

三氯蔗糖-6-乙酸酯的合成及其工艺优化

冷一欣¹, 刘晓成¹, 苏继光¹, 张 云¹, 武玉真¹, 黄成龙¹, 万屹东²

(1.常州大学石油化工学院, 江苏省绿色催化材料与技术重点实验室, 江苏 常州 213164;

2.常茂生物化学工程股份有限公司, 江苏 常州 213034)

摘 要: 用 SOCl_2 和 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)合成Vilsmeier试剂, 氯化蔗糖-6-乙酸酯制得三氯蔗糖-6-乙酸酯, 并经IR、 ^1H NMR确认其结构。考察投料物质的量比、向反应体系中所添加甲苯的比例、还原反应过程中pH值及氯代温度。结果表明: 在80℃条件下最适宜制备Vilsmeier试剂; $n(\text{Vilsmeier试剂}):n(\text{蔗糖-6-乙酸酯})=11:1$, $m(\text{甲苯}):m(\text{DMF})=1:10$, 还原反应中pH7.5; 反应分3个阶段, 一氯代在70℃、二氯代在90℃、三氯代在110℃最适宜进行氯代反应; 合成三氯蔗糖-6-乙酸酯收率达到55.7%。

关键词: 蔗糖-6-乙酸酯; 三氯蔗糖-6-乙酸酯; Vilsmeier试剂; 氯代

Synthesis and Process Optimization of Sucralose-6-acetate

LENG Yi-xin¹, LIU Xiao-cheng¹, SU Ji-guang¹, ZHANG Yun¹, WU Yu-zhen¹, HUANG Cheng-long¹, WAN Yi-dong²
(1. Jiangsu Key Laboratory of Advanced Catalytic Materials and Technology, School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164, China; 2. Changmao Biochemical Engineering Co. Ltd., Changzhou 213034, China)

Abstract: Sucrose-6-acetate was chlorinated in the presence of Vilsmeier reagent, which was synthesized with SOCl_2 and DMF. The structure of the sucralose-6-acetate obtained was confirmed by IR and ^1H NMR. Chlorination temperature, the molar ratio of reaction substrates, the amount of toluene added and pH in the reduction reaction were optimized. The most suitable temperature to prepare the Vilsmeier reagent was 80 °C. The molar ratio of Vilsmeier reagent to sucrose-6-acetate was 11:1 and mass ratio of toluene to N,N -dimethylformamide was 1:10. The optimized pH was 7.5 in the reduction reaction. This chlorination reaction was divided into three steps with three chlorination temperatures of 70, 90 °C and 110 °C, respectively. The yield of sucralose-6-acetate under the optimized reaction conditions was 55.7%.

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

中图分类号: TS202.3

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630(2013)22-0106-05

doi:10.7506/spkx1002-6630-201322021

三氯蔗糖(sucralose, TGS)^[1], 化学名为4,1',6'-三氯-4,1',6'-三脱氧半乳型蔗糖, 是由著名的甜味剂公司Tate&Lyle公司^[2]在20世纪70年代开发的新型甜味剂, 甜度是蔗糖的600倍^[3-4], 极易溶于水, 不能被人体吸收, 不产生热量, 且代谢不和胰岛素发生作用, 不会引起龋变, 有助于牙齿健康, 可供糖尿病人、肥胖病人和老年人食用, 因而三氯蔗糖是迄今为止最为出色的甜味剂之一。目前合成三氯蔗糖的路线主要有全基团保护法^[5]、单基团保护法^[6-8]和酶法^[9]。相比较其他两种方法, 单基团保护法合成步骤少操作简单、投资少是工业化的首选。

三氯蔗糖-6-乙酸酯是单基团保护法合成三氯蔗糖最重要的中间体, 对其合成也多有报道^[10-11], 但是其合成条件不能够很好的重复, 没有工业化的可行性。为解决重复性的问题, 必须对目前工艺进行优化; 目前对于制备

三氯蔗糖-6-乙酸酯的过程中氯代温度平台及还原反应中pH值的研究并没有报道。采用单基团保护法以蔗糖为原料合成蔗糖-6-乙酸酯, 再由蔗糖-6-乙酸酯在合适的条件下与Vilsmeier试剂体系^[12]反应制得三氯蔗糖-6-乙酸酯, 用薄层层析法(thin layer chromatography, TLC)和液相色谱对反应过程进行跟踪分析。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

N,N -二甲基甲酰胺(分析纯)、甲苯、氢氧化钠、乙酸乙酯、36.0%盐酸、吡啶(均为分析纯) 国药集团化学试剂有限公司; 氯化亚砷(工业级) 德国朗盛责任有限公司; 蔗糖-6-乙酸酯 自制^[13]。

收稿日期: 2013-01-17

作者简介: 冷一欣(1961—), 女, 教授, 博士, 研究方向为绿色化学及药物中间体。E-mail: rxslxycn@yahoo.com.cn

1.2 仪器与设备

JA2003电子天平 上海良平仪器仪表有限公司；D-8401机械搅拌器 天津市华兴科学仪器厂；RE2000旋转蒸发器 上海亚荣生化仪器厂；SLPC-3030低温恒温循环器 南京顺流仪器有限公司；Waters-717高效液相色谱仪 美国Waters公司；AVANCEIII 500MHz核磁共振波谱仪 德国Bruker公司；PROTÉGÉ460型傅里叶红外光谱仪 美国Nicolet公司；PHS-3C微机型pH计 上海康仪仪器有限公司。

1.3 三氯蔗糖-6-乙酸酯的合成

1.3.1 Vilsmeier试剂的制备

将装有机机械搅拌、回流冷凝管和温度计的500mL四口烧瓶中加入150.0g(2.0520mol)*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)，在0~5℃条件下缓慢滴加68.4g(0.5753mol)SOCl₂，滴加完毕后升温至80℃回流2h，后减压蒸馏；然后冷却至0℃搅拌保温，直至有大量白色针状晶体出现，即得Vilsmeier试剂，质量202.2g。

1.3.2 三氯蔗糖-6-乙酸酯的制备及其反应路线图

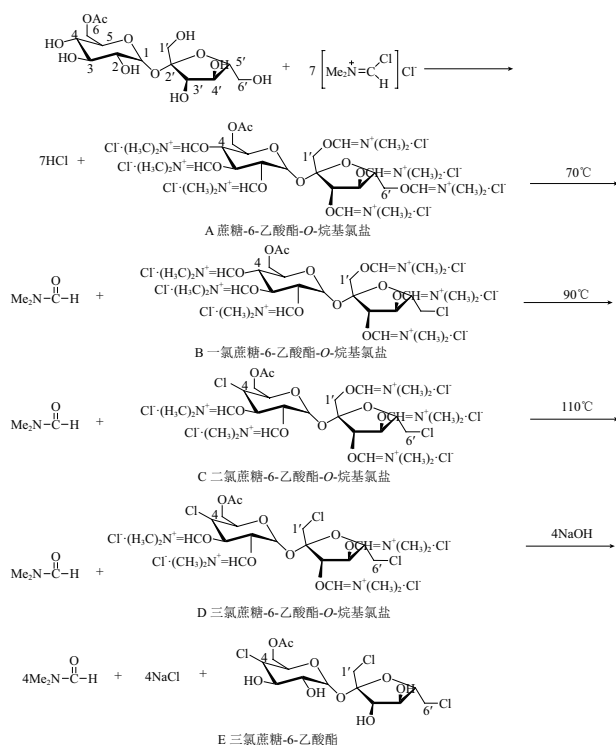


图1 三氯蔗糖-6-乙酸酯合成路线图

Fig.1 Synthesis route of sucralose-6-acetate

将装有机机械搅拌、回流冷凝管和温度计的500mL四口烧瓶中，往制备好的Vilsmeier试剂(质量202.2g)中搅拌滴加蔗糖-6-乙酸酯DMF溶液41.8g(含20.1g蔗糖-6-乙酸酯)，控制滴加温度为10~20℃。滴加完毕后，在室温下搅拌1h，加甲苯15.0g(0.1625mol)，再加吡啶调pH7后升

温。2h升温到70℃，保温2h，2h升温到90℃，保温2h，3h升温到110℃，保温2h，程序升温结束。用气相色谱监控中间反应过程。加质量分数32.0%的NaOH溶液，调pH7.5，搅拌1h；再用质量分数36.0%的盐酸反调至pH7。减压浓缩至干，加100.0g水，用乙酸乙酯萃取4次(4×200.0mL)，合并有机相，减压去除有机溶剂，得浆状物三氯蔗糖-6-乙酸酯粗品。用乙酸乙酯-水溶液结晶，再用水重结晶得白色固体三氯蔗糖-6-乙酸酯11.5g(纯度97.2%)，收率为55.7%。并经过5次重复实验，平均收率达55.5%。

根据文献[14-17]和TLC控制现象、HPLC数据推断在制备三氯蔗糖-6-乙酸酯过程中，可能的反应如图1所示。

根据一氯蔗糖-6-乙酸酯<二氯蔗糖-6-乙酸酯<三氯蔗糖-6-乙酸酯<四氯蔗糖-6-乙酸酯的极性，在TLC监控时出现4个点，根据极性判断在不同温度下出现不同物质；根据气相色谱测定DMF的质量，在初始反应阶段、中间反应阶段和终止反应阶段的DMF量进行对比分析。

1.3.3 三氯蔗糖-6-乙酸酯的跟踪测试分析条件

TLC监控条件：配制*V*(氯仿):*V*(甲醇)=4:1的展开剂监控。三氯蔗糖-6-乙酸酯色谱条件：色谱柱：条件为Ultimate C₁₈柱(250.0mm×4.6mm)；流动相为甲醇:水=1:1，等度洗脱，流速1.0mL/min；柱温40℃；进样量20.0μL；Waters-2410示差折光检测器。

2 结果与分析

2.1 温度对合成的Vilsmeier试剂影响

在氯代反应过程中，单一的SOCl₂氯化蔗糖-6-乙酸酯，得到的三氯蔗糖-6-乙酸酯收率很低^[18]，因此在氯代反应中合成Vilsmeier试剂是至关重要的，而温度是合成Vilsmeier试剂的关键。在150.0g DMF中滴加68.4g SOCl₂来制备Vilsmeier试剂。在其他条件相同情况下，考察不同温度下合成的Vilsmeier试剂对三氯蔗糖-6-乙酸酯收率的影响，结果见图2。

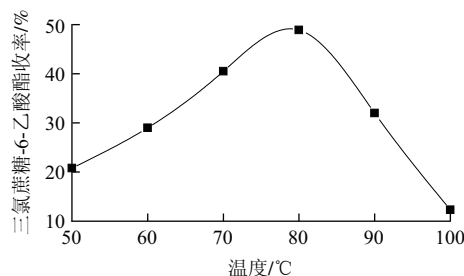


图2 温度对合成Vilsmeier试剂影响

Fig.2 Effect of temperature on the synthesis of Vilsmeier reagent

从图2可以看出，随着制备Vilsmeier试剂温度的升高，三氯蔗糖-6-乙酸酯收率呈现先升后降的趋势，在

80℃三氯蔗糖-6-乙酸酯收率最高。低温条件下Vilsmeier试剂不容易制备成功,高温条件下 SOCl_2 将DMF碳化,80℃为制备Vilsmeier试剂的适宜温度。

2.2 投料比对氯代反应的影响

在蔗糖分子中,8个羟基所处的位置和活性各不相同,大致活性分为:6'-OH、6-OH>4-OH>1'-OH>其他位-OH^[10],将6-OH保护起来,剩余3个活性较强的羟基就是需要氯代的位置;而Vilsmeier试剂在一定条件下可以高选择性的氯代蔗糖-6-乙酸酯上的6'、4和1'位上的羟基。在蔗糖-6-乙酸酯投料相同,加吡啶调pH7.0,氯代升温过程相同(2h升温到70℃,保温2h,2h升温到90℃,保温2h,3h升温到110℃,保温2h)条件下,选择蔗糖-6-乙酸酯与Vilsmeier试剂物质的量投料比为1:3~1:12,考察投料比对氯化反应影响,结果见表1所示。

表1 投料比对氯代反应的影响

Table 1 Effect of molar ratio of Vilsmeier reagent to sucrose-6-acetate on chlorination reaction

$n(\text{蔗糖-6-乙酸酯}):$ $n(\text{Vilsmeier试剂})$	三氯蔗糖-6-乙酸酯 的收率/%	反应现象
1:3	11.6	碳化严重,无焦油产生
1:5	19.4	碳化严重,无焦油产生
1:7	25.7	碳化严重,无焦油产生
1:9	40.2	碳化一般,无焦油产生
1:11	48.0	碳化一般,无焦油产生
1:13	38.8	碳化一般,有焦油产生

注:*.Vilsmeier试剂以 SOCl_2 的量计算。

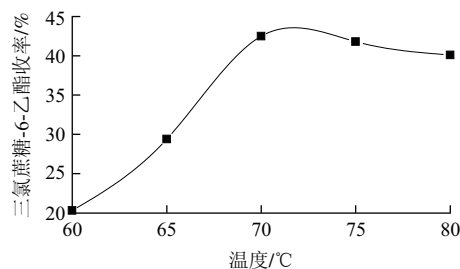
从理论上分析,1.0mol的蔗糖-6-乙酸酯只需要3.0mol的Vilsmeier试剂即可反应完全,但在实际中的反应却不理想。蔗糖-6-乙酸酯与Vilsmeier试剂物质的量投料比为1:3和1:5时,蔗糖-6-乙酸酯上的7个羟基不能够完全与Vilsmeier试剂反应形成蔗糖-6-乙酸酯-O-烷基氯盐(A),导致剩余的羟基裸露,在高温条件下发生碳化,产率只有11.6%和19.4%。蔗糖-6-乙酸酯与Vilsmeier试剂物质的量投料比为1:7~1:9时,理论上蔗糖-6-乙酸酯上的羟基能够与Vilsmeier试剂完全反应形成蔗糖-6-乙酸酯-O-烷基氯盐(A),但在实际的反应中,蔗糖-6-乙酸酯、溶剂DMF中含有一定量的水分,Vilsmeier试剂会优先与水反应;蔗糖-6-乙酸酯中含有极少量的蔗糖,也消耗一定量的Vilsmeier试剂。蔗糖-6-乙酸酯与Vilsmeier试剂物质的量投料比为1:13时,会有过量的Vilsmeier试剂在高温下参与反应,形成聚糖类物质,产生焦油。在蔗糖-6-乙酸酯与Vilsmeier试剂物质的量投料比为1:11时反应碳化一般、无焦油,且收率较高,达到48.0%,所以选用该物质的量投料比最为合适。

2.3 温度对氯代反应的影响

2.3.1 单因素试验

在 $n(\text{Vilsmeier试剂}):n(\text{蔗糖-6-乙酸酯})=11:1$,吡啶调pH7.0条件下,分别研究一氯代温度(60、65、70、75、80℃)、二氯代温度(80、85、90、95、100℃)、三氯代温

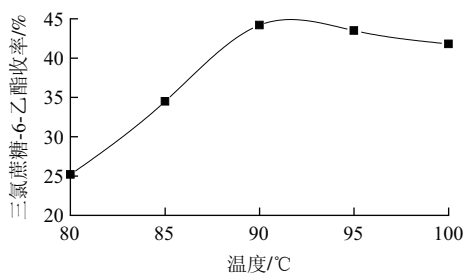
度(105、110、115、120、125℃)对三氯蔗糖-6-乙酸酯收率的影响,结果见图3~5。



二氯代温度100℃,三氯代温度105℃。

图3 一氯代温度对三氯蔗糖-6-乙酸酯收率的影响

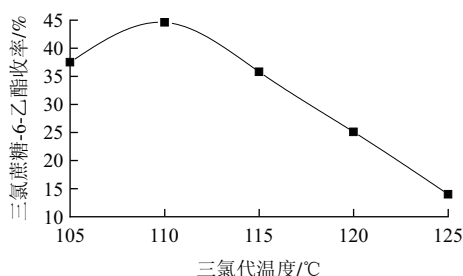
Fig.3 Effect of chlorination temperature in the first step on the synthesis of sucralose-6-acetate



一氯代温度70℃,三氯代温度105℃。

图4 二氯代温度对三氯蔗糖-6-乙酸酯收率的影响

Fig.4 Effect of chlorination temperature in the second step on the synthesis of sucralose-6-acetate



一氯代温度70℃,二氯代温度90℃。

图5 三氯代温度对三氯蔗糖-6-乙酸酯收率的影响

Fig.5 Effect of chlorination temperature in the third step on the synthesis of sucralose-6-acetate

图3表明:当一氯代温度小于70℃时,三氯蔗糖-6-乙酸酯收率随着温度的升高而增大,后三氯蔗糖-6-乙酸酯收率趋于稳定。所以一氯代温度选择70℃。图4表明二氯代温度小于90℃时三氯蔗糖-6-乙酸酯收率随着温度的升高而增大,后三氯蔗糖-6-乙酸酯的收率趋于稳定。所以二氯代温度选择为90℃。图5表明随三氯代温度的升高,三氯蔗糖-6-乙酸酯收率在110℃最大,当温度大于110℃时,三氯蔗糖-6-乙酸酯的收率呈下降趋势;原因可能是

因为温度大于110℃时,产物在高温条件下发生碳化。所以三氯代温度选择110℃。

2.3.2 温度对氯代反应影响正交试验结果与分析

温度对氯代反应的影响很大^[20]。经过单因素试验,在投料 $n(\text{蔗糖-6-乙酸酯}):n(\text{Vilsmeier试剂})=1:11$,加吡啶调pH7.0相同条件下,选择如表2所列的氯化温度阶段正交试验因素,因素与水平设置见表2,结果见表3。

表2 氯代温度阶段正交试验因素与水平
Table 2 Factors and levels used in orthogonal array design for the optimization of chlorination temperatures

水平	因素		
	A一氯代温度/℃	B二氯代温度/℃	C三氯代温度/℃
1	65	90	105
2	70	95	110
3	75	100	115

表3 正交试验设计及结果
Table 3 Orthogonal array design and results

序号	A	B	C	三氯蔗糖-6-乙酸酯收率/%
1	1	1	1	29.2
2	1	2	2	40.9
3	1	3	3	15.3
4	2	1	2	48.2
5	2	2	3	23.1
6	2	3	1	44.6
7	3	1	3	20.3
8	3	2	1	36.0
9	3	3	2	41.6
K_1	85.4	97.7	109.8	
K_2	115.9	100.0	130.7	
K_3	97.9	101.5	58.7	
k_1	28.5	32.6	36.6	
k_2	38.6	33.3	43.6	
k_3	32.6	33.8	19.7	
极差	10.1	1.2	23.9	

根据所需氯代的3个羟基活性的不同,氯代过程分为3个不同反应温度阶段,才能最终形成三氯蔗糖-6-乙酸酯。从表3可以看出,氯代温度阶段影响因素顺序为C(三氯代温度)>A(一氯代温度)>B(二氯代温度)。在单因素试验中,二氯代温度在90℃时,三氯蔗糖-6-乙酸酯收率最大,故最佳配比组合 $A_2B_1C_2$,最佳升温阶段为一氯代温度70℃、二氯代温度90℃、三氯代温度110℃。经最佳条件5次验证,平均得三氯蔗糖-6-乙酸酯收率48.1%。从实验可以看出,三氯代超过110℃后,不管一氯代二氯代反应如何,蔗糖-6-乙酸酯-*O*-烷基盐在高温下碳化都不能明显提高三氯蔗糖-6-乙酸酯的产率。

2.4 助剂种类与助剂用量对氯代反应的影响

由于氯化需要在均相条件下进行反应,因此选用DMF这种极性非质子性溶剂,不仅有利于 S_N2 反应(双分子亲核取代反应),同时能够满足高温下的氯代反应要

求。研究发现,适当添加助剂^[21]能提高三氯蔗糖-6-乙酸酯的收率,同时还能降低DMF的用量,减少生产成本。在 $n(\text{蔗糖-6-乙酸酯}):n(\text{Vilsmeier试剂})=1:11$,加吡啶调pH7.0,氯代升温过程相同(2h升温到70℃,保温2h,2h升温到90℃,保温2h,3h升温到110℃,保温2h),考察不同助剂种类和助剂用量对氯代反应的影响。

表4 溶剂DMF的用量及添加助剂的种类和用量对氯化反应的影响
Table 4 Effects of DMF dosage as well as additive type and dosage on chlorination reaction

DMF用量/g	助剂用量/g(助剂)	三氯蔗糖-6-乙酸酯收率/%
100.0		31.1
150.0		48.2
200.0		47.4
150.0	10.0(乙酸乙酯)	46.4
150.0	15.0(乙酸乙酯)	48.4
150.0	20.0(乙酸乙酯)	46.7
150.0	10.0(甲苯)	49.8
150.0	15.0(甲苯)	55.7
150.0	20.0(甲苯)	54.7

从表4可以看出,只以DMF为溶剂时,当DMF用量少于150.0g时,可能由于A不能完全的溶解,不能完全形成均相体系,导致碳化严重,收率低;当DMF用量在150.0g时,三氯蔗糖-6-乙酸酯收率达到最大;当DMF用量大于150.0g时,三氯蔗糖-6-乙酸酯并没有明显的提高,反而出现略微下降,可能是因为DMF本身也作为反应生成物,在体系达到平衡后,增加生成物后,导致反应平衡向逆方向反应。

在高温反应中助剂相当于表面活性剂^[22-23],由于DMF分子、助剂分子和反应物之间相互作用较弱,会降低溶液的表面张力,能够起到保护作用。以乙酸乙酯作为助剂后反应收率并没有明显增加,可能是乙酸乙酯的沸点在77℃,在第一阶段反应中虽能起到保护作用,但是随着温度的升高,乙酸乙酯逐渐气化,在随后的二氯代三氯代反应中不能起到保护作用;再者乙酸乙酯不是惰性溶剂,在高温下可能部分分解成乙酸,在酸性条件下不利于该反应的进行。以甲苯作为助剂后,三氯蔗糖-6-乙酸酯的收率明显提高,在 $m(\text{DMF}):m(\text{甲苯})=10:1$ 时,收率最高达55.7%。可能因为甲苯的沸点在110.6℃,能够满足氯代过程中的所有温度。因此甲苯是理想的助剂。

2.5 pH值对还原反应影响

氯代反应完成后,生成产物D,因此需要将-*O*-烷基氯盐还原成羟基,形成三氯蔗糖-6-乙酸酯(产物E)。将氢氧化钠滴加到反应后体系中,刚开始在实验过程使用pH值控制还原反应并没有达到理想的收率。通过液相色谱检测发现,体系中有大量的三氯蔗糖产生。因此怀疑在中和还原过程中pH值偏高,将乙酰基也水解下来了,而直接脱乙酰基形成三氯蔗糖在后处理中很难提纯。在 $n(\text{蔗糖-6-乙酸酯}):n(\text{Vilsmeier试剂})=1:11$,加甲苯15.0g,

吡啶调pH7.0, 升温条件相同(2h升温到70℃, 保温2h, 2h升温到90℃, 保温2h, 3h升温到110℃, 保温2h)。在不同的pH值条件下, 通过高效液相色谱检测体系中三氯蔗糖-6-乙酸酯和三氯蔗糖的含量, 结果如图6所示。

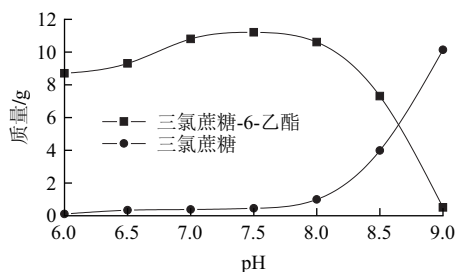


图6 在还原反应中不同pH值条件下对三氯蔗糖-6-乙酸酯的影响
Fig.6 Effect of pH on the synthesis of sucralose-6-acetate in the reduction reaction system

由图6可知, pH7.5时, 三氯蔗糖-6-乙酸酯的质量是最大的; 在pH偏酸性的条件下, 有部分的D没有还原成三氯蔗糖-6-乙酸酯, 导致三氯蔗糖-6-乙酸酯质量偏少; 当pH9.0时, 又会导致大量的三氯蔗糖-6-乙酸酯脱乙酰基, 水解成三氯蔗糖; 在pH6.5时有少量的三氯蔗糖生成, 由于在滴加氢氧化钠溶液时, 在氢氧化钠与体系接触的点上, pH值能达到强碱性, 故有三氯蔗糖生成。故选择pH7.5为还原反应的最佳条件。

2.6 三氯蔗糖-6-乙酸酯的表征

IR(ν , cm^{-1}): 3409.4 cm^{-1} (—OH), 1370.7~1445.8 cm^{-1} (—CH₃), 735.8~922.5 cm^{-1} (C—Cl); 2911.4 cm^{-1} (—CH), 1732.3 cm^{-1} (C=O), 1637.1处出现糖环类物质吸水后的特征吸收峰, 在1266.1 cm^{-1} 处出现酯基(C—O)的伸缩振动吸收峰, 991.7、1142 cm^{-1} 处为醇羟基中碳氧键(C—O)的伸缩振动吸收峰。图谱分析符合三氯蔗糖-6-乙酸酯结构特征并与文献[24]相似。

¹H NMR (D₂O, 500MHz) δ : 5.40 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 4.57~4.55(m, 1H), 4.46 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.32 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.23 (dd, $J_1=12.0\text{Hz}$, $J_2=3.5\text{Hz}$, 1H), 4.15 (dd, $J_1=12.0\text{Hz}$, $J_2=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.08(dd, $J_1=10.5\text{Hz}$, $J_2=3.5\text{Hz}$, 1H), 4.04~3.98 (m, 2H), 3.87~3.78 (m, 3H), 3.69 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)。

3 结论

采用SOCl₂合成Vilsmeier试剂的最佳温度为80℃, 在n(Vilsmeier试剂):n(蔗糖-6-乙酸酯)=11:1, m(甲

苯):m(DMF)=1:10, 进行高温氯代。分3个反应温度阶段进行氯代, 分别在70、90℃和110℃各保温2h, 还原反应中pH值控制在7.5, 该方法收率达到55.7%, 在该方法条件下有很好的重复性, 能够满足工业化的需求。

参考文献:

- [1] 韦异, 栗晖, 张英等. 柱色谱分离提纯三氯蔗糖[J]. 食品科学, 2002, 29(5): 87-89.
- [2] 李鹏飞, 李宗石, 乔卫红. 非营养型甜味剂三氯蔗糖[J]. 化工进展, 2005, 24(11): 1253-1256.
- [3] MUFTI K S, KHAN R A. Process for the preparation of 4,1',6'-trichloro-4,1',6'-trideoxy galactose sucrose(TGS): US: 4380476 [P].1983-04-19.
- [4] HOUGH L, PHADNIS S P, TARELLI E. The preparation of 4,6-dichloro-4,6-deoxy-6'-chlorodeoxy - β -D-galactose sucrose and the conversion of chlorinated derivation into anhydrides[J]. Carbohydrate Research, 1975, 44(1): 37-44.
- [5] 郑建仙, 李璇, 袁尔东. 全基团保护法制备三氯蔗糖的研究[J]. 食品与发酵工业, 2002, 33(2): 1-6.
- [6] NAVIA J L. Process for synthesizing sucrose derivatives by regioselective reaction: US: 4950746[P]. 1990-08-21.
- [7] 马志玲, 王延平, 彭志英. 单酯法合成高甜度甜味剂三氯蔗糖的研究[J]. 食品科学, 2002, 23(5): 51-54.
- [8] CLARK J D, LEMAYR R R. Method for the synthesis of sucrose-6-esters: US 6939962 [P]. 2005-09-6.
- [9] 陈金娥. 超级甜味剂三氯蔗糖的开发与研究[J]. 酿酒科技, 2007, 28(2): 29-34.
- [10] 冷一欣, 张兆, 黄春香, 等. 三氯蔗糖-6-乙酯的制备及结构表征[J]. 化学世界, 2011(9): 556-559.
- [11] 冷一欣, 张兆, 黄春香, 等. 蔗糖-6-乙酯制备三氯蔗糖的工艺[J]. 常州大学学报: 自然科学版, 2011, 23(2): 20-23.
- [12] KHAN R A, SANKEY G H, SIMPSON P J. Chlorination of sugars: US, 5136031[P]. 1992-08-04.
- [13] 冷一欣, 张兆, 黄春香, 等. 甜味剂三氯蔗糖的合成及结构表征[J]. 化学研究与应用, 2011, 23(12): 1666-1670.
- [14] JONES J D, HACKING A J, CHEETHAM P J. Biological method for protection of 6-position of sucrose and its use in synthesis of disaccharide high-intensity sweetener[J]. Biotech and Bioengineering, 1992, 39(2): 203-210.
- [15] BENNETT C, DORDICK J S, HACKING A J, et al. Biocatalytic synthesis of disaccharide high-intensity sweetener sucralose via a tetrachlororaffinose intermediate[J]. Biotechnology and Bioengineering, 1992, 39(2): 211-217.
- [16] CLARK J D, et al. An improved method for the synthesis of sucrose-6-esters: EP, 1305326[P]. 2003-05-02.
- [17] WALKU P R E, NAVIA J L, et al. Sucrose-6-ester chlorination: US, 4980463[P]. 1990-11-25.
- [18] 陆正清. 三氯蔗糖合成工艺研究[D]. 南京: 东南大学, 2006.
- [19] QUENEAU Y, FITREMANN J, TROMBOTTO S. The chemistry of unprotected sucrose: the selectivity issue[J]. Comptes Rendus Chimie, 2004, 7(2): 177-188.
- [20] 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.
- [21] 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(1): 58-61.
- [22] 张建军. N-N-二甲基甲酰胺与甲苯相互作用的¹H NMR研究[J]. 河北师范大学学报: 自然科学版, 1993(1): 41-44.
- [23] 李松林, 周亚平, 刘俊吉. 物理化学: 下册[M]. 5版. 北京: 高等教育出版社, 2009: 542-543.
- [24] 游华彬, 潘志权, 周红. 三氯蔗糖-6-乙酯的制备工艺[J]. 武汉工程大学学报, 2011, 33(4): 26-29.