



PATENTE DE INVENCION

|    |    |                       |        |
|----|----|-----------------------|--------|
| ES | 11 | NUMERO                | A1     |
|    | 21 |                       |        |
|    | 22 | FECHA DE PRESENTACION |        |
|    |    |                       | 8-1-77 |

|    |              |        |        |    |              |
|----|--------------|--------|--------|----|--------------|
| 30 | PRIORIDADES: | 32     | FECHA  | 33 | PAIS         |
|    | 31           | NUMERO |        |    |              |
|    |              | 616/76 | 8-1-76 |    | GRAN BRETAÑA |

|    |                     |    |                             |    |                                   |
|----|---------------------|----|-----------------------------|----|-----------------------------------|
| 47 | FECHA DE PUBLICIDAD | 51 | CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 | PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|    |                     |    | C07H; A 23C                 |    |                                   |

|    |  |
|----|--|
| 54 | TITULO DE LA INVENCION   |
|    | UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA NUEVA COMPOSICION EDULCORANTE. |

|    |                      |
|----|----------------------|
| 71 | SOLICITANTE (ES)     |
|    | TATE & LYLE LIMITED. |

|  |   |
|--|---|
|  | DOMICILIO DEL SOLICITANTE                     |
|  | 21 Mincing Lane, London EC3R 7QY, Inglaterra. |

|    |   |
|----|---|
| 72 | INVENTOR (ES)   |
|    | LESLIE HOUGH; RIAZ AHMED KHAN; MICHAEL RALPH JENNER, todos ellos británicos, y SHASHIKANT PURUSHOTTAM PHADNIS de nacionalidad hindú, los cuales han cedido sus derechos a la entidad solicitante. |

|    |              |
|----|--------------|
| 73 | TITULAR (ES) |
|    |              |

|    |                             |
|----|-----------------------------|
| 74 | REPRESENTANTE               |
|    | D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU. |

1                   Esta invención se refiere a edulcorantes para productos ingeribles, composiciones orales y composiciones edulcorantes.

5                   Por "producto ingerible" se entiende un producto que en el transcurso normal de uso está destinado a ser tragado, por ejemplo un alimento o bebida, o una composición farmacéutica administrada por vía oral. Por "composición oral" se entiende una composición que en el transcurso normal de uso no se pretende que sea ingerida como tal sino recogida en la boca para el tratamiento de la garganta o cavidad bucal, por ejemplo una pasta de dientes, un polvo dental, un enjuague oral, gárgaras, trociscos, loción dental o goma de mascar. Por "composición edulcorante" se entiende una composición que por sí misma no se toma por vía oral, ni para ser ingerida ni para mantenerla en la boca sino que se destina a ser agregada a otros productos ingeribles o composiciones orales para endulzarlos o aumentar su dulzura.

10

15

20                   Aunque la sacarosa es todavía el agente edulcorante más ampliamente utilizado, se han realizado muchos esfuerzos para encontrar otras alternativas esencialmente más dulces que pudieran ser utilizadas cuando se deseara combinar un alto grado de dulzura con un bajo contenido en calorías y/o un bajo riesgo de caries dental, por ejemplo en productos dietéticos y en la manufactura de bebidas blandas. Los dos edulcorantes no sacáridos de más éxito (es decir, edulcorantes que contienen un compuesto distinto de la sacarosa) hasta la fecha han sido la sacarina y el ciclamato, que respectivamente presentan un poder edulcorante de 200 y alrededor de 30 veces el de la sacarosa, pero el uso de estos edulcoran-

25

30

1 tes, especialmente el ciclamato, ha sido restringido recién-  
temente o prohibido en algunos países debido a las dudas so-  
bre su seguridad. La sacarina presenta también el inconvenien-  
te de un sabor posterior desagradablemente amargo que puede  
5 ser detectado por mucha gente.

Más recientemente, se han investigado otros muchos  
edulcorantes no sacáridos, algunos de origen natural y otros  
sintéticos, que cubren una amplia gama de estructuras químicas.  
Entre estos compuestos se encuentran proteínas, como  
10 monelina, taumatina y miraculina, dipéptidos como aspartama  
y dihidrocalconas como neohesperidin-dihidrocalcona. Sin embar-  
go, aparte de las dificultades de síntesis o extracción de  
estos edulcorantes, no poseen necesariamente la misma calidad  
de dulzura que la sacarosa: en particular, en comparación con  
15 la sacarosa, la dulzura puede ser de iniciación lenta y rela-  
tivamente demorada y puede haber un sabor posterior a licor  
u otro tipo, que hace que el edulcorante no sea adecuado co-  
mo sustituto directo de la sacarosa a no ser que puedan ser  
enmascaradas estas diferencias.

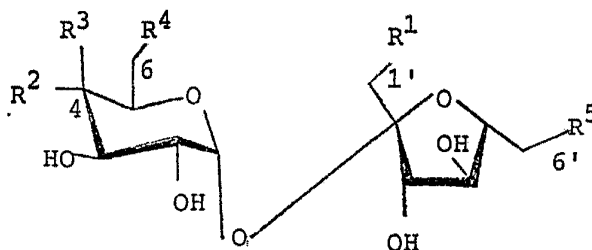
20 Aunque ahora se han investigado numerosos edulcorantes  
de estructuras químicas ampliamente diversas, es importante  
observar que no se ha descubierto una dulzura sustancialmente  
superior a la de la sacarosa en ningún derivado de la sacaro-  
sa ni en ningún otro hidrato de carbono: cuando se ha descu-  
25 bierto una sustancia intensamente dulce, como la sacarina, el  
ciclamato y los otros edulcorantes no sacáridos ya menciona-  
dos, su estructura ha sido siempre radicalmente diferente de  
la de la sacarosa. En realidad, se sabe que la presencia de  
algunos sustituyentes sobre la molécula de sacarosa, de he-  
30 cho, pueden destruir su dulzura e incluso comunicarle un sa-

1 bor amargo.

De la forma más sorprendente, y en contraste total con los conocimientos previos sobre los edulcorantes no sacáridos, hemos descubierto ahora que ciertos derivados de la sacarosa y de un isómero de la sacarosa son mucho más dulces que ésta, siendo su dulzura comparable en intensidad a la de la sacarina pero con una calidad similar a la de la sacarosa.

De acuerdo con esta invención, proporcionamos como agentes edulcorantes derivados de sacarosa de fórmula general:

10



15

donde

R<sup>1</sup> representa un grupo hidroxí o un átomo de cloro;

20

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan respectivamente un grupo hidroxí y un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro y un átomo de hidrógeno o un átomo de hidrógeno y un átomo de cloro, encontrándose la posición 4 en la configuración D;

25

R<sup>4</sup> representa un grupo hidroxí o, si por lo menos dos de los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> representan átomos de cloro, R<sup>4</sup> representa un grupo hidroxí o un átomo de cloro y R<sup>5</sup> representa un grupo hidroxí o, si por lo menos uno de los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representa un átomo de cloro, R<sup>5</sup> representa un grupo hidroxí o un átomo de cloro;

30

con la condición de que por lo menos uno de los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> representan un átomo de cloro.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser utilizados co-

1 mo agentes edulcorantes en cualquier forma convencional, in-  
cluído el endulzamiento de los "productos ingeribles" (defi-  
nidos anteriormente), por ejemplo alimentos, bebidas y compo-  
5 siciones farmacéuticas administradas por vía oral y de las  
"composiciones orales" (definidas anteriormente), por ejemplo  
pastas dentífricas, gomas de mascar y enjuagues bucales. Tam-  
bién pueden ser utilizados, con diluyentes y vehículos líqui-  
dos o sólidos convencionales, en "composiciones edulcorantes"  
(definidas anteriormente).

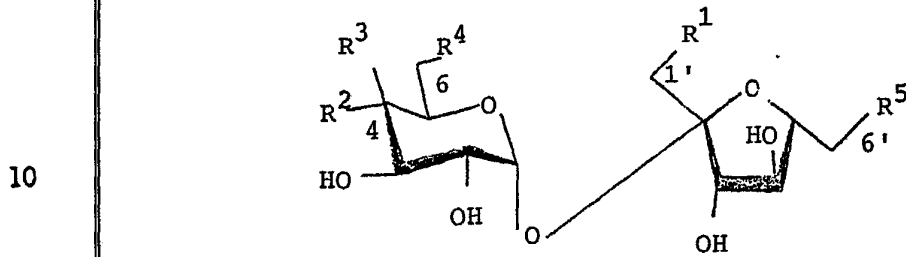
10 El diluyente o vehículo puede ser cualquier vehículo  
adecuado para el derivado de sacarosa de fórmula general (I),  
tal que pueda ser formulado en una composición que pueda ser  
utilizada convenientemente para edulcorar otros productos,  
por ejemplo gránulos, tabletas o gotas. El diluyente o vehícu-  
15 lo, por lo tanto, puede ser un ingrediente convencional disper-  
sable en agua para tabletas, como almidón, lactosa y la pro-  
pia sacarosa; agentes de relleno de baja densidad para formar  
una composición edulcorante granulada con un volumen por uni-  
dad de dulzura equivalente al de la sacarosa, por ejemplo mal-  
20 todextrinas secadas por atomización y soluciones acuosas que  
contienen coadyuvantes tales como agentes estabilizantes, colo-  
rantes y agentes para ajustar la viscosidad.

25 Los brebajes, como las bebidas blandas, que contienen  
un derivado de sacarosa de fórmula general (I) pueden ser for-  
mulados como productos dietéticos exentos de azúcar o produc-  
tos con "contenido reducido de azúcar" que contienen la canti-  
dad mínima de azúcar requerida por la ley. En ausencia de azú-  
car, es conveniente agregar otros agentes para comunicar una  
30 "sensación bucal" similar a la proporcionada por el azúcar,  
por ejemplo pectina o una goma vegetal. Por ejemplo, puede

1        agregarse pectina en una proporción de 0,1 a 0,15 % en un jarabe embotellado.

5        En la siguiente tabla se incluyen varios compuestos de fórmula general (I) que pueden ser utilizados de acuerdo con esta invención.

TABLA



15

| Compuesto n° | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Dulzura aproximada (x sacarosa)* |
|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------------------------|
| 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                              |

20

25        \* Evaluación de la dulzura

La dulzura se evalúa en solución acuosa, por comparación con una solución acuosa al 10 % en peso de sacarosa. Los resultados se obtuvieron utilizando un pequeño panel catador y, por lo tanto, no son estadísticamente exactos pero indican el orden aproximado de dulzura.

30

1 Los compuestos de la Tabla I son los siguientes (primero se da la nomenclatura sistemática, seguida de un nombre trivial basado en la "galactosacarosa" en los casos donde hay presente un sustituyente 4-cloro):

- 5
1. 1'-Cloro-1'-desoxisacarosa
  2. 4-Cloro-4-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranosil- $\beta$ -D-fructofuranósido (es decir, 4-cloro-4-desoxigalactosacarosa)
  3. 4-Cloro-4-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranosil-1-cloro-1-desoxi- $\beta$ -D-fructofuranósido (es decir, 4,1'-dicloro-4,1'-didesoxigalactosacarosa)
  - 10 4. 1',6'-Dicloro-1',6'-didesoxisacarosa
  5. 4-Cloro-4-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranosil-1,6-dicloro-1,6-didesoxi- $\beta$ -D-fructofuranósido (es decir, 4,1',6'-tricloro-4,1',6'-tridesoxigalactosacarosa)
  - 15 6. 4,6-Dicloro-4,6-didesoxi- $\alpha$ -D-galactopiranosil-6-cloro-6-desoxi- $\beta$ -D-fructofuranósido (es decir, 4,6,6'-tricloro-4,6,6'-tridesoxigalactosacarosa)
  7. 6,1',6'-Tricloro-6,1',6'-tridesoxisacarosa
  - 20 8. 4,6-Dicloro-4,6-didesoxi- $\alpha$ -D-galactopiranosil-1,6-dicloro-1,6-didesoxi- $\beta$ -D-fructofuranósido (es decir, 4,6,1',6'-tetracloro-4,6,1',6'-tetradesoxigalactosacarosa)
  9. 4,6,1',6'-Tetracloro-4,6,1',6'-tetradesoxisacarosa.

25 Puede observarse en la Tabla I que los sustituyentes cloro en las posiciones 4, 1' y 6' son eficaces para producir dulzura. Una combinación de dos de estos sustituyentes es sinérgica y en general aumenta la dulzura aproximadamente en un orden de magnitud en lugar de ser simplemente aditiva. Así, por ejemplo, un sustituyente 1'-cloro por sí solo da una dulzura de 20x y un sustituyente 4 $\beta$ -cloro por sí solo da una dulzura de 4x. Sin embargo, una combinación de sustituyentes

30

1 4,1'-dicloro da una dulzura de 600x y una combinación de  
sustituyentes 1',6'-dicloro da una dulzura de 500x. Análoga-  
mente, una combinación de los tres sustituyentes cloro eleva  
5 la dulzura aproximadamente un orden más, teniendo el deri-  
vado 4,1',6'-triclorado una dulzura de 2000x. (Todas las dul-  
zuras están expresadas como múltiplos de la de la sacarosa).

Por el contrario, un sustituyente 6-cloro es perjudi-  
cial y produce una reducción de la dulzura antagonizando la  
acción de los otros sustituyentes. Por esta razón, solamente  
10 puede haber presente un sustituyente 6-cloro - R<sup>3</sup> en la fór-  
mula (I) - cuando por lo menos hay otros dos sustituyentes  
cloro.

En general, los compuestos 6-clorados no son preferi-  
dos por esta razón; los compuestos más dulces contienen sus-  
15 tituyentes 4,1'- y 6'-cloro.

La notable dulzura de los compuestos de fórmula (I) se  
combina con una DL<sub>50</sub> (dosis letal 50 %) que, en el caso del  
compuesto 5 de la Tabla I, por ejemplo, es superior a 16 g/kg  
20 en ratones, siendo ésta la dosis máxima que puede ser adminis-  
trada en la práctica.

La mayoría de los compuestos de fórmula general (I)  
son conocidos y pueden ser preparados por las vías de síntesis  
descritas en la bibliografía química. Sin embargo, ninguno de  
los compuestos conocidos ha sido previamente reconocido como  
25 poseedor de dulzura útil.

Así, el Compuesto 5 está citado en Carbohyd.Res., 40,  
(1975), 285; el Compuesto 6 en Carbohyd.Res., 44 (1975), 37  
y el Compuesto 7 en Carbohyd.Res., 25 (1972), 504 e ibid 44  
(1975), 12-13. El Compuesto 2 está registrado en Carbohyd.Res.,  
30 40 (1975), 285-298.

1

Todos los compuestos de fórmula general (I), tanto nuevos como conocidos, pueden ser preparados por reacción con cloruro de sulfurilo de un éster de sacarosa que contenga grupos hidroxilo libres en los centros que han de ser clorados para obtener el correspondiente derivado cloro sulfatado. Es decir, por tratamiento con una fuente de iones cloruro, como cloruro de litio, en un disolvente amídico como triamida hexametilfosfórica, se obtiene el éster de sacarosa clorado. Por hidrólisis del cloroéster, v.g. empleando metóxido sódico en metanol seco, se libera la clorosacarosa libre. La reacción con cloruro de sulfurilo se lleva a cabo convenientemente a temperatura reducida en un disolvente inerte, en presencia de una base, por ejemplo cloroformo conteniendo piridina.

5

10

15

Puede utilizarse un método similar para clorar todavía más un derivado de sacarosa ya clorado.

20

En general, los derivados de 4-clorosacarosa pueden obtenerse por reacción del análogo 4-cloro-galactosacarosa con una fuente de iones cloruro a temperatura elevada, v.g. 100-150°C, preferiblemente en presencia de una cantidad catalítica de yodo.

25

Los siguientes ejemplos ilustran la invención (las temperaturas se dan en grados centígrados).

EJEMPLO 1

1'-Cloro-1'-desoxisacarosa (Compuesto 1)

a) Heptaacetato de 1'-cloro-1'-desoxisacarosa

30

Una solución de 2 g de 2,3,4,6,3',4',6'-hepta-O-acetil-sacarosa en una mezcla de 10 ml de piridina y 30 ml de cloroformo se trata con 2 ml de cloruro de sulfurilo a -75° durante 45 minutos. La mezcla de reacción se recoge en 200 ml de ácido sulfúrico al 10 % enfriado con hielo y 200 ml de di-

1 clorometano y se sacude fuertemente. Después la capa orgánica se lava sucesivamente con agua, solución acuosa de hidrógeno-carbonato sódico y agua y después se seca sobre sulfato sódico. Se concentra la solución y después se extrae con  
5 éter. La materia insoluble se separa por filtración y el filtrado se concentra para dar el correspondiente derivado 1'-clorosulfato (2,1 g).

Después se tratan 2 g de este residuo siruposo con 2 g de cloruro de litio en 10 ml de triamida hexametilfosfórica (HMPA) a 90° durante 24 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua de hielo y el precipitado formado se recoge, se lava con agua y se recoge en éter. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se concentra y se eluye en una  
10 columna de gel de sílice con éter-éter de petróleo (1:1) para dar el 1'-cloro-heptaacetato en forma de polvo amorfo,  
15  $[\alpha]_D + 55,0^\circ$  (c = 1,2, CHCl<sub>3</sub>).

RMN:  $\tau$  4,29 (d,  $J_{1,2} = 3,5$  Hz, H-1), 5,11 (dd,  $J_{2,3} = 10,0$  Hz, H-2), 4,56 (t,  $J_{3,4} = 9,5$  Hz, H-3), 4,94 (t,  $J_{4,5} = 9,5$  Hz, H-4), 4,32 (d,  $J_{3',4'} = 6,5$  Hz, H-3'), 4,60 (t,  $J_{4',5'} = 6,5$  Hz, H-4'), 7,84-8,01 (7 Ac).

Espectro de masas: { (a) indica los iones debidos al cation hexapiranosilo y (b) un doblete 3:1 (1 Cl) debido al ceto-furanosilo}: m/e 331 a, 307 b, 187 b, 169 a, 145 b, 109 a.

25 Análisis para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>ClO<sub>17</sub>:

Calculado : C, 47,7; H, 5,4; Cl, 5,4 %

Encontrado: C, 47,5; H, 5,6; Cl, 5,7 %

(b) 1'-Cloro-1'-desoxisacarosa

30 Una solución de 1 g del intermediario anterior en 10 ml de metanol seco se trata con una cantidad catalítica de metóxido sódico 1M en metanol a la temperatura ambiente, durante

1 5 horas. La cromatografía en capa fina (diclorometano-metanol 3:1) muestra un producto que se mueve lentamente. La solución se ioniza sacudiéndola con Amberlyst 15 (una resina de ácido poliestirensulfónico), en forma  $H^+$ , se concentra y se purifica agitando una solución acuosa del jarabe con éter de petróleo. Después la capa acuosa se concentra y se seca a vacío para dar 1'-cloro-1'-desoxisacarosa,  $(\alpha)_D + 57,8^\circ$  (c = 0,7, agua).

10 Análisis para  $C_{12}H_{21}ClO_{10}$ :  
Calculado : C, 39,9; H, 5,9; Cl, 9,8 %  
Encontrado: C, 39,7; H, 6,1; Cl, 9,7 %

EJEMPLO 2

4,1'-Dicloro-4,1'-didesoxigalactosacarosa (Compuesto 3)

15 (a) 2,3,6-Tri-O-acetil-4-cloro-4-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranosil-3,4-di-O-acetil-6-O-benzoil-1-cloro-1-desoxisacarosa

20 Una solución de 2 g de 2,3,6,3',4'-penta-O-acetil-6'-O-benzoilsacarosa en una mezcla de 10 ml de piridina y 30 ml de cloroformo se trata con 2 ml de cloruro de sulfurilo a  $-75^\circ$ , durante 45 minutos. La mezcla de reacción se vierte en 200 ml de ácido sulfúrico al 10 % enfriado con hielo, con fuerte agitación y después se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava sucesivamente con agua, solución acuosa de hidrógeno-carbonato sódico y agua y se seca sobre sulfato sódico. Se concentra la solución y se extrae con éter.

25 La materia insoluble se separa por filtración y el filtrado se concentra para dar 2,1 g del clorosulfato. Este producto intermedio se trata después con cloruro de litio como en el

30 Ejemplo 1 para dar el intermediario clorado antes citado.

1 (b) 4-Cloro-4-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranosil-1-cloro-1-desoxi-  
5  $\beta$ -D-fructofuranósido

Una solución de 1 g del intermediario anterior procedente de (a) en metanol seco se trata con una cantidad catalítica de metóxido sódico 1M en metanol, a la temperatura ambiente, durante 5 horas. La cromatografía en capa fina (diclorometano-metanol 4:1) muestra un producto. La mezcla de reacción se trata como se ha descrito en el Ejemplo 1 (b) para dar el producto del título en forma de jarabe,  $[\alpha]_D + 49,6^\circ$  (c = 0,7, agua).

Análisis para  $C_{12}H_{20}Cl_2O_9$ :

Calculado : C, 38,0; H, 5,3 ; Cl, 18,7 %

Encontrado: C, 35,7; H, 6,0 ; Cl, 20,4 %

15 Por un método similar se prepara la 1',6'-dicloro-1',-  
6'-didesoxisacarosa (compuesto 4),  $[\alpha]_D + 67^\circ$  (c = 1,0, metanol)

Análisis para  $C_{12}H_{20}Cl_2O_9$ :

Calculado : C, 38,0; H, 5,3; Cl, 18,7 %

Encontrado: C, 37,7; H, 5,2; Cl, 17,1 %

20 Hexaacetato - espuma sólida blanca,  $[\alpha]_D + 51,7^\circ$  (c =  
1,0,  $CHCl_3$ ). Espectrometría de masas m/e: 331 y 283 (2 Cl).  
Caracterizado por deshalogenación reductiva con níquel Raney,  
H<sub>2</sub> y KOH a hexaacetato de 1',6'-disexosacarosa.- jarabe incoloro espeso;  $[\alpha]_D + 25,5^\circ$  (c = 1,0,  $CHCl_3$ ). RMN 100 Hz ( $C_6D_6$ ,  $\pi$ ): H-1, 4,36 d ( $J_{1,2} = 3,5$  Hz), H-2, 4,99 q ( $J_{2,3} = 10,5$  Hz),  
25 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.

EJEMPLO 3

1,6-Dicloro-1,6-didesoxi- $\beta$ -D-fructofuranosil-4,6-dicloro-4,6-  
30 didesoxi- $\alpha$ -D-galactopiranósido (Compuesto 8)

Una solución de 3 g de 6,1',6'-tricloro-6,1',6'-tride-

1 soxisacarosa en 70 ml de piridina se trata con 35 ml de cloro-  
ro de sulfurilo en 100 ml de cloroformo seco a  $-75^{\circ}$ , durante  
3 horas. La solución se agita entre 0 y  $-5^{\circ}$  durante 2 horas  
5 y después a la temperatura ambiente durante 24 horas. Des-  
pués la mezcla de reacción se diluye con 100 ml de diclorome-  
tano y se lava sucesivamente con 250 ml de ácido sulfúrico  
al 10 % enfriado con hielo, agua, solución acuosa de hidró-  
geno-carbonato sódico y agua. La capa orgánica se seca sobre  
10 sulfato sódico y se concentra para dar un jarabe. El residuo  
siruposo se disuelve en 100 ml de metanol y se desclorosulfa-  
ta mediante un exceso de carbonato bórico y una cantidad ca-  
talítica de yoduro sódico. El residuo inorgánico se separa  
por filtración y el filtrado se concentra hasta formar un ja-  
rabe. La cromatografía en capa fina (cloroformo-metanol 4:1)  
15 muestra la 4,6,1',6'-tetracloro-4,6,1',6'-tetradesoxigalac-  
tosacarosa como producto principal. También se observa un  
producto minoritario que se mueve rápidamente, probablemente  
un pentacloro-derivado. Por purificación en una columna de  
gel de sílice, empleando cloroformo-acetona (5:1), se obtiene  
20 el tetracloro-derivado con un rendimiento del 90 %.

Se obtienen resultados exactamente equivalentes repiti-  
tiendo el procedimiento anterior pero partiendo de 1',6'-di-  
cloro-1',6'-didesoxisacarosa o 1'-cloro-1'-desoxisacarosa en  
lugar de la 6,1',6'-tricloro-6,1',6'-tridesoxisacarosa.

25  $[\alpha]_D + 89^{\circ}$  (c = 1,0, metanol). Espectroscopía de ma-  
sas: m/e 199 (2-Cl).

30 Tetraacetato - espuma sólida blanca  $[\alpha]_D + 98,5^{\circ}$   
(c = 1,0,  $\text{CHCl}_3$ ), 100 MHz, RMN ( $\text{CDCl}_3, \tau$ ) - 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.

1 Espectrometría de masas: m/e 283 (2 Cl).

Tetramesilato - cristales de color amarillo muy pálido obtenidos en diclorometano-etanol; p.f. 120-121°;  $[\alpha]_D + 65,5^\circ$  (c = 1,0, CHCl<sub>3</sub>).

5 RMN 100 MHz (CDCl<sub>3</sub>, τ) 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).

Espectrometría de masas: m/e 355 (2 Cl).

10

EJEMPLO 4

4,6,1',6'-Tetraclorosacarosa (Compuesto 9)

15

A una solución de 1 g de 1'-O-monomesitilensulfonato de 4,6,6'-triclora-4,6,6'-tridesoxi-2,3,3',4'-tetra-O-acetilgalactosacarosa en 15 ml de dimetilformamida se añade un exceso de cloruro de litio (2 g) y una cantidad catalítica de yodo (50 mg) y la mezcla se calienta a 140-145° en un baño de aceite durante 18 horas. La cromatografía en capa fina (benceno-acetato de etilo 3:1) indica la presencia de un producto mayoritario que se mueve más rápidamente que el material de partida. Se enfría la mezcla de reacción, se vierte en agua enfriada con hielo y después se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se lava bien, primero con solución de tiosulfato sódico al 5 % y después con agua y se seca. Se evapora el acetato de etilo y el residuo se trata con metanol que contiene una cantidad catalítica de metóxido sódico.

20

25

30

La cromatografía en capa fina (cloroformo/acetona/metanol/agua 57:20:20:3) muestra ahora la presencia de un producto minoritario que se mueve más deprisa y un producto mayoritario que se mueve más despacio - ambos con movi- lidades

1 muy similares y el último correspondiente a la 4,6,1',6'-tetra-  
tradesoxigalactosacarosa (compuesto 8) (cromatografía en ca-  
pa fina mixta). La mezcla se fracciona en una columna de  
5 gel de sílice empleando cloroformo-metanol (10:1) como elu-  
yente. Aunque no se consigue la separación completa debido  
a la similitud de las movilidades de los dos componentes,  
las primeras fracciones contienen 4,6,1',6'-tetracloro-4,6,-  
1',6'-tradesoxisacarosa que se obtiene en forma de sólido  
blanco  $[\alpha]_D + 45^\circ$  (c = 1,0, metanol). La estructura fué con-  
10 firmada por RMN y espectrometría de masas de los siguientes  
derivados:

Tetraacetato - jarabe,  $[\alpha]_D + 30,5^\circ$  (c = 1,0 CHCl<sub>3</sub>).  
RMN (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, τ) - H-1, 4,39 d (J<sub>1,2</sub> = 4,35 Hz), H-2, 5,14 q  
(J<sub>2,3</sub> = 10 Hz), H-3, 4,27 t (J<sub>3,4</sub> = 10 Hz), H-4, 6,1 t  
15 (J<sub>4,5</sub> = 10 Hz), H-3', 4,20 d (J<sub>3',4'</sub> = 9,6 Hz), H-4', 4,62  
t (J<sub>4',5'</sub> = 6,0 Hz).

Tetramesilato - compuesto cristalino blanco, p.f.  
187° (diclorometano-metanol),  $[\alpha]_D + 29,9^\circ$  (c = 1,0, acetona).

#### EJEMPLO 5

20 Tabletas edulcorantes para brebajes, etc

Cada tableta contiene:

|               |      |
|---------------|------|
| Compuesto 3   | 8 mg |
| o Compuesto 5 | 2 mg |

25 junto con una base dispersable para tabletas (alrededor de  
60 mg) que contiene sacarosa, goma arábiga y estearato mag-  
nésico y es equivalente en dulzura a unos 4,5 g de sacarosa.

#### EJEMPLO 6

##### Edulcorante con relleno

30 Se prepara un edulcorante con relleno, que tiene la  
misma dulzura que un volumen equivalente de sacarosa (azúcar

1 granulado), mezclando los siguientes ingredientes y secando por atomización hasta una densidad aparente de 0,2 g/cc;

|   |  |         |
|---|--|---------|
|   | Solución de maltodextrina conteniendo en peso seco | 222,2 g |
| 5 | Compuesto 3  | 1,7 g   |
|   | (o Compuesto 5                                     | 0,5 g). |

La composición resultante tiene un poder edulcorante equivalente aproximadamente a 2 kg de azúcar.

EJEMPLO 7

10 Bebida de cola baja en calorías, conteniendo azúcar

Ingredientes para preparar 100 ml de un jarabe para embotellar:

|    |                               |             |
|----|-------------------------------|-------------|
|    | Compuesto 3                   | 80 mg       |
|    | (o Compuesto 5                | 20 mg)      |
| 15 | Azúcar                        | 60 g        |
|    | Acido benzoico                | 35 mg       |
|    | Acido fosfórico (concentrado) | 1 ml        |
|    | Sabor de cola                 | 1,1 ml      |
|    | Color                         | a voluntad. |

20 Completar hasta 100 ml con agua mineral.

Este jarabe puede ser agregado después en dosis de 25 ml a partes alícuotas carbonatadas de 225 ml de agua mineral fría.

EJEMPLO 8

25 Limonada carbonatada baja en calorías (sin azúcar)

Ingredientes para preparar 100 ml de jarabe:

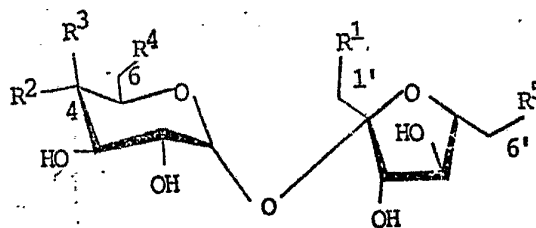
|    |                           |        |
|----|---------------------------|--------|
|    | Compuesto 3               | 100 mg |
|    | (o Compuesto 5            | 19 mg) |
|    | Acido benzoico            | 35 mg  |
| 30 | Acido cítrico (base seca) | 1,67 g |



1 En resumen la Patente de Invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de una nueva  
composición edulcorante, caracterizado por hacer reaccionar  
un derivado de sucrosa que tiene grupos hidroxilo libres en  
los centros que han de ser clorados, y que tiene grupos de  
bloqueo, es decir, grupos éster, en otras posiciones, con  
un agente clorante, es decir, cloruro de sulfúrico, para  
10 obtener una clorosucrosa de fórmula general (I)



15 donde

$R^1$  representa un grupo hidroxilo o un átomo de cloro;  
 $R^2$  y  $R^3$  representan respectivamente un grupo hidroxilo  
y un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro y un  
20 átomo de hidrógeno o un átomo de hidrógeno y un  
átomo de cloro, encontrándose la posición 4 en  
la configuración D

$R^4$  representa un grupo hidroxilo o, si por lo menos dos  
de los grupos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^5$  representan átomos  
25 de cloro,  $R^4$  representa un grupo hidroxilo o un átomo  
de cloro y

$R^5$  representa un grupo hidroxilo o un átomo de cloro;  
con la condición de que por lo menos uno de los  
grupos  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  representa un átomo de cloro  
30 y, si se desea, invertir la configuración de cloro en la

1 posición 4 y distribuir uniformemente el conjunto a través  
de un vehículo a un pH de 3,8 a una temperatura inferior  
a 115°C, preferiblemente a una concentración de 0,2 a  
5 12,0 % en peso.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  
R<sup>1</sup> representa un átomo de cloro.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) es 1'-cloro-1'-desoxi-sacarosa, 4-cloro-4-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranosil- $\beta$ -D-fructofuranósido, 4-cloro-4-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranosil-1-cloro-1-desoxi- $\beta$ -D-fructofuranósido, 1',6'-dicloro-1',6'-didesoxisacarosa, 4-cloro-4-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranosil-1,6-dicloro-1,6-didesoxi- $\alpha$ -D-fructofuranósido, 4,6-dicloro-4,6-didesoxi- $\alpha$ -D-galactopiranosil-6-cloro-6-desoxi- $\beta$ -D-fructofuranósido, 6,1',6'-tricloro-6,1',6'-tridesoxisacarosa, 4,6-dicloro-4,6-didesoxi- $\alpha$ -D-galactopiranosil-1,6-dicloro-1,6-didesoxi- $\beta$ -D-fructofuranósido o 4,6,1',6'-tetracloro-4,6,1',6'-tetradesoxisacarosa.

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVA COMPOSICION EDULCORANTE.

25

30



1                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de veinte páginas  
mecanografiadas.

5                    Madrid 8 de enero de 1977  
                      BERNARDO UNGRIA  
                      p.p.



10

15

20

25

~~30~~