

Zlúčeniny vyvolávajúce sladkú chuť II.

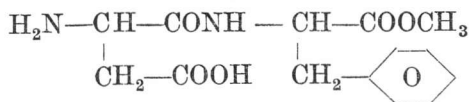
Aspartám a jeho analógy

ALŽBETA KRUTOŠÍKOVÁ — MICHAL UHER — MILAN KOVÁČ — JAROSLAV KOVÁČ

Súhrn. V prehľade sa uvádzajú poznatky o sladkých dipeptidoch, najmä o metylestere α -L-aspartyl-L-fenylalanínu a niektorých jeho analógoch. Opisuje sa syntéza, predpokladaný mechanizmus, výhody, nevýhody a použitie.

V predloženej práci podávame prehľad o ďalšej skupine zlúčenín vyvolávajúcich sladkú chuť — dipeptidoch. Sem patrí predovšetkým aspartám — metylester α -L-aspartyl-L-fenylalanínu, resp. jeho hydrochlorid, u nás nazývaný USAL.

Mazurov a Schlatterov [1] náhodný objav sladkej chuti aspartámu znamená novú éru vo vývoji syntetických sladidiel. Aspartámom, ktorý je metylesterom α -L-aspartyl-L-fenylalanínu,



zaoberala sa skupina našich pracovníkov (ÚOCHB ČSAV a Léčiva, n. p.) a navrhla výrobný postup pre jeho hydrochlorid — USAL.

Už roku 1939 Kaneko [2] uverejnil pravidlo, že α -aminokyseliny konfigurácie L majú skôr horkú chuť, kým enantiomérne aminokyseliny radu D sú sladké (tab. 1).

Výsledky výskumov od objavenia aspartámu podnes sú významným prí-

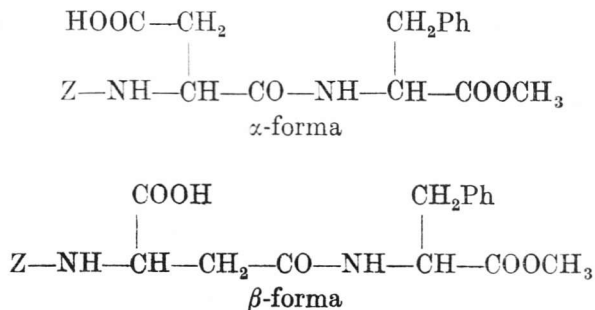
Doc. Ing. Alžbeta Krutošíková, CSc., Doc. Ing. Michal Uher, CSc., Prof. Ing. Jaroslav Kováč, DrSc., Katedra organickej chémie Chemickotechnologickej fakulty SVŠT, Jánska 1, 812 37 Bratislava.

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

nosom v oblasti teórie sladkej chuti látok. Aktuálny je najmä problém vzťahu štruktúra—sladká chuť, ktorého riešenie dovolí cieľavedome získavať nové intenzívne sladké zlúčeniny [5].

Syntéze aspartámu je venových veľa prác [6—12].

Jednou z aminokyselín, ktorá tvorí molekulu aspartámu, je fenylalanín patriaci medzi esenciálne aminokyseliny. Na prípravu aspartámu sa podľa dostupnosti a ceny základnej suroviny zdá najatraktívnejší spôsob založený na aminolýze vnútorného anhydridu kyseliny asparágovej s aminoskupinou chránenou skupinami používanými pri syntéze peptidov [13—18]



(Z — chrániaca skupina, Ph — phenyl).

Aminolýza sa uskutočňuje v prostredí organických rozpúšťadiel, v zmesi voda—organické rozpúšťadlo alebo iba vo vode (pri kontrolovanom pH) [19].

Aminolýzu solí anhydridu kyseliny asparágovej možno uskutočniť selektívne, pričom sa získa prednostne α -izomér pri zníženej teplote, pri použití prebytku aminokomponentu i pridaním rozličných prísad do reakčnej zmesi (napr. kyselina octová [8], oxid uhličitý [8—10], zmes slabých kyselín a nižších alifatických alkoholov, zmes silných kyselín a alkoholov [16—20] alebo vodné roztoky anorganických zásad [21]).

Táto metóda má svoje prednosti, ale aj nedostatky. Kým na jednej strane je zrejmá jednoduchosť spôsobu syntézy, na druhej strane je problémom čistenie základného produktu od neželateľných prímiesí, najmä β -izoméru, ktorý sa ťažko oddeľuje a má horkú chuť [22—24].

Rozdelenie α -izomérov a β -izomérov, ktoré sa líšia chuťou, rieši sa rôznymi spôsobmi, založenými buď na rozdielnej rozpustnosti ich solí so silnými anorganickými [25—26] alebo aromatickými kyselinami [27] (pričom obyčajne soli α -izoméru sú menej rozpustné vo vodných alebo vodno-organických prostrediach ako zodpovedajúce soli β -izoméru), buď na zníženej reakčnej schopnosti β -izoméru s ketónmi. α -Izomér aspartámu a niektorých jeho analógov pôsobením acetónu ľahko tvorí zodpovedajúce imidazolidinóny, dobre rozpustné v acetóne; β -izoméry, ktoré reakciu nedávajú, ostanú nerozpustné [28, 29]. Nedosta-

Tabuľka 1. Chuť aminokyselín
Table 1. Taste of amino acids

Číslo ¹	Zlúčenina ²	Chuť ³	Prahová hodnota ⁴
1	D-alanín ⁵	sladká ¹⁶	12—18
2	L-alanín ⁶	sladká ¹⁶	12—18
3	kyselina D-asparágová ⁶	sladko neutrálna ¹⁷	—
4	kyselina L-asparágová ⁷	kyslo neutrálna ¹⁸	—
5	glycín ⁸	sladká ¹⁶	25—35
6	D-fenylalanín ⁹	sladká ¹⁶	1—3
7	L-fenylalanín ⁹	horká ¹⁹	—
8	D-norvalín ¹⁰	sladká ¹⁶	3—5
9	L-norvalín ¹⁰	horká ¹⁹	—
10	D-fenylglycín ¹¹	sladká ¹⁶	10—14
11	L-fenylglycín ¹¹	horká ¹⁹	—
12	D-serín ¹²	sladká ¹⁶	30—40
13	L-serín ¹²	sladká ¹⁶	25—35
14	D-treonín ¹³	sladká ¹⁶	40—50
15	L-treonín ¹³	sladká ¹⁶	35—45
16	D-tryptofán ¹⁴	sladká ¹⁶	0,2—0,4
17	L-tryptofán ¹⁴	horká ¹⁹	—
18	D-tyrozín ¹⁵	sladká ¹⁶	1—3
19	L-tyrozín ¹⁵	horká ¹⁹	—

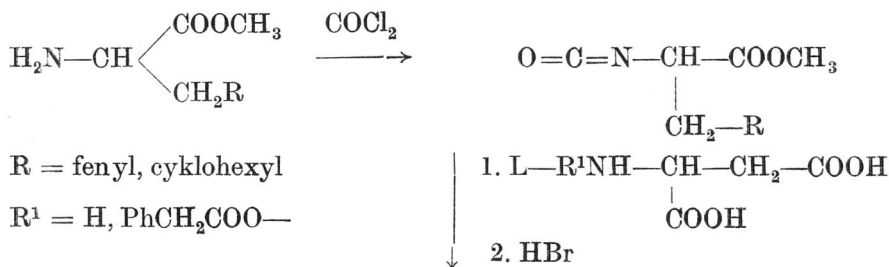
^aγM/ml (prahová hodnota pre sacharózu je 10—12 γM/ml). Prahová koncentrácia vnímania (medza vnímania) je najnižšia koncentrácia látky, ktorá je senzoriicky registrovateľná).

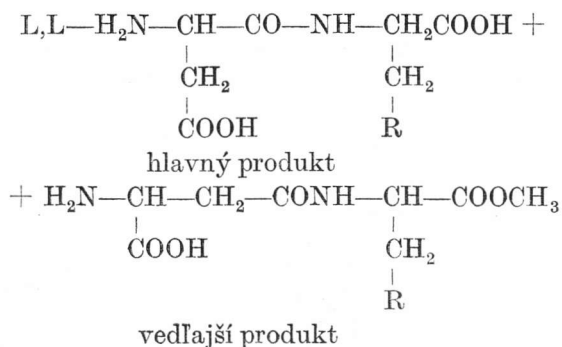
^aγM/ml (threshold value for sucrose is 10—12 γM/ml). The threshold concentration of perception (limit of perception) is the lowest concentration of the substance which can be perceived sensorially.

¹Number; ²Compound; ³Taste; ⁴Threshold value; ⁵D-alanine, L-alanine; ⁶D-aspartic acid; ⁷L-aspartic acid; ⁸Glycine; ⁹D phenylalanine, L-phenyllanine; ¹⁰D-norvaline, L-norvaline; ¹¹D-phenylglycine, L-phenylglycine; ¹²D-serine, L-serine; ¹³D-threonine, L-threonine, ¹⁴D-tryptophan, L-tryptophan; ¹⁵D-tyrosine, L-tyrosine, ¹⁶Sweet; ¹⁷Sweet/neutral; ¹⁸Sour/neutral; ¹⁹Bitter.

tok tejto metódy je v tom, že pri izolácii voľného aspartátu treba hydrolyzovať dost stály 4-imidazolidinón pri zvýšenej teplote, pričom môže nastať čiastočný rozklad labilného aspartátu [30].

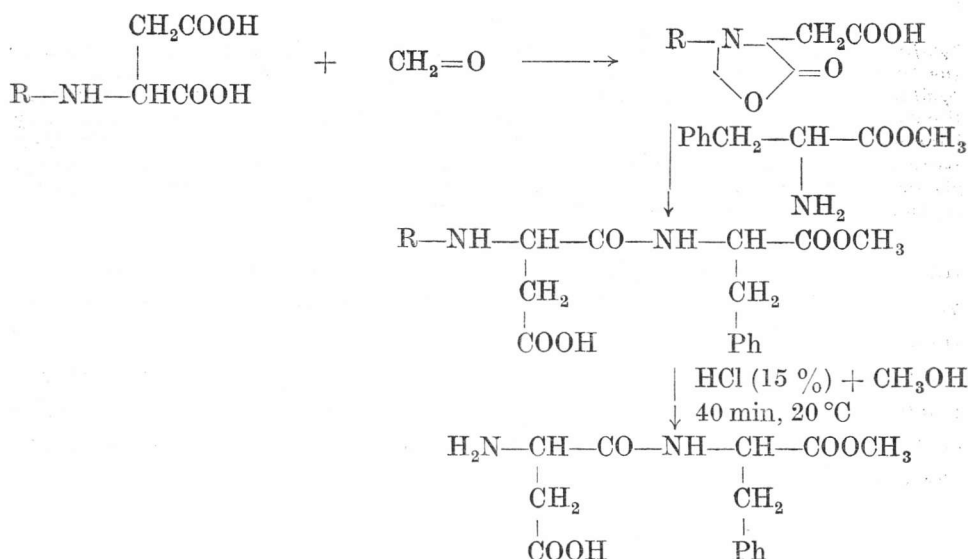
Bol navrhnutý originálny postup získavania aspartátu, odporúčaný ako priemyselný spôsob prípravy, ktorý je založený na reakcii N-chránenej kyseliny asparágovej s esterom kyseliny 2-izokyanáto-3R-propánovej (R = fenyl, cyklohexyl) [31]



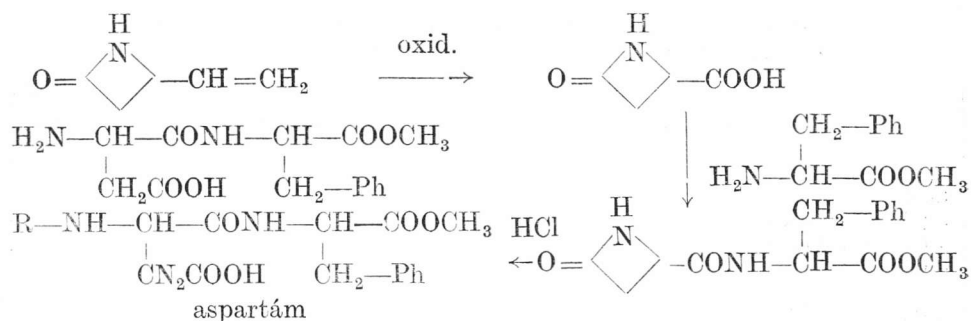


Nevýhodou tohto postupu je tvorba vedľajšieho produktu (β -izoméru) a nevyhnutnosť pracovať s fosgénom pri zvýšených teplotách (požiadavky na špeciálnu aparatúru).

V práci [32] sa opisuje príprava aspartámu z N-chránenej kyseliny asparágovej a formaldehydu, pričom vznikajú oxazolidinónové deriváty, ktoré kondenzujú s fenylalanínom poskytujúce produkt, ktorý nasledujúcou hydrolýzou dáva aspartám



Veľmi originálnu syntézu aspartámu opísal Pietsch [33]. Aminokarboxylovú i β -karboxylovú skupinu kyseliny asparágovej chráni súčasne tvorbou laktámu, ktorý sa získava oxidáciou 4-vinyl-2-azetidínou a po aktivácii karboxylovej kyseliny kondenzuje ďalej s metylesterom L-fenylalanínu. Pôsobením kyseliny chlorovodíkovej sa otvára substituovaný 2-azetidín za vzniku aspartámu



Na získanie aspartámu a jeho analógov sa použili najmä klasické metódy syntézy peptidov (karbodiimidová, metóda zmiešaných anhydridov alebo aktivovaných esterov) [34, 35]. Roku 1984 bola prezentovaná príprava aspartámu metódou aktivovaných amidov, resp. tioamidov (na chránenie aminoskupiny sa použila benzyloxykarbonylskupina (Z) a karboxyskupina ako benzylester) [36]. V prácach [37, 38] sa uvádzajú modifikované spôsoby odstránenia chrániacich skupín pri získavaní aspartámu a jeho analógov. Objavila sa aj správa [39] o tom, že v Japonsku založili výrobu aspartámu enzýmovým spôsobom z racemických aminokyselín, ktoré z ekonomického hľadiska predstavujú najvýhodnejšiu surovinu.

Prvé závery o vzťahu štruktúra—sladká chuť pre deriváty obsahujúce α -aspartylovú skupinu urobili Mazur a spolupracovníci štúdiom veľkej série aspartámových analógov (50 zlúčenín). Podľa nich podmienkou sladkej chuti tejto skupiny zlúčenín je prítomnosť:

- voľnej aminoskupiny a karboxylovej skupiny v určitej vzdialenosti,
- asymetrického uhlíka požadovanej konfigurácie,
- esterovej skupiny na C-konci dipeptidu.

Títo autori [1] predpokladali, že pri nedodržaní čo i len jednej z uvedených podmienok sladká chuť zmizne (tab. 2). Neskôr sa však dokázalo, že nimi uvedené podmienky nie sú záväzné na zachovanie sladkej chuti vo viacerých zlúčeninách obsahujúcich α -aspartyl.

Pri zámene kyseliny asparágovej štruktúrne blízkymi aminokyselinami, ako je napr. kyselina glutámová, nezískal sa ani jeden sladký dipeptid [1], čo možno vysvetliť tým, že pre vzájomnú interakciu s receptorom je podstatné, aby aminoskupina a karboxylová skupina N-koncovej aminokyseliny tvorili rovinný cyklický zwitterión [39, 40]. Tieto podmienky sú splnené iba vtedy, keď N-koncovou aminokyselinou je kyselina asparágová alebo kyselina aminomalónová. Druhá časť molekuly aspartámu môže vo veľkom rozsahu podliehať rôznym zmenám, napr. L-Phe sa môže zameniť za L-Tyr alebo L-Met bez straty sladkej chuti. S cieľom preveriť požiadavky na stereochémiu molekuly boli syntetizované L-D-, D-L- a D-D-izoméry aspartámu, avšak všetky boli horké. V práci

Tabuľka 2. Relatívna sladkosť aspartámu, jeho izomérov a analógov
Table 2. Relative sweetness of aspartame, its isomers and analogues

Zlúčenina ¹	Relatívna sladkosť ^{a,2}
Sladká ³	
α (L)-Asp-(L)-Phe-OMe	100—150
α (L)-Asp-(L)-Met-OMe	100
α (L)-Asp-(L)-Tyr-OMe	10
α (L)-Asp-(L)-Phe-OEt ^b	10
α (L)-Asp-(L)-Phe-O-n-Pr ^b	1
α -(L)-Asp-(L)-Phe-O-i-Pr ^b	1
α -(L)-Asp-(L)-Phe-O-t-Bu ^b	1
Bez chuti ⁴	
α -(L)-Asp-(L)-Phe	0
α -(L)-Asp-(L)-Phe-NH ₂	0
α -(L)-Asp-(L)-Phe NH ₂	0

^aSladivosť sacharózy 1 bola prijatá za základ. ^bPodľa lit. [13, 34].

^aSucrose sweetness 1 has been taken for basis. ^bAccording to Ref. [13, 34].

Ďalšie kombinácie boli horkej chuti — Further combinations had bitter taste:

α -(L)-Asp-(L)-Phe; β -(L)-Asp α -(L)-Asp-(L)-Phe
OMe L(L)-Phe-OMe;
 α -(L)-Asp-(L)-Phe; α -(L)-Glu-(L)-Phe-OMe;
 α -(L)-Asp-(D)-Phe-OMe; α -(L)-Asp-(L)-Phe-OMe;
 α -(D)-Asp-(D)-Phe-OMe.

¹Compound; ²Relative sweetness; ³Sweet; ⁴Without taste.

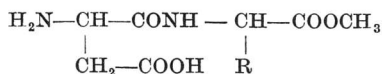
[41] sa však uvádza, že sladká chuť nezmizne pri kombináciách DL-DL, LD-L a L-DL, no intenzita sladkej chuti je nižšia ako L-L-izoméru.

Údaje práce [1] demonštrujú vplyv rozmeru C-koncovkej esterovej skupiny na intenzitu sladkej chuti v tom zmysle, že so zväčšovaním jej rozmeru intenzita sladkej chuti klesá, čo svedčí o tom, že kolísanie rozmerov molekuly nie je pre chuťový receptor zanedbateľné a je v súlade so závermi uvedenými v práci [42]. Mazur a kol. [34] rozšírili zoznam sladkých dipeptidov, keď zistili, že k nim patria estery (L)- α -aspartyl-(L)-treonínu a (L)- α -aspartyl-*S*-alkyl-(L)-homocysteínsulfónu. Aspartámové analógy s *p*-substituovaným fenylovým zvyškom takými substituentmi ako alkoxy skupiny, hydroxy skupina alebo halogénová skupina, majú výrazne sladkú chuť [14, 34, 43]. Zistilo sa tiež [44—46], že čiastočná alebo úplná hydrogenácia benzénového jadra niektorých zlúčenín sa výhodne prejavila v intenzite sladkej chuti.

Sledujúc prínos rôznych štruktúrnych prvkov na intenzitu sladkej chuti esterov dipeptidov, Mazur a kol. [46] dokázali, že C-koncová aminokyselina môže mať namiesto fenylu alifatický zvyšok, pričom zistili, že intenzita sladkej chuti esterov obsahujúcich α -aspartyl sa mení v závislosti od rozmerov, štruktúrnych a hydrofóbných vlastností zvyšku R (tab. 3). Ako vidieť z tabuľky,

Tabuľka 3. Estery dipeptidov^a obsahujúcich α -aspartyl [46]

Table 3. Esters of dipeptides^a containing α -aspartyl [46]



R	Relatívna sladkosť ¹	R	Relatívna sladkosť ¹
CH ₃	0	<i>n</i> -amyl	50
<i>i</i> -propyl	0	<i>i</i> -amyl	80
<i>n</i> -butyl	40	<i>n</i> -butyl	75
<i>i</i> -butyl	0		

^aL-L-konfigurácia — L-L-configuration.

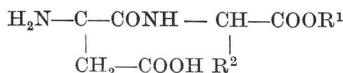
¹Relative sweetness.

metylestery dipeptidov L-L-formy nemajú sladkú chuť, kým počet uhlíkových atómov v reťazci R nedosiahne hodnotu 4.

Vo viacerých esteroch α -aspartylalanínu a α -aspartyl-*C*-alkylglycínu boli najsladšie dipeptidy L-D-konfigurácie (tab. 4). Sledovaním týchto zlúčenín sa zistili určité zákonitosti, ak *C*-koncová esterová skupina (R¹) je dostatočne objemná (napr. *n*-propylové alebo izopropylové estery), R² musí mať malý objem, aby sa získala zlúčenina intenzívnej sladkej chuti, ak sa R² zväčšuje, intenzita sladkosti klesá (tab. 4).

Tabuľka 4. Estery α -aspartylalanínu a α -aspartyl-*C*-alkylglycínu^a [46,47]

Table 4. Esters of α -aspartylalanine and α -aspartyl-*C*-alkyl glycine^a [46,47]

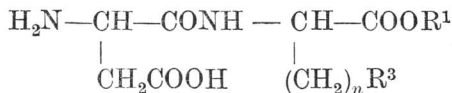


R ¹	R ²	Relatívna sladkosť ¹
Me	Me	25
Et	Me	80
<i>n</i> -Pr	Me	170
<i>i</i> -Pr	Me	125
<i>n</i> -Bu	Me	10
<i>i</i> -Pr	Et	170
<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	170
<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	17
<i>i</i> -Pr	<i>s</i> -Bu	4
<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Bu	0
<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	0

^aL-D-konfigurácia — L-D-configuration.

¹Relative sweetness.

Všeobecne pre všetky zlúčeniny v rade sladkých dipeptidov je nevyhnutná prítomnosť dvoch hydrofóbných skupín s určitým vzťahom ich objemov. Uvádza sa [40], že pre zlúčeniny typu

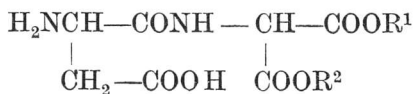


sú možné bez straty sladkej chuti niektoré kombinácie substituentov R^1 a R^2 : R^1 je malý hydrofóbny zvyšok (CH_3 až $n\text{-C}_3\text{H}_7$, CH_2OH , COOR s malým R), R^2 je veľký hydrofóbny zvyšok ($n = \text{C}_4\text{H}_9$ a väčší; éterová a tioéterová alebo amidová skupina, COOR s veľkým R).

Prekvapením bolo objavenie sladkej chuti niektorých *N*-arylderivátov kyseliny asparágovej. Sladká chuť jedného z nich, trichlóracetyl- α -L-aspartylanilidu (tab. 5, zlúč. 1), ktorá bola podobne ako chuť aspartámu objavená náhodne, nedala sa objasniť v tom čase existujúcimi predstavami o nevyhnutnej prítomnosti voľnej aminoskupiny vo všetkých sladkých α -aspartylových derivátoch. Práca [48] objasňuje tento fakt tým, že ak má molekula vhodné sterické parametre, ktoré sú zhodné s povrchom receptora, môže byť jedna vodíková interakcia vytvorená karboxylovou skupinou dostatočná na vyvolanie reakcie.

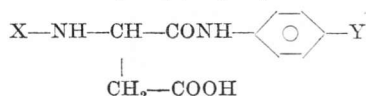
Lapidus a kol. [49] našli určité zákonitosti medzi intenzitou sladkej chuti a vlastnosťami substituenta prítomného na benzénovom jadre *N*-acyl- α -L-aspartylanilidov (tab. 4). Najvýraznejší vplyv na zvýšenie intenzity sladkej chuti má kyanoskupina prítomná v polohe 4 benzénového jadra. Zo všetkých odskúšaných aryllových skupín na intenzitu sladkej chuti pozitívne vplývala trifluóracetylová a trichlóracetylová skupina, pričom ich účinok je približne rovnaký (tab. 5, zlúč. 6 a 8).

Japonskí autori ukázali, že estery dipeptidov, v ktorých je namiesto kyseliny L-asparágovej zabudovaná kyselina malónová, vynikajú intenzívnou chuťou [40]. Prítom je zaujímavé, že kyselina aminomalónová tvorí zvlášť sladké deriváty, zaujímajúc *N*-koncovú alebo *C*-koncovú polohu v dipeptidoch. Najbližší analóg aspartámu D,L-aminomalonyl-L-fenylalanínmetylester má prakticky tú istú sladivosť ako aspartám [50]. Esterové skupiny kyseliny aminomalónovej sa značne líšia svojimi rozmermi (tab. 5). Najsladšie sú tie deriváty, ktoré majú jednu metylesterovú skupinu. Druhá esterová skupina zodpovedá za hydrofóbné interakcie s receptorom, preto sa na ňu uplatňujú špecifické požiadavky. Pri zlúčeninách typu



$\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

Tabuľka 5. *N*-acyl- α -(L)-aspartylanilidy [49]
Table 5. *N*-acyl- α -(L)-aspartyl anilides [49]



Zlúčenina ¹	X	Y	OC
1	CF ₃ CO	H	12
2	CF ₃ CO	Cl	120
3	CF ₃ CO	F	1
4	CF ₃ CO	Br	120
5	CF ₃ CO	I	a
6	CF ₃ CO	CN	3000
7	CCl ₃ CO	H	1
8	CCl ₃ CO	CN	3000
9	H	CN	12

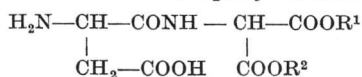
^aZlúčenina má horkú chuť — The compound has bitter taste.









¹Compound.

intenzita sladkej chuti vzrastá v poradí R²: alifatický alkyl < cykloalkyl < v polohe 2 substituovaný cykloalkyl < fenyl. Zavedenie substituenta na cyklohexánové jadro do inej polohy ako C2 alebo zvýšenie počtu substituentov má za následok zníženie intenzity sladkej chuti [51]. Sladivosť účinného diastereoizoméru [10] môže byť ešte podstatne vyššia, pretože deriváty kyseliny aminomalónovej, napr. extrémne sladký fenchylový derivát (tab. 6) nebol získaný opticky čistý. Nie je známe, ktorý z diastereoizomérov je sladký. Podľa niektorých autorov [5], ak sa pripustí možnosť zovšeobecnenia Ariyoshiho hypotézy, je diastereoizomér s R-konfiguráciou na karboxykoncevom centre chiralítity sladký.

V zmysle Shallenbergovej hypotézy možno usúdiť, že skupiny N⁺H₃a —COO⁻ aspartylového zvyšku sú zrejme systémom AH-B. Predstavujú prvý zdroj kontaktu pôsobiacej látky s receptorom, vyvolajú konformačnú zmenu receptora potrebnú na väzbu a sú teda určujúcimi faktormi pre vznik sladkej reakcie. Hydrofóbne skupiny R¹ a R² ovplyvňujú reakciu svojím priestorovým usporiadaním. Nevhodné priestorové usporiadanie skupín R¹ a R² môže vytvoriť stérickú bariéru, v dôsledku čoho systém AH-B nemôže interagovať so zodpovedajúcim systémom AH-B receptora. Všeobecne platí, že uplatnenie hydrofóbnych interakcií vzrastá [52]. Lelj a kol. [39, 53] urobili kombináciu experimentálnych a teoretických štúdií na vysvetlenie „aktívnych“ trojrozmerných štruktúr aspartámu. Z merania ¹H-NMR spektier odvodili dihydrálne uhly postranných reťazcov v L-Asp-L-Phe-OMe a pomocou kvantovochemických semiempirických výpočtov odvodili jeho pravdepodobné konformácie vo vodných roztokoch. Požiadavky optimálnej korešpondencie s receptorom spĺňa

Tabuľka 6. Deriváty kyseliny α -aspartylaminomalónovej
Table 6. Derivatives of α -aspartylaminomalonic acid



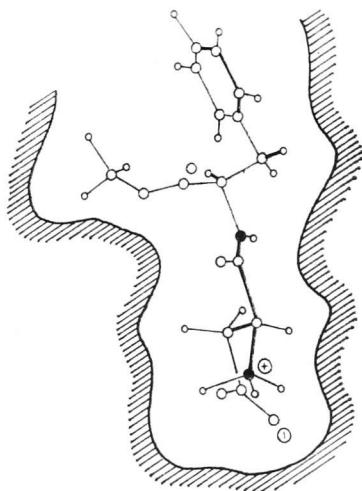
ZLÚČENINA	R ¹	R ²	RELATÍVNA SLADKOSŤ ²
1	CH ₃	l-pentyl	500
2	CH ₃		300-600
3	CH ₃		556-880
4	CH ₃		5450-7300
5	CH ₃		22 200-33 200
6	C ₂ H ₅		128-156
7	C ₂ H ₅		192-284
8	C ₂ H ₅		524-648
9	C ₂ H ₅		4200-5400

¹Compound; ²Relative sweetness.

konformácia najviac zastúpená. V tomto usporiadaní je molekula charakterizovaná celkovým rovinným usporiadaním, v ktorom ležia aj skupiny NH₃⁺ a COO⁻. Je zaujímavé, že tá časť molekuly, ktorá leží bezprostredne nad týmito polárnymi skupinami, je pozoruhodne plochá. Je pravdepodobné, že väzbové miesto na receptore má charakter úzkej štrbiny, do ktorej musí pri tvorbe komplexu „zapadnúť“ molekula sladkej látky až k miestu oboch polárnych skupín. Tejto podmienke vyhovujú ploché molekuly, napr. deriváty kyseliny L-asparágovej alebo aminomalónovej v porovnaní s neaktívnymi derivátmi kyseliny L-glutámovej. Celkove z 9 možných konformérov, ktoré boli identifikované konformačnou analýzou, sa ukazuje, že sú bežné kyslé, bázické a zwitteriónové formy aspartámu. Z toho vyplýva, že ani jeden konformér pre ho-

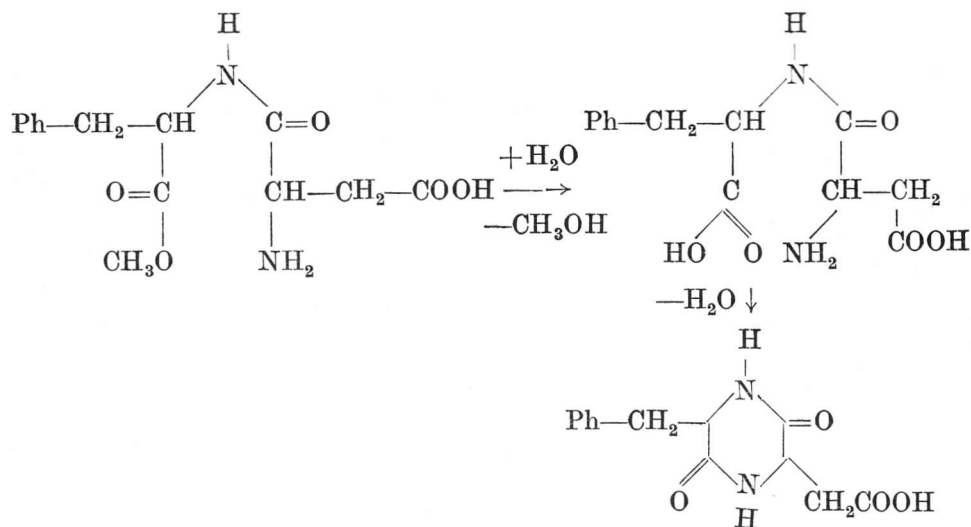
ciktorú iónovú formu sa nevyskytuje vo viac ako 30 % zastúpení, čo zároveň indikuje, že aspartám je celkom flexibilná molekula v širokom rozmedzí pH roztoku. Tri z deviatich konformérov vyhovovali požiadavke vzájomnej interakcie testantu s aktívnym centrom receptora (systém AH-B). Dve z týchto štruktúr autori [39, 53] vypustili, pretože ich systém AH-B je čiastočne tienenný inými časťami molekuly aspartámu. Konformácia, ktorá vyvoláva sladkú chuť, je znázornená v predpokladanom aktívnom centre receptora (obr. 1).

Aspartám je biela kryštalická látka, ktorú možno získať bezvodú alebo ako polohydrát. Má vlastnosti sladidla bez vedľajších účinkov na tráviaci trakt, kardiovaskulárny systém a centrálnu nervovú sústavu [54]. Pri bežných dávkach aspartám nepredstavuje v priemere viac ako 1—3 % denného prísunu kyseliny asparágovej a fenylyalanínu. Jeho premena vo vodných roztokoch začína hydrolýzou esterického skupiny za tvorby α -aspartylfenylalanínu a nasledujúcou cyklizáciou na diketopiperazín (kyselina 3-benzyl-2,5-dioxo-6-piperazyloctová — DKP), ktorý je bez chuti:



Obr. 1. Schematické znázornenie interakcie sladkej látky s receptorom.

Fig. 1. Schematic illustration of the sweet substance interaction with the receptor.



Požití sa látka rýchlo hydrolyzuje na obidve aminokyseliny, takže tvorba DKP nemôže prestúpiť 18 %. Obidve aminokyseliny (asparágová a fenylalanín) sú biogénne a vstupujú do normálneho metabolizmu. 15 min po podaní je aspartám rezorbovaný a po 4 až 8 h sú aminokyseliny inkorporované do ľudských proteínov.

Stálosť aspartámu závisí od pH (optimum 4,5) a teploty (tab. 7). Aspartám pri izoelektrickom bode (pH 5,2) a teplote 25 °C dáva 1 % vodný roztok. Pri pH 2,2 sa môže dosiahnuť 10 % roztok (maximálna rozpustnosť). Je pomerne dobre rozpustný v 70 % kyseline octovej (dáva až 30 % roztok).

Tabuľka 7. Stabilita aspartámu pri rôznom pH a teplote
Table 7. Stability of aspartame at different pH and temperature

pH	Teplota ¹ [°C]	Polovičná životnosť ² [h]
2	40	568
4	40	1644
7	32	10,2
7	40	3,9
8	40	1,4

¹Temperature; ²Half-life period.

Čistý a suchý produkt je pri teplote miestnosti vynikajúco stály (pri obsahu 3—5 % vody, pri teplote 40 °C sa v priebehu roka vytvorilo menej ako 1 % diketopiperazínu).

Termostabilita je výborná do 105 °C (5 % DKP po 70 h pri 105 °C). Stálosť je horšia nad 150 °C.

Toxikologické štúdium potvrdilo, že kyselina 3-benzyl-2,5-dioxo-6-piperazyl-octová nemá nijaké vedľajšie účinky. Jej chuť je nevýrazná.

Aspartám sa môže uplatniť v redukčnej diéte. Je vhodný na sladenie jedál, ktoré nevyžadujú varenie ani pečenie a vôbec dlhodobé pôsobenie vysokej teploty. Môže sa použiť na prípravu krémov, zmrzlín, pričom sa pridáva pri teplote asi 80 °C. Pri pečení preparát vydrží teplotu 150 °C 45 min bez straty sladkej chuti.

Aspartám sa môže konzumovať pri dodržaní určitého času v závislosti od teploty:

pri teplote miestnosti	24—48 h
pri 10 °C	týždeň
do 4 °C	dva týždne

Po tomto čase dochádza za uvedených podmienok k prudkému poklesu sladkej chuti.

Nedávno bolo patentované sladidlo [55] používané vo forme tabliet, získané zmiešaním 5 dielov aspartámu, 87 dielov laktózy a 8 dielov dextrínu (hmotnostné množstvá). V porovnaní s aspartámom vraj má lepšiu chuť a fyzikálne vlastnosti.

Nevýhodou aspartámu je jeho labilita k enzymatickej hydrolýze [56, 57], avšak pokusy [58] nahradiť ho v týchto podmienkach stálejším dehydroaspartámom boli neúspešné, pretože dehydroaspartám nie je sladký. Je zaujímavé, že tioaspartám je tiež málo sladký [59].

Pri výrobe potravinárskych výrobkov, ktoré sa dlhodobe spracúvajú pri vysokých teplotách a potom skladujú dlhší čas (sterilizované kompóty, výroba piva), je aspartám nevhodné sladidlo.

Je nevhodný pre osoby postihnuté fenylketonúriou, metabolickými poruchami a pre osoby, ktoré musia obmedzovať prísun fenylalanínu. Pri dodržaní týchto podmienok všetky klinické skúšky (Francúzsko a USA) na dospelých a deťoch, obéznych a diabetikoch nevykazovali nijaké nepriaznivé účinky. Genetické štúdie neukázali nijaké teratogénne, mutagénne a kancerogénne účinky.

Štúdium stability USALU, možnosťami použitia a jeho stanovením sa zaoberali Davidková a kol. [60—67]. Pri stanovení sa použil zjednodušený analyzátor aminokyselín [61] (za prítomnosti citrátového tlmivého roztoku pri pH 2,2) metódou priameho stanovenia alebo metódou štandardného prídavku.

Z uvedeného vidieť prednosti širokého sortimentu syntetických zlúčenín chuti založených na aminokyselinách. Možno dúfať, že sa časom z tohto veľkého počtu vyberú univerzálne sladidlá, ktoré najlepšie spĺňajú požiadavky uplatňované na syntetické náhrady sacharózy a zavedú sa do potravinárskeho priemyslu.

Literatúra

1. MAZUR, R. H. — SCHLATTER, J. W. — GOLDKAMP, A. H.: J. Amer. Chem. Soc., 91, 1969, s. 2684.
2. KANEKO, T.: J. Chem. Soc. Japan, 60, 1939, s. 531.
3. WIESER, H. — JUGEL, H. — BELITZ, H. D.: Z. Lebensm.-Untersuch.-Forsch., 164, 1977, s. 277.
4. WIESER, H. — BELITZ, H. D.: Z. Lebensm.-Untersuch.-Forsch., 159, 1975, s. 65.
5. BLÁHA, K. — GLANZOVÁ, J. — POSPÍŠEK, J.: Chem. Listy, 73, 1979, s. 698.
6. MIYOSHI, M. — NUMANI, K. — SUGANO, H. — FUJII, T.: Bull. Chem. Soc. Japan, 51, 1978, s. 1433.
7. ARIYOSHI, J. — YAMATANI, T. — UCHIYAMA, N. — ADASCHI, Y. — SATO, N.: Bull. Chem. Soc. Japan, 46, 1973, s. 1893.
8. ARIYASHI, Y. — YAMATANI, T. — ADACHI, Y.: Bull. Chem. Soc. Japan, 46, 1973, s. 2611.

9. Jap. pat. 18249 (1973); Chem. Abstr., 78, 1973, 160119.
10. USA pat. 3901871 (1975); Ref. Ž. Chim., 1976, 1102.
11. NSR pat. 2233535 (1973); Chem. Abstr., 78, 1973, 98025.
12. Brit. pat. 1481186 (1976); Ref. Ž. Chim., 1978, 8013.
13. Švéd. pat. 508590 (1971); Ref. Ž. Chim., 1972, 2H 125.
14. Jap. pat. 76836 (1973); Chem. Abstr., 80, 1974, 48405.
15. Holand. pat. 7007176 (1971); Chem. Abstr., 76, 1972, 86150.
16. Brit. pat. 1339101 (1973); Chem. Abstr., 80, 1974, 96372.
17. NSR pat. 2256055 (1973) Chem. Abstr., 79, 1973, 42847.
18. NSR pat. 2452285 (1975); Chem. Abstr., 83, 1975, 79615.
19. NSR pat. 2233535 (1973); Chem. Abstr., 78, 1973, 98023.
20. USA pat. 485972 (1976); Chem. Abstr., 85, 1976, 6055.
21. USA pat. 3808190 (1973).
22. Jap. pat. 67243 (1973); Chem. Abstr., 80, 1974, 27474.
23. NSR pat. 2326897 (1972); Chem. Abstr., 80, 1974, 60216.
24. USA pat. 3833554 (1974); Ref. Ž. Chim., 1975, 14024.
25. NSR pat. 2152111 (1970); Chem. Abstr., 77, 1972, 20029.
26. Jap. pat. 13737 (1976); Chem. Abstr., 85, 1976, 6056.
27. ARIYOSHI, Y. — SATO, N.: Bull. Chem. Soc. Japan, 45, 1972, s. 942.
28. ARIYOSHI, Y. — SATO, N.: Bull. Chem. Soc. Japan, 45, 1972, s. 2015.
29. Jap. pat. 25190 (1973); Chem. Abstr., 80, 1974, 3798.
30. FURDA, I. — MALIZIA, P. D. — KOLOV, M. G. — VERNIERI, P. I.: J. Agric. Food Chem., 23, 1975, s. 340.
31. Brit. pat. 1298700 (1972); Chem. Abstr., 78, 1973, 111764.
32. Jap. pat. 00812 (1973); Chem. Abstr., 78, 1973, 148238.
33. PIETSCH, H.: Tetrahedron Lett., 1976, s. 4053.
34. USA pat. 3475403 (1969); Ref. Ž. Chim., 1970, 23H 323.
35. Franc. pat. 2114657 (1972); Chem. Abstr., 78, 1973, 84821.
36. Belg. pat. 898650 (1984); Chem. Abstr., 101, 1984, 231033.
37. ZSSR pat. 713863 (1978).
38. NSR pat. 2608174 (1977).
39. LELJ, F. — TANCREDI, T. — TEMUSSI, P. A. — TONIOLO, C.: J. Amer. Chem. Soc., 98, 1976, s. 6669.
40. GOODMAN, M. — GILON, C.: Peptides 1974. Proceedings of the 13th European Peptide Symposium. Ed. Y. Wolman. New York, J. Wiley 1974, s. 271.
41. USA pat. 3492131 (1970); Ref. Ž. Chim., 1977, 44348.
42. HEIJDEN, A. — BRUSSEL, L. B. P. — PEER, H. G.: Food Chem., 3, 1978, s. 207.
43. Franc. pat. 2087843 (1971); Chem. Abstr., 77, 1972, 99898.
44. Kanad. pat. 948185 (1974); Chem. Abstr., 82, 1975, 86641.
45. NSR pat. 1936159 (1970); Chem. Abstr., 72, 1970, 101098.
46. MAZUR, R. H. — REUTER, J. A. — SWIATER, K. A. — SCHLATTER, J. M.: J. med. Chem., 16, 1973, s. 1284.
47. USA pat. 3853835 (1979); Chem. Abstr., 81, 1974, 58606.
48. TEMUSSI, P. A. — LELJ, F. — TANCREDI, T. J.: J. med. Chem., 21, 1978, s. 1154.
49. LAPIDUS, M. — SWEENEY, M. J.: J. med. Chem., 16, 1973, s. 163.
50. FUJINO, M. — WAKIMASU, M. — TANAKA, K. — AORI, M. — NAKAJIMA, N.: Naturwissenschaften, B60, 1973, s. 351.
51. FUJINO, M. — WAKIMASU, M. — MANO, M. — TANAKA, R. — NAKAJIMA, N. — AOKI, H.: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 24, 1976, s. 2112.

52. NEMETHY, G.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **6**, 1967, s. 195.
53. LELJ, F. — TANCREDI, T. — TEMUSSI, P. A. — TONIOLO, C.: *Farmaco Ed. Sci.*, **35**, 1980, s. 988.
54. JOLIVET, A.: *Lyon Pharmaceutique*, **31**, 1980, s. 303.
55. *Eur. pat. appl. EP 106910*, (1980); *Chem. Abstr.*, **101**, 1984, 169409.
56. ENGLISH, M. L. — STAMMER, C. H.: *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **83**, 1978, s. 1464.
57. ENGLISH, M. L. — STAMMER, C. H.: *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **85**, 1978, s. 780.
58. KING, S. W. — STAMMER, C. H.: *J. org. Chem.*, **46**, 1981, s. 4780.
59. YDE, B. — THOMSEN, J. — THORSEN, M. — CLAUSEN, K. — LAWESSON, S. O.: *Tetrahedron*, **39**, 1983, s. 4121.
60. DAVIDKOVÁ, E. — PRUDEL, M.: *Prům. Potravin*, **29**, 1978, s. 367.
61. VESELÝ, Z. — DAVIDKOVÁ, E. — PRUDEL, M.: *Nahrung*, **24**, 1980, s. 525.
62. PRUDEL, M. — DAVIDKOVÁ, E.: *Prům. Potravin*, **31**, 1980, s. 329.
63. PRUDEL, M. — DAVIDKOVÁ, E.: *Nahrung*, **25**, 1981, s. 190.
64. DAVIDKOVÁ, E. — PRUDEL, M. — ŠKARDA, M. — ČURDA, D.: *Prům. Potravin*, **32**, 1981, s. 488.
65. DAVIDKOVÁ, E. — HEBELKA, M. — PRUDEL, M. — ZBOŘIL, M.: *Kvasný Prům.*, **29**, 1983, s. 36.
66. DAVIDKOVÁ, E. — PRUDEL, M.: *Sborník UVTIZ. Potravn. Vědy*, **2**, 1984, s. 49.
67. PRUDEL, M. — DAVIDKOVÁ, E.: *Sborník UVTIZ. Potravn. Vědy*, **2**, 1984, s. 197.

Соединения, вызывающие сладкий вкус

II. Аспартам и его аналоги

Резюме

В работе приводятся данные о сладких дипептидах, прежде всего о метилэфире α -L-аспартил-L-фенилаланина и о некоторых его аналогах. Описан синтез, предполагаемый механизм, преимущества, недостатки и применение.

The compounds inducing sweet taste

II. Aspartame and its analogues

Summary

This work gives a survey of the knowledge concerning sweet dipeptides, namely methyl ester of α -L-aspartyl-L-phenylalanine and some of its analogues. The synthesis, its expected mechanism, advantages disadvantages and its application are described.