

文章编号:1674-2869(2011)04-0026-04

三氯蔗糖-6-乙酯的制备工艺

游华彬,潘志权*,周 红

(武汉工程大学,绿色化工过程省部共建教育部重点实验室,湖北 武汉 430074)

摘 要:以蔗糖为原料,经选择性酯化, SOCl_2 和 DMF 原位制备的 Vilsmeier 试剂氯化制备了三氯蔗糖-6-乙酯,并经 IR、 ^1H NMR 确认其结构;考察了投料顺序对氯化收率的影响,实验表明事先制备 Vilsmeier 试剂利于提高氯化收率;研究了二氯取代反应温度和反应时间对氯代反应的影响,发现在 $98\sim 100\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 6 h,二氯取代基本完成;同时也研究了氯化液的后处理方法,以二氯甲烷洗涤水相,再经萃取,乙酸乙酯-水结晶,使两步产率达 41%。优化后的氯化工艺简单易控制,利于工业化生产。

关键词:三氯蔗糖-6-乙酯;Vilsmeier 试剂;工艺优化

中图分类号:TS201.2

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2011.04.007

0 引 言

三氯蔗糖-6-酯是甜味剂三氯蔗糖合成过程的关键中间体,在单基团保护法路线中由蔗糖-6-酯在适宜的条件下与氯代试剂反应制得. 氯代试剂大致分为两类: SOCl_2 /吡啶/氯代烃体系^[1]、Vilsmeier 体系^[2],前者 SOCl_2 分子小,活性强,选择性较弱,加入吡啶虽强化了其选择性,但吡啶气味难闻操作环境较差;后者分子结构较大,空间位阻大,氯代选择性高,但反应条件苛刻,温度过高或升温过快就会导致体系碳化. 考虑到操作环境、溶剂回收等因素,选择以 Vilsmeier 试剂(简称为 VR 试剂)进行氯化研究.

VR 试剂是 N,N-二烷基-(氯代甲烷亚胺阳离子)的氯化物,通式为 $[\text{XCIC}=\text{N}+\text{R}_2]\text{Cl}^-$,R 代表烷基,X 为氢原子或甲基,由无机酸氯化物(如 COCl_2 、 PCl_5 、 POCl_3 、 SOCl_2 等)与取代酰胺原位生成^[2-4]. COCl_2 剧毒且不易计量,操作不便; POCl_3 、 PCl_5 等含磷氯化物价格较高,氯代后生成不易处理的磷酸盐副产物; SOCl_2 价格低廉,氯化产生易处理的 HCl 气体副产物,考虑到原料成本、操作安全、溶剂回收因素选择 SOCl_2 与 DMF 制备 VR 试剂.

在氯代反应的投料顺序上,Walkup et al^[2] 按 VR 试剂、单酯溶液顺序加入,需事先制备 VR 试剂,操作复杂;文献[5]通过氯代高温在氯代体系中直接生成 VR 试剂,优点是减少了制备 VR 试剂

的过程,但是造成了 SOCl_2 和 VR 试剂的氯化竞争反应,导致产物复杂,收率偏低^[6];而拉克什·拉南等^[7]则以 VR 试剂和单酯溶液同时加入的方式进行氯代,提高了氯代收率,但是 VR 试剂的 DMF 溶液有一定的粘度,且极易与水发生剧烈反应,不易操作.

影响氯代收率的首要因素是反应温度,待取代位羟基的不同活性决定了氯代的分步进行,也决定了各个温度梯度. 一氯取代所需温度在 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 左右,可钽^[8]认为二、三氯取代在同一温度段进行,而 Fry J L 控温在 $95\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 18 h,三氯代物出现了最大产率,且减少了因温度高于 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 而产生的局部热点,虽反应时间延长,却减少了焦油的生成^[9].

中和后的氯化液成分复杂^[10-11],溶液中各种组分含量如表 1 所示:

表 1 氯化液各组分的含量

Table 1 Content of each component of chloride solution

序号	组分	质量分数/%
1	三氯蔗糖-6-乙酯	1.5~5.0
2	各种氯代蔗糖衍生物(杂质)	0.5~1.5
3	DMF	35~45
4	水	35~45
5	盐类	12~18

氯化液成分复杂,直接脱酰基势必加重三氯蔗糖的纯化难度^[12],在对氯化液的后处理上,普遍的流程是蒸除溶剂、水溶、溶剂萃取、浓缩结晶得到粗品^[2]或经吡啶/酸酐进行全乙酰化处理得到

收稿日期:2010-11-09

作者简介:游华彬(1983-),男,湖北宜昌人,硕士研究生.研究方向:精细化学品的开发.

指导教师:潘志权,教授,博士,博士研究生导师.研究方向:配位化学.*通信联系人

制备了 VR 试剂,氯化产率较高,且溶液颜色浅,碳化较少.分析原因就在于方法(1)、(2)并不能提高 VR 的实际收率,不能保证氯代试剂的充分过量,导致氯化液的成分复杂,氯代时提前制备 VR 试剂有利于保持氯代试剂过量和提高收率.

3.2 二氯取代温度对氯代反应的影响

实验发现当单酯液滴加完后,固体逐步溶解,室温搅拌一段时间溶液呈均一态,85 ℃保温 1 h, TLC 检测发现一氯取代完成.为使三氯代物浓度达到最大,需使二氯取代完全,在反应时间 6 h,其他条件不变的情况下,选择四个温度段考察二氯取代温度对氯代反应的影响.

表 3 二氯取代温度对氯化反应的影响
Table 3 Effect of dichloro-substituted temperature on chlorination reaction

序号	温度/℃	6 h 后 TLC 检测	* 转化率/%
1	80~85	无二氯、三氯代物生成	0
2	90~95	部分一氯代物残余,大量二氯代物	50
3	95~100	一氯代物的点消失,二氯代物和少量其他杂质	95
4	105~110	成分复杂,一氯代物有残余,杂质多	25

注: * 为二氯蔗糖-6-乙酯的相对转化率.

实验表明在 98 ℃反应 6 h,可使二氯取代完全,可升温至较高温度进行三氯取代,也可继续保温,直到三氯代物达到最大含量.

3.3 二氯取代反应时间对氯代的影响

实验发现,氯代温度升至 110 ℃,气体副产物骤然逸出,为了控制反应在可控范围内,须精确控温或在较低温度延长反应时间.在二氯取代温度不变、三氯取代反应温度、时间不变(113 ℃、2.5 h)的条件下,考察了二氯取代反应时间对氯代收率的影响.

表 4 二氯取代反应时间对收率的影响
Table 4 Effect of dichloro-substituted reaction time on product yield

序号	时间/h	TLC 检测	* 产率/%
1	1	一氯代物、二氯代物大量存在、炭化严重	25
2	3	少量一氯、二氯代物、产品量较多、轻微炭化	32
3	6	只有少量二氯代物、产品量多、无炭化	41

注: * 为酯化、氯代两步产率.

由表 4 可见,二氯取代反应时间适当延长,可使蔗糖-6-酯的二氯取代更加彻底,避免了二氯取代不完全即升温进行三氯取代出现的炭化现象,也提高了产品的收率.在 98 ℃保温 6 h 后,再进行

三氯取代最高产率可达 41%.

3.4 氯化液的后处理

氯化液成分复杂,对脱除溶剂得到的糖浆直接进行纯化处理很难取得预期的效果,实验在水溶解糖浆后,用极性稍小的二氯甲烷洗涤水相,后经乙酸乙酯多次萃取,少量水洗,浓缩脱色,以乙酸乙酯-水(*v/v* 为 2:1)结晶得到三氯蔗糖-6-酯的粗品,再经乙酸乙酯重结晶得到了较好的收率.

3.5 性质表征

蔗糖-6-乙酯为白色粉末状固体, FT-IR (*v*, cm^{-1}): 3 308 (—OH), 2 928 (—CH), 1 720 (C=O), 1 420 (—CH₂), 1 370 (—CH₃), 1 244 ~ 1 037 (C—O), 954 ~ 987 (C—C).

¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ_{ppm}): 5. 19 (d, H-1)、4. 18~4. 16 (dd, H-6)、4. 05 (d, H-3'), 3. 86 (m, H-5)、3. 81 (t, H-4'), 3. 70 (m, H-5'), 3. 55 (t, H-3)、3. 36 (dd, H-2)、3. 23 (t, H-4)、3. 44 (m, H-1'), 3. 61 (m, H-6'), 2. 0 (s, COCH₃).

三氯蔗糖-6-乙酯为白色针状固体,熔点 72 ~ 74 ℃, FT-IR (*v*, cm^{-1}): 3 454 (—OH), 2 932 (—CH), 1 729 (C=O), 1 425 (—CH₂), 1 369 (—CH₃), 1 046 (C—O), 716 ~ 786 (C—Cl).

¹H-NMR (300 MHz, D₂O, δ_{ppm}): 5. 33 (d, H-1)、4. 57 (t, H-5)、4. 38 (d, H-4)、4. 28 ~ 4. 23 (dd, H-6)、4. 20 (d, H-3'), 4. 05 (dd, H-3)、3. 97 (t, H-4'), 3. 85 (dd, H-2)、3. 74 (t, H-5'), 3. 72 (m, H-6'), 3. 62 (m, H-1'), 2. 0 (s, COCH₃).

4 结语

a. VR 试剂以提前制备为宜,投料顺序为 VR 试剂、单酯液分别添加,保证氯代试剂的绝对过量,利于提高氯代收率.

b. 选择性氯代的关键是梯度控温,80 ℃保温 1 h 完成一氯取代,98 ~ 100 ℃保温 6 h 二氯取代基本完成,可继续保温进行三氯取代,也可适当升温进行三氯取代,两步产率可达 41%.

c. 氯化液成分复杂,引入二氯甲烷洗涤水相,后经有机溶剂萃取,浓缩脱色,使三氯代产物易于结晶.

d. 优化后的氯代工艺反应温和、无气体副产物骤然逸出现象,产率基本达到专利水平,适合工业化生产.

参考文献:

[1] Khan R A, Sankey G A, Simpson P J. Chlorination of sugar: US, 5136031[P]. 1992-8-4.

[2] Walkup R E, Navia J L, Vernon N M. Sucrose-6-ester chloration;US,4980463 [P]. 1990 - 12 - 25.

[3] Jenner M R, Waite D, Jackson G. Process for the preparation of 4, 1', 6'-trichloro-4, 1', 6'-trideoxygalactosucrose;US,4362869[P]. 1982 - 12 - 7.

[4] Mufti K S, Khan R A. Process for the preparation of 4, 1', 6'-trichloro-4, 1', 6'-trideoxygalactosucrose (TGS); US, 4380476 [P]. 1983 - 4 - 19.

[5] 董海. 三氯蔗糖的合成新工艺研究[D]. 郑州:郑州大学化学系,2001.

[6] 陆正清. 蔗糖-6-乙酸酯氯化工艺的研究[J]. 食品科技,2007(3):158 - 161.

[7] 拉克什·拉南,森迪普·奥罗拉. 通过氯化试剂的共-加入进行蔗糖-6-酯的氯化;CN,101175762A [P]. 2005 - 12 - 23.

[8] 可钰. 三氯蔗糖合成控制过程及分析方法研究[D]. 郑州:郑州大学化学系,2003.

[9] Fry J C. Methods for chlorinating sucrose-6-ester; US,20070100139A1[P]. 2007 - 3 - 3.

[10] Navia J L, Walkup R E, Neiditch D S. Recovery of sucralose intermediates;US,5530106 [P]. 1996 - 6 - 25.

[11] 郑建仙,高宪枫,袁尔东. 单基团保护法制备三氯蔗糖的研究[J]. 食品与发酵工业,2001,27(9):1 - 6.

[12] 陆正清,王传荣,陈兆刚. 三氯蔗糖-6-乙酸酯脱乙酰基制三氯蔗糖的工艺研究[J]. 化学世界,2008(1): 47 - 50.

[13] Neiditch D S, Vernon N M, Wingard R E. Sucrose-6-ester production process; US, 5023329 [P]. 1991 - 6 - 11.

Study on chlorination of sucrose-6-acetate

YOU Hua-bin , PAN Zhi-quan , ZHOU Hong

(Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education,

School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: Sucrose-6-acetate was synthesized based on chlorination of vilsmeier reagent by thionyl chloride, which was prepared from sucrose via selective esterification, and the structure was confirmed by IR, ¹H NMR ;The studies on the process of syntheses show that vilsmeier reagent prepared prior is necessary to increase the yield of chlorination;the most excellent condition for dichloro-substituted reaction is at 98—100℃ for 6h. Chloride reaction solution was extracted with dichloromethane and then crystallized with ethyl acetate-water in 41% yield. The optimized process of chlorination was simple and more easy to control and suitable for industrial production.

Key words: sucralose-6-acetate; vilsmeier reagent; process optimization

本文编辑:张瑞



(上接第 25 页)

Research on synthesis process of 2-hydroxyisopropyl acrylate

GUO Zhi -rong¹, XI Qiang¹, CHEN Jian², ZHANG Xiao¹, WANG Qing -li¹

(1. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China

2. Chemical Engineering Institute, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430070, China)

Abstract: 2-hydroxyisopropyl acrylate was synthesized from acrylic acid and propylen by ring opening reaction. The product was obtained in a yield of ca 82.7% with a purity over 97% under best reaction condition, which was at 60 ℃ for 12 h using 1.5% catalyst, and the feed ratio of original material was 1:1.6. Chemical structure of product was characterized by ¹H NMR and Infrared spectrum.

Key words: propylene; 2-hydroxyisopropyl acrylate; synthesis process

本文编辑:张瑞