- α -etyyli-bentsyyliamidin synteesi.

(a) N-karbobentsyylioksi- β -bentsyyli-L-aspartyyli-D- α -aminovoihappo-(S)- α -etyyli-bentsyyliamidi.

250 ml:aan 4% natriumkarbonaatin vesiliuosta lisättiin 3,22 g (11,3 mmol) (S)- α -etyyli-bentsyyliamiini-L-(+)-tartraattia (s.p. 176-179°C). Seos uutettiin kahdesti 125 ml:lla metyleenikloridia, yhdistetyt metyleenikloridiuutteet kuivattiin Na₂SO₄:llä ja haihdutettiin <25°C:ssa ja 20 mm:ssa ja saatiin nestettä. Tämä liuotettiin 10 ml:aan dioksaania ja lisättiin sekoitettuun seokseen, jossa oli 5,0 g (11,3 mmol) N-karbobentsyylioksi- β -bentsyyli-L-aspartyyli-D- α -aminovoihappoa, 200 ml dioksaania, 2,5 g (12,1 mmol) disykloheksyylikarbodi-imidiä ja 1,25 g (7,0 mmol) N-hydroksi-5-norborneeni-2,3-dikarboksi-imidiä. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli, suodatettiin ja suodos haihdutettiin paksuksi öljyksi. Öljy liuotettiin 300 ml:aan kloroformia ja pestiin kahdesti 200 ml:lla 4% sitruunahapon vesiliuosta, kolmesti 150 ml:lla 4% NaHCO₃:n vesiliuosta ja 100 ml:lla vettä. Kloroformifaasi kuivattiin Na₂SO₄:lla ja liuotin haihdu-

tettiin pois, jolloin saatiin amorfista kiinteää ainetta. Kiteyttäminen etyyliasetaatista ja heksaanista antoi 5,55 g (9,93 mmol, 88%) suojattua makeutusainetta, s.p. 134-36°C.

(b) L-aspartyyli-D- α -aminovoihappo-N-(S)- α -etyylibentsyyliamidi.

Liuokseen, jossa oli 5,25 g (9,4 mmol) vaiheen (a) tuotetta, kuvattu edellä, 100 ml:ssa metanolia lisättiin 400 mg 10% Pd/C-katalyyttiä ja seosta hydrattiin 40 psi H₂:ssa Parr-sekoittimessa 3 h ajan huoneen lämpötilassa. Katalyytti poistettiin suodattamalla läpi Celite®-suodatinmateriaalin ja suodos haihdutettiin ja saatiin valkeaa kiinteää ainetta. Tämä kiteytettiin 95% etanolista ja asetonitriilistä ja saatiin 1,56 g (4,66 mmol, 49,6% s.p. 197-98°C) L-aspartyyli-D- α -aminovoihappo-N-(S)- α -etyylibentsyyliamidia. Saatiin myös toinen annos : 0,397 g (1,18 mmol, 12,6% s.p. 195-97°C).

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD) δ : 7,2 (m, ArH, 5H), 4,60 (m, -N-CH(R)CO-, 1H), 4,20 (m, -NCH(R) (CO), 1H), 3,94 (m, -CH(R) Ar, 1H), 2,5 (m, CH₂-CO₂H, 2H), 1,55-1,85 (m, CH₂, 4H) ja 0,83 (2t, CH₃, 6H).

¹³C NMR (50 MHz, CD₃OD) δ : 175,1, 178,2 ja 180,9 (CO), 132,3, 132,6, 134,0, 148,7 (Ar), 61,1 (NHCH(R)Ar), 60,7 (NHCHCO), 56,7 (NCHCO), 42,8 (CH₂CO), 34,7 (CH₂), 31,3 (CH₂), 15,8 (CH₃), ja 15,0 (CH₃).

Makeus - 2500 x sakkaroosi

Esimerkki 15. L-aspartyyli-D-valiini-N-(S)- α -etyylibentsyyliamidin synteesi.

Esimerkin 14 mukaisesti syntetisoitiin L-aspartyyli-D-valiini-N-(S)- α -etyylibentsyyliamidia käyttäen N-karbobentsyylioksi- β -bentsyyli-L-aspartyyli-D-valiinia N-karbobentsyylioksi- β -bentsyyli-L-aspartyyli-D- α -aminovoihapon tilalla.

Suojatun välituotteen saanto	- 54%, s.p. 167-71°C
Makeutusaineen saanto	- 42%, s.p. 221-22°C

Makeus

- 1500 kertaa sakkaroosin
makeusEsimerkki 16. Kolavirvoitusjuoma

L-aspartyyli-D- α -aminovoihappo-N-(S)-etyyllibentsyyliamidia (0,16 g) liuotettiin 500 ml:aan vettä ja tilavuus tasattiin 1 litraksi. Litran makeutusaineliuokseen liuotettiin sitruunahappoa (1 g), fosforihappoa (2 g), karamelliväriä (10 g), kola-aromia (10 g) ja bentsoaattisäilöntäainetta (2 g). Saatu kolakonsentraatti laimennettiin 3 litralla vettä ja saatiin virvoitusjuomaa, jolla on yksinkertainen väkevyys. Hiilidioksidin lisääminen antaa tyydyttävän kuohuvan hiilihapotetun kolajuoman jolla on maukas makeus.

Esimerkki 17. Sitrusvirvoitusjuoma

160 mg L-aspartyyli-D- α -aminovoihappo-N-(S)- α -etyyllibentsyyliamidia liuotettiin 1 litraan vettä. Tähän lisättiin 4,5 g sitruunahappoa, 2 g natriumbentsoattia ja 10 g sitrusaromia. Saatu sitruskonsentraatti laimennettiin 3 litralla vettä ja saatiin virvoitusjuoma, jolla on yksinkertainen väkevyys. Hiilidioksidin lisääminen haluttaessa antaa tyydyttävästi kuohuvan hiilihapotetun kolajuoman jolla on maukas makeus.

Esimerkki 18. Kovat dieettikaramellit

Kovat karamellit valmistetaan seuraavan muodostelun ja menetelmän mukaisesti:

<u>Ainekset</u>	<u>paino-% (noin)</u>
makeutusaine	---
FD ja C punainen #40 (10% vesiliuos)	0,05
kirsikka-aromi	0,1
sitruunahappo	1,0
polydekstroosi*	70
vesi	30

* US-pat. no. 3766165

Makeutusaine on L-aspartyyli-D- α -aminoalkanoyyli-(S)-N- α -alkyylibentsyyliamidi kuten edellä on kuvattu, esim. L-aspartyyli-D- α -aminovoihappo-(S)- α -etyylibentsyyliamidi tai L-aspartyyli-D-valiini-(S)- α -etyylibentsyyliamidi. Lisättävän makeutusaineen määrä vaihtelee riippuen makeutusaineen makeutustehosta.

Liuta pienessä keittolasissa makeutusaine veteen, lisää väri, aromi ja sitruunahappo ja sekoita hyvin että ne liukenevat. Eri keittolasissa yhdistä polydekstroosi ja vesi. Sekoita kuumentaen 140 °C:seen ja anna jäähtyä 120-125 °C:seen. Lisää muut aineet pienestä keittolasista ja sekoita tai vaivaa perusteellisesti. Siirrä materiaali öljytylle marmorilevylle ja anna jäähtyä 75-80 °C:seen. Muotoile materiaali öljytyllä painotelalla.

Esimerkki 19. Hyytelöjälkiruoka

Hyytelöjälkiruoka valmistetaan seuraavan koostumuksen ja menetelmän mukaisesti.

Ainekset	paino-% (noin)
liivate 225 Bloom	1,5
sitruunahappo	0,36
natriumsitraatti	0,26
mansikka-aromi	0,06
makeutusaine	---
kiehuva vesi	49
kylmä vesi	49

Makeutusaine on L-aspartyyli-D- α -aminoalkanoyyli-(S)-N- α -alkyylibentsyyliamidi kuten edellä on kuvattu, esim. L-aspartyyli-D- α -aminovoihappo-(S)- α -etyylibentsyyliamidi tai L-aspartyyli-D-valiini-(S)- α -etyylibentsyyliamidi. Lisättävän makeutusaineen määrä vaihtelee riippuen makeutusaineen makeutustehosta.

Sekoita ensimmäiset viisi ainesosaa, lisää kiehuva vesi ja sekoita kunnes ne ovat liuenneet täydellisesti. Lisää kylmä vesi ja sekoita voimakkaasti.

Esimerkki 20. Vähäkalorinen pöytämakeutusaine

Vähäkalorinen pöytämakeutusaine valmistetaan seuraavan menetelmän mukaisesti:

A. Jauhemainen makeutusaine valmistetaan sekoittamalla seuraavat ainekset.

<u>Ainekset</u>	<u>paino-% (noin)</u>
makeutusaine	---
kiteinen sorbitoli	49,5
dekstriimi (dekstroosiekvivalentti 10)	50
natriumglutamaatti	0,02
glukonodeltalaktoni	0,02
natriumsitraatti	0,02

Makeutusaine on L-aspartyyli-D- α -aminoalkanoyyli-(S)-N- α -alkyylibentsyyliamidi kuten edellä on kuvattu, esim. L-aspartyyli-D- α -aminovoihappo-(S)- α -etyylibentsyyliamidi tai L-aspartyyli-D-valiini-(S)- α -etyylibentsyyliamidi. Lisättävän makeutusaineen määrä vaihtelee riippuen makeutusaineen makeutustehosta.

B. Nestemäinen pöytämakeutusaine valmistetaan seuraavasti.

<u>Ainekset</u>	<u>paino-% (noin)</u>
makeutusaine	--
vesi	99
natriumbentsoaatti	0,10

Makeutusaine on L-aspartyyli-D- α -aminoalkanoyyli-(S)-N- α -alkyylibentsyyliamidi kuten edellä on kuvattu, esim. L-aspartyyli-D- α -aminovoihappo-(S)- α -etyylibentsyyliamidi tai L-aspartyyli-D-valiini-(S)- α -etyylibentsyyliamidi. Lisättävän makeutusaineen määrä vaihtelee riippuen makeutusaineen makeutustehosta.

Esimerkki 21. Pakastettu jälkiruoka

Sokeriton vaniljanmakuinen jälkiruoka valmistetaan seuraavalla muodostelulla tavanomaiseen tapaan.

<u>Ainekset</u>	<u>paino-% (noin)</u>
kermaa (35% maitorasvaa)	23
rasvattomia maidon kiinteitä aineita	10
mono- ja diglyseridiemulgaattoreita	0,25
polydekstroosia*	11
vettä	54
makeutusainetta	0,06
liivatetta (225 Bloom)	0,5

*US-pat. no. 3766165

Makeutusaine on L-aspartyyli-D- α -aminoalkanoyyli-(S)-N- α -alkyylibentsyyliamidi kuten edellä on kuvattu, esim. L-aspartyyli-D- α -aminovoihappo-(S)- α -etyylibentsyyliamidi tai L-aspartyyli-D-valiini-(S)- α -etyylibentsyyliamidi. Lisättävän makeutusaineen määrä vaihtelee riippuen makeutusaineen makeutustehosta.

Esimerkki 22. Säilötyt päärynät

Tuoreet päärynät pestään, kuoritaan, poistetaan siemenkodat, viipaloidaan upotetaan vesiliuokseen, jossa on 0,05 paino-% askorbiinihappoa. Viipaloidut hedelmät pakataan kierrekansitölkkeihin joissa on seuraavista aineksista tehtyä lientä:

<u>Ainekset</u>	<u>paino-% (noin)</u>
sorbitoli	25
makeutusaine	--
sitruunahappo	0,12
vesi	75

Makeutusaine on L-aspartyyli-D- α -aminoalkanoyyli-(S)-N- α -alkyylibentsyyliamidi kuten edellä on kuvattu, esim. L-aspartyyli-D- α -aminovoihappo-(S)- α -etyylibentsyyliamidi tai L-aspartyyli-D-valiini-(S)- α -etyylibentsyyliamidi. Lisättävän makeutusaineen määrä vaihtelee riippuen makeutusaineen makeutustehosta.

Tölkit laitetaan kannet löysällä autoklaaviin, jossa on kuumaa vettä ja käytetään 100 °C:ssa 45 min ajan. Tölkit poistetaan, suljetaan välittömästi kiristämällä kannet ja annetaan jäähtyä.

Esimerkki 23. Jauhemainen juomatiiviste

<u>Ainekset</u>	<u>paino-% (noin)</u>
sitruunahappo	32
natriumsitraatti	5
mansikka-aromi	58
mansikka FD ja C-väri	0,5
makeutusaine	---
karboksimeetyliselluloosa	2,4

Makeutusaine on L-aspartyyli-D- α -aminoalkanoyyli-(S)-N- α -alkyylibentsyyliamidi kuten edellä on kuvattu, esim. L-aspartyyli-D- α -aminovoihappo-(S)- α -etyylibentsyyliamidi tai L-aspartyyli-D-valiini-(S)- α -etyylibentsyyliamidi. Lisättävän makeutusaineen määrä vaihtelee riippuen makeutusaineen makeutustehosta.

Laita kaikki aineet sekoittajaan ja sekoita kunnes seos on homogeeninen. Käytettäessä 1,73 g jauhemaista juomatiivistettä liuotetaan 118 ml:aan (4 nesteunssia) vettä.

Esimerkki 24. Paistettu kakku

Vaniljakakku valmistetaan käyttäen seuraavaa reseptiä:

<u>Ainekset</u>	<u>paino-% (noin)</u>
Emulgoitu rasva	7,9
vesi	9,9
kananmunat	11,3
natriumbikarbonaatti	0,5
vaniljauute, yksinkertainen	0,1
glukonodeltalaktoni	0,8
polydekstroosi*, 70% vesiliuos	39,5
rasvaton maitojauhe	1,2
kakkujauhoja	27,6
kokomaitojauhetta	0,4
vehnätärkkelystä	0,7
makeutusainetta	---

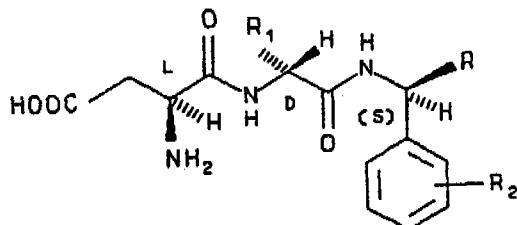
* US-pat. no. 3766165

Makeutusaine on L-aspartyyli-D- α -aminoalkanoyyli-(S)-N- α -alkyylibentsyyliamidi kuten edellä on kuvattu, esim. L-aspartyyli-D- α -aminovoihappo-(S)- α -etyylibentsyyliamidi tai L-aspartyyli-D-valiini-(S)- α -etyylibentsyyliamidi. Lisättävän makeutusaineen määrä vaihtelee riippuen makeutusaineen makeutustehosta.

Yhdistä rasvaton maitojauhe, kokomaitojauhe, polydekstroosiliuos ja emulgoitu rasva, sekoita hitaalla nopeudella kunnes taikina on kermamainen ja pehmeä (n. 3 min ajan), lisää kananmunat ja vatkaa kunnes on saatu homogeeninen kermamainen seos. Liuota makeutusaine veteen, lisää kermamaiseen homogenaattiin ja sekoita 2-3 min ajan. Lisää puuttuvat ainekset ja sekoita kunnes taikina on kermamainen ja pehmeä (3 - 5 min ajan). laita 120 g taikinaa pieneen voideltuun vuokaan ja paista 350°F (176°C) 30 min ajan.

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Keinotekoinen makeutusaineyhdiste joka koostuu L-aspartyyli-D- α -aminoalkanoyyli-(S)- α -alkyylibentsyyliamidista, joka vastaa rakennetta



jossa $R_1 = \text{H}, -\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3, -\text{CH}(\text{CH}_3)_2, -\text{C}(\text{CH}_3)_3, -\text{CH}_2\text{OCH}_3, \text{CH}_2\text{OH}$ tai fenyyli,

jossa $R_2 = \text{H}$ tai CH_3 ; $R = \begin{array}{c} R_3 \\ | \\ R_4 \\ | \\ R_5 \end{array}$ ja

R_3, R_4 ja $R_5 = \text{H}, -\text{CH}_3$ tai $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; tai
 $R = \begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{---} \\ \diagdown \end{array} (\text{CH}_2)_n$ jossa $n = 0, 1, 2, 3, 4$

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen keinotekoinen makeutusaineyhdiste jossa $R_1 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R_3 = -\text{CH}_3$ ja $R_2 = R_4 = R_5 = \text{H}$.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen keinotekoinen makeutusaineyhdiste jossa $R_1 = -\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$, $R_3 = -\text{CH}_3$ ja $R_2 = R_4 = R_5 = \text{H}$.

4. Syötävä koostumus joka koostuu syötävästä materiaalista ja patenttivaatimuksen 1 mukaisesta keinotekoisesta makeutusaineyhdisteestä.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen syötävä koostumus jossa syötävä koostumus on valittu ryhmästä, johon kuuluvat kolavirvoitusjuomat, sitrusvirvoitusjuomat, leivotut kakut, kovat dieetikaramellit, hyytelöjälkiruoat, vähäkaloriset pöytämakeutusaineet, jäädytetyt jälkiruoat, säilykepääräynät ja jauhemaiset juomatiivisteet.

6. Menetelmä syötävän koostumuksen makeuttamiseksi, jossa lisätään patenttivaatimuksen 1 mukaista keinotekoisista makeutusaineyhdistettä syötävään materiaaliin että saadaan makeutettu syötävä koostumus.

7. Keinotekoinen makeutusaineyhdiste joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat L-aspartyyli-D- α -aminovoihappo-(S)-N- α -etyyli-bentsyyliamidi, L-aspartyyli-D-valiini-(S)-N- α -etyyllibentsyyliamidi, L-aspartyyli-D-alaniini-N-(S)- α -metyyllibentsyyliamidi, L-aspartyyli-D- α -aminovoihappo-N-(S)- α -metyyllibentsyyliamidi, L-aspartyyli-D- α -aminovaleriaanahappo-N-(S)- α -metyyllibentsyyliamidi, L-aspartyyli-D-valiini-N-(S)- α -metyyllibentsyyliamidi, L-aspartyyli-D-fenyyli-glysiini-N-(S)- α -metyyllibentsyyliamidi, L-aspartyyli-D-alaniini-N-(R,S)- α -etyyllibentsyyliamidi, L-aspartyyli-D-alaniini-N-(R,S)- α -isopropyllibentsyyliamidi, L-aspartyyli-D-alaniini-N-(R,S)- α -n-propyllibentsyyliamidi, L-aspartyyli-D-alaniini-N- α -fenyllibentsyyliamidi ja L-aspartyyli-D-alaniini-N- α -syklopropyllibentsyyliamidi.

8. Keinotekoinen makeutusaineyhdiste joka koostuu L-aspartyyli-D- α -aminovoihappo-(S)-N- α -etyyllibentsyyliamidista.

9. Keinotekoinen makeutusaineyhdiste joka koostuu L-aspartyyli-D-valiini-(S)-N- α -etyyllibentsyyliamidista.

10. Keinotekoinen makeutusaineyhdiste joka koostuu L-aspartyyli-D-alaniini-N-(S)- α -metyyllibentsyyliamidista.

11. Keinotekoinen makeutusaineyhdiste joka koostuu L-aspartyyli-D- α -aminovoihappo-N-(S)- α -metyyllibentsyyliamidista.

12. Keinotekoinen makeutusaineyhdiste joka koostuu L-aspartyyli-D- α -aminovaleriaanahappo-N-(S)- α -metyyllibentsyyliamidista.

13. Keinotekoinen makeutusaineyhdiste joka koostuu L-aspartyyli-D-valiini-N-(S)- α -metyyllibentsyyliamidista.

14. Keinotekoinen makeutusaine yhdiste joka koostuu L-aspartyyli-D-fenyyliglysiini-N-(S)- α -metyylibentsyyliamidista.
15. Keinotekoinen makeutusaine yhdiste joka koostuu L-aspartyyli-D-alaniini-N-(R,S)- α -etyylibentsyyliamidista.
16. Keinotekoinen makeutusaine yhdiste joka koostuu L-aspartyyli-D-alaniini-N-(R,S)- α -isopropylibentsyyliamidista.
17. Keinotekoinen makeutusaine yhdiste joka koostuu L-aspartyyli-D-alaniini-N-(R,S)- α -t-butylibentsyyliamidista.
18. Keinotekoinen makeutusaine yhdiste joka koostuu L-aspartyyli-D-alaniini-N-(R,S)- α -n-propyylibentsyyliamidista.
19. Keinotekoinen makeutusaine yhdiste joka koostuu L-aspartyyli-D-alaniini-N- α -fenyylibentsyyliamidista.
20. Keinotekoinen makeutusaine yhdiste joka koostuu L-aspartyyli-D-alaniini-N- α -syklopropyylibentsyyliamidista.
21. Menetelmä syötävän koostumuksen makeuttamiseksi jossa lisätään patenttivaatimuksen 1 mukaisen keinotekoisen makeutusaineyhdisteen ja sakkaroosin seosta syötävään materiaaliin että saadaan makeutettu syötävä koostumus.
22. Menetelmä syötävän koostumuksen makeuttamiseksi jossa lisätään patenttivaatimuksen 1 mukaisen keinotekoisen makeutusaineyhdisteen ja fruktoosin seosta syötävään materiaaliin että saadaan makeutettu syötävä koostumus.
23. Menetelmä syötävän koostumuksen makeuttamiseksi jossa lisätään patenttivaatimuksen 1 mukaisen keinotekoisen makeutusaineyhdisteen ja sakkariinin seosta syötävään materiaaliin että saadaan makeutettu syötävä koostumus.
24. Menetelmä syötävän koostumuksen makeuttamiseksi jossa lisätään patenttivaatimuksen 1 mukaisen keinotekoisen makeutusaine-

yhdisteen ja syklamaatin seosta syötävään materiaaliin että saadaan makeutettu syötävä koostumus.

25. Menetelmä syötävän koostumuksen makeuttamiseksi jossa lisätään patenttivaatimuksen 1 mukaisen keinotekoisen makeutusaineyhdisteen ja aspartaamin seosta syötävään materiaaliin että saadaan makeutettu syötävä koostumus.

26. Menetelmä syötävän koostumuksen makeuttamiseksi jossa lisätään patenttivaatimuksen 1 mukaisen keinotekoisen makeutusaineyhdisteen ja asesulfaami-K:n seosta syötävään materiaaliin että saadaan makeutettu syötävä koostumus.

27. Menetelmä syötävän koostumuksen makeuttamiseksi jossa lisätään patenttivaatimuksen 1 mukaisen keinotekoisen makeutusaineyhdisteen ja alitaamin seosta syötävään materiaaliin että saadaan makeutettu syötävä koostumus.

28. Menetelmä syötävän koostumuksen makeuttamiseksi jossa lisätään patenttivaatimuksen 1 mukaisen keinotekoisen makeutusaineyhdisteen ja sukraloosin seosta syötävään materiaaliin että saadaan makeutettu syötävä koostumus.

29. Menetelmä syötävän koostumuksen makeuttamiseksi jossa lisätään patenttivaatimuksen 1 mukaisen keinotekoisen makeutusaineyhdisteen ja steviosidin seosta syötävään materiaaliin että saadaan makeutettu syötävä koostumus.

30. Syötävä koostumus jossa lisätään patenttivaatimuksen 1 mukaisen keinotekoisen makeutusaineyhdisteen ja jonkin seuraavan listan mukaisen makeutusaineen: sakkaroosin, fruktoosin, sakkarin, syklamaatin, aspartaamin, asesulfaami-K:n, alitaamin, sukraloosin tai steviosidin seosta syötävään materiaaliin että saadaan makeutettu syötävä koostumus.