

409587

13 D



P.- 52.736

Mö/uki  
04089-77

409587

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 AÑOS

A nombre de CHINOIN GYÓGYSZER-ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK  
GYARA RT

entidad húngara

F.C. 15-2-75

INT. CL. C07C, A23L

establecida en 1-5, Tó utca, Budapest IV, Hungría

por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 1,3-DI  
FENIL-PROPANONA-1"

(Clase Internacional A47c, A231)

8.12.72

P-52736  
Mö/nki  
O 4089-77



La presente invención se refiere a nuevos derivados de 1,3-difenil-propanona-1, sales de los mismos, agentes edulcorantes que los contienen, y su preparación.

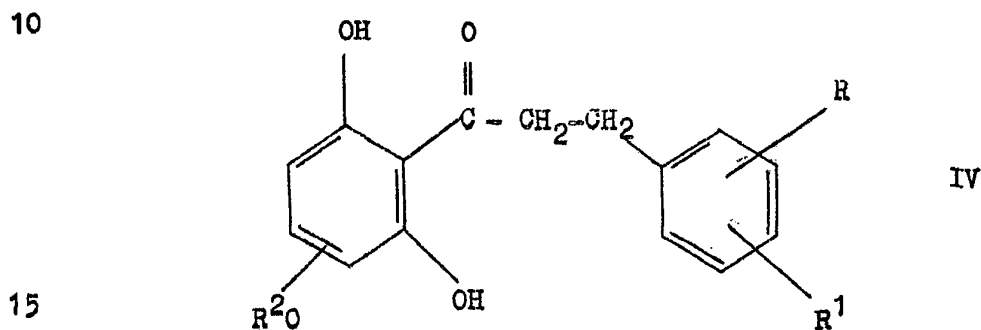
5 Los agentes edulcorantes sintéticos se han usado desde hace décadas con el fin de disminuir el contenido de carbohidratos, o sea la capacidad de producción de calorías de los alimentos, lo que es especialmente importante para diabéticos. Las sustancias  
10 usadas para este fin han de satisfacer varios requisitos. El efecto edulcorante deseado ha de ser conseguido por ingestión de una cantidad de calorías esencialmente menor, es decir, su dulzura ha de ser un múltiplo de la del azúcar de caña. Incluso en el caso de una ad-  
15 ministración que dure varios años, no debe presentarse toxicidad ni cualquier otro efecto secundario. El agente edulcorante ha de ser suficientemente soluble en agua, y no ha de ser dañado por el efecto térmico que se desarrolla durante la preparación del alimento.

20 Se han descrito en la bibliografía varios agentes edulcorantes, pero solo dos de ellos, la sacarina y el ciclamato, están extendidos en la práctica. Estas dos preparaciones no cumplen completamente con los requisitos antes mencionados. La sacarina no es fá-  
25 cilmente soluble en agua, y tiene un sabor secundario



desagradable. En ensayos en animales se halló que el ciclamato es carcinógeno. La aplicación de ciclamato como agente edulcorante fué prohibida en los Estados Unidos.

5           Según la memoria descriptiva de la patente de los EE.UU. nº 3.087.821, también se pueden usar como agentes edulcorantes las dihidrocalconas de fórmula general IV:



(donde R representa un grupo hidroxilo, R<sup>1</sup> representa hidrógeno, o un grupo hidroxilo o metoxi, y R<sup>2</sup> es un grupo 2-O-( $\alpha$ -L-ramnosil)- $\beta$ -D-glucosil-(neohesperidosilo) ó glucosilo).

20

Los compuestos de fórmula general IV están descritos también en J. Agr. Food Chem. 16, 108 (1968) y J. Food Sci. 34, 101 (1969), y en la memoria descriptiva de la patente británica nº 1.189.573 (donde R re

25

409 567



presenta un grupo hidroxilo,  $R^1$  representa un grupo metoxi, etoxi o propoxi, y  $R^2$  representa un grupo neohesperidosilo).

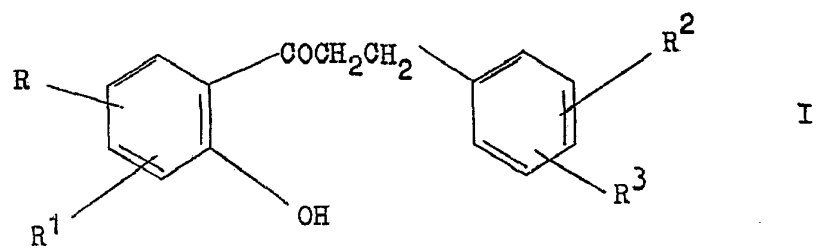
5 La desventaja de la aplicación de los compuestos antes mencionados, como agente edulcorante, es su regusto tipo mentol.

Se preparan a partir de naringina, neohesperidina, prurina, sometiendo este último compuesto a descomposición alcalina, y haciendo reaccionar la acetofenona sustituida así obtenida con un derivado adecuado de benzaldehído, e hidrogenando el derivado de calcona obtenido, a dihidrocalcona.

15 Los materiales de partida son extraídos de materias primas vegetales, de manera que su disponibilidad es limitada.

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de 1,3-difenilpropanona-1, y sales de los mismos, de fórmula general I:

20



25



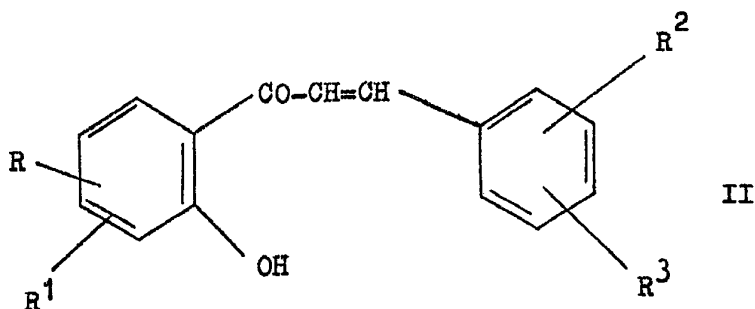
(donde R representa hidrógeno o un grupo hidroxilo o al  
coxi, que puede estar opcionalmente sustituido con un  
grupo carboxilo, sulfonilo, fosfonilo, dialcoholamino  
o trialcoholamino, o sales de los mismos, o con uno  
5 o dos grupos hidroxilo;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un grupo hidrófilo, parti-  
cularmente un grupo carboxilo, sulfonilo o fosfonilo,  
o sales de los mismos, con la salvedad de que R y R<sup>1</sup>  
no puedan representar hidrógeno ambos;

10 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan un grupo hidroxilo y/o alcoxi),  
el cual comprende:

a) reducir calconas de fórmula general II:

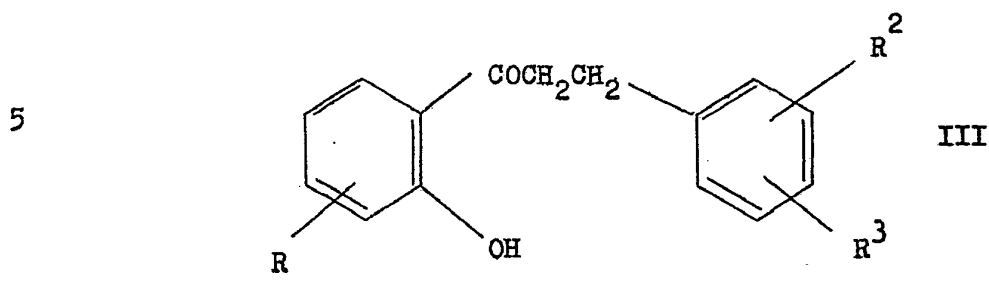
15



(donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son según se han definido antes); o

b) formar compuestos de fórmula general I a partir de  
derivados de 1,3-difenil-propanona-1, de fórmula gene-  
25 ral III:

1.12.72



10 (donde R representa un grupo hidroxilo, y  $R^2$  y  $R^3$  son según se han definido antes)

transformando el grupo R en los sustituyentes antes indicados, o introduciendo el grupo  $R^1$  y, si se desea, sometiendo a alcoholación los grupos  $R^2$  y/o  $R^3$  de los

15 compuestos así obtenidos -si representan un grupo hidroxil-, formando las sales de los mismos, y/o formando otras sales a partir de las sales.

Según una realización ventajosa del método

a) del procedimiento según la presente invención, la

20 reducción de las calconas de fórmula general II puede ser efectuada por hidrogenación catalítica. Como catalizador se usa preferiblemente paladio. La hidrogenación puede ser efectuada en un disolvente orgánico,

por ejemplo en ácido acético, acetona, alcohol, o en

25 una mezcla de disolventes, por ejemplo en una mezcla



de dimetil-formamida y alcohol, pero también en un me-  
dio acuoso alcalino. La reacción puede ser reforzada  
por calentamiento.

Si en el producto obtenido  $R^2$  y/o  $R^3$  repre-  
5 sentan un grupo hidroxil, uno o ambos grupos hidroxil pue-  
den ser convertidos en grupos alcoxi por alcoholación.  
La alcoholación puede tener lugar con sulfatos de al-  
coholo, por ejemplo sulfato de dietilo, o con haluros  
de alcoholo, en presencia de un disolvente orgánico,  
10 y la reacción puede ser favorecida por calentamiento.

Según el método b) de la presente invención,  
se usan como materiales de partida compuestos de fór-  
mula general III, donde R representa un grupo hidroxil.  
La conversión del grupo hidroxil puede ser efectuada  
15 con haluros de alcoholo, compuestos epoxídicos, sulfa-  
tos de alcoholo, haluros de alcoholo sustituidos con  
grupos sulfonilo, dialcoholamino o trialcoholamino,  
ácidos carboxílicos halogenados o sus ésteres, alcoh-  
les mono- o polivalentes halogenados, en un medio acuo-  
20 so alcalino o en presencia de un disolvente orgánico  
exento de agua, preferiblemente en acetona o en dimetil-  
formamida, en presencia de un agente de captación de  
ácido, por ejemplo carbonato potásico, y los ésteres  
obtenidos son transformados en los ácidos correspon-  
25 dientes, si se desea. Si  $R^2$  y/o  $R^3$  representan un gru-



po hidroxilo, y la reacción se efectúa usando los compo-  
nentes de reacción en cantidades calculadas, debido a  
la gran actividad del grupo  $R = OH$  solo tomará parte  
en la reacción el grupo R.

5                   Según otra forma de realización de la pre-  
sente invención, un compuesto de fórmula general III  
-donde R es un grupo hidroxilo- puede ser sustituido con  
el grupo  $R^1$ . La introducción del grupo ácido sulfónico  
se efectúa preferiblemente con ácido sulfúrico o con  
10 un complejo de trióxido de azufre-piridina, la fosfo-  
nación se efectúa con una mezcla de oxocloruro de fós-  
foro-piridina, y la carboxilación se efectúa por ca-  
lentamiento con hidrogenocarbonato potásico en glice-  
rina. Uno o dos grupos hidroxilo de los compuestos así  
15 obtenidos, si  $R^2$  y/o  $R^3$  representan un grupo hidroxilo,  
son transformados en el grupo alooxi adecuado, por al-  
coholación.

Los compuestos de fórmula general I prepara-  
dos por el procedimiento según la presente invención,  
20 y sus sales, pueden ser usados preferiblemente como  
agentes edulcorantes mezclados con soportes o alimen-  
tos biológicamente inertes, o ser mezclados con otros  
edulcorantes, por ejemplo sacarina. Como aditivos se  
pueden aplicar diluyentes, disolventes, y soportes. La  
25 presente invención se refiere también a dichos agen-



tes edulcorantes.

Además, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula general I y sus sales. Los compuestos según la presente invención, y sus sales,  
5 son nuevos.

Los siguientes son representantes particularmente ventajosos de estos compuestos:

- 1-(2-hidroxi-4-carboxi-metoxi-fenil)-3-(3-hidroxi-4-  
-metoxi-fenil)-propanona-1 y sus sales;
- 10 1-(2-hidroxi-4-carboxi-metoxi-fenil)-3-(3-hidroxi-4-  
-etoxi-fenil)-propanona-1 y sus sales;
- 1-(2-hidroxi-4-carboxi-metoxi-fenil)-3-(3-hidroxi-4-  
-propiloxi-fenil)-propanona-1 y sus sales;
- 15 1-(2,4-dihidroxi-5-sulfo-fenil)-3-(3-hidroxi-4-metoxi-  
-fenil)-propanona-1 y sus sales;
- 1-(2-hidroxi-5-carboxi-metoxi-fenil)-3-(3-hidroxi-4-  
-metoxi-fenil)-propanona-1 y sus sales.

Los compuestos según la presente invención son completamente atóxicos, intensamente dulces, y no  
20 tienen sabor secundario. Con estos compuestos se pueden formar sales que son bien solubles en agua. Son particularmente ventajosas las sales alcalinas, por ejemplo sales sódicas, potásicas y amónicas; por ejemplo, la sal sódica de 1-(2-hidroxi-4-carboxi-metoxi-fenil)-3-  
25 -(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-propanona-1 es 180 veces

1055



más dulce que el azúcar de caña, y es soluble en una cantidad de agua fría 20 veces mayor. La toxicidad de la sustancia, ensayada en ratones: por vía oral, LD<sub>50</sub> mayor que 1000 mg/kg de peso del cuerpo; por vía intravenosa, LD<sub>50</sub> 210 mg/kg de peso del cuerpo (entre 140-315).

Otros detalles del procedimiento según la presente invención son ilustrados en los ejemplos, sin limitar el ámbito de la presente invención a los ejemplos.

#### Ejemplo 1

11,9 g de 2-hidroxi-4-carbetoxi-metoxi-acetofenona y 7,6 g de isovainillina son mezclados con una mezcla de 25 ml de etanol y 50 ml de hidróxido sódico en concentración de 60 por ciento, durante 24 horas, tras lo cual la mezcla es calentada a reflujo durante 4 horas. Tras enfriar la mezcla, es acidificada con ácido clorhídrico en concentración del 10 por ciento, y el precipitado es filtrado con succión. El producto húmedo es lavado con algo de agua caliente, es filtrado de nuevo con succión, y es secado. Se obtienen 6,75 g de 2',3-dihidroxi-4-metoxi-4'-carbetoxi-metoxi-calcona. P.f.: 223°C. El producto es hidrogenado en presencia de un catalizador de paladio-carbón vegetal, en una solución de acetona, hasta que el consumo de hi-



drógeno asciende a una cantidad de 1 equivalente molar.  
 Tras filtración del catalizador se obtiene 1-(2-hidroxi-4-carbetoxi-metoxi-fenil)-3-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-propanona-1, que es recristalizada con ácido acético (p.f.: 177-180°C) y convertida en sal sódica, soluble en agua.

Ejemplo 2

Según el método descrito en el Ejemplo 1 se hidrogena 2',3-dihidroxi-4-metoxi-4'-(2-hidroxi-etoxi)-calcona (P.f.: 220-223°C), y así se obtiene 1-(2-hidroxi-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil)-3-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-propanona (P.f.: 70-72°C), y por hidrogenación de 2',3-dihidroxi-4-metoxi-4'-(2,3-dihidroxi-propoxi)-calcona (P.f.: 168-170°C) se obtiene 1-(2-hidroxi-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil)-3-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-propanona-1. P.f: 128-130°C.

Ejemplo 3

10 g de 2-hidroxi-5-carbetoxi-metoxi-acetofenona son hervidos con 7,5 g de isovainillina en una mezcla de 40 ml de metanol y 80 ml de hidróxido sódico 8 N, sobre un baño de agua, durante 5 horas. Tras acidificar la mezcla, la sustancia es filtrada y hervida con metanol. La 2',3-dihidroxi-5'-carboxi-metoxi-4-metoxi-calcona (7,8 g) es hidrogenada en 50 ml de ácido acético, a una temperatura de 70-90°C, en presencia de



paladio sobre carbón vegetal, como catalizador, hasta que se consuma el hidrógeno en la cantidad calculada. Tras filtrar el catalizador, la solución es evaporada, y así se obtiene 1-(2-hidroxi-5-carboxi-metoxi-fenil)-  
5 -3-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-propanona-1. La sal sódica del anterior compuesto es soluble en agua, y tiene un fuerte sabor dulce.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Hungría el 20 de Diciembre de 1.971, bajo el  
10 Número CI-1196, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

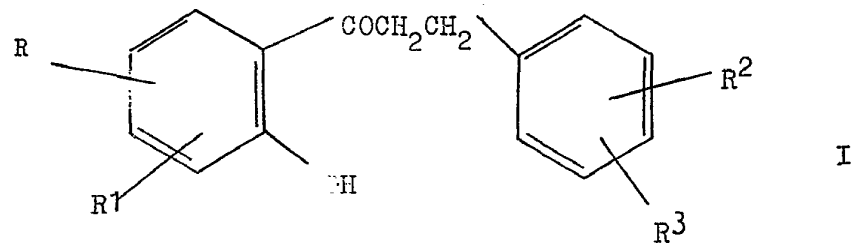
Los puntos de invención propia y nueva, que  
20 se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para preparar compuestos  
25 de fórmula general I:

30.6.73

*Pg*

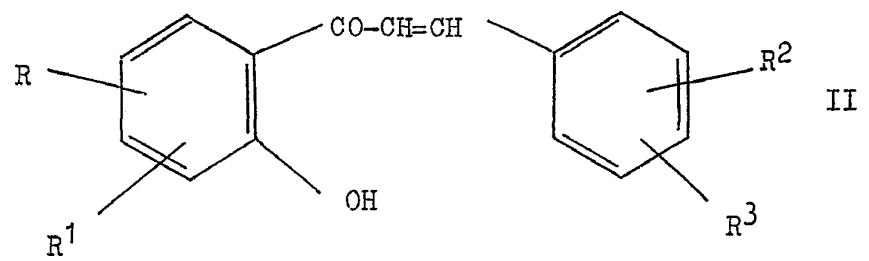
5



10

y sus sales, donde R representa hidrógeno, hidroxilo o un grupo alcoxi que puede estar opcionalmente sustituido con grupos carboxilo, sulfonilo, fosfonilo, dialcohilamino o trialcohilamino, osales de los mismos, que comprende: reducir calconas de fórmula general II:

15

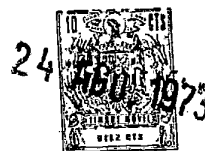


20

25

(donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido antes), convirtiendo el grupo R en un sustituyente antes indicado, o introduciendo el grupo R<sup>1</sup> y, si se desea, sometiendo a alcoholación los grupos R<sup>2</sup> y/o R<sup>3</sup> de los

*Ag*



compuestos así obtenidos -si representan el grupo hidroxil-, formando las sales de estos compuestos, liberándolas de sus sales, y/o formando otras sales a partir de las sales.

5                    2ª.- Procedimiento según el método de la reivindicación 1ª, que comprende efectuar la reducción por hidrogenación catalítica, preferiblemente en presencia de un catalizador de paladio.

10                    3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª-2ª, que comprende efectuar la hidrogenación en medio alcalino, en presencia de agua.

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª-2ª, que comprende efectuar la hidrogenación en un disolvente orgánico o en una mezcla disolvente.

15                    5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, que comprende usar ácido acético o acetona como disolvente orgánico.

6ª.- Procedimiento para preparar derivados de 1,3-difenil-propanona-1.

20                    Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

25

30.6.73

*Pg*

