三氯蔗糖简介及其在有机化学授课中的探索

徐春发*, 陈萍, 袁耀锋

福州大学化学学院, 福州 350108

摘要: 碳水化合物在生命系统以及日常生活中起着重要的作用, 是有机化学重要的组成。三氯蔗糖作为蔗糖的重要衍生物, 具有巨大的经济价值, 能够激发学生对它的学习兴趣, 可以作为本科生教学良好的素材。本文简要介绍了三氯蔗糖, 并讨论了其在基础有机化学教学中的应用, 是一种将实际应用融入到基础有机化学教育的新探索。

关键词: 甜味剂; 三氯蔗糖; 碳水化合物; 化学合成

中图分类号: G64; O6

The Brief Introduction and Exploration of Sucralose in the Organic Chemistry Teaching

Chunfa Xu *, Ping Chen, Yaofeng Yuan

College of Chemistry, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China.

Abstract: Carbohydrates play a pivotal role in our biological system and daily life, and have been considered as an important teaching content for organic chemistry. Sucralose which is derived from sucrose is a new type of sweetener with great economic value and can be served as a good teaching material for undergraduate course. This article describes the properties, discovery, synthesis and application of sucralose and also discusses the possibility of sucralose becoming a subject in the organic chemistry course, which is a new exploration of integrating practical applications of fine organic products into organic chemistry teaching.

Key Words: Sweetener; Sucralose; Carbohydrate; Chemical synthesis

1 前言

甜味是具有糖和蜜一样的味道, 是最受人们喜爱的味道之一。通常, 葡萄糖和蔗糖是最主要的甜味剂, 然而过量摄入上述糖类不仅容易造成肥胖、牙齿损坏等健康问题。更有甚者, 会增加糖尿病患病的几率, 以及增加抑郁和心血管疾病的风险。因此, 新型甜味剂尤其是高倍甜味剂的开发吸引了精细化工产品公司和食品公司的重点关注。三氯蔗糖因其甜味纯正、甜味特性与蔗糖类似、甜度高, 已成为甜味剂中最重要的产品。此外, 三氯蔗糖在体内不会被代谢, 对人体也无明显副作用, 不会引起糖尿病等疾病, 是一种安全的食品。目前, 三氯蔗糖全球市场需求约为2万吨, 单价约为20万元/吨, 具有很高的经济价值, 是甜味剂领域中最具前景的产品。目前多个国家已经批准生产三氯蔗糖, 生产工艺流程也逐渐成熟。三氯蔗糖可以作为多种食品的添加剂, 已逐步取代传统食品甜味剂, 满足了人们日益增长的健康需求。

收稿: 2021-10-14; 录用: 2021-12-03; 网络发表: 2021-12-22

*通讯作者, Email: xucf@fzu.edu.cn

基金资助: 福建省本科高校教育教学改革研究项目; 福州大学一流本科教学改革建设项目; 中国高等教育理科教育专业委员会高等理科教育研究课题

三氯蔗糖作为新型甜味剂的代表在多本国外著名教材^[1,2]中已被收录,但目前国内主要的有机化学教材则鲜有提及。事实上,三氯蔗糖跟大学有机化学中碳水化合物内容密切相关。此外,它的合成工艺所涉及的转化与有机化学中羟基的反应性如醚化、酯化和氯化等内容也紧密相连。因此,笔者认为适宜地将三氯蔗糖引入到有机化学相关章节如碳水化合物的授课教学中,一方面既能拓展章节知识内容;另一方面也能够让学生深刻了解有机化学在三氯蔗糖等精细化工产品生产过程中的重要作用,提高学生的学习兴趣。下文将就三氯蔗糖的性质、发现、合成及应用进行阐述。

2 三氯蔗糖概述

2.1 三氯蔗糖基本性质

三氯蔗糖(Sucralose)是卤代蔗糖的一种,它的化学名称为4,1',6'-三氯-4,1',6'-三脱氧半乳型蔗糖(4,1',6-trichloro-4,1',6-deoxy-sucrose),结构如图1所示。蔗糖分子中的4,1',6'位的羟基被氯原子取代,同时4'-位发生构型翻转,由平伏键转变为直立键。

图1 蔗糖(Sucrose)和三氯蔗糖(Sucralose)的结构

三氯蔗糖是白色结晶性粉末。它的甜味纯正,甜度非常高,大约是5%蔗糖溶液的600倍,与蔗糖的味感十分接近,没有其他甜味剂如糖精、甜蜜素等所带来的后苦味及金属味。三氯蔗糖的能量值极低,对肥胖症患者、心血管疾病患者、糖尿病患者及老年人特别适用,备受人们青睐。三氯蔗糖具有很好的稳定性,不易与其他食品组分发生反应。其易溶于水,且表面张力与水接近。因此,三氯蔗糖在水中溶解时,不易产生发泡现象,易于稀释,可以应用于碳酸饮料和酒精饮料的生产制造^[3]。它的安全性已获得充分的研究,到目前为止,没有充足的证据表明三氯蔗糖对人体有明显的损害,安全性极高。美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)确认三氯蔗糖是一般公认的安全类添加剂,我国也在1997年7月1日起批准使用。

2.2 三氯蔗糖的发现

三氯蔗糖可谓是一个偶然的重要的发现。1975年,一位印度籍的研究生Shashikant Phadnis在伊丽莎白女王学院(现为伦敦国王学院) L. Hough教授的实验室研究杀虫剂。其中的一项研究是将硫酰氯(SO_2Cl_2)与蔗糖反应得到蔗糖的氯代物,他们期望这种杀虫剂可以产生良好的杀虫效果。有意思的是,如果不是因为一个单词的误听,三氯蔗糖可能会继续沉寂于杀虫剂的研究中。Phadnis在一听电话中将“test”误听为“taste”,尽管自己研究的是杀虫剂,但是由于该电话来自一家大型制糖公司,所以Phadnis认为公司要求品尝产品也是合理的。于是,他没顾虑产品中可能存在的危险做了尝试,并惊奇地发现蔗糖的氯代物具有很强的甜味,为迄今最具竞争力的高倍甜味剂三氯蔗糖的发现奠定了基础^[4]。

随后,科研人员利用硫酰氯(SO_2Cl_2)、亚硫酰氯(SOCl_2)、三苯基膦(PPh_3)-四氯化碳(CCl_4)等氯化条件合成了多种氯代的蔗糖衍生物。有趣的是,有的氯代产物呈现出甜味,有的呈现出苦味。具有甜味的衍生物甜度也有很大差异。在前人大量研究的基础上,英国泰莱公司(Tate & Lyle)于1976年成功研发了现在市面上使用的三氯蔗糖,将其商品命名为“Splenda”,并申请了专利。目前,泰莱公司仍是全球最主要的三氯蔗糖供应商。近些年,山东康宝生化科技、江苏盐城捷康和安徽金禾实业等国内企业发展迅猛,有望进一步提升中国在三氯蔗糖市场的话语权。

3 三氯蔗糖合成工艺

三氯蔗糖的合成方法有化学合成法和生物酶合成法。尽管生物催化合成近年来引起了广泛的关注，但是化学合成仍是三氯蔗糖生产最主要的工艺。

三氯蔗糖是以蔗糖为原料通过在C4, C1', C6三个位置脱氧氯代合成的蔗糖衍生物。然而，蔗糖分子含有8个自由羟基包括3个伯羟基和5个仲羟基(图1 1)，这种复杂的多羟基结构使得选择性氯化反应变得异常困难。研究表明羟基的反应活性顺序大致为C6, C6' > C4 > C1' > C2, C3, C3' [5]，因而，要对C4, C1', C6处的羟基实现氯化，而保留高活性C6号位的羟基，就需要预先对C6位羟基进行保护。根据官能团保护数量的不同可分为全基团保护法和单基团保护法，本文将分别列举一条典型的路线来对这两种方法进行介绍。

3.1 全基团保护法

全基团保护法是基于蔗糖分子中不同羟基的空间位阻差异，利用较大体积的基团如三苯基甲基选择性地保护蔗糖中3个伯羟基，然后对其余的5个仲羟基进行乙酰化。接着全保护的蔗糖衍生物4在酸性条件下选择性脱除三苯基甲基，得到产物5(图2)。在三乙胺作用下，4号位的乙酰基迁移至反应活性更高的C6号位，从而生成产物6，该过程是全基团保护法的关键步骤。随后，利用三苯基膦和四氯化碳进行氯化(Apple反应)，以及利用甲醇钠/甲醇体系脱除乙酰基，就可得到目标产品三氯蔗糖(图2 2) [6]。

图2 全基团保护法合成三氯蔗糖

全基团保护法是较早合成三氯蔗糖的方法，这一发现使人工合成三氯蔗糖成为可能。该法具有无需色谱分离、产品收率和纯度高以及反应条件便于控制的优点。其缺点是步骤多、工艺复杂、原料三苯基氯甲烷价格昂贵，生产成本低。尽管全基团保护法经过不断的创新和改进，取得了一定的进展，但由于其合成步骤太过冗长，仍须寻找更为简化有效的合成方法。

3.2 单基团保护法

单基团保护法合成三氯蔗糖是先将蔗糖6号位的羟基选择性地乙酰化，得到蔗糖-6-酯(图3 9) [7]；然后再选择性地对C4, C1', C6三处具有较高活性的羟基进行氯化，得到产物10；随后脱除乙酰基即可制得三氯蔗糖(图3) [8]。Khan和Mufti最早提出这种路线，由于该法只保护一个羟基，极大地简化了工序和操作[8]。因此，该法一直是三氯蔗糖工艺路线研究的热点。在以原甲酸三乙酯作为乙酰化试剂的路线中，除了生成预期的蔗糖-6-酯(图3 9)外，还生成了其异构体蔗糖-4-酯(图3 9')。值得指出的是，异构体9'在叔丁胺作用下可以转化为9，进一步提高该方法的效率。利用二氯亚砷可以有效地完成蔗糖-6-酯的氯化，得到化合物10。为方便提纯，通常将剩余四个仲羟基进行乙酰化，再一次性脱除五个羟基即可制得三氯蔗糖[9]。

图3 全基团保护法合成三氯蔗糖

单基团保护法最为关键的步骤是如何选择性地实现单酯化，该过程效率的高低直接影响着整条路线的成本。由于酶催化具有独特的专一性和高选择性，所以，利用酶催化来高效地获取单酯化产物蔗糖-6-酯不失为一种优异的策略。

4 三氯蔗糖的应用研究

4.1 食品工业中的应用

三氯蔗糖已经在超过500种食品的生产中得到应用，包括碳酸饮料、酒品、水果罐头、糖果类、焙烤类糕点、乳酪类、低糖馅类食品等。三氯蔗糖的稳定性较高，使用十分便捷。通常可采取高压液相色谱(HPLC)法测定其含量，以便获得三氯蔗糖含量和口味效果等相关数据信息。目前，具有代表性的可口可乐、百事可乐等碳酸饮料都已经推出以三氯蔗糖作为甜味剂的低热量系列产品，极大地提高了三氯蔗糖的市场需求。实验表明，三氯蔗糖极少的添加量，就可以大大改善酒类产品的口感，可以掩盖部分酒类产品的酸涩感，使之口味鲜甜、醇厚、酒体协调、无异味。三氯蔗糖在糕点烘焙中基本不会流失，也不会参与发酵反应，不会影响酵母的生长，因此非常适用于食品添加剂中。此外，在农、畜、水产品的生产加工中，三氯蔗糖作为调味品可使咸味、酸味等食品的口感更加柔和^[10]。

4.2 日化用品中的应用

三氯蔗糖除了在食品工业领域得到广泛应用外，在日化用品中也占有一席之地。牙膏的基本成分包括摩擦剂，其作用是增强刷牙的摩擦力，帮助去除食物残屑和软垢等。但是摩擦剂通常具有碱土味，加上其他一些特殊药剂的苦涩味，因而未添加味觉改良剂的牙膏难以入口。味觉改良剂通常包括甜味剂和咸味剂。鉴于三氯蔗糖具有不参与机体代谢且其代谢途径与胰岛素无关、甜度高、用量少、甜味纯正、不会引起牙齿龋变的特点，它可作为一种功能型甜味剂应用在牙膏中，代替牙膏中常用的甜味剂糖精钠，使牙膏的质量和风味更佳^[11]。

4.3 医药领域中的应用

三氯蔗糖除了作为重要的甜味剂外，它还具有抗菌特性，这使得其可应用于纳米医用材料^[12]。此外，三氯蔗糖还可以改善药物颗粒口感，因而常作为矫味剂应用在药品、保健品中。由于其用量小，且能有效改善口感，在儿童用药中也占有一席之地。吉林农业大学的祝洪艳等人^[13]通过实验以及运用数学模型法评价了不同甜味剂和芳香剂的配方，用于复方板蓝根口服液的矫味，结果表明三氯蔗糖和桔子香精配合应用对板蓝根口服液的矫味效果最好。

5 结语

碳水化合物合成与转化是有机化学的重要组成部分,然而由于其复杂的多羟基结构,让多数学生在学习过程中望而却步。但是,碳水化合物的学习与有机化学中环己烷的构象、羟基的反应类型、立体化学都紧密相关,并且能有效加深对这些知识的理解。同时,碳水化合物相关知识的掌握也能够为生物化学奠定重要的基础。三氯蔗糖作为蔗糖重要的衍生物,甜度异常高,跟我们生活联系密切,具有很高的经济价值;并且其合成过程涉及前面提及的构象、反应性和立体化学知识,与本科教学高度关联。因此,三氯蔗糖可以作为良好的素材,将其引入到有机化学教学中能够将实际应用与基础教育相结合,为教学带来趣味,激发学生的学习热情。笔者在教学实践中已在环己烷构象、立体化学、醇的反应章节中补充三氯蔗糖的内容。通过对这部分知识的介绍,学生加深了对环己烷构象的理解,也进一步认识了异头碳效应。三氯蔗糖的合成工艺让学生更清楚地理解不同取代类型羟基的反应活性差异,以及该转化涉及的反应类型。综上所述,三氯蔗糖相关知识的引入能够很好地促进有机化学的教学。

参 考 文 献

- [1] McMurry, J. *Organic Chemistry*, 8th ed.; Cengage Learning: Belmont, VA, USA, 2011; pp. 1033–1034.
- [2] Jones, M.; Fleing, S. A. *Organic Chemistry*, 4th ed.; W. W. Norton&Company: New York, NY, USA, 2010; pp. 1164–1164.
- [3] 郑建仙. 低能量食品. 北京: 中国轻工业出版社, 2001: 1–429.
- [4] Hough, L. *Chem. Soc. Rev.* **1985**, 14, 357.
- [5] Hough, L.; Phadnis, S. P.; Tarelli, E. *Carbohydr. Res.* **1975**, 44, 35.
- [6] Fairclough, P.; Hough, L.; Richardson, A. *Carbohydr. Res.* **1975**, 40, 285.
- [7] Mufti, K. S.; Khan, R. A. Process for the Preparation of 4,1',6'-trichloro-4,1',6'-trideoxygalactosucrose (TGS). USA. Pat. 4380476, 1983.
- [8] Khan, R. A.; Mufti, K. S.; Patel, G. D. Trichloro, 6-substituted Sucrose Compounds, Composition and Uses Therefor. USA. Pat. 4612373, 1986.
- [9] Simpson, P. J. Sucrose Alkyl 4,6-orthoacylates. USA. Pat. 4889928, 1989.
- [10] 黄文, 贝慧玲. 中国食品添加剂, **2003**, No. 6, 85.
- [11] 骆希明. 牙膏工业, **2004**, No. 4, 39.
- [12] Resendez, A.; Halim, M. A.; Singh, J.; Webb, D.; Singaram, B. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 9727.
- [13] 祝洪艳, 张秋梅, 王国丽, 林海成, 何萍, 于海忠, 程鹏飞. 中国实验方剂学杂志, **2015**, 21 (7), 8.