



⑫ PATENTSCHRIFT A5

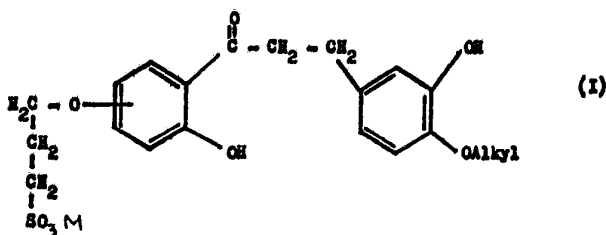
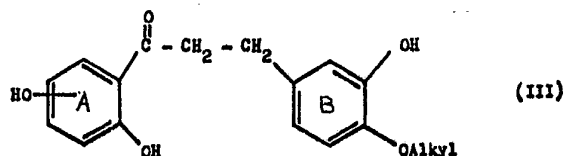
⑪

615 326

<p>⑮ Gesuchsnummer: 12592/77</p> <p>⑥ Teilgesuch von: 1975/75</p> <p>② Anmelddatum: 18.02.1975</p> <p>③ Priorität(en): 19.02.1974 HU CI1448</p> <p>④ Patent erteilt: 31.01.1980</p> <p>⑤ Patentschrift veröffentlicht: 31.01.1980</p>	<p>⑦ Inhaber: Chinoïn Gyogyszer- és Vegyészeti Termékek Gyara RT, Budapest IV (HU)</p> <p>⑧ Erfinder: Dr. Lorand Farkas, Budapest (HU) Dr. Mihaly Nogradi, Budapest (HU) Dr. Todor Pfliegel, Budapest (HU) Dr. Sandor Antus, Budapest (HU) Dr. Agnes Gottsegen, Budapest (HU)</p> <p>⑨ Vertreter: Kirker & Cie, Genève</p>
---	--

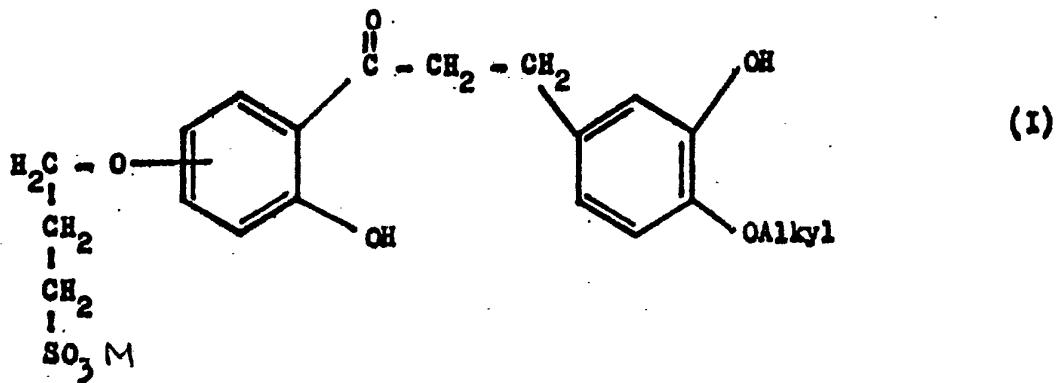
⑤ Verfahren zum Herstellen von neuen Acylphenoxypropansulfosäuren.

⑥ Acylphenoxy-propan-sulfonsäuren der Formel I werden durch Umsetzen von Verbindungen der Formel III, nach intermediärem Schutz der Hydroxygruppe in Stellung 3 des Rings B, mit 3-Halogen-propan-sulfonsäuren bzw. deren Salzen oder mit Propansulton erhalten. Die Bedeutung der einzelnen Symbole ist im Anspruch 1 angegeben. Die Verbindungen der Formel I sind gut lösliche, wärme- und säurebeständige, nicht toxische Süsstoffe.

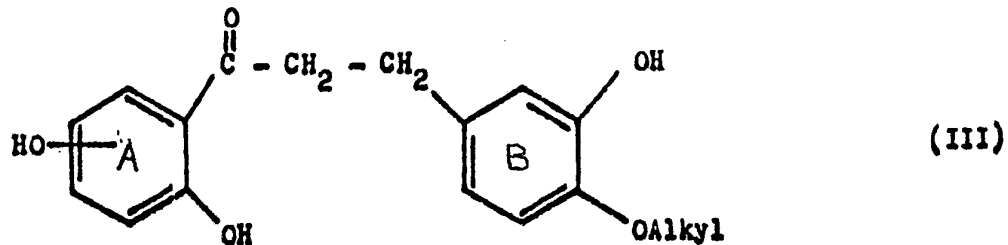


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Acylphenoxypropansulfosäuren der allgemeinen Formel (I)



worin Alkyl eine Alkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen und M Wasserstoff oder ein Kation bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



unter intermediärem Schutz der in 3-Stellung am Ring B befindlichen Hydroxygruppe, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



worin X für eine Gruppe der allgemeinen Formel OM und Y für Halogenatom steht oder X und Y zusammen Sauerstoffatom bedeuten, zur Reaktion bringt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verbindung der allgemeinen Formel (IV) Propansulton, 3-Halogen-1-propansulfosäuren oder deren Salze einsetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion bei Zimmertemperatur in Gegenwart eines Lösungsmittels, vorzugsweise Wasser oder Dimethylformamid, oder ohne Lösungsmittel in der Schmelze ausgeführt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in Gegenwart eines Säurebindemittels, vorzugsweise Alkalihydroxyd, -carbonat oder -hydrocarbonat, ausgeführt wird.

5. Verwendung der nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 hergestellten Verbindungen als Hauptwirkstoffkomponente in Süsstoffpräparaten.

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Süsstoffpräparat die Hauptwirkstoffkomponenten in einer Menge von wenigstens 0,01% enthält, zusammen mit Träger- und Streckmitteln und gewünschtenfalls mit anderen Süsstoffen und/oder die Geschmacksempfindung der Süsstigkeit steigernden Stoffen.

Kalorienfreie künstliche Süsstoffe sind sowohl für Zuckerkrankte wie auch für Gesunde, die unter Übergewicht leiden, von grosser Bedeutung. Als Süsstoff verwendet man gegenwärtig hauptsächlich Saccharin und Cyclamat. Das Cyclamat ist in einigen Ländern verboten. Die Saccharine verlieren wegen ihres unangenehmen Nachgeschmackes laufend an Bedeutung. Trotzdem sind bisher keine gleichwertigen Süsstoffe im Handel. Bekannt sind zahlreiche Saccharinpräparate, bei denen man unter Ausnutzung der hohen Süsstkraft des Saccharins bestrebt ist, den unangenehmen bitteren Nachgeschmack durch Zucker oder andere kalorienreiche Zusatzstoffe zu unterdrücken. In der US-Patentschrift Nr. 3 743 518 ist zum Beispiel

ein Süsstoffpräparat beschrieben, das aus 1 Gewichtsteil Saccharin-calcium oder Saccharin-natrium, der etwa fünffachen Menge Fructose und 10–15 Gewichtsteilen Calcium- oder Natriumgluconat beziehungsweise Glucono- δ -lacton besteht. In der US-Patentschrift Nr. 3 087 821 ist das Hesperitindihydroalkon-glycosid als über intensiv süssen Geschmack verfügende, für künstliche Süsstoffpräparate geeignete Verbindung beschrieben. Durch das US-Patent Nr. 3 429 873 ist die Herstellung dieser Verbindung aus dem in den Citrusarten vorkommenden, hesperitinartigen natürlichen Flavonoglycosid geschützt. Es lässt auf eine ausserordentliche Spezifität des süssen Geschmackes schliessen, dass das Hesperitin-dihydro-

alkonrutinosid eine geschmacksfreie Verbindung ist, während das aus diesem durch Abspalten eines Moleküls L-Ramnose gebildete Glycosid eine ebenso starke Süßwirkung zeigt wie das Saccharin. Die Herstellung von Alkoxy-carbonsäure-Derivaten der Dihydroalkone und der Salze dieser Verbindungen ist in der ungarischen Patentschrift Nr. 163 394 beschrieben.

Gegenstand der Erfindung ist die Herstellung neuer Acylphenoxypropansulfosäuren der allgemeinen Formel (I), die im Anspruch 1 definiert ist.

Diese Verbindungen sind ausserordentlich gut löslich, wärme- und säurebeständig und nicht toxisch. Bei hoher Süßkraft haben sie keinen unangenehmen Beigeschmack. Sie können vorzugsweise – kombiniert mit Zusatzstoffen, indifferenten Salzen oder sonstigen Süßstoffen – zum Süßen von Lebensmittelprodukten und Arzneimittelpräparaten verwendet werden. Als Zusatzstoffe kommen Verdünnungs- und Lösungsmittel, Trägerstoffe, Formulierhilfen und/oder den Geschmackseindruck der Süßigkeit verstärkende Stoffe in Betracht.

Die wichtigsten Vertreter der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind folgende:

1-[2-Hydroxy-4-(3-sulfopropyl-1-oxy)-phenyl]-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-propan-1-on und seine Salze.

1-[2-Hydroxy-4-(3-sulfopropyl-1-oxy)-phenyl]-3-(3-hydroxy-4-äthoxyphenyl)-propan-1-on und seine Salze.

1-[2-Hydroxy-5-(3-sulfopropyl-1-oxy)-phenyl]-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-propan-1-on und seine Salze.

1-[2-Hydroxy-5-(3-sulfopropyl-1-oxy)-phenyl]-3-(3-hydroxy-4-äthoxyphenyl)-propan-1-on und seine Salze.

Erfindungsgemäss werden die Verbindungen der Formel (I) nach dem im Anspruch 1 definierten Verfahren hergestellt.

Steht M für ein Kation, so ist seine Bedeutung vorzugsweise ein Alkalikation, wie zum Beispiel Natrium- oder Kaliumion, oder Erdalkalium wie Calcium oder Magnesiumion, oder aber Ammoniumion.

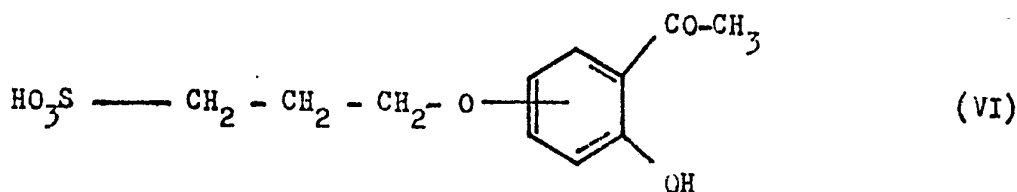
Steht Y für Halogen, so bedeutet es vorzugsweise Chlor-, Brom- oder Jodatom.

Alkyl steht für Alkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Butylgruppe.

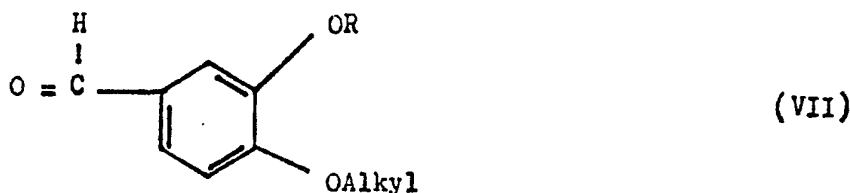
Beim Umsetzen von Verbindungen der allgemeinen Formel (III) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV), wird zweckmässig bei Zimmertemperatur in Gegenwart eines Lösungsmittels, vorzugsweise Wasser oder Dimethylformamid, gearbeitet, jedoch kann das Verfahren auch ohne Lösungsmittel in der Schmelze ausgeführt werden. In beiden Fällen setzt man Säurebindemittel ein, vorzugsweise Alkalihydroxyd, -carbonat oder -hydrogencarbonat. Als Komponente der allgemeinen Formel (IV) verwendet man zweckmässig Propansulton, 3-Halogen-1-propansulfosäure oder deren Salze.

Die Ausgangsstoffe können folgendermassen hergestellt werden:

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) werden durch Kondensation von Salzen oder Sulfosäuren der allgemeinen Formel (VI)

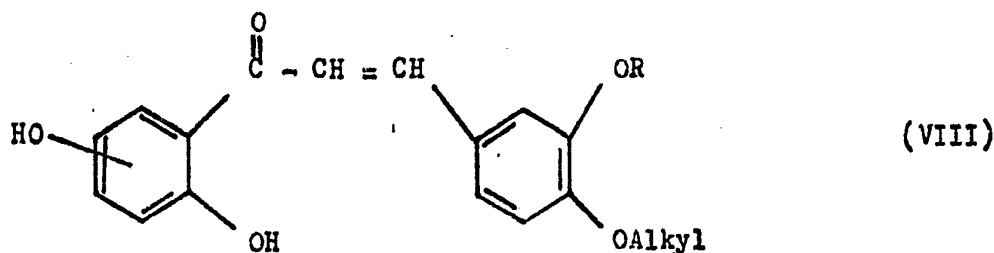


an Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



worin R eine Schutzgruppe ist, gewonnen. Die Kondensation wird im wässrigen Medium bei Zimmertemperatur in Gegenwart von Alkalilauge, vorzugsweise Natron- oder Kalilauge,

vorgenommen. Nach einer anderen Methode können die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



worin die Bedeutung von Alkyl und R die gleiche wie oben ist, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) zur Reaktion bringt. Diese Reaktion wird bei Zimmertemperatur in einem Lösungsmittel, zweckmässig in Wasser, in Gegenwart von

Säurebindemitteln, wie Alkalihydroxyd, -carbonat oder -hydrogencarbonat vorgenommen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind durch Reduktion der entsprechenden Verbindungen der all-

gemeinen Formel (VIII) zugänglich. Reduziert wird vorzugsweise durch bei Zimmertemperatur oder unter Erwärmen durchgeführtes katalytisches Hydrieren in einem Lösungsmittel, vorzugsweise in Wasser.

Die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können zweckmässig hergestellt werden, indem man die freien Acylphenoxypropansulfosäuren mit dem Oxyd oder Hydroxyd des gewünschten Metalls oder mit Salzen des Metalls mit einer schwachen Säure, vorzugsweise Carbonaten oder Hydrogencarbonaten, neutralisiert. Die so gewonnenen Salze können in mit anderen Metallionen gebildete Salze übergeführt werden, indem man zuerst schwerlösliche Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), zum Beispiel die Calciumsalze, bildet und diese Salze dann mit dem Sulfat des als Kation gewünschten Metalls reagieren lässt. Das gebildete Calciumsulfat wird abfiltriert und das Salz der Verbindung der allgemeinen Formel (I) durch Eindampfen oder unmittelbares Auskristallisieren aus dem Filtrat gewonnen.

Das Verfahren wird an Hand der folgenden Beispiele näher erläutert, ohne dass es indessen auf diese Beispiele beschränkt bliebe.

Beispiel 1

7,2 g 1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-3-[3-(2-tetrahydropyranloxy)-4-methoxyphenyl]-propan-1-on werden in 22 ml 1n

4

Natronlauge gelöst. Der Lösung werden bei Zimmertemperatur portionsweise 2,68 g Propansulton zugegeben. Anschliessend wird die Lösung auf dem Dampfbad 15 Minuten lang erwärmt, dann 2 ml konzentrierte Salzsäure zugesetzt und weitere 20 Minuten lang erwärmt. Die Lösung wird kochend filtriert. Nach dem Abkühlen erhält man 4,0 g 1-[2-Hydroxy-4-(3-sulfopropyl-1-oxy)-phenyl]-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-propan-1-on.

Beispiel 2

Das Natriumsalz des 1-[2-Hydroxy-4-(3-sulfopropyl-1-oxy)-phenyl]-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-propan-1-on wird über das schwerlösliche Calciumsalz zu anderen Salzen umgesetzt. Zu der konzentrierten Lösung des Natriumsalzes in Wasser wird in der Wärme im Überschuss Calciumchloridlösung gegeben, das ausgefallene Calciumsalz wird abfiltriert, natriumfrei gewaschen und dann in kochendem Wasser suspendiert. Zu der Suspension wird die äquivalente Menge des Sulfates des gewünschten Metallions gegeben. Die Suspension wird etwa eine halbe Stunde lang heiss gerührt, dann das ausgeschiedene Calciumsulfat abfiltriert und die Lösung zum Kristallisieren stehengelassen oder, falls dies notwendig ist, eingedampft.

25