

4-甲基-3-噻唑啉类食用香料的合成及性能

官伟, 何昕, 刘玉平*

(北京工商大学 轻工科学技术学院, 北京 100048)

摘要: 以脂肪醛、2,5-二甲基-2,5-二羟基-1,4-二噻烷和氨水为原料, 去离子水或无水乙醇为溶剂, 合成了 4-甲基-3-噻唑啉、2,4-二甲基-3-噻唑啉、2-乙基-4-甲基-3-噻唑啉、2-异丙基-4-甲基-3-噻唑啉、2-丙基-4-甲基-3-噻唑啉、2-丁基-4-甲基-3-噻唑啉 6 种 4-甲基-3-噻唑啉类香料化合物, 产率为 50%~91%。通过质谱、¹HNMR 和 ¹³CNMR 对其结构进行了鉴定, 对合成的 6 种 4-甲基-3-噻唑啉类香料化合物的香气特征进行了评价, 对保留指数进行了测定。结果表明, 4-甲基-3-噻唑啉类香料化合物具有烤香、坚果香和焦香。其在 HP-INNOWAX 极性色谱柱上的保留指数为 1398~1686, 在 HP-5MS 非极性色谱柱上的保留指数为 938~1253。

关键词: 脂肪醛; 2,5-二甲基-2,5-二羟基-1,4-二噻烷; 4-甲基-3-噻唑啉类化合物; 合成; 香气特征; 香料与香精
中图分类号: TS264.3; O657 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214 (2023) 11-2487-06

Synthesis and properties of 4-methyl-3-thiazoline flavor compounds

GUAN Wei, HE Xin, LIU Yuping*

(School of Light Industry, Beijing Technology and Business University, Beijing 100048, China)

Abstract: Six kinds of 4-methyl-3-thiazoline flavor compounds, 4-methyl-3-thiazoline, 2,4-dimethyl-3-thiazoline, 2-ethyl-4-methyl-3-thiazoline, 2-isopropyl-4-methyl-3-thiazoline, 2-propyl-4-methyl-3-thiazoline and 2-butyl-4-methyl-3-thiazoline, with yield ranging from 50% to 91%, were synthesized using fatty aldehydes, 2,5-dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithiane and aqueous ammonia as raw materials, and deionized water or anhydrous ethanol as solvent. The structure of the six compounds obtained were identified by mass spectra, ¹HNMR and ¹³CNMR, followed by evaluation on their odor characteristics and measurement on their retention index (RI). The results indicated that 4-methyl-3-thiazoline flavor compounds displayed roast, nutty and burnt odor, with RI on HP-INNOWAX column and HP-5MS column of 1398~1686 and 938~1253, respectively.

Key words: fatty aldehydes; 2,5-dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithiane; 4-methyl-3-thiazoline compounds; synthesis; odor characteristics; perfumes and essences

3-噻唑啉是一类含硫和氮的杂环化合物, 既可用作食用香料^[1], 也可用作医药中间体来生产药品和杀虫剂^[2]。作为食用香料, 目前美国食用香料与提取物制造者协会 (FEMA) 对外公布的一般认为安全 (GRAS) 的食用香料名单中有 10 种 3-噻唑啉类香料化合物^[3-6], 中国食品添加剂使用标准 GB 2760—2014 中允许使用的食品用合成香料名单中有 7 种 3-噻唑啉类香料^[7]。作为香气成分, 3-噻唑啉类化合物存在于烤芝麻^[8]、芝麻油^[9]、冻干洋葱芽^[10]、

鸡汤、牛肉汤^[11]、熟牛肉等^[12]; 作为食用香料, 3-噻唑啉类香料具有烤香、坚果香、肉香香气特征, 可用于调配食用香精, 用于肉制品、奶制品、糖果、烘烤食品、甜酱、汤等食品的加香。

3-噻唑啉的合成方法主要有两种: 一种是采用 Asinger 反应来合成^[13], 即 α -卤代羰基化合物与硫化钠反应产生的巯基羰基化合物与另一羰基化合物和氨反应生成 3-噻唑啉; 另一种是采用二羰基二硫、羰基化合物、硫化氢和氨为原料来合成 3-噻唑

收稿日期: 2023-04-08; 定用日期: 2023-07-04; DOI: 10.13550/j.jxhg.20230286

基金项目: “十三五”国家重点研发计划重点专项 (2016YFD0400801)

作者简介: 官伟 (1986—), 男, 博士生, E-mail: 2250031001@st.btbu.edu.cn。联系人: 刘玉平 (1969—), 男, 教授, E-mail: liuyup@th.btbu.edu.cn。

啉, 其中的硫化氢和氨可用硫化铵代替^[14]。如果要合成 4-甲基-3-噻唑啉类香料, 根据第 1 种合成方法, 需要用到氯代丙酮, 而氯代丙酮具有极强的刺激性气味和催泪性; 而采用第 2 种方法时则需要使用二丙酮基二硫, 而二丙酮基二硫没有实现产业化生产, 不易获得。针对 4-甲基-3-噻唑啉的结构特征, 刘玉平等^[15]以 2,5-二甲基-2,5-二羟基-1,4-二噻烷、醛和氨水为原料, 合成了 6 种 4-甲基-3-噻唑啉类食用香料。所用的原料二噻烷和醛类化合物都是 FEMA 对外公布的一般认为安全的食用香料, 氨水是中国允许使用的食品工业用加工助剂, 这些原料在国内都易购。4-甲基-3-噻唑啉类香料化合物, 天然存在于食品基质中, 对食品风味轮廓具有较重要的作用。在合成的 6 种 4-甲基-3-噻唑啉类化合物中, 4-甲基-3-噻唑啉、2-乙基-4-甲基-3-噻唑啉和 2-异丙基-4-甲基-3-噻唑啉已被列入 FEMA 对外公布的一般认为安全的食用香料名单中。然而, 目前国内尚未批准 4-甲基-3-噻唑啉类香料的使用。

文献^[15]只简单说明了合成方法, 而合成化合物的表征、香气特征、保留指数都没有进行测试。鉴于该类香料化合物在食品风味中较重要的作用, 本文拟对其香气特征进行评价, 对其保留指数进行测试, 以期能够为 4-甲基-3-噻唑啉类食用香料的生产、应用和鉴定提供参考。

1 实验部分

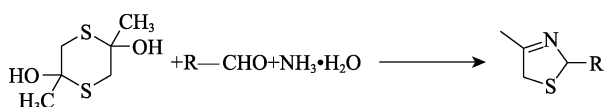
1.1 试剂与仪器

2,5-二甲基-2,5-二羟基-1,4-二噻烷 (质量分数 99%) (简称二噻烷), 石家庄利达化学品有限公司; 去离子水, 自制; 氨水 (质量分数 25%)、甲醛溶液 (质量分数 37%~40%)、乙醛溶液 (质量分数 40%)、丙醛、丁醛、戊醛、无水乙醇、乙醚、NaCl、无水硫酸镁, AR, 国药集团化学试剂有限公司; 异丁醛 (质量分数 99%), 北京百灵威科技有限公司; C6~C30 的正构烷烃, 色谱纯, 美国 Supelco 公司。

DLSB-5/10 循环式低温浴槽, 巩义市予华仪器有限责任公司; 6890N 气相色谱仪、6890N-5973i 气相色谱-质谱联用仪, 美国 Agilent 公司; AV-300 核磁共振波谱仪, 瑞士 Bruker 公司。

1.2 制备方法

6 种 4-甲基-3-噻唑啉类食用香料的合成路线如下:



R 为 H; CH₃; CH₂CH₂; CH₃CHCH₃; CH₃CH₂CH₂; CH₃CH₂CH₂CH₂

1.2.1 目标化合物的合成

4-甲基-3-噻唑啉 (I) 的制备: 室温下向装有球形冷凝管的四口瓶中加入二噻烷 9.01 g (0.05 mol)、甲醛 (0.13 mol) 和去离子水 20 mL, 在磁力搅拌下, 通过滴液漏斗缓慢滴加质量分数为 25% 的氨水 9.52 g (0.14 mol), 控制反应温度在 (25±5) °C, 滴加完毕后在 25 °C 下继续反应 60 min。反应完毕后分出有机相, 水相用乙醚萃取 (20 mL × 3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤 (15 mL × 3) 有机相, 经无水硫酸镁干燥 12 h, 过滤, 旋蒸, 得到 4-甲基-3-噻唑啉粗品。采用气相色谱分析, 采用面积归一化法计算其含量, 计算产率为 52%; 将粗品转移至装有毛细管、克氏蒸馏头、温度计和直行冷凝管 (由循环式低温浴槽供给冷凝剂乙二醇, 冷凝剂温度 -15 °C) 的减压蒸馏装置中, 开启真空泵, 将水浴锅缓慢加热升温, 收集 18~20 °C/3 kPa 馏分, 得到 4-甲基-3-噻唑啉, 其 GC 纯度为 98.4%。质谱主要离子碎片的 *m/z* 为 101 (*M*⁺, 100), 100 (11), 60 (71), 59 (19), 55 (23), 54 (18), 45 (27)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 5.19~5.23 (m, 2H, C=NCH₂S), 3.85 (t, *J*=3.9 Hz, 2H, N=CCH₂S), 2.14 (t, *J*=1.5 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 169.8, 67.2, 45.1, 18.9。

2,4-二甲基-3-噻唑啉 (II) 的制备: 参照 I 的制备和分离的方法, 二噻烷 9.01 g (0.05 mol)、乙醛 (0.13 mol) 和去离子水 20 mL, 产率 55%, 参照减压蒸馏分离提纯, 收集 18 °C/3 kPa 中馏分, 得到目标产物, 为无色液体, GC 纯度 97.5%。当改用无水乙醇为溶剂进行反应时, 反应时间可缩短至 30 min, 产率 66%。质谱主要离子碎片的 *m/z* 为 115 (*M*⁺, 100), 100 (79), 82 (10), 74 (93), 73 (35), 69 (22), 68 (37), 45 (27), 42 (51), 41 (33), 39 (18)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 5.55~5.65 (m, 1H, CNCHS), 3.80~3.96 (dd, 2H, N=CCH₂S), 2.08 (d, *J*=1.8 Hz, 3H, CH₃C=N), 1.54~1.56 (d, *J*=6.6 Hz, 3H, CHCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 167.9, 78.1, 46.3, 25.0, 19.2。

2-乙基-4-甲基-3-噻唑啉 (III) 的制备: 参照 I 的制备和分离方法, 用去离子水作溶剂, 丙醛用量 0.13 mol, 其他条件不变, 产率 84%, 减压蒸馏分离提纯, 收集 30~31 °C/3 kPa 馏分, 得到目标产物, 为无色液体, 纯度 98.0%。质谱主要离子碎片的 *m/z* 为 129 (*M*⁺, 41), 100 (100), 88 (10), 73 (27), 68 (16), 45 (13)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 5.56~5.57 (m, 1H, C=NCHS), 3.84~3.85 (m, 2H, N=CCH₂S), 2.12 (d, *J*=1.8 Hz, 3H, CH₃C=N), 1.95~2.06 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.66~1.78 (m, 1H, CH₂CH₃), 0.99 (t, *J*=7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ: 168.1, 84.9, 45.3, 31.3, 19.1, 10.4。

2-异丙基-4-甲基-3-噻唑啉 (IV) 的制备: 参照

I 的制备和分离方法, 用去离子水作溶剂, 异丁醛用量 0.13 mol, 其他条件不变, 产率 91%, 减压蒸馏分离提纯, 收集 51~52 °C/2 kPa 馏分, 得到目标产物, 为无色液体, 纯度 95.0%。质谱主要离子碎片的 m/z 为 143 (M^+ , 26), 102 (6), 101 (7), 100 (100), 99 (15), 73 (22)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 5.53~5.57 (m, 1H, $\text{C}=\text{NCHS}$), 3.77~3.79 (m, 2H, $\text{N}=\text{CCH}_2\text{S}$), 2.05~2.17 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$, CH_3CHCH_3), 1.01 (d, $J=6.6$ Hz, 3H, CHCH_3), 0.89 (d, $J=6.6$ Hz, 3H, CHCH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 168.2, 90.3, 45.1, 34.6, 19.4, 19.2, 17.3。

2-丙基-4-甲基-3-噻唑啉 (V) 的制备: 参照 I 的制备和分离方法, 用去离子水作溶剂, 丁醛用量 0.13 mol, 其他条件不变, 产率 63%, 减压蒸馏分离提纯, 收集 39~40 °C/2 kPa 馏分, 得到目标产物, 为淡黄色液体, 纯度 96.7%。当改用无水乙醇作溶剂进行反应时, 反应时间 30 min, 产率 84%。质谱主要离子碎片的 m/z 为 143 (M^+ , 20), 110 (10), 100 (100), 96 (19), 87 (7), 73 (18), 68 (18)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 5.56~5.61 (m, 1H, $\text{C}=\text{NCHS}$), 3.77~3.89 (m, 2H, $\text{N}=\text{CCH}_2\text{S}$), 2.10 (d, $J=1.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$), 1.90~2.02 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.54~1.70 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.36~1.51 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.94 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 168.0, 83.5, 45.3, 40.9, 19.6, 19.2, 13.7。

2-丁基-4-甲基-3-噻唑啉 (VI) 的制备: 参照 I 的制备和分离方法, 用去离子水作溶剂, 戊醛用量 0.13 mol, 其他条件不变, 产率 50%, 减压蒸馏分离提纯, 收集 50~52 °C/3 kPa 馏分, 得到目标产物, 为无色液体, 纯度 96.5%。当改用无水乙醇作溶剂进行反应时, 反应时间 30 min, 产率 89%。质谱主要离子碎片的 m/z 为 157 (M^+ , 7), 124 (47), 110 (19), 101 (15), 100 (100), 82 (8), 73 (18), 68 (20)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 5.52~5.60 (m, 1H, $\text{C}=\text{NCHS}$), 3.77~3.89 (m, 2H, $\text{N}=\text{CCH}_2\text{S}$), 2.10 (d, $J=1.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$), 1.94~2.05 (m, 1H, CHCH_2CH_2), 1.60~1.72 (m, 1H, CHCH_2CH_2), 1.29~1.49 (m, 4H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.90 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 167.9, 83.7, 45.3, 38.4, 28.4, 22.3, 19.2, 13.8。

1.2.2 表征方法

1.2.2.1 气相色谱测试

所用色谱柱为 HP-5 (30 m×0.25 mm×0.25 μm) 型色谱柱, 载气为氮气; 采用手动进样, 进样量为 0.2 μL , 进样口温度 280 °C, 分流比 50:1; 色谱柱起始温度 50 °C, 保留 1 min, 以 20 °C/min 的升温速率升温至 280 °C, 保留 3 min; FID 检测器温度 280 °C。

对提纯后的产物进行了气相色谱分析, 分析结果表明主成分 GC 纯度 >95.0%。

1.2.2.2 气相色谱-质谱联用测试

所用色谱柱型号为 HP-I NNOWAX (30 m×0.25 mm×0.25 μm), 载气为高纯氦气, 载气流量 1 mL/min; 手动进样, 进样量 0.2 μL , 进样口温度 250 °C, 分流比 50:1; 色谱柱起始温度 50 °C, 保留 1 min, 以 20 °C/min 的升温速率升至 250 °C, 保留 3 min; 气质传输线温度为 250 °C。EI 电离, 电子能量 70 eV, 离子源温度 230 °C, 四极杆温度 150 °C, Scan 扫描模式, 扫描范围为 40~450 amu, 溶剂延迟 3 min。

采用 HP-5MS (30 m×0.25 mm×0.25 μm) 色谱柱时, 升温程序为: 起始温度 50 °C, 保留 1 min, 以 10 °C/min 的升温速率升至 280 °C, 保留 3 min, 其他条件同上。

1.2.2.3 NMR 测试

用氘代氯仿 (CDCl_3) 为溶剂, 对提纯后的产物进行了 NMR 测试。

1.3 保留指数测定和香气评价测定

1.3.1 保留指数测定

分别采用装有 HP-INNOWAX 和 HP-5MS 的 GC-MS 测定合成的 6 种 4-甲基-3-噻唑啉类化合物和 C6~C30 的正构烷烃, 测得 4-甲基-3-噻唑啉类化合物和正构烷烃的保留时间, 按照式 (1) 计算 6 种 4-甲基-3-噻唑啉类化合物的保留指数:

$$\text{RI} = 100 \times [n + (t_i - t_n) / (t_{n+1} - t_n)] \quad (1)$$

式中: RI 为保留指数; t_i 为待测组分的保留时间, min; t_n 为具有 n 个碳原子的正构烷烃的保留时间, min; t_{n+1} 为具有 $n+1$ 个碳原子的正构烷烃的保留时间, min; $t_n < t_i < t_{n+1}$ 。

1.3.2 香气评价

用丙二醇将合成的 6 种 4-甲基-3-噻唑啉类食用香料稀释为质量分数为 1% 的溶液。按照 GB/T 14454.2—2008 《香料香气评定法》, 由专业评香员采用湿法评价法进行评价。

2 结果与讨论

2.1 反应条件的考察

以化合物 III 的合成作为例, 考察反应条件对其产率的影响。

2.1.1 反应温度对产率的影响

将原料和溶剂的量保持不变, 即二噻烷 9.01 g (0.05 mol)、丙醛 0.13 mol、去离子水 20 mL 和质量分数为 25% 的氨水 9.52 g (0.14 mol), 考察反应温度对产率的影响, 其他反应条件同 1.2.1 节, 结果见图 1。

由图 1 可见, 当反应温度在 10 °C 时, 产率较低, 反应体系出现不溶的白色絮状物, 初步判断是

反应生成的中间体，随着反应的进行或者温度的升高，该白色絮状物会渐渐溶解，当温度保持在 50 °C 以内，目标产物的产率变化不明显。考虑到氨气极易挥发，反应温度不宜过高，因此，选择 20~25 °C 作为后续反应温度。

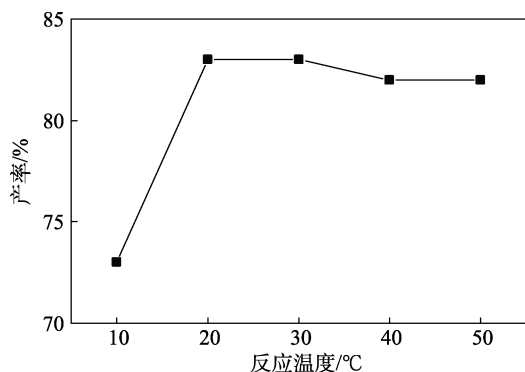


图 1 反应温度产率的影响
Fig. 1 Effect of reaction temperature on yield

2.1.2 反应时间对产率的影响

按照 2.1.1 节实验条件，在反应温度为 20~25 °C 下考察反应时间对目标产率的影响，结果见图 2。

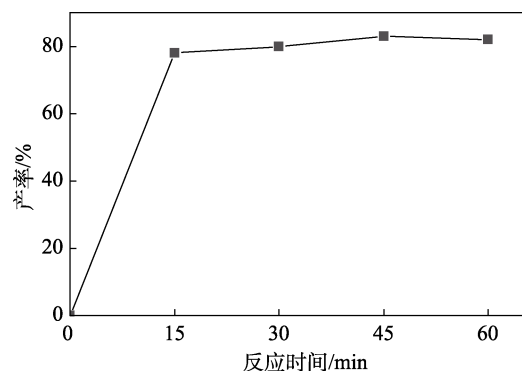


图 2 反应时间对化产率的影响
Fig. 2 Effect of reaction time on yield

由图 2 可知，反应 15 min 时，化合物Ⅲ的产率可达 78%，随着反应时间的增加，产率变化不明显，滴加完氨水进行后处理便可得到较高产率的目标产物，为使反应充分，后续反应时间为 60 min。

2.1.3 $n(\text{丙醛}) : n(\text{二噻烷})$ 对产率的影响

按照 1.2.1 节实验方法，固定其他反应条件，考察 $n(\text{丙醛}) : n(\text{二噻烷})$ 对产率的影响，结果见图 3。

由图 3 可知， $n(\text{丙醛}) : n(\text{二噻烷})$ 对产率的影响较大。随着 $n(\text{丙醛}) : n(\text{二噻烷})$ 的增加，产率呈先增大后减小的趋势。当 $n(\text{丙醛}) : n(\text{二噻烷})=2.6 : 1$ 时，产率达到最大值。因此，后续实验选择 $n(\text{丙醛}) : n(\text{二噻烷})=2.6 : 1$ 为最佳配比。

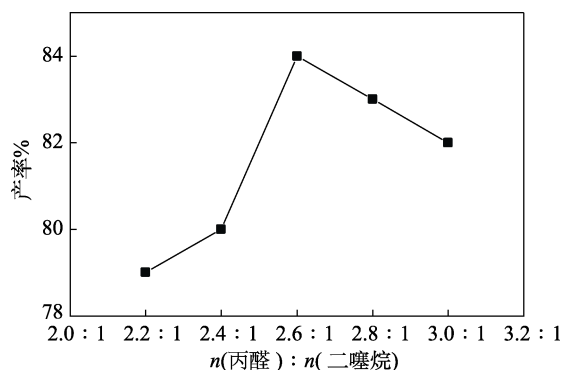


图 3 $n(\text{丙醛}) : n(\text{二噻烷})$ 对产率的影响
Fig. 3 Effect of $n(\text{propanal}) : n(\text{dithiane})$ on yield

2.1.4 $n(\text{氨水}) : n(\text{二噻烷})$ 对产率的影响

按照 2.1.1 节实验条件，考察 $n(\text{氨水}) : n(\text{二噻烷})$ 对产率的影响，结果见图 4。

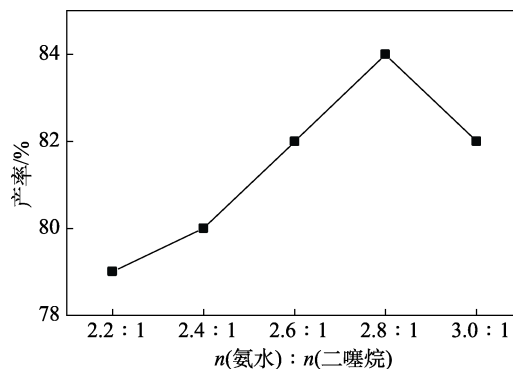
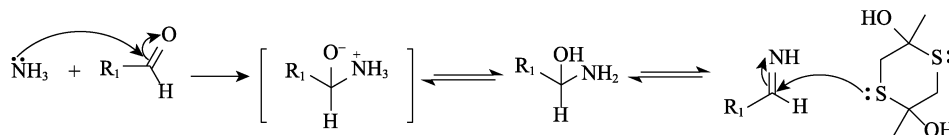
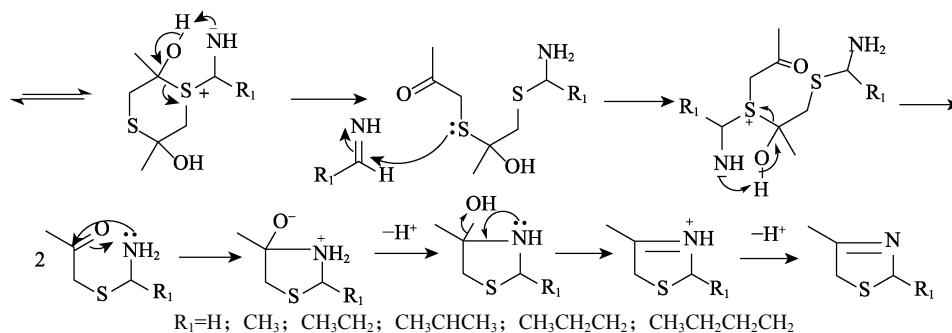


图 4 $n(\text{氨水}) : n(\text{二噻烷})$ 对产率的影响
Fig. 4 Effect of $n(\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}) : n(\text{dithiane})$ on yield

由图 4 可见，一定范围内增加氨水的用量，有利于提高产物的产率，当 $n(\text{氨水}) : n(\text{二噻烷})=2.8 : 1$ ，氨水用量达到 0.14 mol（相对于醛的物质的量，其过量时）产率达到最佳值。当氨水用量继续增大时，产率有所下降。原因可能是该反应的反应机理分成两步进行，第一步是丙醛和氨水以物质的量比 1 : 1 反应形成亚胺中间体；第二步是二噻烷与亚胺中间体反应形成噻唑啉环。反应机理如下：





因此, 为确保生成足够量的亚胺中间体, 须使丙醛充分转化, 即氨水的用量应大于等于丙醛的用量, 以便使丙醛完全转化成亚胺。然后足量的亚胺与二噻烷充分反应生成目标产物。

综上所述, 较佳的反应条件为二噻烷 9.01 g (0.05 mol)、丙醛 (0.13 mol)、去离子水 20 mL 和质量分数为 25% 的氨水 9.52 g (0.14 mol), 反应温度 20~25 °C, 反应时间 60 min。

2.2 4-甲基-3-噻唑啉类香料的合成

按照 2.1.4 节确立的较佳工艺反应条件, 合成了 6 种 4-甲基-3-噻唑啉类食用香料, 所用主要原料、溶剂、反应时间和产率如表 1 所示。

表 1 6 种 4-甲基-3-噻唑啉类食用香料的合成工艺及产率
Table 1 Synthesis process conditions and yields of six kinds 4-methyl-3-thiazoline flavor compounds

产物	底物 1	底物 2	产物结构	溶剂	时间/min	产率/%
I	二噻烷	甲醛		去离子水	60	52
II	二噻烷	乙醛		去离子水	60	55
				无水乙醇	30	66
III	二噻烷	丙醛		去离子水	60	84
IV	二噻烷	异丁醛		去离子水	60	91
V	二噻烷	丁醛		去离子水	60	63
				无水乙醇	30	84
VI	二噻烷	戊醛		去离子水	60	50
				无水乙醇	30	89

当底物 2 为甲醛和乙醛时, 产率只有中等, 可能与采用的是甲醛和乙醛的水溶液有关, 甲醛和乙醛很活泼, 自身容易发生聚合和氧化反应, 使得目标产物产率不高; 当采用去离子水作溶剂时, 底物 2 为丁醛和戊醛时, 目标产物产率也不高, 这可能与丁醛和戊醛在水中溶解度不高, 且底物 1 微溶于水, 整个反应在非均相体系中进行有关。采用无水乙醇作溶剂时, 反应时间短, 且目标物产率较高, 这可能与以下原因有关, 一方面反应是在均相体系中进行; 另一方面通过 GC-MS 分析发现, 采用无水乙醇作溶剂时底物 1 可以转化成巯基丙酮, 有利于反应进行。

2.3 小试放大实验分析

选取 2-异丙基-4-甲基-3-噻唑啉 (该香料为美国 FEMA 对外公布的一般认为安全的但在中国暂未列入食品安全国家标准 GB 2760—2014 的食品用香料) 进行放大实验。投料量按二噻烷 90.1 g (0.5 mol)、异丁醛 (1.3 mol) 和去离子水 200 mL, 滴加质量分数为 25% 的氨水 95.2 g (1.4 mol), 其他反应条件参照 I 的合成及后处理方法, 重复 3 次。3 次平均产率为 91%。3 次放大实验结果与小试实验结果接近。

2.4 6 种 4-甲基-3-噻唑啉类香料的谱图特征

6 种化合物都具有分子离子峰, 共有的碎片离子的 m/z 为 100, 为 4-甲基 3-噻唑啉离子碎片, 且在产物 III~VI 中具有最高的丰度 (在产物 I 和 II 中分子离子峰具有最高丰度)。从 ¹H NMR 的数据看, 与氮和硫同时相连碳上的氢原子的化学位移最大, 位于 5.1~5.6 处; 与硫原子和碳氮双键中碳原子相连的 CH₂ 上氢原子的化学位移为 3.7~4.0; 与碳氮双键中碳原子相连的 CH₃ 上氢原子的化学位移约为 2.1; 与氮和硫同时相连的碳上连接的烷基上的氢原子的化学位移均 < 2.0。从 ¹³C NMR 的数据看, C=N 双键碳的化学位移为 167~170; NCH₂S 中碳的化学位移在 67~91; NCCH₂S 中 CH₂ 碳的化学位移在 45~47; N=CCH₃ 中 CH₃ 碳的化学位移在 18~20; 与 N=CHS 中 CH 相连的烷基碳的化学位移, 随着烷基种类不同, 碳的化学位移变化范围较宽。

2.5 6 种 4-甲基-3-噻唑啉类香料的香气评价分析

对合成的 6 种 4-甲基-3-噻唑啉类香料的香气进行了评价, 香气评价结果如表 2 所示。

表 2 6 种 4-甲基-3-噻唑啉类香料的香气特征
Table 2 Aroma characteristics of six kinds of 4-methyl-3-thiazoline flavor compounds

化合物	香气
4-甲基-3-噻唑啉	肉香、烤香、坚果香、焦香、咸香
2,4-二甲基-3-噻唑啉	烤香、坚果香、焦香、肉汤香
2-乙基-4-甲基-3-噻唑啉	坚果香、烤香、焦香
2-异丙基-4-甲基-3-噻唑啉	焦香、烤香、烟熏、咖啡香、油脂气息
2-丙基-4-甲基-3-噻唑啉	焦香、咖啡、青椒香、甜洋葱
2-丁基-4-甲基-3-噻唑啉	甜青椒、焦香、甜香、烤香、坚果香、洋葱

由表 2 可以发现, 6 种 4-甲基-3-噻唑啉类香料的大都具有烤香、坚果香、焦香。感官评估过程中发现, 随着 2 位碳链的增长 (即相对分子量的增加), 香气强度逐渐减弱, 香气特征的差别也越来越小。4-甲基-3-噻唑啉类香料可以应用于燕麦片、橙子味汽水、牛肉汁、果味酸奶、香草奶昔、巧克力牛奶、奶油布丁等食品中, 对食品风味的香气轮廓具有较高的贡献。从表 2 还可知, 合成的 6 种 4-甲基-3-噻唑啉类香料中, 4-甲基-3-噻唑啉和 2-异丙基-4-甲基-3-噻唑啉的香气较丰富, 目前, FEMA 建议 4-甲基-3-噻唑啉在肉制品、汤和烘烤食品中的用量为 0.02~0.20 mg/kg, 在早餐麦片、硬糖中的用量为 0.01~0.10 mg/kg, 口香糖中的用量为 0.1~1.0 mg/kg^[4]; 建议 2-异丙基-4-甲基-3-噻唑啉在烘烤食品、奶制品、饮料、甜酱、糖块中的用量是 0.25~0.50 mg/kg^[5]。

2.6 6 种 4-甲基-3-噻唑啉类食用香料的保留指数分析

对合成的 6 种 4-甲基-3-噻唑啉类化合物在常用的两种不同极性色谱柱上的保留指数进行了测定, 结果如表 3 所示。

表 3 4-甲基-3-噻唑啉类香料的保留指数

Table 3 Retention index of 4-methyl-3-thiazoline flavor compounds

名称	RI/RI*	
	极性柱 (HP-INNOWAX)	非极性柱 (HP-5MS)
4-甲基-3-噻唑啉	1447/1442 ^[10]	938/936 ^[8]
2,4-二甲基-3-噻唑啉	1398/—	956/—
2-乙基-4-甲基-3-噻唑啉	1482/1468 ^[10]	1069/—
2-异丙基-4-甲基-3-噻唑啉	1510/—	1107/—
2-丙基-4-甲基-3-噻唑啉	1581/—	1150/—
2-丁基-4-甲基-3-噻唑啉	1686/—	1253/—

注: RI 为测定的保留指数; RI* 为文献报道的保留指数; “—”代表保留指数未见报道。

由表 3 可知, 合成的 4-甲基-3-噻唑啉类化合物在极性柱上的保留指数范围在 1398~1686 之间, 在非极性柱上的保留指数范围在 938~1253 之间。在极性色谱柱上 4-甲基-3-噻唑啉 (I) 的保留指数大于 2,4-二甲基-3-噻唑啉 (II) 的保留指数, 这是因为, I 的极性大于 II 的极性, I 与色谱柱的固定相的作用更强, 其保留指数更大。IV 和 V 为同分异构体, 在两种色谱柱上 IV 的保留指数都小于 V 的保留指数, 这可能是因为 IV 上连接的是异丙基, V 上连接的是丙基, 异丙基的空间位阻大, 与固定相的作用较弱, 使其保留指数较小。

3 结论

(1) 本文报道了一种原料易得、易于实现工业化生产的合成 4-甲基-3-噻唑啉类化合物的合成方法, 在此基础上合成了 6 种 4-甲基-3-噻唑啉类香料, 产率为 50%~91%, 目标化合物结构经质谱、¹HNMR 和 ¹³CNMR 进行了表征。

(2) 6 种 4-甲基-3-噻唑啉类香料具有烤香、坚果香和焦香等香气特征, 其中, 4-甲基-3-噻唑啉和 2-异丙基-4-甲基-3-噻唑啉的香气较丰富。4-甲基-3-噻唑啉类化合物在 HP-INNOWAX 极性色谱柱上的保留指数范围是 1398~1686, 在 HP-5MS 非极性色谱柱上的保留指数范围是 938~1253, 这些数据可用于它们的鉴定。

参考文献:

- [1] YOUNES M, AQUILINA G, CASTLE L, *et al.* Flavouring group evaluation 21 revision 6: Thiazoles, thiophenes, thiazoline and thienyl derivatives from chemical groups 29 and 30[J]. EFSA Journal, 2023, 21(2): e07777.
- [2] ZUMBRÄGEL N, WAGNER K, WEIBING N, *et al.* Biocatalytic reduction of 2-monosubstituted 3-thiazolines using imine reductases [J]. Journal of Heterocyclic Chemistry, 2019, 56(3): 788-794.
- [3] OSER B L, FORD R A. Gras substances 12[J]. Food Technology, 1979, 33(7): 65-73.
- [4] SMITH R L, WADDELI W J, COHEN S M, *et al.* Gras flavoring substances 24[J]. Food Technology, 2009, 63(6): 46-105.
- [5] SMITH R L, WADDELI W J, COHEN S M, *et al.* Gras flavoring substances 25[J]. Food Technology, 2011, 65(7): 44-75.
- [6] MARNETT L J, COHEN S M, FUKUSHIMA S, *et al.* Gras flavoring substances 26[J]. Food Technology, 2013, 67(8): 38-56.
- [7] China National Health and Family Planning Commission. Chinese standards for food additives: GB 2760—2014[S]. Beijing: China Standard Press (中国标准出版社), 2014: 135-183.
- [8] SCHIEBERLE P. Odor-active compounds in moderately roasted sesame[J]. Food Chemistry, 1996, 55(2): 145-152.
- [9] AGYEMANG D, BARDSLEY K, BROWN S, *et al.* Identification of 2-ethyl-4-methyl-3-thiazoline and 2-isopropyl-4-methyl-3-thiazoline for the first time in nature by the comprehensive analysis of sesame seed oil[J]. Journal of Food Science, 2011, 76(3): C385-C391.
- [10] TAKAHASHI M, SHIBAMOTO T. Chemical compositions and antioxidant/anti-inflammatory activities of steam distillate from freeze-dried onion (*Allium cepa* L.) sprout[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2008, 56(22): 10462-10467.
- [11] YEO H, BALAGIANNIS D P, KOEK J H, *et al.* Comparison of odorants in beef and chicken broth-focus on thiazoles and thiazolines[J]. Molecules, 2022, 27(19): 6712.
- [12] ELMORE J S, MOTTRAM D S, ENSER M, *et al.* Novel thiazoles and 3-thiazolines in cooked beef aroma[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1997, 45(9): 3603-3607.
- [13] GRIBOURA N, GATZONAS K, NEOCHORITIS C G. Still relevant today: The Asinger multicomponent reaction[J]. ChemMedChem, 2021, 16(13): 1997-2020.
- [14] ASINGER F, THIEL M, HAUTHAL H G. 3-Thiazolines: GB871084 [P]. 1961-06-21.
- [15] LIU Y P (刘玉平), HE X (何昕), XIAO Y (肖阳), *et al.* Preparation of 2-substituted-4-methyl-3-thiazoline: CN104177307A[P]. 2014-12-03.