

高甜度蔗糖衍生物的研究(I)

——三氯蔗糖及其制备原理

郑建仙 李璇 华南理工大学食品与生物工程学院 广州 510641

摘 要 三氯蔗糖是一种全新概念的食品甜味剂,具有甜度高、甜味特性好、安全性高等突出优点,代表着当前强力甜味剂的最高成就。目前全世界仅英国 Tate & Lyle 公司有生产,但其生产技术尤其是核心步骤与工艺参数秘而不宣。本文首先讨论蔗糖卤代衍生物的增甜原理,及通过全基团保护法制备三氯蔗糖的原则。

关键词 蔗糖卤代衍生物、三氯蔗糖、强力甜味剂、全基团保护法

Abstract Sucralose is a wholly - new concept of food additive. Due to its high sweetness, excellent sweet characteristics and high safety, sucralose is regarded as the highest accomplishment of intense sweetener. Up to now, it can only be produced by Tate & Lyle Company in Britain, Whose manufacture technologies, especially key steps and parameters, are still kept highly secret. This article discussed the sweetness - enhancing mechanism of sucrose halogenated derivatives and their synthesis mechanism.

Key words Sucrose halogenated derivatives Sucralose Intense sweetener Hologroup protected method synthesis

蔗糖是一种不寻常的非还原性二糖由 α -D-吡喃葡萄糖基和 β -D-呋喃果糖基经对酸稳定的分子内糖苷键联结而成,它的许多化学特性都是由于其分子中存在 8 个羟基形成的。直到最近,有关蔗糖甜味与其分子结构的关系问题人们仍未弄清楚,通常认为蔗糖的甜度与其分子中的某些羟基团有关。在过去 10 年内蔗糖化学的飞速发展使得人们有办法专一地掩盖或取代某些羟基团来制备某些特定的衍生物,然后通过味觉品尝以研究蔗糖的甜味与结构的关系。结果表明,蔗糖分子内葡萄糖和果糖的某些特定羟基团参与了生甜团。而且发现,用疏水性的卤素取代基来替代某些亲水性羟基可大大提高蔗糖的甜度。

1 通过脱氧卤代衍生物提高蔗糖甜度的原理

蔗糖卤代衍生物的研究,世界上英国居领先地位。1972 年英国 Tate & Lyle 公司的 Hough L. 等人首次进行了蔗糖的碘代,翻开了蔗糖卤代衍生物研究的第一面^[1]。同年 Khan R. 又进行了蔗糖的氯代研究,提出了 6,6'-二氯代和 6,1',6'-三氯代蔗糖衍生物^[2]。1975 年, Khan R., Fal Rdough H., Hough L. 等人先后得到了 6,-氯代、1',6'-二氯代和 4,1',6'-三氯代等蔗糖衍生物,并开始对蔗糖氯代后对甜度影响的研究,发现了高甜度物质 -4,1'6'-三氯 4,1',6'-三脱氧半乳糖 (TGS, 即三氯蔗糖) 其甜度是蔗糖的

650 倍,并于 1979 年申请了专利^[3]。接着就所发现的 TGS 进行系统的研究,先后提出了几种不同的制备方法及其他方面的试验。随着对卤代蔗糖衍生物甜度方面问题的兴趣增加,1982 年 Cheang Kuan Lee 又研制出比 TGS 更甜的四氯代蔗糖衍生物,同年稍后在此基础上又找到了甜度高达 7000 和 7500 倍于蔗糖的卤代衍生物。1983 年, Ralph Jenner 等人对溴代蔗糖衍生物进行了研究。近年来这方面的研究重点除在寻求更甜的新物质外,则在某种高甜度物质的制备方法的完善上。

1967 年, Shallenberger R. S. 等人首次提出所有的甜味化合物具有相同的结构特征,即拥有两个带相反电荷的原子 A 和 B,两者相距 0.25 ~ 0.40nm, A 含有一个带正电的质子, B 为质子受体。他们认为,甜味分子中的 AH/B 系统可和位于味蕾蛋白受体上的合适 AB/B 系统进行氢键结合,形成双氢键复合结构而产生甜味刺激,而两者间的复合强度决定了甜味刺激强度即甜度。1972 年, Kier 在研究 1-烷氧基-2-氨基-4-硝基苯时引入了另一个分子特征,即疏水(亲油)结合基团 X,于是形成了甜味三角形理论(AH, B, X 理论)^[4],其分子模型如图 1 所示,认为亲油-亲水平衡是决定一种分子甜度的重要因素,即甜味分子的疏水性基能与甜受体膜的疏水性部位相结合,使甜味分子易于被甜受体膜所吸附。

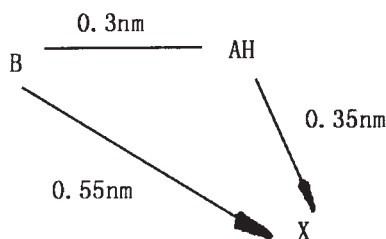


图1 甜味三角形的分子模型

在充分考虑到 Kier - Shallenber 模型的尺寸和蔗糖的分子结构后,认为蔗糖分子内有两种可能的三角形生甜团系统: $X = 4 - H$ 、 $AH = 1' - OH$ 和 $B = 2 - O$, 以及 $X = 4 - H$ 、 $AH = 3' - OH$ 和 $B = 2 - O$, 它们均是以顺时针排列的^[5]。在研究蔗糖氯化物的过程中,发现 6 - 氯取代基产生明显的逆反影响,这或是由于在 C - 6 位上的取代使得基团增大,或者由于它与甜味受体竞争疏水结合位^[6]。从另一方面来说,1',6'-二氯衍生物的影响是协同的,它能使蔗糖分子的甜味增加 76 倍,在 4,1'-二氯-4,1'-二脱氧-半乳糖基-蔗糖中的协同影响更明显,能使蔗糖甜味增加至 120 倍。后者在 6'-C 位上进一步氯化能提高甜度,制得的三氯蔗糖是现阶段已产业化的最甜的蔗糖衍生物,比蔗糖甜 650 倍。另外,蔗糖的 6,1',6'-三氯衍生物其甜度是蔗糖的 25 倍,4 位氯化制得的 4,6,1',6'-四氯-4,6,1',6'-四脱氧-半乳糖基-蔗糖比固体蔗糖甜 200 倍,而 4,1',4',6'-四氯化物比蔗糖甜 2200 倍。

研究表明,与蔗糖相比,由于三氯蔗糖分子的 1' - C, 4 - C 和 6' - C 位上方引入氯基团,其亲油性变大,这使得它与味蕾蛋白膜的结合力增大。当分子生甜团 AH/B 系统的 2 - OH 和 3' - OH 与味蕾蛋白发生氢键作用时,就产生了更大更持久的甜刺激。

2 三氯蔗糖的优越特性

1988 年,英国 Tate & Lyle 率先投放市场的三氯蔗糖(Sucralose),因其甜度高、甜味特性好、安全性高、不参与人体代谢、对抗酸水解的稳定性比蔗糖大 10 倍等优点,而被认为是至今为止人类已开发的一种最完美最有竞争力的强力甜味剂。如图 2 所示,三氯蔗糖是以蔗糖为原料经脱氧、氯代衍生而得,保留了蔗糖的结构,但 4,1' 和 6' 的三个羟基被氯原子置换,葡萄糖基的 4 位羟基被置换时构象发生翻转成为半乳糖基。与其他强力甜味剂相比,它同时具备如下优越性

质:

- (1) 甜度高,是蔗糖的 600 ~ 650 倍。
- (2) 甜味十分纯正,没有任何异味或苦涩味,甜味特性曲线几乎与蔗糖重叠,这是其他任何产品所无法比拟的。
- (3) 绝对的安全性,没有任何安全毒理方面的疑问。
- (4) 能量值为零,不会引起肥胖,可供肥胖症患者、心血管疾病患者和老年人等食用。
- (5) 不会引起血糖波动,可供糖尿病人食用。
- (6) 不会引起牙齿龋变,对牙齿健康十分有利。
- (7) 具有很好的溶解性与稳定性,可在任何食品配料系统与加工过程中使用,应用范围十分广泛。
- (8) 价格便宜,等甜度下只有蔗糖的 1/3 ~ 1/2 左右。

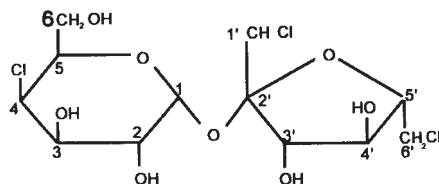


图2 三氯蔗糖的化学结构

由于三氯蔗糖的物化性质和甜味特性十分接近于蔗糖,在水溶液中性质稳定,溶解度大,应用于食品没有任何操作上的困难,因此,在美国、加拿大等国家已在多种食品中替代蔗糖。美国 FDA 于 1998 年 3 月 21 日批准了它的强力甜味剂的地位,而我国卫生部早在 1995 年就已批准使用。^[7]

3 三氯蔗糖的制备方法

根据深入分析蔗糖分子中 8 个游离羟基的不同反应活性,以及被脱氧化衍生的难易程度,三氯蔗糖的制备方法大体有单基团保护法和全基团保护法两大类。通常对糖类物质来说,6 位上的羟基较其他位上羟基更为活泼些,因此要想使其他羟基发生反应,而 6 位羟基保持不变,就需要对 6 位羟基进行基团保护,这是单基团保护位考虑的出发点。酶法单基团保护法的核心是,葡萄糖-6-乙酸与蔗糖的混合物,在由枯草杆菌产生的 β -果糖基转移酶的作用下生成蔗糖-6-乙酸,采用色谱分离后与 Vilsmeier 试剂反应得到 4,1',6'-三氯-4,1',6'-三脱氧半乳糖蔗糖单酯,最后经脱乙酰基反应得到产物三氯蔗糖。然而通过酶对基团进行保护的合成法由于反应体系过于稀薄,导致成本较高,就目前而言尚不实用。另一种单基团保护法的核心就是在低温下对 6 - C 位羟基进行单基团的酯化保护,之后氯化,脱酯基后进行分离即可得到三氯蔗糖产品,但该方法对制冷设备要求较高。

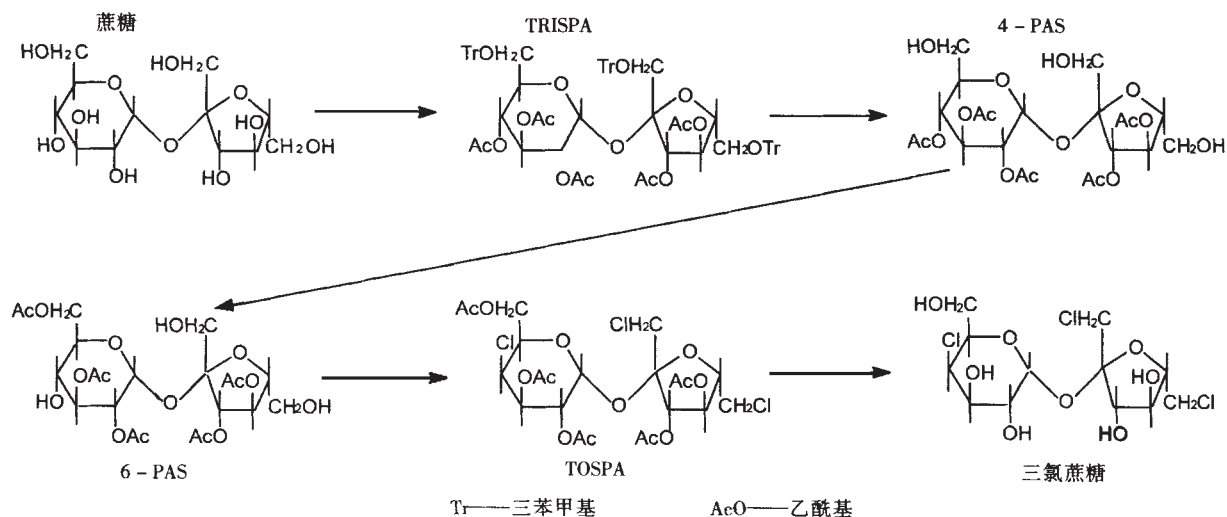


图3 三氯蔗糖全基团保护合成法的主要步骤

蔗糖各羟基所处的位置活性各异,如按单基团取代比较,蔗糖分子中各羟基的相对活性可大体排列为 $6 > 6' > 4 > 1 > 2 > 3 > 3' > 4'$ ^[8]。但羟基被活化而形成活化级络合过程中还会受到空间阻碍作用,例如,4位仲羟基虽比1'位伯羟基活泼,但当与象三苯基氯甲烷这样大的取代基团反应时,却是1'位的伯羟基优先活化。根据这个原则,制备三氯蔗糖的主要步骤是较活泼的6位羟基必须受到保护,不活泼的4位羟基必须活化。全基团保护法的核心在于对蔗糖8个游离羟基的完全保护后逐步释放出特定的游离羟基使之与氯原子发生专一反应。该方法具有不需分离精制,产品纯度高,反应密度高,反应条件宽等突出优点。图3示出其制备流程,下面详细探讨该法的理论依据。

4 全基团保护法制备三氯蔗糖的原理

4.1 蔗糖8个羟基团的完全保护

醇羟基的保护应用甚广,特别是在甾体、糖类(包括核苷和核苷酸衍生物)和甘油酯化学中。虽然很大数量的各种保护基都曾用过,但最常用的可归纳为三类:醚类、缩醛类(或缩酮类)和酯类(如图4)^[9]。近几年中对醇类保护基的选择更为成熟,同时在某些情况下为满足特殊需要还专门设计了一些基团,当评价每个保护基时应着重考虑3个因素:引入方便、在所需反应条件下稳定、易于除去。

当同一分子中有几个羟基时,三苯基氯甲烷、叔丁基二甲硅醚氯化物和二异丙基硅的氯化物可优先与伯羟基反应,可达到选择性部分保护的目的,其中三苯甲基很广泛地应用于糖、核苷和甘油酯化学中用来保护伯羟基。参照 McKeown G. G. 和 Brien E. A. 等

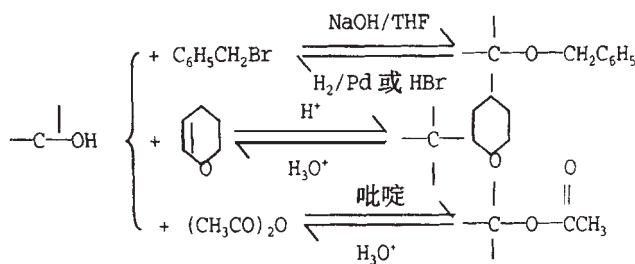


图4 羟基保护方法

人报导的方法,选用三苯基氯甲烷与蔗糖的反应,由于三苯基体积较大而产生空间位阻,只能取代6、1'和6'三个伯羟基上的氢原子,生成6,1',6'-三苯基蔗糖醚(I)。而相对比1'位活泼的4位仲羟基因三苯基的分子基团过大,难以被活化而不参加反应。三苯基醚通常由多元醇与近计算量的三苯基氯甲烷在吡啶溶液中室温或高于室温反应来制备,研究表明,如用二甲基甲酰胺代替吡啶,并使用叔胺(如N-甲基吗啉)或聚合胺(如2-聚乙烯吡啶)作为酸清除剂,可在较低成本的基础上提高产率。三苯基醚可溶于多种非极性有机溶剂中,它对碱和其他亲核试剂稳定,但在酸性介质中不稳定。

形成乙酸酯或其他羟酸是最常用的保护羟基的方法,经常是将乙酸酐在吡啶溶液中(或其他三级胺中)进行乙酰化,或在NaOAc、KOAc或酸(ZnCl_2 、HCl、 H_2SO_4 、 HClO_4)的催化下进行反应。化合物I与乙酸酐反应,使其余5个仲羟基全部乙酰化而生成TRISPA,该反应较易进行,将反应混合物倒入冰水中则可沉淀出6,1',6'-三氧-三苯基甲基-2,3,4,3',4'-五酸蔗糖酯(TRISPA)。其反应式如图5所示,反应的关

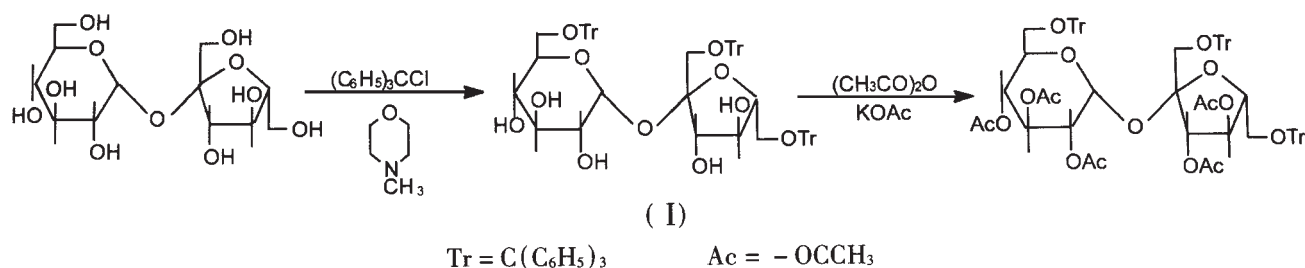


图5 三苯基化与乙酰基化的反应式

键是控制反应温度、时间和反应物摩尔以使反应完全。

4.2 蔗糖3个伯羟基的去保护作用

醚键是相当稳定的,但强无机酸和其具有未共用电子对的氧原子形成盐,使醚分子的C—O键变弱,因此在酸性试剂的作用下醚键会断裂^[10]。使醚键断裂的最有效试剂为浓氢卤酸,浓氢碘酸的作用最强,在常温下就可使醚键断裂而生成碘化烷与醇。但在过量氢碘酸存在下,所生成的醇进一步反应生成碘代烷。醚键的断裂,一般是在含碳原子较少的烷基处断裂,但由于叔正碳离子较稳定且容易生成,故醚键在—CH₂—O—C(C₆H₅)₃处断裂。



下列试剂常用来除去三苯甲基保护基:80%乙酸/回流温度,HCl/CHCl₃和HBr(计算量)/乙酸在0℃。但考虑到糖苷键在酸性条件下,温度越高,时间

越长,越容易断裂。采用Tully W,等人提出的方法,在0℃、冰醋酸和浓盐酸的作用下,脱去三苯甲基还原成2,3,4,3',4'-五乙酸蔗糖酯(4-PAS),中和后加入甲醇得到三苯基甲醇,反应式见图6。值得一提的是,三苯基甲醇可用于制备三苯基氯甲烷以达到循环利用的目的。

4.3 4-C位乙酰基向6-C位的迁移原理

1982年,Michael R. Jenner等提出的用弱酸在惰性溶剂中将4-RAS进行异构化,4位的乙酰基转移至6位,得到较纯净的2,3,6,3',4'-五乙酸糖酯(6-PAS),理论得率为75%。弱酸最好选用羧酸,尤其是诸如乙酸之类的脂肪族羧酸。为了缩短反应时间,必须升高反应温度,试验表明适宜温度为80~150℃,最佳温度100~130℃,反应2~4h。故惰性溶剂的沸点应为100~140℃,且可溶解蔗糖五乙酸酯,如甲基异丁基酮的沸点为117℃。高温条件下羧酸生成自由H⁺可促进迁移反应,其反应机制推测如图7所示。

但酸法迁移会引起降解和副反应,如进一步生成

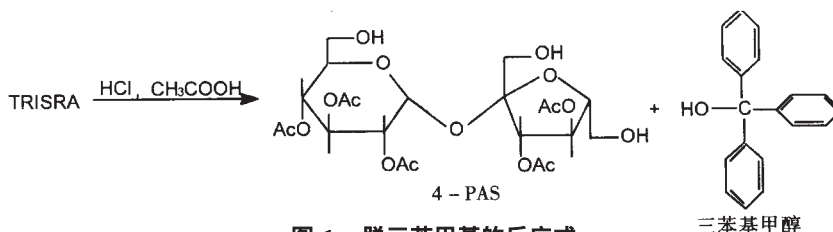


图6 脱三苯甲基的反应式
(注:三苯基氯甲烷极易水解为三苯基甲醇)

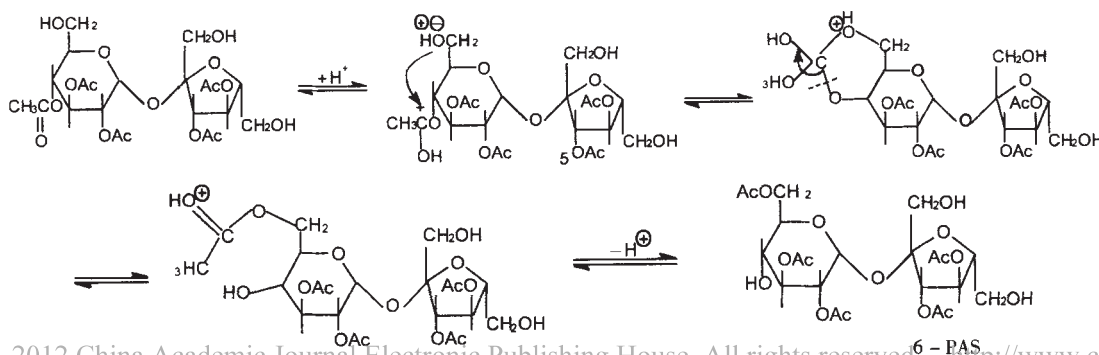


图7 乙酰基迁移的反应机制

3,4,6,3',4'-蔗糖五乙酸酯。1987年 William Tully 等人发现在碱性条件下也可同样进行这个迁移过程,就报道的得率来看均可达到 85% 以上,可选择的有叔丁基胺、三乙胺、四氢吡咯、N,N-二丙基胺和 2-异丙基胺等^[11]。反应温度 30~60℃,反应时间取决于温度和所用胺试剂,在 2.5~10h 时间变动。惰性溶剂要求能溶解 4-PAS,并可部分溶解 6-PAS 并能较早将之结晶析出,使反应进行完全,例如甲苯、甲基戊酮和乙酸乙酯。其反应机制可能是胺夺去 6-OH 上的 H,然后 4,6 位发生内酯反应。

因本步骤接下来要直接进行氯化,在选择方法时除要考虑到试剂便宜易得外,还要注意对下一步氯化反应的影响。酸法迁移完成后需提纯结晶后才能进行下一步氯化,而碱法迁移因所用胺试剂沸点较低,如叔丁胺的沸点为 44.4℃,极易蒸馏除去,所以可免去提纯手段。当然所选惰性溶剂必须与氯化试剂不发生反应,且沸点较高以保证完全氯化,最好在 80℃ 以上。

4.4 对特定游离羟基团的氯代作用

醇羟基可以被多种氯代试剂氯化,如盐酸/氯化锌、亚硫酸氯、三氯化磷等。就反应机理而言,均按 S_N2

核取代反应历程来进行,被取代的三个羟基中,因 6' 和 1' 位碳原子属于伯碳原子,可自由旋转,不存在构型转化现象,而 4 位上的手性碳构型发生“瓦尔登”翻转,使原来的葡萄糖构型转换为半乳糖构型,如图 8 所示。

本反应是要使剩余的 3 个羟基全部氯化,不存在控制反应限度问题。近年又报道了多种反应条件缓和、产率较高、选择性良好的氯化试剂,如氯化氯亚甲基二甲胺 $[(CH_3)_2N^+CHCl]Cl^-$,四氯化碳与三苯基磷,磺酰氯,二氯正磷(如三芳基二氯正磷,三芳氧基二氯化磷),氧化三苯基磷与氧化亚砷^[12]

(1) Vilsmeier 试剂 $[(XCl)_2N^+R_2]Cl^-$

如图 9 所示,Vilsmeier 试剂是一种较好的氯代试剂,其优点表现在制备容易和选择性较好,它可安全有效地氯化蔗糖分子 4、1' 和 6' 位,理论得率可达 80% 以上。Vilsmeier 试剂是由无机酸氯化物与化学式为 R_2NCOX 的 N,N-二烷基胺(如二甲基甲酰胺,二乙基乙酰胺)反应制得,其中 X 代表氢原子或甲基,R 代表烷基。通常使用的无机酸氯化物有无氯化磷、光气和氯化亚砷等。

(2) 三芳基磷与四氯化碳

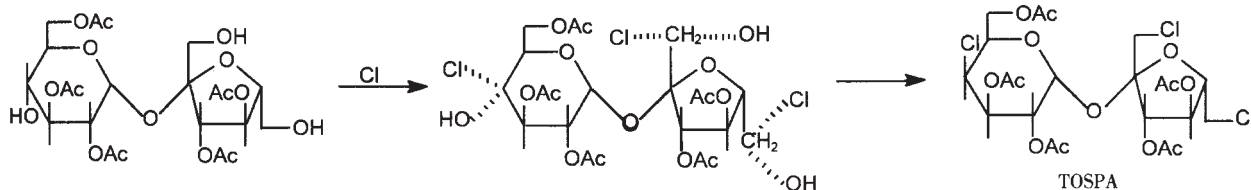


图 8 氯化反应的反应机制

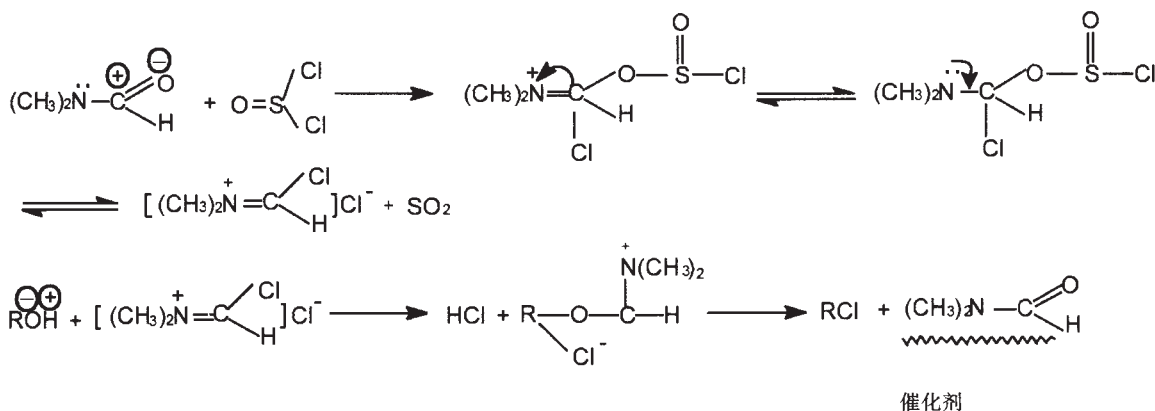


图 9 Vilsmeier 试剂的氯化机制

三芳基磷和四氯化碳合用是转变伯醇和仲醇成为相应的有机卤化物的有效试剂。四氯化碳与三苯基磷反应生成磷叶立德,反应认为有碳烯中间体生成:



该氯化反应在较温和的条件(如 70℃)下进行,能选择性地与蔗糖分子中较活泼的伯位羟基 6、6' 反应,但研究表明,它还可使蔗糖五乙酸酯的 1' 发生氯代反应,理论得率为 40% 以上。该反应最好在叔胺介质中进行,特别是在诸如吡啶之类的杂环叔胺。当三芳基磷中的 1 个芳基被交联聚苯乙烯的苯乙烯基团取代成为三芳基磷结合树脂,反应完成后则容易将未反应物和副产物氧化磷过滤去除。

(3) 三芳基磷氧化物与氯化亚砷

与其他氯化试剂比较,该试剂具有副反应少、三芳基磷氧化物易回收、易氯化等优点,理论得率为 75% 左右。图 10 示出其反应机理,反应介质应对氯化试剂稳定性好,沸点较好(> 95℃)以使反应在适宜的短时间内完成,但不宜高于 120℃,因为此条件易造成碳化。

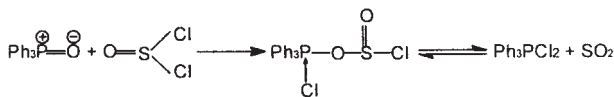


图 10 三芳基磷氧化物与氯化亚砷的氯化机理

综上所述,在选择氯化方法上,仅从产率及试剂的廉价易得的角度出发,选用 Vilsmeier 试剂。

4.5 剩余保护基团的脱除作用

该反应是典型的酯交换反应,通常需在酸或碱的催化下进行,常用的催化剂有硫酸、对甲苯磺酸、醇钠、氢氧化钠(钾)等。碱性条件下反应较完全,碱催化

脱酰基的机理如图 11 所示 A^[13]。

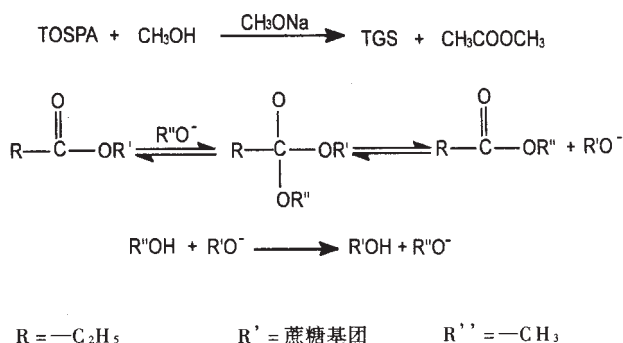


图 11 碱催化脱酰基的反应机制

- Hough L. et. al. . Carbohydr. Res. . 1972, 21: 144 ~ 147.
- Khan R. . Carbohydr. Res. . 1972, 25: 504 ~ 510.
- Hough L. et. al. . Food Chem. . 1977 (2): 145.
- Shallenberger R. S. et. al. . food Chem. . 1977 (2): 145.
- Lee C. K. . Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. . 1987, 45 :199
- Hough L. . Trends Biochem. Sci. . 1978 (3): 61.
- 郑建仙编著. 功能性食品甜味剂. 北京:中国轻工业出版社,1997.
- Vlitos A. T. et. al. . F. O. LICHT's international sugar report. 1980: 37 ~ 48.
- 赵知中等编译. 有机化学中的保护基团. 北京:科学出版社,1984.
- 恽魁宏主编. 有机化学. 北京:高等教育出版社,1990.
- William Tully et. al. . UK Patent 2182038(1987).
- Eleanor A O'Brien et. al. . UK Patent 2182039(1987)
- 高鸿宾主编. 实用有机化学辞典. 北京:高等教育出版社,1997.

媒体与企业联手 为青少年健康加油

本刊讯 2001 年 5 月 19 日,为迎接中国学生营养日的到来,中国食品杂志社与北京都丽梦食品有限公司联合向北京市教委、北京市学生营养餐办公室赠送《中国食品 * 青少年营养健康》专刊。中国食品杂志社长期以来一直关注青少年营养健康知识的科学普及工作,此次,专门投入采编力量,利用中国食刊第一家《中国食品》半月刊 2001 年第十期的版面,编辑出版《中国食品 * 青少年营养健康》专刊。专刊的宗旨是普及青少年营养健康知识,引导学生树立正确的饮食消费观念,推动我国学生营养餐事业向前发展。中国食品杂志社与学生营养餐生产的龙头企业北京都丽梦食品有限公司合作赠刊,就是要发挥媒体与企业优势互补的作用,为青少年健康事业的发展尽一份力。(读者咨询热线 65122788 68423388 呼 88022 联系人 郭建宇)