

凉味剂薄荷基甲酸乙二醇酯的合成

陈义坤¹, 郭春生², 岳海波¹, 王娟¹, 刘华臣¹, 张峻松²

(1. 湖北中烟工业有限责任公司烟用植物应用研究行业重点实验室, 湖北武汉 430040)

(2. 郑州轻工业学院食品与生物工程学院, 河南郑州 450002)

摘要: 为合成得到新型凉味剂薄荷甲酸乙二醇酯, 并对其凉感进行感官评价。以薄荷基甲酸和氯乙醇为原料, 用薄荷基甲酸与 Na_2CO_3 成盐, 吡啶为溶剂和相催化剂, 亲和取代反应制得薄荷基甲酸乙二醇酯, 确定优化条件为: $n(\text{薄荷基甲酸}):n(\text{氯乙醇})=1:1.5$, $n(\text{薄荷基甲酸}):n(\text{碳酸钠})=1:1$, $n(\text{薄荷基甲酸}):n(\text{吡啶})=1:17$, 反应温度为 $100\text{ }^\circ\text{C}$, 反应时间 4h, 收率达 86.41%。目标化合物经过 IR, ^1H NMR 及 MS 对其结构进行了鉴定。薄荷基甲酸乙二醇酯具有较好生理凉感, 味觉凉感阈值为 $1.4\mu\text{g/mL}$ 。

关键词: 薄荷甲酸; 乙二醇; 合成; 凉味剂

文章编号: 1673-9078(2013)4-772-774

Synthesis of Cooling Agent 2-hydroxyethyl P-menthane-3-carboxylate

CHEN Yi-kun¹, GUO Chun-sheng², YUE Hai-bo¹, WANG Juan¹, LIU Hua-chen¹, ZHANG Jun-song²

(1.Key laboratory of applied research on natural plant for tobacco, China Tobacco Hubei Industrial Co., Ltd., Wuhan 430040, China) (2.School of Food and Bioengineering, Zhengzhou University of light Industry, Zhengzhou 450002)

Abstract: In this research, 2-hydroxyethyl p-menthane-3-carboxylate was synthesized and its sensory quality was evaluated. Sodium carboxylate were obtained by reaction of menthyl formic acid and Na_2CO_3 . Then using pyridine as reaction medium, 2-hydroxyethyl p-menthane-3-carboxylate was synthesized by nucleophilic substitution reaction of menthyl formic acid and 2-chloro-1-ethanol. The optimum reaction conditions were as follows: $n(3\text{-methyl-4-oxooctanoic acid}):n(2\text{-chloro-1-ethanol})=1:1.5$, $n(3\text{-methyl-4-oxooctanoic acid}):n(\text{Na}_2\text{CO}_3)=1:1$, $n(3\text{-methyl-4-oxooctanoic acid}):n(\text{pyridine})=1:17$, reaction time 4h and reaction temperature $100\text{ }^\circ\text{C}$, under which the total product yield was 86.41%. The structure of the product was characterized by IR, ^1H NMR and MS. Sensory evaluation showed that its cooling threshold value was $1.4\mu\text{g/mL}$.

Key words: menthyl formic acid; ethylene glycol; synthesis; cooling agent

凉味剂在食品行业、日化工业、烟草工业等领域, 是一类重要的有机原料, 已成为人们日常生活中必不可少的添加剂, 特别是口香糖、卷烟、食品和护肤品等更是离不开凉味剂。而且从目前国内外的食品工业、化妆品工业和医药工业来看, 市场对凉味剂的需求逐年增加^[1-2]。L-薄荷醇是人们熟悉的传统凉味剂, 具有凉度强、阈值低及价格低廉等优点^[3-4]。但 L-薄荷醇也有很多不足如易挥发、凉感持续时间短、并带有苦味, 从而影响了 L-薄荷醇在一些领域的应用^[5-7], 因此香料化学工作者在过去的几十年中一直在寻找薄荷脑的替代产品或衍生产物。

薄荷基甲酸乙二醇酯就是一种新型薄荷醇衍生新型凉味剂, 其清凉效果与 L-薄荷醇相当且凉感更持久, 但仅有一篇有关其合成研究方面的专利^[8]报道, 其合成方法为薄荷酰氯和乙二醇混合在室温下搅拌反应制得, 这一路线副产物多, 收率低。羧酸盐与卤代

烃在相转移催化剂作用下反应是合成酯类化合物的重要方法, 国内外许多学者进行了该方面的研究^[9-10]。本研究以薄荷基甲酸和氯乙醇为原料, 用薄荷基甲酸与 Na_2CO_3 成盐, 吡啶为溶剂, 制得薄荷基甲酸乙二醇酯, 并测定其凉感阈值, 旨在为该新型凉味剂的应用研究提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

吡啶, AR, 天津市科密欧化学试剂有限公司; 氯乙醇, AR, 天津市光复精细化工研究所; Na_2CO_3 , AR, 天津市光复精细化工研究所; 薄荷基甲酸 (自制^[11], GC-MS 检测纯度 $\geq 98\%$)。

1.2 仪器与设备

Heidolph MR 3001 型磁力搅拌器, 德国, Heidolph Instrument 公司; Agilent GC6890-MS5973N 型气相色谱-质谱仪, 美国, Agilent 公司; Thermo Nicolet Avatar370 型红外光谱分析仪, 美国, Thermo Nicolet

收稿日期: 2012-12-09

作者简介: 陈义坤(1975-), 男, 博士, 工程师, 从事烟草基础研究

公司; Bruker Avance AMX-400 型核磁共振仪, 德国, Bruker 公司。

1.3 薄荷基甲酸乙二醇酯的合成

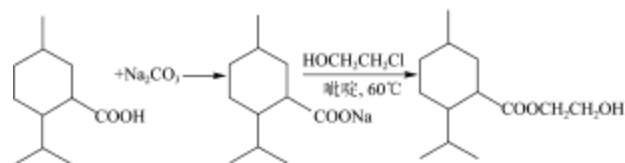


图1 薄荷基甲酸乙二醇酯的合成路线

Fig.1 Synthetic routes for 2-hydroxyethyl

p-menthane-3-carboxylate

三口烧瓶加入氯乙醇 1 mL (0.015 mol)、 Na_2CO_3 1.50 g (0.015 mol)、薄荷甲酸 1.84 g (0.01 mol)、5 mL (0.05 mol) 蒸馏水和 20 mL (0.17 mol) 吡啶, 升温到 100 °C 加热搅拌 4 h。反应结束加入 30 mL 蒸馏水, 每次用 3×20 mL 的乙醚萃取, 无水 Na_2SO_4 干燥, 通过减压蒸馏, 收集 156 °C/280 Pa 的组分, 得 3.96 g 油状产物, 收率为 86.41%。

1.4 薄荷基甲酸乙二醇酯的凉感评价^[12-13]

以乙醇为溶剂, 分别配制浓度为 0.5、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的薄荷基甲酸乙二醇酯溶液, 分别将 5 mm² 的滤纸在上述不同浓度的溶液中浸泡 5 min, 然后取出滤纸使溶剂完全挥发, 以 9 个人为小组 (男女比例为 5:4), 分别用浸渍滤纸条放入口中的方法记录小组中每个人可以感觉到该化合物的凉感所对应的最低浓度, 所取的平均值为薄荷基甲酸乙二醇酯的阈值。

2 结果与讨论

2.1 反应条件对收率的影响

实验用单因子变量法讨论反应物投料比、反应时间、反应温度、溶剂的选择对目标产物对收率的较大的影响, 通过实验对这些反应条件进行优化。

2.1.1 氯乙醇与薄荷基甲酸的投料比对反应结果的影响

表 1 反应物投料比对收率的影响

Fig.1 Effect of mole ratio of reactants on yield of product

氯乙醇:薄荷基甲酸 (摩尔比)	1:1	1:1.2	1:1.5	1:1.8
收率/%	64.65	77.84	86.41	87.36

固定加入薄荷甲酸为 1.84 g (0.01 mol)、 Na_2CO_3 1.50 g (0.015 mol)、蒸馏水 5 mL (0.05 mol) 和 20 mL (0.17 mol) 无水吡啶, 反应温度为 100 °C, 搅拌 4 h, 氯乙醇与薄荷基甲酸的摩尔比分别为 1:1、1:1.2、1:1.5、1:1.8, 考查投料比对收率的影响, 结果见表 1。可以看出, 随着氯乙醇用量的增加, 产品收率也随之增加, 当薄荷基甲酸与氯乙醇的用量摩尔比为 1:8 时, 产品

收率达 87.36%。同时结果也显示: 当薄荷基甲酸与氯乙醇的摩尔比为 1:1.5~1:1.8 时, 收率增加的趋势明显减缓。所以从产品质量和经济成本考虑, 选择投料比在 1:1.5 摩尔比是较为合适的。

2.1.2 反应温度对反应结果的影响

表 2 反应温度对收率的影响

Fig.2 Effect of mole reaction time on yield of product

温度/°C	60	80	100	120
收率/%	74.53	80.45	86.73	83.21

在上述选定的反应条件下, 只改变反应温度的反应结果见表 2。发现反应在低温下反应收率较低, 在回流温度 100 °C 反应速度较快, 收率较高, 达到 86.73%。温度继续升高, 收率反而降低, 可能是由于氯乙醇脱离体系, 抑制了反应。确定反应温度为 120 °C。

2.1.3 反应时间对反应结果的影响

表 3 反应时间对收率的影响

Fig.3 Effect of reaction temperature on yield of product

时间	1:1	1:1.2	1:1.5	1:1.8
收率/%	64.65	77.84	86.41	87.36

固定以上条件, 只改变反应时间, 考查反应时间对收率的影响, 结果见表 3。从表 3 数据看出, 若反应时间小于 4 h, 则酯化反应为充分, 收率较低, 4 h 为最佳反应时间, 收率达到 86.29%, 时间超过 5 h 收率反而下降, 可能是发生了水解副反应。最终确定还原反应时间为 4 h。

2.2 产品结构表征

合成的目标化合物均经过熔点, IR、¹H NMR 及 MS 对其结构进行了鉴定, 鉴定结果如下。

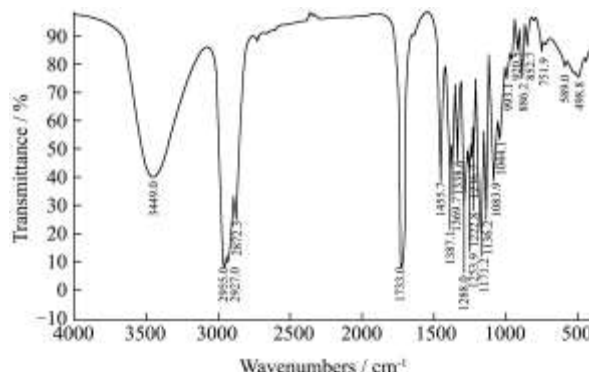


图 2 薄荷基甲酸乙二醇酯的红外吸收光谱图

Fig.2 Effect of reaction temperature on product yield

薄荷基甲酸乙二醇酯的结构表征: ¹H NMR(δ): 0.79~0.81 (d, 3H, CH_3), 0.89~0.92 (t, 6H, $(\text{CH}_2)_3$), 0.96~1.05 (m, 2H, CH_2), 1.18~1.24 (m, 1H, $\gamma\text{-H}$), 1.32~1.36 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.50~1.54 (t, 1H, OH), 1.62~1.66 (m, 2H, CH_2CH_2), 1.83~1.87 (m, 2H,

CH₂CH₂), 2.19~2.21 (m, 1H, β-H), 2.32~2.36(m, 1H, α-H), 3.80~3.84 (m, 2H, CH₂), .20~4.224 (m,2H,CH₂); IR(σ/cm⁻¹): 3449.0(-OH); 1733.0(-COO-); 1387.1, 1369.7(-CH(CH₃)₂); 2872.3(-CH₃); MS(m/z): 228(M⁺).

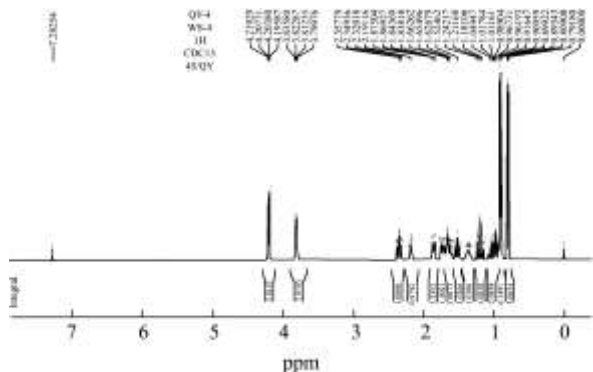


图3 薄荷基甲酸乙二醇酯的¹H-NMR谱图

Fig.3 Effect of reaction time on product yield

2.3 薄荷基甲酸乙二醇酯的合成

薄荷基甲酸乙二醇酯合成经成盐、酯化两个反应过程一锅法而制备，其反应原理是亲核取代反应，首先用薄荷基甲酸与 Na₂CO₃ 成盐，氯乙醇与吡啶结合成离子液体，离子液体兼有有机和无机溶剂类似的溶解性一方面作为反应溶剂,同时也作为相转移催化剂催化酯化反应，氯乙醇与吡啶形成 1-羟乙基吡啶盐酸盐，可携带氯乙醇从有机相向无机相的转化，其反应机理如下。

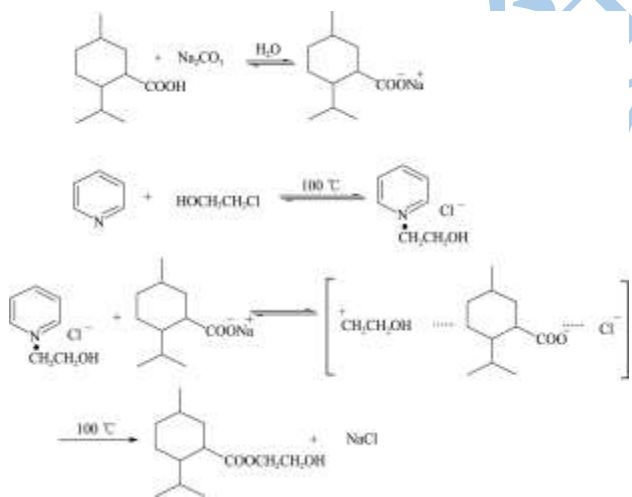


图4 薄荷基甲酸乙二醇酯的合成机理

Fig.4 The formation mechanism of 2-hydroxyethyl p-menthane-3-carboxylate

2.4 薄荷基甲酸乙二醇酯的凉感评价

为了表明薄荷基甲酸乙二醇酯凉感效果，用不同浓度浸渍的滤纸条放入口中的方法测得薄荷基甲酸乙二醇酯的阈值为 1.4 μg/mL，没有强烈的薄荷味，不带苦涩，并且凉感持续时间较长，100 μg/mL 的薄荷基甲酸乙二醇酯溶液能在口中维持约 25~28 min，是薄

荷醇的 2~3 倍，表明该化合物作为新型凉味剂具有较好的凉感。结果见表 4。

表 4 薄荷基甲酸乙二醇酯凉感效果评价结果

Table 4 The cooling effect evaluation of p-menthane-3-carboxylate

组别	平均相对标准										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	值 偏差/%	
阈值/(mg/mL)	1.4	1.4	1.3	1.5	1.4	1.4	1.5	1.4	1.4	1.4	4.29
持续时间/min	26	27	26	25	28	27	28	27	26	26.67	3.75

由以上结果可知：该方法评价的凉感阈值和持续时间相对标准偏差均小于 5%，说明该方法的评价是准确的。

3 结论

3.1 以薄荷基甲酸和氯乙醇为原料，用薄荷基甲酸与 Na₂CO₃ 成盐，吡啶为溶剂和相催化剂，制得薄荷基甲酸乙二醇酯，确定优化条件为：n(薄荷基甲酸):n(氯乙醇)=1:1.5，n(薄荷基甲酸):n(碳酸钠)=1:1，n(薄荷基甲酸):n(吡啶)=1:17，反应温度为 100 °C，反应时间为 4 h，收率达 86.41%，本方法一步得到目标产物，具有操作简单，产率高等优点。

3.2 合成的薄荷基甲酸乙二醇酯具有较好生理凉感，味觉凉感阈值为 1.4 μg/mL，并且凉感持续时间明显优于薄荷醇。

参考文献

- [1] Watson H R, Rowsell D G, Spring D J. N-substituted paramenthane carboxamides [P].US:4150052,1979-04-17
- [2] Watson H R, Hems D G, Roswell D J. Spring, New compounds with the menthol cooling effect [J]. Journal of the Society of Cosmetic Chemists,1978,29:185-200
- [3] 孙宝国,何坚.香料化学与工艺学[M].北京:化学工业出版社,2004
- [4] 郑昌戈,刘焯业,喻晓蔚,等.1-薄荷醇的合成研究进展[J].化工进展,2011,30(10):2276-2280
- [5] Mark Erman. Progress in physiological cooling agents [J]. Perfumer&Flavoris, 2004,29(6): 34-50
- [6] 吴齐林,李庆延,肖友检.凉味剂的研究进展[J].香料香精化妆品,2008,12(6):33-39
- [7] Heck J D.A review and assessment of menthol employed as a cigarette flavoring ingredient [J]. Food Chem Toxicol, 2010, 48(2):1-38
- [8] H.R.Watson, D. G.Rowsell, D. J. Spring. N-substituted paramenthane carboxamides [P].US: 4150052,1979-04-17
- [9] Lebedev M Y, Erman M B. Process for obtaining

- N-monosubstituted amides [P].US:6482983,2002-11-19.
- [10] Watson H R, Rowsell D G.Substituted p-menthanes [P]. US: 4033994, 1977-05-05
- [11] 徐秋,张粉保,田在龙,等.羧酸及羧酸盐与卤代烃直接合成酯的研究[J].大连轻工业学院学报,1995,14(4):23-27
- [12] Takeshi I, Masahiro K, Akihiro P. Process for Preparation of Acrylic or Mathacrylic Acid Glycidyl Esters by Esterification of Acrylic or Mathacrylic Acids with Epichlorohydrin. JP 0959268A2, 1997
- [13] 田红玉,丁瑞,孙宝国,等.凉味剂 N-乙基-L-薄荷基甲酰胺的合成[J].精细化工,2008,25(11):7-8
- [14] Watson,Hugh R.,Rowsell,David G..Substituted p-menthanes [P]. US: 4033994, 1977-05-05
- [15] 林少宝,丘通强,李征.食用甜味剂的评价方法[J].现代食品科技,2007,23(3):99-101