环境响应控制潜香分子制备及其释放研究进展

刘明¹, 韩建伟¹, 郭志前¹, 肖作兵^{2*}, 朱为宏^{1*}

1. 华东理工大学化学与分子工程学院, 精细化工研究所, 上海 200237

2. 上海香料研究所, 上海 200233

*通讯作者, E-mail: whzhu@ecust.edu.cn

收稿日期: 2018-09-15; 接受日期: 2018-10-16; 网络版发表日期: 2019-01-17

国家重点基础研究发展计划(编号: 2016YFA0200302)资助项目

摘要 潜香体是通过化学键合手段, 将香料分子与特定基团链接而形成的香料控释体系, 在特定条件下控制化学键断裂而释放香料. 潜香体避免因香料本身的高挥发性而引起的留香时间短等问题, 从而满足众多加香产品持久留香的要求; 该需求反过来又极大促进了潜香体的研究. 大多数加香产品是日常生活中的必需品, 故基于环境控制潜香体的香料释放备受关注. 本文着重介绍了在温和环境条件下潜香分子制备与释放性能的研究进展, 特别是对不同pH响应及光响应的潜香体进行了详细的综述. 另外也简单介绍了不常见的氧气响应型潜香体, 并对潜香体进一步的设计与研究进行了展望.

关键词 环境响应, 潜香体, 香料, 控释

1 引言

香料分子是一类令人感受到愉悦的分子, 被广泛应用于食品、纺织、皮革、造纸、化妆品与洗涤剂等生活必需品中^[1,2]. 但香料分子往往是具有低分子量和高挥发性的物质, 直接进行香料加香, 会造成短时间内香味太浓而引起刺激的气味, 而且随后香味很快流失, 难以达到持久留香的效果. 因此, 如何维持温和并且持续的香味、延长目标加香产品的留香时间, 是香料香精领域的研究热点, 也是非常具有挑战性的难点之一.

传统的延长香料留香时间的方法是物理封装, 采用聚脲等聚合物形成可包裹香料分子的微胶囊^[3,4], 然后浸泡或者喷洒于丝绸、纸张以及皮革等表面进行加香. 这种微胶囊一定程度上提高了留香的时间, 但仍存

在着微胶囊易脱落、香气品质差和留香时间较短等问题. 近二十年来, 受药物缓释和传递研究的启发, 很多研究者报道了利用特征化学键的环境响应性断裂来释放香料分子, 进一步地形成了“潜香体”(profragrance)的概念^[5].

潜香体的设计来源于药物传递中的“前药”, 但其在释放分子的性质、控制条件以及应用对象上都有很大的区别. 一般来说, 潜香体需通过特征化学键将具有高挥发性的香料分子连接到基质上, 形成无挥发性或者低挥发性的潜香体. 潜香体在温和的环境条件下(如水汽、光照、氧气及温度等)发生化学键断裂释放出香料分子(图1), 达到控制释放香料的效果^[6]. 实际应用中, 需要考虑到潜香体在不同产品中的负载问题, 这对潜香体的基质提出了要求: 潜香体能在目标产品中具有

引用格式: Liu M, Han J, Guo Z, Xiao Z, Zhu WH. Advances in preparation and controlled release of profragrances under ambient conditions. *Sci Sin Chim*, 2019, 49: 581–590, doi: 10.1360/N032018-00209

图1 环境控制潜香体香料释放原理图^[5,6] (网络版彩图)

Figure 1 Concept for the controlled release of volatile fragrances from non-volatile profragrances under ambient conditions ^[5,6] (color online).

良好的分散性和留香的持久性。针对不同环境控制的香料释放, 目前常见的策略是基于不同pH条件下的水解^[7~9]、光照等条件下的化学键断裂来设计潜香体^[10~12]。另外, 基于空气中氧气响应的潜香体也有一定的研究和报道^[13]。本文着重介绍了在温和环境条件下潜香分子制备与释放性能的研究进展, 特别是对不同pH响应及光响应的潜香体进行了详细的综述。另外也简单介绍了不常见的氧气响应型潜香体, 并对潜香体进一步的设计与研究进行了展望。

2 水解型潜香体

香料香精广泛应用于以水为媒介的各类产品中, 即使负载于目标产品的表面, 也能够接触到空气中的水分。因此基于水解反应来设计潜香体也成为一种被普遍采用的潜香体设计策略。可逆性水解反应是一种很好的选择, 基于迈克尔加成、缩醛、缩醛胺以及希夫碱等可以设计出简单实用的潜香体, 很多都已应用于实际生活中, 并实现了商品化。越来越多的实际需求使得水解型潜香体引起了广泛关注。

2.1 通过迈克尔加成反应制备的潜香体

利用 α,β -不饱和醛酮的迈克尔加成反应制备相应的潜香体(图2), 其在水溶液中缓慢释放出其对应的不饱和醛酮类香料, 从而使香气可以保持更长的时间^[7]。早在2005年, Fehr等^[8]就报道了利用长链硫醇与不饱和醛酮的迈克尔加成反应, 可以制备相应的潜香体,

图2 迈克尔加成型烯酮类潜香体香料释放原理及对应的潜香体化合物的结构^[7~9,14,15]

Figure 2 General concept for the controlled release of conjugated enones by retro-1,4-addition, and chemical structures of several corresponding profragrances ^[7~9,14,15].

该反应在少量有机碱(DBU)的作用下, 能够快速地生成潜香体1。化合物1具有较好的控释性能, 而且干燥储存时很稳定, 其在释放效率和稳定性方面取得很好的平衡, 如今已经实现商业化。上述潜香体虽然具备很好的香料控释性能, 但在水溶液中仍然存在着稳定性差、表面沉积不均和潜香体不稳定等问题。

两亲性聚合物在水溶液中自成胶束, 可以实现更好的分散, 并为香料分子挥发提供一定的物理屏障, 延长留香时间。为此, Herrmann等^[9]利用两亲性共聚物制备了潜香体化合物2和3。首先, 通过调节疏水部分和亲水部分的摩尔比合成了一系列化合物2a~2d, 四者在酸性溶液下都十分稳定, 而在中性或弱碱性情况下有香料分子释放, 3天后的释放比例约在20%~30%, 其释放效率无明显差异; 而更加疏水的化合物3在酸性条件下也十分稳定, 但其在碱性下的香料释放速率较化合物2明显降低, 3天后的释放比例约为10%。可见, 共聚物骨架本身对香料释放速率的影响明显大于共聚物中疏水部分和亲水部分的摩尔比例变化的影响。其次分别对游离香料、共聚物单体及共聚物潜香体进行了释放对比, 验证了两亲性共聚物可以在酸性条件下稳

定保存;在碱性水溶液中,其疏水部分也可以进一步降低香料的挥发性,使香料分子可以缓慢释放,进一步起到香料控释作用。

两亲性共聚物在一定程度上改善了潜香体在水溶液中的溶解性,同时兼顾了在实际应用中潜香体在不同表面的沉积,但其释放速率很大程度取决于共聚物本身的结构,不能满足不同产品对潜香体控释速率的要求。因此,在化合物**2**的基础上,Herrmann等^[14]进一步利用在聚马来酸酐上修饰聚(环氧乙烷(EO)-环氧丙烯(PO))侧链制备得到了聚合物潜香体**4**,通过动态顶空测试,在低EO/PO比例情况下,潜香体**4a**或**4b**的释放速率与不含聚(环氧乙烷-环氧丙烯)侧链的潜香体无明显差异,而只有在高EO/PO比例时,潜香体**4c**的香料释放速率才明显得到提高。更为有趣的是,只含有聚环氧乙烷(PEO)侧链的潜香体并不能影响潜香体的释放速率^[15],这与化合物**2**中的亲水性的丙烯酸比例的变化对潜香体的速率影响的结果一致。

2.2 缩醛或缩醛胺类潜香体

半缩醛及缩醛类化合物是另一大类具有反应可逆性的化合物,其制备简单,并且在一定条件下能有效释放醇类或醛类的香料分子,在潜香体设计与制备方面应用广泛^[16-20]。一般醇类分子与醛酮类分子的缩醛反应生成较稳定的缩醛类产物,而很少停留在半缩醛阶段。但利用金属离子与半缩醛中的羟基形成配位键则可以稳定半缩醛,如利用锌离子较强的配位能力可得到潜香体化合物**5**,将其加入阳离子表面活性剂中形成乳液。将棉布置于该水溶液中进行加香,在棉布上实现缓慢释放醇类香料。这一稳定的半缩醛类控释体系可以很好地应用于水媒介中,并能快速地进行水解反应进而释放香料分子^[16]。

两亲性的聚合物可以提高潜香体在水中的溶解度。利用聚(乙烯醇-乙烯吡咯烷酮)中的1,3-二醇结构制备缩醛型的潜香体**6**。化合物**6**在弱酸性条件下即可释放出相应的辛醛,但其释放性能受到疏水性的缩醛和亲水性的吡咯烷酮的比例的影响。当其比例为1:0.3时,其亲水性较弱,在THF:H₂O=9:1的体系中,低比例的潜香体即使在pH=1时在12天过后也仅释放了2%;而同样条件下高比例(1:1)的潜香体则释放了20%。通过调节亲疏水基团的比例可以获得不同释放速度的潜香体。上述潜香体有望得到实际应用^[17]。

二醇式的结构很容易制备出水解型的潜香体,对应地将二醇的一个或两个羟基替换成胺基,便可制备一系列的缩醛胺或混合式的缩合产物作为潜香体。缩醛胺类化合物可以在氮原子上进行基团修饰,能够更好地调节香气的释放速度。如图3所示,二胺类化合物能与醛酮类化合物在水中达到反应平衡,不需要进一步制备,当香料慢慢挥发时,反应平衡会慢慢向香料释放的方向进行,进而能够达到持续缓释香料的效果。更为重要的是,其可以一次与多种香料形成混合物,这为多种香料的协同控释提供了一种很好的控释体系^[18,19]。氨基酰胺类化合物即含有可以与醛酮类香料缩合形成五元环的双胺基结构,可以水解而释放香料。通过增大潜香体**7**中的R基团,可以降低潜香体在溶液及棉布表面的释放速度,达到调节和控制香料释放的作用。这类潜香体可以通过改变R基团来实现所需的释放速度,而且氨基酰胺类化合物本身在水中有较大的溶解度,这为其在水溶液中的应用及不同表面上的沉积提供了一定的帮助^[20]。

2.3 邻位基团参与反应的潜香体

对于潜香体的设计,关键在于外界刺激后能完整释放出香料分子。例如,一些化合物的邻近基团在碱性条件下会使得相应的小分子片段得以释放而用于潜香体的制备。如图4所示的潜香体**8**通过邻位基团参与环化反应而适用于伯醇、仲醇乃至叔醇类香料的控制释放,成功地应用于干燥棉布上的持久留香^[21,22]。

2.4 希夫碱型潜香体

壳聚糖是一种可生物降解的聚合物,经过丁二酸酐处理后的壳聚糖与醛类香料反应形成希夫碱结构的潜香体聚合物**9**(图5)。**9**在水中形成球状纳米结构,能够很好地分散,这有利于将其进一步应用到皮革及墙纸等不同表面上,实现持久留香。潜香体**9**中的香料分子处于纳米球的核层中,因此其首先需要进行水解,再透过壳聚糖挥发至空气中,这更能延长香料留香的时间,相比于未经修饰的游离香料来说,其延时留香可达到之前的85倍^[23]。

潜香体需要在水溶液中储存,对于水解型的潜香体,本身的稳定性和释放效率十分重要,并需要考虑实际应用中复杂环境的影响。实用型香精是多种香料分子协同作用的混合物,因此发展多类型、较稳定及

图3 缩醛类和缩醛胺类潜香体香料释放原理及潜香体化合物5~7的结构^[16-20]

Figure 3 General principles for the controlled release of fragrances from acetals or acetals, and chemical structures of profragrance compounds 5-7 [16-20].

图4 潜香体8在邻基参与下的碱性水解示意图^[21,22]

Figure 4 Mechanism for the alkaline hydrolysis of profragrance 8 by neighboring group participation [21,22].

图5 希夫碱型潜香体9的合成示意图^[23]

Figure 5 Synthesis of profragrance 9 from chitosan [23].

持久留香的水解型潜香体尤为重要。越来越多的日常生活用品如皮革、丝绸及墙纸等都有持久留香的要求, 进一步研究可用于多样化表面的潜香体成为日后的重要方向。

3 光响应型潜香体

负载香料分子的基质经常应用于光照环境中, 因此光响应型潜香体是用于控制香料释放的理想传递

体系^[24]。日常环境下能有效释放香料的控释体系必须在较低的日光强度下起作用, 并对温度、氧气和水等外界因素不敏感。近20年来, 借鉴药物传递体系, 结合香料本身的高挥发性, 基于光保护基团、光异构化和光裂解反应的潜香体一定程度上实现了低强度日光下的缓和和可控释放, 该类潜香体表现出了很好的实际应用前景。

3.1 光诱导醇类及内酯类香料分子的释放

3.1.1 (*E*)-(2-羟基苯基)丙烯酸酯

双键在紫外光照射下会发生异构化, 如图6所示, (*E*)-(2-羟基苯基)丙烯酸酯在醇类溶剂中于可见光照射下易发生成环反应而生成香豆素, 同时会释放小分子醇类物质。基于此, Derrer等^[25]合成了一系列(*E*)-(2-羟基苯基)丙烯酸酯类潜香体(图7)。潜香体10~13在光照下等摩尔释放出香料分子。其中潜香体化合物10在光照下会产生癸烯醇, 其本身已经作为一种商品进行销售。

香料释放速率一般取决于潜香体的结构, 如叔丁基取代的化合物11和甲氧基取代的化合物12释放香料分子的速率都较化合物10的释放速率慢, 前者可能是因为叔丁基的大位阻一定程度上阻碍了异构化后的成内酯过程; 后者则是由于甲氧基的给电子能力使得酚羟基较难离去^[25]。而且香料分子本身也具有相应的位阻效应, 如化合物13具有比化合物10更大位阻的香料醇, 降低了其*E/Z*构型转换的速率, 进而降低了其释放香料的速率, 故在2-羟基苯基部分和香料部分修饰不同的取代基及改变取代基位置都可以调节香料分子的释放速率, 以期满足实际应用中的需要。

3.1.2 2-芳酰基苯甲酸酯

2-芳酰基苯甲酸酯是由Porter等^[26]发展起来的用于保护醇类和硫醇类化合物的光保护基团, 这类基团通过分子内酯环化机理来达到释放醇类分子的目的(图8)。酯环化反应需要从溶剂中获得相应的氢原子才能最终释放相应的醇类香料分子。因此, 溶剂和相应的氢供体必不可少, 并会因溶剂体系不同而得到不同的副产物。

为了解决额外的氢原子供体的问题, Gudmundsdóttir等^[27,28]对其苯环进行修饰, 得到了化合物14(图9), 其在光照下会产生双自由基, 随后在有氧和

图 6 (*E*)-(2-羟基苯基)丙烯酸酯释放醇类香料的机理^[24]
Figure 6 General principles for the controlled release of alcohols from *E*-*o*-hydroxy cinnamates by photoisomerization [24].

图 7 潜香体化合物10~13的结构^[25]
Figure 7 Chemical structures of profragrances 10–13 [25].

图 8 2-芳酰基苯甲酸酯在甲苯中的光解示意图^[26]
Figure 8 Photolysis of 2-benzoylbenzoate esters to release alcohols in toluene [26].

图 9 潜香体化合物14光控释放香叶醇^[27,28]
Figure 9 Photolysis of profragrance 14 to release geraniol [27,28].

无氧条件下得到不同的副产物, 但目标的香料分子都可以得到释放, 且其不需要额外的氢供体, 同时可以在有氧条件下使用. 为了验证香叶醇(geraniol)在日光下成功释放, 将化合物溶于戊烷制成薄膜, 然后在日光下光照5 h, 再将其溶解进行气相分析, 最终发现确实有相应的香叶醇释放; 而对于无取代基的薄膜却没有发现相应的香叶醇释放^[27].

3.1.3 咕吨酸酯

咕吨酸酯作为一种光裂解基团来释放相应的醇类及内酯类香料, 其乙醇溶液在紫外光(300 nm)下能生成需要的醇类香料.

化合物15 (图10)在光照条件下产生自由基, 接着其夺取溶剂中的氢而形成相应的甲酸酯; 或者先环化再形成对应的内酯类香料; 若失去一氧化碳小分子, 则会形成相应的不饱和醇类香料. 其最终光分解产生的是众多的混合物, 一般以内酯为主^[29]. 如此复杂的产物以及需要溶剂作为额外的氢供体限制了其在香料缓释领域的应用.

3.2 光诱导羰基类及烯类香料分子的释放

3.2.1 2-硝基苄基衍生物

2-硝基苄基衍生物作为光响应基团已经在很多领域得到了研究和应用, 如今已发展成为应用最广泛的一类光保护基团^[30,31]. 其母体在紫外光照射下会发生分子内氢转移、成环, 进一步重排形成半缩醛, 最后释放出相对应的醇类分子(图11). 由其所形成的中间体可以看出, 其释放速率会受到溶剂和pH的极大影响, 在不同酸碱情况下由不同的中间体决定了控速步骤^[32]. 由于这类光保护基团在275 nm处有相对应的宽带吸收, 而不适合日常的光照环境. 由此向其苯环上引入相对应的供电子基, 使光分解波长适当红移^[33], 能够更好地应用于日常生活中的香料缓释.

对光保护基团的研究促进了光控型潜香体的开发, 如化合物16在激发光(350 nm)下于溶液中释放相应的香茅醛香料分子, 其对pH的敏感性较低, 不需要在氮气保护下进行光反应过程, 是一类有望应用于日常环境下的光控型潜香体^[34]. 但该类化合物在水中的溶解度低, 导致其分散性不够. 若想要这类潜香体应

图 10 潜香体化合物15的光解机理^[29]
Figure 10 Mechanism of profragrance 15 to release corresponding fragrance [29].

图 11 2-硝基苄基衍生物类潜香体香料的释放原理及潜香体化合物16的结构^[30~34]

Figure 11 General principles for the controlled release of fragrances from 2-nitrobenzyl compounds, and chemical structure of profragrance 16 [30~34].

用于各种基质表面, 还需要解决诸如溶解性、分散性乃至相容性的问题。

3.2.2 α -酮酯类化合物

α -酮酯类化合物是另一类重要的光控香料释放的潜香体(图12), 该类化合物两端均可设计成香料形式, 且光分解后副产物为气体, 相对清洁无毒; 两端可修饰使其多一个位点, 可将另一端设计成与其他基质直接相连的活性位点, 为潜香体向纳米化潜香体方向扩展提供了可行性^[10,35]。

潜香体17和18光照后可分别释放肉桂醛和紫罗兰酮, 研究者将其装入聚脲合成的囊泡中。在黑暗条件下, 潜香体不会释放香料分子及相应的气体。将上述囊泡置于光照下时, 潜香体17或18产生相应的香料分子, 同时伴随着CO或CO₂气体产生。由于光照释放气体的速率比气体从囊泡扩散的速率快, 因此一段时间后囊泡在内部超压下破碎, 从而释放出香料分子, 达到双重控释的效果^[10]。该策略可以更好地将潜香体储存在黑暗条件下, 避免储存在水中发生的酯水解副反应, 同时可将其直接分散于基质表面, 而且双重控释策略可以使香料有更加持久的留香效果。但囊泡的尺度在10 μm 级, 其在诸如皮革、丝绸、棉布乃至墙纸上的分散只能局限于表面, 这限制了其表面加香的效率。

为了对比微囊泡封装的潜香体和聚合物纳米颗粒的潜香体的控释效果, Herrmann等^[35]进一步合成了两类潜香体: 如图12所示, 具有核壳结构的微囊型潜香体

图 12 α -酮酯类潜香体光控释放醛酮类香料的原理及相应潜香体17、18以及形成的核壳微胶囊和纳米颗粒的结构^[10,35]

Figure 12 Photolysis of 2-oxoacetates to release carboxides, and chemical structures of profragrances 17 and 18 including their core-shell microcapsule and latex nanoparticle structure [10,35].

和烯烃聚合产生的纳米颗粒型潜香体。两者的微观尺度有所不同, 微囊型潜香体的尺度在5~20 μm , 纳米颗粒型潜香体尺度在200~1000 nm。微观尺度在很大程度上影响着控释效果。顶空释放结果也表明尺度较小的纳米颗粒型潜香体具有更大的表面积, 因而其释放香料的速率也较微囊型潜香体更快。此外, 纳米颗粒型潜香体颗粒更小, 更易分散沉积于介质表面, 相对于微囊型潜香体能够更多地附着于基质上。棉布加香后光控释放实验表明, 纳米颗粒型潜香体较微囊型潜香体释放更多的香料分子。因此, 香料纳米化有利于在基质上更有效地分散, 是建立香料控释体系一个很好的突破点。

3.2.3 烷基苯酮

当烷基苯酮类衍生物具有 γ 位氢原子时, 在光照下, 会经历六元环重排, 生成双自由基; 若体系中含有氧气, 则会生成相应的烯烃类或醛类分子。因此烷基苯酮类衍生物可以应用于含有烯烃双键或醛酮的香料分子的缓释^[11,36]。Herrmann等^[36]利用烷基苯酮的光碎片化反应, 成功地合成了一系列能够缓释含烯烃类香料的潜香体。借助GC-MS测试发现烷基苯酮类潜香体在氧气存在的光照条件下会生成如图13所示的一系列副

图 13 苯酮类潜香体光控释放烯炔类香料原理及相应潜香体 19、20 的结构^[11,36]

Figure 13 Norrish type II photofragmentation of phenyl ketones for the controlled release of fragrances, and chemical structures of profragrance 19 and 20 [11,36].

产物,但其主要以生成含有烯炔类的香料为主,这为其应用于潜香体提供了可能性;通过改变苯环上的 R^1 基团的推拉电子能力调节该类潜香体的光控释放速率,结果证实强推电子能力的甲氧基较烷基取代基的潜香体具有更慢的香料释放速率.香料分子释放以及速率可以在一定程度上进行调节.该类光控体系在香料缓控释领域具有较好的应用前景.

α,β -不饱和醛酮化合物是一类重要的香料,分子结构中含有烯炔双键(图13).潜香体19在可见光下,会随光照释放出相应的不饱和醛酮类香料,从而形成一类新的光控释放体系^[11].此外,他们在 β 位引入羟基,制备得到潜香体20,巧妙地利用烯醇-酮式异构,在光照产生烯炔后,进一步生成稳定的醛类香料,使得上述体系不仅可以用于烯炔类香料,可进一步拓展至醛酮类的香料,丰富了烷基苯酮在潜香体制备方面的应用.不过烷基苯酮类体系在光照产生目标分子的同时,会有很多副反应产物产生,这不利于其在潜香体领域的实际应用.

3.2.4 1-烷氧基-9,10-蒽醌

羟基取代的9,10-蒽醌也可用于醛酮类香料的释放,其在350 nm光照下会释放出相应的香料分子(图14).利用香料对应的溴代物与1-羟基-9,10-蒽醌在碳酸钾条件下即可得到潜香体21,合成简单快速;而且利用在两个苯环上引入不同的取代基,可以得到一系列不同释放速率的潜香体^[37].上述潜香体体系释放效率同时也会受到相应的溶剂和氧气的影响,在没有氧气的条件下,其释放速率明显降低.进一步的,将其应用于织物表面的加香,在室内自然放置两周后,潜香体处理过的织物要远比游离香料处理过的织物具有更浓郁的香气,证实了该类潜香体在织物的长久留香的潜在应用.

3.2.5 环形缩醛类

醛酮类香料分子与母体单元形成六元环的缩醛类分子,也可以作为光控潜香体(图15),如图15所示,在化合物的苯环上引入不同的取代基,可以得到不同数量级释放速率的系列潜香体,对比直接沉积于棉布和用表面活性剂包裹后再沉积于棉布上的释放效果,可以发现其释放速率的差异远不及电子效应对潜香体释放速率的影响^[12].上述研究初步探索了潜香体结构对香料释放速率的影响.由于受限于分析手段,诸如表面活性剂的种类,环境中的氧气、温度等因素对其的影响并未做进一步的探究.上述体系不仅在香料缓控释领域有一定的研究价值,同时对于其他具有挥发性的化合物(如信息素和农药)也有一定的应用前景.

4 氧化型潜香体

无论在实验室还是在日常的使用环境中,氧气无处不在.氧气会使产物发生氧化反应,若氧气的氧化产物即为所需的目标香料分子,则可以借此设计制备相应的氧气响应型潜香体^[13,38].香草醛是一种在香料领域应用极其广泛的香料分子,但其受到活泼醛基的影响在使用过程中会变色,影响其产品质量^[38].如图16所示的潜香体22可在氧气存在下氧化分解出香草醛和相应的醇类香料,在两种香料分子的协同作用下,可以产生极大的香气,而且使用过程不会发生变色反应,这类潜香体可以应用于各种清洁剂、洗发露乃至棉布

图 14 潜香体21的结构以及光照释放相应的醛酮类香料^[37]
Figure 14 Photochemical release of aldehydes and ketones from 1-alkoxy-9,10-anthraquinone derivatives and corresponding profragrances 21a and 21b^[37].

图 15 环形缩醛类潜香体光照释放相应的醛酮类香料的机理^[12]
Figure 15 Mechanism for the light-induced cleavage of 4,4-diphenyl-4H-benzo[d][1,3]dioxins to release ketones^[12].

等表面的加香过程中^[38].

氧化型潜香体在氧化后可以避免产生除香料分子之外的副产物, 而上述的水解型和光照型潜香体或多或少会留下相应的不挥发的副产物. 由此, 氧化型潜香体有其独特的优势. 基于这一点发展了可在空气中自动氧化产生两份香料分子的潜香体23, 该类化合物在过氧化物和氧气作用下最终生成母体醛类香料及少一个碳原子的醛类香料分子. 进一步成功地将其应用于衣物加香上, 利用顶空测试表明其香味可以持续14天以上, 极大地延长了洗涤剂香味的留香时间. 该类潜香体在水中非常稳定, 这解决了其需要应用于以水为介质的产品中的不稳定问题^[13].

氧化型潜香体虽然具有清洁环保的优势, 但其氧化机理复杂、设计较困难, 因此潜香体的类型有限, 难以满足极其多样化的香料分子的控制释放. 为此, 一方面继续探究更多类型的氧化型潜香体显得非常重要; 另一方面, 将氧化型潜香体与水解型乃至光照型潜

图 16 潜香体22和23在氧气作用下释放相应香料的机理^[13,38]

Figure 16 Mechanisms for the oxygen-induced cleavage of profragrance 22 and profragrance 23 to release corresponding fragrances^[13,38].

香体相结合, 协同作用下控释香料释放则更具有实际应用价值.

5 总结与展望

日常环境中, 氧气条件、光照条件和不同pH下的水解条件等无处不在, 自然条件促使香料分子能够从相对应的潜香体中有效释放出来. 目前, 大量的基于氧气、光照、水解乃至温度和酶等不同响应条件的潜香体被开发出来, 但潜香体在实际应用中由于稳定性和释放速率失衡、在水中溶解性差、在产品表面分散性差以及生物相容性差等一系列复杂的问题, 导致至今只有极少部分能够商业化. 也正因为如此, 潜香体的研究和开发不仅具有很大的意义, 更具有极大的实用价值和经济效益.

潜香体的进一步研究也存在很多挑战, 如仅仅停留于实验室中的模拟响应条件难以预测在实际应用中潜香体和外界条件的相互作用. 为此, 未来的研究会集中于潜香体与诸如皮革、纸张和丝绸等实际需要加香产品的表面结构及其内部微观结构的作用机制. 同样的, 利用简单的结构变化, 实现多种香料分子协同释放, 是进一步开发控释型香精的难点. 纳米潜香体方

面的研究涉及释放速率、化学结构和复杂的生物相容性等多学科问题。因此, 以多学科知识为基础, 应用有机化学合成制备和聚合物及物理封装等手段, 才能进一步开发出合适的、可实际应用的控释型潜香体。

参考文献

- Martins IM, Barreiro MF, Coelho M, Rodrigues AE. *Chem Eng J*, 2014, 245: 191–200
- Carvalho IT, Estevinho BN, Santos L. *Int J Cosmet Sci*, 2016, 38: 109–119
- Rodrigues SN, Martins IM, Fernandes IP, Gomes PB, Mata VG, Barreiro MF, Rodrigues AE. *Chem Eng J*, 2009, 149: 463–472
- Peña B, Panisello C, Aresté G, Garcia-Valls R, Gumí T. *Chem Eng J*, 2012, 179: 394–403
- Herrmann A. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 5836–5863
- Herrmann A. *Chimia*, 2017, 71: 414–419
- Maddalena U, Trachsel A, Fankhauser P, Berthier DL, Benczedi D, Wang W, Xi X, Shen Y, Herrmann A. *Chem Biodiv*, 2014, 11: 1700–1733
- Fehr C, Galindo J. *Helv Chim Acta*, 2005, 88: 3128–3136
- Berthier D, Trachsel A, Fehr C, Ouali L, Herrmann A. *Helv Chim Acta*, 2005, 88: 3089–3108
- Paret N, Trachsel A, Berthier DL, Herrmann A. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 2275–2279
- Griesbeck AG, Hinze O, Görner H, Huchel U, Kropf C, Sundermeier U, Gerke T. *Photochem Photobiol Sci*, 2012, 11: 587
- Trachsel A, Buchs B, Herrmann A. *Photochem Photobiol Sci*, 2016, 15: 1183–1203
- Indradas B, Hansen C, Palmer M, Womack GB. *Flavour Fragr J*, 2014, 29: 313–323
- Berthier D, Paret N, Trachsel A, Fieber W, Herrmann A. *Polymers*, 2013, 5: 234–253
- Berthier DL, Paret N, Trachsel A, Herrmann A. *Bioconj Chem*, 2010, 21: 2000–2012
- Buchs B, Fieber W, Drahoňovský D, Lehn JM, Herrmann A. *Chem Biodiv*, 2012, 9: 689–701
- Wang Y, Morinaga H, Sudo A, Endo T. *J Polym Sci A*, 2010, 48: 3816–3822
- Godin G, Levrand B, Trachsel A, Lehn JM, Herrmann A. *Chem Commun*, 2010, 46: 3125–3127
- Trachsel A, Chapuis C, Herrmann A. *Flavour Fragr J*, 2013, 28: 280–293
- Trachsel A, Buchs B, Godin G, Crochet A, Fromm KM, Herrmann A. *Eur J Org Chem*, 2012, 2012: 2837–2854
- de Saint Laumer JY, Frérot E, Herrmann A. *Helv Chim Acta*, 2003, 86: 2871–2899
- Trachsel A, Govoni A, de Saint Laumer JY, Frérot E, Herrmann A. *Chem Biodiv*, 2008, 5: 2621–2639
- Tree-udom T, Wanichwecharungruang SP, Seemork J, Arayachukeat S. *Carbohydr Polym*, 2011, 86: 1602–1609
- Herrmann A. *Photochem Photobiol Sci*, 2012, 11: 446–459
- Derrer S, Flachsmann F, Plessis C, Stang M. *Chimia*, 2007, 61: 665–669
- Jones PB, Pollastri MP, Porter NA. *J Org Chem*, 1996, 61: 9455–9461
- Pika J, Konosonoks A, Robinson RM, Singh PND, Gudmundsdóttir AD. *J Org Chem*, 2003, 68: 1964–1972
- Konosonoks A, Wright PJ, Tsao ML, Pika J, Novak K, Mandel SM, Krause Bauer JA, Bohne C, Gudmundsdóttir AD. *J Org Chem*, 2005, 70: 2763–2770
- Plessis C, Derrer S. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 6519–6522
- Falvey DE, Sundarajan C. *Photochem Photobiol Sci*, 2004, 3: 831–838
- Pelliccioli AP, Wirz J. *Photochem Photobiol Sci*, 2002, 1: 441–458
- Il'ichev YV, Schwörer MA, Wirz J. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 4581–4595
- Young DD, Deiters A. *Org Biomol Chem*, 2007, 5: 999–1005
- Robles JL, Bochet CG. *Org Lett*, 2005, 7: 3545–3547
- Charlon M, Trachsel A, Paret N, Frascotti L, Berthier DL, Herrmann A. *Polym Chem*, 2015, 6: 3224–3235
- Levrand B, Herrmann A. *Photochem Photobiol Sci*, 2002, 1: 907–919
- Levrand B, Herrmann A. *Flavour Fragr J*, 2006, 21: 400–409
- Indradas B, Womack GB. Pro-fragrance compounds. (Firmenich & Cie [CH]). US Patent, US 20180016521, 2018-01-18

Advances in preparation and controlled release of profragrances under ambient conditions

Ming Liu¹, Jianwei Han¹, Zhiqian Guo¹, Zuobing Xiao^{2*}, Wei-Hong Zhu^{1*}

¹ Institute of Fine Chemicals, School of Chemistry & Molecular Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China

² Shanghai Research Institute of Fragrance & Flavor Industry, Shanghai 200233, China

*Corresponding author (email: whzhu@ecust.edu.cn)

Abstract: Profragrances referred to the controlled release system, in which the fragrance molecules and the specific substrates are linked by the characteristic responsive bonding. Profragrances can release fragrances under mild reaction conditions. The controlled release property of profragrances can prolong the scented perception caused by the high volatility of the fragrance molecules, thereby satisfying the demands of many flavored products, especially in requiring long-lasting odor. Due to most flavored products are used in daily life, the controlled release of fragrances based on environmental conditions is given great attention. This review focuses on the preparation and controlled release of profragrances under mild environmental conditions, especially the profragrances with different pH-response or photo-response, as well as briefly introduce the unusual oxygen-response profragrances. Furthermore, it gives a new insight into the future direction of the design and research of profragrances.

Keywords: ambient response, profragrance, fragrance, controlled release

doi: [10.1360/N032018-00209](https://doi.org/10.1360/N032018-00209)