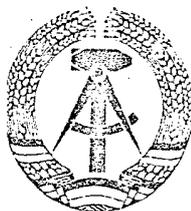


(19) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

# PATENTSCHRIFT



## Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461 (11)

# 1565 31

Int.Cl.<sup>3</sup> 3(51) C 07 D257/04

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2277 88  
(31) 123859

(22) 20.02.81  
(32) 22.02.80

(44) 01.09.82  
(33) US

(71) siehe (73)  
(72) GARBRECHT, WILLIAM L.;US;  
(73) ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, US  
(74) PATENTANWALTSBUERO BERLIN, 1130 BERLIN, FRANKFURTER ALLEE 286

## (54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 5-(DIHYDROXYPHENOXY)-1H-TETRAZOLEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-(Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazolen, z. B. von 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol, die als Süßstoff einsetzbar sind. Erfindungsgemäß wird ein geeignetes 5-(Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol mit einem Demethylierungsmittel umgesetzt. Zur Herstellung von beispielsweise 5-(3,5-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol wird ein Gemisch aus 5-(3,5-Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol, Aluminiumchlorid und Benzol erhitzt und anschließend mit einem Wasser-Methanol-Gemisch versetzt.

1

5

10 Aktenzeichen:

AP C 07 D/227 788/1

Anmelder:

Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, V.St.A.

15

Vertreter:

Patentanwaltbüro Berlin

Titel der Erfindung:

20

Verfahren zur Herstellung von 5-(Dihydroxy-  
phenoxy)-1H-tetrazolen

Anwendungsgebiet der Erfindung:

25

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-(Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazolen, und diese Verbindungen eignen sich als Süßstoffe.

30

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

35

Es gibt bereits zahlreiche Substanzen, die Süßstoffe ohne Nährwirkung darstellen. Diese Substanzen vermitteln dem Benutzer einen Eindruck von Süße, verfügen jedoch über keine Kalorienwirkung. Substanzen dieser Art sind für manche Personen notwendig, um die Einnahme an natürlichem Zucker zu begrenzen und dadurch verschiedene Gesundheitszustände, wie Diabetes und Fettsucht, zu steuern. Manche dieser Substanzen

oder Süßstoffe weisen in den Konzentrationen, die zur Erzielung einer entsprechenden Süßwirkung erforderlich sind, jedoch ernsthafte Nachteile auf, beispielsweise einen bitteren Nachgeschmack oder toxische Nebenwirkungen. Derzeit werden daher nur zwei Süßstoffarten ohne Nährwirkung in größerem Umfang verwendet, nämlich saccharinartige Verbindungen und cyclamatartige Verbindungen.

Andere Süßstoffe werden beispielsweise beschrieben in US-PS 3 087 821, US-PS 3 294 551, US-PS 3 515 727, US-PS 3 597 234 und US-PS 3 899 592. Aus US-PS 3 087 821 ist die Verwendung von Dihydrochalconen als Süßstoffe bekannt. Es ist auch aus US-PS 3 291 551 bereits bekannt, daß sich 5-Carbocycloaminotetrazole und ihre Salze als Süßstoffe eignen. In US-PS 3 515 727 und US-PS 3 597 234 werden als Süßstoffe geeignete Monohydroxyphenoxytetrazole und ihre Salze beschrieben. Aus US-PS 3 899 592 ist bekannt, daß sich die dextroenantiomorphen Formen bestimmter 6-substituierter Tryptophane als Süßstoffe verwenden lassen.

Es ist ferner bekannt, daß sogar kleine Änderungen der chemischen Struktur häufig die Süßwirkung aufheben, so daß die bekannten Süßstoffe dem Fachmann keinerlei Vorhersage über die chemischen Strukturen anderer Süßstoffe ermöglichen.

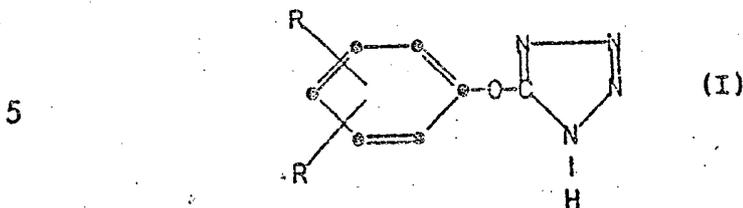
#### Aufgabe der Erfindung:

Die bekannten Süßstoffe haben somit die verschiedensten Mängel, und Aufgabe der Erfindung ist daher die Bereitstellung eines neuen Süßstoffs, der diese Nachteile der bekannten Substanzen weitgehend oder überhaupt nicht kennt.

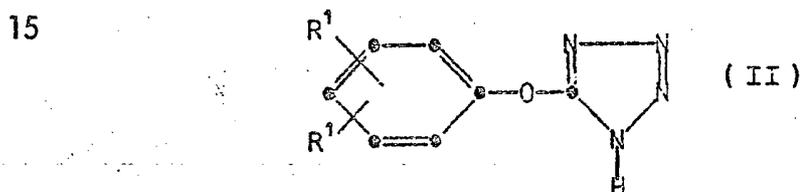
#### Darlegung des Wesens der Erfindung:

Die obige Aufgabe wird nun erfindungsgemäß gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von 5-(Dihydroxyphenoxy)-1H-tetra-

1 zolen der allgemeinen Formel I



worin R jeweils Hydroxy bedeutet, von isomeren Gemischen  
10 sowie von nichttoxischen, physiologisch unbedenklichen Salzen hiervon, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein entsprechendes 5-(Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol der allgemeinen Formel II



20 worin R<sup>1</sup> jeweils Methoxy bedeutet, mit einem Demethylierungsmittel umgesetzt

Die hierdurch erhältlichen 5-(Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazole und/oder ihre Salze stellen Süßstoffe dar, und sie können  
25 auch in Kombination mit Aromen, medizinischen Substanzen oder sonstigen Süßstoffen verwendet werden. Sie lassen sich ferner auch zusammen mit Nährstoffen oder Substanzen ohne Nährwirkung verabreichen, um solchen Substanzen einen süßen Geschmack zu verleihen. Derartige Süßstoffe  
30 können in Form von Tabletten, Kapseln, Flüssigkeiten oder Pulvern vorliegen.

Die 5-(Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazole der obigen allgemeinen Formel I umfassen folgende Verbindungen:

35

- 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol,
- 5-(2,4-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol,
- 5-(2,5-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol

1 5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol,  
5-(3,4-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und  
5-(3,5-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol.

5 Die bevorzugte Verbindung ist 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol.

Das erfindungsgemäße Demethylierungsverfahren läßt sich in verschiedener Weise durchführen.

10

Bei einer hierzu geeigneten Methode wird Pyridinhydrochlorid als Demethylierungsmittel verwendet. Zu diesem Zweck erhitzt man ein Gemisch aus dem jeweiligen 5-(Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol der allgemeinen Formel II und  
15 Pyridinhydrochlorid auf etwa 200°C. Bei einer zweiten Methode wird Bortribromid als Demethylierungsmittel verwendet und beispielsweise in Methylenchlorid gearbeitet. Nach entsprechender Aufarbeitung kann man das erhaltene 5-(Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol der allgemeinen Formel I beispielsweise  
20 durch Umkristallisieren aus wässriger Lösung reinigen. Bei einer dritten Methode zur Demethylierung wird 30- bis 48-%ige Bromwasserstoffsäure in Essigsäure verwendet und bei Rückflußtemperatur gearbeitet. Bei einer Abwandlung dieser  
25 Methode wird die Umsetzung unter Verwendung eines Phasenübertragungskatalysators bei etwa 115°C über eine Zeitdauer von etwa 5 Stunden durchgeführt. Bei einer vierten Demethylierungsmethode wird Iod und Natriumborhydrid in Methylenchlorid verwendet und die Umsetzung etwa bei Raumtemperatur  
30 über eine Zeitdauer von etwa 24 Stunden durchgeführt. Das dabei erhaltene Produkt wird dann mit Wasser hydrolysiert und anschließend mit Ethylacetat extrahiert.

Eine wiederum andere Möglichkeit zur Demethylierung von  
35 5-(Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazolen der allgemeinen Formel II besteht in einer Umsetzung mit Lithiumiodid unter Verwendung von Collidin als Lösungsmittel über eine Zeitdauer von etwa 18 Stunden, worauf man das erhaltene Produkt mit Wasser hydrolysiert, mit Chlorwasserstoffsäure ansäuert, mit Ethyl

acetat extrahiert und schließlich das Ganze zur Trockne eindampft. Wiederum eine andere Methode zur Demethylierung besteht darin, daß man ein Gemisch aus Natriumcyanid und Dimethylsulfoxid etwa 5 Stunden auf etwa 170 bis 180°C erhitzt, das Reaktionsgemisch dann mit Wasser verdünnt, mit Chlorwasserstoffsäure ansäuert und mit Ethylacetat extrahiert, worauf das Ganze schließlich zur Trockne eingedampft wird. Für Demethylierungsreaktionen eignen sich auch verschiedene Silylreaktionen. Eine solche Reaktion besteht beispielsweise in einer etwa 20 bis 23 Stunden langen Umsetzung unter Verwendung von Hexamethyldisilan und Iod in Chloroform, einer nachfolgenden Hydrolyse mit Wasser, anschließenden Extraktion der wässrigen Schicht mit Ethylacetat und abschließenden Eindampfung des Extrakts zur Trockne. Bei anderen derartigen Umsetzungen wird mit Silyliodid oder einem Silan in Gegenwart von Iod gearbeitet. Im einzelnen wird hierzu beispielsweise hingewiesen auf J. Chem. Soc. Chem. Comm., Seite 874 (1978), J. Org. Chem. 42, Seite 3761 (1977) und Synthesis, Seite 417 (1977).

Außer den oben erwähnten Methoden sind auch noch folgende weitere Demethylierungsreaktionen geeignet. Eine Umsetzung unter Verwendung von etwa 1 bis 4 Mol Methionin und Methansulfonsäure als Lösungsmittel bei einer Temperatur von etwa Raumtemperatur bis etwa 75°C über eine Zeitdauer von etwa 24 bis 72 Stunden unter anschließender Verdünnung mit Wasser, Extraktion mit Ethylacetat und Eindampfung zur Trockne. Eine Umsetzung unter Verwendung von Methylenchlorid bei etwa -60°C und unter Zugabe von Bortribromid. Das Reaktionsgemisch wird dann über eine Zeitdauer von etwa 24 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt, dann mit einem Gemisch aus 30 % Methanol und Wasser hydrolysiert und schließlich etwa 2 Stunden bei etwa 36°C auf Rückflußtemperatur erwärmt. Sodann verdampft man die organischen Lösungsmittel, extrahiert mit Ethylacetat und dampft schließlich zur Trockne ein.

Die bevorzugte Demethylierungsmethode besteht in der Verwen-

dung von wasserfreiem Aluminiumchlorid in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Benzol, Chlorbenzol, Toluol oder Methylenchlorid. Benzol ist dabei das Lösungsmittel der Wahl. Optimal reine 5-(Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazole der allgemeinen Formel I erhält man dann, wenn man die Umsetzung zwischen etwa Raumtemperatur und Rückflußtemperatur, vorzugsweise bei etwa 60°C, unter Verwendung von 2 bis 5 Mol wasserfreiem Aluminiumchlorid, vorzugsweise 3 bis 4 Mol wasserfreiem Aluminiumchlorid, durchführt. Die Umsetzungszeit ist nicht kritisch und reicht gewöhnlich bis zur praktischen Beendigung der Reaktion, was normalerweise etwa 1 bis 24 Stunden dauert. Sodann wird das Reaktionsgemisch hydrolysiert und zwar zweckmäßigerweise mit einer Lösung von Alkohol in Wasser, vorzugsweise mit einer Lösung von 30 % Methanol in Wasser. Aus dieser Lösung wird das Produkt dann mit einem Lösungsmittel, wie Ethylacetat oder Ether, extrahiert, worauf man das Lösungsmittel verdampft. Abschließend wird das erhaltene Produkt aus Wasser, Nitroethan oder einem sonstigen geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

In Chemistry Letters, Seite 97 (1979) wird eine Abwandlung einer Umsetzung mit Aluminiumchlorid beschrieben. Hiernach wird das jeweilige 5-(Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol der allgemeinen Formel II mit etwa 2 bis 5 Mol Aluminiumchlorid in einem Lösungsmittelgemisch aus 5 bis 10 % Ethanthiol in Dichlormethan umgesetzt. Die Reaktionstemperatur reicht von etwa 0°C bis Rückflußtemperatur, wobei Umsetzungszeiten von etwa 0,5 bis 6 Stunden angewandt werden. Das dabei erhaltene Produkt wird genauso aufgearbeitet wie dies oben für das andere Verfahren unter Verwendung von Aluminiumchlorid beschrieben worden ist.

Die bei allen oben angeführten Demethylierungsreaktionen als Ausgangsmaterialien benötigten 5-(Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazole der allgemeinen Formel II werden aus den im Handel erhältlichen entsprechenden Dimethoxyphenolen hergestellt. Zu diesem Zweck versetzt man eine Lösung aus dem jeweiligen

Phenol und aus Cyanogenbromid in einem entsprechenden organischen Lösungsmittel, wie Ether oder Ethylacetat, mit Triethylamin und gibt hierzu dann eine wässrige Lösung von Natriumazid. Die wässrige Schicht, die das als Produkt gewünschte Tetrazol in Form des Natriumsalzes enthält, wird vom Reaktionsgemisch abgetrennt, angesäuert und mit einem geeigneten Lösungsmittel extrahiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird das als Produkt erhaltene jeweilige 5-(Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol der allgemeinen Formel II entsprechend umkristallisiert.

Die folgenden mit Buchstaben gekennzeichneten Beispiele zeigen die Herstellung der als Ausgangsmaterialien benötigten 5-(Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazole der allgemeinen Formel II, während die mit Zahlen gekennzeichneten Beispiele die Herstellung der 5-(Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazole der allgemeinen Formel I erläutern.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie identifiziert worden. Hierzu wird eine Säule mit den Abmessungen 25 cm x 4 mm verwendet, die mit Siliciumdioxid gefüllt ist, das an aliphatische Ketten mit 18 Kohlenstoffatomen gebunden ist (Water's Bondapak C/18), wobei die Detektion der jeweiligen Verbindungen durch Ultraviolettbestrahlung bei 254 nm durchgeführt wird. Die in diesen Beispielen angegebenen Werte für das scheinbare Molekulargewicht sind durch Titration unter Anwendung üblicher Techniken ermittelt worden.

Ausführungsbeispiele:

Ausgangsmaterialien

Beispiel A

5-(2,3-Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol

Ein Gemisch aus 50 g 2,3-Dimethoxyphenol, 35 g Cyanogenbromid und 300 ml Ether wird bei einer Temperatur von 10 bis 15°C unter Rühren über eine Zeitdauer von 30 Minuten tropfenweise mit 47 ml Triethylamin versetzt. Sodann gibt man rasch eine Lösung von 25 g Natriumazid in 100 ml Wasser zu und erhitzt das Gemisch unter Rühren 1 Stunde auf Rückflußtemperatur.

Die wässrige Schicht wird abgetrennt und mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Das sich hierbei aus der wässrigen Schicht abscheidende schwere Öl wird mit Ether extrahiert. Sodann wird der Ether verdampft und Chlorbenzol zugesetzt, wodurch das gewünschte 5-(2,3-Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol auskristallisiert. Dieses Produkt schmilzt bei etwa 94 bis 95°C und fällt in einer Ausbeute von 17,3 g oder 23 % an. Eine entsprechende Titration mit einer Base in 66-%igem Dimethylformamid ergibt einen  $pK_a$ -Wert von 4,58 und ein scheinbares Molekulargewicht von 221 (Theorie 222).

Elementaranalyse für  $C_9H_{10}O_3N_4$ :

berechnet: C 48,65, H 4,54, N 25,2

gefunden: C 48,63, H 4,31, N 25,1

Beispiel B

5-(2,6-Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol

Das in Beispiel A beschriebene Verfahren wird unter Verwendung von 2,6-Dimethoxyphenol als Ausgangsmaterial wiederholt, wodurch man zu 5-(2,6-Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol

gelangt. Diese Verbindung schmilzt bei etwa 180 bis 182°C und fällt in einer Menge von 62 g (87-%ige Ausbeute) an. Durch Titration ergibt sich für diese Verbindung ein scheinbares Molekulargewicht von 226 (Theorie 222).

Unter Anwendung des oben beschriebenen Verfahrens werden auch noch weitere 5-(Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazole hergestellt, und Beispiele für solche Verbindungen sind 5-(2,4- und 2,5-Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol sowie 5-(3,4- und 3,5-Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol.

#### Endprodukte

Bestimmte Isomere der 5-(Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazole der allgemeinen Formel I fallen in Form eines Gemisches mit anderen Isomeren an. Infolge der ortho-Hydroxygruppe kommt es zu einer Isomerisierung zwischen 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und 5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol sowie zwischen 5-(2,4-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und 5-(2,5-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol. Das Gemisch aus den 2,3- und 2,6-Isomeren läßt sich nach dem Verfahren des folgenden Beispiels 1 herstellen. Das Gemisch der 2,3- und 2,6-Isomeren erhält man unabhängig davon, ob man als Ausgangsmaterial ein 5-(2,3-Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol oder ein 5-(2,6-Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol verwendet. Die Isomeren lassen sich in einem protischen Lösungsmittel ineinander umwandeln, und ein solches Lösungsmittel benötigt man zum Aufbrechen des Aluminiumchlorid-Komplexes und zum Isolieren des Produkts. Hierzu bevorzugte protische Lösungsmittel sind Wasser und niedere Alkohole. In einer entsprechenden Lösung beträgt das Verhältnis von 2,3-Isomer zu 2,6-Isomer etwa 40 bis 60 zu etwa 60 bis 40. Werden die Isomeren aus einer wässrigen Lösung kristallisiert, dann beträgt das Verhältnis von 2,3-Isomer zu 2,6-Isomer etwa 75 zu 25, da das 2,3-Isomer weniger löslich ist als das 2,6-Isomer und daher zuerst auskristallisiert.

Ein trockenes Gleichgewichtsgemisch aus den beiden Isomeren läßt sich auch herstellen, indem man eine Lösung aus einem Gemisch der beiden Isomeren sprühtrocknet oder unter Vakuum eindampft, nachdem man diese Lösung mehrere Stunden erwärmt hat.

Beispiel 1

5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und  
5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol

Ein Gemisch aus 22 g 5-(2,3-Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol oder 5-(2,6-Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol, 40 g wasserfreiem Aluminiumchlorid und 300 ml Benzol wird 2 Stunden unter kräftigem Rühren auf 60°C erwärmt. Sodann wird das Reaktionsgemisch durch vorsichtige Zugabe von 200 ml wässrigem Methanol (30 % Methanol) zersetzt, um hierdurch das gewünschte Produkt aus seinem Komplex mit Aluminiumchlorid freizusetzen.

Anschließend wird das Produkt mit Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetatextrakt wird eingedampft und der Rückstand in 15 ml heißem Wasser gelöst. Sodann wird das Ganze mit Aktivkohle entfärbt, filtriert und abgekühlt. Auf diese Weise gelangt man zu farblosen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von etwa 195 bis 200°C in einer Menge von 9,5 g (Ausbeute 49 %). Durch NMR-Analyse, NMR-Analyse unter Verwendung von Kohlenstoff 13, Elementaranalyse, Titration und Hochdruckflüssigkeitschromatographie ergibt sich, daß das erhaltene Produkt ein Gemisch aus 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und 5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol ist. Eine Titration mit Base in 66-%igem Dimethylformamid ergibt einen  $pK_a$ -Wert von 5,04 und 11,87 sowie ein scheinbares Molekulargewicht von 200 (Theorie 194).

Elementaranalyse für  $C_7H_6O_3N_4$ :

berechnet: N 28,9

gefunden: N 28,44

Beispiel 2

5-(3,5-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol

Ein Gemisch aus 38,3 g 5-(3,5-Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol, 68 g wasserfreiem Aluminiumchlorid und 400 ml Benzol wird etwa 1,5 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Sodann versetzt man das Aluminiumchloridgemisch langsam mit einem Gemisch aus 150 ml Wasser und 30 ml Methanol. Anschließend läßt man die Lösung unter Rühren abkühlen. Die wässrige Schicht wird abgetrennt und mit Ethylacetat extrahiert. Das Ethylacetat wird verdampft und das erhaltene Produkt aus Wasser umkristallisiert. Auf diese Weise gelangt man zu 28,2 g 5-(3,5-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol, das bei 191 bis 193°C schmilzt.

Elementaranalyse für  $C_7H_6O_3N_4 \cdot 2H_2O$ :

berechnet: N 24,3

gefunden: N 24,25

Beispiel 3

5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und

5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol

Man bildet ein Reaktionsgemisch aus 21,1 g Lithiumiodid und 100 ml Collidin und versetzt dieses Gemisch dann unter Stickstoff mit 10 g 5-(2,6-Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol. Das Gemisch wird etwa 18 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt und anschließend abgekühlt. Sodann gibt man 400 ml Wasser zu und säuert das Ganze mittels konzentrierter Chlor-

wasserstoffsäure an. Anschließend wird das Reaktionsgemisch dreimal mit Ethylacetat extrahiert, getrocknet, entfärbt, filtriert und eingedampft, wodurch man zu 4,5 g eines gelben Sirups gelangt. Eine entsprechende dünnschichtchromatographische Analyse des Produkts ergibt, daß es sich hierbei um ein Gemisch aus 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und 5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol handelt. Es ist auch etwas Monomethylprodukt vorhanden.

Beispiel 4

5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und  
5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol

Ein Gemisch aus 10 g 5-(2,6-Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol und 11,0 g Natriumcyanid in 100 ml Dimethylsulfoxid wird etwa 5 Stunden auf etwa 170 bis 180°C erhitzt. Sodann wird das Reaktionsgemisch auf etwa Raumtemperatur abgekühlt und etwa 16 Stunden stengelassen. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit etwa 4 Volumina Wasser verdünnt, mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert, mit Ethylacetat extrahiert, getrocknet und konzentriert, wodurch man zu 19,6 g eines Sirups gelangt. Durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie ergibt sich, daß es sich bei diesem Produkt um 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und 5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol handelt. Ferner ist auch eine gewisse Menge an Monomethylprodukt vorhanden.

Beispiel 5

5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und  
5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol

250 ml Chloroform werden etwa 16 Stunden getrocknet. Durch entsprechende Vorsichtsmaßnahmen wird dafür gesorgt, daß die Umsetzung unter praktisch wasserfreien Bedingungen abläuft. Ein Gemisch aus 6,6 g Hexamethyldisilan, 22,9 g I<sub>2</sub>

und 250 ml Chloroform wird dann in einer Menge mit 10 g 5-(2,6-Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird etwa 22 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Sodann wird das Reaktionsgemisch mit etwa 200 ml Wasser hydrolysiert, worauf man es zuerst mit Chloroform und anschließend mit Wasser extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, zweimal mit Ethylacetat extrahiert, einmal mit Wasser extrahiert, getrocknet und eingeengt, wodurch man zu 12 g eines dunklen sirupartigen Feststoffs gelangt. Durch hochdruckflüssigkeitschromatographische Analyse ergibt sich, daß es sich hierbei um ein Gemisch aus 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und 5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol handelt.

#### Beispiel 6

5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und  
5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol

Ein Gemisch aus 2,2 g 5-(2,3-Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol, 5,9 g Methionin und 13 ml Methansulfonsäure wird etwa 52 Stunden auf etwa 75°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit etwa 4 Volumina Wasser verdünnt, zweimal mit Ethylacetat extrahiert, getrocknet und dann eingedampft, wodurch man zu 1,86 g eines weißlichen Feststoffs gelangt. Durch hochdruckflüssigkeitschromatographische Analyse ergibt sich, daß es sich hierbei um ein Gemisch aus 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und 5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol handelt.

#### Beispiel 7

5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und  
5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol

Diese Umsetzung wird unter praktisch wasserfreien Bedingungen durchgeführt. Die hierzu benötigten Reagenzien, wie Methylendichlorid, werden daher zuvor jeweils getrocknet. 350 ml Methylendichlorid werden in einem Trockeneis-Aceton-Bad auf

etwa  $-60^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und mit 25,0 g Bortribromid versetzt. Anschließend versetzt man das erhaltene Reaktionsgemisch unter Rühren mit 11,0 g 5-(2,6-Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol. Nach weiterem etwa 1,5 Stunden langem Rühren wird das Ganze mit 200 ml eines Gemisches aus 30 % Methanol und Wasser hydrolysiert. Sodann wird das Reaktionsgemisch etwa 2 Stunden bei etwa  $36^{\circ}\text{C}$  unter Rückflußtemperatur erwärmt. Das nach anschließender Abdestillation der organischen Lösungsmittel erhaltene wässrige Gemisch wird mit Ethylacetat extrahiert, getrocknet und eingedampft, wodurch man 12 g eines weißen Feststoffes erhält. Durch dünnschichtchromatographische Analyse ergibt sich, daß es sich hierbei um ein Gemisch aus 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und 5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol handelt.

Die Salze der 5-(Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazole der allgemeinen Formel I stellen ebenfalls wirksame Süßstoffe dar. Infolge der Azidität dieser Verbindungen können zur Bildung solcher Salze sowohl anorganische als auch organische Basen mit ausreichender Basizität verwendet werden. Die anorganischen Kationen der Wahl sind Natrium, Calcium und Ammonium, während sich als organische Basen beispielsweise Amine und Alkaloide eignen. Unter Salzen werden daher vorliegend anorganische und organische Kationen in Kombination mit dem jeweiligen 5-(Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol aus der allgemeinen Formel I verstanden.

Besonders bevorzugt sind wasserlösliche Salze, und zwar vor allem Salze, die Natrium, Calcium oder Ammonium enthalten, da eine Wasserlöslichkeit bei den typischen Anwendungsformen eines Süßstoffs besonders erwünscht ist. Zur Herstellung entsprechender Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I setzt man das jeweilige 5-(Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol mit der jeweils gewünschten Base in einem geeigneten Lösungsmittel um.

Die Herstellung von Salzen wird durch folgende Beispiele erläutert.

Beispiel 8

Gemisch aus 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol-Natriumsalz und 5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol-Natriumsalz

Eine Lösung von 9,7 g eines Gemisches aus 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und 5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol sowie 4,2 g Natriumbicarbonat in 100 ml Wasser wird unter Vakuum eingeengt. Der zurückbleibende Feststoff wird durch Elementaranalyse und Hochdruckflüssigkeitschromatographie als Gemisch der Natriumsalze der isomeren Tetrazole identifiziert. Der Feststoff wiegt 10,8 g und schmilzt bei über 300°C unter Zersetzung.

Elementaranalyse für  $\text{NaC}_7\text{H}_5\text{O}_3\text{N}_4$ :

berechnet: N 25,9

gefunden: N 25,5

Beispiel 9

5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol-Natriumsalz

Ein Gemisch aus 9,7 g 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und 5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol, 4,2 g Natriumbicarbonat und 100 ml Ethanol wird bis zum Aufhören der Kohlendioxidentwicklung und zur Bildung einer Lösung auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das sich nach Abkühlen aus der Lösung ausscheidende kristalline Material wird abgetrennt und getrocknet. Dieses Material wiegt 3,8 g und schmilzt bei über 250°C unter Zersetzung. Aufgrund einer hochdruckflüssigkeitschromatographischen Analyse handelt es sich hierbei um das Natriumsalz von 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol. Eine entsprechende Titration mit einer Base in 66-%igem Dimethyl-

formamid ergibt  $pK_a$ -Werte von 4,77 und 11,71 sowie ein scheinbares Molekulargewicht von 219 (Theorie 216).

#### Beispiel 10

##### 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol-Calciumsalz

Ein Gemisch aus 9,7 g 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und 5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol, 2,5 g Calciumcarbonat, 100 ml Ethanol und 25 ml Wasser wird bis zum Aufhören der Kohlendioxidentwicklung und zur Bildung einer Lösung auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die erhaltene Lösung wird filtriert und dann abgekühlt. Auf diese Weise gelangt man zu 5,5 g eines kristallinen Produkts. Durch hochdruckflüssigkeitschromatographische Analyse ergibt sich, daß es sich hierbei um das Calciumsalz von 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol handelt, welches bei über 300°C schmilzt.

Die Ausbeute der bevorzugten Verbindung, nämlich von 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol, läßt sich maximal gestalten, indem man aus einem Gemisch von 2,3- und 2,6-Isomeren ein Salz bildet. Die Natrium- und Calciumsalze dieses 2,3-Isomers kristallisieren selektiv. Durch anschließendes rasches Ansäuern und Aufarbeiten des erhaltenen Salzes erhält man dann nahezu 100-%iges 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol. Das folgende Beispiel zeigt die Umwandlung des Salzes in das 2,3-Isomer.

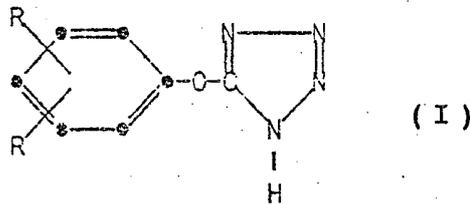
#### Beispiel 11

##### 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol

Ein Gemisch aus 2,0 g 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol-Calciumsalz und 4,0 ml Wasser wird mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Der hierdurch entstandene kristalline Feststoff wiegt 1,3 g und schmilzt bei etwa 198 bis 200°C unter Zersetzung. Durch NMR-Analyse

mittels Kohlenstoff 13 und durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie ergibt sich, daß dieser Feststoff 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol ist.

Zur Erfindung gehört auch ein Verfahren zum Süßen einer für eine orale Verabreichung geeigneten Substanz, das darin besteht, daß man eine solche Substanz mit einer wirksamen Menge eines Süßstoffes der allgemeinen Formel I



worin R jeweils Hydroxy bedeutet, versetzt. Weiter gehört zur Erfindung auch eine Methode zur praktisch gleichzeitigen Verabreichung einer oral unbedenklichen Substanz und einer wirksamen Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I an einen Warmblüter, um hierdurch für einen süßen Geschmack zu sorgen. Ferner ist die Erfindung auch auf eine Zusammensetzung aus einer bevorzugten oral unbedenklichen Substanz, einem Aroma und einer wirksamen Menge eines Süßstoffes der allgemeinen Formel I gerichtet.

Die Art der zur oralen Verabreichung geeigneten und unbedenklichen Substanz ist nicht kritisch. Im allgemeinen werden hierunter alle Substanzen verstanden, die teilweise oder insgesamt in den Mund genommen werden und keine direkte wesentliche Toxizität aufweisen. Hierbei kann es sich um Substanzen handeln, die über eine gewisse Zeitdauer im oder am Mund bleiben und dann entfernt werden, wie Kaugummi, Zahnpasta, Lippenkosmetika, Mundwasser, Mundspray, Substanzen zum Spülen von Zähnen, Substanzen zur Zahnbehandlung, Kautabak oder sonstige Tabakprodukte. Spielzeuge für Haustiere, wie Hundeknochen aus Kautschuk, und sonstige mecha-

nische Vorrichtungen, die temporär im Mund gehalten werden, sind ebenfalls oral unbedenkliche Substanzen im erfindungsgemäßen Sinn. Ferner gehören hierzu auch Leime und Klebstoffe, wie sie beispielsweise auf Briefmarken oder Briefumschlägen vorhanden sind. Wahlweise können solche oral unbedenkliche Substanzen auch Substanzen sein, die nicht nur in den Mund genommen, sondern auch mit oder ohne Kauen geschluckt werden.

Bei den erfindungsgemäß geeigneten oral unbedenklichen Substanzen kann es sich demnach um Substanzen verschiedenster Art unter Einschluß entsprechender mechanischer Strukturen handeln. Eine bevorzugte oral unbedenkliche Substanz ist jedoch ein Aromastoff. Ein solcher Aromastoff kann entweder direkt Teil eines Nahrungsmittels sein oder einer bestimmten Substanz speziell zugesetzt werden, wie dies beispielsweise beim Aromastoff für Kaugummi der Fall ist. Diese zweifache Bedeutung von Aromastoff entweder im Zusammenhang mit einem Nahrungsmittel oder einer einem Nahrungsmittel zugesetzten Substanz entspricht der üblichen Terminologie, und hierzu wird beispielsweise auf Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 2. Aufl., Interscience Publishers, Division of John Wiley & Sons, Inc., New York, 1966, Band 9, Seite 347 ff. hingewiesen.

Es gibt natürlich zahlreiche oral unbedenkliche Substanzen, bei denen der einzige oder hauptsächliche Bestandteil außer inerten Substanzen, wie Wasser, Verdickungsmitteln und dgl. ein Aromastoff ist, wie dies beispielsweise für Kaffee und Tee gilt. Kaffee, Tee, Fruchtsäfte oder ähnliche Flüssigkeiten ohne Nährwirkung, bei denen es sich im wesentlichen um Aromastoffe handelt, können demnach erfindungsgemäß unter Verwendung eines Süßstoffes aus der allgemeinen Formel I gesüßt werden. Ferner gibt es auch Feststoffe ohne Nährwirkung oder halb feste Zusammensetzungen, wie Salatsaucen, deren hauptsächlich oder wesentlicher Bestandteil ein Aromastoff ist. Solche Zusammensetzungen können ebenfalls unter Verwendung des vorliegenden Süßstoffes gesüßt werden.

Der Süßstoff aus der allgemeinen Formel I kann ferner auch kohlenensäurehaltigen Getränken zugesetzt werden, die außer kohlenensäurehaltigem Wasser als wesentlichen oder einzigen Bestandteil einen Aromastoff enthalten. Unter einem Aromastoff wird daher allgemein eine Substanz verstanden, die in Flüssigkeiten in einer Konzentration von 250 ppm oder weniger einen wahrnehmbaren und erwünschten Geschmack ergibt, wobei in anderen speziellen Anwendungsformen, wie beispielsweise bei Kaugummi und hocharomahaltigen Backwaren höhere Konzentrationen an Aromastoff vorhanden sein können.

Zu Beispielen für Aromastoffe gehören allgemein Gewürze, Kräuter, essentielle Öle und ihre Extrakte, Aromen auf Fruchtbasis, Pflanzenextrakte, beispielsweise Cola oder Coffein, sowie synthetische Aromastoffe unter Einschluß solcher, die die wirksamen Komponenten der oben erwähnten Kategorien an Aromastoffen simulieren oder duplizieren. In diesem Zusammenhang wird auf Food Technology 19, Teil 2, Seite 155 (1965) hingewiesen, woraus allgemein Substanzen hervorgehen, die sich Nahrungsmitteln zusetzen lassen unter Einschluß von Aromastoffen und anderen Nahrungsmittelzusätzen, die als Füllmittel dienen.

Bei den Aromastoffen, mit denen die vorliegenden Süßstoffe aus der allgemeinen Formel I vereinigt werden, kann es sich ferner auch um eine Nährkomponente eines Nahrungsmittels handeln. In einem solchen Fall hat man es dann mit Formulierungen zu tun, die den jeweiligenerfindungsgemäßen Süßstoff und ein Nahrungsmittel enthalten, in welchem von Natur aus auch bereits ein Aromastoff enthalten ist.

Bei einem solchen Nahrungsmittel kann es sich beispielsweise um einen Feststoff mit Nährwirkung handeln. Solche Feststoffe mit Nährwirkung können irgendwelche Nahrungsmittel sein, beispielsweise Backwaren, wie Brot, Knäckebrötchen, Brezen, Torten oder Kuchen, Getreideprodukte, von Milch abgeleitete Produkte wie Eiscreme, Eismilch, Eissorbet, Milchpudding oder sonsti-

ger Pudding, Gelatineprodukte, verarbeitete Gemüse und Früchte, wie Dosentomaten oder Gefriergemüse. Zu solchen festen Nahrungsmitteln mit Nährwirkung gehören auch Fleischprodukte, in die während ihrer Verarbeitung ein Süßstoff eingearbeitet wird, wie Schinken und Speck. Feststoffe mit Nährwirkung sind im vorliegenden Sinn auch sogenannte Fertigmischungen, wie beispielsweise Mischungen für Pudding, Kuchen und Torten, sowie konfektionierte Produkte, wie Poppcorn, kandierte Erdnüsse, kandierte Schokolade, Geleebohnen, Gummitropfen, kandierte Zigaretten, Sahnekaramelbonbons oder Lakritze. Ferner gehören zu solchen Feststoffen mit Nährwirkung auch die natürlichen Zucker sowie Glycin und andere Aminosäuren, die über eine Nährwirkung verfügen. Bei den Stoffen mit Nährwirkung kann es sich auch um Futtermittel für warmblütige Tiere handeln, beispielsweise Futtersilage auf Getreidebasis oder sonstiges Futter. Der vorliegende Süßstoff aus der allgemeinen Formel I kann ferner auch speziellem Tierfutter zugesetzt werden, wie Salzlecksteinen, oder in Ködern als Lockmittel verwendet werden. Im Falle von Haustieren, wie Hunden und Katzen, kann man den Wirkstoff entweder dem normalen Futter zugeben oder speziell hergestelltem Tierfutter zusetzen.

Das den Aromastoff enthaltende Nahrungsmittel kann ferner auch eine Flüssigkeit mit Nährwirkung sein. Zu solchen Flüssigkeiten gehören Fruchtsäfte und Gemüsesäfte, alkoholische Getränke, wie Bier, Wein, Cocktails und Mischcocktails, Milchgetränke, wie Milchshakes oder Eimilchgetränke, oder kohlenensäure- und aromahaltige Getränke mit Nährwirkung.

Der vorliegende Wirkstoff aus der allgemeinen Formel I kann ferner auch mit einer medizinischen Substanz als oral annehmbare Substanz vereinigt werden. Solche medizinische Substanzen können Feststoffe, wie Tabletten, Kapseln, Pulver, Pastillen oder Hustendrops sein. Weiter kann es sich bei derartigen medizinischen Substanzen auch um Flüssigkeiten handeln, wie Elixiere, Sirupe oder Suspensionen. Unter der-

artigen medizinischen Substanzen werden auch Veterinärsubstanzen für warmblütige Tiere verstanden.

Die Art der jeweiligen Verabreichung der vorliegenden Süßstoffe ist nicht kritisch. Zweckmäßigerweise formuliert man den jeweiligen Süßstoff aus der allgemeinen Formel I als Tablette oder Kapsel, und in dieser Form eignet er sich dann insbesondere zum Süßen flüssiger Substanzen. Die erfindungsgemäß beabsichtigte Wirkung läßt sich dann beispielsweise erreichen, indem man eine entsprechende Tablette zu einer geeigneten Menge einer bestimmten Flüssigkeit, wie Kaffee, gibt. Ein solcher Zusatz kann jeweils pro Tasse oder pro Glas erfolgen. Die vorliegenden Süßstoffe aus der allgemeinen Formel I lassen sich jedoch ferner auch in flüssige Formulierungen einarbeiten, beispielsweise wässrige Formulierungen, von denen man dann eine geeignete Menge zu einem festen oder flüssigen Nahrungsmittel gibt und vor dem Verbrauch damit vermischt. Ferner lassen sich die Süßstoffe aus der allgemeinen Formel I auch zu einem freifließenden Pulver verarbeiten, das man dann auf die jeweilige oral unbedenkliche Substanz aufstretet oder gewünschtenfalls damit vermischt. Ferner lassen sich die vorliegenden Süßstoffe natürlich auch in vorher hergestellte Mischungen einarbeiten, wie Kuchenmischungen oder Puddingmischungen, wie sie zuhause und/oder in der Industrie zur Herstellung von Nahrungsmitteln verwendet werden. Weiter können die vorliegenden Süßstoffe ohne Nährwirkung auch bei der Verarbeitung von Substanzen verwendet werden, die von Anfang an oder nach entsprechender Aufarbeitung oral unbedenklich sind, und Beispiele für solche Substanzen sind Schinken und die oben erwähnten Tabakprodukte.

Der jeweilige Süßstoff aus der allgemeinen Formel I muß praktisch zur selben Zeit in den Mund genommen werden wie auch die in den Mund zu nehmende oral unbedenkliche Substanz, damit sich für die jeweilige oral unbedenkliche Substanz die gewünschte Süßwirkung ergibt. Vorzugsweise vermischt man hierzu die jeweilige Substanz und den Süßstoff vorher mit-

einander, was jedoch nicht unbedingt notwendig ist.

Die Menge an zu verwendendem Süßstoff aus der allgemeinen Formel I ist nicht kritisch, so daß man lediglich eine ausreichend wirksame Menge hiervon verwenden muß. Unter einer solchen wirksamen Menge wird im allgemeinen eine Menge verstanden, die eine Süße ergibt, welche mit der Süßwirkung einer bestimmten Menge Saccharose vergleichbar ist. Saccharose wird in den verschiedenen oral unbedenklichen Substanzen natürlich in einem sehr breiten Konzentrationsbereich angewandt. Bei Konditoreiwaren kann die Saccharosekonzentration beispielsweise bis an 100 % heranreichen, während sie bei einer Reihe üblicher Nahrungsmittel und Flüssigkeiten nur bis zu 1 % oder darunter oder sogar vernachlässigbar gering sein kann. Die Menge an erfindungsgemäßem Süßstoff aus der allgemeinen Formel I, die eine mit Saccharose vergleichbare Süßkraft ergibt, ist daher ebenfalls sehr unterschiedlich. Ferner hängt die hiervon zu verwendende Menge natürlich auch von Variablen ab, wie dem jeweiligen Tier, das das Mittel nimmt, und dem Zweck des Süßens. Die 5-(Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazole der allgemeinen Formel I weisen eine Süßkraft auf, die etwa 100-bis 600-mal stärker als die Süßkraft von Saccharose ist. Das bevorzugte 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol verfügt über eine gegenüber Saccharose etwa 1200-mal stärkere Süßkraft.

Zur Bestimmung der relativen Süßkraft der verschiedenen Tetrazole werden von einer entsprechenden Prüfergruppe verschiedene Saccharosekonzentrationen mit verschiedenen Konzentrationen an den vorliegenden Süßstoffen verglichen. Die hierzu verwendete Prüfergruppe umfaßt 15 bis 25 Personen, und sie wird zusammengestellt durch Auswahl von Einzelpersonen, die über die Fähigkeit verfügen, die bekannten Schwellwerte für die vier primären Geschmacksrichtungen, nämlich bitter, sauer, salzig und süß, genau oder möglichst genau zu identifizieren und zu erkennen.

Die Untersuchungen dieser Geschmacksprüfergruppe ergeben im Vergleich zur Süße von Saccharose folgende Werte:

<u>Verbindung</u>	<u>Bewertungszahlen</u>
Saccharose	1
5-(3-Hydroxyphenoxy)-1H-tetrazol (Stand der Technik)	170
Gemisch aus 5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol	575

Für die im folgenden angegebenen weiteren Phenoxytetrazole ergeben sich bei der Untersuchung der Schwellwerte für die relative Süßkraft anhand eines einzigen Prüfers folgende Daten:

<u>Verbindung</u>	<u>Bewertungszahlen</u>
Saccharose	1
5-(2-Hydroxyphenoxy)-1H-tetrazol (Stand der Technik)	100
5-(4-Hydroxyphenoxy)-1H-tetrazol (Stand der Technik)	100
5-(3-Hydroxyphenoxy)-1H-tetrazol (Stand der Technik)	200
Gemisch aus 5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol	600
5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol	1200
5-(3,4-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol	100
5-(3,5-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol	200

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können entweder allein oder in Kombination mit anderen Süßstoffen angewandt werden, wie Saccharinen, Cyclamaten, Dihydrochalconen, Monohydroxyphenoxy-1H-tetrazolen, 5-Carbocycloaminotetrazolen und Dextroenantiomorphen von 6-substituierten Tryptophanen.

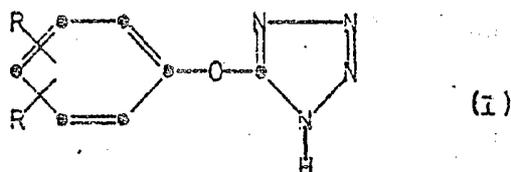
Wird der jeweilige Wirkstoff aus der allgemeinen Formel I in Verbindung mit einem anderen Süßstoff ohne Nährwirkung eingesetzt, dann ist das genaue Verhältnis der einzelnen Bestandteile zueinander nicht kritisch und kann in Abhängigkeit vom jeweiligen Tier, der jeweiligen oral unbedenklichen Substanz und anderen Faktoren stark schwanken. Bei Vereinigung von Süßstoffen ohne Nährwirkung läßt sich häufig eine synergistische Wirkung beobachten. Verwendet man beispielsweise Natriumsaccharin allein, dann ist zur Erzielung eines ausreichend süßen Geschmacks eine Konzentration von 0,1 Gew.-% hiervon erforderlich. Der alleinige Einsatz von Natriumcyclamat erfordert hierzu eine Konzentration von 0,25 Gew.-%. Eine Kombination aus diesen beiden Süßstoffen ergibt dagegen bereits die gleiche Süßwirkung bei einer Menge an Natriumsaccharin von nur 0,01 Gew.-% und einer Menge an Natriumcyclamat von lediglich 0,1 Gew.-%. In diesem Zusammenhang wird auf US-PS 2 803 551 hingewiesen.

Es ist ferner bekannt, daß Saccharin als Süßstoff einen bitteren Nachgeschmack aufweist. Für eine Reihe von Anwendungszwecken ist diese Substanz jedoch ein idealer Süßstoff, und es wurde daher bereits nach Mitteln und Wegen gesucht, wie sich dieser Nachgeschmack abschwächen läßt. In diesem Zusammenhang wird auf GB-PS 1 091 154 und US-PS 3 329 508 hingewiesen. In denjenigen außergewöhnlichen Fällen, in denen der Süßstoff aus der allgemeinen Formel I von einem Nachgeschmack begleitet ist, läßt sich ein solcher Nachgeschmack daher in bekannter Weise abschwächen. Weiter können diese Methoden auch bei einer Kombination des vorliegenden Wirkstoffes mit Saccharin und/oder sonstigen Süßstoffen ohne Nährwirkung angewandt werden.

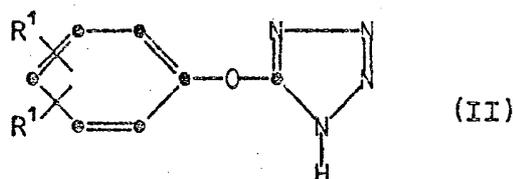
Ferner kann man den vorliegenden Süßstoff natürlich auch mit Saccharose oder sonstigen Süßstoffen mit Nährwirkung vereinigen, um hierdurch zu einem Süßstoff mit niedrigerem Nährwert zu gelangen.

Erfindungsansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 5-(Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazolen der allgemeinen Formel I



worin R jeweils Hydroxy bedeutet, von isomeren Gemischen sowie von nichttoxischen, physiologisch unbedenklichen Salzen hiervon, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 5-(Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol der allgemeinen Formel II



worin R<sup>1</sup> jeweils Methoxy bedeutet, mit einem Demethylierungsmittel umgesetzt.

2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Demethylierungsmittel wasserfreies Aluminiumchlorid verwendet.
3. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung eines Gemisches aus 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und 5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol, dadurch gekennzeichnet, daß man 5-(2,3-Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol oder 5-(2,6-Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol mit wasserfreiem Aluminiumchlorid umsetzt.
4. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung eines Gemisches aus 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und 5-(2,6-

Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol, dadurch gekennzeichnet, daß man 5-(2,6-Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol mit Lithiumiodid in Collidin umsetzt.

5. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung eines Gemisches aus 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und 5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol, dadurch gekennzeichnet, daß man 5-(2,6-Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol mit Natriumcyanid in Dimethylsulfoxid umsetzt.

6. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung eines Gemisches aus 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und 5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol, dadurch gekennzeichnet, daß man 5-(2,6-Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol mit Hexamethyldisilan und Iod in Chloroform umsetzt.

7. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung eines Gemisches aus 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und 5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol, dadurch gekennzeichnet, daß man 5-(2,3-Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol mit Methionin und Methansulfonsäure umsetzt.

8. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung eines Gemisches aus 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und 5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol, dadurch gekennzeichnet, daß man 5-(2,6-Dimethoxyphenoxy)-1H-tetrazol mit Methylendichlorid und  $BBr_3$  bei  $-60^\circ C$  umsetzt.

9. Verfahren nach Punkt 3, dadurch gekennzeichnet, daß man das Gemisch aus 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und 5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol durch weitere Umsetzung mit Natriumbicarbonat in 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol-Natriumsalz überführt.

10. Verfahren nach Punkt 3, dadurch gekennzeichnet, daß man das Gemisch aus 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol und 5-(2,6-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol durch weitere Umsetzung

mit Calciumcarbonat in 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol-Calciumsalz überführt.

11. Verfahren nach Punkt 10, dadurch gekennzeichnet, daß man 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol-Calciumsalz durch weitere Umsetzung mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure in die frei Base 5-(2,3-Dihydroxyphenoxy)-1H-tetrazol überführt.