

Zlúčeniny vyvolávajúce sladkú chuť

V. Syntetické organické látky

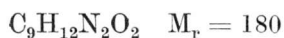
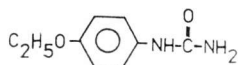
MICHAL UHER — ALŽBETA KRUTOŠIKOVÁ — MILAN KOVÁČ
— JAROSLAV KOVÁČ

Súhrn. V prehľade sú uvedené poznatky o syntetických organických sladkých látkach, ktoré sa ako sladidlá zatiaľ nepoužívajú (deriváty močoviny, tryptofánu, benzénu, indolu a pod.). Opisuje sa ich štruktúra, syntéza, vlastnosti a prípadne ich použitie.

V predloženej práci podávame prehľad o menej známych syntetických organických sladkých látkach, ako derivátoch močoviny, tryptofánu, benzénu, indolu a ďalších, ktoré sú látkami teoreticky zaujímavými, ale z hľadiska zdravotnej závadnosti, komplikovanej a ekonomicky nevýhodnej syntézy sa ako sladidlá nepoužívajú.

Deriváty močoviny

Už roku 1883 bolo známe, že 4-etoxyfenylmočovina chutí nápadne sladko. Tento derivát dostal názov Dulcín [1] (Sucrol)



t. t. 174 °C

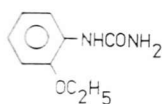
Jeho sladká chuť je príjemnejšia ako sacharín, je 150—250-krát sladší ako sacharóza.

Doc. Ing. Michal Uher, CSc., doc. Ing. Alžbeta Krutošiková, CSc., prof. Ing. Jaroslav Kováč, DrSc., Katedra organickej chémie, Chemickotechnologická fakulta SVŠT, Radlinského 9, 812 37 Bratislava.

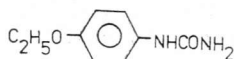
Ing. Milan Kováč, CSc., Výskumný ústav potravinársky, Trenčianska 53, 825 09 Bratislava.

Získava sa kondenzáciou ekvimolárnych množstiev *p*-fenetidínu s močovinou pri 160 °C. Kryštalizuje v bezfarebných, lesklých ihličkách rozpustných vo vode a v etanole. Ďalším zahrevom v kyslom prostredí sa rozkladá, vznikajúce produkty nie sú sladké.

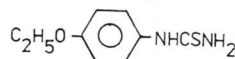
Porovnaním sladkosti ďalších derivátov podobných Dulcínu sa zistilo, že *o*-derivát je bez chuti a tiomočovinový analóg je horký [10].



bez chuti



sladký

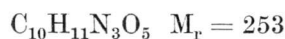
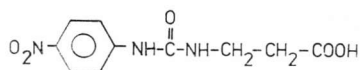


horký

Zaživací trakt dulcín dobre prijíma, úplne sa metabolizuje. Je toxickejší ako sacharín; zistilo sa, že spôsobuje cirhózu pečene kryš. Pri dlhšom pôsobení v dávkach 0,5—1 %/kg hmotnosti spôsobuje oneskorenie rastu, anémiu a zvýšenie úmrtnosti [2]. Je zdravotne škodlivý. V ČSSR sa používal v kombinácii so sacharózou alebo sacharínom na sladenie šumivých limonád [3], v súčasnosti je zakázaný (podozrenie na karcinogénny účinok [4]).

Na jeho stanovenie v nápojoch a zmrzlínach sa použili kolorimetrické, fluorometrické, oxidometrické a UV-spektrofotometrické metódy [5]. Na detekciu v nealkoholických nápojoch sa využila chromatografia na tenkých vrstvách [6].

Ďalším derivátom močoviny, ktorý má sladkú chuť, je *N*-(4-nitrofenyl)-*N'*-karboxyetylmočovina, tzv. Suosan [1], náhodne objavený pri štúdiu diizokyanátových derivátov [7]

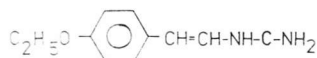


t. t. 180 °C

Je rozpustný vo vode, stály do 240 °C a 350-krát sladší ako sacharóza. Möhler [8] opísal jej štruktúru, vlastnosti, reakcie a syntézu. Najjednoduchší spôsob prípravy je reakcia 4-nitrofenylizokyanátu s β-alanínom.

V ČSSR sa nepoužíva, je zdravotne škodlivý, spôsobuje vyrážky a žalúdočné ťažkosti [3]. Pri predávkovaní má horkú príchuť.

V literatúre je opísaný aj ďalší derivát močoviny, ktorý má sladkú chuť-4-etoxystyrylmočovina.

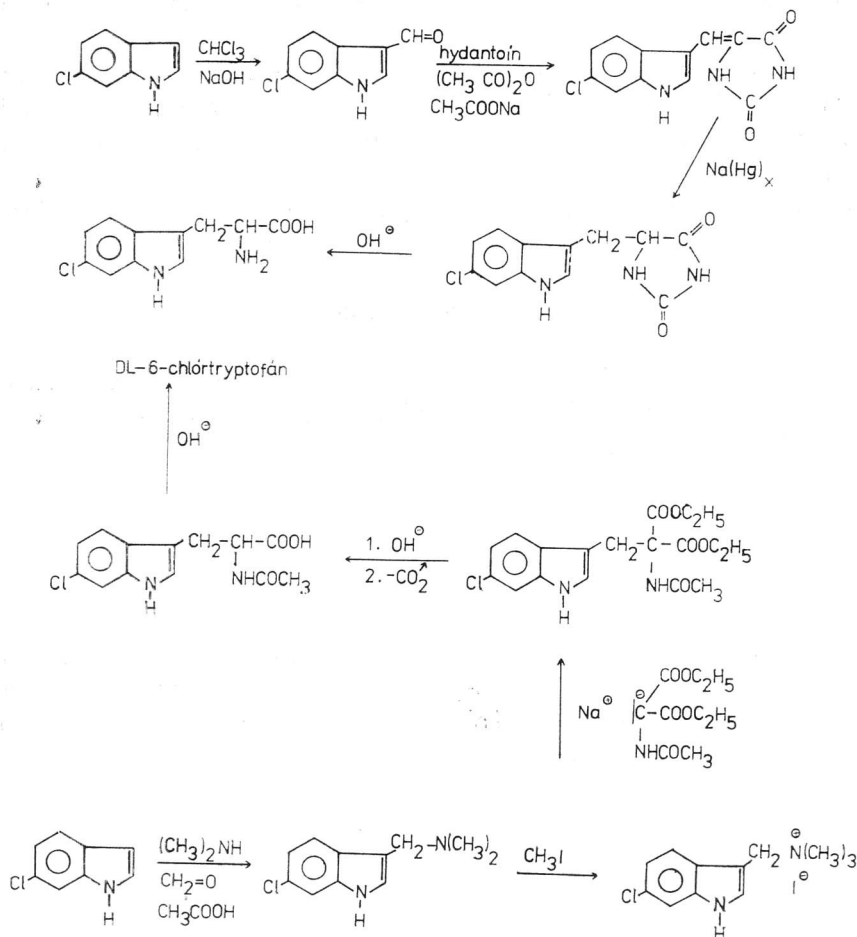


t. t. 129 °C

Je rozpustný v etanole a pripravuje sa zo 4-etoxybenzaldehydu⁹. Kvantitatívne testy na relatívnu sladkosť sa doposiaľ nerobili.

Deriváty tryptofánu

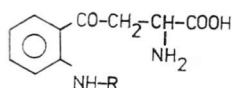
Tryptofán ako esenciálna aminokyselina je 25—50 × sladší ako sacharóza. V r. 1968 sa zistilo, že deriváty tryptofánu sú taktiež sladké, tak napr. DL-6-trifluórmetyltryptofán je intenzívne sladká látka¹⁰. Tento objav podnietil výskum a syntetizoval sa väčší počet látok s rôznymi substituentami v polohe 6. Na syntézu bola využitá Reimer-Tiemannova metóda a Mannichova reakcia. Východiskovými zlúčeninami boli príslušné deriváty indolu, napr.:



Okrem racemických zmesí boli opísané aj prípravy D-foriem a L-foriem. Zistilo sa, že D-6-chlórtryptofán je 1000—1300-krát sladší ako sacharóza bez vedľajších chutí; L-forma je bez chuti, ale má antidepresívne účinky. Na štiepenie racemickej zmesi sa použili enzýmy a alkalická hydrolýza.

Okrem spomínaných derivátov sa pripravili Br, F, CH₃O a (CH₃)₂CH deriváty. Ich použitie a výsledky toxikologických skúšok nie sú známe.

Literatúra opisuje ako sladké látky [11] aj *N*-formylkynurenín a *N*-acetylkynurenín. Kynurenín je metabolit tryptofánu:



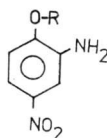
Syntézu kynurenínu samého a jeho *N*-formylderivátu z tryptofánu opísal Dalglish roku 1952 [12]. Ďalšia syntéza používa ako základnú látku *o*-chlór-anilín.

Štruktúra pripravených látok bola potvrdená ¹H NMR a UV-spektrami. Pripravené látky vyvolávajú pocit sladkej chuti okamžite pri kontakte látok s jazykom; *N*-formylderiváty a *N*-acetylderiváty sú približne 35-krát sladšie ako sacharóza.

Ich použitie v potravinách ani výsledky toxikologických testov nie sú známe.

Deriváty benzénu

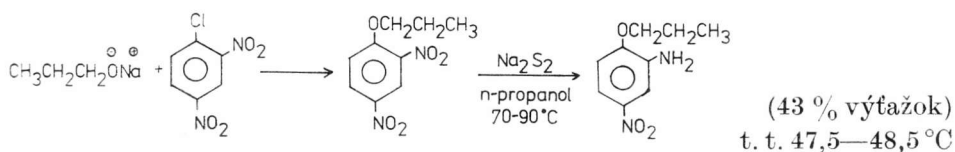
Počas druhej svetovej vojny došlo k veľkému rozšíreniu umelých sladidiel. Vyvijali sa mnohé nové zlúčeniny, ktorých životnosť bola však krátka. Medzi tieto patria deriváty *m*-nitranilínu:



kde R je metylskupina, etylskupina, propylskupina (*n*- a *izo*-) a butylskupina.

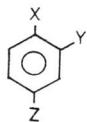
Najväčšiu sladkosť dosiahol 1-*n*-propoxyderivát (v literatúre označený aj P-4000 [13]) — je 4000-krát sladší ako sacharóza — ale pre svoju toxicitu praktické použitie nenašiel (tab. 1). Je zdravotne škodlivý, spôsobuje vyrážky a žalúdočné ťažkosti [3, 14].

Tieto látky sa pripravili Williamsonovou reakciou príslušného alkoholátu sodného s 2,4-dinitrochlórbenzénom a parciálnou redukciou pripraveného dinitroderivátu, napr. *n*-propoxyderivátu [15].



Duoxán (1-etoxy-2-amino-4-nitrobenzén) je žltá kryštalická látka rozpustná vo vode s t. t. 96 °C, 330-krát sladšia ako sacharóza (tab. 1). Všetky tieto deriváty sú vysoko toxické, pri termickom namáhaní málo stále, nemajú praktický význam [3].

Tabuľka 1. Relatívna sladkosť niektorých derivátov benzénu
Table 1. Relative sweetness of some benzene derivatives



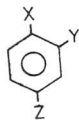
X	Y	Z	Relatívna sladkosť ¹	Literatúra ⁴
OH	NH ₂	NO ₂	100	[16]
OCH ₃	NH ₂	NO ₂	160	[3, 13]
OC ₂ H ₅	NH ₂	NO ₂	330	(Duoxan) [3, 13, 21]
OC ₃ H _{7n}	NH ₂	NO ₂	4000	[1, 3, 13, 15, 21, 22]
OC ₃ H _{7izo}	NH ₂	NO ₂	500—1000	[3, 13]
OC ₄ H _{9sek}	NH ₂	NO ₂	300—500	[3, 13]
CH ₃	NH ₂	NO ₂	300	[1, 16]
OC ₃ H _{7n}	NH ₂	CN	2500	[16, 23]
C ₂ H ₅	OH	NO ₂	sladký ²	[16]
Br	OH	NO ₂	sladký ²	[16]
Cl	OH	CF ₃	sladký ²	fenolová vôňa ⁵
				[16]
OC ₃ H _{7n}	NO ₂	NH ₂	bez chuti ³	[16]
Br	NH ₂	NO ₂	700	[16]
F, Cl, Br	NH ₂	CF ₃	sladký ²	štipľavá príchuť ⁶ [16]
CH ₂ OH	NH ₂	NO ₂	bez chuti ³	[16]
(CH ₂) ₃ COOH	NH ₂	NO ₂	bez chuti ³	[16]
O(CH ₂) ₂ CH ₃	OH	NO ₂	bez chuti ³	[16]

/Vyjadrená oproti sacharóze ako štandardu.

Expressed with relation to sucrose as a standard.

¹Relative sweetness; ²Sweet; ³Tasteless; ⁴References; ⁵Phenolic odour; ⁶Acrid flavour.

Z korelácie chemická štruktúra—sladkosť sa zistilo, že deriváty benzénu XYZ



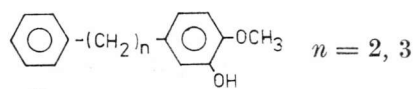
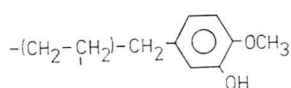
sú vtedy sladké, ak X, Y sú elektrodonorné skupiny a Z elektroakceptórne, napr.

X = NH₂, OH, alkyl, halogén a alkoxyľ,

Y = NH₂, OH, CH₃,

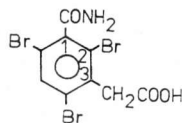
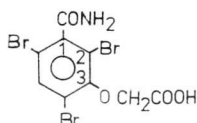
Z = NO₂, CN, CF₃.

Deriváty (napr. 3-amino, resp. 3-metyl) *p*-nitroanilínu nie sú sladké [16]. Okrem týchto jednoduchých molekúl sa zistilo, že aj zlúčeniny s veľkou hydrofóbnou skupinou, napr. dimérny a trimérny zvyšok, sú sladké (vo vode rozpustné polymérové sladidlá [16]).



Ako uvádza Settzer [17] vo vode rozpustné polymérové sladidlá patria medzi základné smery výskumu v oblasti nových umelých sladidiel.

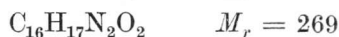
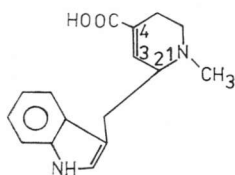
Roku 1983 autori [18] opísali ako intenzívne sladké látky 2,4,6-tribróm-3-karboxyalkylbenzamid y a 3-karboxyalkoxybenzamid y



Relatívna sladkosť týchto látok závisí od povahy substituenta v polohe 3, napr. derivát s $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ skupinou je 2400-krát a derivát s $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ skupinou je 300-krát sladší ako sacharóza. Tieto zlúčeniny sa pripravujú z príslušných kyanoderivátov kyslou alebo alkalicou hydrolyzou [19]. Akútna toxicita je podobná sodnej soli sacharínu a cyklamátu [18]. Z hľadiska hygienicko-toxikologického posúdenia nie sú zatiaľ k dispozícii kompletne údaje.

Deriváty indolu

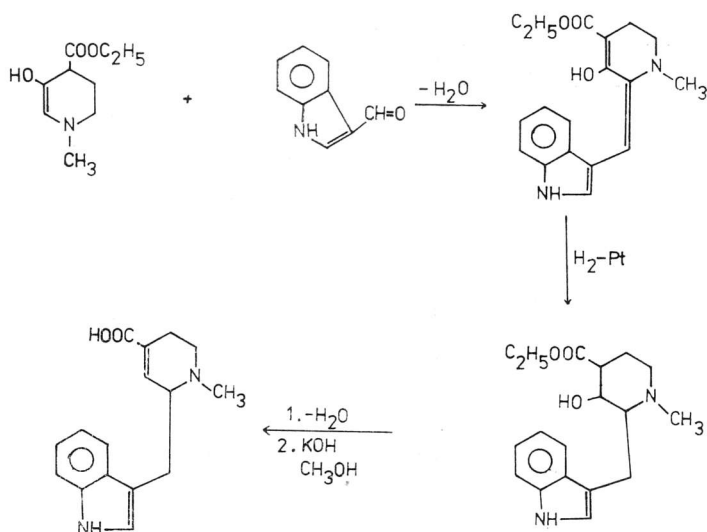
Pri syntéze kyseliny lysergovej bolo náhodne objavené nové sladidlo indolového typu



t. t. 215 °C

kyselina 3,4-dehydro-2-(3-indolylmetyl)-1-metyl piperidín-4-karboxylová, ktorá je 500—1000-krát sladšia ako sacharóza [20].

Prípravuje sa kondenzáciou 3-indolkarbaldehydu s etylesterom kyseliny 3,4-dehydro-3-hydroxy-1-metyl piperidínkarboxylovej, ďalej redukciou pripraveného derivátu (katalyticky vodíkom na Pt), dehydratáciou a hydrolyzou konečného esteru



Štruktúra tejto sladkej látky bola potvrdená 1H NMR a UV-spektrami.

Patentovaná je aj príprava 3-hydroxyderivátu [10]. Hygienicko-toxikologické posúdenia nie sú dokončené.

Okrem týchto syntetických organických sladkých látok literatúra ešte uvádza:

sodná soľ kyseliny 2-(4-metoxybenzoyl)benzoovej (označované ako S 23/64; Süsshilfe); je 150-krát sladšia ako sacharóza, vo vode veľmi dobre rozpustná.

Pri väčšom množstve (nad 0,02 %) prechádza jej sladká chuť v horkú; zahriatím sa nerozkladá [14].

Uvádza sa, že je zdravotne neškodná, ale v ČSSR nie je povolená. Použitie a výsledky toxikologických testov nie sú známe. Glucín — sodná soľ zmesi disulfokyseliny a trisulfokyseliny triazínu. Je asi 300-krát sladšia ako sacharín; nad $250^\circ C$ sa rozkladá.

Literatúra

1. BLÁHA, K. — GLANZOVÁ, J. — POSPÍŠEK, J., Chem. Listy, 73, 1979, s. 689.
2. FABIANI, P., Ann. Fals. Chim., 74, 1981, s. 281.
3. HRDLÍČKA, J., Výživa Lidu, 28, 1973, s. 9.
4. ROSIVAL, L. — SZOKOLAY, A. et al.: Cudzorodé látky v požívatinách. Martin, Osveta 1983, s. 449.
5. VEERABHADRA RAO, M. — KAPUR, O. P. — PRAKAS A SASTRY, G. S.: J. Food Sci. Technol., 21, 1984, s. 148.

6. Z. Lebensm.-Untersuch. Forsch., 179, 1984, s. 453.
7. PETERSEN, S. — MÜLLER, E., Chem. Ber., 81, 1948, s. 31.
8. MÖHLER, K.: Z. Lebensm.-Untersuch. Forsch., 90, 1950, s. 431.
9. NOYCE, W. K. — COLEMAN, CH. C. — BARR, J. T., J. Amer. Chem. Soc., 73, 1951, s. 1295.
10. CRAMMER, B. — IKAN, R., Chem. Soc. Revs, 6, 1977, s. 431.
11. FINLEY, J. W. — FRIEDMAN, M., Agric. Food Chem., 21, 1973, s. 33.
12. DALGLIESH, C. E., J. Chem. Soc., 1952, s. 137.
13. BLANKSMA, J. J. — van der WEYDEN, P. W. W., Rec. trav. Chim., 59, 1940, s. 629.
14. VITKOVIČOVÁ, Z.: Výrobná spotreba cukru a možnosti jej znižovania. Bratislava, Výskumný ústav potravinársky 1982, s. 64.
15. VERKADE, P. E. — van DIJK, C. P. — MEERBURG, W., Rec. trav. Chim., 55, 1946, s. 346.
16. BRAGG, R. W. — CHOW, Y. — DENNIS, L. — FERGUSON, L. N. — MORGA, G. — OGINO, C. — PUGH, H. — WINTERS, M., J. Chem. Educ., 55, 1978, s. 281.
17. SETTZER, R. J., Chem. Eng. News, 1975, Aug. 25, s. 27.
18. GRIES, H. — MÜTZEL, W. — BELITZ, H. D. — WIESER, H. — KRAUSE, I. — STEMFL, W., Z. Lebensm.-Untersuch. Forsch., 176, 1983, s. 376.
19. Eur. pat. Appl. EP 55689 (1982); DE Appl. 3,048,918 (1982); Chem. Abstr., 98, 1983, 88993.
20. HOFMANN, A., Helv. Chim. Acta, 55, 1972, s. 2934.
21. BLANKSMA, J. J., Rec. trav. Chim., 65, 1946, s. 203.
22. BLANKSMA, J. J. — HOEGEN, D., Rec. trav. Chim., 65, 1946, s. 333.
23. BLANKSMA, J. J. — PETRI, E. M., Rec. trav. Chim., 66, 1947, s. 365.

Соединения, вызывающие сладкий вкус
V. Синтетические органические вещества

Резюме

Краткий обзор приводит познания о синтетических органических сладких веществах, которые пока еще не применяются в качестве веществ, придающих сладкий вкус (производные мочевины, триптофана, бензола, индола и т. п.). Описаны их структура, синтез, свойства а так же их применение.

**Compounds inducing sweet taste
V. Synthetic organic substances**

Summary

The article contains information on synthetic organic sweet substances that are recently not used as sweeteners (derivatives of urea, tryptophan, benzene, indole, etc.). Their structure, synthesis, properties or application are described.