2,5-二甲基-N-吡咯乙酸芳樟酯的合成及其卷烟加香应用研究

刘会杰，姬小明，赵铭钦，张钺
（河南农业大学烟草学院，河南郑州 450002）

摘要：以2,5-己二酮和甘氨酸为原料，以冰醋酸为催化剂，通过Pall-Knorr反应生成2,5-二甲基-N-吡咯乙酸，然后在EDC的缩合作用下与芳樟醇反应生成2,5-二甲基-N-吡咯乙酸芳樟酯。通过^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR、HRMS等方法对产物的结构进行验证。并对产物进行热重分析以及热裂解行为研究，分析鉴定出了50多种裂解产物，其多数为致香物质。对目标物进行卷烟加香评吸，结果表明该物质能改善卷烟吸味，减轻卷烟吸食刺激性，增强香气。

关键词：N-（2,5-二甲基吡咯）甘氨酸芳樟酯；热重；热裂解；加香
文章篇号：1673-9078(2012)11-1581-1584

Synthesis of 2,5-Dimethyl-N-Pyrrole Linalyl Ester and its Application in Unblended Cigarette

LIU Hui-jie, JI Xiao-ming, ZHAO Ming-qin, ZHANG Yue
(College of Tobacco Science, Henan AgriculturalUniversity, Zhengzhou 450002, China)

Abstract: Using 2,5-hexanedione and glycine as raw material and acetic Acid as catalyst, 2,5-dimethyl-N-Pyrrole glycine was synthesized by Pall-Knorr reaction and then reacted with Linalool, giving 2,5-dimethyl-N-pyrrole linalyl ester was synthesized under the dehydration of EDC. The structures of the compounds were confirmed by IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and HR MS spectral analysis. Then the applications of the ester in cigarette flavoring were studied. More than 50 kinds of pyrolysis products were authenticated. Most of the pyrolysis products were aroma components. The smoke panel test showed that the new compound could improve the cigarette taste and flavor, reduce smoking irritation of cigarette.

Key words: 2,5 - dimethyl-N-pyrrole linalyl ester; thermal gravimetric; pyrolysis; flavoring

吡咯及其衍生物是一类重要的杂环化合物，在医药[1~2]、食品[3]、材料科学[4~7]、农业[8]等各个等领域有着广泛的用途。近些年来，吡咯类衍生物作物香料物质已用于卷烟加香，对于增加烟草香味，改善卷烟吸食品质有着重要的作用[9]。而吡咯类香料由于取代基的不同，香味也各不相同。N-烃类取代吡咯具有果香、清香的风味，而N-杂环取代吡咯具有坚果、蔬菜、咖啡等独特的香味[10]。关于吡咯及其衍生物的合成方法有很多，朱新海等以甲酸为催化剂，在无溶剂条件下通过Pall-Knorr反应合成吡咯衍生物[11]；韩富根等通过付克酰基化反应合成吡咯酸酯类衍生物[12]。本研究以2,5-己二酮和甘氨酸为原料，通过Pall-Knorr反应制备了N-取代吡咯酸。然后以DMAP为催化剂，以EDC为缩合剂，再以2,5-二甲基-N-吡咯乙酸和芳樟醇为原料进行酯化反应，合成2,5-二甲基-N-吡咯乙酸芳樟酯，并对其进行热裂解行为研究，探讨其裂解机理，为吡咯氨基酸酯的卷烟加香应用提供理论依据。

收稿日期:2012-06-15
基金项目：河南省科技厅重点科技攻关项目（122102210129）
作者简介：刘会杰（1984-），男，硕士研究生，主要从事烟草化学和烟用香精香料研究
通讯作者：赵铭钦(1964-)，男，博导，教授，主要从事烟草化学和香精香料研究

1 材料和方法

1.1 仪器和试剂

使用WC-1型显微熔点仪进行熔点测定(温度计未校正)；使用Pirkin-Klmer341型红外分光光度计(KBr压片) 进

行红外光谱测定；使用瑞士 Bruker DPX-400 型超导核磁共振仪进行核磁共振谱测定，TMS 为内标；使用 Waters-Micromass 公司 Q-Tof 质谱仪进行高分辨质谱测定；Agilen 6890N/5975 气质联用仪（美国 Agilen 公司）；使用美国 CDS 公司生产的 CDS Pyrobe 5000 热裂解仪对产物进行热裂解分析。

芳樟醇，新郑金叶香料公司提供，分析纯；无水乙醇用金属镁处理；其它试剂和溶剂均为市售分析纯。

1.2 合成路线

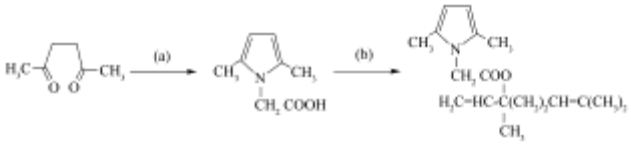


图 1 2, 5-二甲基-N-吡咯乙酸芳樟酯的合成路线

Fig.1 The synthetic route of 2,5 - dimethyl-N-pyrrole linalyl ester

Note: (a) NH_2CH_2COOH, C_2H_5OH,HCOOH；(b) CH_2=CHC(CH_3)(COOH)CH2CH2CH=C(CH_3)$_2$, EDC, DMAP, room temperature.

1.3 化合物的制备与表征

1.3.1 2,5-二甲基-N-吡咯乙酸的合成

取甘氨酸（2.25 g，0.03 mol）与 2,5-己二酮（3.3 mL，0.03 mol）溶于无水乙醇（80 mL）中，加入一定量甲酸，搅拌，加热回流，反应 6 h。抽滤，滤液经减压蒸馏浓缩后，用乙酸乙酯溶解，依次用饱和 NaCl 水溶液和蒸馏水洗涤，之后用无水 Na_2SO_4 干燥 24h。再次抽滤，滤液减压蒸馏后，粗产物进行硅胶柱层析［V（氯仿）:V（乙酸乙酯）=7:3］分离，得到 2,5-二甲基-N-吡咯乙酸（化合物Ⅰ）。

Ⅰ：橙红色固体 3.95 g，收率 89%；^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 2.19(s, 6H, CH_3), 4.56(s, 2H, CH_2)，5.86 (s, 2H, CH=C)，7.26(s, 1H, COOH)；^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ: 12.4(CH_3)，44.7(CH_2)，106.1(C=CH)，128.2 (C=C)，174.9(C=O)；v: 3105, 2929, 1732 cm^{-1}. HRMS calcd. for $C_8H_{11}NO_2$ [M+H]+ 154.0868, found 154.0866。

1.3.2 2,5-二甲基-N-吡咯乙酸芳樟酯的合成

取化合物Ⅰ（0.15 g，1 mmol）与 EDC（0.23 g，1.1 mmol）溶于 15 mL 干燥的乙腈中，搅拌 2 h 之后，分别加入芳樟醇（0.19 mL，1.2 mmol）和 DMAP（6 mg），室温搅拌反应 22 h。抽滤，经减压浓缩后，溶于乙酸乙酯中，再分别用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液、NaCl 水溶液和蒸馏水洗涤，无水 Na_2SO_4 干燥 24 h，抽滤后将滤液减压浓缩，粗产物经硅胶柱层析［V（石油醚）:V（乙酸乙酯）=4:1］分离得 2,5-二甲基-N-吡咯乙酸芳樟酯（化合物Ⅱ）。

Ⅱ：得橙红色粘稠物 0.18g，收率为 64%。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.54~1.59(m, 2H, CH_2), 1.62(s, 3H, CH_3), 1.74(d, J=8.0Hz, 6H, CH_3), 1.99~2.01(m, 2H, CH_2), 2.18(s, 6H, CH_3), 4.87(s, 2H, CH_2), 5.20~5.25(m, 1H, CH=C), 5.27(s, 2H, CH2=C), 5.45(s, 2H, CH=C), 5.91(s, 1H, CH=C); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ: 12.3(CH_3), 17.6(CH_2), 22.2(CH_3), 25.7(CH_3), 25.9(CH_3), 39.5(CH_2), 45.9(CH_2), 84.6(C), 105.7(CH=C), 112.8(CH2=C), 127.8(CH=C), 128.1 (C=C), 132.1(C=C), 140.9(CH=C), 167.2(C=O); IR(KBr) v: 3430, 3098, 2971, 2929, 1739cm^{-1}; HRMS calcd. for $C_{18}H_{27}NO_2$ [M+Na]+ 289.2042, found 290.2122。

1.3.3 不同催化条件对酯化反应的影响

表 1 不同催化条件下 2, 5-二甲基-N-吡咯乙酸芳樟酯的收率（%）

Table 1 The yield of 2,5 - dimethyl-N-pyrrole linalyl ester in different catalytic conditions

催化体系	收率/%
DCC/DMAP	63
EDC/DMAP	64

由表 1 可知，DCC/DMAP 与 EDC/DMAP 两种催化体系对对酯化反应的催化效果并没有太大的差异。然而由于 EDC 本身和副产物均可溶于水，因此在反应的后续处理上更加简单。DCC 的副产物 DCU 为脲类化合物，较难去除，为产物的纯化带来了一定困难。

1.3.4 Py-GC/MS 条件

热裂解条件：将化合物Ⅱ 0.002 g，放人固体进样器(Pelletiser)中，再置于已调节好预定温度的裂解炉中，分别在一系列温度下进行瞬间裂解，裂解产物由载气直接导入 GC／MS 中进行分离和鉴定，裂解温度为 300 ℃、600 ℃和 900 ℃，分别保持 10 s，裂解炉压力为 1.03×10^6 Pa(高于气相色谱柱头压力)。

色谱条件：石英毛细管色谱柱(30 m×0.25 m×0.25 μm)，进样口温度 250 ℃。升温程序：50 ℃保持 1 min，以 10 ℃/min 升至 300 ℃，保持 5 min，载气(He)流速为 1 mL/min，分流比 50:1。

质谱条件：EI 离子源，电子能量 70eV；传输线温度 280℃；离子源温度 200℃；扫描范围 35～550m/z。

1.4 单料烟加香及评吸

取在温度 22±1 ℃和相对湿度（60±2）%条件下平衡好的烟丝 10 g，按照烟丝质量的 0.5‰，1‰和 1.5‰分别用电子天平称取化合物 II，并以适量无水乙醇进行稀释，灌入用喉头喷雾器后均匀地喷洒在烟丝上，然后将加香的烟丝和对照烟丝再放入温度为 22±1 ℃，相对湿度为（60±2）%的恒温恒湿箱中平衡 48 h，用卷烟器分别将加香和未加香的烟丝制成烟支，然后由新郑卷烟厂评吸专家小组进行评吸打分。

2 结果与讨论

2.1 化合物的合成

近年来，N,N'-二环己基碳二亚胺（DCC）、1-乙基-（3-二甲基氨基丙基）碳二亚胺盐酸盐（EDC）、N,N'-二异丙基碳二亚胺（DIC）等碳二亚胺系列的缩合剂因其反应条件温和，产率高，选择性好等特点而得到广泛应用。DCC 的反应产物 N,N'-二环己基脲（DCU）不溶于水，留于溶液中难以除净。而 DIC 则通常用于固态合成中。EDC 本身和其副产物 EDU 均可溶于水，因此在反应的后续处理上更加简单，去除更容易。且其具有较高的活性，有无需再无水的条件下进行，试剂不需要干燥处理，具有反应时间更短，效率更高，易于操作等特点。故本文采用 EDC/DMAP 催化体系进行酯化反应，得到了较好的反应效果，并获得了可观的产物效率。

2.2 化合物的表征

化合物 II 的结构主体是 2,5-二甲基吡咯环。其氢化学位移在 1.54~5.91 ppm 之间，碳化学位移在 12.3~167.2 ppm 之间；吡咯环上两双键氢的化学位移在 5.27 ppm 和 5.45 ppm，碳化学位移分别在 105.7 ppm 和 127.8 ppm，由此可见吡咯环上及 2,5 位取代基上的氢、碳化学位移变化不明显。2,5-二甲基-N-吡咯乙酸芳樟酯的特征峰信号酯羰基化学位移在 167.2 ppm。红外光谱结果显示 3430.07 cm^{-1} 的振动吸收峰表征酯基，吡咯环 2,5 位上两个甲基的 C-H 振动吸收峰分别在 2970.71 cm^{-1} 和 2928.74 cm^{-1}，1738.81 cm^{-1} 表征羰基的吸收峰。通过一系列光谱数据确证一系列光谱分析结果显示各化合物均确定为目标产物。

2.3 化合物 II 的热重图谱分析

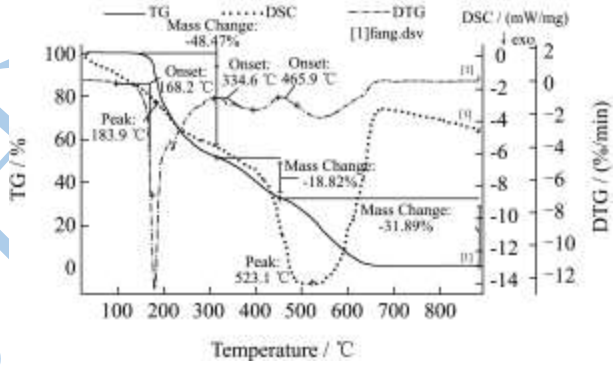


图 2 化合物 II 的 TG-DTG-DSC 图谱

Fig.2 TG-DTG-DSC atlas of the the product

化合物 II 的 TG-DTG-DSC 图谱显示其在 168.2~ 334.6 ℃之间有一次大幅的失重，失重量为 48.47%，物质降解开始，并在 183.9 ℃时出现一个小的放热峰。随着温度的升高，在 334.6~465.9 ℃之间，出现一个小幅度的失重过程，失重率为 18.82%。最大的放热峰出现在 523.1 ℃。从 465.9 ℃至 900 ℃结束，物质基本失重完全。由 DTG 曲线可以看出，最快失重速率点在 180 ℃左右。660 ℃之后，TG 和 DTG 曲线均趋于平稳，即化合物分解基本完全。由此可知化合物 II 的稳定温度为 168.2 ℃。

2.4 化合物 II 的热裂解结果与分析

表 2 2,5-二甲基-N-吡咯乙酸芳樟酯主要裂解产物分析结果

Table 2 Analytical result of the main pyrolysis products of 2,5- dimethyl-N-pyrrole linalyl ester

序号	保留	裂解产物	匹配度/%	含量/%

	时间			300℃	600℃	900℃
1	3.702	α-甲基吡啶	96			2.211
2	4.403	6,6-二亚乙基环戊烯	84			4.058
3	4.654	2,5-二甲基吡咯	90		2.369	
4	5.358	2,3-二甲基吡啶	84			2.504
5	5.441	3,3,5-三甲基-1,5-庚烯	86		0.305	
6	5.730	2,6-二甲基-2,4,6-辛烯	95		1.530	1.835
7	6.266	1-甲基-3-(1-甲基亚乙基)-环己烯	87		0.414	
8	6.869	5,5-二甲基-1-丙基-1,3 环戊二烯	90		0.222	
9	6.907	2,5-二甲基吡啶	93	1.127	1.776	2.346
10	7.326	1,5,5-三甲基-6-亚甲基-环己烯	91			1.756
11	7.653	月桂烯	94	36.052	43.676	26.708
12	7.855	3-亚甲基环庚烯	92			3.836
13	8.414	1-亚甲基-2-乙烯环烷	88			3.045
14	8.582	1,5-二甲基-1,5-环辛二烯	95	3.619		
15	8.691	(Z)-3,7-二甲基-1,3,6-辛三烯	97		19.092	14.953
16	8.807	3,7-二甲基-1,3,6-十八烷三烯	97	23.175		
17	8.950	柠檬烯	96		5.031	
18	8.991	三环辛烷	86		2.724	
19	9.354	7,7-二甲基-2-亚甲基-双环正庚烷	95			3.006
20	9.868	萜烯	93	2.560		
21	10.397	1-甲基-4-(1-甲基乙基)-1,4-环己二烯	90		3.753	
22	10.558	2,6-二甲基-2,4,6-辛三烯	97	3.509	7.707	5.965
23	10.673	1,5,5-三甲基-6-亚甲基-环己烯	94			2.263
24	11.641	2,6-二甲基-1,3,6-庚三烯	90	0.192		
25	12.05	法呢醇	86	0.207		
26	12.803	2-乙基-1-丁烯	93	2.025		

转下页

接上页

27	13.384	3-亚甲基环庚烯	90		0.198	
28	13.512	3-甲基-6-亚甲基-1,7-辛二烯-3-酮	92		0.204	
29	13.635	橙花叔醇	89		0.905	
30	14.022	2-(1-甲基-2-吡咯烷基)吡啶	92	0.984		
31	14.498	2,5-二甲基吲嗪	89			2.670
32	14.528	1 ,2-二甲基吲哚	87	1.432		
33	14.749	异蒲勒醇	95	0.179		
34	14.794	2,4-二甲基吡啶	94		0.471	3.733

35	15.165	石竹烯	91			1.248
36	15.345	7,11-二甲基-3-亚甲基-1,6,10-十二烷三烯	88	0.529		
37	15.394	1-环己基-2-甲基-丙-2-烯-1-酮	92			3.476
38	15.611	2-甲基-6-亚甲基-1,7-辛二烯-3-酮	87	1.327		
39	15.720	檀香醇	92			3.600
40	15.874	4-甲基-3-苯基吡啶	91	2.253		
41	15.964	2，5-二甲基异吲哚	93	0.394		
42	15.982	柏木烯	90			2.716
43	16.267	α,α,5-三甲基-5-(4-甲基-3-环己烯基)-2-呋喃甲醇	89			1.633
44	16.604	4-(2,6-二甲基环己基)丁烷-2-酮	87			1.632
45	16.777	(E)-3,7,11-三甲基-1,6,10-环十二碳三烯-3-醇	97	2.676	0.893	
46	16.904	4,8-二甲基-3,7-壬二烯-2-醇	94	1.830		
47	17.737	α-芹子烯	90	1.433		
48	17.804	β-花柏烯	91	1.178		
49	17.823	金合欢醇	94			2.318
50	18.205	异丁基-2-庚烯酮	93		0.120	
51	18.835	3,7,11-三甲基-1,6,10-十二烷三烯醇	95		0.893	
52	19.24	环辛四烯	90	2.207		

由化合物Ⅱ在 300 ℃时的裂解数据可以看出，此温度下共裂解出 21 种化合物，其中以月桂烯含量最高。月桂烯是一种重要的香料，具有令人愉快的、清淡的香脂气味。其次为 α-芹子烯、2,5-二甲基异吲哚等化合物。吡啶类物质如 2-(1-甲基-2-吡咯烷基)吡啶、2,5-二甲基吡啶等也相继出现。此裂解环境较为温和，化学反应程度相对迟缓，裂解产物来源主要是由酯键及单键等的断开而产生的。

600 ℃时，化合物继续裂解，此温度下月桂烯的含量仍在持续增加，这可能是由于随着温度的不断升高由芳樟醇进一步热解产生的。其次，吡咯类物质开始出现，这说明随温度升高吡咯酸结构开始崩塌，开始脱羧。裂解产物种类增加，并且裂解出的小分子化合物开始不断进行重新排列、组合甚至环化。

随着温度的升高，吡咯酸酯的热裂解越来越激烈。在 900 ℃时，吡啶类化合物含量整体增多，环烯类物质开始出现、增多。另外，该温度下的裂解产物中出现了石竹烯、柏木烯、檀香醇、金合欢醇等具有特征香气的化合物。与前两个温度的裂解产物相比，除了酮类、烯类、酯类、醛类、醇类、吡咯类、吡啶类等对卷烟有积极作用的组分外，稠环类的化合物也有一定程度的增加。这说明此裂解条件下不是纯粹的物质裂解，还可能伴有重排、环化、芳构化、聚合等反应过程。

通过对化合物Ⅱ的热裂解试验分析，可以看出产物在各温度下的裂解产物中含有大量的特征香味物质，可以对卷烟的吃味有改善作用，对提升卷烟香气也会做出一定贡献。

2.5 单料烟加香结果分析

表 3 化合物Ⅱ的卷烟加香结果

Table 3 Evaluation of cigarette flavoring adding with different concentration of compound Ⅱ

添加量/‰	评吸结果
0.0	香气量尚足，香气质中，杂气有，刺激性有，余味尚舒适
0.5	香气量增加，香气质中偏上，杂

	气、刺激性稍减轻，余味略有改善
1.0	烟气柔和，与烟香协调，杂气、刺激性减轻，余味明显改善
1.5	烟气柔和细腻，香气量明显增加，与烟香协调，杂气、刺激性明显减轻，余味干净，有回甜

初步的卷烟评吸结果显示，新合成的 2,5-二甲基-N-吡咯乙酸芳樟酯可以明显改善卷烟的吸食品质，在增补烟香，改善吃味，减轻杂气和刺激性，增强烟气的细腻型、醇和性方面有良好的促进作用。添加 2,5-二甲基-N-吡咯乙酸芳樟酯可使香气更加丰满、协调。

3 结论

通过 Pall-Knorr 反应合成了 2,5-二甲基-N-吡咯乙酸，进一步以该吡咯氨基酸为原料，通过跟芳樟醇发生酯化反应，合成了 2,5-二甲基-N-吡咯乙酸芳樟酯，并对该化合物进行了热重分析以及热裂解行为研究分析。结果表明，该吡咯酸可裂解出多种具特征香味的物质，能够改善卷烟吸味，使卷烟吸食品香气更加丰满、协调。

参考文献

[1] 王文玲,江慧贤.氰基吡咯烷类 DPP-4 抑制剂的设计、合成及活性研究[J].南方医科大学学报,2012,32(2):177-180

[2] 李传刚,张萌佳.吡咯烷二硫氨基甲酸对小鼠大剂量顺铂肾毒性损伤的防治作用[J].大连医科大学学报,2008,32(4): 388-391

[3] 刘玉平,孙宝国,田红玉.含氮食用香料的概况[J].中国食品添加剂,2005,2:64-68

[4] 张雪峰,龚志军,侯小娟.电磁污染的危害和防护[J].包头钢铁学院学报,2003,22(6):189-193

[5] 徐海星,闰玉华,李世普.聚吡咯/聚乳酸多孔复合导电材料的制备与表征[J].中南大学学报(自然科版),2010,21(4): 1321-1326

[6] Wang Yuan hong, Liuheng, et al. Preparation and electrochemical performance of hollow-spherical po1y- pyrro1e/V_2O_5 conlposite, Transactions of Nonferrous Metals Society of China, 2011, 21: 1303-1308

[7] 朱剑波,徐友龙.可快速充放电聚吡咯/碳纳米管复合材料电化学聚合与表征[J].物理化学学报,2012,28(2):373-380

[8] 张芝平.吡咯类杀虫剂的构效关系和作用机理研究[J].世界农药,1999,21(6):12-16

[9] 钱发成,周富臣,国栋,等.酰基吡咯的合成和加香作用的研究[J].中国烟草学报,1999,2(5):14-18

[10]]赵铭钦.卷烟调香学[M].北京:科学出版社,2008

[11] 朱新海,陈功.甲酸催化的室温无溶剂条件下利用 Pall-Knorr 反应合成吡咯衍生物的方法[J].有机化学,2008,28(1):115-119

[12] 韩富根,卢叶,姬小明,等.新型吡咯类衍生物的合成[J]. 有机化学,2010,30(7):1080-1083