



F1000091874B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU  
UTLAGGNINGSSKRIFT**

91874

C (45) Patentti myönnetty  
Patent mallelet 95 00 1004

(51) Kv.1k.5 - Int.c1.5

C 07H 23/00, 13/02

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

|  |          |
|--|----------|
| (21) Patentihakemus - Patentansöknung  | 893455   |
| (22) Hakemispäivä - Ansökningsdag  | 17.07.89 |
| (24) Alkupäivä - Löpdag  | 17.07.89 |
| (41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig  | 19.01.90 |
| (44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. -<br>Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad | 13.05.94 |
| (32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet   |          |
| 18.07.88 US 220641 P   |          |

(71) Hakija - Sökande

1. Noramco, Inc., 1440 Olympic Drive, Athens, Ga. 30603, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Navia, Juan L., 145 Kingston Way, Athens, Ga. 30606, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

1,3-di-(6-O-sakkaroosi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)distannoksaani, menetelmä sen valmistamiseksi ja menetelmä sakkaroosin 6-asemassa olevan hydroksyyliiryhmän esteröimiseksi sen avulla  
1,3-di-(6-O-sackaros)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyl)distannoxan, förfarande för framställning av detta och förfarande för förestring av hydroxylgruppen i 6-ställning av sackaros medelst detta

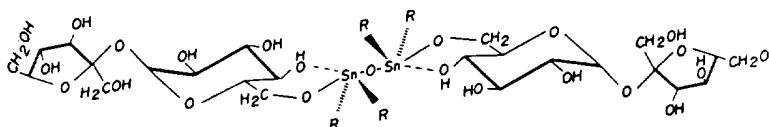
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

-----

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää sakkaroosi-johdannaisien syntetisoimiseksi regio-selektiivisen reaktion avulla saattamalla sakkaroosi reagoimaan 1,3-di(hydrokarbyylioksi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)distannoksaanin kanssa 1,3-di-(6-O-sakkaroosi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)distannoksaanin valmistamiseksi, joka voidaan asyloida sakkaroosi-6-esterin valmistamiseksi.

Uppfinningen avser ett förfarande för syntetisering av sackarosderivat genom regioselektiv reaktion, varvid sackaros omsätts med ett 1,3-di(hydrokarbyloxi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyl)distannoxan för erhållande av ett 1,3-di-(6-O-sackaros)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyl)distannoxan, vilket kan acyleras för bildande av en sackaros-6-ester.



1,3-di-(6-O-sakkarooosi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)distannoksaani, menetelmä sen valmistamiseksi ja menetelmä sakkarooosin 6-asemassa olevan hydroksyyliiryhmän esteröimiseksi sen avulla

5

Keksintö koskee uusia 1,3-di-(6-O-sakkarooosi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)distannoksaaniyhdisteitä ja menetelmää niiden valmistamiseksi. Näitä yhdisteitä voidaan käyttää välituotteina sakkarooosin johdannaisten valmistamiseksi regioselektiivisen reaktion avulla, esimerkiksi 6-asemassa mono-substituoitujen sakkarooosijohdannaisten valmistamiseksi. Keksintö koskee myös tällaista menetelmää sakkarooosin 6-asemassa olevan hydroksyyliiryhmän esteröimiseksi.

15

Sakkarooosi on disakkaridi, jonka molekyyli rakenne on esitetty kuviossa 1. (Kuvioissa, jotka esittävät sakkarooosin ja sen johdannaisten molekyyli rakennetta, käytetään kolmiulotteista rakennekaavaa. Ne vetyatomit, jotka ovat sitoutuneet kahdessa renkaassa oleviin hiiliatomeihin, ja hiiliatomien paikanumerot on esitetty mukavuussyistä ainoastaan kuviossa 1). Sakkarooosimolekyyli sisältää kolme primaarista hydroksyyliiryhmää ja viisi sekundaarista hydroksyyliiryhmää. Jos halutaan valmistaa sakkarooosin johdannaisia, johon valmistukseen sisältyy hydroksyyliiryhmien reaktio, voi tällöin olla pääasiallisin ongelma synteesissä kohdistaa reaktio ainoastaan toivottuihin hydroksyyliiryhmiin. Esimerkiksi keinotekoinen makeutusaine 4,1',6'-trikloori-4,1',6'-trideoksigalaktosakkarooosi on johdettu sakkarooosista korvaamalla asemissa 4, 1' ja 6' oleva hydroksyyliit kloorilla. (Menetelmässä makeutusaineen valmistamiseksi on asemassa 4 oleva stereokonfiguraatio vastakkainen - jonka vuoksi yhdiste on galaktosakkarooosi): Tämä yhdiste ja menetelmiä sen syntetisoimiseksi esitetään US-patenteissa nrot 4 343 934, 4 362 869, 4 380 476 ja 4 435 440. Klooriatomien kohdistaminen ainoastaan toivot-

35

tuihin asemiin on synteessin pääasiallisin probleema, erityisesti sen vuoksi, että korvattavilla hydroksyyleillä on toisistaan poikkeava reaktiiviteetti (kaksi niistä on primaarisia ja yksi on sekundaarinen; synteessin tekee hankalaksi vielä se seikka, että asemassa 6 oleva primaarinen hydroksyyli on substituoiaton lopullisessa tuotteessa). Tämän makeutusaineen valmistus on ainoastaan yksi kuvaus sakkaroosin johdannaisten synteesistä, jossa halutaan joko derivatisoida määrättyt erityiset hydroksyyli-ryhmät, ja ainoastaan tällaiset hydroksyyli-ryhmät, tai derivatisoida ainoastaan määrätty lukumäärä hydroksyylejä, tässä jälkimmäisessä tapauksessa kenties kohdistamatta erityistä huomiota siihen, mikä erityinen hydroksyyli (-t) derivatisoidaan. Sakkaroosiin pohjautuvien, mono-esteriä olevien pinta-aktiivisten aineiden valmistus on kaupallinen esimerkki mono-substituutiosta sakkaroosimolekyyliin.

Tämä keksintö tarjoaa keinon syntetisoida sakkaroosi-yhdisteitä, kuten 6-substituoituja sakkaroosin johdannaisia, jolloin keksinnön mukainen menetelmä on erittäin regioselektiivinen ottaen huomioon sekä reaktion kohdistamisen tarkasti asemaan 6 että myös ainoastaan mono-substituoitujen johdannaisten valmistuksen. Termi "regioselektiivinen" tarkoittaa reaktiota, joka suuressa määrin suosii yhtä ainoata pääasiallista tuotetta. (Katso artikkelia Hassner, "Regiospecificity. A Useful Terminology in Addition and Elimination Reactions", J. Org. Chem., 33, nro. 7, 2 684 - 6, heinäkuu 1968).

Tämän keksinnön kohteena ovat uudet 1,3-di-(6-O-sakkaroosi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)distannoksaanit, jotka mahdollistavat edellä kuvatun sakkaroosijohdannaisten regioselektiivisen synteessin, sekä menetelmä näiden distannoksaanien valmistamiseksi saattamalla sakkaroosi reagoimaan 1,3-di(hydrokarbyylioksi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)distannoksaanin kanssa.

Edelleen keksinnön kohteena on sakkaroosin 6-ase-  
massa olevan hydroksyyliiryhmän esteröinti edellä mainitulla regioselektiivisellä synteisillä. Tällöin valmistetaan ensin sakkaroosin ja 1,3-di(hydrokarbyylioksi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)distannoksaanin välisellä reaktiolla  
5 1,3-di-(6-O-sakkaroosi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)distannoksaani, joka saatetaan sen jälkeen reagoimaan asyloimisaineen kanssa sakkaroosi-6-esterin valmistamiseksi. Keksinnön erään edullisen piirteen mukaan tässä menetelmässä käytettävä 1,3-di(hydrokarbyylioksi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)distannoksaani valmistetaan in situ di(hydrokarbyyli)tinaoksidin reaktiolla alkoholin tai fenolin kanssa.

Aikakauslehtiartikkelissa, jonka otsikkona on  
15 Regioselective Manipulation of Hydroxyl Groups via Organotin Derivatives, Tetrahedron, vol. 41, nro. 4, s. 643 - 63 (1985), David et al. esittävät tinayhdisteiden reaktion hydroksyyliiryhmän sisältävien yhdisteiden kanssa stannoksylyhdisteiden valmistamiseksi, jotka sen jälkeen voidaan alkyloida tai asyloida eetterien tai esterien valmistamiseksi. Artikkelissa esitetään bis(tributyyli)tinaksidin reaktio erilaisten hiilihydraattien (sakkaroosi mukaanlukien) kanssa, jonka jälkeen suoritetaan asylointi substituutioasteiltaan vaihtelevien esterien muodostaman  
20 seoksen valmistamiseksi. Artikkelissa esitetään myös dibutyyli)tinaksidin käyttäminen reaktiossa hiilihydraattien kanssa. Kirjoittajat esittävät kahden dialkyylistannyleenihiilihydraattijohdannaisen, metyyli-4,6-O-bentsylideeni- $\alpha$ -D-glukopyranosidin 2,3-O-dibutyylistannyleenijohdannaisen ja 4,6-O-bentsylideeni-2,3-O-dibutyylistannyleeni- $\alpha$ -D-mannopyranosidin valmistuksen. Näiden kahden stannyleenijohdannaisen ehdotetut molekyyliarakenteet on esitetty artikkelin kuvioissa 3 ja 4 sivulla 645.

Wagner et al. esittävät julkaisussa J. Org. Chem.,  
35 39, 24 (1974) nukleosidien dibutyylistannyleenijohdannais-

ten valmistuksen saattamalla reagoimaan dibutyylitinaoksi-  
di nukleosidien kanssa metanolissa palautustislaolosuh-  
teissa. Metanolin poistislauksen jälkeen stannyleenijoh-  
dannainen asyloidaan saattamalla reagoimaan ekvimolaaris-  
ten määrien kanssa happokloridia ja trietyyliamiinia.

Holzappel et al. esittävät artikkelissa "Sucrose  
Derivatives and the Selective Benzoylation of Secondary  
Hydroxyl groups of 6,1',6'-tri-0-tritylsucrose", S. Afr.  
Tydskr. Chem. 1984, 37(3), sivut 57 - 61, dibutyylitina-  
oksidin reaktion 6,1',6'-tri-0-trityylisakkaroosin kanssa,  
jonka jälkeen suoritetaan reaktio bentsooylikloridin kans-  
sa, jolloin saadaan 72 %:n saanto 3'-0-bentsooyli-6,1',6'-  
tri-0-trityylisakkaroosia ja 9 % 2-0-bentsoaattijohdan-  
naista sekä vähäisiä määriä 2,3'-dibentsoaattijohdannais-  
ta.

Tekniikan tason antama perusopetus (sellaisena kuin  
edellä viitatus kirjoittajat sen esittävät) on se, että  
hydroksyyli-ryhmän reaktiviteetti suurenee muodostettaessa  
sidos tinan kanssa, mutta polyhydroksyloiduissa yhdisteis-  
sä, kuten sokereissa, ei voida ne etukäteen ennustaa, mikä  
hydroksyyli-ryhmä aktivoituu (katso David'in ja muiden ar-  
tikkeliä luvussa, jonka otsikkona on "Stereo-electronic  
consequences of the Sn-O bond. -- nucleophilic enhancement  
of the oxygen atom", erityisesti tämän luvun viimeistä  
kappaletta).

Kuviot 1 - 3 esittävät vastaavasti sakkaroosin,  
1,3-di-(6-0-sakkaroosin)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)dis-  
tannoksaanin ja sakkaroosi-6-esterien rakennekaavoja.

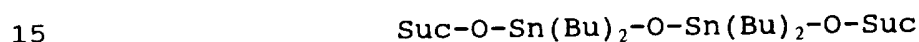
Keksinnön mukainen menetelmä sakkaroosi-6-esterien  
valmistamiseksi käsittää 1,3-di(hydrokarbyyli)-1,1,3,3-  
tetra(hydrokarbyyli)distannoksaanin [josta käytetään ly-  
hyden vuoksi nimitystä "di(hydrokarbyylioksi)distannok-  
saani"] saattamisen reagoimaan sakkaroosin kanssa 1,3-di-  
(6-0-sakkaroosi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)distannoksa-  
nin muodostamiseksi [josta lyhyden vuoksi käytetään nimi-

tystä "di(hydrokarbyyli)stannoksyylisakkaroosi"], joka sen jälkeen saatetaan reagoimaan asyloimisaineen kanssa sakkaroosi-6-esterin muodostamiseksi. Näitä kahta reaktiota valaistaan seuraavan yleistetyn koemenetelmän avulla, jossa dibutyylitinaoksidia käytetään di(hydrokarbyylioksi)-distannoksaanin muodostamiseen in situ, ja bentsoehappoanhydridiä käytetään asyloimisaineena:

Sopivaan reaktioastiaan panostetaan metanolia (100 ml), sakkaroosia (5 g) ja dibutyylitinaoksidia (3,64 g - 1 mooliekvivalentti, laskettuna moolia kohti sakkaroosia - 1 mooli tinaa käytetään moolia kohti sakkaroosia). Reaktioastian sisältöä keitetään palautusjäähdyttäjää käyttäen 2 - 2½ tuntia, jonka jälkeen metanoli tislataan pois. Tämän reaktion tuote on 1,3-di-(6-O-sakkaroosi)-1,1,3,3-tetrabutyylidistannoksaani (eli dibutyylistanoksyylisakkaroosi "DBSS"), valkoinen kiinteä aine. Tämä valkoinen kiinteä aine otetaan N,N-dimetyyliformamidiin ("DMF") (100 ml), ja joukkoon lisätään 3,64 g bentsoehappoanhydridiä (noin 1 mooliekvivalentti, laskettuna sakkaroosista). Reaktioastian sisällön annetaan seistä huoneen lämpötilassa yön yli, jonka jälkeen DMF tislataan pois. Reaktioastiaan lisätään metyleenikloridia ("MeCl<sub>2</sub>") noin 100 ml. Reaktion tuote, sakkaroosi-6-bentsoaatti, on liukenematon metyleenikloridiin ja se saostuu kiinteänä aineena. Kiinteä aine sisältää noin 3 - 6 paino-% sakkaroosia lopun ollessa sakkaroosi-6-bentsoaattia. Reaktio on miltei täydellisesti regioselektiivinen, sillä että 6-asemassa substituoidun sakkaroosibentsoaatin saanto on suurempi kuin 97 %. (Prosenttimäärä on se osa HPLC-eluointiprofiilin piikin kokonaispinta-alasta, joka aiheutuu sakkaroosi-6-bentsoaatista. Muut tuotteet ovat molekyylijä, jotka sisältävät UV-kromoforia ja joita ei eristetä tai karakterisoida. Yhdisteet, jotka eivät ole UV:tä absorboivia aineita, huomattavimmin sakkaroosi, eivät ole todettavissa tällä tavalla, joten ne tutkitaan ja ilmoi-

tetaan erikseen). Organotinamateriaali pysyy  $\text{MeCl}_2$ :ssa; sakkaroosi-6-bentsoaattituote ei sisällä enempää kuin jälkiä tinasta  $\text{MeCl}_2$ :lla suoritetun saostuksen jälkeen.

Edellä kuvatuissa erityisissä, asiaa valaisevissa reaktioissa dibutyylitinaoksidi ja sakkaroosi sekoitetaan palautustislautusta käyttäen kuumennetussa metanolissa. Otaksutaan, että metanoli ensiksi reagoi dibutyylitinaoksidin kanssa, jolloin muodostuu 1,3-dimetoksi-1,1,3,3-tetrabutyylidistannoksaania (eli "dimetoksidistannoksaania"). Dimetoksidistannoksaaniin otaksutaan olevan se yhdiste, joka reagoi sakkaroosin kanssa muodostaen DBSS. DBSS:n analyysi on yhtä pitävä sen päätelmän kanssa, että DBSS on yhdiste, jolla on kaava:



jossa Suc tarkoittaa 6-O-sakkaroosia (s.o., sakkaroosi-osa on sitoutunut sen hapen välityksellä, joka on sitoutunut 6-asemassa olevaan hiiliatomiin) ja jossa Bu tarkoittaa butyyliä. Kuvio 2 esittää 1,3-di-(6-O-sakkaroosi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)distannoksaani molekyylirakennetta, joita muodostuu keksinnön mukaisessa prosessissa. Kuviossa "R"-ryhmät tarkoittavat hydrokarbyyliryhmiä, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia.

Sakkaroosia ja di(hydrokarbyylioksi)distannoksaani-reaktantteja käytetään sellaisissa määräsuhteissa, että saadaan toivottu 1,3-di-(6-O-sakkaroosi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)distannoksaani-tuote. Edullisessa menettelytavassa keksinnön suorittamiseksi, jossa di(hydrokarbyylioksi)distannoksaani muodostetaan in situ di(hydrokarbyyli)tinaoksidin reaktiolla alemman alkanolin, kuten metanolin kanssa, käytetään di(hydrokarbyyli)tinaoksidia ja sakkaroosia reaktiossa edullisesti sellaisissa määräsuhteisissa, että läsnä on vähintään 1 mooli di(hydrokarbyyli)tinaoksidia moolia kohti sakkaroosia. Vähän suuremmat määrä-

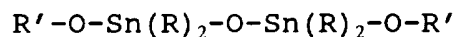
osuudet di(hydrokarbyyli)tinaoksidia ovat haitallisia esteröimisreaktiolle; kuitenkin pienemmät osuudet kuin ekvivalenttiset osuudet tinayhdistettä pienentävät sitä sakkaroosin määrää, joka muuttuu yhdisteeksi DBSS, ja siten huonontavat reaktion spesifiteettiä.

Dibutyylitinaoksidin sijasta voidaan käyttää muita di(hydrokarbyyli)tinaoksideja, joissa tinaan sitoutuneita hydrokarbyyliryhmiä voivat olla erikseen lueteltuina alkyyli, sykloalkyyli, aryyli tai aryylialkyyli, kuten esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, butyyli, oktyyli, bentsyyli, fenetyyli, fenyyli, naftyyli, sykloheksyyli, substituoitu fenyyli. Edullisia hydrokarbyyliryhmiä ovat alkyylit, joissa on enintään 8 hiiliatomia. Tinaoksidin sijasta voidaan käyttää di(hydrokarbyyli)tinadialkoksidia, -dihalogenidia, diasylaattia tai muuta orgaanista tinayhdistettä sikäli kun se muodostaa di(hydrokarbyylioksi)distannoksaania in situ.

Reaktio suoritetaan orgaanisen nesteen muodostamassa reaktion väliaineessa, joka on liuotin sakkaroosille ja di(hydrokarbyylioksi)distannoksaanille. Jos di(hydrokarbyylioksi)distannoksaani muodostetaan in situ, niin reaktion väliaine on edullisesti myös liuotin yhdisteelle (yhdisteille), joita käytetään di(hydrokarbyylioksi)distannoksaanin muodostamiseen. Reaktion väliaine on edullisemmin myös joku reaktanteista, joita käytetään di(hydrokarbyylioksi)distannoksaanin muodostamiseen in situ. Reaktion väliaineena voidaan käyttää hyvin monia alifaattisia ja sykloalifaattisia alkoholeja tai fenoleja. Usein on taloudellisinta suorittaa reaktio di(hydrokarbyyli)tinaoksidin (tai sen kanssa ekvivalentin reaktantin) ja alkoholin tai fenolin välillä ilmakehän paineessa palautustislausuolosuhteissa. Tähän tarkoitukseen suositellaan yleensä primaarisia alempia alkoholeja. Niinpä edullisia reaktion väliaineita ovat alemmat primaariset alkanolit, kuten metanolia, etanolia, n-propanoli, n-butanoli, n-pentanoli ja n-hek-

sanoli. Muita alkoholeja ja fenoleja, joita voidaan käyttää reaktanttina/reaktion väliaineena ovat sekundaariset alkoholit, kuten isopropyylialkoholi ja muut sekundaariset alkanolit, fenoli, substituoidut fenolit, kuten alemmalla alkyylillä substituoidut fenolit, sykloheksanoli ja substituoidut sykloheksanolit, kuten alemmalla alkyylillä substituoitu sykloheksanoli. Haluttaessa voidaan reaktiossa käyttää myös inerttisiä orgaanisia nesteitä, kuten toluenia, ksyleeniä ja muita hiilivetyjä.

10 Di(hydrokarbyylioksi)distannoksaani voidaan esittää kaavalla:



15 jossa kumpikin  $R^1$  tarkoittaa erillisesti alkyyliä, sykloalkyyliä, aryyliä tai aralkyyliä, ja jossa jokainen R tarkoittaa erillisesti hydrokarbyyliryhmää, esim. alkyyliä, sykloalkyyliä, aryyliä tai aralkyyliä.

20 Sakkaroosin ja di(hydrokarbyylioksi)distannoksaanin välinen reaktio suoritetaan sellaisessa lämpötilassa ja niin pitkän ajan, jotka ovat riittävät di(hydrokarbyyli)stannoksyylisakkaroosin muodostamiseksi. Tyypilliset reaktiolämpötilat ovat välillä noin  $50^\circ$  - noin  $150^\circ C$ . On sopivinta suorittaa reaktio normaalissa (s.o. ilmakehän paineisessa) reaktion väliaineen palautustislauslämpötilassa. Tyypilliset reaktioajat ovat välillä noin 1 - noin 24 tuntia.

30 Di(hydrokarbyyli)stannoksyylisakkaroosi otetaan talteen menetelmillä, jotka ovat analogisia tällä alalla tunnettujen menetelmien kanssa. Reaktion väliaine poistetaan esim. tislamalla, mikä toimenpide voidaan suorittaa haluttaessa alipaineessa. Tuote on kiinteätä ainetta, joka voidaan haluttaessa puhdistaa uudelleenkiteyttämällä.

35 Erotustislaus käsittelystä saatua di(hydrokarbyyli)stannoksyylisakkaroosi-tuotetta voidaan haluttaessa käyt-

tää suoraan asylointireaktiossa ilman enempää puhdistamista. On edullista käyttää reaktiossa 1 mooliekvivalentti asyloimisainetta (ekvivalenssi lasketaan mooliekvivalenttia kohti sakkaroosia). Tässä yhteydessä 1 mooli bentsoehappoanhydridiä vastaisi yhtä mooliekvivalenttia. Haluttaessa voidaan käyttää vähäinen ylimäärä, esim. 1 - 5 mol-%:n ylimäärä asyloimisainetta.

Asyloimisreaktiossa käytettävän erityisen asyloimisaineen valinnan määrää osaksi se käyttö, johon asyloitu tuote on tarkoitettu. Jos esimerkiksi asyyliryhmää käytetään sulkuryhmänä, jollainen se voi olla valmistettaessa keinotekoista makeutusainetta, kuten edellä on esitetty tämän hakemuksen siinä osassa, jossa kuvataan keksinnön taustaa, voitaisiin käyttää sellaista asyloimisainetta, kuten bentsoehappo- tai etikkahappoanhydridiä, koska nämä ovat halpoja, asyyliryhmä on helposti poistettavissa synteesin sopivassa vaiheessa, ja se on stabiili reaktioissa, joiden alaisiksi asyloidun yhdisteen täytyy johtua ennen asyyliryhmän poistamista. Jos sakkaroosi-6-esteri on synteesin lopullinen tuote, niin tällöin käytetty asyloimisaine on sellainen, joka muodostaa toivotun asyyliryhmän esterituotteelle. Nämä periaatteet huomioonottaen ovat käyttökelpoisia asyloimisaineita seuraavassa esitettyjen happojen monet anhydridit ja happohalogenidit: bentsoehappo ja substituoitu bentsoehappo (esim. 4-nitrobentsoehappo, 3,5-dinitrobentsoehappo ja näiden kaltaiset), alkaanihapot, kuten etikkahappo, propionihappo, voihiappo, sykloheksaanikarboksyylihappo, pitkäketjuiset rasvahapot, sekä tyydytetyt että tyydyttämättömät, kuten steariinihappo, öljyhappo, linolihappo ja näiden kaltaiset, joissa on enintään, esimerkiksi, 28 hiiliatomia, tyydyttämättömät hapot, kuten akryylihappo ja metakryylihappo, substituoidut hapot, kuten kloorietikkahappo, syanoetikkahappo, fenoksietikkahappo ja näiden kaltaiset, sekä tyydytetyt että tyydyttämättömät dikarboksyylihapot, kuten ftaalihappo, maleiinihappo, glutaarihappo ja näiden kaltaiset.

Asyloimisreaktio suoritetaan inertisessä orgaanisessa reaktion väliaineessa, kuten DMF:ssa tai muussa polaarissa, aproottisessa yhdisteessä, kuten N-metyyli-pyrrolidinonissa, dimetyylisulfoksidissa ja näiden kaltaisissa, jotka ovat liuottimia sekä reaktanteille että reaktiotuotteelle. Asylointireaktio suoritetaan sellaisessa lämpötilassa ja niin pitkän ajan, jotka ovat riittävät sakkaroosi-6-esterituotteen valmistamiseksi. Tyypillisten reaktiolämpötilojen todetaan olevan välillä noin 0 °C -  
5 noin 80 °C. Edellä esitetyssä erityisessä reaktiossa suoritetaan huoneen lämpötilassa (noin 18 - 25 °C). Tyypillisten reaktioaikojen todetaan yleensä olevan välillä noin 0,5 tuntia - noin 48 tuntia.

Edellä esitetyn reaktion sakkaroosi-6-esterituote voidaan ottaa talteen menetelmillä, jotka ovat analogisia tällä alalla tunnettujen talteenottomenetelmien kanssa. Reaktioväliaine voidaan esimerkiksi poistaa (esim. tislamalla) tai reaktiotuotteet voidaan ottaa nestemäiseen aineeseen, joka liuottaa joko sakkaroosi-6-esterin tai sivutuotteena tinayhdisteen (-yhdisteet), mutta ei molempia.  
15 Edellä kuvatussa reaktiossa käytettiin metyleenikloridia, koska se liuottaa täydellisesti tinayhdisteen (-yhdisteet), mutta ei sakkaroosi-6-esteriä. Metyleenikloridin lisäyksen jälkeen sakkaroosi-6-esteri otetaan talteen suodattamalla. Sakkaroosi-6-esteri voidaan pestä kohtuullisen polaarilla aproottisilla liuottimilla, kuten asetonitriilillä tai asetonilla tinayhdisteen (-yhdisteiden) olemmuksesta täydellisen poistamisen takaamiseksi. Tällaiset liuottimet liuottavat tinayhdisteen (-yhdisteet), mutta  
20 sakkaroosi-6-esteriä vain vähän tai ei lainkaan.

Keksinnön mukaisen sakkaroosi-6-esterituotteen molekyyliarakenteen kuvaa kuviossa 3 esitetty kaava, jossa "Ac" tarkoittaa asyyliiryhmää.

Tinayhdiste (-yhdisteet) voidaan haluttaessa ottaa talteen metyleenikloridiliuoksesta ja palauttaa takaisin kiertoon. Tämä lisää keksinnön menetelmän taloudellisuutta.

5 Keksintöä valaistaan lähemmin seuraavassa esitettyjen esimerkkien avulla.

**Esimerkki 1**

1,3-di-(6-O-sakkaroosi)-1,1,3,3-tetrabutyyliidistanoksaani ("DBSS")

10 Sakkaroosia (50 g) ja dibutyyliitinaoksidia (38,2 g) keitettiin palautustilasuolosuhteissa metanolissa (1 l) siksi kunnes saatiin kirkas liuos (2,5 tuntia). Liuos haihdutettiin ja jäännös kuivattiin tyhjässä, jolloin saatiin 87,9 g DBSS.

15 Alkuaineanalyysi:

Lasketut arvot kaavalle  $C_{40}H_{78}O_{23}Sn_2$ :

C, 41,26; H, 6,75; Sn, 20,39.

Saadut arvot:

C, 41,28; H, 6,84; Sn, 20,63.

**Esimerkki 2**

20 Sakkaroosi-6-bentsoaatti

**Menetelmä A**

Seosta, joka sisälsi sakkaroosia (5 g), dibutyyliitinaoksidia (3,64 g) ja metanolia (200 ml), keitettiin palautusjäähdyttäjää käyttäen siksi kunnes saatiin läpinäkyvä liuos (noin 2 - 2,5 tuntia). Metanoli haihdutettiin pois välillä 55 - 60 °C alipaineen alaisena vesisuihkupumpun avulla ja jäännös otettiin DMF:iin (100 ml). Kirkas, väritön liuos jäähdytettiin 0 °C:seen, liuokseen lisättiin bentsoehappoanhydridiä (3,64 g) ja seosta sekoitettiin 4 tuntia välillä 0 - 5 °C, jonka jälkeen sekoitettiin 48 tuntia ympäristön lämpötilassa. TLC (thin-layer chromatography = ohutkerroskromatografia) (15:10:1 CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH:HOAc) osoitti, että monobentsoaatteja oli pääasiallisena tuotteena ja läsnä oli vielä jälkiä bentsoehappoanhydridistä, sakkaroosidibentsoaateista ja sakkaro-

35

sista. Seos haihdutettiin kuiviin välillä 35 - 45 °C käyttäen mekaanista pumppua, jolloin saatiin väritöntä siirappia, joka dispergoitiin  $\text{MeCl}_2$ :iin. Hienojakoista valkoista ainetta saostui  $\text{MeCl}_2$ -liuoksesta. Se otettiin talteen tyhjösudatuksella, pestiin ensiksi  $\text{MeCl}_2$ :lla ja sen jälkeen heksaanilla, ja tämän jälkeen kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin 4,97 g kiinteätä ainetta, joka sisälsi 5,1 paino-% sakkaroosia (noin 0,25 g), sakkaroosi-6-bentsoaattia (96,3 % kaikesta UV-valoa absorboivasta materiaalista; muita sakkaroosimonobentsoaatteja ei todettu), ja jälkiä organotinayhdisteistä (-yhdisteistä). Tuotteiden analysointiin käytettyjä menetelmiä selostetaan seuraavassa.

#### **Analyysimenetelmät**

Sakkaroosibentsoaattinäytteet analysoitiin suuritehoisen nestekromatografian (HPLC) avulla. Näytteen komponentit erotettiin käyttäen käänteisfaasia, oktadekyyli-silaani-HPLC-kolonnia ja gradienttieluointia lähtemällä seoksesta 10 % metanolia/90 % 0,01 M  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , pH 7,5-puskuria seokseen 69,5 % metanolia/30,5 % puskuria. Toteaminen tehtiin ultraviolettivalon absorption avulla 254 nm:ssä. Näytteet analysoitiin vertaamalla niitä koostumukseltaan ja puhtaudeltaan tunnettuun sakkaroosi-6-bentsoatti-standardiin paino-%-määrän määrittämiseksi. (Sakkaroosi-6-bentsoatti-standardi valmistettiin tässä kuvatulla tavalla, kiteytettiin uudelleen asetonitriilistä erittäin puhtaan näytteen saamiseksi ja sen rakenne varmennettiin NMR-analyysin avulla, joka esitetään jäljempänä). Kromatograafinen puhtaus laskettiin myös kromatograafisen piikin kokonaisprofiilista.

Sakkaroosilauraattiesterit analysoitiin käyttäen käänteisfaasikolonnia ja isokraattista liikkuvaa faasia, joka käsitti 60 % metanolia/40 % vettä. Käytettiin valon-  
taitekerrointoteamista.

Sakkaroosibentsoattinäytteidensäkkaroosipitoisuus määritettiin HPLC-analyysin avulla. Sakkaroosi erotettiin

muista näytteen komponenteista amiinisidonnaisen HPLC-kolonnin avulla käyttäen isokraattista liikkuvaa faasia, joka käsitti 85 % asetonitriiliä/15 % vettä. Käytettiin valontaitekerrointoteamista, ja näytteessä olevaa sakkarosipiikkiä verrattiin sakkaroosin standardiliuoksesta saatuun piikkiin näytteen sakkaroosipitoisuuden kvantitatiivisen määrän saamiseksi.

Sakkaroosi-6-bentsoaatti, NMR-tiedot

|    | w (milj. osia) | Tutkinta | Kerrannaisuus | Kytkentäviä kiotoja | (Hz)         |
|----|----------------|----------|---------------|---------------------|--------------|
| 10 | 5,398          | H1       | d             | J1,2                | 3,8          |
|    | 4,387          | H6a      | dd            | J5,6a<br>J6a, 6b    | 2,3;<br>12,3 |
|    | 4,267          | H6b      | dd            | J5,6b               | 5,2          |
|    | 4,206          | H3'      | d             | J3', 4'             | 8,6          |
| 15 | 4,05           | H5       | m             |                     |              |
|    | 4,016          | H4'      | t             | J4', 5'             | 8,5          |
|    | 3,88           | H5'      | m             |                     |              |
|    | 3,756          | H3       | t             | J2,3=J3,4           | 10           |
|    | 3,565          | H2       | dd            |                     |              |
| 20 | 3,433          | H4       | t             | J4,5                | 9,6          |

NMR-tiedot saatiin arvolla 270 MHz D<sub>2</sub>O:ssa ympäristön lämpötilassa. Kemialliset siirtymät ilmoitetaan suhteessa tetrametyylisilaaniin, jonka arvo ( $\delta$ ) on 0 miljoonasosaa (ulkoinen vertailuarvo).

**Menetelmä B**

DBSS:ä (57,3 g) ja bentsoehappoanhydridiä (24,9 g) sekoitettiin yhdessä dimetyyliformamidissa (580 ml) välillä 18 - 22 °C 23 tuntia. Seos haihdutettiin siirapiksi. Kumimaista massaa saostui siirapista hierrettäessä sitä

MeCl<sub>2</sub>:heksaani(2:1)-seoksen (300 ml) kanssa; sakan päällä oleva neste erotettiin dekantoimalla ja kumimaista jäännöstä hierrettiin MeCl<sub>2</sub>:n (160 ml) kanssa, kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, pestiin ensiksi MeCl<sub>2</sub>:lla ja sen jälkeen heksaanilla ja tämän jälkeen kuivattiin 5 ilmassa, jolloin saatiin 36,2 g tuotetta, josta 71 paino-% oli sakkaroosi-6-bentsoaattia.

#### Menetelmä C

Sakkaroosia (50 g) ja dibutyylitinaoksidia (38,2 g) 10 keitettiin yhdessä metanolissa (1 l) 2,5 tuntia, sen jälkeen liuos haihdutettiin ja jäännös kuivattiin tyhjässä. Tämä aine bentsoyloitiin (bentsoehappoanhydridi, 38,2 g; DMF, 550 ml, huoneen lämpötilassa, yön yli), DMF tislattiin pois ja siirappimaiset jäännökset kuivattiin edelleen 15 tyhjässä. MeCl<sub>2</sub>:n (1 l) lisääminen liuotti kuivatun massan ja saosti raa'an tuotteen (44,5 g, josta 3,4 paino-% oli sakkaroosia ja 86,6 paino-% oli sakkaroosi-6-bentsoaattia). Toinen saantoerä ainetta saostui suodatuksen aikana ja myös se otettiin talteen (3,4 g; 1,6 % sakkaroosia; 89 20 paino-% sakkaroosi-6-bentsoaattia). Emäliuos haihdutettiin ohueksi siirapiksi, laimennettiin asetonilla, jolloin saatiin kolmas saantoerä (6,6 g; 0,44 paino-% sakkaroosia; 100 paino-% sakkaroosi-6-bentsoaattia - tämä näyte oli 25 ilmeisesti puhtaampaa kuin standardi). Suodos haihdutettiin ja jäljelle jäävä siirappi laimennettiin asetonitriili:vesi(95:5)-seoksella. Tetrabutyylidistannoksaanidi-bentsoaatti (50 g) erottui ensiksi öljynä, sen jälkeen kiteytyi. Suodoksen haihdutus ja laimennus asetonilla antoi 30 lisäsaantoeränä sakkaroosi-6-bentsoaattia (7,2 g; 0,3 paino-% sakkaroosia; 99 paino-% sakkaroosi-6-bentsoaattia).

**Esimerkki 3****Dioktyylitinaoksidin käyttö sakkaroosin muuttamiseen sakkaroosi-6-bentsoaatiksi**

Sakkaroosia (5 g) ja dioktyylitinaoksidia (5,3 g) keitettiin yhdessä 100 ml:ssa metanolia palautustislausolosuhteissa 4 tuntia; tolueenia (100 ml) lisättiin ja atseotrooppi poistettiin tislaamalla. (Vesi ja metanoli poistettiin atseotrooppina reaktion saattamiseksi tapahtumaan täydellisesti). Jäljelle jäävä tolueeni haihdutettiin välillä 50 - 55 °C, ja jäännös liuotettiin DMF:in (100 ml). Liuokseen lisättiin bentsoehappoanhydridiä (3,64 g). Tunnin kuluttua lisättiin vielä 0,75 g bentsoehappoanhydridiä. 3 tunnin kuluttua seos haihdutettiin; jäännöstä hierrettiin (so. hajotettiin) MeCl<sub>2</sub>:ssa (100 ml); saatu kiinteä aine suodatettiin, pestiin MeCl<sub>2</sub>:lla ja kuivattiin ilmassa jolloin saatiin 6,85 g raakaa sakkaroosi-6-bentsoaattia (11,2 paino-% sakkaroosia; sakkaroosi-6-bentsoaattia on 90 % kaikesta UV-valoa absorboivasta materiaalista).

**Esimerkki 4****Sakkaroosi-6-asettaatti**

BSS:ä (5 g) käsiteltiin DMF:ssä (50 ml) etikkahappoanhydridin (1,02 g) kanssa huoneen lämpötilassa 3 tuntia, sen jälkeen haihdutettiin ja siirappia hierrettiin 50 ml:ssa MeCl<sub>2</sub>:ssa. 20 minuutin kuluttua otettiin muodostunut kiinteä aine talteen suodattamalla, pestiin MeCl<sub>2</sub>:lla ja heksaanilla ja kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin 3,1 g tuotetta, joka sisälsi 63,4 paino-% sakkaroosi-6-asettaattia ja 3,8 paino-% sakkaroosia.

**Esimerkki 5****Sakkaroosi-6-glutaraatti**

DBSS:ä (5,73 g) käsiteltiin DMF:ssä (55 ml) glutariihappoanhydridin (1,2 g) kanssa huoneen lämpötilassa 3 tuntia ja sen jälkeen 40 °C:ssa (öljyhaude) yön yli. Lisää glutariihappoanhydridiä (1 g) lisättiin ja sen jälkeen kun

seosta oli pidetty 4 tuntia 40 °C:ssa, lisättiin metanolia (10 - 15 ml) ei-reagoineen anhydridin hajottamiseksi. Seoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa yön yli ja sen jälkeen se haihdutettiin. Saatua siirappia hierrettiin MeCl<sub>2</sub>:n (100 ml) kanssa. Sakan päällä oleva neste erotettiin dekantoimalla, käsittely toistettiin käyttämällä kah-  
5 ta 80 ml:n suuruista erää MeCl<sub>2</sub>, ja hygroskooppinen kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja sen jälkeen kuivatettiin tyhjässä, jolloin saatiin 4,3 g raakatuotetta.

#### Esimerkki 6

##### Sakkaroosi-6-lauraatti

DBSS:ä (5,73 g) käsiteltiin lauriinihappoanhydridin (3,9 g) kanssa DMF:ssä (55 ml) huoneen lämpötilassa 2 tuntia ja sen jälkeen 40 °C:ssa (öljyhaude) 5 tuntia. Seosta  
15 käsiteltiin lisämäärän kanssa lauriinihappoanhydridiä (1,1 g) ja reaktiota jatkettiin 2 tuntia ja sen jälkeen se lisättiin metanoli (10 - 15 ml) ei-reagoineen anhydridin hajottamiseksi. Seos haihdutettiin ja jäännöstä käsiteltiin seoksen kanssa, joka sisälsi 70 ml dietyylieetteriä ja 100 ml heksaania. Sakan päällä oleva neste erotettiin  
20 dekantoimalla muodostuneesta geelistä, ja geeli pestiin kolmella 100 ml:n suuruisella erällä heksaania, sen jälkeen kuivatettiin tyhjässä, jolloin saatiin 4,08 g hiukan hygroskooppista ainetta. HPLC-analyysit osoittivat, että  
25 tämä tuote sisälsi 60 % sakkaroosi-6-lauraattia, 13 % sakkaroosia, 20 % sakkaroosidilauraattien seosta ja 7 % muita sakkaroosimonolauraatteja.

#### Esimerkki 7

##### Sakkaroosi-6-bentsoaatin valmistus metanolissa käyttäen dibutyylitinaoksidia

Sakkaroosia (50,0 g, 1,00 mooliekvivalentti) ja dibutyylitinaoksidia (40,0 g, 1,10 mooliekvivalenttia) lietettiin metanoliin (1 000 ml) palautustislausolosuh-  
teissa 3 tunnin ajan. Noin yhden tunnin kuluttua kiinteät  
35 aineet olivat liuenneet ja oli muodostunut kirkas väritön

liuos. Metanolia poistettiin tyhjössä samalla lämmittäen 30 °C:seen, jolloin jäljelle jäi valkoisena kiinteänä aineena (89 g) 1,3-di-(6-O-sakkaroosi)-1,1,3,3-tetrabutyyliidistannoksaania (DBSS).

5 DBSS liuotettiin DMF:iin (150 ml) samalla lämmittäen noin 40 °C:seen, ja liuos jäädytettiin ympäristön lämpötilaan. Bentsoehappoanhydridiä (38,0 g, 1,15 mooliekvivalenttia) lisättiin ja saatua liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia, jona ajankohtana tlc (piihapogeeli, eluenttina kloroformi:metanoli:vesi; 15:10:2-  
10 seos) osoitti, että läsnä ei ollut bentsoehappoanhydridiä ja läsnä oli ainoastaan pieni määrä sakkaroosia suhteessa sakkaroosimonobentsoaattiin. DMF haihdutettiin korkeassa tyhjössä, jolloin saatiin vaaleanvihertävänkeltaista öljyä  
15 (noin 160 g), joka liuotettiin asetoniin (500 ml) 40 °C:ssa ja liuos jäädytettiin hitaasti huoneen lämpötilaan. Sakkaroosi-6-bentsoaatti kiteytyi valkoisena jauheena, jota sekoitettiin 0 °C:ssa 1 tunnin ajan. Tuote suodatettiin, pestiin asetonilla (2 x 50 ml) ja kuivattiin  
20 tyhjössä ympäristön lämpötilassa 16 tuntia. Saanto 48,1 g. Analyysi: 88,1 % sakkaroosi-6-bentsoaattia määritettynä HPLC:n avulla.

#### Esimerkki 8/menetelmä A

Sakkaroosi-6-bentsoaatin valmistus butanolissa  
25 käyttäen dibutyyliitinaoksidia

2 000 ml:n vetoiseen, 3-kaulaiseen, pyöreäpohjaiseen kolviin, joka oli varustettu kuumennusvaipalla, yläpuolisella sekoittimella ja Friedrich'in lauhduttimella, jonka yläpäähän oli sovitettu argon-kaasun sisäänjohtoputki,  
30 ki, panostettiin peräkkäin 27,4 g (110 mmol) dibutyyliitinaoksidia ja 1 250 ml n-butanolia. Lietettä kuumennettiin palautusjäähdyttämällä ja samalla sekoittaen 0,5 tuntia ja tällöin saatua kirkasta liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä ja samalla sekoittaen argon-kaasun alaisena  
35 2,5 tuntia. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä 90 °C:seen ja

siihen lisättiin 34,2 g (100 mmol) sakkaroosia. Tätä seosta kuumennettiin ja sekoitettiin 90 °C:ssa argon-kaasun alaisena 4 tuntia ja tällöin saadun, oleellisesti kirkkaan liuoksen annettiin jäähtyä hitaasti huoneen lämpötilaan samalla sekoittaen argon-kaasun alaisena. Liuottimen haihdutus (kiertohaihdutin, vesisuihkupumpulla aikaansaatu tyhjä, hauteen lämpötila 40 °C) ja sen jälkeen suoritettu tyhjökuivatus 50 °C:ssa ja n. 5 Pa:n (0,5 mmHg) paineessa 8 tunnin ajan antoivat 50,8 g (43,7 mmol) DBSS.

Edellä esitetty DBSS liuotettiin 400 ml:aan DMF ja siirrettiin 1 000 ml:n vetoiseen, 1-kaulaiseen, pyöreäpohjaiseen kolviin, joka on varustettu magneettisella hämmennystangolla ja argon-kaasun sisäänsyöttöjohdolla. Seos jäähdytettiin jääkylvyssä, käsiteltiin 19,7 g:n (87,2 mmol) kanssa bentsoehappoanhydridiä, ja samalla kun sitä sekoitettiin sen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan 12 tunnin kuluessa argon-kaasun alaisena. DMF:n haihdutus (kiertohaihdutin, mekaaninen pumppu, hauteen lämpötila 40 °C) antoi viskoosista öljyä, jota käsiteltiin 250 ml:n kanssa asetonia ja kuumennettiin noin 50 °C:seen, jolloin saatiin kirkas liuos, josta sakkaroosi-6-bentsoaatti kiteytyi helposti huoneen lämpötilaan jäähdyttämisen jälkeen.

Tuote suodatettiin karkeahuokoisella lasisuodattimella, pestiin asetonilla (2 x 100 ml) ja kuivattiin tyhjössä (50 °C, 0,5 mm, 16 tuntia), jolloin saatiin 13,8 g valkoista kiinteätä ainetta, joka HPLC-analyysin perusteella sisälsi 97,4 % sakkaroosi-6-bentsoaattia.

#### Esimerkki 8/menetelmä B

Sakkaroosi-6-bentsoaatin valmistus butanolissa käyttäen dibutyylitinaoksidia

2 000 ml:n vetoiseen, 3-kaulaiseen, pyöreäpohjaiseen kolviin, joka oli varustettu kuumennusvaipalla, yläpuolisella sekoittimella ja Friedrich'in lauhduttimella, jonka yläpään oli sovitettu argon-kaasun sisäänsyöttö-

johto, panostettiin peräkkäisesti 27,4 g (110 mmol) dibutyylitinaoksidia, 750 ml n-butanolia ja 500 ml DMF. Liete kuumennettiin 125 °C:seen samalla sekoittaen 0,5 tunnin kuluessa ja muodostunut kirkas liuos pidettiin tässä lämpötilassa samalla sekoittaen argon-kaasun alaisena 2,5 tuntea. Reaktioseoksen annettiin sen jälkeen jäähtyä 90 °C:seen ja siihen lisättiin 34,2 g (100 mmol) sakkaroosia. Tätä seosta kuumennettiin ja sekoitettiin 90 °C:ssa argon-kaasun alaisena 4 tuntia ja tällöin saadun täysin kirkkaan liuoksen annettiin jäähtyä hitaasti huoneen lämpötilaan argon-kaasun alaisena samalla sekoittaen. Reaktiion liuotin haihdutettiin (kiertohaihdutin, vesisuihkupumpulla aikaansaatu tyhjö, hauteen lämpötila 45 °C) ja jäljelle jäänyt öljy liuotettiin 400 ml:aan DMF.

DMF-liuos (50,0 mmol DBSS teoreettisesti) siirrettiin 1 000 ml:n vetoiseen, 1-kaulaiseen, pyöreäpohjaiseen kolviin, joka oli varustettu magneettisella sekoitussavulla ja argon-kaasun sisäänsyöttöjohdolla. Liuos jäähdytettiin jääkylvyssä, sitä käsiteltiin 24,9 g:n (110 mmol) kanssa bentsoehappoanhydridiä ja sekoitettiin 8 tuntia 0 °C:ssa ja sen jälkeen 12 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseosta käsiteltiin edelleen esimerkki 8 menetelmässä A kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 32,2 g valkoista kiinteätä ainetta, joka HPLC-analyysin perusteella sisälsi 98,1 % sakkaroosi-6-bentsoaattia.

#### Esimerkki 9

#### Sakkaroosi-6-bentsoatin valmistus DMF:ssa käyttäen dibutyylitinadimetoksidia

Sakkaroosia (5,00 g, 1,00 mooliekvivalenttia) liuotettiin DMF:iin (20 ml) 55 °C:ssa. Dibutyylitinadimetoksidia (4,35 g, 1,01 mooliekvivalenttia) lisättiin ja reaktioastiaan muodostettiin tyhjö vesisuihkupumpulla. Seosta sekoitettiin tyhjön alaisena tunnin ajan ja sen jälkeen se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. (Dibutyylitinadimetoksidi reagoi in situ vähäisten vesimäärien kanssa muo-

dostaen 1,3-dimetoksi-1,1,3,3-tetrabutyylidistannoksaania). Bentsoehappoanhydridiä (4,00 g, 1,21 mooliekvivalenttia) lisättiin ja saatua liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia, jona ajankohtana tlc (piihappogee-  
5 li, eluenttina kloroformi:metanolia:vesi(15:10:2-seos) osoitti täydellistä muuttumista sakkaroosi-6-bentsoaatiksi. DMF haihdutettiin alipaineessa ja jäännös (15,8 g) liuotettiin asetoniin (50 ml). Sakkaroosi-6-bentsoaatti kiteytyi sekoitettaessa huoneen lämpötilassa. Lietettä  
10 sekoitettiin 48 tuntia 0 °C:ssa, suodatettiin ja tuote pestiin asetonilla (2 x 20 ml) ja kuivattiin tyhjässä 40 °C:ssa. Saanto 5,18 g. Analyysi: 96,3 % sakkaroosi-6-bentsoaattia.

#### Esimerkki 10

15 Sakkaroosi-6-bentsoaatin valmistus sykloheksanolis-  
sa käyttäen dibutyyylitinaoksidia

100 ml:n vetoiseen, 1-kaulaiseen, pyöreäpohjaiseen kolviin, joka oli varustettu öljyhauteella, magneettisekoittimella ja laihduttimella, johon oli sovitettu argonkaasun sisäänsyöttöjohto, panostettiin peräkkäisesti  
20 2,49 g (10,0 mmol) dibutyyylitinaoksidia, 50 ml sykloheksanolia ja 25 ml o-ksyleeniä. Liete kuumennettiin 150 °C:seen (haude) 0,5 tunnin kuluessa ja tällöin saatua kirkasta liuosta pidettiin tässä lämpötilassa vielä 1,5  
25 tuntia. Kuumennushauteen annettiin jäähtyä 120 °C:seen ja liuosta käsiteltiin 3,42 g:n (10,0 mmol) kanssa sakkaroosia. Sen jälkeen kun seosta oli pidetty 6 tuntia 120 °C:ssa (haude), seos jäädytettiin huoneen lämpötilaan, liuottimet haihdutettiin (kiertohaihdu-  
30 nen pumppu, hauteen lämpötila 30 °C) ja näin saatu siirappi liuotettiin 125 ml:aan DMF ja käsiteltiin 2,26 g:n (10,0 mmol) kanssa bentsoehappoanhydridiä (huoneen lämpötila, magneettisekoitin, argon-atmosfääri, 6 tuntia). DMF:n haihdutus (kiertohaihdu-  
35 teen lämpötila 40 °C) ja sen jälkeen suoritettu käsittely

100 ml:n kanssa asetonia antoivat 2,82 g vaalean nahan väristä kiinteätä ainetta, joka HPLC-analyysin perusteella osoittautui sisälsi 87,1 % sakkaroosi-6-bentsoaattia.

**Esimerkki 11**

5           Sakkaroosi-6-bentsoatin valmistus käyttäen dibutyylitinaoksidia ja fenolia

Difenoksidistannoksaania valmistettiin W.J. Considine'n ja muiden menetelmän mukaan, joka on esitetty aikakauslehdessä Can. J. Chem., 41, 1 239 (1963). 500 ml:n  
10 vetoiseen, 1-kaulaiseen, pyöreäpohjaiseen kolviin, joka oli varustettu öljyhauteella, magneettisekoittimella ja Dean-Stark-loukulla ja johon liittyi Friedrich-lauhdutin, jonka yläpään oli liitetty argon-kaasun sisäänsyöttöjoh-  
to, panostettiin peräkkäisesti 4,70 g (50,0 mmol) fenolia,  
15 12,5 g (50,0 mmol) dibutyylitinaoksidia ja 350 ml tolueenia. Lietettä sekoitettiin ja kuumennettiin palautustislausolosuhteissa ja tällöin saatua kirkasta liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 3 tuntia, jonka ajan ku-  
luessa poistettiin Dean-Stark-loukusta 150 ml sameaa (kos-  
20 teata) tolueenia. Liuoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan, se haihdutettiin (kiertohaihdutin, vesisuihkupumpulla aikaansaatu tyhjä, haude 30 °C) ja tällöin saatu harmahtava kiinteä aine kuivattiin tyhjässä (huoneen läm-  
pötila, 0,25 mmHg, 3 tuntia).

25           Raakaa difenoksidistannoksaania (25,0 mmol teorias-  
sa) käsiteltiin 250 ml:n kanssa DMF ja 17,2 g:n (50,0  
mmol) kanssa sakkaroosia ja sekoitettiin huoneen lämpöti-  
lassa argon-kaasun alaisena. Sakkaroosin todettiin liu-  
kenevan nopeasti, kun taas raaka difenoksidistannoksaani  
30 näytti vaativan useita tunteja liuetakseen 12 tunnin ku-  
luttua käsiteltiin oleellisesti kirkasta liuosta 11,3 g:n  
(50,0 mmol) kanssa bentsoehappoanhydridiä samalla jatku-  
vasti sekoittaen huoneen lämpötilassa argon-kaasun alaise-  
na, ja bentsyloitumisen edistymistä tarkkailtiin piihappo-  
35 geeli-tlc:n avulla (kloroformi:metanoli:vesi; 15:10:2-

seos). Sen jälkeen kun vielä oli kulunut 12 tuntia, hajotettiin ylimääräinen bentsoehappoanhydridi metanolilla (25 ml), DMF poistettiin (kiertohaihdutin, mekaaninen pumppu, haude 40 °C) ja raakaa tuotetta hierrettiin  
5 200 ml:n kanssa asetonia, jolloin saatiin 19,35 g valkoista kiinteätä ainetta, joka HPLC-analyysin perusteella sisälsi 88,0 % sakkaroosi-6-bentsoaattia.

#### **Esimerkki 12**

Sakkaroosi-6-bentsoaatin valmistus käyttäen DBSS ja bentsoyylikloridia

100 ml:n vetoiseen, 3-kaulaiseen, pyöreäpohjaiseen kolviin, joka oli varustettu argon-kaasun sisäänkytöjohdolla, magneettisella sekoitussauvalla, lämpömittarilla ja lisäyssuppilolla, panostettiin 5,82 g (5,00 mmol) DBSS,  
15 25 ml DMF ja 25 ml di-isopropyylietyyliamiinia. Tämä seos jäähdytettiin -10 °C:seen, siihen lisättiin tipoittain 4,36 g (31,0 mmol) bentsoyylikloridia ja seosta sekoitettiin 60 minuuttia noin -10 °C:ssa. Sen jälkeen kun seos oli lämmitetty huoneen lämpötilaan ja sitä oli sekoitettu  
20 vielä 60 minuuttia, reaktioseoksen reaktio keskeytettiin CH<sub>3</sub>OH:lla (15 ml) ja seos haihdutettiin (kiertohaihdutin, tyhjöpumppu, 55 °C) hartsimaiseksi kiinteäksi aineeksi, joka HPLC:n perusteella sisälsi 1,51 g sakkaroosi-6-bentsoaattia.

25 Asylointireaktio, jossa käytetään happokloridia, kuten edellä on kuvattu, sujuu parhaiten käytettäessä reaktioseoksessa läsnä estynyttä tertihaarista amiinia happon sitovana aineena. Reaktio sujuu kuitenkin vaikka läsnä ei ole lainkaan amiinia tai läsnä on ei-estynyttä tertihaarista amiinia (kuten trietyyliamiinia).  
30

#### **Esimerkki 13**

Sakkaroosi-6-bentsoaatin valmistus käyttäen 1,3-dikloori-1,1,3,3-tetrabutyyliidistannoksaania

1 000 ml:n vetoiseen, 3-kaulaiseen, pyöreäpohjaiseen kolviin, joka oli varustettu magneettisella sekoitus-  
35

sauvalla öljyhauteella ja argon-kaasun sisäänsyöttöjohdolla) panostettiin 27,7 g (50,0 mmol) 1,3-dikloori-1,1,3,3-tetrabutyyliidistannoksaania (Aldrich Chemical Company, katalogi-nro 33,109-0) ja 500 ml DMF. Sen jälkeen kun tätä  
5 liuosta oli sekoitettu noin 15 minuuttia argon-kaasun alaisena huoneen lämpötilassa, lisättiin siihen 22,9 ml (21,6 g) natriummetoksidin (5,40 g, 100 mmol) 25 paino-%:ista metanoliliuosta ja sekoittamista jatkettiin 14,5 tuntia. Lietettä käsiteltiin sen jälkeen 35,9 g:n  
10 (105 mmol) kanssa sakkaroosia ja seosta kuumennettiin 19 tuntia 80 °C:ssa samalla kun argon-kaasua puhallettiin reaktioastian ylätilaan metanolin poistamiseksi.

Huoneen lämpötilaan jäädyttämisen jälkeen seosta käsiteltiin 33,9 g:n (150 mmol) kanssa bentsoehappoanhydridiä samalla sekoittaen huoneen lämpötilassa argon-kaasun alaisena 96 tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos haihdutettiin (kiertohaihdutin, mekaaninen pumppu, 40 °C) siirapiksi, joka HPLC-analyysin perusteella sisälsi 26,9 g sakkaroosi-6-bentsoaattia.

20 Tämä esimerkki valaiseen vaihtoehtoista keinoa valmistaa dimetoksidistannoksaanireaktanttia in situ.

#### **Esimerkki 14**

##### **Sakkaroosi-6-bentsoaatin valmistus käyttäen dibutyyliitinaoksidia ja 2-etoksietaanina**

25 Lietettä, joka sisälsi dibutyyliitinaoksidia (7,36 g, 29,6 mmol) 100 ml:ssa tolueenia, joka sisälsi 2,76 g (29,6 mmol) 2-etoksietanolia, kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 2 tuntia, jona aikana muodostunut vesi (0,353 g) koottiin Dean-Stark-loukkuun. Saatua kirkasta liuosta  
30 haihdutettiin, jolloin saatiin 10,53 g kirkasta öljyä, jota sekoitettiin 2 tuntia 50 °C:ssa 10,0 g:n (29,2 mmol) kanssa sakkaroosia 50 ml:ssa DMF. Sen jälkeen kun noin puolet liuottimesta oli poistettu (kiertohaihdutin, mekaaninen pumppu, haude 50 °C), käsiteltiin näin saatua  
35 DBSS huoneen lämpötilassa 18 tuntia 7,273g:n (32,2 mmol)

kanssa bentsoehappoanhydridiä 20 ml:ssa DMF. Liuotin haihdutettiin tämän jälkeen ja tuotteen jatkokäsittely suoritettiin tavalliseen tapaan käyttäen 100 ml asetonia, jolloin saatiin 9,58 g kiinteätä ainetta, joka HPLC-analyysin mukaan sisälsi 83,4 % sakkaroosi-6-bentsoaattia.

Tämä esimerkki valaisee substituoidun alkoholin käyttämistä 1,3-di(hydrokarbyylioksi)distannoksaani-reaktantin valmistamiseen.

## Patenttivaatimukset

1. 1,3-di-(6-O-sakkaroosi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)distannoksaani.

5           2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen distannoksaani, t u n n e t t u siitä, että hydrokarbyyli on alkyyli.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen distannoksaani, t u n n e t t u siitä, että alkyyli on butyyli.

10           4. Menetelmä 1,3-di-(6-O-sakkaroosi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)distannoksaanin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että sakkaroosi saatetaan reagoimaan 1,3-di(hydrokarbyylioksi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)distannoksaanin kanssa sellaisessa lämpötilassa ja niin pitkän ajan, että muodostuu 1,3-di-(6-O-sakkaroosi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)distannoksaania.

15           5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmä suoritetaan käyttäen reaktion väliaineena alkoholia tai fenolia.

20           6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmä suoritetaan käyttäen reaktion väliaineena alempaa alkanolia.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että alempi alkanoli on metanoli tai butanoli.

25           8. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 1,3-di(hydrokarbyylioksi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)distannoksaani on 1,3-dialkoksi-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)distannoksaani tai 1,3-difenoksi-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)distannoksaani.

30           9. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 1,3-di(hydrokarbyylioksi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)distannoksaani on 1,3-dialkoksi-1,1,3,3-tetra(alkyyli)distannoksaani.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että 1,3-di(alkoksi)-1,1,3,3-tetra(alkyyli)distannoksaani on 1,3-dimetoksi-1,1,3,3-tetra(alkyyli)distannoksaani tai 1,3-dibutoksi-1,1,3,3-tetra(alkyyli)distannoksaani.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että alkyyli on butyyli.

12. Menetelmä 1,3-di-(6-O-sakkarooosi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)distannoksaanin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että seos, joka sisältää (a) sakkaroosia, (b) alkanolia tai fenolia ja (c) di(hydrokarbyyli)tinaoksidia, saatetaan sellaiseen lämpötilaan ja niin pitkäksi ajaksi, että muodostuu 1,3-di-(6-O-sakkarooosi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)distannoksiaania.

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että alkoholi on alempi alkanoli.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että alempi alkanoli on metanoli tai butanoli.

15. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että di(hydrokarbyyli)tinaoksidi on dialkyyilitinaoksidi.

16. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että di(hydrokarbyyli)tinaoksidi on dibutyylitinaoksidi.

17. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että di(hydrokarbyyli)tinaoksidi on dialkyyilitinaoksidi.

18. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että di(hydrokarbyyli)tinaoksidi on dibutyylitinaoksidi.

19. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että di(hydrokarbyyli)tinaoksidi on dialkyyilitinaoksidi.

20. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että di(hydrokarbyyli)tinaoksidi  
on dibutyylitinaoksidi.

21. Menetelmä sakkaroosin 6-asemassa olevan hydrok-  
5 syylliryhmän esteröimiseksi, t u n n e t t u siitä, että,

(a) seos, joka sisältää sakkaroosia, alkoholia tai  
fenolia ja di(hydrokarbyyli)tinaoksidia, saatetaan sellai-  
seen lämpötilaan ja niin pitkäksi ajaksi, että muodostuu  
1,3-di-(6-O-sakkaroosi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)dis-  
10 tannoksaania, ja

(b) vaiheesta (a) saatu tuote saatetaan reagoimaan  
asyloimisaineen kanssa sakkaroosi-6-esterin saamiseksi.

22. Patenttivaatimuksen 21 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että mainittu alkoholi on alempi  
15 alkanoli.

23. Patenttivaatimuksen 22 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että mainittu alempi alkanoli on  
metanoli tai butanoli.

24. Patenttivaatimuksen 21 mukainen menetelmä,  
20 t u n n e t t u siitä, että di(hydrokarbyyli)tinaoksidi  
on dialkyyylitinaoksidi.

25. Patenttivaatimuksen 21 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että di(hydrokarbyyli)tinaoksidi  
on dibutyylitinaoksidi.

26. Patenttivaatimuksen 21 mukainen menetelmä,  
25 t u n n e t t u siitä, että vaihe (a) suoritetaan alkoho-  
lissa palautustislausolosuhteissa.

27. Patenttivaatimuksen 21 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että vaihe (a) suoritetaan alem-  
30 massa alkanolissa palautustislausolosuhteissa.

28. Patenttivaatimuksen 21 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että vaihe (a) suoritetaan metano-  
lissa tai butanolissa palautustislausolosuhteissa.

29. Patenttivaatimuksen 21 mukainen menetelmä,  
35 t u n n e t t u siitä, että asyloimisaine on karboksyyli-  
happoanhydridi.

30. Patenttivaatimuksen 21 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että asyloimisaine on bentsoehap-  
poanhydridi.

5 31. Patenttivaatimuksen 21 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että asyloimisaine on etikkahap-  
poanhydridi.

32. Patenttivaatimuksen 22 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että asyloimisaine on karboksyy-  
lihappoanhydridi.

10 33. Patenttivaatimuksen 22 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että asyloimisaine on bentsoehap-  
poanhydridi.

34. Patenttivaatimuksen 22 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että asyloimisaine on etikkahap-  
15 poanhydridi.

35. Patenttivaatimuksen 23 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että asyloimisaine on karboksyy-  
lihappoanhydridi.

20 36. Patenttivaatimuksen 23 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että asyloimisaine on bent-  
soehappoanhydridi.

37. Patenttivaatimuksen 23 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että asyloimisaine on etikkahap-  
poanhydridi.

25 38. Patenttivaatimuksen 24 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että asyloimisaine on karboksyy-  
lihappoanhydridi.

39. Patenttivaatimuksen 24 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että asyloimisaine on bentsoehap-  
30 poanhydridi.

40. Patenttivaatimuksen 24 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että asyloimisaine on etikkahap-  
poanhydridi.

35 41. Patenttivaatimuksen 25 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että asyloimisaine on karboksyy-  
lihappoanhydridi.

42. Patenttivaatimuksen 25 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että asyloimisaine on bentsoehap-  
poanhydridi.

5 43. Patenttivaatimuksen 25 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että asyloimisaine on etikkahap-  
poanhydridi.

44. Patenttivaatimuksen 21 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että asyloimisaine on karboksyy-  
lihappokloridi.

10 45. Patenttivaatimuksen 22 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että asyloimisaine on karboksyy-  
lihappokloridi.

46. Patenttivaatimuksen 23 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että asyloimisaine on karboksyy-  
15 lihappokloridi.

47. Patenttivaatimuksen 24 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että asyloimisaine on karboksyy-  
lihappokloridi.

20 48. Patenttivaatimuksen 25 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että asyloimisaine on karboksyy-  
lihappokloridi.

49. Menetelmä sakkaroosin 6-asemassa olevan hydrok-  
syyliiryhmän esteröimiseksi, t u n n e t t u siitä, että  
sakkaroosi saatetaan reagoimaan 1,3-di(hydrokarbyylioksi)-  
25 1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)distannoksaanin kanssa sellai-  
sessa lämpötilassa ja niin pitkän ajan, että muodostuu  
1,3-di-(6-O-sakkaroosi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyyli)dis-  
tannoksaania, ja tämä saastetaan reagoimaan asyloimisai-  
neen kanssa sakkaroosi-6-esterin muodostamiseksi.

## Patentkrav

1. 1,3-di-(6-O-sackaros)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyl-)  
distannoxan.

5           2. Distannoxan enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att hydrokarbylen är alkyl.

3. Distannoxan enligt patentkrav 2, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att alkylen är butyl.

10           4. Förfarande för framställning av 1,3-di-(6-O-sac-  
karos)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyl)distannoxan, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att sackaros omsätts med ett 1,3-  
di(hydrokarbyloxi)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyl)distannoxan  
vid en sådan temperatur och under en så lång tid, att ett  
1,3-di-(6-O-sackaros)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyl)distan-  
15 noxan bildas.

5. Förfarande enligt patentkrav 4, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att förfarandet utförs genom att  
använda en alkohol eller fenol som reaktionsmedium.

20           6. Förfarande enligt patentkrav 5, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att förfarandet utförs genom att  
använda en lägre alkanol som reaktionsmedium.

7. Förfarande enligt patentkrav 6, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att den lägre alkanolen är metanol  
eller butanol.

25           8. Förfarande enligt patentkrav 4, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att 1,3-di(hydrokarbyloxi)-1,1,3,3-  
tetra(hydrokarbyl)distannoxanet är ett 1,3-dialkoxi-  
1,1,3,3-tetra(hydrokarbyl)distannoxan eller 1,3-difenoxi-  
1,1,3,3-tetra(hydrokarbyl)distannoxan.

30           9. Förfarande enligt patentkrav 4, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att 1,3-di(hydrokarbyloxi)-1,1,3,3-  
tetra(hydrokarbyl)distannoxanet är ett 1,3-dialkoxi-  
1,1,3,3-tetra(alkyl)distannoxan.

35           10. Förfarande enligt patentkrav 9, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att 1,3-di(alkoxi)-1,1,3,3-tetra-

(alkyl)distannoxanet är ett 1,3-dimetoxi-1,1,3,3-tetra(alkyl)distannoxan eller 1,3-dibutoxi-1,1,3,3-tetra(alkyl)distannoxan.

5 t e c k n a t 11. Förfarande enligt patentkrav 10, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att alkylen är butyl.

10 12. Förfarande för framställning av ett 1,3-di-(6-O-sackaros)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyl)distannoxan, k ä n n e t e c k n a t därav, att en blandning innehållande  
(a) sackaros, (b) en alkanol eller fenol och (c) en di(hydrokarbyl)tennoxid underkastas en sådan temperatur och för en så lång tid, att ett 1,3-di-(6-O-sackaros)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyl)distannoxan bildas.

15 13. Förfarande enligt patentkrav 12, k ä n n e t e c k n a t därav, att alkoholen är en lägre alkanol.

15 14. Förfarande enligt patentkrav 13, k ä n n e t e c k n a t därav, att den lägre alkanolen är metanol eller butanol.

20 15. Förfarande enligt patentkrav 12, k ä n n e t e c k n a t därav, att di(hydrokarbyl)tennoxiden är en dialkyltennoxid.

16. Förfarande enligt patentkrav 12, k ä n n e t e c k n a t därav, att di(hydrokarbyl)tennoxiden är dibutyltennoxid.

25 17. Förfarande enligt patentkrav 13, k ä n n e t e c k n a t därav, att di(hydrokarbyl)tennoxiden är en dialkyltennoxid.

18. Förfarande enligt patentkrav 13, k ä n n e t e c k n a t därav, att di(hydrokarbyl)tennoxiden är dibutyltennoxid.

30 19. Förfarande enligt patentkrav 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att di(hydrokarbyl)tennoxiden är en dialkyltennoxid.

35 20. Förfarande enligt patentkrav 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att di(hydrokarbyl)tennoxiden är dibutyltennoxid.

21. Förfarande för förestring av hydroxylgruppen i 6-ställning av sackaros, k ä n n e t e c k n a t därav, att

5 (a) en blandning innehållande sackaros, en alkohol eller fenol och en di(hydrokarbyl)tennoxid underkastas en sådan temperatur och för en så lång tid, att ett 1,3-di-(6-O-sackaros)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyl)distannoxan bildas, och

10 (b) den i steg (a) erhållna produkten omsätts med ett acyleringsmedel för erhållande av en sackaros-6-ester.

22. Förfarande enligt patentkrav 21, k ä n n e t e c k n a t därav, att alkoholen är en lägre alkanol.

15 23. Förfarande enligt patentkrav 22, k ä n n e t e c k n a t därav, att den lägre alkanolen är metanol eller butanol.

24. Förfarande enligt patentkrav 21, k ä n n e t e c k n a t därav, att di(hydrokarbyl)tennoxiden är en dialkyltennoxid.

20 25. Förfarande enligt patentkrav 21, k ä n n e t e c k n a t därav, att di(hydrokarbyl)tennoxiden är dibutyltennoxid.

26. Förfarande enligt patentkrav 21, k ä n n e t e c k n a t därav, att steg (a) utförs i en alkohol under återloppsförhållanden.

25 27. Förfarande enligt patentkrav 21, k ä n n e t e c k n a t därav, att steg (a) utförs i en lägre alkanol under återloppsförhållanden.

30 28. Förfarande enligt patentkrav 21, k ä n n e t e c k n a t därav, att steg (a) utförs i metanol eller butanol under återloppsförhållanden.

29. Förfarande enligt patentkrav 21, k ä n n e t e c k n a t därav, att acyleringsmedlet är en karboxylsyraanhydrid.

35 30. Förfarande enligt patentkrav 21, k ä n n e t e c k n a t därav, att acyleringsmedlet är bensoesyraanhydrid.

31. Förfarande enligt patentkrav 21, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att acyleringsmedlet är ättiksyra-  
anhydrid.

5 t e c k n a t därav, att acyleringsmedlet är en karboxyl-  
syraanhydrid.

32. Förfarande enligt patentkrav 22, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att acyleringsmedlet är bensoesyra-  
anhydrid.

10 33. Förfarande enligt patentkrav 22, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att acyleringsmedlet är ättiksyra-  
anhydrid.

34. Förfarande enligt patentkrav 23, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att acyleringsmedlet är en karboxyl-  
syraanhydrid.

15 35. Förfarande enligt patentkrav 23, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att acyleringsmedlet är bensoesyra-  
anhydrid.

36. Förfarande enligt patentkrav 23, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att acyleringsmedlet är ättiksyra-  
anhydrid.

20 37. Förfarande enligt patentkrav 23, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att acyleringsmedlet är ättiksyra-  
anhydrid.

38. Förfarande enligt patentkrav 24, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att acyleringsmedlet är en karboxyl-  
syraanhydrid.

25 39. Förfarande enligt patentkrav 24, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att acyleringsmedlet är bensoesyra-  
anhydrid.

30 40. Förfarande enligt patentkrav 24, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att acyleringsmedlet är ättiksyra-  
anhydrid.

41. Förfarande enligt patentkrav 25, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att acyleringsmedlet är en karboxyl-  
syraanhydrid.

35 42. Förfarande enligt patentkrav 25, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att acyleringsmedlet är bensoesyra-  
anhydrid.

43. Förfarande enligt patentkrav 25, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att acyleringsmedlet är ättiksyra-  
anhydrid.

5 44. Förfarande enligt patentkrav 21, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att acyleringsmedlet är en karboxyl-  
syraklorid.

45. Förfarande enligt patentkrav 22, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att acyleringsmedlet är en karboxyl-  
syraklorid.

10 46. Förfarande enligt patentkrav 23, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att acyleringsmedlet är en karboxyl-  
syraklorid.

15 47. Förfarande enligt patentkrav 24, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att acyleringsmedlet är en karboxyl-  
syraklorid.

48. Förfarande enligt patentkrav 25, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att acyleringsmedlet är en karboxyl-  
syraklorid.

20 49. Förfarande för förestring av hydroxylgruppen i  
6-ställning av sackaros, k ä n n e t e c k n a t därav,  
att sackaros omsätts med ett 1,3-di(hydrokarbyloxi)-  
1,1,3,3-tetra(hydrokarbyl)distannoxan vid en sådan tempe-  
ratur och under en så lång tid, att ett 1,3-di-(6-O-sacka-  
ros)-1,1,3,3-tetra(hydrokarbyl)distannoxan bildas, och  
25 detta omsätts med ett acyleringsmedel för bildande av en  
sackaros-6-ester.

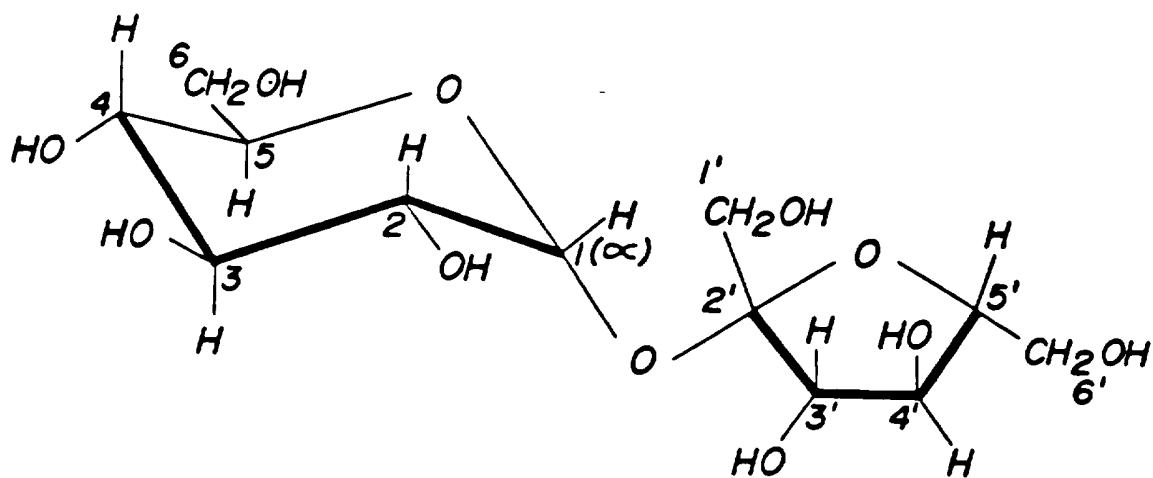


FIG-1

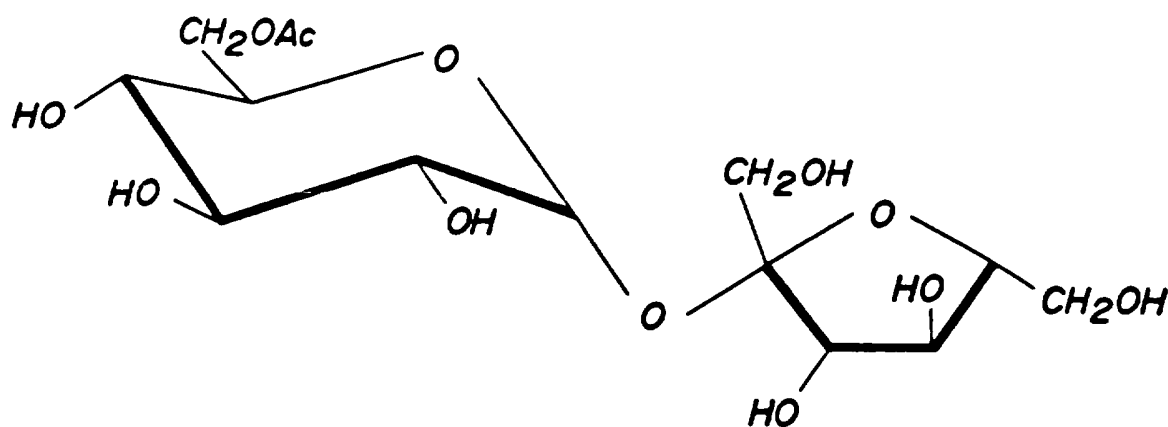


FIG-3

FIG-2

