

文章编号: 2095-0411 (2011) 02-0020-04

## 蔗糖-6-乙酯制备三氯蔗糖的工艺<sup>\*</sup>

冷一欣, 张 兆, 黄春香, 刘晓成, 王兴康

(常州大学 石油化工学院, 江苏 常州 213164)

**摘要:** 以蔗糖-6-乙酯为原料, Vilsmeier 试剂为氯化剂, 对蔗糖-6-乙酯进行选择氯化, 制得三氯蔗糖-6-乙酯, 在碱性条件下脱除乙酰基, 制得三氯蔗糖。考察了反应温度、反应时间对氯化反应的影响, 碱的种类、反应温度和 pH 值对脱乙酰基反应的影响。研究表明: 在 110℃ 条件下, 蔗糖-6-乙酯与 Vilsmeier 试剂反应 2h, 三氯蔗糖-6-乙酯收率较好, 为 51.9%; 在 -10℃ 条件下, 用 KOH 溶液调节 pH=9, 反应 4h 得到三氯蔗糖, 收率为 80.2%。产物结构经 IR、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 表征分析。

**关键词:** 蔗糖-6-乙酯; Vilsmeier 试剂; 三氯蔗糖-6-乙酯; 三氯蔗糖

**中图分类号:** TQ 207

**文献标识码:** A

## Study of the Synthesis of Sucralose by Sucrose-6-Acetate

LENG Yi-xin, ZHANG Zhao, HUANG Chun-xiang, LIU Xiao-cheng, WANG Xin-kang

(School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

**Abstract:** Sucralose-6-acetate was synthesized by chlorination with Vilsmeier reagent, using sucrose-6-acetate as the raw material. Sucralose was obtained from sucralose-6-acetate under the condition of alkaline. The effects of reaction temperature and reaction time on chlorination were investigated. The effects of the types of deacetylation agent, reaction temperature and pH on deacetylation were investigated. The results showed that the yield of sucralose-6-acetate was 51.9% at the reaction temperature 110℃ and reaction time 2h. The results showed that the yield of sucralose was 80.2% at the reaction temperature -10℃ and adjusted to pH=9 with KOH. Sucralose was characterized by IR, <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR.

**Key words:** sucrose-6-acetate; Vilsmeier reagent; sucralose-6-acetate; sucralose

三氯蔗糖是目前世界上性能最为优良的高甜度食品甜味剂之一, 是 1976 年英国 HoughL 教授在进行蔗糖的卤代实验时发现的<sup>[1]</sup>, 具有甜度大、甜味特性好及不被人体吸收等特点<sup>[2,3]</sup>。三氯蔗糖在水中溶解度较大, 且溶解时不产生气泡, 因此广泛应用于碳酸饮料中<sup>[4-6]</sup>。三氯蔗糖的合成方法主要有全基团保护法、酶-化学法和单基团保护法<sup>[7-10]</sup>。全基团保护法合成反应过程繁琐、反应条件复杂、所需控制的因素较多; 酶-化学法原料

成本较高、设备利用率低; 单基团保护法合成路线短, 投资少, 产率较高, 是较好的合成方法。在单基团保护法中, 蔗糖-6-乙酯反应制备三氯蔗糖-6-乙酯是该合成路线的技术关键步骤。目前, 对该步反应的合成工艺条件研究较少, 且分析检测方法不多。

研究采用单基团保护法合成三氯蔗糖, 高效液相色谱对合成过程进行了跟踪监测, 对中间产物三氯蔗糖-6-乙酯和目标产物三氯蔗糖的合成工艺

<sup>\*</sup> 收稿日期: 2011-04-01

作者简介: 冷一欣 (1961-), 女, 江苏丹阳人, 博士, 教授, 研究方向为绿色化学品及药物中间体的合成。

条件进行系统地研究，得到了较高的反应收率。并通过 IR、<sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 对目标产物的结构进行了表征。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂

蔗糖-6-乙酯（工业级，天津瑞丰精细化学制品有限公司），N，N-二甲基甲酰胺，氢氧化钾，氨水（AR，国药集团化学试剂有限公司），氯化亚砷（AR，上海润捷化学试剂有限公司），叔丁胺（CP，上海凌峰化学试剂有限公司），液态甲醇钠（含量 27%，淄博汇鑫化工有限责任公司）。

### 1.2 仪器

AVANCE III 300MHz 核磁共振波谱仪，德国 Bruker 公司；Waters-717 高效液相色谱仪，美国 Waters 公司；KQ2200 型超声波清洗器，昆山市

超声仪器有限公司；JA2003 型电子天平，上海良平仪器仪表有限公司；PROTEGé460 型傅里叶红外光谱仪，美国 Nicolet 公司。

### 1.3 实验步骤

#### 1.3.1 三氯蔗糖-6-乙酯的制备

9.50g DMF 和 15.47g SOCl<sub>2</sub> 反应制备 Vilsmeier 试剂，再与 2.70g 蔗糖-6-乙酯在 110℃ 下进行氯化反应 2h，将反应混合物冷却至 15℃，用 KOH 溶液调节 pH 为 9，再用稀盐酸调节 pH 为 7，乙酸乙酯萃取，重结晶得到三氯蔗糖-6-乙酯。

#### 1.3.2 三氯蔗糖的制备

1.60g 三氯蔗糖-6-乙酯溶于 30mL 无水甲醇中，用 KOH 溶液调节 pH 为 9，在 -10℃ 条件下反应 4h 后，用稀盐酸调节 pH 为 7，脱除溶剂，重结晶得到三氯蔗糖。反应路线见图 1 所示。

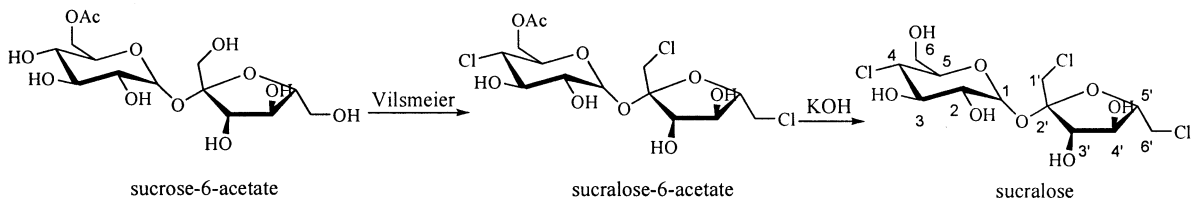


图 1 反应合成路线

Fig.1 Synthetic route of reaction

### 1.4 色谱条件

色谱柱：ULtimate C18 柱（250mm × 4.6mm）；流动相为 V（甲醇）：V（水）= 1：1；等度洗脱；流速 1.0mL/min；柱温 40℃；进样量 20μL；Waters-2410 示差折光检测器。

## 2 结果与讨论

### 2.1 反应温度对氯化反应收率的影响

蔗糖-6-乙酯的 4、6'、1'位羟基被氯原子取代，进行氯化反应，由于 1'位羟基的空间位阻较大难被氯化，同时又要防止其他位羟基被氯化，因此，选择合适的氯化试剂在蔗糖-6-乙酯的氯化反应中起着关键作用。Vilsmeier 试剂是一种选择性很好的氯化试剂，其空间位阻较大，可以选择性地氯化蔗糖-6-乙酯的 4、6'、1'位羟基，且得到较高收率的目标产物三氯蔗糖-6-乙酯。温度较

低，蔗糖-6-乙酯和 Vilsmeier 试剂反应缓慢，温度过高，蔗糖-6-乙酯会被过度氯化，产生大量副产物，因此氯化反应温度的控制就非常重要。

在蔗糖-6-乙酯 2.70g、SOCl<sub>2</sub> 15.47g、DMF 9.50g、反应时间为 2h 的条件下，考察反应温度对氯化反应收率的影响，结果见图 2。

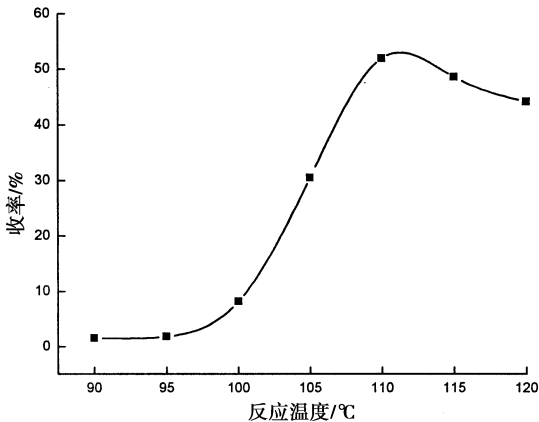


图 2 反应温度对氯化反应收率的影响

Fig.2 Effect of reaction temperature on yield of chlorination

由图 2 可知,三氯蔗糖-6-乙酯的收率受温度的影响很大。在 90-100℃ 温度范围内,蔗糖-6-乙酯与 Vilsmeier 试剂反应缓慢,三氯蔗糖-6-乙酯的收率较低;在 100-110℃ 温度范围内,随着温度的增加,三氯蔗糖-6-乙酯的收率几乎成线性增长的趋势;当温度为 110℃ 时,三氯蔗糖-6-乙酯的收率达到最大,为 51.9%。当温度高于 110℃ 时,三氯蔗糖-6-乙酯的收率逐渐下降,这可能是由于氯化反应的产物在高温条件下发生了碳化或蔗糖-6-乙酯被过度氯化,生成了副产物。因此,氯化反应的最佳温度为 110℃。

2.2 反应时间对氯化反应收率的影响

在蔗糖-6-乙酯 2.70g、SOCl<sub>2</sub> 15.47g、DMF 9.50g、反应温度为 110℃ 的条件下,不同时间取样,用高效液相色谱分析三氯蔗糖-6-乙酯含量,计算反应收率,得到了反应收率随时间的变化曲线,结果见图 3。

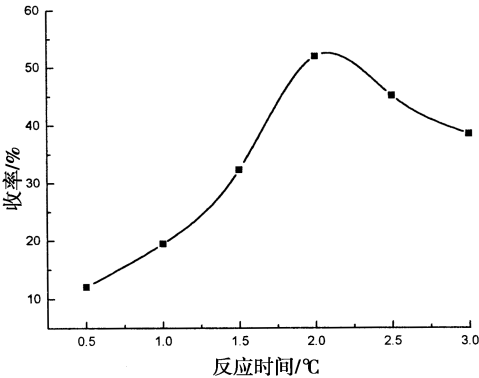


图 3 反应时间对氯化反应收率的影响

Fig. 3 Effect of reaction time on yield of chlorination

由图 3 可知,在 110℃ 条件下,氯化反应收率随时间的延长而增加,但反应时间延长至 2h 后,反应收率并无明显增加,反而呈下降趋势。这可能是因为反应时间过长导致糖类碳化,使得三氯蔗糖-6-乙酯的收率下降。所以反应时间 2h 为宜。

2.3 碱的种类对脱乙酰基反应收率的影响

三氯蔗糖-6-乙酯制备三氯蔗糖,需要在催化剂的条件下进行。催化剂既可以是酸性也可以是碱性。在酸性条件下该反应是可逆的,反应不完全;当碱性较弱时,脱乙酰基反应不完全且较慢;当碱性太强时,脱乙酰基反应速度加快,但同时会产生大量的副产物。因此,选择合适的碱性试剂非常重要。

在三氯蔗糖-6-乙酯 1.60g、反应温度为-

10℃、反应时间为 4h、pH=9 的反应条件下,考察碱的种类对脱乙酰基反应收率的影响,结果见表 1。

表 1 碱的种类对脱乙酰基反应收率的影响

Table 1 Effect of variety of alkali on yield of deacetylation

碱	氨水	氢氧化钾	叔丁胺	甲醇钠/甲醇
收率/%	49	80.2	59.1	72.2

由表 1 可知,氨水、叔丁胺作为催化剂,脱乙酰基反应的收率较低,甲醇钠/甲醇作为脱乙酰基剂,反应比较温和,但是收率并不是很高,氢氧化钾脱乙酰基效果较好,三氯蔗糖的收率为 80.2%。

2.4 反应温度对脱乙酰基反应收率的影响

在三氯蔗糖-6-乙酯 1.60g、KOH 溶液作脱乙酰基试剂、pH=9、反应时间为 4h 的条件下,考察反应温度对脱乙酰基反应的影响,结果见图 4。

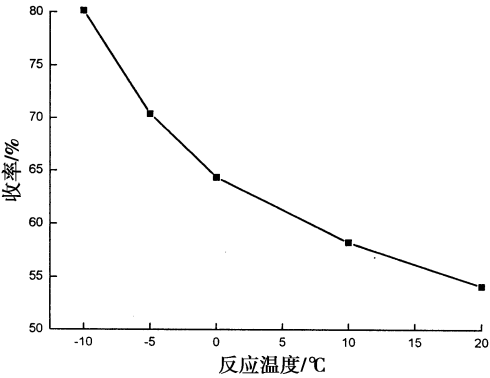


图 4 反应温度对脱乙酰基反应收率的影响

Fig. 4 Effect of reaction temperature on yield of deacetylation

由图 4 可知,在 KOH 溶液为催化剂的条件下发生脱乙酰基反应,反应收率随着温度的上升而呈下降趋势,在 -10℃ 条件下反应,反应收率达到 80.2%,这可能是在强碱性条件下发生脱乙酰基反应,在反应温度较高的条件下三氯蔗糖五元环和六元环之间的糖苷键断裂,产生了其它的物质,从而影响了反应的收率。考虑到工业中设备要求及生产成本问题,因此最佳脱乙酰基反应的温度为 -10℃。

2.5 pH 对脱乙酰基反应收率的影响

在三氯蔗糖-6-乙酯 1.60g、KOH 溶液作脱乙酰基试剂、在 -10℃ 反应 4h 的条件下,考察 pH 对脱乙酰基反应收率的影响,结果见图 5。

由图 5 可知,发生脱乙酰基反应时,在碱性条件下,当 pH 较小时,反应收率较低,反应不完全;当 pH=9 时,反应较完全,收率较高,为 80.2%;当 pH 大于 9 时,脱乙酰基反应的收率开始

降低，这可能是在较强的碱性条件下三氯蔗糖的五元环和六元环之间的糖苷键发生断裂导致的。所以脱酰基反应较好的 pH 为 9。

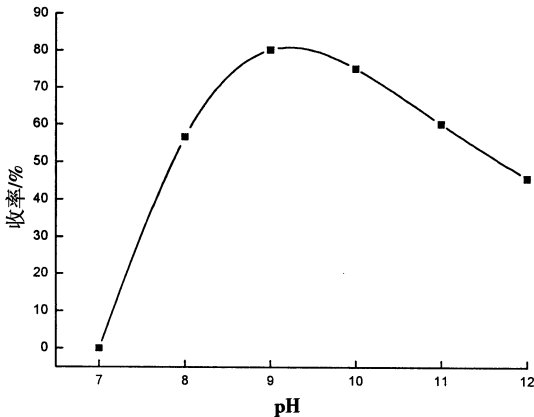


图 5 pH 对脱酰基反应收率的影响

Fig. 5 Effect of pH on yield of deacetylation

### 2.6 产物结构表征

三氯蔗糖分别经过红外光谱 (IR)、核磁共振氢谱 ( $^1\text{H}$  NMR) 和核磁共振碳谱 ( $^{13}\text{C}$  NMR) 表征。

在 IR 谱中,  $1\,732.3\text{cm}^{-1}$  附近没有三氯蔗糖-6-乙酯的羰基 ( $\text{C}=\text{O}$ ) 伸缩振动吸收峰, 同时在  $1\,250\text{--}1\,270\text{cm}^{-1}$  处也没有三氯蔗糖-6-乙酯酯基中的 ( $\text{C}-\text{O}$ ) 伸缩振动吸收峰, 说明乙酰基已脱去。在  $3\,320.6\text{cm}^{-1}$  处出现羟基 ( $\text{O}-\text{H}$ ) 的强伸缩振动吸收峰, 并在  $2\,928.7\text{cm}^{-1}$  出现饱和烷烃 ( $\text{C}-\text{H}$ ) 的弱伸缩振动吸收峰,  $1\,349\text{--}1\,420\text{cm}^{-1}$  出现 ( $\text{C}-\text{H}$ ) 的弯曲振动峰。  $1\,094\text{cm}^{-1}$  的强吸收峰为糖环特征吸收, 是 ( $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ ) 的伸缩振动吸收峰,  $748\text{--}927\text{cm}^{-1}$  处的 3 个弱峰, 为 ( $\text{C}-\text{Cl}$ ) 的吸收峰。

IR 谱确认产物有糖环和羟基的存在。为了进一步确定产物结构, 通过测定  $^1\text{H}$  NMR 谱和  $^{13}\text{C}$  NMR 谱来确定产物中氢原子、碳原子的种类和个数。  $^1\text{H}$  NMR 谱和  $^{13}\text{C}$  NMR 谱的数据如下:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $300\text{MHz}$ )  $\delta$ : 3.61 (d, H-6); 3.64 (s, H-1'); 3.72-3.74 (dd,  $J=4.8\text{Hz}$ , H-6'); 3.79-3.80 (dd, H-2); 3.96-3.97 (t, H-4'); 3.94 (m, H-5'); 4.03-4.06

(dd, H-3); 4.08-4.30 (m, H-3', 5); 4.39-4.41 (d, H-4); 5.36-5.37 (d, H-1)。  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $300\text{MHz}$ )  $\delta$ : 43.6、44.82、62.05、63.04、67.62、68.08、70.76、75.98、76.12、81.20、92.68、103.37。

由产物的 IR 谱、 $^1\text{H}$  NMR 谱和  $^{13}\text{C}$  NMR 谱可知, 所得产物为三氯蔗糖。

### 3 结 论

以蔗糖-6-乙酯为原料、Vilsmeier 试剂为氯化试剂、KOH 溶液为脱乙酰基剂, 制备三氯蔗糖。三氯蔗糖-6-乙酯的最佳工艺条件为:  $n$  (蔗糖-6-乙酯) :  $n$  (Vilsmeier) = 1.0 : 18.5、 $110^\circ\text{C}$  反应 2h, 收率为 51.9%; 三氯蔗糖的最佳工艺条件为: KOH 溶液调节  $\text{pH}=9$ ,  $-10^\circ\text{C}$  反应 4h, 收率为 80.2%。通过 IR、 $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR 谱表征了产物结构, 研究结果为三氯蔗糖的工业化生产提供一定的实验依据。

### 参考文献:

[1] 李晔, 晏日安, 李晓光, 等. 三氯蔗糖的基团迁移法合成研究 [J]. 食品科学, 2004, 25 (1): 50-52.

[2] 田铁牛, 田玉珍. 甜味剂三氯蔗糖的合成技术的研究进展 [J]. 河北化工, 2006, 29 (5): 3-6.

[3] 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.

[4] 麦克杰纳. 蔗糖素 [J]. 中国食品用化学品, 1997 (6): 30-34.

[5] 吕绍杰. 日本批准使用三氯蔗糖 [J]. 中国食品添加剂, 2001 (2): 49-52.

[6] 康维民. 三氯蔗糖的特性及其在食品加工中的应用 [J]. 冷饮与速冻食品工业, 2001, 7 (4): 11-13.

[7] 韦异, 栗晖, 张英, 等. 蔗糖-6-乙酯的合成方法研究 [J]. 化学世界, 2002 (10): 551-555.

[8] Navia, Juan L. Process for Synthesizing Sucrose Derivatives by Regioselective Reaction; US, 4950746 [P]. 1990-06-24.

[9] 康文通, 杨建民, 陈琦, 等. 新型甜味剂三氯蔗糖的研究 [J]. 中国调味品, 2007, 32 (1): 58-61.

[10] Jason D Clark, Fort Collins, Richard R, et al. Method for the Synthesis of Sucrose-6-Acetates; US, 6939962 [P]. 2005-09-06.