

富马酸单苯甲酯的合成及抗菌特性研究

刘倩, 韦庆益, 刘丽萍, 宁正祥

(华南理工大学轻工与食品学院, 广东广州 510640)

摘要: 以马来酸酐和苯甲醇为原料, 无水氯化铝为异构化催化剂, 合成富马酸单苯甲酯。利用熔点测定、红外光谱和核磁共振氢谱分析对产品进行结构表征; 采用单因素实验分别研究反应物摩尔比、酯化反应温度与时间、异构化催化剂、异构化催化剂用量对产物收率的影响。结果表明: 以无水氯化铝为异构化催化剂、原料马来酸酐:苯甲醇:无水氯化铝配比为 0.1 mol:0.1 mol:2 g, 酯化反应温度 60 °C、反应时间 3 h, 此条件下富马酸单苯甲酯的收率可达 74.5%。抑菌活性实验结果表明, 富马酸单苯甲酯具有良好的抑菌活性。

关键词: 富马酸单苯甲酯; 酯化反应; 无水氯化铝; 抑菌活性

文章编号: 1673-9078(2012)4-387-390

Synthesis and Antimicrobial Activity of Monobenzyl Fumarate

LIU Qian, WEI Qing-yi, LIU Li-ping, NING Zheng-xiang

(College of Light Industry and Food Sciences, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China)

Abstract: Monobenzyl fumarate was synthesized from benzyl alcohol and maleic anhydride using anhydrous aluminum chloride as the catalyst. The reaction products were structurally identified by means of melting point measurement, Infrared spectrum (IR) and ¹H-NMR. The effects of molar ratio reagents, esterification temperature and time, isomerization catalyst, and isomerization catalyst dosage on monobenzyl fumarate yield were studied. Anhydrous aluminum chloride was shown as the best isomerization catalyst and the optimal reaction conditions were determined as follows molar ratio of maleic anhydride to benzyl alcohol (for 2 g anhydrous aluminum chloride) 0.1/0.1, reaction temperature 60 °C, reaction time 3 h under reflux condition and further reaction time 2 h after adding isomerization catalyst. Under such conditions, the yield of monobenzyl fumarate reached 74.5%. The experiment of antimicrobial activity showed that monobenzyl fumarate exhibited high anticimicrobial activity.

Key words: monobenzyl fumarate; esterification; anhydrous aluminum chloride; antimicrobial activity

在食品防腐剂的应用中, 富马酸二甲酯 (DMF) 曾被认为是最有价值的化学防腐剂, 其结构中的 α,β -不饱和羰基使其具有良好的抗菌活性^[1], 上个世纪有大量关于 DMF 的合成工艺路线和抑菌效果的研究^[2,3], 但由于其对皮肤和黏膜的强烈刺激性, 我国已禁止其在食品中使用, 所以现在研究着重点转为以 α,β -不饱和羰基功能结构为母体的防腐剂的开发和研究^[4-6]。富马酸单酯是一类重要的有机合成中间体和化学防腐剂, 具有低毒、高效、使用不受 pH 值局限、无残留等优点^[7]。目前, 合成富马酸酯的传统方法是用无机酸作催化剂, 使富马酸直接酯化, 此合成方法虽然操作简单、产品收率高, 但也存在原料富马酸价格较高, 设备腐蚀严重, 三废处理困难等缺点^[8]。

收稿日期: 2011-12-05

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助 (2012zm0070)

作者简介: 刘倩 (1986-), 女, 硕士研究生, 研究方向为食品添加剂的合成和应用

通讯作者: 宁正祥, 教授, 研究方向为食品生物化学

本实验合成富马酸单苯甲酯, 采用两步一釜法, 以马来酸酐和苯甲醇为原料、无水 AlCl_3 为异构催化剂来合成, 改善了传统方法在设备腐蚀和三废处理等方面的缺点, 同时也保证了产率。通过单因素试验确定了原料的配比、催化剂用量、反应温度和反应时间, 采用熔点测定和红外光谱对产物结构进行了确认, 并进行了抑菌活性试验。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

马来酸酐、苯甲醇, 天津市科密欧化学试剂有限公司; 无水氯化铝, 上海试剂厂; 苯, 天津市红岩试剂厂; 苯甲酸钠, 广州化学试剂厂。以上试剂均为分析纯。

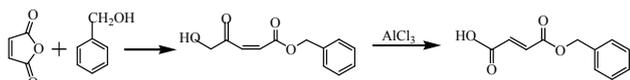
肉汤培养基: 葡萄糖 1%、牛肉膏 0.3%、蛋白胨 1%、氯化钠 0.5%, 调 pH=7 左右。培养基在 121 °C 下灭菌 20 min^[9]。

Tensor 红外光谱仪, 德国 burker 公司; JB-2 磁力

搅拌器、DELTA320 酸度计, 上海雷磁仪器厂; 紫外分光光度计, 北京普析通用仪器公司; THZ-82 恒温振荡器, 金坛市富华仪器有限公司。

1.2 合成原理

富马酸单苯甲酯以马来酸酐、苯甲醇为原料合成。马来酸酐在苯甲醇环境下水解生成马来酸单苯甲酯(苯甲酯化), 再通过异构化得到目标产物富马酸单苯甲酯。其合成路线如下:



1.3 试验方法

在 150 mL 三口烧瓶中加入 9.8 g (0.1 mol) 马来酸酐和 10.8 g (0.1 mol) 苯甲醇, 在室温下搅拌至溶液澄清, 然后升高温度至 60 °C 反应 3 h, 即得马来酸单苯甲酯。向烧瓶中加入 2 g 无水氯化铝加热搅拌, 将其混和均匀, 在 70 °C 下保温 2 h。冷却后向反应容器中加入一定量碳酸氢钠水溶液, 溶解至 pH=7 左右, 过滤。滤液用苯萃取, 除去残余的富马酸二酯, 水层加盐酸中和至 pH=3, 有白色固体析出。用热水重结晶即可得到富马酸单苯甲酯, 干燥至恒重, 测定熔点^[10]。

1.4 产物分析

熔点测定, 采用毛细管法测定产品熔点。

红外光谱测定^[11], 红外光谱仪, 溴化钾压片。

核磁共振氢谱测定^[11], 以氘代氯仿为溶剂, 400 Hz。

1.5 抑菌实验

1.5.1 供试菌种

将新鲜的牛奶敞开放在空气中, 待牛奶变质后, 过滤得到其中的混合微生物群, 将其作为供试菌种。以菌液浓度为 1% 比例接种到营养肉汤培养基中, 37 °C 培养 6 h 后供试验用。

1.5.2 抑菌活性测定

采用比浊法测定合成产物对混合菌种的生长抑制能力: 以液体培养基做空白测定波长 560 nm 时的吸光度 A_{560nm} 。接种一定量的菌液使所得的菌体悬浮液 A_{560nm} 为 0.07 左右, 然后分装到无菌的 250 mL 三角瓶中, 每瓶 200 mL, 按 0.2% 的比例添加供试防腐剂(以不加防腐剂的空白样为对照), 用消毒的棉布封住瓶口, 然后在 37 °C 下摇床培养, 每隔 4 h 取样测定 A_{560nm} 。

2 结果与分析

2.1 富马酸单苯甲酯合成条件的优化

2.1.1 原料比对富马酸单苯甲酯产率的影响

固定苯甲酯化反应时马来酸酐的量 9.8 g、反应时间为 3 h、温度 60 °C, 改变苯甲醇用量, 考察不同的原料比对富马酸单苯甲酯产率的影响, 结果见表 1。

表 1 原料比对富马酸单苯甲酯产率的影响

Table 1 The effect of raw materials ratio on the yield

n(马来酸酐):n(苯甲醇)	1:0.9	1:1	1:1.1	1:1.2	1:1.3	1:1.4
产率/%	63.2±1.8	73.6±1.2	74.5±0.8	65.9±1.3	57.4±2.4	50.2±2.5

由表 1 可知, 当马来酸酐与苯甲醇的摩尔比为 1:1.1 时, 富马酸单苯甲酯的收率最大, 达到 74.5%。继续增加苯甲醇的用量, 副产物富马酸二酯的量随之增加, 从而使目标产物的收率下降。从经济的角度考虑, 最佳的原料配比 n(马来酸酐):n(苯甲醇)为 1:1。

2.1.2 苯甲酯化时间对产率的影响

确定了酯化反应中 n(马来酸酐):n(苯甲醇)比为 1:1, 其他条件不变, 考察苯甲酯化时间对产品收率的影响, 如表 2 所示。

表 2 酯化时间对产率的影响

Table 2 The effect of esterification time on the yield

时间/min	90	120	150	180	210
产率/%	49.8±1.2	60.4±1.6	68.3±1.6	73.6±2.3	66.5±2.5

从表 2 可知, 随着反应时间延长, 目标产物的收率大幅度提高, 当反应时间达到 180 min 时, 产物收率最大, 继续延长时间对产物收率反而下降, 可能是部分的富马酸单酯转化为富马酸二酯。反应时间过短

或过长都不能达到最佳产率。因此最佳的酯化反应时间为 180 min。

2.1.3 苯甲酯化温度对产率的影响

选择苯甲酯化反应中的马来酸酐与苯甲醇的摩尔比为 1:1, 用量为 0.1 mol, 酯化反应时间 3 h 时, 考察苯甲酯化时不同温度对富马酸单苯甲酯收率的影响, 如表 3 所示。

表 3 酯化温度对产率的影响

Table 3 The effect of esterification temperature on the yield

时间/h	50	55	60	65	70
产率/%	60.4±2.7	67.3±1.1	72.9±1.5	58.7±2.4	57.4±1.9

表 3 结果表明, 温度较低时, 反应速度慢, 富马酸单苯甲酯收率低; 温度过高, 不利于单酯的形成, 反而会加速单酯转化为相应的二酯和富马酸的副反应发生, 使反应目标产物产率下降。所以, 苯甲酯化反应温度应控制在 60 °C 左右, 此时的产率可达 72.9%。

2.1.4 异构化催化剂对富马酸单苯甲酯产率的影响

目前国内外对于富马酸酯的合成研究,选用的异构化催化剂包括盐酸、无水氯化铝、酰氯、浓硫酸等。本实验综合多方面条件,选用了以下几种异构化催化剂,添加量均为 2 g,其他条件不变,实验结果见图 1。

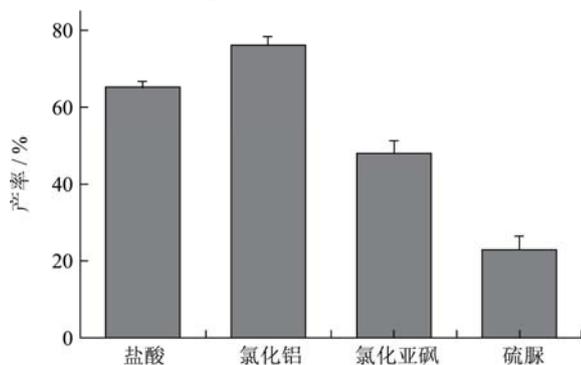


图 1 不同异构化剂对产物收率的影响

Fig.1 The effect of isomerization catalyst on the yield

顺丁烯二酸异构化起催化作用的主要是 H^+ 和 Cl^- , 反应以亲电加成进行^[12]。硫脲中无 H^+ 和 Cl^- , 反应受制约, 限制了其催化活性, 所以导致富马酸单苯甲酯的产率很低。以盐酸为催化剂, 产率达到 60% 以上, 这是因为其中游离的 H^+ 和 Cl^- 较多, 其催化活性高, 但盐酸中的水分含量高, 会引起部分的产物发生水解, 影响产率。以氯化亚砷为异构化催化剂, 产率相对较低, 可能是氯化亚砷在反应体系中尽管能与体系中的微量水反应, 有游离的 H^+ 和 Cl^- , 但相对较少。而以无水氯化铝作异构化催化剂的产率最高, 达到 74.5% 可能是无水氯化铝与体系中的微量水反应, 产生较多的 H^+ 和 Cl^- 。因此, 选用无水氯化铝为本实验的异构化催化剂。

2.1.5 异构化催化剂的用量对产品收率的影响

固定苯甲酯化反应时物料比 1:1, 反应温度为 60 °C, 反应时间 3 h, 考察无水氯化铝的用量对富马酸单苯甲酯收率的影响, 结果见表 4。

表 4 催化剂用量对产物收率的影响

Table 4 The effect of catalyst dosage on the yield

无水氯化铝用量/g	0.5	1.0	1.5	2	2.5
收率/%	35.7±2.7	52.1±2.5	63.3±1.7	74.5±1.3	70.4±2.7

随着无水氯化铝用量增加, 产物收率会随着提高; 无水氯化铝用量为 2 g 时, 产物收率达到最大值 74.5%。但当其用量超过 2 g, 继续增加用量, 产物收率反而有下降的趋势。

2.2 富马酸单苯甲酯的结构表征

所得的产品为白色粉状晶体, 用毛细管法测得其熔点为 118~122 °C, 产品微溶于冷水, 溶于热水, 易

溶于乙醇、丙酮、乙酸乙酯等有机溶剂。

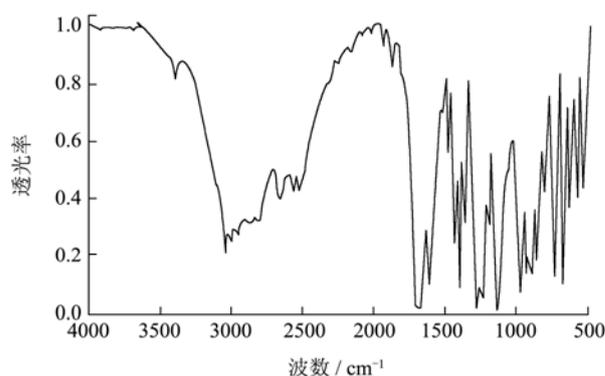


图 2 富马酸单苯甲酯的红外谱图

Fig.2 IR spectrum of monobenzyl fumarate

红外光谱溴化钾压片法测定, 如图 2 所示, 其主要数据为: 2983 cm^{-1} 为 CH_3 的吸收峰, 2837 cm^{-1} 、2899 cm^{-1} 为 CH_2 的吸收峰, 2687 cm^{-1} 为羧基中 OH 的吸收峰, 1698 cm^{-1} 为游离羧基 COOH 的特征吸收峰, 1637 cm^{-1} 为 C=C 的吸收峰, 1458 cm^{-1} 、1423 cm^{-1} 为苯环的特征吸收峰, 1166 cm^{-1} 为 C-O-C 的伸缩振动吸收峰, 1000 cm^{-1} 、958 cm^{-1} 为 δ 反式烯烃吸收峰, 698 cm^{-1} 为苯环上氢取代吸收峰。由红外光谱数据可以初步确定富马酸单苯甲酯的结构。

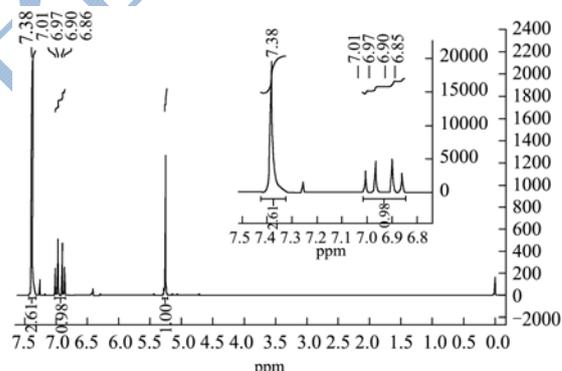


图 3 富马酸单苯甲酯的核磁氢谱图

Fig.3 ¹H-NMR of monobenzyl fumarate

富马酸单苯甲酯的 ¹H-NMR 谱图分析(氘代氯仿, 400 Hz): 5.25 (2H, s, -CH₂); 6.86-7.00 (2H, m, J=16, -CH=CH-); 7.38 (5H, s, 苯环上的 H)。

2.3 富马酸单苯甲酯的抑菌活性

牛奶酸败混合微生物菌群中的微生物主要是细菌, 霉菌和酵母菌也大量存在其中^[13]。可作为检测防腐保鲜剂抗菌活性的模型系统, 以减少防腐剂抗菌性研究的工作量, 提高预测准确性。在本实验中选择了苯甲酸钠(常用的食品防腐剂)、富马酸单甲酯(MMF)与富马酸单苯甲酯(MBF)进行比较, 观察这三种试剂对牛奶酸败混合菌群生长的抑制, 抑制试验结果见图 4。

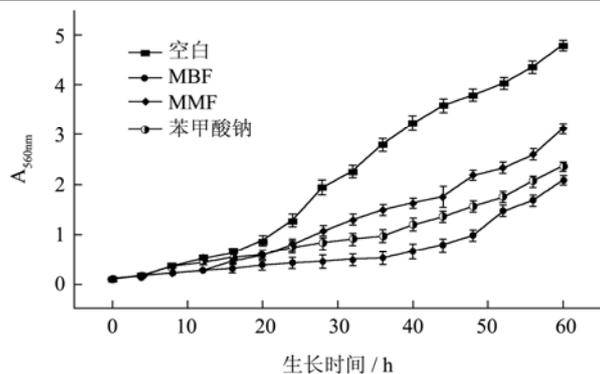


图4 牛奶酸败混合菌生长曲线

Fig.4 The growth curve of milk spoilage bacteria

由图4看出富马酸单苯甲酯对牛奶混合菌有良好的抑菌能力,其抑菌效果与富马酸单甲酯及苯甲酸钠相似,且稍优于苯甲酸钠和富马酸单甲酯。

3 结论

3.1 本研究用马来酸酐和苯甲醇为原料合成富马酸单苯甲酯,其最佳工艺条件是马来酸酐:苯甲醇:无水氯化铝为0.1 mol:0.1 mol:2 g,反应时间3 h,反应温度60℃,选无水氯化铝为异构化催化剂,富马酸单苯甲酯产率可达74.5%。

3.2 富马酸单苯甲酯能有效的抑制牛奶混合酸败菌的生长,且略优于苯甲酸钠,具有良好的开发应用前景。

参考文献

- [1] 宁正祥,谭龙飞,张德聪等. α,β -不饱和羰基化合物的分子结构特性与抗菌活性间的关系[J].应用化学,1996,13(1):38-42
- [2] 苏秋芳,陈少华,刘炳全等.富马酸二甲酯的合成工艺研究[J].化学工程师,1999,47(2):9-11
- [3] Islam M N. Inhibition of Mold in Bread by Dimethyl Fumarate [J]. Journal of Food Science, 1982, 47(5): 1710-1712
- [4] 王庆婷,张庆,黄文等.DMAP 法合成富马酸糖酯类衍生物[J].食品工业,2011,1:50-52
- [5] 钟振声,蔡妙颜,林汉枝,等.食用抗菌剂富马酸单甲酯单钠盐的研究简报[J].现代食品科技,1993,2:37-38
- [6] 吴亚凉,宁正祥.反丁烯二酸-6-L-抗坏血酸甲酯的合成及其在油脂中抗氧化性能的研究[J].现代食品科技.2009,25(8):900-903
- [7] 卢卫平,刘长春.高效防霉剂富马酸单甲酯的合成与抑菌活性研究[J].食品研究与开发,2006,27(10):51-53
- [8] 郑超,王萍,张宏志,等.富马酸单甲酯制备工艺的改进[J].化学世界,2004,37(4):207-209
- [9] 周德庆.微生物学实验手册[M].上海:科学技术出版社,1986
- [10] GB617-2006.熔点范围测定通用方法[S]
- [11] 朱明华.仪器分析[M].高等教育出版社.2007
- [12] Meek J S. The determination of a mechanism of isomerization of maleic acid [J]. Journal of Chemistry Education. 1975, 52(8): 541-543
- [13] 王彦勤,鲜牛奶酸败的原因及防止措施[J].现代农业科技,2008,15:307-308