

◀ 총 설 ▶

## 멘솔처럼 시원하고 신선한 효과를 주는 화합물

제병권 · 김도연 · 이정일 · 백 신\* · 곽대근

KT&G 중앙연구원  
(2003년 11월 10일 접수)

## Chemicals with Menthol Cooling and Fresh Effect

Byong-Kwon Jeh, Do-Yeon Kim, Jung-Il Lee, Shin Baek\* and Dae-Keun Kwag

KT&G Central Research Institute

(Received November 10, 2003)

**ABSTRACT :** The majority of *l*-menthol is still obtained by freezing the oil of *Mentha arvensis* to crystallize the menthol present. This "natural" menthol is then physically separated by centrifuging the supernatant liquid away from the menthol crystal. But the price of natural *l*-menthol has fluctuated widely so effort has been devoted to the production of *l*-menthol by synthetic more readily available raw materials. In the 1970's, many researcher synthesised a new compounds with the menthol cooling effect. During this period many molecular structure designed and synthesised on concepts of correlation between structure and biological activity and the various types of molecule which give rise to cooling effect more than *l*-menthol. Specially, N-alkyl-carboxamide group is substituted for the hydroxyl group in *l*-menthol. Recently, the most active compounds synthesised is 4-methyl-3-(1-pyrrolidinyl)-2-[5H]-furanone. This compound is 35 times more powerful in the mouth and 512 times more powerful on the skin than *l*-menthol. The cooling effect also lasts twice as long. While not yet commercially available, it is expected that these types of materials will be subjected to toxicological studies and will soon be sell on the market.

**Key words :** *l*-menthol, cooling effect, synthesis, N-alkyl-carboxamide

담배제품을 흡연할 때 시원한 느낌을 주기 위해 사용되는 화합물 중 대표적인 것으로 *l*-멘솔을 들 수 있다. 담배 이외에도 *l*-멘솔은 시원함과 신선함을 주기 위해 의약품, 화장품, 치약, 씹는 껌과 다양한 생활용품 등에 사용된다. *l*-멘솔은 승화성이 강해 잘 휘발되어 후각신경을 자극하고

이것이 전기적 신호로 바뀌어 대뇌 변연계에 닿게 되며 인간을 포함한 포유동물에게 차가운 느낌을 준다. 최근에는 보다 더 강하게 시원하고 신선함을 주는 화합물을 찾기 위해 많은 노력을 경주하고 있다. 이 논문에서는 *l*-멘솔 이외에 시원한 효과를 주는 화합물에 대해 고찰하였다.

\*연락처 : 305-805 대전광역시 유성구 신성동 302번지, KT&G중앙연구원

\*Corresponding author : KT&G Central Research Institute, 302 Shinseong-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-805, Korea (phone:82-42-866-5524; fax:82-42-861-1949 e-mail: bs@ktrng.com)

멘솔처럼 시원하고 신선한 효과를 주는 화합물

멘솔은 천연멘솔과 합성멘솔로 분류되며 천연 멘솔은 *Mentha arvensis*에서 추출한 오일을 냉동시켜 결정화시킨 후 원심 분리하여 얻는다. 천연멘솔은 토양, 기후, 고도차, 일교차 등 자연조건에 따라 질적으로 약간의 차이가 있으며 그해의 작황에 따라 가격 변동이 크기 때문에 원료 구입이 쉽고 품질관리에 편리한 합성 멘솔을 사용하게 되었다.

**l-멘솔의 물리, 화학적 특성 :** l-멘솔의 물리, 화학적 특성은 Table 1과 같다.

품질관리에 편리한 합성 멘솔을 사용하게 되었다.

멘솔은 Fig. 1과 같이 (-)-멘솔, (+)-멘솔, (+)-네오 멘솔, (-)-네오 멘솔, (+)-아이소 멘솔, (-)-아이소 멘솔, (+)-네오아이소 멘솔, (-)-네오아이소 멘솔등 크게 8개의 이성질체로 분리된다.

**멘솔의 합성 :** 멘솔의 이성질체들은 분광학적으로 (+),(-) 회절과 2개의 chiral center를 갖고 있다. 이중 시원한 효과를 갖고 있는 l-멘솔과 그 유도체의 감지 농도에 대해서 Watson(1978)이 간략히 기술하였다. 맨 처음, l-멘솔은 Webb(1965)에

Table 1. Physical and chemical properties of l-menthol

Molecular weight	156, C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> O
CAS	89-80-5
FEMA-GRAS	2265
Classification:	A saturated cyclic-monoterpenoid alcohol, found in nature mainly in the plants of the <i>Mentha species</i>
Additional Names:	The name "menthol" commonly refers to the l-isomer, which is only one of eight isomers of the molecule 5-methyl-2-(1-methyl-ethyl) cyclohexanol · 5-methyl-2-isopropyl cyclohexan-1-ol · 3-para-methanol · hexahydrothymol · peppermint camphor
Physical Data:	Appearance: l-Menthol U.S.P. grade is colorless crystal Specific Gravity 15°C: 0.890 Refractive Index at 25°C: 1.458 Melting Point: 43-44°C Boiling Point: 212°C Solubility in H <sub>2</sub> O at 20°C: 0.04%.

멘솔은 천연멘솔과 합성멘솔로 분류되며 천연 멘솔은 *Mentha arvensis*에서 추출한 오일을 냉동시켜 결정화 한후 원심 분리하여 얻는다. 천연멘솔은 토양, 기후, 고도, 일교차 등 자연조건에 따라 약간의 질적인 차이가 생기며 그해의 작황에 따라 가격 변동이 크기 때문에 원료 구입이 쉽고

의해 씨트로넬라 오일에서 분획 증류한 (+)-씨트로넬랄에서 합성하였으며 Fig. 2에 나타낸 것과 같이 스페인 페니로알 오일에서 추출 분리된 (+)-pulegone으로도 합성(Fig. 2)하였다.

여기에서는 (+)-pulegone을 먼저 수소화 반응을 시켜 이중결합을 단일결합으로 만들었다. 그러면

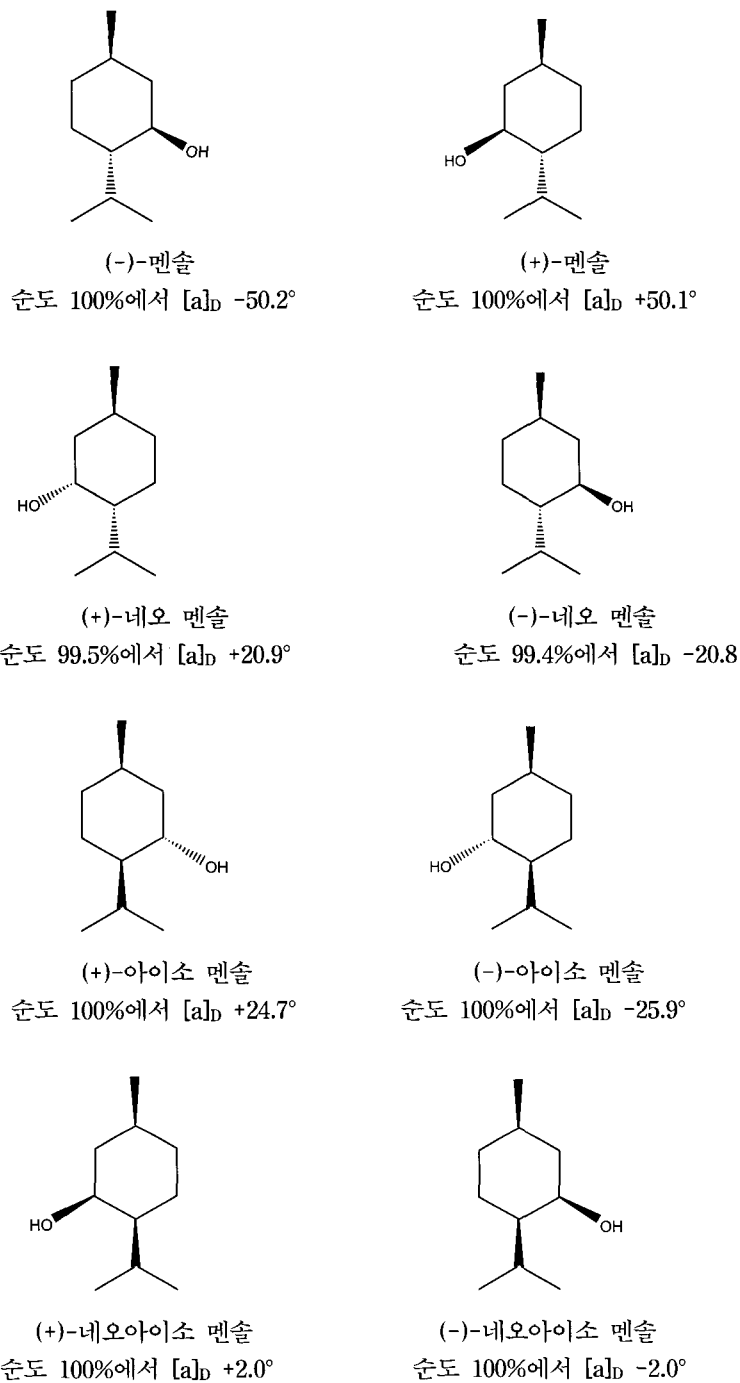


Fig. 1. The eight menthol stereoisomers.

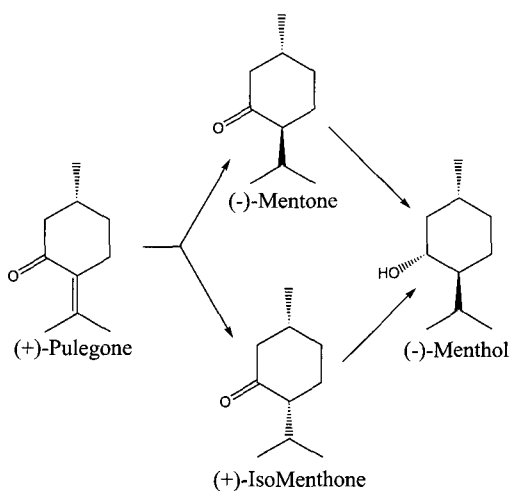


Fig. 2. (-)-Menthol from (+)-pulegone.

(-)-멘톤과 (+)-아이소 멘톤 혼합물이 생성된다. 이 혼합물을 알콜 용매 하에서 나트륨으로 환원시키면 대부분 (-)-멘솔이 생성된다. 멘톤을 환원시키는 과정은 생성된 수소를 이용한 엔올레이트 과정을 경유, 멘톤에 있는 아이소프로필 그룹이 epimerization되어 (-)-멘솔이 생성된다. 또 Bain *et al.* (1958)은  $\alpha$ -phellandrene에서 (-)-멘솔을 합

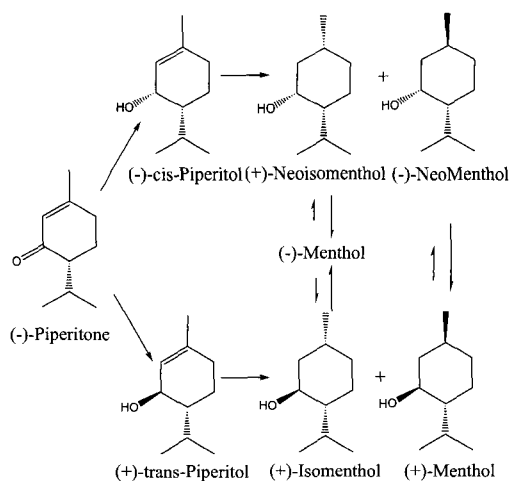


Fig. 3. (-)-Menthol from (-)-piperitone.

성하였으며 Blagden *et al.* (1941)은 Fig. 3과 같이 오스트레일리아 eucalyptus 오일의 주성분인 (-)-piperitone 으로부터 (-)-멘솔을 합성하였다.

여기서는  $\text{LiAlH}_4$ 을 사용하여 (-)-piperitone을 환원시켜 (+)-*trans*-Piperitol과 (-)-*cis*-Piperitol (64%대 36%의 비율)혼합물을 만들고 다시 (+)-*trans*-Piperitol을 Ranney nickel로 수소화 반응시켜 (+)-아이소 멘솔(최대 생성)과 (+)-멘솔(최소 생성)을 얻었다. (-)-*cis*-Piperitol은 (-)-네오 멘솔(최대 생성)과 (+)-네오아이소 멘솔(최소 생성)을 생성한다. 다시 (+)-아이소 멘솔과 (+)-네오 아이소 멘솔을 산화-환원 촉매 하에서 반응시켜 (-)-멘솔을 얻는다. 그러나 (-)-네오 멘솔은 (+)-멘솔로 이성질화 된다. 또 Leffingwell *et al.* (1965)은 (+)-리모넨으로 부터 각각 합성하였다.

시원한 느낌을 주는 멘솔 이외의 화합물 : 그 후 탄화수소의 기본 골격을 갖고 있으며 시원함을 보다 강하게 주는 화합물들이 합성되었다(Fig. 4). 여기에서의 X는 N-alkyl carboxamide을 기본그룹

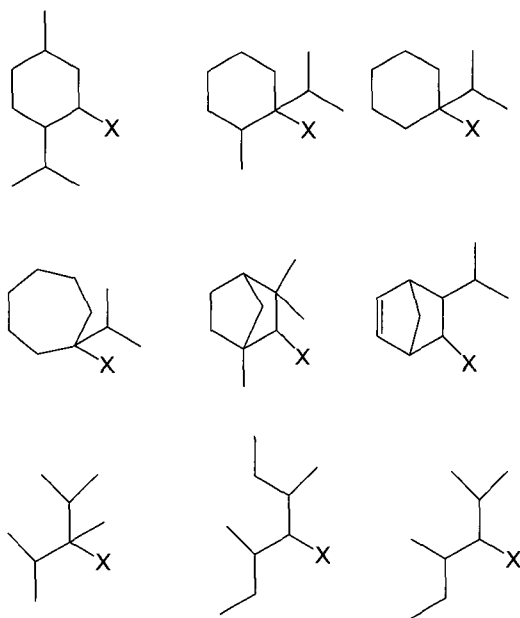


Fig. 4. Hydrocarbon skeletons which give strong cooling compounds when -X is N-alkyl carboxamide group.

으로 갖고 있으며 멘솔 보다 강하게 시원함을 준다.

위의 분자구조에서 X가[(N-alkylcarboxamide=-CONHCH<sub>3</sub>, -CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)]인 그룹일때가 다른 그룹이 도입 될때 보다 상대적으로 시원함을 강하게 주며 이중에서도 탄화수소 분자 골격자체에 결가지가 많으면 시원함을 보다 더 강하게 준다. 시원함을 강하게 주는 화합물은 분자 자체에 결가지를 갖고 있어 골격이 조밀해지고 그러면 분자내 configuration을 일으켜 활성이 강해져서 시원함을 주는 활성이 높아진다. George Stuart IV(1998)은 멘솔의 기본골격에 존재하는 수산기에 여러 관능 그룹을 도입하여 멘솔과 같거나 또는 그 이상의 시원한 효과를 주는 화합물(Fig. 5)을 합성하였다.

이런 화합물들도 멘솔 대체물로서의 가능성을 보여 주고 있으며 이중 methyl lactate은 ML (methyl lactate) 타입의 Frescolate라는 상품명으로, methone glycerin acetal은 MGA(methone glycerin acetal)타입의 Frescolate 라는 상품명으로 각각 Haarmann & Reimer GmbH사에서 생산, 판매되고 있다.

최근에도 멘솔의 기본 골격이 아닌 전혀 다른 구조를 갖고 있는 분자로 시원한 효과를 얻거나 멘솔보다 더 강한 시원한 효과를 얻기 위한 연구가 계속 되고 있다. 특히 chiral center를 갖고 있지 않아 이성질체가 없으며 시원함을 강하게 주는 2-isopropyl-N-2,3-trimethylbutyramide(Fig. 6) 1 화합물이 합성되었다. 이 화합물은 상온에서는

자체적으로 냄새가 거의 없는 하얀색 분말이지만 제품에 적용하면 따끔따끔한 자극성을 주며 태울 때 약간의 이취감을 준다. 2 화합물인 N-ethyl-p-menthane-3-carboxamide는 하얀색 고체이며 향을 갖고 있지 않지만 mint 오일과 같이 사용할 때 시원한 효과를 주며 향을 보다 오랫동안 지속시켜 주고 신선감과 충격을 더 높여 준다. 입안에서는 시원한 감각을 서서히 일으켜 주며 약한 camphor와 minty한 향특성을 오래 지속시켜 준다. 3 화합물인 (-)-menthyl lactate는 맛을 갖고 있지는 않지만 약한 민트향을 갖고 있고 시원한 효과를 보다 더 연장시켜 준다. 4 화합물인 (-)-isopulegol은 시원한 감각을 주며 minty하고 향긋한 향특성을 주며 5 화합물인 (+)-cis(왼쪽 화합물)과 (-)-trans(오른쪽 화합물) p-menthane-3,8-diol (비율 62:38)이성질체 혼합물은 (-)-멘솔과 비교하여 9.8배나 더 강한 시원한 효과를 준다.

**멘솔보다 수십배 강하게 시원함을 주는 furanone 계열의 화합물**

: 최근에는 멘솔보다 수십배 더 강하게 시원한 효과를 주는 화합물에 대한 연구가 진행되고 있다. 그 중에서도 Ottinger *et al.*(2001)에 의해 합성된 furanone 계열의 화합물(Fig. 7)이 관심을 끌고 있다. 6 화합물인 5-methyl-4-(1-pyrrolidinyl)-3-[2H]-furanone은 향을 갖고 있지는 않지만 시원함을 느끼게 하는 최초 감지농도가 1.5-3.0ppm으로 낮으며 7 화합물인 4,5-dimethyl-3-(1-pyrrolidinyl)-2[5H]-furanone은 약한 mint향을 갖고 있으며 시원함을 느끼는 최

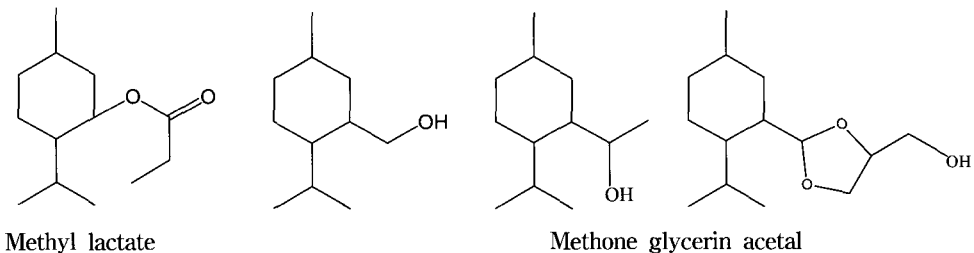


Fig. 5. Cooling substitutes for menthol.

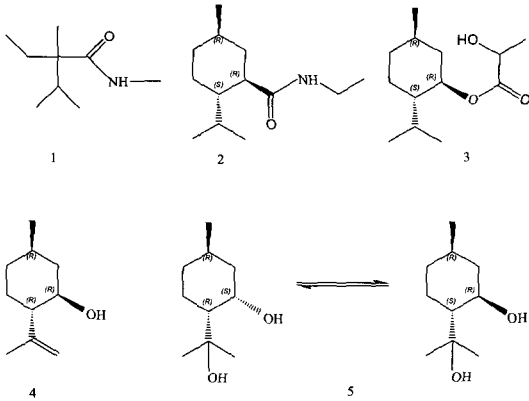


Fig. 6. More strong cooling substitutes than menthol.

초 감지농도가 2.0-4.0ppm이다. 8 화합물인 4-methyl-3-(1-pyrrolidinyl)-2[5H]-furanone은 냄새를 갖고 있지는 않지만 시원함을 느끼는 최초 감지농도가 0.02-0.06ppm으로 상당히 낮은 농도에서도 감지가 되며 향강도가 강하고 멘솔보다 입안에서는 약 35배, 피부에서는 512배 정도 더 강한 효과를 준다. 또한 2시간 이상 시원한 효과를 지속시켜 준다.

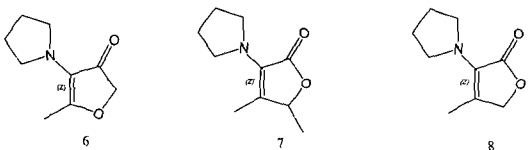


Fig. 7. Furanone substitutes with much greater cooling power than menthol.

이와 같이 멘솔보다 더 강하게 시원한 효과를 주는 다양한 분자들이 계속 발견되고 있으며 이에 대한 합성연구도 계속되고 있다. 아울러 이런 분자구조를 갖고 있는 물질의 독성 연구와 생리 기능 연구도 병행되고 있다. 이런 연구중에서는 시원함을 주는 물질과 인간의 감각 수용체와의 관계를 이해하고 이들의 메카니즘을 규명하려는

연구가 시도되고 있다. 특히 인간의 시원함을 감지하는 수용체들을 열로 자극 한후 느끼는 시원한 효과와 강도에 대해서 McKemy *et al.*(2002)는 신경세포 수용체 특성과 연결시켜 연구하였다. 또 신경계에서 느끼는 시원함을 기호화하고 뇌가 어떻게 그 기호를 번역하는지, 시원함을 감지하는 이온 채널의 메카니즘을 어떻게 분석할 것인지, 시원함을 느끼는 수용체가 어떻게 재충전되는지에 대한 연구도 진행되고 있다.

## 맺음말

위에서 알아본 바와 같이 천연 멘솔의 분류와 합성 멘솔, 합성 멘솔의 제조방법, 멘솔의 여러 이성질체, 멘솔의 기본 분자구조를 갖고 있으며 여러 관능기가 첨가되었을 때의 시원함을 주는 정도, 멘솔의 기본골격을 갖지 않으면서 시원함을 주는 분자, 멘솔의 기본 골격을 갖고 있으며 여러 관능기가 도입된 화합물, 현재 판매되고 있는 시원함을 주는 화합물, 멘솔보다 입안에서는 51배, 피부에서는 512배나 강하게 시원함을 주는 furanone계열의 화합물의 연구 결과와 과정 등을 고찰 해봄으로써 담배에 적용 가능한지를 계속 추적하고 있다. 위에서도 서술하였지만 약 50배나 강하게 시원함을 주는 화합물을 담배에 적용한다면 기존의 멘솔 담배에 적용하는 멘솔의 양을 1/50로 감소시킬 수 있다. 또한 멘솔의 특성을 갖고 있으며 지속성을 연장 시켜주는 화합물을 사용할 경우 현재 사용되는 멘솔과 혼합 또는 단독으로 사용하여 멘솔담배의 멘솔 지속성을 연장시킬 수 있다. 그리고 멘솔을 담배에 적용한 후 오랜 시간이 경과함에 따라 멘솔의 신선감이 감소되는 것도 해결될 것으로 생각된다. 또한 멘솔의 특성을 갖고 있으며 향긋함, mint향 등의 다른 향특징도 갖고 있다면 개발하고자 하는 멘솔 담배의 향특징을 원하는 방향으로 변화시킬 수도 있다. 아울러 멘솔담배를 시장에 출시 하여 유통시킬때 멘솔의 지속 시간이 연장되어 유통기간도 늘릴 수 있다. 현재 다른 분야에서는 시원함을 주고자 하는 여러 제품에 적용하여 상품화하고 있다. 다만 담배에 사용할 때는 식품으로 분리되기

때문에 안전성이 충분히 확인된 후에 사용 가능성을 고려해야 한다.

## 참 고 문 헌

- Andrea, M., Peier, Aziz Moqurich, Anne, C., Hergarden, Alison, J., Reeve David, A., Andersson and Gina, M. (2002) A TRP Channel that Cold Stimuli and Menthol. *Cell* 108(5): 705-715.
- Bain, J. P., Booth, A. B. and Klein, E. A. (1958) *United States Patent* 2,827,499.
- Blagden, J. W. and Huggett, W. E. (1941) *United States Patent* 2,264,928.
- Frerot, Eric, Van Beem and Nicole (2002) Compounds derived from men use as refreshing agent. *United States Patent* 6,359,168.
- George Stuart Clark IV (1998) An Aroma Chemical Profile "Menthol". *Perfumer & Flavorist* 23: 33-46.
- Hensel, H., Andres, K. H. and During, M. (1974) Structure and function of cold receptors. *Pfegers Arch.* 351-361.
- Hensel, H., Iggo, A. and Witt, I. (1960) A quantitative study of sensitive cutaneous thermoreceptors with C afferent fibres. *J. Physiol.* 153: 113-126.
- Kenmochi, H. Akiyama, T. Yuasa, Y. Kobayashi, Y. Tachikawa, A. (1999) Method for producing para-menthane-3, 8-diol. *United States Patent* 5,959,161.
- Leffingwell, J. C. and Royals, E. E. (1965) *Tetrahedron Letters*: 3829.
- Leffingwell, J. C. and Shackelford, R. E. (1974) Laevo-menthol-syntheses and organoleptic properties. *Cosmetics and Perfumery* 89: 69-78.
- Mckemy, D. D., Neuhausser, W. M. and Julius, D. (2002) Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 416(6876): 52-58.
- Okazawa, M., Terauchi, T. and Shiraki, T. (2000)  $\ell$ -Menthol-induced  $[Ca^{2+}]$  increase and impulses in cultured sensory neurons. *Neuroreport* 14. 11 (10): 2151-2155.
- Ottinger, H., Soldo, T. and Hoffmann, T. (2001) Systematic studies on structure and physiological activity of cyclic alpha-keto enamine, A novel class of "cooling compounds". *J. Agric. Food Chem.* 49: 5383-5390.
- Suares, A. J., Znaiden, A. P., Feliciano, D. C. and Carrabotta, M. (2001) cosmetic compositions with sensate mixtures based on isopolegol. *United States Patent* 6,267,974.
- Viama, Felix, Elvira and Carlos Belmonte (2002) Specificity of cold thermotransduction is determined by differential ionic channel expression. *Nat. Neurosci.* 5(3): 254-260.
- Watson (1978) New compounds with the menthol cooling effect. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 29(4): 185-200.
- Webb, R. L. (1965) *United States Patent* 3,218,361.
- Yamamoto, T. (1998) Method for purifying(-)-N-isopulegol and citrs per fumery composition containing (-)-N- isopolegol obtained by the menthol. *United States Patent* 5,773,410.