超高倍甜味剂 N-[3-(3-羟基-4-甲氧基苯基) 丙基]-阿斯巴甜的合成研究*

吴美红,郑建仙

(华南理工大学轻工与食品学院,广东 广州,510640)

摘 要 开发安全,低成本,高甜度,性质稳定的甜味剂是食品工业的发展方向。文中从甜味机理出发,以3-羟基-4-甲氧基苯丙醛与阿斯巴甜为原料,通过钯碳催化,合成了N-[3-(3-羟基-4-甲氧基苯基)丙基]-阿斯巴甜。其中,由于疏水基团引入,甜度显著提高,约是蔗糖的23000倍,且合成工艺简单,产率高,为国内高倍甜味剂大型工业化提供了广阔前景。另外,文中还着重论述了重要中间体3-羟基-4-甲氧基苯丙醛制备,得率为49.8%,为开发新产品奠定了基础。

关键词 3-羟基-4-甲氧基苯丙醛, N-[3-(3-羟基-4-甲氧基苯基) 丙基]-阿斯巴甜, 疏水基团, 甜度

阿斯巴甜(aspartame)是由 L-天门冬氨酸和 L-苯 丙氨酸合成的二肽化合物,具有蔗糖的风味,口感纯 正,甜度为蔗糖的 180-200 倍,安全性高,不会在人 体内蓄积,并且不会导致肥胖、龋齿、高血压和心血管 病的发生,已广泛应用于食品、饮料及制药行业[1]。 但是阿斯巴甜在水溶液的稳定性易受 pH 影响,对热 的稳定性也不能令人满意,于是就有了以阿斯巴甜为 原型,研究1000多种与之相关的二肽及二肽同型 物,期望获得一种更为理想的强力甜味剂,其中最具 有代表性的就是纽甜(neotame)。纽甜是在甜味机理 研究基础上,通过钯碳催化剂作用,阿斯巴甜分子接 上3.3-二甲基丁醛而得到的。纽甜稳定性好,在干 燥且适宜的贮存条件下,它可存放均5 a,克服了阿斯 巴甜稳定性差的缺点[2]。但其中3,3-二甲基丁醛的 制备较为复杂且成本高,是纽甜合成成本的控制因素 之一。至今在国内没有一个大型生产纽甜的厂家。 于是,研究者们又根据甜味剂合成机理,制备3-羟基-4-甲氧基苯丙醛,合成新型甜味剂 N-[3-(3-羟基-4-甲氧基苯基)丙基]-阿斯巴甜。

目前,在世界食品添加剂市场中,甜味剂占有率为20%,居首位。特别是高品质强力甜味剂的发展,符合现代食品工业的口味清淡化、低糖化、低热量化的发展方向。而二肽甜味剂是强力甜味剂中相当重要的组成部分,因此,开发更多新型高甜度的二肽甜味剂对于食品工业具有重要的意义。

1 材料与方法

1.1 材料与设备

1.1.1 材料

阿斯巴甜,美国纽特公司;3-羟基-4-甲氧基苯甲醛,上海达瑞精细化学品有限公司;质量分数 40% 乙醛,国药集团化学试剂有限公司;钯碳,宝鸡瑞科有限公司;甲醇,乙醇,冰醋酸均为 AR 级。

1.1.2 主要设备

数显恒温水浴锅,金坛市富华仪器有限公司;JB-3 恒温磁力搅拌器,上海雷磁斯泾仪器有限公司;旋转蒸发仪,上海亚荣生化仪器厂;ZK-82B 型真空干燥箱,上海实验仪器总厂;pHs-3c 型酸度计,上海虹益仪器厂;红外光谱仪,NEXUS670Thermo 科学仪器部;FW-4 型压片机,天津天光光学仪器有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 制备工艺流程

1.2.1.1 制备 3-羟基-4-甲氧基苯丙醛

3-羟基-4-甲氧基苯丙醛是制备高倍甜味剂的重要中间体,已有利用光气为原料,三段反应合成的工序;也有将异香草醛与丙二酸在苯胺、甲醇钠等催化下五步合成。但上述合成方法十分复杂,且得率低,而本文采用如下方法。

方法 1: 在烧杯中依次加人稀 NaOH 溶液,3-羟基-4-甲氧基苯甲醛和质量分数 40% 乙醛(体积比 1:1)→常温常压下剧烈搅拌反应(4h)→萃取→减压蒸馏。

方法 2:在烧杯中依次加入质量分数 5% KOH 溶液,水和无水乙醇(体积比1:1),聚乙二醇(PEG)占

第一作者:硕士研究生。

^{*}国家自然科学基金资助项目(20576044) 收稿日期:2008-04-13,改回日期:2009-04-21

总量的 2%,3-羟基4-甲氧基苯甲醛与 40% 乙醛(体积比1:1)→常温常压下剧烈搅拌反应(0.5h)→过滤→萃取→减压蒸馏。

实验中使用不同的催化剂浓度,如1%,3%,5% NaOH 溶液,按方法1制备,得到不同的中间体得率 (见表1)。另外用聚乙二醇作为相转移催化剂,按方 法2制备,得到了最高得率49.8%。

表 1 3-羟基-4-甲氧基苯丙醛不同催化剂得率 %

催化剂	实验1 得率	实验2得率	实验3得率	平均得率
1% NaOH 溶液	11.8	13.0	12. 7	12. 5
3% NaOH 溶液	28. 2	26. 3	26. 5	27. 0
5% NaOH 溶液	22. 3	22. 3	21.7	22. 1
5% KOH/PEG 溶液	50.0	48. 9	51.5	49.8

由表1可以发现,用单一催化剂如质量分数3% NaOH 效果最好,浓度太高易使乙醛发生自身缩合的 副反应影响反应得率,浓度太低不能使碱与反应溶剂 充分接触而抑制反应进行。而当向体系中加入相转 移催化剂 PEG 后,得率提高了 22.8%。由于该反应 是交叉羟醛缩合反应,反应的第一步是 HO 夺取 CH, CHO 分子中 α—H 而形成 H, C⁻—CHO, 然后此 碳负离子进攻 3-羟基-4-甲氧基苯甲醛,进行亲核加 成反应。由于苯环上的羟基与甲氧基是强吸电子基 团,有利于碳负离子进攻苯环加快了反应。反应中, 第一步反应是总反应的定速步骤, 而 CH₃CHO 和 KOH 水溶液互不相溶,成为两相,很难反应,加入聚 乙二醇后,由于聚乙二醇的结构类似冠醚,能与金属 离子络和,而且 PEG 的螺旋型结构空穴半径与 K⁺离 子半径相适应,它能与 K⁺形成共平面的 1:1 的太阳 离子,从而削弱了对 HO 下阴离子的影响,形成络合物 转入有机相后,不仅使反应在均相中进行,同时也提 高了阴离子 HO 的氧化活性,从而使反应显著加 快[3]。

1.2.1.2 N-[3-(3-羟基-4-甲氧基苯基) 丙基]-阿斯 巴甜的制备

原料、催化剂混合→调 pH 值→加氢合成→过滤 →减压蒸馏→结晶→租产品→分离提纯→真空干燥 →成品

1.2.2 制备 N-[3-(3-羟基-4-甲氧基苯基) 丙基]-阿斯巴甜工艺要点

1.2.2.1 原料、催化剂混合

在三角烧瓶中加入 7.35g 阿斯巴甜,4.45g 新蒸馏出的 3-羟基-4-甲氧基苯丙醛,以甲醇、乙醇,或者二者与水混合作为反应溶剂,再加入 Pd/C 催化剂

(原料总量的 10% - 15%),并在恒温磁力搅拌器搅拌下充分混合。

1.2.2.2 调 pH 值

滴加冰乙酸,使 pH 调至 5.5 - 6.5,以 pH 偏弱酸性为佳。

1.2.2.3 加氢合成

将上述溶剂在三角瓶中搅拌均匀后,通入氢气, 使压力控制在 0.1-1 MPa,使体系在室温剧烈搅拌 下反应 22-24 h 即可。

1.2.2.4 过滤

常压或减压过滤除去 Pd/C 催化剂,并用甲醇溶液洗涤催化剂,将滤液与洗涤液混合以备蒸馏。另将催化剂回收,重复使用可以降低成本。

1.2.2.5 常压和减压蒸馏

控制好水浴温度 90℃, 先用旋转蒸发仪常压蒸馏除去上一步所得滤液中的甲醇和少量的水分, 而后减压蒸馏除去较高沸点的杂质。

1.2.2.6 结晶

将所得的液体静置结晶,然后用蒸馏水洗涤沉淀 数次以除去其中的水溶性杂质,过滤得到粗产物。

1.2.2.7 分离提纯

选用甲醇、乙醇或者二者的混合溶剂重结晶 3 - 4 次,提纯得到纯度在 95% 以上的产品。

1.2.2.8 真空干燥

将产品置于真空干燥箱中干燥,即得成品。

2 结果和讨论

2.1 IR 定性分析产物的结构

该反应的特点是用 3-羟基-4-甲氧基苯甲醛代替 3,3-二甲基丁醛与阿斯巴甜反应生产阿斯巴甜衍生物,与纽甜合成的反应机理是一样的。纽甜的合成首先是由 3,3-二甲基丁醛的醛基和阿斯巴甜的末端活性氨基缩合反应生成亚胺,再通过 Pd/C 催化剂在氢气的条件下把亚胺的双键还原而得到的^[4]。于是,当 3-羟基-4-甲氧基苯丙醛的醛基与阿斯巴甜的氨基缩合后经还原得到主要产物 N-[3-(3-羟基-4-甲氧基苯基) 丙基]-阿斯巴甜,其反应方程式如图 1 所示。

为了确定该阿斯巴甜衍生物的结构,于是用红外 光谱仪测定,得到如图2所示的谱图。

在图 2 中,3 329、1 580 cm⁻¹处是仲氨伸缩振动和弯曲振动典型吸收峰,表明分子中含有一NH一键^[5],苯环、吡啶环以及其他杂环芳烃的骨架伸缩振动位于 1 600 - 1 400 cm⁻¹内,这些结构经常出现多

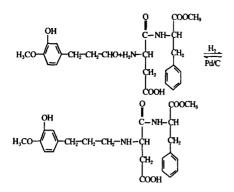


图 1 N-[3-(3-羟基-4-甲氧基苯基)丙基]-阿斯巴甜的反应方程式

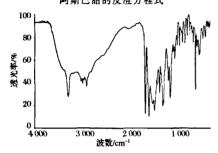


图 2 N-[3-(3-羟基-4-甲氧基苯基)丙基]-阿斯巴甜的红外吸收光谱图

条谱带,图 2 中 1 600 cm⁻¹左右 2 个峰以及1 530 cm⁻¹、1 447 cm⁻¹可能是 N-[3-(3-羟基4-甲氧基苯基)丙基]-阿斯巴甜中的苯环骨架伸缩振动引起的。3 030 cm⁻¹处的吸收峰是苯环上的 C—H 伸缩振动的吸收位置,进一步证明分子中存在苯环。

光谱在 $2\,000\,-1\,500\,\mathrm{cm}^{-1}$ 处有强吸收,如 $1\,737\,\mathrm{cm}^{-1}$ 处出现强的吸收峰,表明羰基官能团 C=0 的存在。光谱在 $1\,800\,-1\,600\,\mathrm{cm}^{-1}$ 与 $1\,400\,-1\,000\,\mathrm{cm}^{-1}$ 有强吸收峰,如 $1\,737\,\mathrm{cm}^{-1}$, $1\,379\,\mathrm{cm}^{-1}$, $1\,227\,\mathrm{cm}^{-1}$ 处,表明分子中存在酯基。

3 063 cm⁻¹处的伸缩振动说明苯环上一OH 的存在,2 952 cm⁻¹是一OCH₃ 中饱和 C—H 键伸缩振动,说明化合物存在一OCH₃ 基团,1 450 cm⁻¹和1 380 cm⁻¹处的吸收峰,是由于甲氧基中氧原子的电负性导致甲基中 C—H 弯曲振动移向高波数,进一步证明化合物中存在一OCH₃。饱和烃的 C—H 伸缩振动位于 3 000 - 2 750 cm⁻¹、1 450 - 1 350 cm⁻¹内均有强吸收,因此图谱中的 2 952、1 446、1 379 cm⁻¹等位置的吸收峰由饱和烃的 C—H 键伸缩振动引起。

图谱中 2 000 - 1 670 cm⁻¹出现峰的形状以及 730 cm⁻¹谱带出现说明为苯环上的取代是邻位取代。 1 500 - 1 200 cm ⁻¹ 范围内出现的吸收峰主要是由 C - C.C - N.C - O 键基颗振动峰引起的

图谱中 900 – 700 cm $^{-1}$ 指纹区,728 cm $^{-1}$ 处的中等强度吸收峰出现指示(—CH,—),的存在 $^{[6]}$ 。

综上红外光谱中的特征官能团区和指纹区的分析,以及将图谱与 3-苯基丙基-APM 的红外光谱图进行比较,除取代基部分峰形不一样,其他谱图峰形基本一致,因此可推断所得 N-[3-(3-羟基4-甲氧基苯基)丙基]-阿斯巴甜的结构与理论生成的产物结构一致。

2.2 熔点测定仪分析产物

为了进一步定性确定 N-[3-(3-羟基4-甲氧基苯基)丙基]-阿斯巴甜,于是用 X-4 数字显示显微熔点测定仪测定熔点。测量方法:先将测定仪上的 2 个调温手钮顺时针调到较大位置,使热台快速升温。当温度上升接近待测物体熔点温度以下 40℃左右时,将调温手钮逆时针调节至适当位置,使升温速度减慢。在被测物熔点值以下 10℃左右时,调整调温手钮控制升温速度约每分钟 1℃左右。用该方法对每个样品重复测定 3 次。

N-[3-(3-羟基4-甲氧基苯基)丙基]-阿斯巴甜的熔点文献值为189°、而实际对制得的几批样品测量值为192-195°之间。与文献值稍有区别,可能是由于纯度的不同。

2.3 产物甜度的感官测定

2.3.1 配置对照甜味剂浓度

分别配置质量分数 $20\,100\,200\ g/L$ 3 个蔗糖溶液及 $0.1\ g/L$ 阿斯巴甜浓度。

2.3.2 配置系列浓度实验样品

配制方法: 先称取样品 0.1 g 加蒸馏水稀释至 100 mL 即成 1 g/L 的样品溶液。分别量取样品溶液 $20 \cdot 12.5 \cdot 10.0 \cdot 5 \cdot 4 \cdot 3.3 \cdot 2.5 \text{ mL}$ 到 100 mL 容量瓶中,稀释至 100 mL,其溶液浓度分别是 $0.2 \cdot 0.125 \cdot 0.1 \cdot 0.05 \cdot 0.04 \cdot 0.033 \cdot 0.025 \text{ g/L}$ 。以此类推,寻找到与参照甜味剂甜度相同,浓度不同的样品溶液。

2.3.3 相对甜度确定

由 6 人(男女比例 1:1)组成的评定小组对样品进行品尝,判断系列浓度样品中与对照溶液的甜度相同或相近,从而计算出样品的相对甜度,公式如下:

将各个对照甜味剂浓度与等甜度样品浓度带人公式后,N-[3-(3-羟基-4-甲氧基苯基)丙基]-阿斯巴

甜的相对甜度计算结果如表 3 所示。

表 2 N-[3-(3-羟基-4-甲氧基苯基)丙基]-阿斯巴甜的相对甜度表

对照甜味剂	对照甜味剂 浓度/(g・L ⁻¹)	等甜度样品 浓度 ×10 ⁵ / (g·L ⁻¹)	相对甜度
阿斯巴甜	01	0. 431	23 200
蔗糖	20	87. 0	23 000
蔗糖	100	436. 7	22 900
蔗糖	200	865. 8	23 100

注:所用的溶剂均为蒸馏水,在25℃下进行品尝。

在测定中发现, N-[3-(3-羟基4-甲氧基苯基) 丙 基]-阿斯巴甜的甜味出现比蔗糖慢,有一定的滞后 性,但甜味持续的时间比蔗糖长,而且甜味纯正,味感 清新自然,和阿斯巴甜很相似,没有某些强力甜味剂 (如糖精、A-K 糖等)明显的苦涩味和金属味。在溶 解样品时,发现其在水中溶解度不高,分散性也不够 理想,还有待于进一步改进。

2.4 产物呈味分析

在对 N-[3-(3-羟基-4-甲氧基苯基) 丙基]-阿斯 巴甜甜度测定发现其甜度约为蔗糖的23,000倍,甜 味剂符合呈味机理。根据 AH, B, X 甜味三角理 论[7],X 疏水(亲油)基团是影响化合物甜度的一个 控制因素,但不是先决条件。由于 X 疏水基团存在, 使得甜味分子与甜味蛋白受体的结合力较强而产生 甜味。而且在适当位置引入合适的疏水基团则可高 效的提高甜度[8]。而产物中引入了两个疏水基团 "-OCH,","-OH",和 AH、B 一起构成生甜团,能 与甜味受体膜的疏水性部位相结合,从而易于被甜受 体膜所吸附,增强了与甜味蛋白受体的作用力,因而 大大提高了甜度。

根据多点结合甜味理论[9],人体甜味蛋白受体 至少包含 8 个基本的识别部位,分别为 B, AH, XH, G1,G2,G3,G4 和 D。这些识别部位通过离子键、氢 键和空间立体作用(范德华力)等方式,与受体蛋白 相应识别部位发生相互作用。而甜味分子与受体蛋 白相互作用的结合部位的数量,以及两者相互结合作 用的有效程度,决定了该甜味分子的甜度强弱。根据 该理论得知,阿斯巴甜属于 B1, B2, AH1, XH1, XH2, G1,E1,G2,G4-型甜味剂。当阿斯巴甜基团上接上3-羟基4-甲氧基苯丙醛时,得到的 N-[3-(3-羟基4-甲 氧基苯基) 丙基]-阿斯巴甜就属于 B1, B2, AH1, XH2,G1,E1,E2,E3,G2,E2,G4-型 甜味剂,分子上 G1、G2、G4三个结合点通过范德华力与受体蛋白结

合,同时由于引入了具有强吸电子能力的甲氧基和羟 基, 使得脲基 NH 的酸性增强, 增加了产物与蛋白受 体的亲合力,从而提高了甜度,这就解释了产物比阿 斯巴甜甜度高的原因,从而为 N-[3-(3-羟基-4-甲氧 基苯基)丙基]-阿斯巴甜的甜度约为蔗糖的23000 倍提供了理论依据。另外,根据多点结合甜味理论, 可合理构造出产物的多点结合模型,如图3所示。

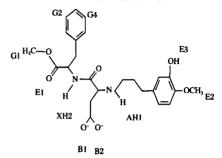


图 3 N-[3-(3-羟基-4-甲氧基苯基)丙基]-阿斯巴甜多点结合模型图

3 结论

- (1)合成甜味剂的中间体 3-羟基-4-甲氧基苯丙 醛时,催化剂可选择单一催化剂或相转移催化剂。其 中使用 NaOH 溶液作单一催化时,以浓度为 3% 时得 率最高;而用相转移催化剂 PEG 后,使反应在均相中 进行,同时也提高了阴离子 HO 的氧化活性,从而使 反应显著加快,得率提高了22.8%。因此可选用相转 移催化剂合成,缩短反应时间,且提高得率。
- (2)经过红外光谱分析甜味剂结构发现,图谱所 指示结构与理论接近一致。另外,用熔点测定仪测定 熔点 192-195℃, 文献值为 189℃, 于是推测产物为 N-[3-(3-羟基4-甲氧基苯基)丙基]-阿斯巴甜。
- (3)对产物的甜度感官评定后发现,N-[3-(3-羟 基4-甲氧基苯基) 丙基]-阿斯巴甜的甜度约为蔗糖 的23 000 倍。测定时发现其在水中溶解度以及分散 性不够理想,还有待改善。

尽管合成该产品工艺简单,原料易得,但制备中 间体 3-羟基-4-甲氧基苯丙醛的得率不够理想,需进 一步研究。甜味剂 N-[3-(3-羟基4-甲氧基苯基)丙 基]-阿斯巴甜的物理性质还需要不断完善,这样才有 利于该甜味剂的广泛应用。

[1] 郑建仙. 功能性食品甜味剂[M]. 北京:中国轻工业出 版社,1997:65 - 78.

- [2] 晏日安,舒小康,杜淑霞,等.强力甜味剂组甜的合成研究[J].食品与发酵工业,2007,33(3):5-7.
- [3] 王亚飞,陈宝玉,毕红梅,等. 聚乙二醇催化肉桂醛合成方法[J]. 佳木斯大学学报,2004,22(4):505-507.
- [4] Yusuke Amino, Ryoichiro Nakamura, Tadashi Takemoto, et al. Aspartame dipeptide amide derivatives and sweeteners [P]. US,5958496.1999-09-28.
- [5] 孟令芝,韩雅珊. 有机波谱分析(第二版)[M]. 武汉: 武汉大学出版社.2003:213-233.

政策

法

- [6] 武汉大学化学系.仪器分析[M].北京:高等教育出版 社.2001:156-161.
- [7] Kier LB. A molecular theory of sweet taste [J]. Journal of Pharmaceutical Sciences. 1972,61:1 394 - 1 397.
- [8] 郑建仙,高宪枫,袁尔东.AH,B,X的甜味分子识别及 其理论扩展[J]. 中国食品添加剂,2001,5;32-36.
- [9] TintiJM, Nofre C, Walters F T, et al. Sweeteners: discovery, molecular design and chemoreception ACS Symp [J]. Chemical Society, 1991(9):450-463.

Synthesis of High Potency Sweetener N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) propyl]-aspartyl-L-henylalaninel-methylester

Wu Meihong, Zheng Jianxian

(Laboratory of Food Science, School of Light industry and Food Science, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China)

ABSTRACT The development of high potency sweetener changes rapidly, sweetener with safety, low cost, high degree of sweetness and top properties is the trend in food industry. On the basis of sweet mechanism, by the reaction of aspartame and 3-hydroxy-4-methoxyphenylpropylaldehyde under the catalysis Pd/C, a new sweetener N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) propyl]-aspartyl-L-henylalaninel-methylester is synthesized. Because of hydrophobic group added on aspartame derivative, the sweetness is 23 000 times higher than that of cane sugar. Furthermore, the method is simple and available with high yield. The paper summarizes the synthesis method of the important intermediate, 3-hydroxy-4-methoxyphenylpropylaldehyde, with 49.8% yield, which makes the high potency sweetener possible.

Key words 3-hydroxy-4-methoxyphenylpropylaldehyde, N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) propyl]-aspartyl-*L*-henylalanine1-methylester, hydrophobic group, sweetness

2009 年 9 月 1 日起食品包装纸须获"QS"认证 确保入口安全

消费者以后要买放心食品,除了看包装上有没有"QS"标志,还可以看雪糕包装纸、袋泡茶的包装纸这些直接包着食品的纸包装,以及曲奇饼的烤盘纸这些与食品直接接触的纸容器,是否也获得了"QS"认证。只有保证了食品的外包装或盛放容器也是安全的.才能彻底保证入口食品的安全。

被列入第1批目录的食品用纸容器包括市民常用的纸袋、纸罐、纸杯、纸餐具、纸盒等,而食品用纸包装包括玻璃纸、食品包装纸、食品包装纸板等,这就几乎覆盖了平时与食品直接接触的所有包装材料。

如方便面纸碗,汉堡包、三明治等熟食类的包装纸,曲奇饼的烤盘纸,糖果、凉果、中药丸等的包装纸,普洱茶饼的包装纸,袋 泡茶的包装纸,雪梨、橙等水果的包装纸,各类食品包装用的蜡纸,筒装面条的包装纸,雪糕包装纸等等,全部都在"QS"的管理 范围中。

事实上,早在2年前,国家质检总局已明确这2类产品被纳入QS管理。如今,2年多的过渡期即将结束。根据《工业产品生产许可证管理条例》的规定,从2009年9月1日起,食品用纸包装、食品用纸容器的QS管理正式进入查处期。没有取得QS的生产企业,一律依法取缔。以后消费者购买食品时,不仅要留意该食品包装上是否印有QS标志,还要留意该食品的纸包装或纸容器上是否印有QS标志,"双保险"以确保吃得放心。