

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 98~100 ℃ 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 $[\text{XClC}=\text{N}+\text{R}_2]\text{Cl}^-$, 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 ℃ 左右,可钰^[8]认为二、三氯取代在同一温度段进行,而 Fry J L 控温在 95 ℃ 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 ℃ 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

易提纯的三氯蔗糖-五乙酸酯^[1].

在前人的研究基础上,笔者研究了投料顺序对氯代反应的影响,优化了 DMF 和 SOCl_2 制备 VR 试剂的条件;研究了二氯取代温度和时间对反应的影响,适当延长二氯反应时间,降低其他氯代物杂质的影响,并在水溶之后,引入极性稍小的溶剂洗涤水相,使三氯蔗糖-6-乙酯更易结晶;通过实验解决了高温氯化易出现的炭化、收率较低的问题,使其更易工业化.

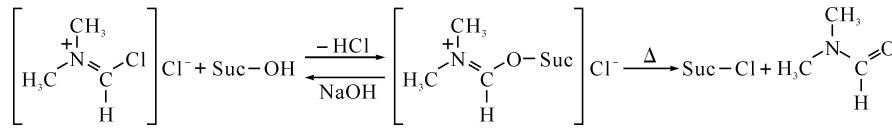


图 1 Vilsmeier 试剂氯化单酯的反应历程

Fig. 1 Reaction process of chlorination of sucrose-6-ester using Vilsmeier reagent

2 实验部分

2.1 试剂与仪器

试剂:蔗糖、乙酸酐、二氯亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、乙酸乙酯、冰乙酸,均为分析纯;氢氧化钠为化学纯,二丁基氧化锡为工业纯(购自江苏虹鼎国际化工,锡含量≥47%),活性炭使用前经盐酸活化.

仪器:旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂)、循环水式多用真空泵(郑州长城工贸有限公司)、低温反应器(巩义市英裕予华仪器厂)、Tristar3000型傅立叶红外光谱仪、Mercury VX-300 核磁共振波谱仪(美国 Varian 公司).

2.2 蔗糖-6-乙酯的制备

单酯的制备参考文献[13],反应终点以 TLC (15:10:1, $\text{CHCl}_3-\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$) 进行监测,以脲-磷酸-正丁醇的饱和溶液显色, R_f (蔗糖-6-乙酯)=0.45,酯化单步产率 80%. 氯化反应溶剂为 DMF,为简化操作,单酯的 DMF 溶液不经其他处理直接进入下步反应.

2.3 VR 试剂的实验室制备^[3]

40 mL 重蒸的 DMF,转入低温反应器,滴加 13 mL SOCl_2 ,控制滴速使内温不超过 20 °C,滴加完毕低温搅拌 1 h,50 °C 搅拌 2 h,而后于 50 °C 旋除 SO_2 ,直到有少量 DMF 被旋出. 将反应液转入低温反应器,出现大量白色易搅动的针状晶体即 VR 试剂,将其 DMF 悬浮液低温保存备用.

2.4 三氯蔗糖-6-乙酯的制备

将上述制备的 VR 试剂的 DMF 溶液降至 0 °C,滴加单酯溶液,自然升至室温保温 1 h,转至油浴并通入 N_2 ,缓慢升温至 60 °C,保温 0.5 h,缓慢升温至 85 °C,保温 1 h,缓慢升温至 98 °C,保温 6~8 h,缓慢升温至 113 °C,保温 2.5 h. 氯代反应

1 反应历程

在图 1 中, $\text{Suc}-\text{OH}$ 代表含有多个羟基的 6-O-酰基蔗糖酯,单酯上的羟基与 VR 试剂生成 O-烷基氯盐的中间态产物,并释放 HCl ,O-烷基氯盐被加热到适当的温度,分解生成氯代物并重生溶剂 DMF,加热的温度取决于各中间态的活性^[2].

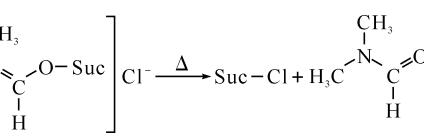


图 1 Vilsmeier 试剂氯化单酯的反应历程

Fig. 1 Reaction process of chlorination of sucrose-6-ester using Vilsmeier reagent

终点由 TLC 检测(5:1, $\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{CH}_3\text{OH}$)判断,以脲-磷酸-正丁醇的饱和溶液显色, R_f (三氯蔗糖-6-乙酯)≈0.65.

2.5 氯化液的后处理

氯代反应结束,降至室温,加入少量乙酸乙酯,剧烈搅拌,加入碱液调 pH 值到 9~10,剧烈搅拌 1 h,滴加少量冰乙酸反调 pH 值到 6~7,抽滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤,减压蒸除溶剂得深色糖浆,加适量水溶解,过滤,水相二氯甲烷洗涤,再经乙酸乙酯多次萃取,收集乙酸乙酯相,少量水反洗,活性炭脱,60 °C 减压得到黄色粘稠糖浆. 将上述糖浆热溶于乙酸乙酯-水(v/v 为 2:1)混合溶剂,过虑,冷却结晶得粉末状粗品,乙酸乙酯重结晶得针状晶体,母液经循环套用.

3 结果与讨论

3.1 投料顺序对氯代反应的影响

考察了三种不同的投料方式对氯代反应的影响:**a.** 单酯液中滴加 SOCl_2 ,升温氯代;**b.** 单酯液中滴加 VR 试剂的 DMF 溶液,升温氯代;**c.** 事先制备 VR 试剂、滴加单酯液、通 N_2 升温氯代.

表 2 投料方式对收率的影响

Table 2 Effect of feeding sequence on product yield

序号	投料方式	反应情况	* 产率/%
1	a	氯化液为深黑色,碳化现象较严重	36
2	b	氯化液为棕黑色,投料操作不便	30
3	c	氯化液为棕红色,无碳化现象	41

注: * 为酯化、氯代两步产率.

经过对比试验发现,方法(1)在高温氯代时突然逸出大量 SO_2 和 HCl ,即使加大通氮量也难以及时除去,导致体系颜色变深,碳化加剧;方法(2)在加料时 VR 试剂会粘附在瓶口,不易操作;方法(3)预先

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 二氯取代温度对氯代反应的影响

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 (ν , 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 (ν , 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 chloination: 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·奥萝拉.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°C 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 propylene 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 °C 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