

学校编码: 10384

分类号\_\_\_\_\_密级\_\_\_\_\_

学 号: 20620141151443

UDC\_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

Advantame的合成

The Synthesis of Advantame

刘怡雪

指导教师姓名: 黎四芳 教授

企业导师姓名: 谢新春 高级工程师

专业名称: 化 学 工 程

论文提交日期: 2017 年 月

论文答辩时间: 2017 年 月

学位授予日期: 年 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2017 年 月

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下，独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果，均在文中以适当方式明确标明，并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范（试行）》。

另外，该学位论文为（）课题（组）的研究成果，获得（）课题（组）经费或实验室的资助，在（）实验室完成。（请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称，未有此项声明内容的，可以不作特别声明。）

本人声明该学位论文不存在剽窃、抄袭等学术不端行为，并愿意承担因学术不端行为所带来的一切后果和法律责任。

声明人（签名）：

指导教师（签名）：

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，  
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

## 摘要

Advantame 是一种新型的高效二肽甜味剂，它的甜度是蔗糖的 20,000 倍，并且具有甜味纯正、不含热量、性质稳定等优点。Advantame 现已通过美国食品药品监督管理局（FDA）食品安全认证，是甜味剂研究的又一重要成果。目前，Advantame 的合成过程一般分为两步，先采用异香兰素和乙醛通过羟醛缩合反应生成中间体 3-羟基-4-甲氧基肉桂醛，再将中间体与阿斯巴甜通过还原胺化反应生成 Advantame。由于异香兰素和乙醛的羟醛缩合反应需要在低温下进行，而且耗时长、收率低，因此 Advantame 的合成过程亟待优化。

本论文以异香兰素为起始原料，经羟醛缩合反应合成了中间体 3-羟基-4-甲氧基肉桂醛，合成所得的中间体再经还原胺化反应成功合成了 Advantame，并加以提纯和检测。对于中间体 3-羟基-4-甲氧基肉桂醛的研究，首先探究了氢氧化钠浓度、反应温度、反应时间、乙醛水溶液浓度等条件对异香兰素和乙醛的羟醛缩合反应的影响，在异香兰素与乙醛的摩尔比为 1:2.2，温度为  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，反应时间为 45 h，氢氧化钠浓度为  $0.16\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，乙醛水溶液浓度为 28% 的条件下，最高收率为 56.7%。其次，研究了原料对中间体合成 3-羟基-4-甲氧基肉桂醛的影响：用能生成乙醛烯醇化物的乙酸乙烯酯代替乙醛参加反应，以氢氧化钠为催化剂，确定了最佳工艺条件，即异香兰素与乙酸乙烯酯的摩尔比为 1:2，温度为  $11\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，反应时间为 12 h，氢氧化钠浓度为  $0.18\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，最高收率为 79.5%；最后，采用相转移催化剂辅助催化异香兰素和乙醛的羟醛缩合反应：以氢氧化钠为催化剂，选择十六烷基三甲基溴化铵（CTAB）为相转移助催化剂，探究反应条件对 3-羟基-4-甲氧基肉桂醛收率的影响，在异香兰素与乙醛的摩尔比为 1:2.2，反应温度为  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，反应时间为 19 h，氢氧化钠浓度为  $0.115\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，乙醛水溶液浓度为 20%，CTAB 用量为 0.1 g 的条件下，最高收率为 64.9%。

实验结果表明，以乙酸乙烯酯为原料合成 3-羟基-4-甲氧基肉桂醛的反应，条件温和、能耗小、耗时短且收率高；而十六烷基三甲基溴化铵可以有效地催化异香兰素和乙醛的反应，在保证收率的情况下缩短了反应时间，降低了能耗。上

述两种方法均对 3-羟基-4-甲氧基肉桂醛的合成有积极的优化作用,为 Advantame 合成的工业化提供了一定的理论基础。

关键词: 3-羟基-4-甲氧基肉桂醛、乙酸乙烯酯、CTAB、Advantame

厦门大学博硕士论文摘要库

## Abstract

Advantame is a novel high-intensity sweetener and its sweetness is 20,000 times sweeter than sugar's. Advantame has no calories and an outstanding flavor profile. Nowadays, Advantame has got approved of the FDA and it's the latest achievement of sweeteners research. The synthetic process of Advantame can be concluded into two reactions including the aldol condensation reaction to synthesize 3-hydroxy-4-methoxycinnamaldehyde and the reduction amination of 3-hydroxy-4-methoxycinnamaldehyde. The two-steps synthetic process of Advantame could be inefficient and costly in consideration of the disadvantage of the aldol condensation reaction such as long time, high energy consumption and low yield which could be improved.

In this paper, Advantame is synthesized through the aldol condensation of isovanillin and the reductive amination of the 3-hydroxy-4-methoxycinnamaldehyde and identified using IR, NMR. Firstly, the reaction of isovanillin and acetate catalyzed by NaOH is studied to evaluate the influence of the reaction conditions on the yield and obtain the optimum condition. The highest yield of 3-hydroxy-4-methoxycinnamaldehyde is 56.7% when the mole ratio of isovanillin and acetate is 1:2.2, the temperature is  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , the reaction time is 45 h, NaOH concentration is  $0.16\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , the concentration of acetate solution is 28%. Secondly, substitute acetate with vinyl acetate as the reactant and the influence of the reaction conditions is studied as well. The optimum condition is listed below: the mole ratio of isovanillin and vinyl acetate is 1:2, the temperature is  $11\text{ }^{\circ}\text{C}$ , the reaction time is 12 h, the NaOH concentration is  $0.18\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ . And the highest yield is 79.5%. Finally, phase transfer catalyst is selected to catalyze the aldol condensation of isovanillin and acetate combined with NaOH. The highest yield achieves 64.9% catalyzed by hexadecyl trimethyl ammonium bromide (CTAB) as phase transfer catalyst. And the optimum conditions is listed below: the mole ratio of isovanillin and acetate is 1:2.2, the temperature is  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ , the reaction time

is 19 h, the NaOH concentration is  $0.115 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , the concentration of acetate solution is 20%, the dosage of CTAB is 0.1 g

Compared with the reaction of isovanillin and acetate, the aldol condensation reaction of vinyl acetate and the aldol condensation reaction of acetate catalyzed by CTAB requires shorter time and more acceptable temperature with a higher yield. Both the two methods have a positive effect on the yield and can provide the industrialization of Advantame theoretical guidance.

Keywords: 3-hydroxy-4-methoxycinnamaldehyde, vinyl acetate, CTAB, Advantame

## 目 录

摘 要.....	I
Abstract.....	I
<b>第一章 绪论 .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 甜味剂.....</b>	<b>1</b>
1.1.1 甜味剂的发展 .....	1
1.1.2 二肽甜味剂 .....	2
<b>1.2 Advantame 的概述.....</b>	<b>4</b>
1.2.1 Advantame 的发现和性质.....	4
1.2.2 Advantame 的特点.....	6
1.2.3 Advantame 的应用安全.....	8
1.2.4 Advantame 的合成.....	9
<b>1.3 中间体 3-羟基-4-甲氧基肉桂醛的合成.....</b>	<b>17</b>
1.3.1 羟醛缩合反应 .....	17
1.3.2 乙酸乙烯酯代替乙醛的反应 .....	22
1.3.3 相转移催化剂 .....	23
<b>1.4 本论文的研究内容和意义.....</b>	<b>24</b>
1.4.1 本论文的研究内容 .....	24
1.4.2 本论文的研究意义 .....	24
<b>第二章 3-羟基-4-甲氧基肉桂醛的合成研究.....</b>	<b>25</b>
<b>2.1 前言.....</b>	<b>25</b>
<b>2.2 实验试剂及设备.....</b>	<b>27</b>
<b>2.3 实验方法.....</b>	<b>28</b>
2.3.1 乙醛反应合成 3-羟基-4-甲氧基肉桂醛 .....	28
2.3.2 乙酸乙烯酯反应合成 3-羟基-4-甲氧基肉桂醛 .....	29



2.3.3 产品提纯 .....	29
2.3.4 定量分析方法 .....	30
<b>2.5 结果与讨论.....</b>	<b>30</b>
2.5.1 产物的分析与检测 .....	30
2.5.2 产物的分离和提纯 .....	35
2.5.3 乙醛反应制备 3-羟基-4-甲氧基肉桂醛 .....	36
2.5.4 乙酸乙烯酯反应制备 3-羟基-4-甲氧基肉桂醛 .....	41
<b>2.6 本章小结.....</b>	<b>45</b>
<b>第三章 相转移催化合成 3-羟基-4-甲氧基肉桂醛.....</b>	<b>47</b>
3.1 前言 .....	47
3.2 实验试剂及设备 .....	48
3.3 实验方法 .....	49
3.4 结果与讨论.....	49
3.4.1 氢氧化钠浓度对反应的影响 .....	50
3.4.2 温度对反应的影响 .....	51
3.4.3 反应时间对反应的影响 .....	52
3.4.4 乙醛水溶液浓度对反应的影响 .....	53
3.4.5 CTAB 用量对反应的影响 .....	54
3.4.6 正交试验 .....	54
<b>3.5 本章小结.....</b>	<b>57</b>
<b>第四章 Advantame 的合成.....</b>	<b>58</b>
4.1 前言 .....	58
4.2 实验试剂及设备 .....	59
4.3 实验方法 .....	60
4.3.1 Advantame 的合成.....	60
4.3.2 定量分析方法 .....	62
<b>4.4 结果与讨论.....</b>	<b>63</b>
4.4.1 定量分析 .....	63

4.4.2 定性分析 .....	63
4.5 本章小结 .....	66
<b>第五章 结论与展望 .....</b>	<b>68</b>
5.1 结论 .....	68
5.2 展望 .....	69
参考文献 .....	70
附 录 .....	78
攻读硕士学位期间的学术成果 .....	82
致 谢 .....	83

## Contents

<b>Abstract.....</b>	<b>I</b>
<b>Chapter 1 Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Sweeteners.....</b>	<b>1</b>
1.1.1 The Developmentment of Sweeteners .....	1
1.1.2 Dipeptide Sweeteners .....	2
<b>1.2 Advantame .....</b>	<b>4</b>
1.2.1 The Discovery of Advantame.....	4
1.2.2 The Characteristic of Advantame .....	6
1.2.3 The Safety And Application of Advantame .....	8
1.2.4 The Synthesis of Advantame.....	9
<b>1.3 The Synthesis of 3-Hydroxy-4-Methoxycinnamaldehyde.....</b>	<b>17</b>
1.3.1 Cross Aldol Condensation Reaction.....	17
1.3.2 The Reaction of Vinyl Acetate And Isovanillin .....	22
1.3.3 Phase Transfer Catalyst .....	23
<b>1.4 The Content And Significance of The Paper .....</b>	<b>24</b>
1.4.1 The Content of The Paper.....	24
1.4.2 The Significance of The Paper .....	24
<b>Chapter 2 Synthesis of 3-Hydroxy-4-Methoxycinnamaldehyde .....</b>	<b>25</b>
<b>2.1 Preface .....</b>	<b>25</b>
<b>2.2 Experiment Reagents And Apparatus.....</b>	<b>27</b>
<b>2.3 Experiment Method .....</b>	<b>28</b>
2.3.1 The Reaction of Acetaldehyde And Isovanillin .....	28
2.3.2 The Reaction of Vinyl Acetate And Isovanillin .....	29
2.3.3 The Purification of Production .....	29
2.3.4 The Method of Qualitative Analysis .....	30
<b>2.5 Results And Discussion .....</b>	<b>30</b>

2.5.1 The Analysis And Detection of Product.....	30
2.5.2 The Separation And Purification of Production .....	35
2.5.3 The Reaction of Acetaldehyde And Isovanillin .....	36
2.5.4 The Reaction of Vinyl Acetate And Isovanillin .....	41
<b>2.6 Summary .....</b>	<b>45</b>
<b>Chapter 3 Synthesis of 3-Hydroxy-4-Methoxycinnamaldehyde By Phase Transfer Catalyst .....</b>	<b>47</b>
<b>3.1 Preface .....</b>	<b>47</b>
<b>3.2 Experiment Reagents And Apparatus.....</b>	<b>48</b>
<b>3.3 Experiment Method .....</b>	<b>49</b>
<b>3.4 Results And Discussion .....</b>	<b>49</b>
3.4.1 Effect of NaOH Concentration on The Reaction.....	50
3.4.2 Effect of Temperature on The Reaction .....	51
3.4.3 Effect of Time On The Reaction .....	52
3.4.4 Effect of Acetaldehyde Concentration on The Reaction .....	53
3.4.5 Effect of CTAB Dosage On The Reaction .....	54
3.4.6 Orthogonal Test .....	54
<b>3.5 Summary .....</b>	<b>57</b>
<b>Chapter 4 Synthesis of Advantame .....</b>	<b>58</b>
<b>4.1 Preface .....</b>	<b>58</b>
<b>4.2 Experiment Reagents And Apparatus.....</b>	<b>59</b>
<b>4.3 Experiment Method .....</b>	<b>60</b>
4.3.1 Synthesis of Advantame .....	60
4.3.2 The Method of Qualitative Analysis .....	62
<b>4.4 Results And Discussion .....</b>	<b>63</b>
4.4.1 Qualitative Analysis .....	63
4.4.2 Quantitative Analysis .....	63
<b>4.5 Summary .....</b>	<b>66</b>

**Chapter 5 Conclusion And Outlook.....68**  
.....68

**5.1 Conclusion.....68**

**5.2 Outlook.....69**

**References.....70**

**Appendix.....78**

**Publication.....82**

**Acknowledgement.....83**

厦门大学博硕士学位论文摘要

## 第一章 绪论

### 1.1 甜味剂

作为基本味之一的甜味，横贯了人类历史<sup>[1]</sup>。能为食品提供甜味的糖类，被纳入许多食物。人们在追求甜味的同时，却为其高热量困扰不已。蔗糖的使用已经沿袭几个世纪<sup>[2]</sup>，但在食品工业中起着重要作用的蔗糖，除了热量大，还易引发龋齿、肥胖、高血糖等诸多疾病，已无法满足人们多元化的需求。甜味剂的出现，满足了人们对食品低能量的需求，更达到了各种特殊人群的营养要求，为食品工业注入了新的活力<sup>[3, 4]</sup>。

简单地，甜味剂可分为天然甜味剂和合成甜味剂<sup>[2, 5]</sup>。而低热量甜味剂特指热量值较低的甜味剂。低热量甜味剂（low-calorie sweetener）主要分为两类，即填充性甜味剂（bulk sweeteners）和高效甜味剂（intense sweeteners）。其中，高效甜味剂甜度高，用量小，且热量值基本为零，无疑能满足人们的需求，极具发展潜力<sup>[5-7]</sup>。

#### 1.1.1 甜味剂的发展

糖精是第一个低热量甜味剂，由 Dr. Constantine Fahlberg<sup>[8]</sup>于 1879 年意外发现。第二代低热量甜味剂则是甜蜜素、安赛蜜和阿斯巴甜。在二十世纪用于评价人类食品安全的综合检测方案中，上述三种甜味剂都通过了检测。此后，涌现了更多方法，可用于检测其他有着相似甜度或更高甜度的甜味剂。通过这些经验，加之先进的理论和技术，科学家们继续研究找寻，最终研发了新的甜味分子。例如，以蔗糖为原料，经氯化作用而制得的三氯蔗糖；修正阿斯巴甜的二肽结构所得到的阿力甜、纽甜和 Advantame，同时，二肽甜味剂还成为了这一领域的研究焦点<sup>[8-11]</sup>。目前，应用较广的高效甜味剂主要包括安赛蜜、阿斯巴甜、甜菊糖苷、三氯蔗糖、纽甜等。如图 1-1 所示，即为几种常见的甜味剂。

甜味剂分子研究的简单历史，尤其是门冬酰胺分子的研究历史，可以总结如下。在二十世纪六十年代末，几乎在阿斯巴甜被意外发现的同一时间，Shallenger 等<sup>[12, 13]</sup>提出的“AH-B”甜味化学理论建立。在二十世纪七八十年代，其他二肽甜

味剂出现，比如在反复试验中发现的阿力甜。在二十世纪七十年代末，Dr. Ariyoshi<sup>[14]</sup>提出了一种关于阿斯巴甜衍生物作为甜味剂的结构模型的新方法；自此，有了甘肽和甜味受体互动模型这一假说。在二十世纪九十年代，计算化学开始用于甜味分子和甜味分子模型的分析 and 构造。本世纪中，甜味接收器已经能被辨别出来。

基于上述发展所得的二肽甜味剂，不仅甜度高、热量低、风味优良，而且稳定性较好、无致龋性，还可用作增鲜剂，因而备受人们青睐。阿斯巴甜、纽甜和 Advantame 均为二肽甜味剂。

### 1.1.2 二肽甜味剂

自从 1965 年偶然发现了具有甜味的阿斯巴甜之后，有关二肽甜味剂的研究日益增多。人们研究了大量以阿斯巴甜为原型或与之相关的二肽结构，旨在获得一种更为出色的高效甜味剂，于是就有了纽甜的面市。纽甜在甜度和稳定性方面表现更出色，应用范围更广，目前已被包括中国在内的许多国家批准使用<sup>[15]</sup>。Advantame 则是一种最新型的高效二肽甜味剂。

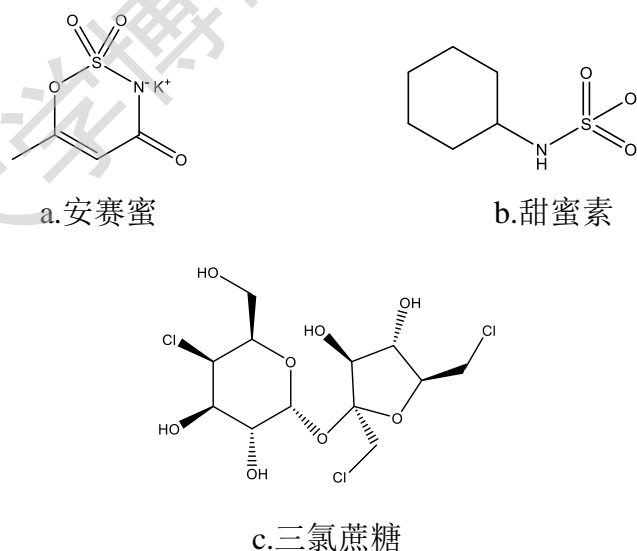


图 1-1 几种常见的甜味剂

Fig.1-1 Several common sweeteners

### 1.1.2.1 阿斯巴甜

阿斯巴甜，英文名为 Aspartame，CAS 号为 22839-47-0，分子式为  $C_{14}H_{18}N_2O_5$ <sup>[14]</sup>。阿斯巴甜为白色晶体，结构式如图 1-2 所示。每升水大约能溶解 10 g 阿斯巴甜<sup>[2, 4, 14, 16-20]</sup>。

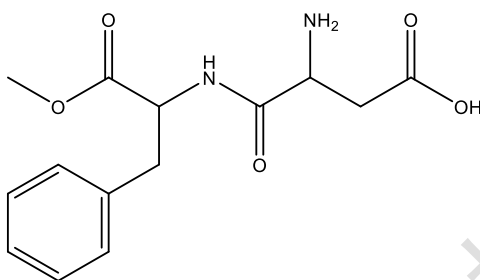


图 1-2 阿斯巴甜的结构式

Fig.1-2 The structure of aspartame

阿斯巴甜甜味纯净，有轻微甜味绵延现象，其甜度是蔗糖的 180-200 倍，所含热量值与蔗糖相同，均为  $4 \text{ cal}\cdot\text{g}^{-1}$ ；但由于其在相同甜度下用量较少，阿斯巴甜并不是热量的重要来源，因此通常将其归类于无营养甜味剂<sup>[2, 4]</sup>。

在室温环境中，固体形式的阿斯巴甜具有出色的稳定性（大于 5 年）。湿度低于 8% 的食品体系里，阿斯巴甜的稳定性更佳。但阿斯巴甜在水中的稳定性较差，pH、温度和时间对其稳定性影响较大<sup>[14]</sup>。

1965 年，Schlatter<sup>[14]</sup>发现了阿斯巴甜。在一系列严格测试后，阿斯巴甜于 1981 年以品牌“Nutra Sweet”上市，自此备受推崇。

阿斯巴甜的合成方法有酶合成法、化学合成法和基因工程法<sup>[14, 21]</sup>。

目前，阿斯巴甜被大量用于食品和医药行业，即甜品、药片、干糖浆、乳制品等中。但阿斯巴甜一般不用于包括烘焙食品在内的需长期热处理的产品或在中性环境中需长时间保存的产品。在这些产品中，阿斯巴甜稳定性不足，除非采取封装等保护措施<sup>[14]</sup>。

### 1.1.2.2 纽甜

虽然在上世纪八九十年代，阿斯巴甜已在商业中获得巨大成功，但是世界各



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库