

异丁香酚- β -D-葡萄糖苷的合成及 热裂解转移率

张改红, 徐月莹, 石栋栋, 杨鹏飞, 黄申, 毛多斌*

(郑州轻工业大学 食品与生物工程学院, 河南 郑州 450002)

摘要: 以乙酰溴- α -D-葡萄糖(I)作为糖基供体与异丁香酚(II)进行反应, 通过相转移催化法和离子液体催化法合成了异丁香酚-2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖苷(III), 然后在甲醇钠中脱乙酰化得到异丁香酚- β -D-葡萄糖苷(IV)。将化合物IV加入卷烟中, 测试了其在卷烟主流烟气粒相中的转移率。结果表明, 合成III采用离子液体催化法(收率56.8%)优于相转移催化法(收率43.5%)。离子液体催化法反应条件为: 1-丁基-3-甲基-溴化咪唑鎓为催化剂、氯仿为溶剂、氢氧化钠水溶液为缚酸剂、 $n(\text{I}):n(\text{II})=0.8:1$, $n(\text{I}):n(\text{1-丁基-3-甲基-溴化咪唑鎓})=1:1$ 、室温、反应时间8 h。在上述条件下, 化合物III的收率为56.8%。化合物III在甲醇钠/甲醇溶液中反应脱去四乙酰基, 得到化合物IV, 收率87.6%。卷烟燃吸过程中, 化合物IV热裂解为异丁香酚, 异丁香酚向主流烟气粒相中的转移率为3.2%。

关键词: 离子液体; 相转移催化; 糖苷化; 异丁香酚- β -D-葡萄糖苷; 热裂解转移率; 香料与香精

中图分类号: O629.13; TS426 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214(2024)02-0420-07

Synthesis and pyrolysis transfer rate of isoeugenol - β -D-glucopyranoside

ZHANG Gaihong, XU Yueying, SHI Dongdong, YANG Pengfei,
HUANG Shen, MAO Duobin*

(School of Food and Bioengineering, Zhengzhou University of Light Industry, Zhengzhou 450002, Henan, China)

Abstract: Isoeugenol-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucoside (III) were synthesized from acetyl bromide- α -D-glucose (I) and isoeugenol (II) through phase transfer catalysis and ionic liquid catalysis. Compound(III) deacetylated in sodium methoxide to obtain isoeugenol- β -D-glucoside (IV). Compound IV was added into cigarette and its transfer rate in the particle phase of cigarette mainstream smoke was analyzed. The results showed that the ionic liquid catalysis method (yield 56.8%) was superior to the phase transfer catalysis method (yield 43.5%). The reaction conditions of the ionic liquid catalytic method were as follows: 1-butyl-3-methylimidazolium bromide as catalyst, chloroform as solvent, sodium hydroxide aqueous solution as acid binding agent, $n(\text{I}):n(\text{II})=0.8:1$, $n(\text{I}):n(\text{1-butyl-3-methylimidazolium bromide})=1:1$, room temperature, and reaction time 8 h. Under the above-mentioned conditions, the yield of compound III was 56.8%. Compound IV with a yield of 87.6% was obtained from compound III reacted in sodium methoxide/methanol solution by removing the tetraacetyl group. During cigarette smoking, the transfer rate of isoeugenol from the thermal decomposition of compound IV to the mainstream smoke particle phase was 3.2%.

Key words: ionic liquids; phase transfer catalysis; glycosylation; isoeugenol- β -D-glucoside; pyrolysis transfer rate; perfumes and essences

收稿日期: 2023-03-09; 定用日期: 2023-06-12; DOI: 10.13550/j.jxhg.20230184

基金项目: 中国烟草总公司重大科技项目 [110202201053 (SJ-03)]; 河南省科技攻关计划项目 (192102110212)

作者简介: 张改红 (1980—), 女, 副教授, 博士, E-mail: 50654048@qq.com. 联系人: 毛多斌 (1962—), 男, 教授, E-mail: maoduobin@sohu.com.

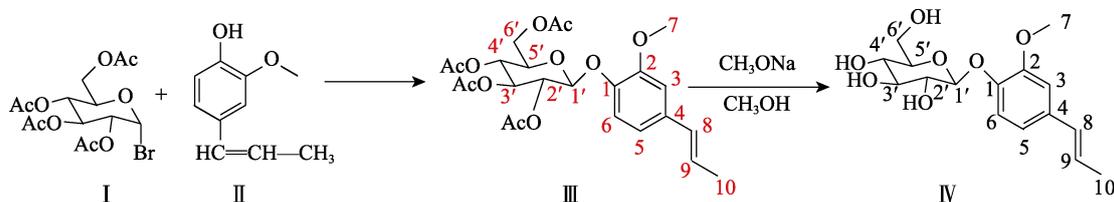
糖苷是许多天然香味成分的前体物质, 常温下性质稳定, 不易挥发损失。但在一定条件下(如加热、酶解等)能够发生裂解, 释放出相应的香味物质^[1-3], 从而达到缓释香气的效果。糖苷类潜香物质可以避免香味物质在加工、运输、储存过程中的挥发, 适用于高温加工工艺生产, 因此在烟草和食品等领域具有较好的应用前景。

异丁香酚, 化学名为 4-丙烯基-2-甲氧基苯酚, 是一种无色或淡黄色液体, 不溶于水易溶于有机溶剂, 天然存在于丁香、肉桂等精油中。其香味与丁香酚相似, 具有花香、丁香和柔和的焦糖香气。异丁香酚作为常用的香料, 是 GB2760—2014^[4] 认可的安全食品用香料(异丁香酚: S0092), 可用于配制桃子、辛香型、丁香型香味的食用香精, 同时也是卷烟加香的重要成分。异丁香酚还具有抑菌、解热、抗氧化等多种药理活性^[5-7]。然而, 异丁香酚的应用因其挥发性强、稳定性差和不溶于水而受到极大限制。通过将其转化成性质稳定、易溶于水的糖苷类化合物, 有望提高其加香价值, 从而拓展其应用范围。

异丁香酚- β -D-葡萄糖苷天然存在于西番莲等植物中, 是重要的香味前体, 其自身无香气, 但在

酶解、加热等条件下, 能够释放出异丁香酚的特征香气。由于天然存在于植物中的异丁香酚- β -D-葡萄糖苷含量少, 且分离提取难度大、成本高, 因此, 利用化学方法合成异丁香酚- β -D-葡萄糖苷将具有很高的应用价值。关于异丁香酚- β -D-葡萄糖苷的合成报道较少。2011年, 嵇金丽等^[8]报道了异丁香酚- β -D-葡萄糖苷的合成, 糖苷化一步收率为 40% 左右。2017年, RESENDE 等^[9]报道了异丁香酚- β -D-葡萄糖苷的合成, 糖苷化一步收率为 28%。

由于上述文献报道的异丁香酚- β -D-葡萄糖苷的合成收率相对较低, 为进一步提高其收率, 本文拟以乙酰溴- α -D-葡萄糖(I)与异丁香酚(II)进行糖苷化反应, 分别探索相转移催化法和离子液体催化法合成异丁香酚-2, 3, 4, 6-四-*O*-乙酰基- β -D-葡萄糖苷(III)的反应条件, 旨在为异丁香酚- β -D-葡萄糖苷(IV)的合成找到更加便捷的途径。有关化合物IV在主流烟气粒相中的转移率研究报道较少, 因此将合成的化合物IV加入卷烟中, 并采用气相色谱-质谱联用法(GC-MS)测定其在主流烟气粒相中的转移率, 为其在卷烟加香中的应用提供一定的理论依据。化合物IV的合成路线如下所示。



1 实验部分

1.1 试剂与仪器

乙酰溴- α -D-葡萄糖(质量分数 98%), 上海阿拉丁生化科技有限公司; 1-丁基-3-甲基-咪唑乙酸盐、1-丁基-3-甲基-咪唑六氟磷酸盐、1-丁基-3-甲基-咪唑四氟硼酸盐、氧化 1-丁基-3-甲基咪唑、1-己基-3-甲基-咪唑六氟磷酸盐、1-丁基-3-甲基-溴化咪唑鎓、1-丁基-3-甲基-碘化咪唑鎓、1-丁基-3-甲基-氯化咪唑鎓、四丁基溴化铵(TBAB), 质量分数均为 99%, 北京百灵威科技有限公司; 空白卷烟, 河南中烟工业有限责任公司; 异丁香酚(质量分数 99%)、无水碳酸钾(K_2CO_3 , 质量分数 99%)、氢氧化钠(NaOH, 质量分数 99%)、甲醇、氯仿、丙酮、二氯甲烷及其他试剂均为分析纯, 国药集团化学试剂有限公司。

R1001-VN 旋转蒸发器、DLSB-5/20 低温冷却液循环泵, 郑州长城科工贸有限公司; AVANCE III 600 MHz 超导核磁共振波谱仪, 瑞士 Bruker 公司;

PL203 电子天平, 梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司; AB Sciex Triple TOF 6600 超高效液相色谱-高分辨质谱联用仪, 美国 SCIEX 公司; RM20H 型吸烟机, 德国 Brogwaldt-KC 公司; Cijector 型自动注射加香仪, 德国 Burghart 公司; KBF240 型恒温恒湿箱, 德国 Binder 公司; Vertex 70 型傅里叶变换红外光谱仪, 美国 Bruker 公司; 78-1 磁力加热搅拌器, 江苏正基仪器有限公司; 7890B-5977A 型气相色谱/质谱联用仪(GC/MS), 美国 Agilent 公司; Cijector 型自动注射加香仪, 德国 Burghart 公司。

1.2 合成

1.2.1 异丁香酚-2, 3, 4, 6-四-*O*-乙酰基- β -D-葡萄糖苷(III)的合成

1.2.1.1 相转移催化法

向圆底烧瓶中加入 0.082 g (0.5 mmol) 异丁香酚、0.69 g (5.0 mmol) 无水碳酸钾、0.128 g (0.4 mmol) TBAB、3 mL 氯仿, 分 3 批加入 0.162 g (0.4 mmol) 乙酰溴- α -D-葡萄糖, 室温搅拌下反应 8 h, 反应过程用薄层层析 TLC 监测, 展开剂组成为 *V*(乙酸乙

酯) : V (石油醚) = 1 : 3, 待反应完全后过滤, 滤液减压浓缩, 得到酒红色黏稠状物质。经过硅胶柱层析分离, 洗脱剂为 V (乙酸乙酯) : V (石油醚) = 1 : 3, 旋蒸后得到的白色固体即为目标产物 III (86 mg, 收率 43.5%)。

1.2.1.2 离子液体催化法

向 50 mL 圆底烧瓶中加入乙酰溴- α -D-葡萄糖 0.162 g (0.4 mmol)、0.082 g (0.5 mmol) 异丁香酚和离子液体 [如 (0.0876 g, 0.4 mmol) 1-丁基-3-甲基-溴化咪唑鎓]、3 mL 氯仿、5 mmol 碱 (如 5 mL 1 mol/L 氢氧化钠水溶液), 室温下搅拌两相混合物直至 TLC 板上产物点不再增多即反应完成 (约 8 h)。反应过程用薄层色谱 TLC 点板分析监测, 展开剂为 V (乙酸乙酯) : V (己烷) = 1 : 3。反应完成后, 用 5 mL 氯仿稀释反应混合物。将水层和有机层分离, 水层用氯仿萃取 (3×5 mL), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。浓缩物经硅胶柱层析, 洗脱剂为 V (石油醚) : V (乙酸乙酯) = 3 : 1, 旋蒸后得到产物 III (112 mg, 收率 56.8%)。¹HNMR (600 MHz, CDCl₃), δ : 7.03 (s, 1H), 6.87 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.83 ~ 6.81 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 12 Hz, 1H), 6.15 (m, 1H), 5.30 ~ 5.25 (m, 2H), 5.19 ~ 5.13 (m, 1H), 4.95 ~ 4.92 (m, 1H), 4.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 2.08 (s, 6H, 2×H-Ac), 2.03 (s, 6H, 2×H-Ac), 1.87 (d, J = 6 Hz, 3H)。¹³CNMR (150 MHz, CDCl₃), δ : 170.63, 170.30, 169.42, 169.39, 150.64, 145.06, 134.95, 130.35, 125.43, 120.27, 118.44, 109.89, 100.96, 72.63, 71.94, 71.22, 68.43, 61.94, 55.97, 20.72, 20.66, 20.65, 20.60, 18.40。IR (KBr), ν /cm⁻¹: 2954, 1764, 1735, 1514, 1382, 1274, 1234, 1047, 968, 908, 784, 700。HR-ESI/MS, m/z : C₂₄H₃₀O₁₁, [M+Na]⁺: 计算值 517.1680, 实测值 517.1680。

1.2.2 异丁香酚- β -D-葡萄糖苷 (IV) 的合成

向 50 mL 圆底烧瓶中加入 200 mg 化合物 III, 加入 10 mL 甲醇, 搅拌均匀, 滴加 6 mL 0.2 mol/L 的甲醇钠/甲醇溶液, TLC 监控反应进程, 展开剂为 V (二氯甲烷) : V (甲醇) = 8 : 1, 有一极性变大的产物点生成, 10 h 后停止反应, 向反应液中加入适量硅胶, 浓缩后经硅胶柱层析分离, 洗脱剂为 V (二氯甲烷) : V (甲醇) = 8 : 1, 旋蒸后得到产物 IV (120 mg, 收率 87.6%)。¹HNMR (600 MHz, CD₃OD), δ : 6.97 (s, 1H), 6.89 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 12 Hz, 1H), 6.07 (m, 1H), 3.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.62 ~ 3.56 (m, 1H), 3.41 ~ 3.33 (m, 2H), 3.31 ~ 3.29 (m, 2H), 3.22 ~ 3.19 (m, 1H), 1.75 (d, J = 6 Hz,

3H)。¹³CNMR (150 MHz, CD₃OD), δ : 149.43, 145.64, 133.33, 130.38, 123.89, 118.59, 116.63, 109.53, 101.48, 76.80, 76.44, 73.52, 69.94, 61.10, 55.28, 17.11。IR (KBr), ν /cm⁻¹: 3381, 2935, 1514, 1255, 1226, 1128, 1080, 1049, 958, 896, 854, 783。HR-ESI/MS, m/z : C₁₆H₂₂O₇, [M+Na]⁺: 计算值 349.1258, 实测值 349.1258。

1.3 TG-DTG 分析

采用热重分析仪对化合物 IV 进行热重分析。载气为 N₂, N₂ 流量 35 mL/min, 试样量 5~10 mg, 升温速率为 20 °C/min, 温度范围: 室温~500 °C。

1.4 异丁香酚- β -D-葡萄糖苷 (IV) 热裂解转移率的测定

1.4.1 卷烟加香处理

称量化合物 IV 约 0.1 g, 加入 2.5 mL 无水乙醇溶解后, 用香精香料注射机将此溶液注入未加香空白卷烟中, 每支卷烟加香 50 μ L。空白对照卷烟取等量无水乙醇采用相同方式加香。将空白对照和加香处理过的卷烟置于相对湿度 60%±3%、温度 (22±1) °C 条件下的恒温恒湿箱中平衡 48 h, 待测。

1.4.2 主流烟气粒相转移率测定

取空白对照卷烟和化合物 IV 加香卷烟, 用吸烟机在标准条件下抽吸卷烟 (抽吸参数: 抽吸容量 35 mL, 抽吸时间 2 s, 抽吸间隔 60 s), 用剑桥滤片捕集卷烟主流烟气粒相物, 每种卷烟各抽吸 20 支, 抽吸完毕, 将捕集 20 支卷烟主流烟气粒相物的剑桥滤片放入具塞锥形瓶中, 加入 20 mL 二氯甲烷, 再加入质量浓度 2.003 g/L 的 2, 6-二氯甲苯内标溶液 0.2 mL, 超声辅助萃取 30 min。萃取完毕, 取 1 mL 萃取液用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤, 之后进行 GC-MS 分析。

依据公式 (1) 计算化合物 IV 的主流烟气粒相转移率:

$$Y/\% = (M_1 - M_0) / M \times 100 \quad (1)$$

式中: Y —主流烟气粒相转移率, %; M_1 —加香处理卷烟主流烟气粒相中异丁香酚的质量 (mg/支); M_0 —空白对照卷烟主流烟气粒相中异丁香酚的质量 (mg/支); M —卷烟添加的异丁香酚- β -D-葡萄糖苷相应折算的异丁香酚的量 (mg/支)。折算公式为: 异丁香酚- β -D-葡萄糖苷质量/异丁香酚- β -D-葡萄糖苷摩尔质量×异丁香酚摩尔质量。

1.4.3 GC-MS 标准曲线绘制

称取异丁香酚标准品 103.77 mg 于 100 mL 容量瓶中, 用二氯甲烷定容至刻度; 移取该溶液 0.005、0.01、0.05、0.1、0.3、0.5、0.7、1.0、4.5、9.0 mL 于 10 mL 容量瓶中, 各加入质量浓度为 2.003 g/L 的 2,6-二氯甲苯内标溶液 0.2 mL, 并用二氯甲烷定容至

10 mL, 配制 10 个系列标准品溶液; 之后用 0.22 μm 微孔滤膜过滤后进行 GC-MS 检测, 绘制标准曲线。

1.4.4 GC-MS 分析条件选择

色谱条件: 色谱柱 Agilent 122-5562 DB-5ms (60 m \times 250 μm \times 0.25 μm), 进样口温度 280 $^{\circ}\text{C}$, 进样量 1 μL , 分流比 3:1, 流速 1 mL/min; 升温程序为 40 $^{\circ}\text{C}$, 保持 3 min, 以 5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 升温至 325 $^{\circ}\text{C}$, 保持 30 min。

质谱条件: 电子轰击离子源 (EI), 电离能量 70 eV, 离子源温度 230 $^{\circ}\text{C}$, 四极杆温度 150 $^{\circ}\text{C}$, 传输线温度 280 $^{\circ}\text{C}$, 溶剂延迟时间 10 min, 扫描范围 10~550 amu, 采用全扫描模式。采用 NIST17 谱库检索结合保留指数对比的方法对化合物进行定性分析。处理前后变化明显的化学物质采用内标-标准曲线法进行定量。

2 结果与讨论

糖苷合成的关键步骤在于糖苷化一步, 影响糖苷化反应的决定因素是糖基供体和催化剂的选择。目前报道的糖基供体有很多^[10-15], 其中溴代糖具有原料易得、性质较稳定, 并且反应条件易控制、主要得到 β 构型产物等优点, 因此以溴代糖作为糖基供体的首选。考虑到本课题组前期^[16]采用银盐法合成愈创木酚-2, 3, 4, 6-四-*O*-乙酰基- β -D-葡萄糖苷时收率并不理想, 因此在进行糖苷化反应一步合成同为酚糖苷的化合物 III 时, 以溴代糖为糖基供体, 重点探索了相转移催化法和离子液体催化法对化合物 III 收率的影响。结果表明, 离子液体催化法化合物 III 收率较高 (56.8%), 相转移催化法反应体系较复杂、化合物 III 收率较低 (43.5%)。因此, 离子液体催化法优于相转移催化法。

2.1 化合物 III 合成方法研究

嵇金丽等^[8]报道了化合物 III 的合成, 糖苷化一步用氢氧化钠溶液和丙酮作混合溶剂, 化合物 III 收率 40% 左右。RESENDE 等^[9]也报道了化合物 III 的合成, 以 TBAB 为催化剂, 碳酸钾水溶液为缚酸剂, 氯仿为溶剂, 化合物 III 收率为 28%。本课题组^[17]之前尝试过不同的相转移催化剂对糖苷化反应的影响, 四丁基氯化铵催化活性较差, 四丁基碘化铵和 TBAB 催化活性差不多, 但四丁基碘化铵价格较贵, 而十六烷基三甲基溴化铵作催化剂时, 会出现一定的乳化现象, 影响产品分离, 化合物 III 收率较低。考虑到 TBAB 价廉易得, 因此选用 TBAB 作为相转移催化剂。在此基础上, 为了进一步系统地探索相转移催化法对化合物 III 收率的影响, 按照 1.2.1.1 节的实验方法, 探索了催化剂种类、反应溶剂和缚酸

剂种类对化合物 III 收率的影响, 结果见表 1。

表 1 碱和溶剂种类对相转移催化法合成化合物 III 收率的影响

Table 1 Effects of base and solvent types on yield of compound III synthesized by phase transfer catalysis

序号	催化剂	溶剂	缚酸剂	反应时间/h	收率/%
1	无	丙酮	1 mol/L NaOH	8	NR
2	TBAB	丙酮	1 mol/L NaOH	8	NR
3	TBAB	丙酮	质量分数 10% K_2CO_3	8	22.1
4	TBAB	丙酮	无水 K_2CO_3	8	35.4
5	TBAB	二氯甲烷	1 mol/L NaOH	8	30.6
6	TBAB	二氯甲烷	质量分数 10% K_2CO_3	8	36.0
7	TBAB	二氯甲烷	无水 K_2CO_3	8	41.4
8	TBAB	氯仿	1 mol/L NaOH	8	32.3
9	TBAB	氯仿	质量分数 10% K_2CO_3	8	42.1
10	TBAB	氯仿	无水 K_2CO_3	8	43.5
11	TBAB	氯仿	无水 NaHCO_3	8	NR
12	TBAB	氯仿	Et_3N	8	NR

注: $n(\text{I}):n(\text{II})=0.8:1$, $n(\text{I}):n(\text{TBAB})=1:1$, 无水碳酸钾 0.69 g (5 mmol), 质量分数 10% 碳酸钾水溶液 6.9 mL (5 mmol), 1 mol/L 氢氧化钠水溶液 5 mL (5 mmol), 反应温度为室温; NR 表示无反应。

对比表 1 中序号 1 和 2, 以丙酮为溶剂, 碱性较强的氢氧化钠水溶液为缚酸剂, 无催化剂 (序号 1) 和以 TBAB 为催化剂 (序号 2), 室温反应 8 h, 均无产物生成。对比表 1 中序号 3 和 4, 以碱性较弱的碳酸钾水溶液和无水碳酸钾固体作为缚酸剂, 无水碳酸钾固体作为缚酸剂的反应 (序号 4, 收率 35.4%) 优于碳酸钾水溶液 (序号 3, 收率 22.1%)。对比表 1 中序号 5~7, 以二氯甲烷为溶剂, 探索不同的缚酸剂对反应的影响, 无水碳酸钾固体为缚酸剂的反应较好, 化合物 III 收率较高 (序号 7, 收率 41.4%), 碳酸钾水溶液作缚酸剂的反应产物收率次之 (序号 6, 收率 36.0%), 氢氧化钠水溶液作缚酸剂的反应产物收率最低 (序号 5, 收率 30.6%)。对比表 1 中序号 8~10, 以氯仿为溶剂时, 无水碳酸钾作缚酸剂 (序号 10, 收率 43.5%) 最优, 碳酸钾水溶液作缚酸剂 (序号 9, 收率 42.1%) 次之, 氢氧化钠水溶液作缚酸剂 (序号 8, 收率 32.3%) 最差, 与二氯甲烷为溶剂时有着相似的规律。对比表 1 中序号 11 和 12, 将无水碳酸钾 (序号 10) 换成碱性更弱的无水碳酸氢钠 (序号 11)、三乙胺 (序号 12), 发现没有化合物 III 的生成, 分析可能的原因是, 碱的作用是和酚反应生成酚氧负离子, 然后和乙酰溴- α -D-葡萄糖 (I) 发生取代反应, 而碳酸氢钠、三乙胺碱性太弱, 以至于不能和酚羟基反应, 导致无法生成化合物 III。

根据以上对比分析可得出采用相转移催化法合成化合物Ⅲ的优化条件为：以 TBAB 为催化剂、氯仿为溶剂、无水碳酸钾为缚酸剂，室温反应 8 h，化合物Ⅲ收率较好，为 43.5%。

相转移催化法合成化合物Ⅲ的收率并不理想，考虑到离子液体作为绿色催化剂，具有稳定性好、催化效率高、可循环使用等优点，并且应用于糖苷合成中，具有和相转移催化剂相当的效果。因此，按照 1.2.1.2 节实验方法，考察了不同离子液体对化

合物Ⅲ收率的影响，结果见表 2。

表 2 中的反应温度为室温，反应时间为 8 h。室温条件下反应液颜色较浅，副产物较少，加热条件下反应会加速，但副产物也会增多，反应液颜色明显较深，会影响化合物Ⅲ收率。反应时间对化合物Ⅲ收率也有影响，反应时间太短，反应不完全，反应时间过长，有副产物生成，收率反而降低。经优化后采用室温条件下反应 8 h。在此基础上，探索不同的离子液体种类、溶剂、缚酸剂种类对反应的影响。

表 2 离子液体催化法合成化合物Ⅲ
Table 2 Synthesis of compound Ⅲ by ionic liquid catalysis method

序号	离子液体	溶剂	缚酸剂	反应时间/h	收率/%
1	1-丁基-3-甲基-咪唑乙酸盐	氯仿	1 mol/L NaOH	8	43.2
2	1-丁基-3-甲基-咪唑六氟磷酸盐	氯仿	1 mol/L NaOH	8	40.1
3	1-丁基-3-甲基-咪唑四氟硼酸盐	氯仿	1 mol/L NaOH	8	45.0
4	氧化 1-丁基-3-甲基-咪唑	氯仿	1 mol/L NaOH	8	38.1
5	1-己基-3-甲基-咪唑六氟磷酸盐	氯仿	1 mol/L NaOH	8	36.5
6	1-丁基-3-甲基-溴化咪唑鎓	氯仿	1 mol/L NaOH	8	56.8
7	1-丁基-3-甲基-碘化咪唑鎓	氯仿	1 mol/L NaOH	8	52.8
8	1-丁基-3-甲基-氯化咪唑鎓	氯仿	1 mol/L NaOH	8	55.1
9	1-丁基-3-甲基-溴化咪唑鎓	氯仿	无	8	NR
10	1-丁基-3-甲基-溴化咪唑鎓	氯仿	质量分数 10% K ₂ CO ₃	8	NR
11	1-丁基-3-甲基-溴化咪唑鎓	氯仿	无水 K ₂ CO ₃	8	55.9
12	1-丁基-3-甲基-溴化咪唑鎓	丙酮	无	8	NR
13	1-丁基-3-甲基-溴化咪唑鎓	丙酮	1 mol/L NaOH	8	NR
14	1-丁基-3-甲基-溴化咪唑鎓	丙酮	质量分数 10% K ₂ CO ₃	8	9.1
15	1-丁基-3-甲基-溴化咪唑鎓	丙酮	无水 K ₂ CO ₃	8	15.3
16	1-丁基-3-甲基-溴化咪唑鎓	二氯甲烷	无	8	NR
17	1-丁基-3-甲基-溴化咪唑鎓	二氯甲烷	1 mol/L NaOH	8	56.1
18	1-丁基-3-甲基-溴化咪唑鎓	二氯甲烷	质量分数 10% K ₂ CO ₃	8	NR
19	1-丁基-3-甲基-溴化咪唑鎓	二氯甲烷	无水 K ₂ CO ₃	8	54.3

注： $n(\text{I}) : n(\text{II}) = 0.8 : 1$ ， $n(\text{I}) : n(\text{离子液体}) = 1 : 1$ ，无水碳酸钾 0.69 g (5 mmol)，质量分数 10% 碳酸钾水溶液 6.9 mL (5 mmol)，1 mol/L 氢氧化钠水溶液 5 mL (5 mmol)，反应温度为室温；NR 表示无反应。

由表 2 可知，对比表 2 中序号 1~8，同样以氯仿为溶剂，氢氧化钠水溶液为缚酸剂，室温反应 8 h，1-丁基-3-甲基-溴化咪唑鎓（序号 6，收率 56.8%）、1-丁基-3-甲基-碘化咪唑鎓（序号 7，收率 52.8%）和 1-丁基-3-甲基-氯化咪唑鎓（序号 8，收率 55.1%）的催化效果较好，收率较高。其中，1-丁基-3-甲基-溴化咪唑鎓的催化效果最好，收率最高，其余的离子液体催化效果相对差些。因此，接下来探索了不同的缚酸剂及溶剂种类对 1-丁基-3-甲基-溴化咪唑鎓催化效果的影响。对比表 2 中序号 6、9~11，同样以氯仿为溶剂，不加缚酸剂（序号 9）和以质量分数 10% 碳酸钾水溶液（序号 10）为缚酸剂时，没

有化合物Ⅲ生成。无水碳酸钾固体为缚酸剂（序号 11，收率 55.9%）和氢氧化钠水溶液为缚酸剂（序号 6，收率 56.8%）化合物Ⅲ收率几乎相当。对比表 2 中序号 12~15，以丙酮为溶剂时，整体反应较差，不加缚酸剂（序号 12）和以氢氧化钠水溶液（序号 13）为缚酸剂时，无产物生成。以碳酸钾水溶液（序号 14，收率 9.1%）和无水碳酸钾固体（序号 15，收率 15.3%）为缚酸剂时，仅有少量产物生成。对比表 2 中序号 16~19，以二氯甲烷为溶剂，不加缚酸剂（序号 16）和质量分数 10% 碳酸钾水溶液为缚酸剂（序号 18）时，均无产物生成，氢氧化钠水溶液为缚酸剂时（序号 17，收率 56.1%）和无水碳酸

钾(序号19, 收率54.3%)为缚酸剂时, 收率相差不大。整体看来, 氯仿和二氯甲烷为溶剂时, 以氢氧化钠水溶液和无水碳酸钾为缚酸剂时, 收率较好, 丙酮作溶剂时, 无论何种缚酸剂, 收率均较低。

根据以上对比分析可得出采用离子液体催化法合成化合物Ⅲ的优化条件为: 以1-丁基-3-甲基-溴化咪唑鎓为催化剂, 氯仿为溶剂, 氢氧化钠水溶液为缚酸剂, 室温反应8 h, 化合物Ⅲ收率为56.8%。

与相转移催化法相比, 离子液体催化法收率提高, 同时与文献[8-9]报道的糖苷化反应(收率分别为40%、28%)相比, 离子液体催化法的糖苷化反应收率也明显提高。因此, 离子液体法是合成化合物Ⅲ的较优方法。

2.2 化合物Ⅲ和Ⅳ的结构解析

化合物Ⅲ和Ⅳ的结构经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、高分辨质谱和红外光谱确证。

在 ^1H NMR谱上, 化合物Ⅲ和Ⅳ均含有异丁香酚基团上的氢信号峰[Ⅲ: δ 7.03 (H-3), 6.87 (H-5), 6.83~6.81 (H-6), 6.33 (H-8), 6.15 (H-9), 3.82 (H-7), 1.87 (H-10); Ⅳ: δ 6.97 (H-3), 6.89 (H-5), 6.76 (H-6), 6.24 (H-8), 6.07 (H-9), 3.76 (H-7), 1.75 (H-10)]。另外, 化合物Ⅲ和Ⅳ中均含有糖基氢信号峰[Ⅲ: δ 5.30~5.25 (m, 2H), 5.19~5.13 (m, 1H), 4.95~4.92 (m, 1H), 4.28(d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.16(m, 1H), 3.75 (m, 1H); Ⅳ: δ 3.80(d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.62~3.56 (m, 1H), 3.41~3.33 (m, 2H), 3.31~3.29 (m, 2H), 3.22~3.19 (m, 1H)]。化合物Ⅲ和Ⅳ的明显区别在于, 化合物Ⅲ中糖基上连有4个乙酰基, δ 2.08 (s, 6H, 2 \times H-Ac)和2.03 (s, 6H, 2 \times H-Ac)为4个乙酰基上氢的信号峰, 而化合物Ⅳ则没有乙酰基, 因此没有对应的氢信号峰。由于化合物Ⅳ的氢谱所用溶剂是 CD_3OD , 故糖环上的4个—OH氢信号被屏蔽, 在谱图上没有显示。

在 ^{13}C NMR谱上, 化合物Ⅲ和Ⅳ均含有异丁香酚基团上的碳信号峰(Ⅲ: δ 145.06, 134.95, 130.35, 125.43, 120.27, 118.44, 109.89, 55.97, 18.40; Ⅳ: δ 149.43, 145.64, 133.33, 130.38, 123.89, 118.59, 116.63, 109.53, 55.28, 17.11)。另外, 化合物Ⅲ和Ⅳ中均含有糖基碳信号峰(Ⅲ: δ 100.96, 72.63, 71.94, 71.22, 68.43, 61.94; Ⅳ: δ 101.48, 76.80, 76.44, 73.52, 69.94, 61.10)。化合物Ⅲ和Ⅳ的区别在于, 化合物Ⅲ含有4个乙酰基($\text{C}=\text{O}$, δ 170.63, 170.30, 169.42, 169.39; CH_3 , δ 20.72, 20.66, 20.65, 20.60), 化合物Ⅳ中则不含有乙酰基, 没有这些碳信号峰。

化合物Ⅲ的红外谱图中, 1764、1735 cm^{-1} 处为乙酰基羰基($\text{C}=\text{O}$)的伸缩振动峰, 而化合物Ⅳ中

少了乙酰基羰基($\text{C}=\text{O}$)的伸缩振动峰, 而是出现了3381 cm^{-1} 羟基($\text{O}-\text{H}$)缔合状态的伸缩振动峰。综合 ^1H NMR谱、 ^{13}C NMR谱和红外谱图, 化合物Ⅳ相对于化合物Ⅲ少了乙酰基, 多了羟基, 即化合物Ⅲ脱去乙酰基后得到了化合物Ⅳ。

HR-ESI/MS数据表明, 化合物Ⅲ $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_{11}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 计算值517.1680, 实测值517.1680; $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 计算值512.2126, 实测值512.2128。化合物Ⅳ $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_7$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 计算值349.1258, 实测值349.1258。从而证实了化合物Ⅲ和Ⅳ的结构。

化合物Ⅲ和Ⅳ的糖苷键构型可通过氢谱中糖基环上端基质子(H-1')和2'位质子的偶合常数($J_{1',2'}$)来判断^[18]。化合物Ⅲ中H-1'(δ 4.28, $J_{1',2'} = 7.8$ Hz)、化合物Ⅳ中H-1'(δ 3.80, $J_{1',2'} = 7.8$ Hz)均符合D-葡萄糖 β 构型($J_{1',2'} = 6\sim 8$ Hz), 由此可以判断化合物Ⅲ和Ⅳ均为 β 构型糖苷。

2.3 化合物Ⅳ的热稳定性分析

对化合物Ⅳ的热稳定性进行了测定, 结果见图1。

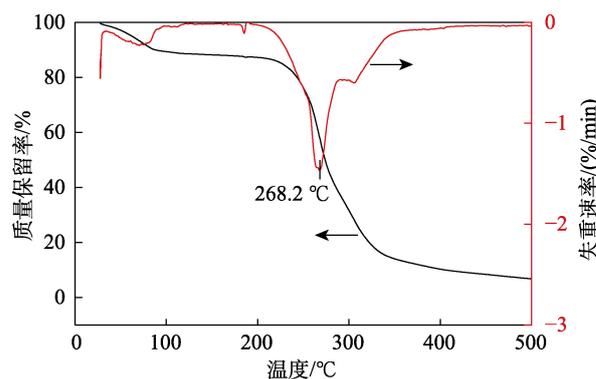


图1 异丁香酚- β -D-葡萄糖苷的TG-DTG曲线
Fig. 1 TG-DTG curves of isoeugenol- β -D-glucoside

从图1可以看出, 样品在25~500 $^{\circ}\text{C}$ 存在2个失重阶段。第1个失重阶段(33.3~119.4 $^{\circ}\text{C}$), 区间失重占总失重的11.3%; 第2个失重阶段(191.1~372.1 $^{\circ}\text{C}$), 区间失重占总失重的76.5%。第1个阶段失重较缓慢, 可能是由于样品所含水分或残留溶剂的蒸发所致, 第2个阶段失重迅速, 表明样品开始发生热裂解失重, 这可能由于样品中的糖苷键、羟基等化学键发生断裂所致。两个阶段化合物Ⅳ的总失重率为87.8%。372.1~500 $^{\circ}\text{C}$ 样品呈现出极缓慢的质量损失过程。热重分析表明, 化合物Ⅳ在191.1 $^{\circ}\text{C}$ 以下较稳定, 失重缓慢, 温度升高, 样品发生剧烈的裂解, 失重迅速。

2.4 GC-MS 标准曲线的绘制及分析

2.4.1 标准曲线与线性相关系数

取10个系列异丁香酚标准品溶液进行GC-MS检测, 由各标品与内标的峰面积之比(y)对相应的

各标品与内标的浓度之比 ($x, \text{g/L}$) 进行回归分析, 由此得到标准曲线方程: $y = 0.7309x - 0.0358$, 相关系数为 0.9999。在 0.0051885~0.466965 g/L 的质量浓度范围内, 方程的线性关系良好。

2.4.2 GC-MS 分析

将异丁香酚标准品溶液和加香处理卷烟主流烟气粒相的萃取液分别在 GC-MS 分析条件下, 选择全扫描模式得到总离子流图 (TIC), 从 TIC 图中得到异丁香酚和内标 2, 6-二氯甲苯的质谱图, 根据总离子流图上的保留时间和质谱中的特征离子进行定性定量分析, 确定化合物 IV 热裂解产生了异丁香酚。异丁香酚和内标 2, 6-二氯甲苯的保留时间与特征离子如表 3 所示。

表 3 香料单体/内标的保留时间和特征离子

Table 3 Retention time and selected ion of glycone/internal standard

香料单体或内标	保留时间/min	特征离子, m/z
异丁香酚	32.53	164
2,6-二氯甲苯 (内标)	23.26	125

2.5 主流烟气粒相转移率测定

通过分析发现, 加香处理卷烟相对于空白卷烟的主流烟气粒相组分中除了异丁香酚的量变化明显外, 其余成分变化较小, 由此可见在卷烟燃吸温度下, 化合物 IV 糖苷键发生了断裂, 生成了异丁香酚。未添加化合物 IV 时, 空白卷烟的主流烟气粒相中没有异丁香酚; 添加了化合物 IV 后, 每支卷烟的主流烟气粒相中异丁香酚的量为 0.032 mg, 而每支卷烟中添加化合物 IV 的质量为 2.0 mg, 折算成相应异丁香酚的量为 1.0 mg。因此, 化合物 IV 受热裂解成异丁香酚向主流烟气粒相中的转移率为 3.2%, 即添加 100 mg 化合物 IV 的卷烟在燃吸过程中可裂解并向主流烟气粒相中释放 3.2 mg 异丁香酚。化合物 IV 的热裂解转移率与之前报道的酱油酮- β -D-葡萄糖苷的热裂解转移率^[19] (3.1%) 接近, 略高于段海波等^[3]报道的玫瑰醇- β -D-葡萄糖苷的热裂解转移率 (2.2%)。分析原因为, 卷烟燃烧过程中, 糖苷受热裂解产生相应的香料单体, 香料单体一部分转移至空气中成为侧流烟气, 导致转移至主流烟气中的量减少。另外, 由于烟丝及滤嘴的吸附过滤作用, 也会进一步导致转移率下降, 同时对于不同的香料单体, 其挥发性、沸点不同, 向主流烟气粒相中的转移率亦不同^[20]。热裂解转移率的测定对于糖苷类潜香物质在实际应用中的添加量有一定的指导作用。

3 结论

(1) 以异丁香酚和乙酰溴- α -D-葡萄糖为原料,

在离子液体和相转移催化剂催化作用下, 合成了异丁香酚-2,3,4,6-四- O -乙酰基- β -D-葡萄糖苷, 其中离子液体催化法优于相转移催化法。相转移催化法收率较低 (43.5%); 离子液体催化法收率较好 (56.8%)。异丁香酚-2,3,4,6-四- O -乙酰基- β -D-葡萄糖苷在甲醇钠作用下脱去乙酰基, 得到目标产物异丁香酚- β -D-葡萄糖苷, 收率 87.6%。

(2) 将产物异丁香酚- β -D-葡萄糖苷添加于卷烟中, 经燃吸后热裂解产生的特征香气物质异丁香酚向主流烟气粒相中的转移率为 3.2%。因此, 异丁香酚- β -D-葡萄糖苷可以作为一种烟用香料前体, 本研究可为糖苷类物质在卷烟加香中的应用提供理论参考。

参考文献:

- [1] ZHANG G H (张改红), BAI B (白冰), YANG J (杨静), *et al.* Synthesis and pyrolysis of 5-methyl furfuryl alcohol- β -D-glucopyranoside [J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2019, 36(2): 271-276.
- [2] YUAN Y, ZHOU R, LI D L, *et al.* Aromatic glycoside from flue-cured tobacco (*Nicotiana tabacum*) leaves and its pyrolysis behavior studied by pyrolysis-GC/MS[J]. *Asian Journal of Chemistry*, 2014, 26(12): 3620-3622.
- [3] DUAN H B (段海波), XIE W C (解万翠), JIANG L (姜黎), *et al.* Application of rhodinol- β -D-glycoside in cigarette flavoring and slow aroma-releasing[J]. *Tobacco Science & Technology (烟草科技)*, 2019, 52(4): 57-64.
- [4] National Food Safety Standard. Standard for the use of food additives: GB 2760—2014[S]. Beijing: China Standard Press (中国标准出版社), 2014.
- [5] PINHEIRO L S, SOUSA J P, BARRETO N A, *et al.* Investigation of antifungal activity and mode of action of isoeugenol against strains of *Cryptococcus neoformans*[J]. *Latin American Journal of Pharmacy*, 2017, 36(11): 2220-2225.
- [6] SHASTRY R P, KANEKAR S, PANDIAL A S, *et al.* Isoeugenol suppresses multiple quorum sensing regulated phenotypes and biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1[J]. *Natural Product Research*, 2022, 36(6): 1663-1667.
- [7] CHOI H K, CHUNG M Y. Isoeugenol inhibits PCSK9 in HepG2 cells[J]. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*, 2020, 49(9): 919-924.
- [8] JI J L (嵇金丽), YANG S G (杨始刚). Synthesis of eugenol and isoeugenol- β -D-glucoside[J]. *Journal of Shanghai Institute of Technology (Natural Science) (上海应用技术学院学报: 自然科学版)*, 2011, 11(1): 46-50.
- [9] RESENDE D B, MARTINS H H A, SOUZA T B, *et al.* Synthesis and *in vitro* evaluation of peracetyl and deacetyl glycosides of eugenol, isoeugenol and dihydroeugenol acting against food contaminating bacteria[J]. *Food Chemistry*, 2017, 237: 1025-1029.
- [10] LI P H, HE H Q, XU L L, *et al.* Ortho-(1-phenylvinyl)benzyl glycosides: Ether-type glycosyl donors for the efficient synthesis of both O -glycosides and nucleosides[J]. *Green Synthesis and Catalysis*, 2020, 1(2): 160-166.
- [11] WANG C, LIANG H J, HANG Z J, *et al.* Lewis acid/base pair as a catalytic system for α -stereoselective synthesis of 2-deoxyglycosides through the addition of alcohols to glycols[J]. *Tetrahedron Letters*, 2020, 61(51): 152643-152646.

(下转第 457 页)