

Zlúčeniny vyvolávajúce sladkú chuť

IV. Syntetické sladidlá

MICHAL UHER — ALŽBETA KRUTOŠÍKOVÁ
— MILAN KOVÁČ — JAROSLAV KOVÁČ

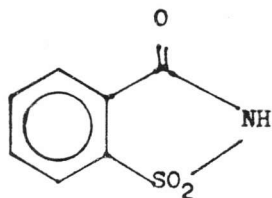
Súhrn. V prehľade sú uvedené poznatky o najznámejších používaných syntetických sladidlách — sacharíne, cyklamátoch a oxatiazínondioxidoch. Opisuje sa ich štruktúra, príprava, vlastnosti, reakcia, vzťah ich chemickej štruktúry a sladkosti a ich použitie.

Syntetické sladidlá slúžia ako nízkoenergetické senzory účinné látky, ktoré sa využívajú pri príprave potravy pre diabetikov, pri rôznych diétach, ale aj pri maskovaní horkých a nepríjemných príchuť liečiv.

V predloženej práci podávame prehľad o najznámejších používaných sladidlách — sacharíne, cyklamátoch a oxatiazínondioxidoch.

SACHARÍN (3-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]izotiazol-1,1-dioxid)

Je najstarším syntetickým sladidlom (300—500-krát sladší ako sacharóza). Objavil ho náhodne roku 1879 pri štúdiu oxidácie *o*-toluénsulfónamidu nemecký chemik C. Fahlberg, ktorý pracoval v laboratóriu prof. Remsena na Univerzite Johna Hopkinsa v USA. Príprava sacharínu bola hneď patentovaná a potom publikovaná v Nemecku a USA [1, 2]; roku 1884 sa začal tento produkt vyrábať v technickom meradle. Sacharín štruktúrneho vzorca



Doc. Ing. Michal Uher, CSc., doc. Ing. Alžbeta Krutošíková, CSc., prof. Ing. Jaroslav Kováč, DrSc., Katedra organickej chémie, Chemickotechnologická fakulta SVŠT, Jánska 1, 812 37 Bratislava.

Ing. Milan Kováč, CSc., Výskumný ústav potravinársky, Trenčianska 53, 825 09 Bratislava.

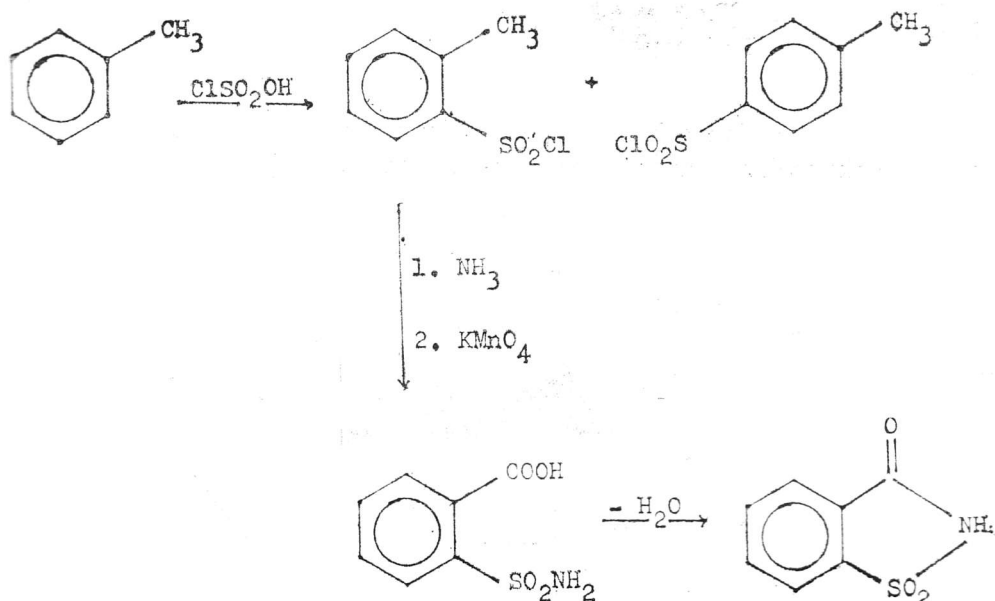
je biela kryštalická látka, t. t. 228—229 °C. 1 g sa rozpúšťa v 290 ml studenej vody alebo v 25 ml horúcej vody, v 50 ml glycerolu, v 31 ml etanolu a v 12 ml acetónu. Prakticky nerozpustný je v chloroforme, dobre sa extrahuje do éteru a petroléteru. Rozpustnosť vo vode sa zvýši pridaním kyseliny citrónovej, vínnej alebo octovej.

Sacharín je silná kyselina ($pK_a = 1,3$) s tendenciou dimerizovať, je stabilný vo vodných tlmivých roztokoch pri pH 3,3, 7,0, 9,0 a do teploty 150 °C 1 h. Rozkladá sa až za extrémnych podmienok. V kyslom prostredí sa hydrolyzuje na amónnu soľ kyseliny *o*-sulfobenzoovej a v alkalickom na soľ *o*-karboxybenzénsulfónamidu.

Tvorí soli, ktoré majú rovnako sladkú chuť. Sodná soľ sacharínu, ktorá sa veľmi často používa, kryštalizuje s dvoma molekulami vody (kryštalóza). Bezvodá soľ sa získa sušením pri 120 °C počas 4 h. Pre dobrú rozpustnosť (1 g v 1,5 ml vody pri 22 °C alebo 50 ml etanolu) je najpoužívanejšou obchodnou formou. Vodné roztoky sú neutrálne alebo slaboalkalické, stále pri pH 3,3 až 7,0. Sodná soľ sacharínu je približne 500-krát sladšia ako sacharóza. Vápenatá soľ kryštalizuje s 3,5 molekulami vody, tvorí biele kryštály alebo biely kryštalický prášok s intenzívnou sladkou chuťou. Suší sa 4 h pri 125 °C, rozpúšťa sa 1 g v 1,5 ml vody alebo v 33 ml 92 % etanol. Je menej sladká ako sodná soľ. Nikelnatá soľ je málo sladká, kým mednatá spôsobuje žalúdočné ťažkosti [3].

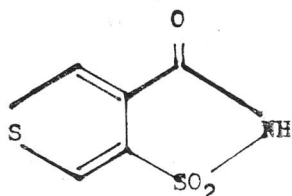
Príprava sacharínu. Najznámejší postup výroby sacharínu je metóda použitá Fahlbergom, a to chlórsulfonácia toluénu [4]. Zo vzniknutej zmesi *o*-toluénsulfochloridu a *p*-toluénsulfochloridu sa pri zníženej teplote centrifugáciou oddelí kvapalný *o*-izomér, ktorý sa pôsobením amoniaku prevedie na *o*-toluénsulfónamid. Táto zlúčenina sa ďalej oxiduje buď $KMnO_4$, $K_2Cr_2O_7$ alebo elektrolyticky (prípadne ich kombináciou) na príslušnú kyselinu, ktorá dehydratáciou cyklizuje na sacharín.

Počas reakcie vznikajúci kryštalický *p*-toluénsulfochlorid sa využíva ako východisková surovina na výrobu chlóraminu T (antiseptikum) a na tozyláciu



Ďalšia metóda syntézy vychádza z kyseliny antranilovej [5] alebo z anhydridu kyseliny ftalovej [6].

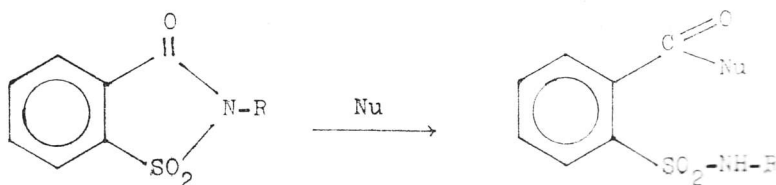
Pre rôzne metabolické štúdie bol tiež pripravený označený ^{14}C -sacharín. V posledných rokoch je v literatúre uvedená príprava tiofénového analógu sacharínu (3-oxo-2,3-dihydrotieno[3,4-*d*]izotiazol-1,1-dioxidu)



t. t. 250—252 °C

Východiskovými zlúčeninami pri jeho syntéze sú metylester kyseliny tioglykolovej a akrylovej [7]. Tiofénsacharín je 1000-krát sladší ako sacharóza, 2-krát sladší ako sacharín, ale bez jeho charakteristickej chuti.

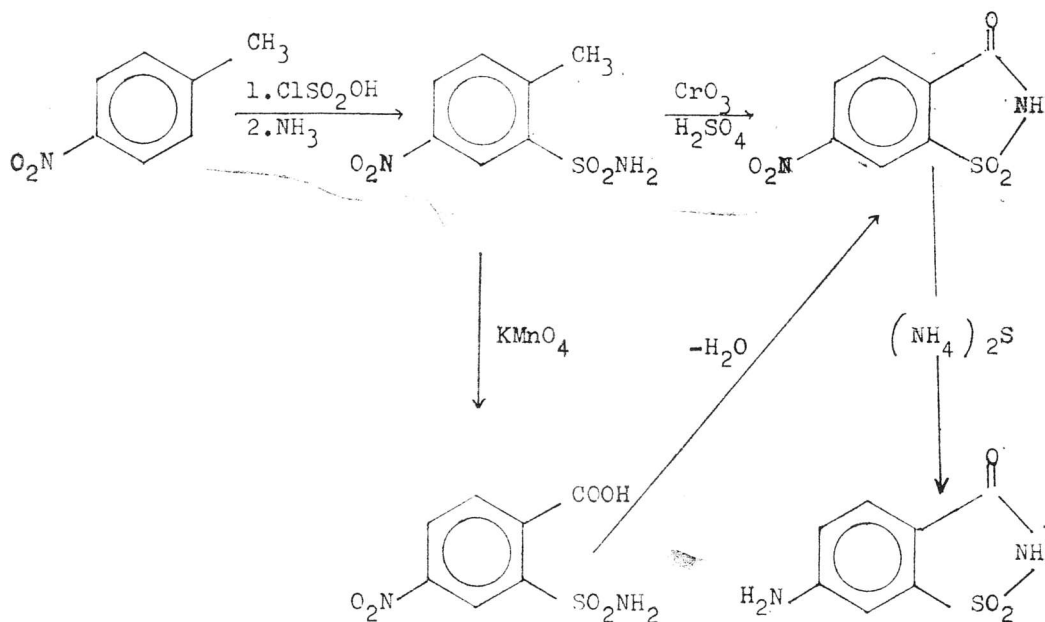
Reakcie sacharínu. Sacharín poskytuje reakcie jednak kyslého vodíka (soli. *N*-alkyl, resp. arylderiváty), ale môže aj kondenzovať s fenolom. Reakciou 2-substituovaných derivátov sacharínu nukleofilnými činidlami dochádza k otvoreniu 5-článkového izotiazolového kruhu



R = H, Na, alkyl, aryl

Nu = OH, NH₂NH₂

Deriváty sacharínu substituované na aromatickom jadre sa pripravujú obdobne ako sacharín, napr. príprava 6-aminosacharínu [8]



6 — aminosacharín

V súčasnosti sa uvádza 31 nečistôt v sacharíne vyrábanom Fahlbergovou-Remsenovou metódou a 23 pri jeho výrobe z anhydridu kyseliny ftaľovej [3]. Niektoré z nich stanovené chromatografickými metódami uvádza Fabiani [6] (napr. *o*-toluénsulfónamid a *p*-toluénsulfónamid, kyselina *o*-sulfamoylbenzoová a *p*-sulfamoylbenzoová, 5-chlórsacharín, difenylsulfón, dimetyldifenylsulfón).

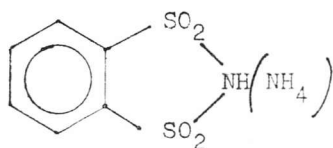
Štúdium vzťahu chemická štruktúra derivátov sacharínu—sladkosti. Z korelácie chemická štruktúra—sladká chuť pre viac ako 80 derivátov sacharínu sa odvodili tri zovšeobecnenia [9]:

a) substitúcia protónu na imidovom dusíku niečím iným ako kationom (Na⁺, NH₄⁺, resp. Ca²⁺) znižuje sladkú chuť (všetky *N*-alkyl, cykloalkyl, heterocyklus sú látky bez chuti);

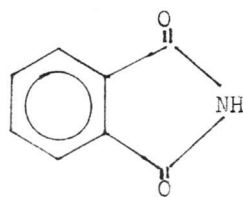
b) elektrónakceptórne substituenty na benzénovom jadre zvyčajne spôsobujú horkosť látky;

c) elektrónodonorné substituenty (NH_2 , CH_3 , $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$) zapríčiňujú viacnásobné zvýšenie sladkej chuti.

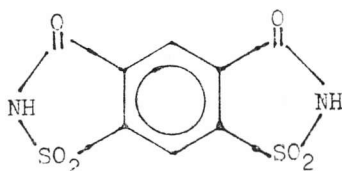
Zmena vo funkcii NH — môže, ale nemusí, znižovať sladkosť. Štruktúrne modifikácie sacharínového skeletu sprevádzajú rozličné chute:



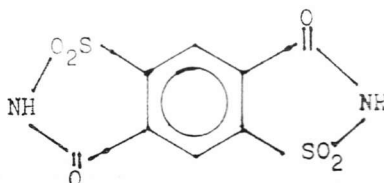
sladký s horkou príchuťou



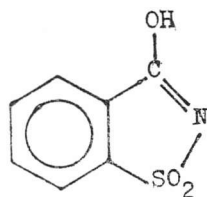
bez chuti



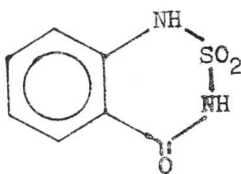
horký



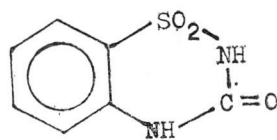
horký



bez chuti



bez chuti



sladký

So sacharínom ako syntetickým sladidlom, i keď sa až dodnes najviac používa, sú ešte niektoré problémy, ktoré bránia jeho väčšiemu uplatneniu.

Jeho pretrvávajúca horkastá príchuť (limitujúci faktor jeho použitia), je z hľadiska potravinárskej technológie veľmi závažná a rieši sa buď kombináciou sacharínu s nesladkými nosičmi (napr. želatína), buď kombináciou s inými typmi sladidiel. (Např. zmes sacharínu a cyklamátov v pomere 1 : 10 je ekvivalentná asi 75-násobnému množstvu sacharózy a má čistú, sladkú chuť, prakticky bez vedľajších príchuťí. V kombinácii neohesperidínchalkónu so sacharínom sa uplatňuje synergický účinok a zlepšuje sa vôňa.) Štúdiom chuti sacharínu sa zaoberali Rader a kol. [10].

Často sa používa v tabletkách obsahujúcich sodnú soľ sacharínu alebo zmes sacharínu s hydrogénuhličitanom sodným (zvyčajne 1 : 4), ktoré sa rozpúšťajú vo vode za vývinu CO_2 . Ďalším problémom je zdravotná nezávadnosť sacharínu.

rínu, o ktorom sa v posledných rokoch neustále diskutuje. Sacharín pomerne rýchlo prechádza tráviacim ústrojenstvom a až na 98 % je vylučovaný močom [6]. Zistila sa istá závislosť medzi používaním sacharínu a výskytom rakoviny mechúra krýs.

K zaujímavým poznatkom o spoločnom účinku kancerogénnych a nekancerogénnych zložiek (kokarcinogenéza [11]) dospeli Hicks a kol. [12] roku 1978, a to zistením, že sacharín i cyklamáty podporujú vznik rakoviny močového mechúra krýs, ktorým bola aplikovaná podprahová dávka metylnitrózomočoviny. K podobným zisteniam pri sacharíne dospeli pri použití *N*-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-tiazolyl]formamidu [13] a *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrózamínu [14]. Veľké dávky sacharínu podávané v diéte mali nepatrný kancerogénny účinok, zatiaľ čo v skupine zvierat, ktorým sa predtým aplikovala nekancerogénna dávka metylnitrózomočoviny, vyvinuli sa urýchlene karcinómy močového mechúra až v 60 %. Tento objav svedčí o tom, že len sledovanie kancerogenity syntetických sladidiel nevedie k jednoznačným výsledkom. Jednako však môžeme konštatovať: nie je vhodné používať sacharín každý deň a celý život.

Tak ako zostáva nevyriešená otázka zdravotnej neškodnosti sacharínu, zostáva zároveň nevyriešená i možnosť jeho použitia. Sacharín sa používa vo farmácii predovšetkým ako korigens chuti. Počas vojny sa ním bežne nahrádzala sacharóza. Na sladenie potravín ho používajú aj osoby, ktoré inklinujú k ukladaniu tukov, srdcovým a cievnyim chorobám, ďalej diabetici a chorí na niektoré črevné choroby. Prednosťou použitia je jednoduchá syntéza a nízke výrobné náklady.

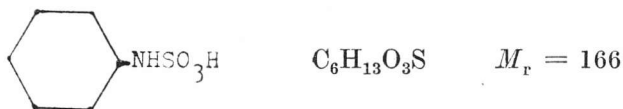
Sacharín je v súčasnosti povolený ako umelé sladidlo vo všetkých krajinách Svetovej zdravotníckej organizácie s hranicou 5 mg/kg hmotnosti, s obmedzením pre diétne účely 15 mg/kg. V ČSSR je povolené množstvo 15 mg/kg [15] do zeleninových šalátov, cukrovínok, trvanlivého pečiva, dietetických syrov, nápojov, žuvačiek, sladených pekárskech a cukrárskych výrobkov pre diabetikov a do nápojov v prášku, resp. 2,5 mg/kg telesnej hmotnosti dospelého človeka za deň [16]. Roku 1980 bola spotreba sacharínu 22 t, na rok 1985 sa plánuje 51,8 t a na rok 2000 64,5 t [17]. Sacharín vyrába Chemopetrol, k. p., Spolana Neratovice v štyroch formách. Najväčší podiel sacharínu sa spracúva do kŕmnych zmesí (80 %), v potravinárskych výrobkoch (10 %) a zvyšok sa používa v priamej spotrebe, zdravotníctve a chemickom priemysle [18].

CYKLAMÁTY — deriváty kyseliny amino-*N*-sulfónovej

K ďalším významným syntetickým sladidlám patria cyklamáty. Cyklamáty ako sladidlá boli objavené náhodne roku 1937. M. Sveda pri štúdiu antipyretických vlastností derivátov kyseliny aminosulfónovej na Illinois State University

zistil, že jeho cyklamátom kontaminovaná cigareta chutí sladko. Roku 1940 boli deriváty kyseliny aminosulfónovej, vrátane kyseliny cyklohexylamino-*N*-sulfónovej a ich solí, patentované ako nové nízkoenergetické sladidlá; už roku 1950 sa začala v praxi (USA) používať najprv sodná soľ a roku 1953 vápenatá soľ kyseliny cyklohexylamino-*N*-sulfónovej. Pôvodná Svedova práca bola publikovaná až roku 1944 [19].

Kyselina cyklohexylamino-*N*-sulfónová



je biela kryštalická látka bez zápachu, sladkej chuti, t. t. 169—170 °C, dobre rozpustná vo vode (1 g/13 ml) a v polárnejších organických rozpúšťadlách (1 g/25 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 9 ml glycerolu alebo 25 ml 1,2-propándiolu), málo rozpustná v chloroforme a benzéne, nerozpustná v hexáne. pH 10 % vodného roztoku je medzi 0,8 až 1,6. Vo vodnom roztoku je kyselina cyklohexylamino-*N*-sulfónová stabilná pri pH 2—10.

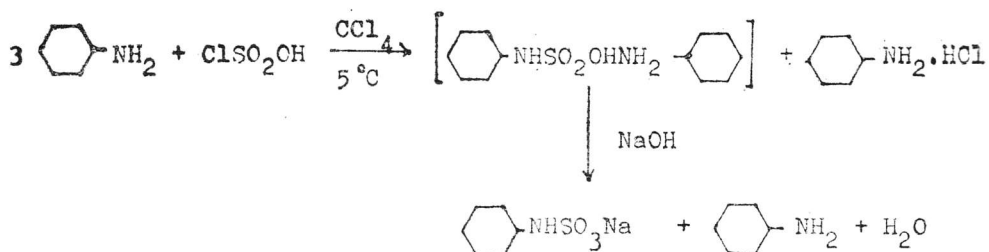
Sodná soľ kyseliny cyklohexylamino-*N*-sulfónovej, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NHSO}_3\text{Na}$, je biely kryštalický prášok bez príchuti, s intenzívnou sladkou chuťou, stála proti teplote (nad 260 °C sa rozkladá), dobre rozpustná vo vode (1 g/5 ml vody, resp. 24 ml 1,2-propándiolu), nerozpustná v etanole, benzéne, chloroforme, acetóne a éteri. Vodné roztoky sú neutrálne. Je 30-krát sladšia ako sacharóza. So vzrastajúcou koncentráciou roztoku jej sladkosť klesá. Hraničná koncentrácia je pri 1 % roztoku cyklamátu; pri ďalšom zvýšení koncentrácie vyššiu sladkosť nepozorujeme, skôr zistíme úbytok jej intenzity.

Vápenatá soľ kyseliny cyklohexylamino-*N*-sulfónovej, $(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NHSO}_3)_2\text{Ca} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ tvorí biele kryštáliky bez príchuti s intenzívnou sladkou chuťou. Kryštalizuje s dvoma molekulami vody, ktoré stráca pri teplote 80 °C a ako bezvodá soľ sa rozkladá pri teplote 260 °C. 1 g sa rozpúšťa v 4 ml vody, v 60 ml etanolu alebo 1,5 ml 1,2-propándiolu. Nerozpúšťa sa v benzéne, chloroforme a éteri. Vodné roztoky sú neutrálne. Sladkosť vápenatej a sodnej soli je približne rovnaká.

Sladké sú aj draselné a horečnaté soli, ale nemajú praktické použitie [5].

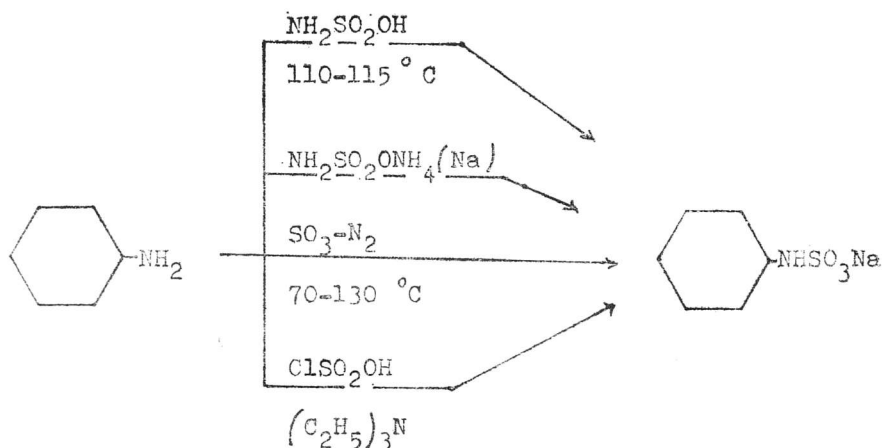
Príprava cyklamátov. Pôvodná metóda syntézy kyseliny cyklohexylamino-*N*-sulfónovej podľa [19] vychádzala z cyklohexylamínu ako východiskovej suroviny, kyseliny chlór-sulfónovej a nereagujúceho rozpúšťadla pri teplotách 0—20 °C.

Pri reakcii zreagujú 2 móly cyklohexylamínu s kyselinou chlór-sulfónovou na cyklohexylamóniumcyklohexylsulfamát a tretí mól cyklohexylamínu s chlorovodíkom, ktorý sa v priebehu kondenzácie štiepi na cyklohexylamóniumchlorid podľa reakcie:



Uvoľnený cyklohexylamín sa oddestiluje a zvyšok obsahujúci sodnú soľ kyseliny cyklohexylamino-*N*-sulfónovej sa vyčistí kryštalizáciou (z vody).

V literatúre sa tento proces pomerne málo opisuje, preto sa nemožno ľahko orientovať v jednotlivých stupňoch a zvládnuť ich tak, aby sa konečný produkt mohol používať ako sladidlo [20]. Komerčné procesy na sulfonáciu využívajú aj kyselinu aminosulfónovú, jej amónnu soľ, resp. soli alkalických kovov alebo aj oxid sírový. Ako kondenzačné činidlo sa môžu použiť terc. zásady, napr. trietylamin alebo trimetylamin, napr.

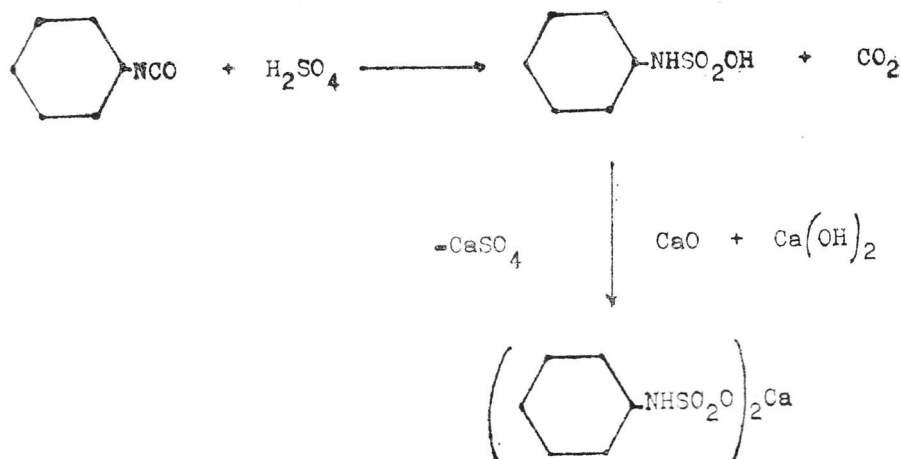


Vo všetkých prípadoch sa predpokladá, že vzniká cyklohexylamóniumcyklohexylsulfamát, ktorý sa prídavkom NaOH rozloží na cyklohexylamín a sodnú soľ kyseliny cyklohexylamino-*N*-sulfónovej.

Okrem uvedených postupov, ktoré bezprostredne využívajú cyklohexylamín ako reakčný komponent, možno ešte uviesť tieto: využitie cyklohexylhydroxylamínu, ktorý s SO_2 poskytne kyselinu cyklohexylamino-*N*-sulfónovú alebo s NaHSO_3 jej sodnú soľ, alebo katalytickú redukcii aromatických sulfamátov [21].

Originálnym spôsobom prípravy vápenatej soli kyseliny cyklohexylamino-*N*-sulfónovej je napr. reakcia cyklohexylizokyanátu s koncentrovanou kyselinou

sírovou. Reakčná zmes sa potom vyleje do zmesi ľadu a $\text{CaO} + \text{Ca}(\text{OH})_2$; oddelí sa síran vápenatý a produkt sa prečistí kryštalizáciou:



Uvedenými postupmi možno podľa patentovej literatúry [22, 23] získať cyklamáty, ktoré treba na potravinárske a farmaceutické účely starostlivo čistiť rekryštalizáciou za použitia aktívneho uhlia, infuzórieovej hlinky, prípadne extrakciou s organickými rozpúšťadlami alebo použitím iónových vymieňáčov. Podľa údajov literatúry [20] výťažky jednotlivých postupov sú 75 až 95 %.

Cyklamáty sú chemicky nereaktívne; jednou z mála známych reakcií je rozpad N—S väzby pôsobením kyseliny dusitej (reakcia sa využíva na analytické stanovenie cyklamátov [5]):

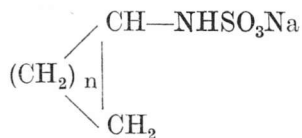


Zo štúdií vzťahu chemickej štruktúry a sladkosti cyklamátov neboli odvodené nijaké zákonitosti. Audrieth a Sveda [19] študovali cyklamáty, aby určili, ktorá časť molekuly je príčinou sladkej chuti; prví zistili, že cyklohexánový kruh je pre sladkú chuť rozhodujúci. Roku 1975 Nofre a Pautet [24] však zistili, že *n*-butylsulfamát je 50-krát sladší ako sacharóza. Naproti tomu ak vo funkčnej skupine $-\text{NHSO}_3\text{Na}$ je vodíkový atóm substituovaný metylovou, etylovou alebo cyklohexylovou skupinou, sladkosť zaniká; aj benzénový analóg je bez chuti.

Z obsiahleho štúdia Benson a Spillane [25] rozhodli, že pre sladkosť cyklamátov je podstatné zachovanie funkčnej skupiny $-\text{NHSO}_3\text{Na}$ a prítomnosť nasýteného cykloalkánového reťazca. Autori sa vo svojej práci zamerali na

syntézu takých cyklamátov, v ktorých mohli sledovať veľkosť kruhu, zmenu v $-\text{NHSO}_3\text{Na}$, substitúciu vodíkového atómu kruhu a uhlíkového atómu kruhu a otvorenie kruhu. Z výsledkov možno uviesť:

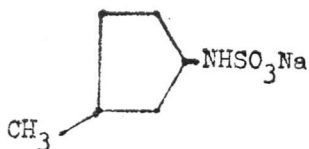
1. Cyklamáty so stredne veľkými kruhmi sú sladké; s malými a veľkými kruhmi sú bez chuti, napr.



$n = 3-7$ — sladké

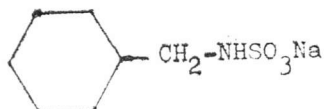
$n = 1, 2, 10$ — bez chuti

2. Substitúcia vodíkového atómu na kruhu metylovou, etylovou alebo dvoma metylovými skupinami sladkosť neznižuje [21], napr.

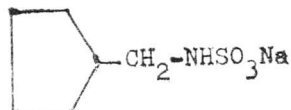


je 30-krát sladší ako sacharóza.

3. Vsunutie metylénovej skupiny medzi cykloalkylový zvyšok a $-\text{NHSO}_3\text{Na}$ môže, ale nemusí znižovať sladkú chuť [26], napr.

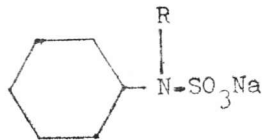


bez chuti



sladší ako sodná soľ kyseliny
cyklohexylamino-*N*-sulfónovej

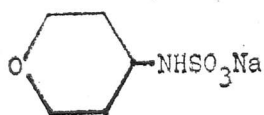
4. *N*-Alkylácia sodnej soli kyseliny cyklohexylamino-*N*-sulfónovej je príčinou straty sladkej chuti.



bez chuti

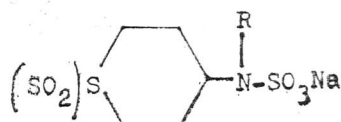
kde R je alkyl (C_{1-3}), cykloalkyl.

5. Náhradou CH_2 skupiny v polohe 4 kyslíkom, vznikajú analógy, ktoré nie sú sladké, avšak 4-S—, resp. 4-S-dioxidy sú sladké



bez chuti

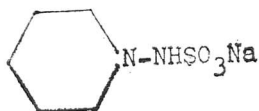
R = etyl, *n*-propyl, *n*-butyl.



sladké

Prípravu týchto derivátov opísali Unterhalt a Böchenmeyer [27].

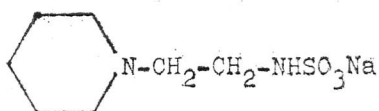
Sladká chuť sa stráca aj pri pyrrolidínderivátoch a *N*-morfolínderivátoch:



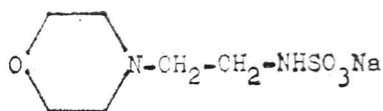
bez chuti



bez chuti

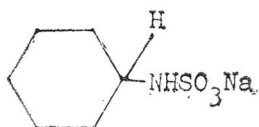


horký

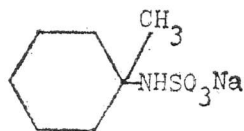


bez chuti [28]

6. Pre sladkosť cyklamátov je potrebný protón na C-1 atóme, napr.

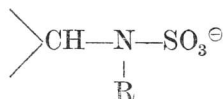


sladký

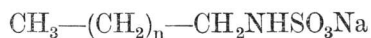


bez chuti

Autori [25] zosyntetizovali aj *N*-(1-adamantyl) sulfamát sodný a zistili, že nie je sladký, čo znovu potvrdilo ich hypotézu, že každé známe cyklamátové sladidlo obsahuje systém

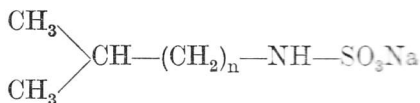


7. Zo vzťahu medzi lineárnym uhľovodíkovým zvyškom (normálnym i rozvetveným) a sladkosťou vyplynulo, že príslušné cyklamáty môžu, ale nemusia byť sladké, napr.



$n = 1, 2$ sladké

$n = 4, 6, 13, 16$ bez chuti



$n = 1, 2$ sladké

Ani po dlhodobom pôsobení cyklamátov sa nezistili nijaké škodlivé účinky na pečeni, obličkách a pod. Z organizmu sú metabolity v krátkom čase takmer úplne vylučované predovšetkým močom [29]; zistilo sa však, že časť, 0,1—0,9 %, v tele metabolizuje na východiskový cyklohexylamín, ktorý je silne toxický, prípadne až na dicyklohexylamín, ktorý je karcinogénny. Ďalej sa zistilo, že u pokusných zvierat vysoké dávky spôsobili nádory močového mechúra. Hicks a kol. [12] zistili, že vápenatá soľ kyseliny cyklohexylamino-*N*-sulfónovej podobne ako sacharín podporujú vznik rakoviny mechúra krýs, ktorým aplikovali podprahovú dávku metylnitrózomočoviny. Na druhej strane však veľké dávky cyklamátu, podávané v potrave mali nepatrný kancerogénny účinok.

Vzhľadom na to, že cyklamáty patria medzi najviac používané sladidlá, prebiehajú intenzívne pokusy dokázať ich neškodnosť (vo viacerých krajinách došlo k opätovnému povoleniu aplikácie cyklamátov).

Najväčšími výrobcami a konzumentmi cyklamátov sú USA a Japonsko. Najviac z vyrobeného množstva sa ich spotrebovalo do nápojov. Vápenatá soľ je obľúbenejšia, lebo je vhodná aj pre osoby, ktorých diéta vyžaduje málo sodíka. Neodporúča sa podávať malým deťom a matkám v tehotenstve.

Význam cyklamátov spočíva aj v tom, že ich bežné používanie môže napomôcť snahám pri potlačovaní srdcových a cievnych chorôb, najmä u osôb s nadmernou telesnou hmotnosťou a umožní zníženie energetického preťažovania organizmu. Pre diabetikov cyklamáty znamenajú chuťovo lepšie sladidlo a poskytujú možnosť ich používania v zmesi so sacharínom, prípadne neoheperidíndihydrochalkónom.

Ďalej sa použili ako súčasť prášku na výrobu nápojov, do ovocných štiav, kompótov, džemov, do rôznych druhov potravín (pečivo, cukrovinky), aj ako súčasť pripravovaných jedál a nápojov (múčniky, pudinky, káva, čaj atď.), prípadne i do náhradok potravín.

Sama kyselina cyklohexylamino-*N*-sulfónová má príjemnú chuť a napr. pre citrónové nápoje sa môže kombinovať aj s kyselinou citrónovou. Pri niektorých perorálne podávaných liečivách sa prevedením na soľ kyseliny cyklohexylamino-*N*-sulfónovej (ak obsahuje účinnú bázičku zložku) zlepši horká alebo iná nepríjemná chuť, prípadne sa zvýhodní rozpustnosť alebo sa umožní použiť vhodnejšiu formu pre aplikácie [20].

Na identifikáciu cyklamátov sa použila tenkovrstvová chromatografia [40].

V ČSSR sa používa sodná soľ (ktorá sa dováža z nesocialistických krajín) pod názvom SPOLARIN (na výrobu diakompótov a džemov), alebo v zmesi so sacharínom (roztok po 25 ml pod názvom DUKARYL). V zmesi so sacharínom majú sladidlá s cyklamátmi väčšiu sladkosť, odstraňujú príchúť sacharínu a chuťovo sú lepšie ako komponenty použité osobitne. Neodporúča sa spotrebu rozširovať; nie sú perspektívne (predpokladaná spotreba roku 1985 14,82 t a výhľad do roku 2000 17,57 t) [17]. Ich použitie musí byť viditeľne označené.

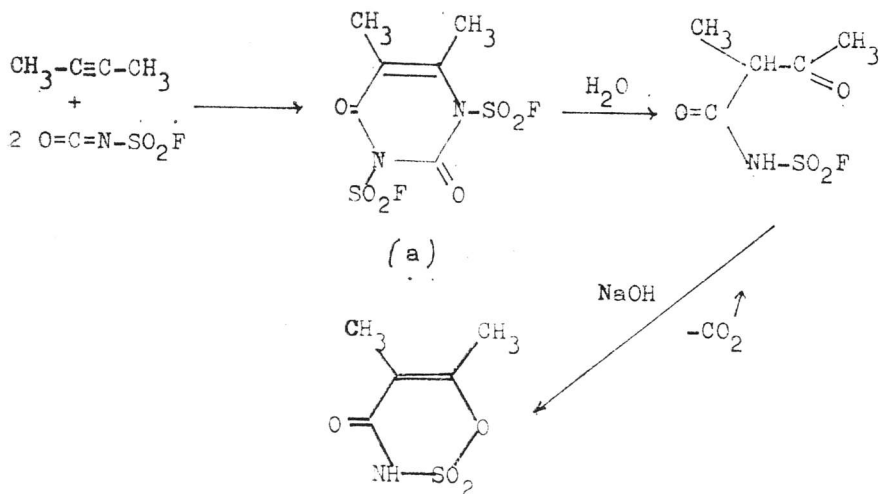
OXATIAZNÓNDIOXIDY

Roku 1973 Clauss a Jensen [30] opísali novú skupinu syntetických sladidiel — substituované 3,4-dihydro-1,2,3-oxatiazín-4-ón-2,2-dioxidy, z ktorých najmä 6-metylderivát sa vyznačuje výraznou sladkou chuťou (tab. 1).

Oxatiazínóndioxidy sú kryštalické látky termicky a chemicky stále, rozpustné vo vode a v organických rozpúšťadlách (metanol, etanol, glycerol). Vo vode dobre disociujú, s alkalickými kovmi tvoria neutrálne soli, t. t. nad 200 °C.

Na prípravu týchto sladidiel boli opísané viaceré metódy, ktoré využívajú reakciu fluórsulfonylizokyanátov, chlórsulfonylizokyanátov alebo aryloxysulfonylizokyanátov s karbonylovými zlúčeninami alebo alkinmi.

Reakciou 2-butínu s fluórsulfonylizokyanátom vzniká adukt (a), ktorého štruktúra sa potvrdila röntgenovou štruktúrnou analýzou [31]. Jeho hydrolyzou vzniká príslušný amid karboxylovej kyseliny, ktorý v alkalickom prostredí cyklizuje v 75 % výťažku na oxatiazínóndioxid:



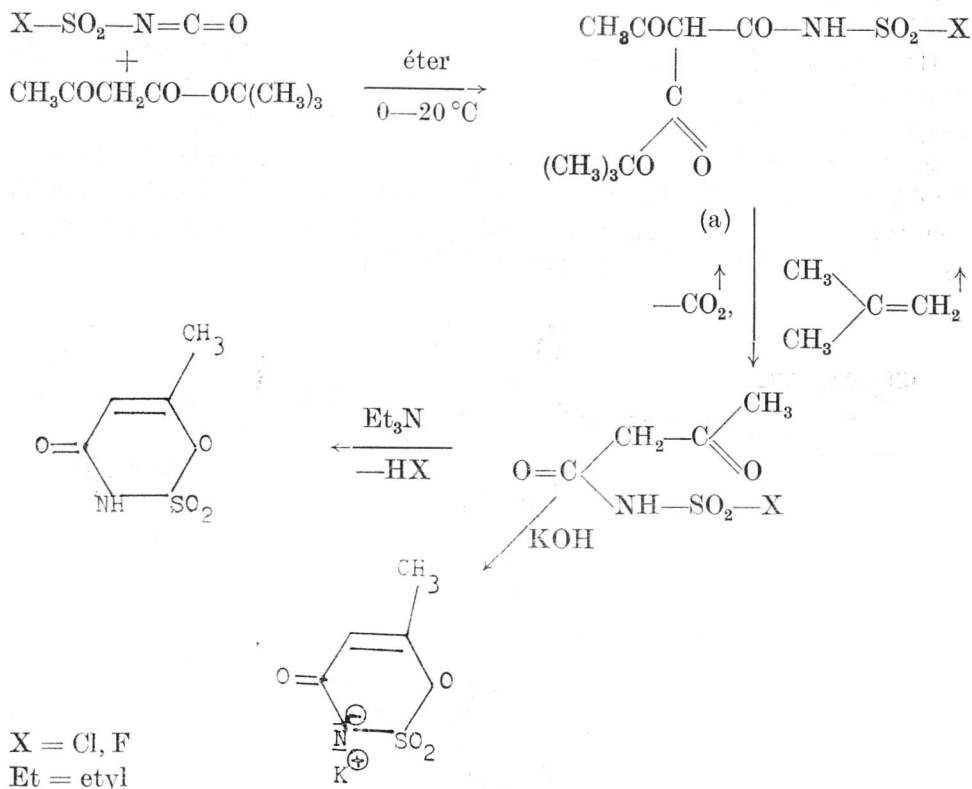
75 % výťažok t. t. 108,5 °C

Podobne sa použili 1-butín a 1-hexín; na priemyselné použitie je táto metóda nevhodná.

Výhodnejšia je metóda, ktorá využíva reakciu fluórsulfonylizokyanátu, resp. chlórsulfonylizokyanátu s karbonylovými zlúčeninami (metyletylketónom, acetónom, 2,4-pentadiónom alebo tere. butylesterom kyseliny 3-oxobutánovej [30].

Tak napr. reakcia s terc. butylesterom kyseliny acetooctovej prebieha v éteri pri 0—20 °C. Vznikajúci medziprodukt (a) zahriatím na 40—70 °C stráca oxid uhličitý a izobutén a v 85 % výťažku vzniká N-X-sulfónamid kyseliny acetooctovej, ktorý v alkalickom prostredí cyklizuje na 6-metylderivát.

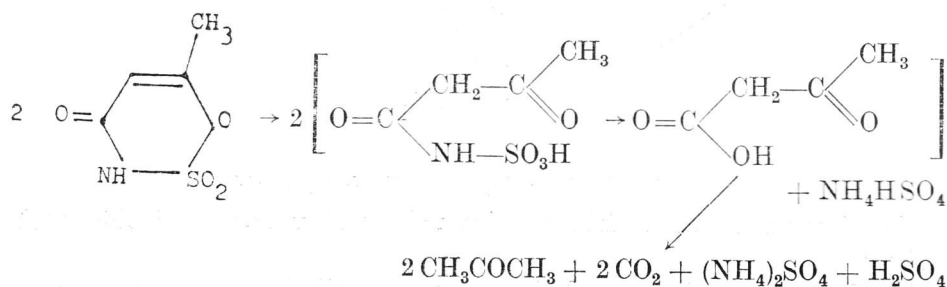
V priemyselnom meradle sa vychádza z fluórsulfonylizokyanátu a na cyklizáciu sa používa KOH, za izolácie priamo draselnej soli, ktorá sa nazýva aceto-sulfám [32], acesulfám-K [33], resp. sunett [34] (ako uvádza autor, kvôli ľahšiemu vyjadrovaniu namiesto acesulfám K).



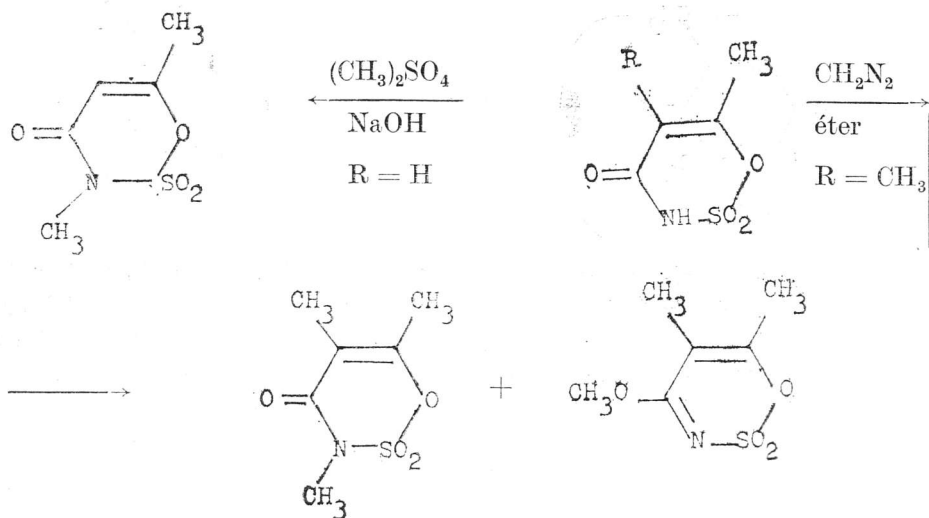
Ak sa vychádza zo 4-substituovaných terc. butylestero- v kyseliny acetooctovej, vznikajú 6-halometylderiváty, 6-alkoxymetylderiváty, 6-acetoxymetyl-deriváty, 6-hydroxymetyl deriváty a 6-azidometylderiváty vo veľmi dobrých výťažkoch. Ich štruktúra bola potvrdená ¹H-NMR spektrami [35]. Ako soli sú oxatiazinóndi oxidy veľmi dobre rozpustné vo vode (napr. pri 20 °C sa roz- púšťa 27 g a pri 100 °C približne 130 g draselnej soli); z týchto roztokov sa izolujú okyslením a extrakciou organickými rozpúšťadlami (napr. etylacetá- tom).

Vlastnosti a reakcie oxatiazinóndioxidov. Oxatiazinóndioxidy sú kryštalické látky termicky a chemicky stabilné, rozpustné v organických rozpúšťadlách, prípadne vo vode. Sú to jednosýtné kyseliny, s alkalickými kovmi tvoria stabilné neutrálne soli, t. t. nad 200 °C (Na+ 220 °C, K+ 250 °C, Ca²⁺ nad 310 °C). 5,6-Dimetylderiváty a 5-etyl-6-metylderiváty možno destilovať za vysokého vákuu.

Vápenatá soľ 6-metylderivátu vo vodnom roztoku pri pH 7 vydrží 8-hodinové zahrievanie na teplotu 120±2 °C. 6-Metylderivát sa však pri zahrievaní vo vodnom roztoku rozpadá, pričom sa predpokladá, že štiepenie prebieha cez štádium vzniku kyseliny acetoctovej.

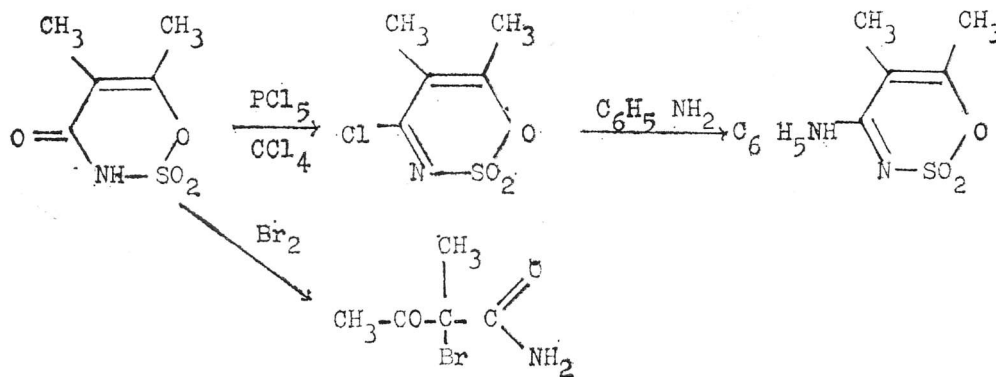


Kyslý vodík v molekule oxatiazinóndioxidu sa ľahko metyluje éterickým roztokom diazometánu za vzniku *N*-metylderivátov (68 %) a *O*-metylderivátov (16 %); dimetylsulfátom vzniká len *N*-metylderivát.



Chloráciou 5,6-dimetylderivátu PCl₅ v chloride uhličitom vzniká 4-chlóderivát, ktorý v ďalších reakciách, napr. s anilínom poskytuje 4-anilínoderivát

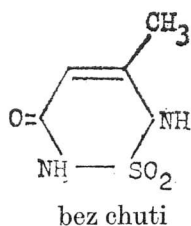
v 48 % výťažku. Bromáciou dochádza k otvoreniu oxatiazinónového kruhu za vzniku α -brómderivátu:



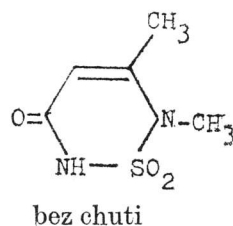
Relatívna sladkosť a chemická štruktúra oxatiazinóndioxidov.

Zo štúdia vzťahu chemická štruktúra a sladkosť oxatiazinóndioxidov možno uviesť:

Nesubstituovaný derivát a deriváty s malými alkylovými skupinami chutia výrazne sladko. Najnižšiu sladkosť má základný derivát (tab. 1), najvyššiu 5-etyl-6-metylderivát; zámena katiónu nemá vplyv na sladkosť, sladší je vždy ten derivát, ktorý má objemnejšieho substituenta v polohe 6. Zámena O za NH, resp. $\text{N}-\text{CH}_3$, spôsobuje stratu sladkej chuti [30], napr.



resp.



Pri štúdiu oxatiazinóndioxidov pozornosť sa najviac sústredila na 6-metyl-derivát, ktorý má výraznú sladkú chuť, je dobre rozpustný vo vode, jeho soli sú stabilné a svoju chuť nemenia ani v kyslých osviežujúcich nápojoch. Pri pH 4 a zahriatí na 120°C nebol pozorovaný rozklad. Skladovaním vodných roztokov 1 mesiac pri 40°C sa nepozorovala hydrolýza ani zníženie sladivosti. Rozkladá sa v silne kyslom prostredí (pod pH 2,5) alebo v silne alkalicknej oblasti [32].

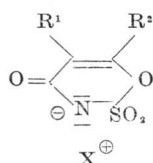
Acesulfám sa pridáva do horúcich i studených nápojov, džúsov, pekárenských produktov, mliečnych výrobkov.

Je veľmi vhodný pre všestrannú príjemnú sladkú chuť do zubných pást, ústnych sprayov, vôd, do žuvačiek i pre farmaceutické prípravky [33].

Acesulfám sa použil aj ako zmesné sladidlo na osladenie kávy. Zmesné sladidlo sa pripravilo z 5 dielov acesulfámu a 45 dielov dextrózy a na ochutenie sa pridal vínan draselný [37]. V zmesi s inými sladkými látkami (cyklamáty, sorbitol, glukóza, fruktóza, sacharóza) dochádza často k synergizmu a spríjemneniu chuti.

Podľa posledných farmakologických pokusov, zahrňujúcich testy pre analgetiká, antiflogistiká, psychotropiká a diuretiká, možno usúdiť, že acetosulfám je netoxický, nekarcinogénny; nebola identifikovaná mutagénna účinnosť ani teratogénny účinok. Z hľadiska hygienicko-toxikologického posúdenia zatiaľ nemáme k dispozícii kompletné údaje [16]. Uvádza sa, že denná prijateľná dávka je 0—9 mg/kg telesnej hmotnosti a nahradí úplne alebo v niektorých prípadoch čiastočne podstatnú časť cukru konzumovaného v normálnej diéte. Používa sa zatiaľ vo Veľkej Británii, Írsku, Belgicku a NSR.

Tabuľka 1. Relatívna sladkosť oxatiazinóndioxidov oproti sacharóze
Table 1. The relative sweetness of oxathiazinon dioxides as compared with sucrose



R ¹	R ²	X	Relatívna sladkosť ^{a,1}	Literatúra ²
H	H	H	10	[38]
H	H	Na	10	[30]
H	CH ₃	Na	130	[30]
H	CH ₃	K	130, 200 ^b	[30,32—39]
H	CH ₃	Ca	130	[30]
CH ₃	H	Na	20	[30]
CH ₃	CH ₃	Na	130	[30]
H	C ₂ H ₅	Na	150	[30]
C ₂ H ₅	H	Na	20	[30]
CH ₃	C ₂ H ₅	Na	130	[30]
C ₂ H ₅	CH ₃	Na	250	[30]
H	n—C ₄ H ₉	Na	30	[30]
n—C ₃ H ₇	CH ₃	Na	30	[30]
C ₂ H ₅	n—C ₃ H ₇	Na	70	[30]
i—C ₃ H ₇	CH ₃	Na	30	[30]
H	CH ₂ —Cl	K	150	[35]
H	CH ₂ —Br	K	150	[35]
H	CH ₂ —OCH ₃	K	50	[35]
H	CH ₂ —OH	K	50	[35]
H	CH ₂ —N ₃	K	150	[35]

a — 4 % roztoky; 4 % solutions. b — 3 % roztok sacharózy; 3 % sucrose solution.









¹Relative sweetness. ²References.

Toto sladidlo sa v človeku nemetabolizuje, vylučuje sa prevažne močom. Po mnohonásobnej aplikácii sa nehromadí vo vláknach ani orgánoch, vylučuje sa vo forme originálnej substancie, rovnako po niekoľkých dávkach.

Na jeho identifikáciu sa používa tenkovrstvová chromatografia [36].

Tabuľka 2.

Table 2.

Zlúčenina ¹	R ¹	R ²	Relatívna sladkosť ²
ZLÚČENINA	R ¹	R ²	RELATIVNÁ SLADKOSŤ ²
1	CH ₃	i-pentyl	500
2	CH ₃		300-600
3	CH ₃		556-880
4	CH ₃		5450-7300
5	CH ₃		22 200-33 200
6	C ₂ H ₅		128-156
7	C ₂ H ₅		192-284
8	C ₂ H ₅		524-648
9	C ₂ H ₅		4200-5400

¹Compound. ²Relative sweetness.

Literatúra

1. FAHLBERG, C. — REMSEN, I.: *Berichte*, 12, 1879, s. 469.
2. REMSEN, I. — FAHLBERG, C.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 1, 1879—1880, s. 426.
3. ARNOLD, D. L. — KREWSKI, D. — MUNRO, I. C.: *Toxicology*, 27, 1983, s. 179.
4. HETTLER, H.: *Adv. heterocycl. Chem.*, 15, 1973, s. 233.

5. BECK, K. M.: Sweeteners, nonnutritive. In: Kirk-Othmer: Encyclopedia of Chemical Technology. Vol. 19. New York, J. Wiley and Sons Inc. 1969, s. 593.
6. FABIANI, P.: Ann. Fals exp. Chim., 74, 1981, s. 273.
7. ROSSY, P. A. — HOFFMANN, W. — MÜLLER, N.: J. org. Chem., 45, 1980, s. 617.
8. ROSE, N. C. — ROME, S.: J. chem. Educ., 47, 1970, s. 649.
9. AHMOR, G. H.: Science, 134, 1961, s. 1116.
10. RADER, Ch. TIHANYI, Sz. — ZIENTY, F. B.: J. Food Sci., 32, 1967, s. 357.
11. ŠULA, J.: Chem. Listy, 76, 1982, s. 962.
12. HICKS, R. M. — CHOWANIEC, J. — WAKEFIELD, J.: In: Mechanism of Tumor Promotion and Cocarcinogenesis. Vol. 2. 1978, s. 457.
13. COHEN, S. M. — ARAI, M. — JACOB, J. B. — FRIEDEL, G. H.: Cancer Res., 39, 1979, s. 1207.
14. AKIHIRO HAGIWARA — SHOJI FUKUSHIMA — MASAYOSHI KITAORI — MICHIKO SHIBATA — NOBUYUKI ITO: Gann, 75, 1984, s. 763.
15. POHLOVÁ, M. — KASTL, F.: Sladidla v potravinářském průmyslu, hlavně fruktozové sirupy. Správa VÚ potravinářského průmyslu, Praha 1979, 145 s.
16. ROZSÍVAL, L. — SZOKOLAY, A.: Cudzorodé látky v poživatinách. Martin, Osveta 1983, 449 s.
17. DAVÍDKOVÁ, E. — ROZSÍVAL, O.: Správa VÚ potravinářského průmyslu, Praha, FMZVž marec 1982.
18. DAVÍDKOVÁ, E. — PRUDEL, M.: Aditivné látky v poživatinách. In: Zborník referátov z konferencie. Banská Bystrica, Slov. spoločnosť pre poľnohosp., lesnícke a potrav. vedy pri SAV, apríl, 1982, s. 105.
19. ADRIETH, L. F. — SVEDA, M.: J. org. Chem., 9, 1944, s. 89.
20. MYŠKA, J. — JOKL, J. — KALINA, O.: Chem. Listy, 61, 1967, s. 1689.
21. CRAMMER, B. — IKAN, R.: Chem. Soc. Rev., 6, 1977, s. 431.
22. Amer. patent 2800501 (1957).
23. Amer. patent 3082247 (1963).
24. NOFRE, C. — PAUTET, F.: Bull. Soc. Chim. France, 1975, s. 686.
25. BENSON, G. A. — SPILLANE, W. J.: J. Med. Chem., 19, 1976, s. 869.
26. NOFRE, C. — PAUTET, F.: Naturwissenschaften, 62, 1975, s. 97.
27. UNTERHALT, B. — BÖSCHENMEYER, L.: Naturwissenschaften, 59, 1972, s. 271.
28. NARDO, M. — RUNTI, C. — ULIAN, F.: Farmaco educ. Sci., 39, 1983, s. 125.
29. FERRANDO, R.: Ann. Fals exp. Chem., 74, 1981, s. 285.
30. CLAUS, K. — JENSEN, H.: Angew. Chem., 85, 1973, s. 965.
31. KOBELT, D. — PAULUS, E. F. — CLAUS, K.: Tetrahedron Lett., 1971, s. 3627.
32. CLAUS, K. — LÜCK, E. — WOLHARD, G. — LIPINSKI, R.: Z. Lebensm. Unters.-Forsch., 162, 1976, s. 37.
33. ARPE, H. J.: Health sug. Subst., 1978, s. 178.
34. HIGGINBOTHAM, J. D.: Food Technol. Austr., 36, 1984, s. 552.
35. CLAUS, K.: Ann. Chem., 1980, s. 494.
36. WOLHARD, G. — LIPINSKI, R. — BRIXIUS, H. Ch.: Z. Lebensm. Unters.-Forsch. 168, 1979, s. 212.
37. Nem. patent DE 3309426; Chem. Abstr., 99, 1983, 193457.
38. CRAMMER, B. — IKAN, R.: Chem. Soc. Rev., 6, 1977, s. 431.
39. INGLET, G. E.: Food Technol., 1981, s. 37.
40. WOLDICH, H. — GNAUER, H. — GALINOVSKY, E.: Z. Lebensm. Unters.-Forsch., 139, 1969, s. 142.

Соединения, вызывающие сладкий вкус

IV. Синтетические вещества, придающие сладкий вкус

Резюме

Приводится обзор познаний о самых известных применяемых синтетических веществах, придающих сладкий вкус — сахарин, цикламаты и двуокиси оксатиазинонов. Описана их структура, изготовление, свойства, реакции, взаимоотношение их химической структуры и сладкого вкуса и их применение.

Compounds inducing sweet taste

IV.Synthetic sweeteners

Summary

The article presents some facts on the most popular applied synthetic sweeteners — saccharin, cyclamates and oxathiazinon dioxides. Their structure, preparation, properties, reactions, relationship between their chemical structure and sweetness as well as their use are described.