

(19) DANMARK



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **147314 B**



DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: **0070/77**

(51) Int.Cl.<sup>3</sup>: **A 23 L 1/236**

(22) Indleveringsdag: **07 jan 1977**

(41) Alm. tilgængelig: **09 jul 1977**

(44) Fremlagt: **18 jun 1984**

(86) International ansøgning nr.: —

(30) Prioritet: **08 jan 1976 GB 616/76**

(71) Ansøger: **\*TATE & LYLE LIMITED; London EC3R 7QY, GB.**

(72) Opfinder: **Leslie \*Hough; GB, Shashikant Purushottam \*Phadnis; GB, Riaz Ahmed \*Khan; GB, Michael Ralph \*Jenner; GB.**

(74) Fuldmægtig: **Plougmann & Vingtoft Patentbureau**

(54) **Anvendelse af et saccharosederivat som sødemiddel eller som del af et sødemiddel, samt et sødemiddel indeholdende et saccharosederivat**

**DK 14/314 B**

Den foreliggende opfindelse angår anvendelse af et saccharose-derivat som sødemiddel for nydelsesmidler og orale præparater. Endvidere angår opfindelsen et sødemiddel for indtagelige produkter og orale præparater, hvilket sødemiddel indeholder et saccharosederivat.

Et "indtageligt produkt" skal her betegne et sådant, som under sin sædvanlige anvendelse skal nedsvælges, f.eks. et næringsmiddel eller en drik, eller et oralt administreret farmaceutisk præparat. Et "oralt præparat" skal her betegne et sådant, som under sin sædvanlige anvendelse ikke skal indtages som sådant, men skal tages ind i munden til behandling af svælget eller mundhulen, f.eks. en tandpasta, et tandpulver, et mundskyllemiddel, et gurglemiddel, en pastil, en tandlotion eller en tyggegummi. Et "sødemiddel" skal her betegne et middel, som ikke i sig selv indtages oralt, som altså hverken skal fortæres eller holdes i munden, men som i stedet skal tilsættes til andre indtagelige produkter eller orale præparater for at gøre dem søde eller forøge deres sødhed.

I forbindelse med den foreliggende opfindelse er vigtige indtagelige produkter sødede nydelsesmidler i en hvilken som helst form, herunder fast, halvfast eller flydende form, f.eks. konsumis, sirupper og mineralvande. Eksempler på nydelsesmidler med høj sødhed er hårde og bløde bolsjer eller karameller, fondant, skumsukkervarer, gummisukkervarer, lakridsvarer, dragéer, pastiller, frugtpastaer, tyggegummi, croquant, brusepulvere, marcipan, nougat og visse chokolade- og kakaoprodukter.

Selv om saccharose stadig er det sødemiddel, som har den mest udbredte anvendelse, er der gjort mange anstrengelser for at finde betydelig sødere alternativer, som kunne anvendes, når det ønskes at kombinere en høj grad af sødhed med et lavt kalorieindhold og/eller en lav risiko for tandcaries, f.eks. i diætiske produkter og ved fremstillingen af alkoholfri drikke. De to ikke-saccharose-sødemidler (dvs. sødemidler, som indeholder en forbindelse, der er forskellig fra saccharose selv), som til dato har haft den største udbredelse, er saccharin og cyclamat, som har henholdsvis ca. 200 og ca. 30 gange saccharoses sødeevne, men anvendelsen af disse sødemidler, især cyclamat, er for nylig blevet begrænset eller forbudt i visse lande på grund af tvivl om deres ufarlighed. Saccharin har også den ulempe, at den har en ubehagelig bitter eftersmag, som kan erkendes af mange mennesker.

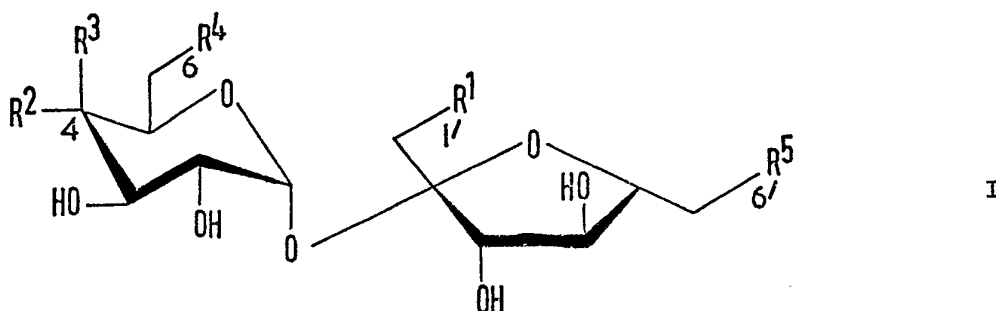
For nylig er mange andre ikke-saccharose-sødemidler blevet undersøgt, nogle af naturlig oprindelse og andre af syntetisk oprindelse, dækkende over et bredt område af kemiske strukturer. Disse forbindelser har omfattet proteiner, f.eks. monellin, thaumatin og miraculin, dipeptider, f.eks. aspartam (N-L- $\alpha$ -aspartyl-L-phenylalanin-methylester), og dihydrochalconer, f.eks. neohesperidindihydrochalcon. Bortset fra vanskelighederne med at syntetisere eller ekstrahere disse sødemidler har de imidlertid ikke nødvendigvis den samme sødhedskvalitet som saccharose; specielt kan sødheden, sammenlignet med saccharose, fremkomme med en langsom start og på en relativt "tøvende" måde, og der kan være en lakridslignende eller anden eftersmag, som gør sødemidlet uegnet som direkte erstatning for saccharose, med mindre disse forskelle kan maskeres.

Selv om der nu er blevet undersøgt adskillige sødemidler af vidt varierende kemisk struktur, er det væsentligt at bemærke, at en sødhed,

som er væsentlig større end saccharoses sødhed, ikke hidtil er blevet erkendt hos noget derivat af saccharose eller hos noget som helst andet carbonhydrat; når der er blevet opdaget et intenst sødt stof, f.eks. saccharin, cyclamat og de andre ikke-saccharose-sødemidler, som er nævnt ovenfor, har dets struktur altid været radikalt forskellig fra saccharoses struktur. Det er oven i købet kendt, at tilstedeværelsen af visse substituentter på saccharosemolekylet i virkeligheden kan ødelægge dets sødhed og endog bibringe en bitter smag.

Det har nu overraskende og helt i modsætning til tidligere viden om ikke-saccharose-sødemidler vist sig, at visse derivater af saccharose og af en saccharoseisomer er meget mer søde end saccharose selv, idet deres sødhed med hensyn til intensitet kan sammenlignes med saccharin, men har en kvalitet, der minder om saccharose.

Opfindelsen angår således anvendelsen af et saccharosederivat med den almene formel I



hvor  $R^1$  betegner en hydroxygruppe eller et chloratom,  $R^2$  og  $R^3$  betegner henholdsvis en hydroxygruppe og et hydrogenatom, et chloratom og et hydrogenatom, eller et hydrogenatom og et chloratom, hvorhos 4-stillingen er i D-konfiguration,  $R^4$  betegner en hydroxygruppe, eller, hvis mindst to af symbolerne  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^5$  betegner chloratomer betegner  $R^4$  en hydroxygruppe eller et chloratom, og  $R^5$  betegner en hydroxygruppe, eller, hvis mindst ét af symbolerne  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  betegner et chloratom betegner  $R^5$  en hydroxygruppe eller et chloratom, med det forbehold, at mindst ét af symbolerne  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^5$  betegner et chloratom, som sødemiddel eller som del af et sødemiddel.

Forbindelserne med den almene formel I kan anvendes som sødemidler ved sødningen af nydelsesmidler, drikke og oralt administrerede farmaceutiske præparater, og sødningen af "orale præparater" (som defineret ovenfor), f.eks. tandpastaer, tyggegummi og mundskyllevand. Forbindelserne med den almene formel I kan også anvendes i sødemidler sammen med konventionelle flydende eller faste strækkemidler og bærere, og opfindelsen angår også sådanne sødemidler.

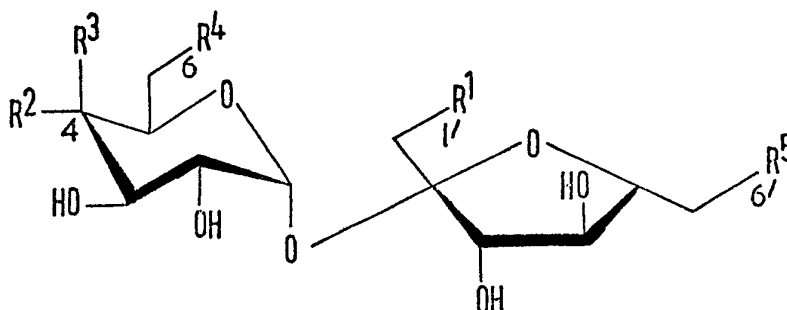
Strækkemidlerne eller bærerne omfatter en hvilken som helst egnet bærer for saccharosederivatet med den almene formel I, således at det kan formuleres i et middel, som bekvemt kan anvendes til sødning af andre produkter, f.eks. granuler, tabletter eller dråber. Strækkemidlet eller bæreren kan således f.eks. omfatte konventionelle vand-dispergerbare tabletteringsbestanddele såsom stivelse, lactose og saccharose selv, volumengivende midler med lav massefylde til opnåelse af et granulært sødemiddel med et volumen pr. sødhedsenhed, som svarer til saccharose, f.eks. spraytørrede maltodextriner, og vandige opløsninger indeholdende adjuvanter, f.eks. stabiliseringsmidler, farvegivende midler og viskositetsjusterende midler.

Drikke, f.eks. alkoholfrie drikke, indeholdende et saccharosederivat med den almene formel I kan formuleres enten som sukkerfrie diætiske produkter eller som produkter med "nedsat sukkerindhold" indeholdende den minimale sukkermængde, som kræves efter love eller bestemmelser. I fravær af sukker er det ønsket at tilsætte yderligere midler til opnåelse af en "mundfornemmelse", som svarer til den, som sukker giver, f.eks. pectin eller en vegetabilsk gummi. F.eks. kan pectin tilsættes i en mængde på fra 0,1 til 0,15% i en sirup til anvendelse ved aftapning i flasker.

Anvendelsen af forbindelserne I til sødning af alkoholfrie drikke, tyggegummi, konsumis og tandpasta udgør foretrukne anvendelser ifølge opfindelsen.

En række forbindelser med den almene formel I, der kan anvendes ifølge den foreliggende opfindelse, er vist i nedenstående tabel.

Tabel I



Forbindelse  
nr.

R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>

Omtrentlig sødhed  
(x saccharose) \*

|   |    |    |    |    |    |      |
|---|----|----|----|----|----|------|
| 1 | Cl | OH | H  | OH | OH | 20   |
| 2 | OH | H  | Cl | OH | OH | 5    |
| 3 | Cl | H  | Cl | OH | OH | 600  |
| 4 | Cl | OH | H  | OH | Cl | 500  |
| 5 | Cl | H  | Cl | OH | Cl | 2000 |
| 6 | OH | H  | Cl | Cl | Cl | 4    |
| 7 | Cl | OH | H  | Cl | Cl | 100  |
| 8 | Cl | H  | Cl | Cl | Cl | 200  |
| 9 | Cl | Cl | H  | Cl | Cl | 100  |

\* Sødhedsbedømmelse

Sødheden bedømmes i vandig opløsning ved sammenligning med en 10 vægtprocents vandig opløsning af saccharose. Resultaterne stammer fra et lille smagspanel og er derfor ikke statistisk nøjagtige, men indikerer den omtrentlige størrelsesorden af sødheden.

Forbindelserne i tabel I er følgende (først angives den systematiske nomenklatur og derefter et trivialnavn baseret på "galactosaccharose" i de tilfælde, hvor der er en 4-chlorsubstituent til stede):

1. 1'-chlor-1'-deoxysaccharose
2. 4-chlor-4-deoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosyl- $\beta$ -D-fructofuranosid  
[dvs. 4-chlor-4-deoxygalactosaccharose]
3. 4-chlor-4-deoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosyl-1-chlor-1-deoxy- $\beta$ -D-fructofuranosid [dvs. 4,1'-dichlor-4,1'-dideoxygalactosaccharose]
4. 1',6'-dichlor-1',6'-dideoxysaccharose
5. 4-chlor-4-deoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosyl-1,6-dichlor-1,6-dideoxy- $\beta$ -D-fructofuranosid [dvs. 4,1',6'-trichlor-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose]
6. 4,6-dichlor-4,6-dideoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosyl-6-chlor-6-deoxy- $\beta$ -D-fructofuranosid [dvs. 4,6,6'-trichlor-4,6,6'-trideoxygalactosaccharose]
7. 6,1',6'-trichlor-6,1',6'-trideoxysaccharose
8. 4,6-dichlor-4,6-dideoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosyl-1,6-dichlor-1,6-dideoxy- $\beta$ -D-fructofuranosid [dvs. 4,6,1',6'-tetrachlor-4,6,1',6'-tetraideoxygalactosaccharose]
9. 4,6,1',6'-tetrachlor-4,6,1',6'-tetraideoxysaccharose.

Fra tabel I kan det ses, at chlorsubstituenten i 4-, 1'- og 6'-stillingerne er i stand til at inducere sødhed. En kombination af to sådanne substituenten er ikke simpelt additiv, men er synergistisk og hæver almindeligvis sødheden med ca. en størrelsesorden. Således giver f.eks. en 1'-chlorsubstituent i sig selv en sødhed på 20 gange (af hvilken grund det ifølge opfindelsen ofte foretrækkes, at R<sup>1</sup> er chlor), og en 4 $\beta$ -chlorsubstituent i sig selv en sødhed på 4 gange. En 4,1'-dichlorkombination giver en sødhed på 500 gange. Tilsvarende hæver en kombination af alle tre chlorsubstituenten sødheden med ca. yderligere en størrelsesorden, så at 4,1',6'-trichlorderivatet har en sødhed på 2000 gange (alle sødheder er udtrykt som multipla af saccharoses sødhed).

I modsætning til dette er en 6-chlorsubstituent ufordelagtig og medfører en reduktion i sødheden ved at antagonisere virkningen af de andre substituenten. Af denne grund må en 6-chlorsubstituent (R<sup>3</sup> i den almene formel I) kun være til stede, når der er mindst to andre chlorsubstituenten til stede.

Almindeligvis vil man af denne grund ikke foretrække de 6-chlorsubstituerede forbindelser; de mest søde forbindelser indeholder 4,1'- og 6'-chlorsubstituenten.

Den bemærkelsesværdige sødhed af forbindelserne med den almene formel I er kombineret med en LD<sub>50</sub> (dødelig dosis 50%), som f.eks. for forbindelse 5 i tabel I er på over 16 g/kg i mus, hvilket er den største dosis, der i praksis kan administreres.

De fleste af forbindelserne med den almene formel I er kendte og kan fremstilles efter de syntesemetoder, som er beskrevet i den kemiske litteratur. Ingen af disse kendte forbindelser er imidlertid hidtil blevet erkendt som havende nogen nyttig sødhed.

Således er forbindelse 5 beskrevet i Carbohyd. Res., 40, (1975), 285; forbindelse 6 er beskrevet i Carbohyd. Res., 44, (1975), 37; og forbindelse 7 er beskrevet i Carbohyd. Res., 25, (1972), 504 og ibid 44, (1975), 12 - 13. Forbindelse 2 er beskrevet i Carbohyd. Res., 40, (1975), 285 - 298.

Alle forbindelserne med den almene formel I, såvel hidtil ukendte som kendte, kan fremstilles ved omsætning af en saccharoseester, som har frie hydroxygrupper i de dele, der skal chloreres, med sulfurylchlorid til opnåelse af det tilsvarende chlorsulfatderivat. Dette giver, efter behandling med en kilde for chloridioner, f.eks. lithiumchlorid, i et amidopløsningsmiddel såsom hexamethylphosphorsyretriamid, den chlorerede saccharoseester. Ved hydrolyse af chloresteren, f.eks. under anvendelse af natriummethoxid i tør methanol, frigøres derefter den frie chlorsaccharose. Omsætningen med sulfurylchlorid udføres hensigtsmæssigt ved reduceret temperatur i et inert opløsningsmiddel i nærværelse af en base, f.eks. chloroform indeholdende pyridin.

En lignende metode kan anvendes til yderligere chlorering af et allerede chloreret saccharosederivat.

Almindeligvis kan 4-chlorsaccharosederivaterne fås ved omsætning af de 4-chlor-galactosaccharose-analoge med en kilde for chloridioner ved forhøjet temperatur, f.eks. 100 - 150°C, fortrinsvis i nærværelse

af en katalytisk mængde iod.

Opfindelsen belyses nærmere i de følgende eksempler:

Eksempel 1.

1'-Chlor-1'-deoxysaccharose (forbindelse 1).

a) 1'-Chlor-1'-deoxysaccharose-heptaacetat.

En opløsning af 2 g 2,3,4,6,3',4',6'-hepta-O-acetylsaccharose i en blanding af 10 ml pyridin og 30 ml chloroform behandles med 2 ml sulfurylchlorid ved  $-75^{\circ}\text{C}$  i 45 minutter. Reaktionsblandingen optages i 200 ml iskold 10% svovlsyre og 200 ml dichlormethan, og der rystes kraftigt. Den organiske fase vaskes derefter med vand, vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og vand i den angivne rækkefølge, hvorpå den tørres over natriumsulfat. Opløsningen koncentrerer og ekstraheres derefter med ether. Det uopløselige materiale frafiltreres, og filtratet koncentrerer, hvorved fås det tilsvarende 1'-chlor-sulfatderivat (2,1 g).

2 g af denne sirupagtige remanens behandles derefter med 2 g lithiumchlorid i 10 ml hexamethylphosphorsyretriamid (HMPA) ved  $90^{\circ}\text{C}$  i 24 timer. Reaktionsblandingen hældes ud på isvand, og det dannede bundfald samles, vaskes med vand og optages i ether. Den organiske fase tørres over natriumsulfat, koncentrerer og elueres fra en silicagelsøjle med ether-petroleumsether (1:1), hvorved fås 1'-chlor-heptaacetatet i form af et amorft pulver.

$[\alpha]_{\text{D}} +55^{\circ}$  ( $c = 1,2$  i  $\text{CHCl}_3$ ); NMR-data:  $\tau$  4,29 (d,  $J_{1,2}$  3,5Hz, H-1), 5,11 (dd,  $J_{2,3}$  10,0Hz, H-2), 4,56 (t,  $J_{3,4}$  9,5Hz, H-3), 4,94 (t,  $J_{4,5}$  9,5Hz, H-4), 4,32 (d,  $J_{3',4'}$  6,5Hz, H-3'), 4,60 (t,  $J_{4',5'}$  6,5Hz, H-4'), 7,84 - 8,01 (7 Ac). Massespektrumdata: [(a) indicerer ioner, som skyldes hexapyranosylkationen, og (b) en 3:1-dublet (1Cl), som skyldes ketofuranosyl], m/e 331 a, 307 b, 187 b, 169 a, 145 b, 109 a.

## Analyse:

Beregnet for  $C_{26}H_{35}ClO_{17}$ : C 47,7 H 5,4 Cl 5,4

Fundet: C 47,5 H 5,6 Cl 5,7.

## b) 1'-Chlor-1'-deoxysaccharose.

En opløsning af det på den ovenfor beskrevne måde fremstillede mellemprodukt (1 g) i 10 ml tør methanol behandles med en katalytisk mængde 1M natriummethoxid i methanol ved stuetemperatur i 5 timer. Tyndtlagschromatogram (dichlormethan-methanol, 3:1) viser et produkt, der bevæger sig langsomt. Opløsningen afioniseres ved rystning med "Amberlyst"-15 (en polystyrensulfonsyreharpiks) i  $H^+$ -form, koncentrereres og renses ved rystning af en vandig opløsning af sirup med benzin. Den vandige fase koncentrereres derefter og tørres under vakuum, hvorved fås 1'-chlor-1'-deoxysaccharose,  $[\alpha]_D +57,8^\circ$  (c = 0,7 i vand).

## Analyse:

Beregnet for  $C_{12}H_{21}ClO_{10}$ : C 39,9 H 5,9 Cl 9,8

Fundet: C 39,7 H 6,1 Cl 9,7.

## Eksempel 2.

## 4,1'-Dichlor-4,1'-dideoxygalactosaccharose (forbindelse 3).

a) 2,3,6-Tri-O-acetyl-4-chlor-4-deoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosyl-3,4-di-O-acetyl-6-O-benzoyl-1-chlor-1-deoxysaccharose.

En opløsning af 2,3,6,3',4'-penta-O-acetyl-6'-O-benzoylsaccharose (2 g) i en blanding af 10 ml pyridin og 30 ml chloroform behandles med 2 ml sulfurylchlorid ved  $-75^\circ C$  i 45 minutter. Reaktionsblandingen hældes ud på iskold svovlsyre (10%'s, 200 ml) under kraftig omrystning og ekstraheres derefter med dichlormethan. Den organiske fase vaskes med vand, vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og vand i den angivne rækkefølge og tørres ( $Na_2SO_4$ ). Opløsningen koncentrereres og ekstraheres med ether. Det uopløselige materiale frafiltreres, og filtratet koncentrereres, hvorved fås 2,1 g af chlorsulfatet. Dette

mellemprodukt behandles derefter med lithiumchlorid som beskrevet i eksempel 1, hvorved fås det ovenfor angivne chlormellemprodukt.

b) 4-Chlor-4-deoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosyl-1-chlor-1-deoxy- $\beta$ -D-fructofuranosid.

En opløsning af det ovenstående mellemprodukt fra (a) (1 g) i tør methanol behandles med en katalytisk mængde 1M natriummethoxidopløsning i methanol ved stuetemperatur i 5 timer. Tyndtlagschromatogram (dichlormethan-methanol, 4:1) viser et enkelt produkt. Reaktionsblandingen oparbejdes som beskrevet i eksempel 1 (b), hvorved fås titelproduktet i form af en sirup.  $[\alpha]_D +49,6^\circ$  (c = 0,7 i vand).

Analyse:

Beregnet for  $C_{12}H_{20}Cl_2O_9$ : C 38,0 H 5,3 Cl 18,7

Fundet: C 35,7 H 6,0 Cl 20,4.

Efter en tilsvarende metode fremstilles 1',6'-dichlor-1',6'-dideoxysaccharose (forbindelse 4):  $[\alpha]_D +67^\circ$  (c = 1,0 i methanol).

Analyse:

Beregnet for  $C_{12}H_{20}Cl_2O_9$ : C 38,0 H 5,3 Cl 18,7

Fundet: C 37,7 H 5,2 Cl 17,1.

Hexaacetat - hvidt fast skum,  $[\alpha]_D +51,7^\circ$  (c = 1,0 i  $CHCl_3$ ). Massepektrometri m/e 331 og 283 (2 Cl). Karakteriseret ved reduktiv dehalogenering med Raney-nikkel,  $H_2$  og KOH til 1',6'-dideoxysaccharosehexaacetat - en tyk farveløs sirup;  $[\alpha]_D +25,5^\circ$  (c = 1,0 i  $CHCl_3$ ). 100 Hz NMR ( $C_6D_6$   $\tau$ -værdier) - H-1, 4,36 d( $J_{1,2}$  3,5 Hz), H-2, 4,99 q( $J_{2,3}$  10,5 Hz), H-3, 4,17 t( $J_{3,4}$  10,0 Hz), H-4, 4,71 t( $J_{4,5}$  10,0 Hz), H-1', 8,58 s, H-6', 8,60 d.

Eksempel 3.

1,6-Dichlor-1,6-dideoxy- $\beta$ -D-fructofuranosyl-4,6-dichlor-4,6-dideoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosid (forbindelse 8).

En opløsning af 3 g 6,1',6'-trichlor-6,1',6'-trideoxysaccharose i

70 ml pyridin behandles med 35 ml sulfurylchlorid i 100 ml tørt chloroform ved  $-75^{\circ}\text{C}$  i 3 timer. Opløsningen omrøres ved  $0 - -5^{\circ}\text{C}$  i 2 timer og derefter ved stuetemperatur i 24 timer. Reaktionsblandingen fortyndes derefter med 100 ml dichlormethan og vaskes med 250 ml iskold 10% svovlsyre, vand, vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og vand i den angivne rækkefølge. Den organiske fase tørres over natriumsulfat og koncentrerer, hvorved fås en sirup. Den sirupagtige remanens opløses i 100 ml methanol og dechlorsulfateres ved hjælp af et overskud af bariumcarbonat og en katalytisk mængde natriumiodid. Den uorganiske remanens frafiltreres, og filtratet inddampes til en sirup. Tyndtlagschromatogram (chloroform-methanol, 4:1) viser 4,6,1',6'-tetrachlor-4,6,1',6'-tetraeoxygalactosaccharose som det overvejende produkt. Et hurtigtbevægende i mindre mængde tilstedeværende produkt, formodentlig et pentachloriderivat, iagttages også. Rensning på en søjle af silicagel under anvendelse af chloroform-acetone (5:1) giver tetrachloriderivatet i 90% udbytte.

Nøjagtigt tilsvarende resultater fås ved gentagelse af den ovennævnte procedure, men under anvendelse af 1',6'-dichlor-1',6'-dideoxysaccharose eller 1'-chlor-1'-deoxysaccharose i stedet for 6,1',6'-trichlor-6,1',6'-trideoxysaccharose.

$[\alpha]_D +89^{\circ}$  ( $c = 1,0$  i methanol). Massespektroskopi:  $m/e$  199 (2-Cl).

Tetraacetat - hvidt fast skum,  $[\alpha]_D +98,5^{\circ}$  ( $c = 1,0$  i  $\text{CHCl}_3$ ), 100 MHz NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\tau$ -værdier) - 4,28 d (H-1), 5,25 q (H-4), 4,30 d (H-3'), 4,55 t (H-4')  $J_{1,2}$  3,5 Hz,  $J_{3,4}$  3,0 Hz,  $J_{4,5}$  1,5 Hz,  $J_{3',4'}$  6,5 Hz,  $J_{4',5'}$  6,5 Hz. Massespektrometri  $m/e$  283 (2 Cl).

Tetramesylat - meget blegt gule krystaller fra dichlormethan-ethanol, smeltepunkt  $120 - 121^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D +65,5^{\circ}$  ( $c = 1,0$  i  $\text{CHCl}_3$ ). 100 MHz NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\tau$ -værdier) H-1 4,18 d ( $J_{1,2}$  3,5 Hz), H-2 5,06 q ( $J_{2,3}$  10 Hz), H-3 4,77 q ( $J_{3,4}$  3,5 Hz), H-4 5,20 q ( $J_{4,5}$  1,5 Hz), H-3' 4,39 d ( $J_{3',4'}$  7,0 Hz), H-4' 4,65 t ( $J_{4',5'}$  7,0 Hz). Massespektrometri  $m/e$  355 (2 Cl).

## Eksempel 4.

4,6,1',6'-Tetrachlorsaccharose (forbindelse 9).

Til en opløsning af 1 g 4,6,6'-trichlor-4,6,6'-trideoxy-2,3,3',4'-tetra-O-acetylgalactosaccharose 1'-O-monomesitylensulfonat i 15 ml dimethylformamid sættes et overskud af lithiumchlorid (2 g) og en katalytisk mængde iod (50 mg), og blandingen opvarmes ved 140 - 145°C i et oliebad i 18 timer. Tyndtlagschromatogram (benzen-ethylacetat, 3:1) viser tilstedeværelsen af et overvejende produkt, som bevæger sig hurtigere end udgangsmaterialet. Reaktionsblandingen afkøles, hældes ud i iskoldt vand og ekstraheres derefter med ethylacetat. Den organiske ekstrakt vaskes grundigt, først med 5% 's natriumthiosulfatopløsning og derefter med vand og tørres. Ethylacetatet afdampes, og remanensen behandles med methanol indeholdende en katalytisk mængde natriummethoxid.

Tyndtlagschromatografi (chloroform/acetone/methanol/vand, 57:20:20:3) viser nu tilstedeværelsen af et hurtigerebevægende, i mindre mængder tilstedeværende produkt og et langsommere bevægende overvejende produkt, hvilke to produkter har meget nærtliggende mobiliteter, for det sidstnævntes vedkommende svarende til 4,6,1',6'-tetraideoxy-galactosaccharose (forbindelse 8) (blandet tyndtlagschromatogram). Blandingen fraktioneres over en søjle af silicagel under anvendelse af chloroform-methanol (10:1) som elueringsmiddel. Selv om der på grund af de hinanden meget nært liggende mobiliteter af de to komponenter ikke opnås en fuldstændig adskillelse, indeholder de første få fraktioner 4,6,1',6'-tetrachlor-4,6,1',6'-tetraideoxysaccharose, der fås i form af et hvidt fast stof,  $[\alpha]_D +45^\circ$  ( $c = 1,0$  i methanol). Strukturen bekræftes ved NMR- og massespektrometri af følgende derivater:

Tetraacetat-sirup,  $[\alpha]_D +30,5^\circ$  ( $c = 1,0$  i  $\text{CHCl}_3$ ) NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$   $\tau$ -værdier) - H-1, 4,39 d ( $J_{1,2}$  4,35 Hz), H-2, 5,14 q ( $J_{2,3}$  10 Hz), H-3, 4,27 t ( $J_{3,4}$  10 Hz), H-4, 6,1 t ( $J_{4,5}$  10 Hz), H-3', 4,20 d ( $J_{3',4'}$  9,6 Hz), H-4', 4,62 t ( $J_{4',5'}$  6,0 Hz).

Tetramesylat - hvid krystallinsk forbindelse, smeltepunkt 187°C (dichlormethan-methanol),  $[\alpha]_D +29,9^\circ$  ( $c = 1,0$  i acetone).

## Eksempel 5.

Sødetabletter til drikke etc.

Hver tablet indeholder

forbindelse 3 8 mg

eller forbindelse 5 2 mg

sammen med en dispergerbar tabletbasis (ca. 60 mg) indeholdende saccharose, gummi arabicum og magnesiumstearat, og hver tablet svarer med hensyn til sødhed til ca. 4,5 g saccharose.

## Eksempel 6.

Voluminøst sødemiddel.

Et voluminøst sødemiddel med samme sødhed som et tilsvarende rumfang saccharose (granuleret sukker) fremstilles ved at blande følgende bestanddele og spraytørre til en tilsyneladende massefylde på 0,2 g/cm<sup>3</sup>:

Maltodextrinopløsning indeholdende tørvægt 222,2 g

forbindelse 3 1,7 g

(eller forbindelse 5 0,5 g).

Det resulterende middel har en sødeevne, som svarer til ca. 2 kg sukker.

## Eksempel 7.

Sukkerholdig coladrik med reduceret kalorieindhold.

Bestanddele til fremstilling af 100 ml aftapningssirup:

|                                     |             |
|-------------------------------------|-------------|
| Forbindelse 3                       | 80 mg       |
| (eller forbindelse 5                | 20 mg)      |
| sukker                              | 60 g        |
| benzoesyre                          | 35 mg       |
| phosphorsyre (koncentreret)         | 1 ml        |
| colasmag                            | 1,1 ml      |
| farve                               | ad libitum. |
| Fyld op til 100 ml med mineralvand. |             |

Denne sirup kan derefter i doser på 25 ml sættes til kulsyreholdige 225 ml-alikvots afkølet mineralvand.

#### Eksempel 8.

Kulsyreholdig limonade med lavt kalorieindhold (sukkerfri).

Bestanddele til fremstilling af 100 ml sirup:

|                                   |        |
|-----------------------------------|--------|
| Forbindelse 3                     | 100 mg |
| (eller forbindelse 5              | 19 mg) |
| benzoesyre                        | 35 mg  |
| citronsyre (tør basis)            | 1,67 g |
| citronessens                      | 0,8 g  |
| fyld op til 100 ml i mineralvand. |        |

Denne sirup kan i doser på 25 ml sættes til 225 ml-alikvots kulsyreholdigt afkølet mineralvand.

#### Eksempel 9.

Tandpasta.

|                          |             |
|--------------------------|-------------|
|                          | Vægtprocent |
| Dibasisk calciumphosphat | 50          |
| glycerol                 | 20          |
| natriumlaurylsulfat      | 2,5         |

## Vægtprocent

|                 |        |
|-----------------|--------|
| pebermynteolie  | 2,5    |
| gummitragacanth | 1,0    |
| forbindelse 3   | 0,03   |
| vand            | 23,97. |

Bestanddelene blandes til opnåelse af en tandpasta med pebermyntesmag med acceptabel sødhed, men som er fri for sukker eller saccharin.

## Eksempel 10.

## Tyggegummi.

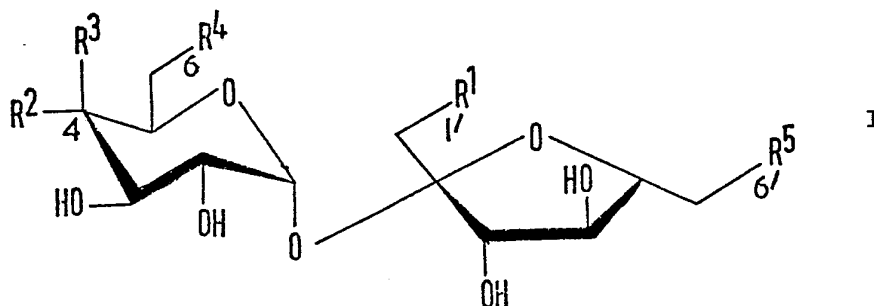
## Vægtdele

|                            |      |
|----------------------------|------|
| polyvinylacetat            | 20   |
| butylphthalylbutylglycolat | 3    |
| polyisobutylen             | 3    |
| mikrokrystallinsk voks     | 2    |
| calciumcarbonat            | 2    |
| smag/aromamidler           | 1    |
| forbindelse 3              | 0,07 |
| glucose                    | 10.  |

Det ovenstående tyggegummigrundlag kan skæres ud i konventionelle tabletter eller strimler.

## PATENTKRAV

## 1. Anvendelse af en forbindelse med den almene formel I



hvor  $R^1$  betegner en hydroxygruppe eller et chloratom,  $R^2$  og  $R^3$  betegner henholdsvis en hydroxygruppe og et hydrogenatom, et chloratom og et hydrogenatom, eller et hydrogenatom og et chloratom, hvorhos 4-stillingen er i D-konfiguration,  $R^4$  betegner en hydroxygruppe, eller, hvis mindst to af symbolerne  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^5$  betegner chloratomer betegner  $R^4$  en hydroxygruppe eller et chloratom, og  $R^5$  betegner en hydroxygruppe, eller, hvis mindst et af symbolerne  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  betegner et chloratom betegner  $R^5$  en hydroxygruppe eller et chloratom, med det forbehold, at mindst et af symbolerne  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^5$  betegner et chloratom, som sødemiddel eller som del af et sødemiddel.

## 2. Anvendelse ifølge krav 1,

kendetegnet ved, at substituenten  $R^1$  i forbindelsen med den almene formel I er et chloratom.

## 3. Anvendelse ifølge krav 1 eller 2,

kendetegnet ved, at forbindelsen med den almene formel I er 1'-chlor-1'-deoxysaccharose, 4-chlor-4-deoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosyl- $\beta$ -D-fructofuranosid, 4-chlor-4-deoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosyl-1'-chlor-1'-deoxy- $\beta$ -D-fructofuranosid, 1',6'-dichlor-1',6'-dideoxysaccharose, 4-chlor-4-deoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosyl-1,6-dichlor-1,6-dideoxy- $\beta$ -D-fructofuranosid, 4,6-dichlor-4,6-dideoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosyl-6-chlor-6-deoxy- $\beta$ -D-fructofuranosid, 6,1',6'-trichlor-6,1',6'-trideoxysaccharose, 4,6-dichlor-4,6-dideoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosyl-1,6-dichlor-1,6-dideoxy- $\beta$ -D-fructofuranosid eller 4,6,1',6'-tetrachlor-4,6,1',6'-tetraoxysaccharose.

4. Anvendelse ifølge et hvilket som helst af de foregående krav til sødning af alkoholfrie drikke, tyggegummi, konsumis eller tandpasta.

5. Sødemiddel,

k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder en forbindelse med den i krav 1 angivne almene formel I.

6. Middel ifølge krav 5,

k e n d e t e g n e t ved, at substituenten  $R^1$  i forbindelsen med den almene formel I er et chloratom.

7. Middel ifølge krav 5,

k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med den almene formel I er 1'-chlor-1'-deoxysaccharose, 4-chlor-4-deoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosyl- $\beta$ -D-fructofuranosid, 4-chlor-4-deoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosyl-1-chlor-1-deoxy- $\beta$ -D-fructofuranosid, 1',6'-dichlor-1',6'-dideoxysaccharose, 4-chlor-4-deoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosyl-1,6-dichlor-1,6-dideoxy- $\beta$ -D-fructofuranosid, 4,6-dichlor-4,6-dideoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosyl-6-chlor-6-deoxy- $\beta$ -D-fructofuranosid, 6,1',6'-trichlor-6,1',6'-tri-deoxysaccharose, 4,6-dichlor-4,6-dideoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosyl-1,6-dichlor-1,6-dideoxy- $\beta$ -D-fructofuranosid eller 4,6,1',6'-tetrachlor-4,6,1',6'-tetradexysaccharose.

Fremdragne publikationer:

---