



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107835807 A

(43)申请公布日 2018.03.23

(21)申请号 201780001643.X

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2017.09.14

C07D 291/06(2006.01)

(30)优先权数据

62/397,540 2016.09.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.11.17

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/051507 2017.09.14

(71)申请人 国际人造丝公司

地址 美国得克萨斯

(72)发明人 C·莫伦科普夫 P·格勒尔

A·亚达夫

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 赵方鲜

权利要求书2页 说明书21页 附图1页

(54)发明名称

乙酰舒泛钾组合物和其生产方法

(57)摘要

用于生产高纯度乙酰舒泛钾的改进的方法。在一个实施方案中,所述方法包括以下步骤:使溶剂如二氯甲烷和环化剂如三氧化硫接触以形成环化剂组合物,和使乙酰乙酰胺盐与所述组合物中的环化剂反应以形成环状三氧化硫加合物。接触时间小于60分钟。所述方法还包括由环状三氧化硫加合物组合物形成精制的乙酰舒泛钾组合物,所述精制的乙酰舒泛钾组合物包含非氯化,例如非氯化,乙酰舒泛钾和小于35wppm,优选小于5wppm 5-卤乙酰舒泛钾。

1. 用于生产精制的乙酰舒泛钾组合物的方法,所述方法包括以下步骤:
 - (a) 使溶剂和环化剂接触以形成环化剂组合物;
 - (b) 使乙酰乙酰胺盐与所述环化剂组合物中的环化剂反应以形成环状三氧化硫加合物;和
 - (c) 由所述环状三氧化硫加合物形成精制的乙酰舒泛钾组合物,所述精制的乙酰舒泛钾组合物包含非氯化乙酰舒泛钾和小于35wppm 5-氯-乙酰舒泛钾;
其中从步骤(a)开始到步骤(b)开始的接触时间小于60分钟。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述形成包括:
使所述环状三氧化硫加合物水解以形成包含乙酰舒泛-H的乙酰舒泛-H组合物;
中和所述乙酰舒泛-H组合物中的乙酰舒泛-H以形成粗制的乙酰舒泛钾组合物,所述粗制的乙酰舒泛钾组合物包含非氯化乙酰舒泛钾和小于35wppm 5-氯-乙酰舒泛钾;和
由所述粗制的乙酰舒泛钾组合物形成精制的乙酰舒泛钾组合物。
3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述精制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至5wppm 5-氯-乙酰舒泛钾。
4. 根据权利要求2所述的方法,其中所述接触时间小于15分钟,和所述粗制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至5wppm 5-氯-乙酰舒泛钾,和所述精制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至5wppm 5-氯-乙酰舒泛钾。
5. 根据权利要求2所述的方法,其中所述接触时间小于5分钟,和所述粗制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至5wppm 5-氯-乙酰舒泛钾,和所述精制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至2.7wppm 5-氯-乙酰舒泛钾。
6. 根据权利要求2所述的方法,其中所述粗制的乙酰舒泛钾组合物包含小于35wppm 5-氯-乙酰舒泛钾。
7. 根据权利要求5所述的方法,其中所述精制的乙酰舒泛钾组合物包含至少90重量%的所述粗制的乙酰舒泛钾组合物中存在的5-氯-乙酰舒泛钾。
8. 根据权利要求2所述的方法,其中所述水解包括将水添加至所述环状三氧化硫加合物以形成水解反应混合物,并且其中使所述水解反应混合物的温度维持在-35℃至0℃范围的温度。
9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述精制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至5wppm有机杂质。
10. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括:
使氨基磺酸和胺反应以形成铵系氨基磺酸盐;和
使所述铵系氨基磺酸盐和乙酰乙酰胺化剂反应以形成乙酰乙酰胺盐。
11. 根据权利要求1所述的方法,其中所述精制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至2.7wppm 5-氯-乙酰舒泛钾。
12. 根据权利要求1所述的方法,其中所述精制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至5wppm有机杂质。
13. 根据权利要求1所述的方法,其中所述精制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至5wppm重金属。
14. 根据权利要求1所述的方法,其中所述环化剂组合物包含小于1重量%的选自氯甲

基氯硫酸酯、甲基-双-氯硫酸酯及其混合物的化合物。

15. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述反应进行小于35分钟的从反应物进料开始到反应物进料结束的环化反应时间。

16. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述环化剂组合物中的溶剂与环化剂的重量比为至少1:1。

17. 根据权利要求1所述的方法, 进一步包括将所述环化剂组合物冷却至低于15℃的温度。

18. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述环化剂包括三氧化硫和所述溶剂包括二氯甲烷。

19. 由根据权利要求1所述的方法产生的精制的乙酰舒泛钾组合物。

20. 根据权利要求19所述的精制的乙酰舒泛钾组合物, 其包含:

非氯化乙酰舒泛钾;

0.001wppm至2.7wppm 5-氯乙酰舒泛钾; 和

0.001wppm至5wppm重金属。

21. 用于生产精制的乙酰舒泛钾组合物的方法, 所述方法包括以下步骤:

使氨基磺酸和三乙胺反应以形成铵系氨基磺酸盐;

使所述铵系氨基磺酸盐和双烯酮反应以形成乙酰乙酰胺盐;

使二氯甲烷和三氧化硫接触以形成环化剂组合物;

使所述乙酰乙酰胺盐与所述环化剂组合物中的三氧化硫反应以形成环状三氧化硫加合物;

使所述环状三氧化硫加合物水解以形成乙酰舒泛-H组合物; 和

中和所述乙酰舒泛-H组合物中的乙酰舒泛-H以形成粗制的乙酰舒泛钾组合物, 所述粗制的乙酰舒泛钾组合物包含非氯化乙酰舒泛钾和小于35wppm 5-氯-乙酰舒泛钾; 和

由所述粗制的乙酰舒泛钾组合物形成精制的乙酰舒泛钾组合物, 所述精制的乙酰舒泛钾组合物包含非氯化乙酰舒泛钾和小于10wppm 5-氯-乙酰舒泛钾,

其中从步骤(a)开始到步骤(b)开始的接触时间小于10分钟。

22. 根据权利要求21所述的方法, 进一步包括将所述环化剂组合物冷却至低于15℃的温度。

23. 乙酰舒泛钾组合物, 其包含非氯化乙酰舒泛钾和小于35wppm, 优选0.001wppm至2.7wppm 5-氯-乙酰舒泛钾。

24. 根据权利要求23所述的乙酰舒泛钾组合物, 进一步包含小于37wppm, 优选1wppb至5wppm乙酰乙酰胺-N-磺酸。

25. 根据权利要求23所述的乙酰舒泛钾组合物, 进一步包含0.001wppm至5wppm有机杂质和/或0.001wppm至5wppm的至少一种重金属。

26. 根据权利要求25所述的乙酰舒泛钾组合物, 其中所述至少一种重金属选自汞、铅及其混合物。

27. 根据权利要求26所述的乙酰舒泛钾组合物, 其中汞的存在量为1wppb至20wppm。

28. 根据权利要求26所述的乙酰舒泛钾组合物, 其中铅的存在量为1wppb至25wppm。

乙酰舒泛钾组合物和其生产方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请涉及并要求2016年9月21日提交的美国临时专利申请号62/397,540的优先权,其公开内容以整体引用的方式并入本文。

发明领域

[0003] 本发明大体涉及乙酰舒泛钾和用于生产乙酰舒泛钾的方法。更具体而言,本发明涉及用于生产高纯度乙酰舒泛钾的方法。

[0004] 发明背景

[0005] 乙酰舒泛钾具有强烈甜味,并且已在许多食品相关应用中用作甜味剂。在常规乙酰舒泛钾生产方法中,使氨基磺酸和胺例如三乙胺反应以形成铵系氨基磺酸盐(amidosulfamic acid salt),诸如三烷基铵的铵系氨基磺酸盐(trialkyl ammonium amidosulfamic acid salt)。然后使铵系氨基磺酸盐与双烯酮反应以形成乙酰乙酰胺盐。可使乙酰乙酰胺盐环化、水解并中和来形成乙酰舒泛钾。美国专利号5,744,010和9,024,016公开了示例性乙酰舒泛钾生产方法。

[0006] 通常,乙酰乙酰胺盐中间体通过与无机或有机溶剂中的三氧化硫反应以形成环状三氧化硫加合物来环化。在此反应中惯常利用的溶剂是有机溶剂,诸如卤代脂族烃溶剂,例如二氯甲烷。由此反应形成的加合物随后被水解并且然后用氢氧化钾中和来形成乙酰舒泛钾。

[0007] 通过常规方法产生的乙酰舒泛钾和中间组合物含有不期望的杂质,诸如5-氯-乙酰舒泛钾。各种杂质含量的限值通常由政府规章或客户指导方针来设定。由于它们的化学结构和性质相似,使用标准纯化程序如结晶来分离5-氯-乙酰舒泛钾与所需非氯化乙酰舒泛钾已证实有困难,导致消费者不满意和未能达到规章标准。

[0008] 存在对用于生产高纯度乙酰舒泛钾组合物的改进方法的需要,其中在合成期间减少或消除5-氯-乙酰舒泛钾的形成。

[0009] 本文中讨论的所有参考特此以引用的方式并入。

发明内容

[0010] 本申请公开了用于生产精制的乙酰舒泛钾组合物的方法,所述方法包括以下步骤:使溶剂和环化剂接触以形成环化剂组合物,使乙酰乙酰胺盐与环化剂组合物中的环化剂反应以形成环状三氧化硫加合物,和由环状三氧化硫加合物形成精制的乙酰舒泛钾组合物,所述精制的乙酰舒泛钾组合物包含非氯化乙酰舒泛钾和小于35wppm 5-氯-乙酰舒泛钾,例如,0.001wppm至2.7wppm 5-氯-乙酰舒泛钾。从接触步骤开始到反应步骤开始的接触时间小于60分钟。精制的乙酰舒泛钾组合物的形成可包括:使环状三氧化硫加合物水解以形成包含乙酰舒泛-H的乙酰舒泛-H组合物,中和乙酰舒泛-H组合物中的乙酰舒泛H以形成粗制的乙酰舒泛钾组合物,所述粗制的乙酰舒泛钾组合物包含非氯化乙酰舒泛钾和小于35wppm 5-氯-乙酰舒泛钾,和由粗制的乙酰舒泛钾组合物形成精制的乙酰舒泛钾组合物。

精制的乙酰舒泛钾组合物可包含0.001wppm至5wppm 5-氯-乙酰舒泛钾。在一些情况下,接触时间小于15分钟,和粗制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至5wppm 5-氯-乙酰舒泛钾,和精制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至5wppm 5-氯-乙酰舒泛钾。在一个实施方案中,接触时间小于5分钟,和粗制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至5wppm 5-氯-乙酰舒泛钾,和精制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至2.7wppm 5-氯-乙酰舒泛钾。精制的乙酰舒泛钾组合物可包含至少90重量%的粗制的乙酰舒泛钾组合物中存在的5-氯-乙酰舒泛钾。在一些情况下,水解包括将水添加至环状三氧化硫加合物以形成水解反应混合物,并且其中使水解反应混合物的温度维持在-35℃至0℃范围的温度。精制的乙酰舒泛钾组合物可包含0.001wppm至5wppm有机杂质和/或0.001wppm至5wppm重金属。优选地,所述方法进一步包括以下步骤:使氨基磺酸和胺反应以形成铵系氨基磺酸盐,和使铵系氨基磺酸盐和乙酰乙酰化剂反应以形成乙酰乙酰胺盐。环化剂组合物可包含小于1重量%的选自氯甲基氯硫酸酯、甲基-双-氯硫酸酯及其混合物的化合物。反应进行小于35分钟的从反应物进料开始到反应物进料结束的环化反应时间。环化剂组合物中的溶剂与环化剂的重量比可为至少1:1。所述方法可进一步包括将环化剂组合物冷却至低于15℃的温度。优选地,环化剂包括三氧化硫和溶剂包括二氯甲烷。在一个实施方案中,所述方法包括以下步骤:使氨基磺酸和三乙胺反应以形成铵系氨基磺酸盐,使铵系氨基磺酸盐和双烯酮反应以形成乙酰乙酰胺盐,使二氯甲烷和三氧化硫接触以形成环化剂组合物(任选地将环化剂组合物冷却至低于15℃的温度),使乙酰乙酰胺盐与环化剂组合物中的三氧化硫反应以形成环状三氧化硫加合物,使环状三氧化硫加合物水解以形成乙酰舒泛-H组合物,和中和乙酰舒泛-H以形成精制的乙酰舒泛钾组合物,所述精制的乙酰舒泛钾组合物包含非氯化乙酰舒泛钾和小于10wppm 5-氯-乙酰舒泛钾,和从步骤(a)开始到步骤(b)开始的接触时间可小于10分钟。本申请还描述了通过本文描述的方法产生的粗制、中间和精制的乙酰舒泛钾组合物,例如,包含非氯化乙酰舒泛钾、0.001wppm至2.7wppm 5-氯乙酰舒泛钾和0.001wppm至5wppm重金属的精制的乙酰舒泛钾组合物。

[0011] 附图简述

[0012] 在下文参考附图来详细描述本发明。

[0013] 图1是根据本发明的一个实施方案的乙酰舒泛钾生产方法的工艺流程图。

[0014] 发明详述

[0015] 引言

[0016] 用于生产乙酰舒泛钾的常规方法涉及在乙酸的存在下使氨基磺酸和胺反应以形成铵系氨基磺酸盐。然后铵系氨基磺酸盐与乙酰乙酰化剂如双烯酮反应以形成乙酰乙酰胺盐。乙酰乙酰胺盐与环化剂如三氧化硫反应以形成环状三氧化硫加合物。然后经由常规手段使环状三氧化硫加合物水解并中和以形成包含乙酰舒泛钾的粗制的乙酰舒泛钾组合物。将这种组合物相分离成水相和有机相。大多数乙酰舒泛钾被分离至水相中。本文中所使用的术语“粗制的乙酰舒泛钾组合物”指的是中和反应的初始产物或者由相分离步骤形成的水相(未进行任何进一步纯化)。粗制的乙酰舒泛钾组合物包含至少5重量%乙酰舒泛钾。可任选地处理粗制的乙酰舒泛钾组合物来形成下文讨论的“中间乙酰舒泛钾组合物”和/或“精制的乙酰舒泛钾组合物”。

[0017] 已表明常规乙酰舒泛钾组合物包含几种不期望的杂质,尤其是5-氯-乙酰舒泛钾

和乙酰乙酰胺。这些化合物在精制的乙酰舒泛钾组合物中的含量限值通常由工业纯度标准和/或针对将乙酰舒泛钾用作甜味剂的具体最终使用产品建立的标准来决定。在一些情况下,这些杂质的限值由政府规章来决定。对于大多数应用而言,优选高乙酰舒泛钾纯度水平。因为5-氯-乙酰舒泛钾的化学结构与非氯化乙酰舒泛钾的相似,所以使用标准纯化程序如结晶来分离5-氯-乙酰舒泛钾已证实有困难。

[0018] 在不受理理论约束的情况下,现已发现环化剂与乙酰乙酰胺盐形成环状三氧化硫加合物的反应还可能涉及形成5-氯-乙酰舒泛钾杂质的副反应。

[0019] 然而,使用特定的反应参数可有利地减少或消除5-氯-乙酰舒泛钾形成或其前体5-氯-乙酰舒泛-H的形成。特别地,现已发现限制接触时间,如上讨论,意外地减少或消除粗制、中间和/或精制的乙酰舒泛钾组合物中的5-氯-乙酰舒泛钾形成。另外,在这些乙酰舒泛钾组合物中降低的杂质水平减少或消除了对另外的纯化步骤的需要,导致总体改进的方法效率。

[0020] 假定环化剂、溶剂和任选其它组分的接触可导致含氯/氯化物的化合物的形成。示例性环化剂/溶剂反应产物包括含卤素化合物,例如含氯/氯化物的化合物,例如氯磺酸酯。这些化合物又可反应而使乙酰舒泛前体酸乙酰舒泛-H(有时称为甜味剂酸)或其前体如乙酰乙酰胺-N-磺酸盐/酯氯化。通过限制接触时间,形成了更少量的含氯/氯化物的化合物,例如形成氯磺酸酯(与当采用更长接触时间时所形成的量相比)。即,现已表明更短接触时间延迟含氯/氯化物的化合物如氯磺酸酯的形成。由于更短接触时间,在一个实施方案中,环化剂组合物可具有低的含氯/氯化物的化合物含量,例如低的氯磺酸酯含量,如本文所讨论的。含氯/氯化物的化合物的减少或消除直接导致本文所讨论的较高纯度粗制的乙酰舒泛钾组合物的形成,由此使由于形成中间或精制的乙酰舒泛钾组合物的随后处理操作简化。该方法还有利地导致具有低的5-氯-乙酰舒泛钾含量的中间和精制的乙酰舒泛钾组合物的形成。

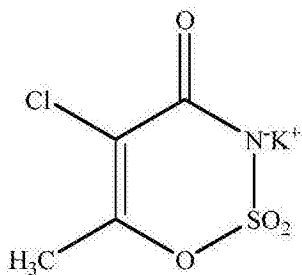
[0021] 现在定义本文中使用的另外的特定术语。本文中所使用的“接触时间”指的是在形成环状三氧化硫加合物之前溶剂接触环化剂的时间段。因此,当至少一些的溶剂接触至少一些环化剂以形成环化剂/溶剂混合物(“环化剂组合物”)时接触时间开始,并且当乙酰乙酰胺盐最先接触环化剂组合物中的环化剂时接触时间结束。

[0022] 如本文所使用的“停留时间”指的是待处理的组合物(或料流),例如,粗制的乙酰舒泛钾组合物保留在特定处理操作中的时间段。停留时间在待处理的组合物进入处理操作时开始,和停留时间在所得组合物(经由处理而形成)离开处理操作时结束。作为一个特定的实例,浓缩操作如蒸发的停留时间指的是从当粗制的乙酰舒泛钾组合物进入蒸发器时直至中间乙酰舒泛钾组合物离开蒸发器的时间。作为另一个实例,分离操作如结晶的停留时间指的是从当粗制的乙酰舒泛钾组合物进入结晶器时直到中间乙酰舒泛钾组合物离开结晶器的时间。

[0023] 本文中所使用的“环化反应时间”指的是从乙酰乙酰胺盐进料开始到乙酰乙酰胺盐进料终止的时间。在一些情况下,如果指定,环化反应时间可包括超过乙酰乙酰胺盐进料终止的另外的时间,例如额外5分钟或额外一分钟。

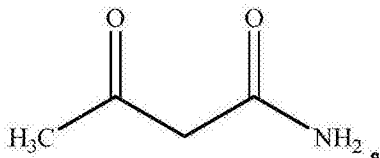
[0024] 本文中所使用的“5-氯-乙酰舒泛钾”指的是以下分子:

[0025]



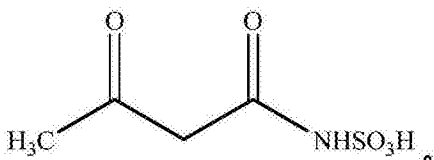
[0026] 本文中所使用的“乙酰乙酰胺”指的是以下分子：

[0027]



[0028] 本文中所使用的“乙酰乙酰胺-N-磺酸”指的是下文所示的分子。在一些情况下，乙酰乙酰胺-N-磺酸可为乙酰舒泛钾或乙酰舒泛-H的降解产物。本文中所使用的术语“乙酰乙酰胺-N-磺酸”还包括乙酰乙酰胺-N-氨基磺酸的盐，例如钾、钠和其它碱金属盐。

[0029]



[0030] “中间乙酰舒泛钾组合物”指的是由浓缩粗制的乙酰舒泛钾组合物、例如从粗制的乙酰舒泛钾组合物中去除水产生的组合物。中间乙酰舒泛钾组合物包含基于中间乙酰舒泛钾组合物的总重量计至少10重量%乙酰舒泛钾，并且具有高于粗制的乙酰舒泛钾组合物的乙酰舒泛钾重量百分比。

[0031] “精制的乙酰舒泛钾组合物”指的是(优选直接地)由中间乙酰舒泛钾组合物的分离如结晶和/或过滤产生的组合物，例如在分离中间乙酰舒泛钾组合物之后优选不进行进一步的方法步骤，从而获得精制的乙酰舒泛钾组合物。精制的乙酰舒泛钾组合物包含基于精制的乙酰舒泛钾组合物的总重量百分比计至少15重量%乙酰舒泛钾，并且具有高于中间乙酰舒泛钾组合物的乙酰舒泛钾重量百分比。

[0032] 本文中所使用的“wppm”和“wppb”分别意指百万重量份或十亿重量份。这些是基于相应组合物的总重量，例如全部粗制的乙酰舒泛钾组合物或全部精制的乙酰舒泛钾组合物的总重量。

[0033] 乙酰舒泛钾形成(接触时间)

[0034] 在本文描述用于生产表现高纯度水平的乙酰舒泛钾的方法。在一个实施方案中，所述方法包括以下步骤：使溶剂和环化剂接触以形成环化剂组合物和使乙酰乙酰胺盐与环化剂(在环化剂组合物中)反应以形成环状三氧化硫加合物。重要地，接触时间小于60分钟。该方法还包括由环状三氧化硫加合物组合物形成精制的乙酰舒泛钾组合物。

[0035] 广泛地考虑了溶剂和环化剂的接触。在一些实施方案中，接触方法将溶剂添加至环化剂，将环化剂添加至溶剂。可将组分进料，例如，同时进料至容器。这些组分的添加/混合和/或共进料(co-feed)(任选地同时)在考虑之内。

[0036] 乙酰乙酰胺盐和环化剂的反应可通过接触两种反应物来进行。可将反应物进料，

例如,同时进料至容器。在一个实施方案中,可将乙酰乙酰胺盐添加至环化剂组合物中的环化剂。可将环化剂组合物中的环化剂可添加至乙酰乙酰胺盐。反应物的添加/混合和/或共进料(任选地同时)也在考虑之内。在一个实施方案中,可将环化剂组合物包含在容器中和可将乙酰乙酰胺盐添加至环化剂组合物,例如,逐滴添加至环化剂组合物。

[0037] 在一些实施方案中,接触时间小于60分钟,例如,小于45分钟,小于30分钟,小于15分钟,小于10分钟,小于8分钟,小于5分钟,小于3分钟,或小于1分钟。在一个实施方案中,将溶剂和环化剂混合并立即与乙酰乙酰胺盐反应。在范围方面,接触时间可为1秒至60分钟,例如,1秒至45分钟,1秒至30分钟,1秒至15分钟,1秒至10分钟,1分钟至45分钟,1分钟至30分钟,1分钟至15分钟,1分钟至10分钟,10秒至45分钟,10秒至30分钟,30秒至30分钟,1分钟至10分钟,3分钟至10分钟,或5分钟至10分钟。接触时间可为至少1秒,例如,至少5秒,至少30秒,至少1分钟,至少5分钟,至少10分钟,至少15分钟,或至少30分钟。

[0038] 通过如本文所讨论限制接触时间,形成了更少的环化剂/溶剂反应产物,例如氯磺酸酯。环化剂组合物例如可具有低的环化剂/溶剂反应产物含量,例如低的氯磺酸酯含量。例如,环化剂组合物可包含小于1重量%,例如,小于0.75重量%,小于0.5重量%,小于0.25重量%,小于0.1重量%,小于0.05重量%,或小于0.01重量%的环化剂/溶剂反应产物。在范围方面,环化剂组合物可包含1ppm至1重量%,例如,10ppm至1重量%,10ppm至0.75重量%,10ppm至0.5重量%,10ppm至0.25重量%,100ppm至0.75重量%,100ppm至0.5重量%,或100ppm至0.25重量%的环化剂/溶剂反应产物。这些范围和限值大体上适用于环化剂/溶剂反应产物和特定的反应产物,例如氯甲基氯磺酸酯、甲基-双-氯磺酸酯和它们的组合。

[0039] 示例性氯磺酸酯包括氯甲基氯磺酸酯和甲基-双-氯磺酸酯。这些反应产物可在利用含氯溶剂时形成。在一个实施方案中,环化剂组合物包含小于1重量%,例如,小于0.75重量%,小于0.5重量%,小于0.25重量%,小于0.1重量%,小于0.05重量%,或小于0.01重量%的氯甲基氯磺酸酯和/或甲基-双-氯磺酸酯。在一个实施方案中,环化剂组合物包含小于1重量%,例如,小于0.75重量%,小于0.5重量%,小于0.25重量%,小于0.1重量%,小于0.05重量%,或小于0.01重量%的氯甲基氯磺酸酯。在一个实施方案中,环化剂组合物包含小于1重量%,例如,小于0.75重量%,小于0.5重量%,小于0.25重量%,小于0.1重量%,小于0.05重量%,或小于0.01重量%的甲基-双-氯磺酸酯。

[0040] 在一个实施方案中,将溶剂和环化剂在第一容器、例如第一反应器中进行组合以形成环化剂组合物,其可任选地被冷却。然后可在第二反应器中将环化剂组合物添加至乙酰乙酰胺盐。在一个实施方案中,将第一容器冷冻至例如低于35℃的温度,之后组合溶剂和环化剂。在一些情况下,将环化剂和溶剂各自冷却和然后进料至与乙酰乙酰胺盐的反应,任选地之后是另外的冷却。在一个实施方案中,将第一容器自身冷冻至例如低于15℃的温度,之后接触溶剂和环化剂,这导致可添加至第一容器的环化和溶剂的冷却。在一些情况下,将环化剂和溶剂各自冷却和然后进行组合和进料至与的乙酰乙酰胺盐反应。

[0041] 在一些情况下,所述方法包括以下步骤:提供环状三氧化硫加合物组合物,其包含小于1重量%环化剂/溶剂反应产物,例如氯甲基氯磺酸酯和/或甲基-双-氯磺酸酯;和由环状三氧化硫加合物组合物形成乙酰舒泛钾组合物。环状三氧化硫加合物组合物的提供可广泛变化,只要环状三氧化硫加合物组合物具有所需的环化剂/溶剂反应产物含量即可。使用本文所描述方法的任意者任选地形成环状三氧化硫加合物组合物。

[0042] 在一些实施方案中,将环化剂组合物在低温提供和/或冷却以产生具有低温的经冷却的环化剂组合物。低温环化剂组合物的冷却或提供可通过多种不同的冷却技术的任意者来实现。例如,可通过使用一个或多个热交换器、制冷单元、空气冷却单元、水冷却单元或者冷却介质如液氮或其它低温剂(cryogenics)来实现冷却步骤。如果采用热交换器,则水/二醇混合物是优选的交换介质,并且卤水是合适的替代物。

[0043] 在一些实施方案中,将环化剂组合物在如下温度提供或冷却至如下温度:小于15℃,例如,小于12℃,小于11℃,小于10℃,小于8℃,小于5℃,小于3℃,小于1℃,或小于0℃的温度。在范围方面,将环化剂组合物冷却至-20℃至15℃,例如,-15℃至15℃,-10℃至12℃,-8℃至10℃,或-8℃至5℃的温度。在一些实施方案中,冷却步骤降低环化剂组合物(如提供的)的温度,例如,至少2℃,至少3℃,至少5℃,至少10℃,至少15℃,至少20℃,或至少25℃。

[0044] 在一个实施方案中,仅冷却环化剂(例如,没有溶剂),并且然后将经冷却的环化剂与溶剂混合以形成环化剂组合物,然后所述环化剂组合物与乙酰乙酰胺盐反应。即,在一些情况下,溶剂(如果存在的话)可不以与冷却环化剂相同的方式冷却。在其它实施方案中,冷却溶剂,之后与环化剂混合以形成环化剂组合物,任选地之后是所得环化剂组合物的另外的冷却。

[0045] 在一些情况下,经由多个冷却步骤来实施冷却。例如,可将溶剂冷却至第一温度,然后与环化剂组合以形成环化剂组合物,然后将所述环化剂组合物进一步冷却至低于第一温度的第二温度。在一些实施方案中,将环化剂冷却至第一温度,将溶剂冷却至第二温度,并且将经冷却的环化剂和经冷却的溶剂进行组合并任选地冷却至低于第一和第二温度的第三温度。这些冷却方案仅为示例性的并且不意图限制冷却步骤的范围。

[0046] 还已发现,如果使环化反应时间减到最少,则杂质、例如有机杂质如5-氯-乙酰舒泛钾的形成得以减少或消除。在一些实施方案中,环化反应进行小于35分钟,例如,小于30分钟,小于25分钟,小于20分钟,小于15分钟,或小于10分钟的环化反应时间。在范围方面,环化反应可进行1秒至35分钟,例如,10秒至25分钟,30秒至15分钟,或1分钟至10分钟范围的环化反应时间。

[0047] 可使环状三氧化硫加合物经受一个或多个步骤以形成精制的乙酰舒泛钾组合物。在一些情况下,精制的乙酰舒泛钾组合物的形成包括以下步骤:使(至少一些的)环状三氧化硫加合物水解以形成包含乙酰舒泛-H的乙酰舒泛-H组合物和中和乙酰舒泛-H组合物中的乙酰舒泛-H以形成粗制的乙酰舒泛钾组合物。

[0048] 可处理粗制的乙酰舒泛组合物以形成中间乙酰舒泛钾组合物和(随后的)精制的乙酰舒泛组合物,和该处理操作可包括一个或多个浓缩或分离操作。

[0049] 例如,处理操作可包括使粗制的乙酰舒泛钾组合物浓缩以形成水流和中间乙酰舒泛钾组合物,并且然后例如经由过滤和/或结晶来分离中间乙酰舒泛钾组合物以形成包含乙酰舒泛钾的精制的乙酰舒泛钾组合物。

[0050] 乙酰舒泛钾组合物

[0051] 粗制的乙酰舒泛钾组合物通过以下来形成:使环状三氧化硫加合物水解以形成乙酰舒泛-H组合物并且中和乙酰舒泛-H组合物中的乙酰舒泛-H以形成粗制的乙酰舒泛钾组合物,如本文所讨论的。将中和步骤的产物相分离成水相和有机相。可从水相中获得粗制的

乙酰舒泛钾组合物(不进行任何进一步纯化)。粗制的乙酰舒泛钾组合物优选包含以下的混合物:乙酰舒泛钾,例如,非氯化乙酰舒泛钾,和小于35wppm,例如,小于30wppm,小于25wppm,小于20wppm,小于15wppm,小于12wppm,小于10wppm,小于7wppm,小于5wppm,小于3wppm,或小于1wppm的5-氯-乙酰舒泛钾。在一些情况下,粗制的乙酰舒泛钾组合物不含5-氯-乙酰舒泛钾,例如,大致上不含5-氯-乙酰舒泛钾(不可检测)。在范围方面,粗制的乙酰舒泛钾组合物可包含1wppb至35wppm,例如,1wppb至20wppm,1wppb至10wppm,1wppb至5wppm,1wppb至2.7wppm,10wppb至20wppm,10wppb至19wppm,10wppb至15wppm,10wppb至12wppm,10wppb至10wppm,10wppb至5wppm,100wppb至15wppm,100wppb至10wppm,或100wppb至5wppm的5-氯-乙酰舒泛钾。

[0052] 通常适合于最终消费者使用的精制的乙酰舒泛钾组合物通过处理粗制的乙酰舒泛钾组合物以去除杂质来形成,如本文所讨论的。这种精制的乙酰舒泛钾组合物优选包含以下的混合物:乙酰舒泛钾,例如,非氯化乙酰舒泛钾,和小于35wppm,例如,小于30wppm,小于25wppm,小于20wppm,小于15wppm,小于12wppm,小于10wppm,小于7wppm,小于5wppm,小于3wppm,或小于1wppm的5-氯-乙酰舒泛钾。在一些情况下,精制的乙酰舒泛钾组合物不含5-氯-乙酰舒泛钾,例如,大致上不含5-氯-乙酰舒泛钾(不可检测)。在范围方面,精制的乙酰舒泛钾组合物可包含1wppb至35wppm,例如,1wppb至20wppm,1wppb至10wppm,1wppb至5wppm,1wppb至2.7wppm,10wppb至20wppm,10wppb至19wppm,10wppb至15wppm,10wppb至12wppm,10wppb至10wppm,10wppb至5wppm,100wppb至15wppm,100wppb至10wppm,或100wppb至5wppm的5-氯-乙酰舒泛钾。较短的接触时间减少或消除了5-氯-乙酰舒泛钾形成,产生具有低的5-氯-乙酰舒泛钾含量的粗制的乙酰舒泛钾组合物和精制的乙酰舒泛钾组合物两者。

[0053] 在一些实施方案中,精制的乙酰舒泛钾组合物包含乙酰舒泛钾以及小于33wppm,例如,小于32wppm,小于30wppm,小于25wppm,小于20wppm,小于15wppm,小于12wppm,小于10wppm,小于7wppm,小于5wppm,小于3wppm,小于1wppm,小于0.8wppm,小于0.5wppm,或小于0.3wppm的乙酰乙酰胺。在一些情况下,精制的乙酰舒泛钾组合物不含乙酰乙酰胺,例如大致上不含乙酰乙酰胺(不可检测)。在范围方面,精制的乙酰舒泛钾组合物可包含1wppb至33wppm,例如,10wppb至32wppm,10wppb至25wppm,10wppb至15wppm,10wppb至12wppm,10wppb至10wppm,10wppb至7wppm,10wppb至5wppm,10wppb至3wppm,100wppb至15wppm,100wppb至10wppm,或100wppb至5wppm的乙酰乙酰胺。在一些情况下,乙酰乙酰胺-N-磺酸还可以上述量存在于精制的乙酰舒泛钾组合物中。可例如在处理本文所讨论的特定粗制的乙酰舒泛钾组合物期间通过乙酰舒泛钾和乙酰舒泛-H分子的降解以及副反应而形成这些杂质。

[0054] 可在粗制和/或精制的乙酰舒泛钾组合物(以及任何中间组合物)中经由高效液相色谱(HPLC)分析来测量5-氯-乙酰舒泛钾含量,基于欧洲药典指南(European Pharmacopoeia guidelines (2017))、基于用于薄层色谱的欧洲药典指南(2017)并适于HPLC。具体测量方案利用来自Shimadzu的LC系统HPLC单元,其具有CBM-20Shimadzu控制器并配备有CC 250/4.6Nucleodur 100-3C18ec (250×4.6mm) MACHEREY NAGEL柱。可将Shimadzu SPD-M20A光电二极管阵列检测器用于检测(在234nm波长下)。在23℃柱温下进行分析。作为洗脱溶液,可采用四丁基硫酸氢铵(任选地在3.4g/L和60%的总溶液下)和乙腈

(任选地在300mL/L和40%的总溶液下)的水溶液。洗脱可为等度的。总洗脱液的总体流速可为大约1mL/min。可使用来自Shimadzu的LabSolution软件来进行数据收集和计算。

[0055] 可在粗制、中间或精制的乙酰舒泛钾组合物中经由HPLC分析来测量乙酰乙酰胺-N-磺酸和/或乙酰乙酰胺含量,基于用于薄层色谱的欧洲药典指南(2017)并适于HPLC。具体测量方案利用来自Shimadzu的LC系统HPLC单元,其具有CBM-20Shimadzu控制器并配备有IonPac NS1 ((5 μ m) 150 $\times$ 4mm) 分析柱和IonPac NG1保护柱(35 $\times$ 4.0mm)。可将Shimadzu SPD-M20A光电二极管阵列检测器用于检测(在270nm和280nm波长下)。在23 $^{\circ}$ C柱温下进行分析。作为第一洗脱溶液,可采用四丁基硫酸氢铵(3.4g/L)、乙腈(300mL/L)和氢氧化钾(0.89g/L)的含水混合物;作为第二洗脱溶液,可采用四丁基硫酸氢铵(3.4g/L)和氢氧化钾(0.89g/L)的含水混合物。可以梯度模式根据以下第二洗脱液流动分布来进行洗脱:

[0056] • 0至3分钟:80% (体积比(v/v)) 恒定

[0057] • 3至6分钟:线性降低至50% (体积比)

[0058] • 6至15分钟:50% (体积比) 恒定

[0059] • 15至18分钟:线性降低至0%

[0060] • 18至22分钟:0% 恒定

[0061] • 22至24分钟:线性升高至80% (体积比)

[0062] • 24至35分钟80% (体积比) 恒定。

[0063] 洗脱液的总体流速可为大约1.2mL/min。可使用来自Shimadzu的LabSolution软件来进行数据收集和计算。

[0064] 如上文指出的,粗制的乙酰舒泛钾组合物通过以下来形成:溶剂和环化剂的上述接触以形成环化剂组合物;环状三氧化硫加合物组合物形成反应,和由环状三氧化硫加合物形成精制的乙酰舒泛钾组合物(例如经由水解,中和,和处理)。在优选的实施方案中,接触时间可小于60分钟,例如,小于45分钟,小于30分钟,小于15分钟,小于10分钟,小于8分钟,小于5分钟,小于3分钟,或小于1分钟(任选地范围为1秒至60分钟,例如,1秒至45分钟,1秒至30分钟,1秒至15分钟,1秒至10分钟,1分钟至45分钟,1分钟至30分钟,1分钟至15分钟,1分钟至10分钟,10秒至45分钟,10秒至30分钟,30秒至30分钟,1分钟至10分钟,3分钟至10分钟,或5分钟至10分钟);粗制的乙酰舒泛钾组合物可包含1wppb至35wppm,例如,1wppb至20wppm,1wppb至10wppm,1wppb至5wppm,1wppb至2.7wppm,10wppb至20wppm,10wppb至19wppm,10wppb至15wppm,10wppb至12wppm,10wppb至10wppm,10wppb至5wppm,100wppb至15wppm,100wppb至10wppm,或100wppb至5wppm的5-氯-乙酰舒泛钾(任选地小于35wppm,例如,小于30wppm,小于25wppm,小于20wppm,小于15wppm,小于12wppm,小于10wppm,小于7wppm,小于5wppm,小于3wppm,或小于1wppm的5-氯-乙酰舒泛钾);和精制的乙酰舒泛钾组合物可包含1wppb至35wppm,例如,1wppb至20wppm,1wppb至10wppm,1wppb至5wppm,1wppb至2.7wppm,10wppb至20wppm,10wppb至19wppm,10wppb至15wppm,10wppb至12wppm,10wppb至10wppm,10wppb至5wppm,100wppb至15wppm,100wppb至10wppm,或100wppb至5wppm的5-氯-乙酰舒泛钾(任选地小于35wppm,例如,小于30wppm,小于25wppm,小于20wppm,小于15wppm,小于12wppm,小于10wppm,小于7wppm,小于5wppm,小于3wppm,或小于1wppm的5-氯-乙酰舒泛钾)。

[0065] 在具体的实施方案中,接触时间小于15分钟,粗制的乙酰舒泛钾组合物包含

0.001wppm至5wppm 5-氯-乙酰舒泛钾,和精制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至5wppm 5-氯-乙酰舒泛钾。

[0066] 在另一个具体的实施方案中,接触时间小于5分钟,粗制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至5wppm 5-氯-乙酰舒泛钾,和精制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至2.7wppm 5-氯-乙酰舒泛钾。

[0067] 在另一个具体的实施方案中,接触时间范围为1秒至10分钟,粗制的乙酰舒泛钾组合物包含1wppb至35wppm 5-氯-乙酰舒泛钾,和精制的乙酰舒泛钾组合物包含1wppb至35wppm 5-氯-乙酰舒泛钾。

[0068] 在另一个具体的实施方案中,接触时间范围为1秒至10分钟,粗制的乙酰舒泛钾组合物包含1wppb至5wppm 5-氯-乙酰舒泛钾,和精制的乙酰舒泛钾组合物包含1wppb至5wppm 5-氯-乙酰舒泛钾。

[0069] 在另一个具体的实施方案中,接触时间范围为1秒至30分钟,粗制的乙酰舒泛钾组合物包含10wppb至10wppm 5-氯-乙酰舒泛钾,和精制的乙酰舒泛钾组合物包含10wppb至10wppm 5-氯-乙酰舒泛钾。

[0070] 在一些情况下,乙酰舒泛钾组合物(粗制和/或精制的)可包含其它杂质。示例性杂质尤其包括乙酰乙酰胺、乙酰乙酰胺磺酸盐和乙酰乙酰胺-N-磺酸。乙酰舒泛钾组合物(粗制和/或精制的)还可包含重金属。有机杂质和/或重金属可以基于各自的粗制或精制的乙酰舒泛钾组合物的总重量计1wppb至25wppm,例如,100wppb至20wppm,100wppb至15wppm,500wppb至10wppm,或1wppm至5wppm范围的量存在。重金属被定义为具有例如大于 $3\text{g}/\text{cm}^3$ 或大于 $7\text{g}/\text{cm}^3$ 的相对高密度的金属。示例性重金属包括铅和汞。在一些情况下,粗制或精制的乙酰舒泛钾组合物可包含1wppb至25wppm,例如,100wppb至20wppm,100wppb至15wppm,500wppb至10wppm,或1wppm至5wppm范围的量的汞。在限值方面,粗制或精制的乙酰舒泛钾组合物可包含小于25wppm,例如,小于20wppm,小于15wppm,小于10wppm,或小于5wppm的汞。在一些情况下,粗制或精制的乙酰舒泛钾组合物可包含1wppb至25wppm,例如,100wppb至20wppm,100wppb至15wppm,500wppb至10wppm,或1wppm至5wppm范围的量的铅。在限值方面,粗制或精制的乙酰舒泛钾组合物可包含小于25wppm,例如,小于20wppm,小于15wppm,小于10wppm,或小于5wppm的铅。在一些情况下,当氢氧化钾经由膜方法形成时,所得粗制或精制的乙酰舒泛钾组合物可具有非常低水平的汞,如果存在的话,例如小于10wppm,小于5wppm,小于3wppm,小于1wppm,小于500wppb,或小于100wppb。

[0071] 在一些实施方案中,乙酰舒泛钾组合物(粗制、中间和/或精制的)可包含乙酰乙酰胺-N-磺酸,例如,小于37wppm,例如,小于35wppm,小于30wppm,小于25wppm,小于20wppm,小于15wppm,小于12wppm,小于10wppm,小于7wppm,小于5wppm,小于3wppm,小于1wppm,小于0.8wppm,小于0.5wppm,或小于0.3wppm的乙酰乙酰胺-N-磺酸。在一些情况下,精制的乙酰舒泛钾组合物大致上不含乙酰乙酰胺-N-磺酸,例如不含乙酰乙酰胺-N-磺酸。在范围方面,精制的乙酰舒泛钾组合物可包含1wppb至37wppm,例如,10wppb至35wppm,10wppb至25wppm,10wppb至15wppm,10wppb至12wppm,10wppb至10wppm,10wppb至7wppm,10wppb至5wppm,10wppb至3wppm,100wppb至15wppm,100wppb至10wppm,或100wppb至5wppm的乙酰乙酰胺-N-磺酸。乙酰乙酰胺-N-磺酸可在副反应中形成。使用上述温度(和任选的接触时间)参数还提供少量的乙酰乙酰胺-N-磺酸。

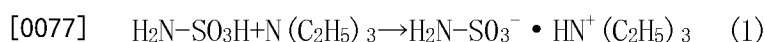
[0072] 在一些实施方案中,处理粗制的乙酰舒泛钾组合物以实现精制的乙酰舒泛钾组合物。然而,在一些情况下,可不提供去除5-氯-乙酰舒泛钾的处理步骤,或许是因为5-氯-乙酰舒泛钾和乙酰舒泛钾的化学相似性。意外地,使用本文所公开的方法步骤有利地提供在反应方案期间、在纯化粗制的乙酰舒泛钾组合物之前杂质的减少或消除。因此,有益地减少了依赖纯化粗制的乙酰舒泛钾组合物以去除5-氯-乙酰舒泛钾的需要。在一些实施方案中,乙酰舒泛钾组合物(粗制和/或精制的)包含至少90%,例如,至少93%,至少95%,或至少99%的粗制的乙酰舒泛钾组合物中存在的5-氯-乙酰舒泛钾。

[0073] 中间反应参数

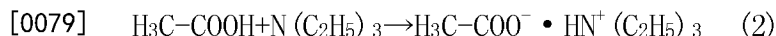
[0074] 下文更详细地描述用于生产高纯度乙酰舒泛钾的反应。

[0075] 铵系氨基磺酸盐形成反应

[0076] 在第一反应步骤中,使氨基磺酸和胺反应以形成氨基磺酸盐。采用三乙胺作为胺并且产生三乙基氨基磺酸铵盐的示例性反应方案示于下方反应(1)中。



[0078] 乙酸也存在于第一反应混合物中并与胺如三乙胺反应以形成乙酸铵如三乙基乙酸铵,如下方反应(2)中所示。

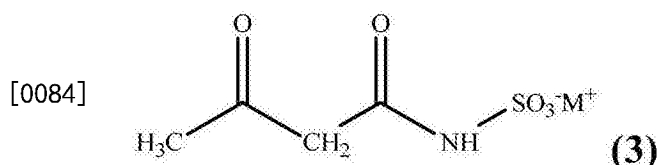


[0080] 在这些反应中采用的胺可广泛变化。优选地,胺包括三乙胺。在一个实施方案中,胺可选自以下:三甲胺,二乙基丙胺,三正丙胺,三异丙胺,乙基二异丙胺,三正丁胺,三异丁胺,三环己胺,乙基二环己胺,N,N-二甲基苯胺,N,N-二乙基苯胺,苄基二甲胺,吡啶,取代的吡啶,诸如皮考啉、卢剔啶、可力丁(cholidine)或甲基乙基吡啶,N-甲基哌啶,N-乙基哌啶,N-甲基吗啉,N,N-二甲基哌嗪,1,5-二氮杂二环[4.3.0]-壬-5-烯,1,8-二氮杂二环-[5.4.0]-十一-7-烯,1,4-二氮杂二环辛烷,四甲基己二胺,四甲基乙二胺,四甲基丙二胺,四甲基丁二胺,1,2-二吗啉基乙烷(1,2-dimorpholylethan),五甲基二乙基三胺,五乙基二亚乙基三胺,五甲基二亚丙基三胺,四甲基二氨基甲烷,四丙基二氨基甲烷,六甲基三亚乙基四胺,六甲基三亚丙基四胺,二异亚丁基三胺,三异亚丙基三胺,以及它们的混合物。

[0081] 乙酰乙酰胺盐形成反应

[0082] 一旦在反应(1)中形成,氨基磺酸盐即与乙酰乙酰化剂反应以形成乙酰乙酰胺盐,优选乙酰乙酰胺-N-三乙基磺酸铵盐。优选地,乙酰乙酰化剂包括双烯酮,但可采用具有或不具有双烯酮的其它乙酰乙酰化剂。

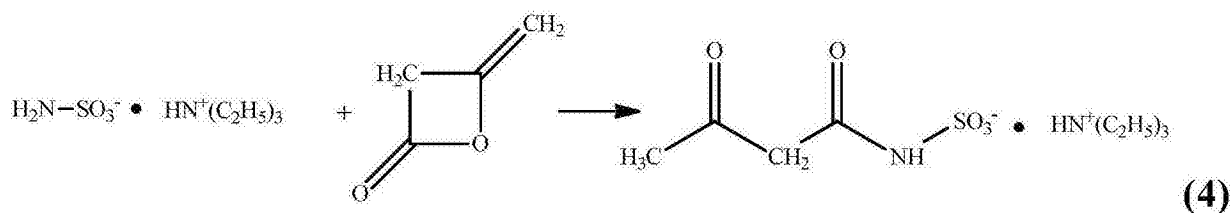
[0083] 在一个实施方案中,所得乙酰乙酰胺盐对应于下式(3)。



[0085] 其中 M^+ 是适当的离子。优选地, M^+ 是碱金属离子或 $\text{N}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4$ 。 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 可彼此独立地为有机基团或氢,优选H或 C_1 - C_8 烷基、 C_6 - C_{10} 环烷基、芳基和/或芳烷基。在优选实施方案中, R_1 为氢,并且 R_2 、 R_3 和 R_4 是烷基,例如乙基。

[0086] 采用三烷基铵的铵系氨基磺酸盐和双烯酮作为反应物并且产生乙酰乙酰胺三乙基铵盐的形成乙酰乙酰胺盐的示例性反应方案示于下方反应(4)中。

[0087]



(4)

[0088] 在一个实施方案中,在可广泛变化的催化剂的存在下进行反应。在一些实施方案中,催化剂包括一种或多种胺和/或膦。优选地,催化剂包括三乙胺。在一些情况下,三甲胺充当催化剂和反应物两者。

[0089] 在其中铵系氨基磺酸盐形成反应和乙酰乙酰胺盐形成反应在分开的反应器中进行的一个实施方案中,第二反应混合物包含铵系氨基磺酸盐、双烯酮和例如三乙胺的催化剂。优选地,来自第一反应的催化剂被携带至第二反应的反应混合物。然后第二反应混合物经受有效形成乙酰乙酰胺盐的条件。

[0090] 在一个实施方案中,第二反应混合物的组成可与第一反应混合物的相似。在优选实施方案中,铵系氨基磺酸盐形成反应的反应产物提供第二反应混合物的铵系氨基磺酸盐组分。除上述组分以外,第二反应混合物可进一步包含来自第一反应的反应副产物或未反应的起始材料。

[0091] 在一个实施方案中,乙酰乙酰胺化剂如双烯酮的量应至少与所提供反应物铵系氨基磺酸盐等摩尔。在一个实施方案中,所述方法可利用过量的双烯酮,但优选以小于30摩尔%、例如小于10摩尔%的过量。更大的过量也在考虑之内。

[0092] 铵系氨基磺酸盐形成反应和/或乙酰乙酰胺盐形成反应可采用有机溶剂。合适的惰性有机溶剂包括不以非所需方式与反应中的起始材料、环化剂、最终产物和/或催化剂反应的任何有机溶剂。溶剂优选具有至少部分溶解铵系氨基磺酸盐的能力。示例性有机溶剂包括卤代脂族烃,优选具有至多4个碳原子,诸如甲叉二氯、氯仿、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯、四氯乙烯、三氯氟乙烯;脂族酮,优选具有3至6个碳原子的那些,诸如丙酮、甲基乙基酮;脂族醚,优选具有4或5个碳原子的环状脂族醚,诸如四氢呋喃、二噁烷;低级脂族羧酸,优选具有2至6个碳原子的那些,诸如乙酸、丙酸;脂族腈,优选乙腈;碳酸和低级脂族羧酸的N-烷基取代的酰胺,优选具有至多5个碳原子的酰胺,诸如四甲基脲、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮;脂族亚砷,优选二甲基亚砷,以及脂族砷,优选环丁砷。

[0093] 特别优选的溶剂包括二氯甲烷(甲叉二氯),1,2-二氯乙烷,丙酮,冰乙酸和二甲基甲酰胺,其中特别优选二氯甲烷(甲叉二氯)。溶剂可单独或以混合物形式来使用。在一个实施方案中,溶剂是卤代脂族烃溶剂,优选溶剂是二氯甲烷。氯仿和四氯甲烷也是示例性溶剂。

[0094] 在一个实施方案中,在 -30°C 至 50°C 、例如 0°C 至 25°C 范围的温度进行乙酰乙酰胺盐形成反应。反应压力可广泛变化。在优选实施方案中,反应在大气压下进行,但其它压力也在考虑之内。反应时间可广泛变化,优选范围为0.5小时至12小时,例如1小时至10小时。在一个实施方案中,通过引入铵系氨基磺酸盐并计量加入双烯酮来进行反应。在另一个实施方案中,通过引入双烯酮并计量加入铵系氨基磺酸盐来进行反应。可通过引入双烯酮和铵系氨基磺酸并计量加入催化剂来进行反应。

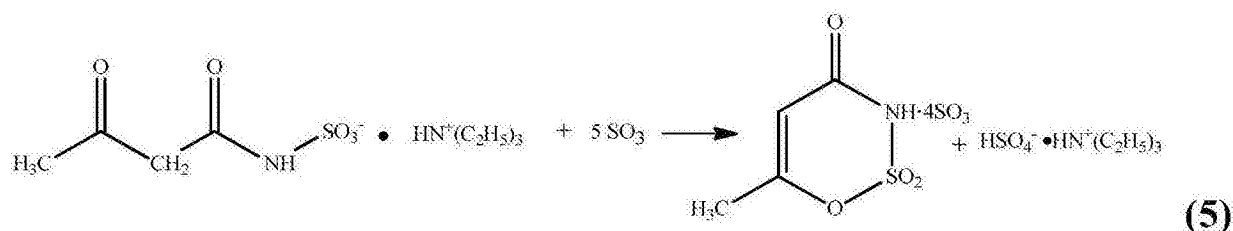
[0095] 一旦形成,每种反应产物任选地经受一个或多个纯化步骤。例如,可例如经由蒸馏将溶剂与反应产物分离,并且残留物(主要是乙酰乙酰胺-N-磺酸盐)可从合适的溶剂如丙酮、乙酸甲酯或乙醇中再结晶。

[0096] 一般而言,使氨基磺酸和三乙胺反应以形成铵系氨基磺酸盐,使铵系氨基磺酸盐和双烯酮反应以形成乙酰乙酰胺盐,和使二氯甲烷和三氧化硫接触以形成环化剂组合物的步骤以非具体次序进行。这些步骤的每一者可彼此独立地进行。在一些情况下,这些步骤可以任何次序进行,只要它们在环化反应、例如乙酰乙酰胺盐与三氧化硫形成环状三氧化硫加合物的反应之前进行即可。

[0097] 环化和水解

[0098] 在溶剂的存在下,使乙酰乙酰胺盐与环化剂、例如环化剂组合物中的环化剂反应以形成环状(三氧化硫)加合物组合物,所述环状加合物组合物含有环状三氧化硫加合物并且在一些情况下含有杂质。在一些情况下,在环状三氧化硫加合物形成反应之前发生冷却步骤。在一个实施方案中,通过使用至少等摩尔量的环化剂来实现环化。环化剂可溶解于惰性无机或有机溶剂中。环化剂一般以摩尔过量来使用,例如至多20倍过量或至多10倍过量,基于乙酰乙酰胺盐的总摩尔量计。将三氧化硫用作环化剂的示例性环化反应示于下方反应(5)中。

[0099]



[0100] 在一个实施方案中,在环化剂组合物中溶剂与环化剂的重量比为至少1:1,例如至少2:1,或至少5:1。在一个实施方案中,在环化剂组合物中溶剂与环化剂的重量比范围为1:1至25:1,例如,1:1至10:1,2:1至10:1,或5:1至10:1。

[0101] 环化剂可为引发乙酰乙酰胺盐闭环的任何化合物。虽然三氧化硫是优选的环化剂,但其它环化剂的采用在考虑之内。

[0102] 合适的惰性无机或有机溶剂是不以非所需方式与三氧化硫或者反应的起始材料或最终产物反应的那些液体。优选的有机溶剂包括但不限于:卤代脂族烃,优选具有至多四个碳原子,诸如二氯甲烷(甲叉二氯)、氯仿、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯、四氯乙烯、三氯氟乙烯;碳酸与低级脂族醇、优选与甲醇或乙醇的酯;硝基烷,优选具有至多四个碳原子,特别是硝基甲烷;烷基取代的吡啶,优选可力丁;以及脂族砒,优选环丁砒。对于环化反应特别优选的溶剂包括二氯甲烷(甲叉二氯),1,2-二氯乙烷,丙酮,冰乙酸和二甲基甲酰胺,其中特别优选二氯甲烷(甲叉二氯)。其它溶剂、例如本文中提及的其它溶剂也可能适合用作溶剂。溶剂可单独或以混合物形式来使用。在一个实施方案中,溶剂是卤代脂族烃溶剂,优选溶剂是二氯甲烷。所述方法可单独或以它们的混合物形式来采用这些溶剂。

[0103] 在一些情况下,环化剂组合物中的溶剂可选自1)浓硫酸、2)液态二氧化硫或3)惰性有机溶剂。

[0104] 在优选实施方案中,在乙酰乙酰胺盐形成反应和环化反应中使用相同的溶剂。作

为一个益处,在不分离乙酰乙酰胺盐形成反应产物的情况下,在乙酰乙酰胺盐形成反应中获得的溶液可立即在环化中使用。

[0105] 在一个实施方案中,环化反应的反应温度范围为-70℃至175℃,例如,-40℃至60℃。进行反应的压力可广泛变化。在一个实施方案中,在0.01MPa至10MPa、例如0.1MPa至5MPa范围的压力进行反应。优选地,在大气压进行反应。

[0106] 可将乙酰乙酰胺盐引入至环化反应器,并且可将环化剂组合物、例如任选地于溶剂中的环化剂的溶液计量加入至反应器中。在优选实施方案中,将两种反应物(乙酰乙酰胺盐和环化剂)同时进料至反应器中。在一个实施方案中,最初将环化剂组合物引入至反应器中,并且添加乙酰乙酰胺盐。优选地,将环化剂组合物的至少部分引入至反应器中,并且然后连续或分批地计量加入乙酰乙酰胺盐和(另外的)环化剂,优选同时维持如上述的温度。

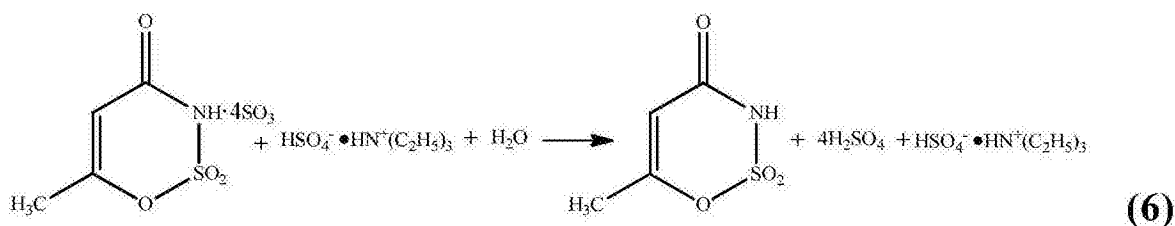
[0107] 可将乙酰乙酰胺盐引入至反应器,并且可将环化剂组合物计量加入至反应器中。在优选实施方案中,将两种反应物同时进料至反应器中。在一个实施方案中,最初将环化剂组合物引入至反应器中,并且添加乙酰乙酰胺盐。优选地,将环化剂组合物的至少部分引入至反应器中,并且然后连续或按部分地计量加入乙酰乙酰胺盐和(另外的)环化剂,优选同时维持如上述的温度。

[0108] 在一些实施方案中,由环状三氧化硫加合物组合物形成粗制的乙酰舒泛钾组合物包括以下步骤:使环状三氧化硫加合物水解以形成乙酰舒泛-H组合物;中和乙酰舒泛-H组合物中的乙酰舒泛-H以形成粗制的乙酰舒泛钾组合物;和由粗制的乙酰舒泛钾组合物形成乙酰舒泛钾组合物。

[0109] 可经由常规手段,例如使用水来水解环状三氧化硫加合物。因此,形成步骤可包括使环状三氧化硫加合物水解以形成乙酰舒泛-H组合物的步骤。乙酰舒泛-H被称为甜味剂酸。

[0110] 示例性水解反应方案示于下方反应(6)中。

[0111]



[0112] 水的添加导致相分离。经由水解形成的甜味剂酸乙酰舒泛-H(6-甲基-3,4-二氢-1,2,3-氧杂噻嗪-4-酮2,2-二氧化物)的大多数,例如至少60重量%、至少70%、至少80%或至少90%存在于有机相中。甜味剂酸的其余部分在水相中并且可被提取并任选地添加至有机相中的甜味剂酸。在将二氯甲烷用作反应介质的情况下,可将水或冰例如以基于三氧化硫的摩尔过量添加至环状三氧化硫加合物/三氧化硫溶液。

[0113] 在一些情况下,水解步骤包括将水添加至环状三氧化硫加合物。在优选实施方案中,水与乙酰乙酰胺盐的重量比大于1.3:1,例如,大于1.5:1,大于1.7:1,大于2:1或大于2.2:1。这些比率的采用可导致在经中和的粗制的乙酰舒泛钾组合物中乙酰乙酰胺-N-磺酸和/或乙酰乙酰胺形成的减少,例如,粗制的乙酰舒泛钾组合物可包含本文所讨论量的乙酰乙酰胺-N-磺酸。

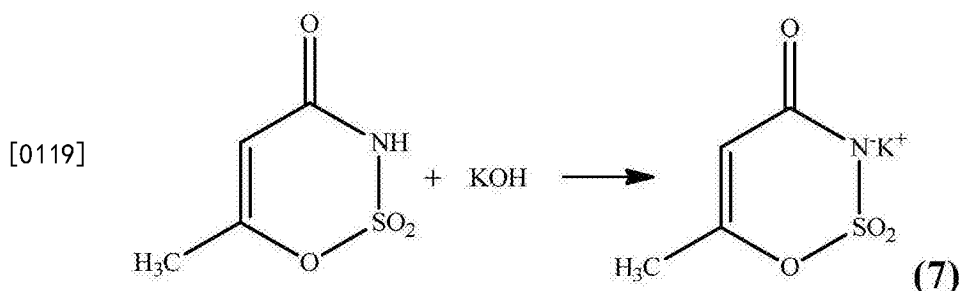
[0114] 意外地发现,最初将水进料至水解反应的温度可具有对杂质产生、例如有机物产生或5-氯-乙酰舒泛钾产生以及反应参数、例如温度的有益影响。在较低的温度、例如低于大约-35℃或低于-22℃,冰趋向于在反应混合物中积聚。在这种冰熔化时,导致另外的反应开始,这使温度快速升高。这种温度升高意外地产生含有更加高水平杂质的产物。在一些情况下,水解包括将水解水添加至环状三氧化硫加合物以形成水解反应混合物以及使混合物反应以形成乙酰舒泛-H组合物。在一些实施方案中,将水解反应混合物的温度或将水解水进料至反应器的温度维持在高于-35℃,例如,高于-30℃,高于-25℃,高于-24℃,高于-23℃,高于-22℃,高于-21.5℃,高于-21℃,或高于-20℃的温度。在范围方面,将水解反应混合物的温度或将水解水进料至反应器的温度任选地维持在-35℃至0℃,例如,-30℃至-5℃,-20℃至-5℃,-30℃至-20℃,-25℃至-21℃,或-25℃至-21.5℃范围的温度。

[0115] 在添加水之后,可通过蒸馏去除反应溶剂如二氯甲烷,或者可用更合适的溶剂提取留在有机相中的乙酰舒泛-H。合适的溶剂是对硫酸足够稳定并具有令人满意的溶解能力的那些。其它合适的溶剂包括碳酸的酯,诸如碳酸二甲酯、碳酸二乙酯和碳酸亚乙酯,或有机单羧酸的酯,诸如甲酸异丙酯和甲酸异丁酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯和乙酸新戊酯,或二羧酸的酯,或不与水混溶的酰胺、诸如四丁基脲是合适的。特别优选乙酸异丙酯和乙酸异丁酯。

[0116] 将组合的有机相用例如 Na_2SO_4 干燥并且蒸发。已在提取中带出的任何硫酸可通过向有机相适当添加含水碱来去除。出于此目的,可将稀含水碱添加至有机相,直至水相中达到的pH对应于在提取剂和水的相同的两相体系中相同浓度下纯6-甲基-3,4-二氢-1,2,3-氧杂噻嗪-4-酮2,2-二氧化物的pH。

[0117] 中和

[0118] 乙酰舒泛-H的中和产生乙酰舒泛-H的无毒盐,例如乙酰舒泛钾。在一个实施方案中,通过使乙酰舒泛-H与适当的碱如氢氧化钾、特别是膜产生的氢氧化钾反应来进行中和。其它合适的碱包括例如 KOH 、 KHCO_3 、 K_2CO_3 和醇钾。将氢氧化钾用作中和剂的示例性反应方案示于下方反应(7)中。



[0120] 在一些情况下,在低pH水平下进行或维持中和,这可有利地进一步导致杂质如乙酰酰胺盐形成的减少或消除。在这种情形下,“进行”意指中和步骤在低pH水平下开始,并且“维持”意指采取步骤以确保pH在整个中和步骤期间保持在低pH范围内。在一个实施方案中,在低于10.0,例如,低于9.5,低于9.0,低于8.5,低于8.0,低于7.5,低于7.0,或低于6.5的pH进行或维持中和步骤。在范围方面,优选在6.0与10.0之间,例如,6.5与9.5之间,7.0与9.0之间,或7.5与8.5之间的pH进行或维持中和步骤。

[0121] 在一些情况下,可通过管控包含乙酰舒泛-H和中和剂(以及溶剂)的中和反应混合物的组分将中和步骤中的pH维持在所需范围内。例如,中和反应混合物的组成可包括1重

量%至95重量%，例如10重量%至85重量%或25重量%至75重量%的中和剂，以及1重量%至95重量%，例如10重量%至85重量%或25重量%至75重量%的乙酰舒泛-H。这些浓度范围是基于中和剂和乙酰舒泛-H的混合物（不包括溶剂）。

[0122] 在一个实施方案中，可使用水性钾碱来直接从经纯化的有机提取相中和并提取乙酰舒泛-H。然后，在溶液蒸发之后适当的情况下，乙酰舒泛钾以结晶形态沉淀析出，并且它还可再结晶以纯化。

[0123] 在一个实施方案中，所述方法不是小规模分批法或实验室规模的方法。例如，用于生产精制的乙酰舒泛钾组合物的本发明方法可产生每批至少50克，例如，每批至少100克，每批至少500克，每批至少1千克，或每批至少10千克的精制的乙酰舒泛钾组合物。在速率方面，本发明方法可产生每小时至少50克，例如，每小时至少100克，每小时至少500克，每小时至少1千克，或每小时至少10千克的精制的乙酰舒泛钾组合物。

[0124] 图1示出根据本文所述方法的示例性乙酰舒泛钾方法100。方法100包括铵系氨基磺酸盐形成反应器102和乙酰乙酰胺盐形成反应器104。虽然图1显示了用于两个中间形成反应的分开的反应器，但其它配置如一个反应器的方法也在本方法的考虑内。经由氨基磺酸进料管线106将氨基磺酸进料至铵系氨基磺酸盐形成反应器102。经由胺进料管线108将一种或多种胺、优选三乙胺进料至铵系氨基磺酸盐形成反应器102。除氨基磺酸和一种或多种胺以外，还将乙酸进料至铵系氨基磺酸盐形成反应器102（经由进料管线110）。铵系氨基磺酸盐形成反应器102中的所得反应混合物是如上文讨论的。在铵系氨基磺酸盐形成反应器102中，氨基磺酸和胺（在乙酸的存在下）反应产生粗制的铵系氨基磺酸盐组合物，该组合物经由管线112离开反应器102。虽然未示出，但反应溶剂如二氯甲烷也可存在于铵系氨基磺酸盐形成反应器102中。

[0125] 将管线112中的粗制的铵系氨基磺酸盐组合物引导至乙酰乙酰胺盐形成反应器104。经由进料管线114将双烯酮进料至乙酰乙酰胺盐形成反应器104。在乙酰乙酰胺盐形成反应器104中，铵系氨基磺酸盐和双烯酮反应产生粗制的乙酰乙酰胺盐组合物，该组合物经由管线118离开反应器104。虽然未示出，但二氯甲烷也可存在于乙酰乙酰胺盐形成反应器104中。

[0126] 经由进料管线121和123将环化剂（二氧化硫）和溶剂（二氯甲烷）进料至容器119。容器119优选是其中形成环化剂组合物（如上文讨论）的冷却容器。环化剂组合物经由管线125离开容器119。

[0127] 经由管线118将粗制的乙酰乙酰胺盐组合物引导至环化反应器120。还将经冷却的环化剂组合物引导至环化反应器120（经由管线125）。管线125优选由这样的材料和以这样的大小和形状制成，以促进本文所讨论的停留时间。在环化反应器120中，将管线118中的粗制的乙酰乙酰胺盐组合物中的乙酰乙酰胺盐环化，并且环状三氧化硫加合物流经由管线124离开。

[0128] 将管线124中的环状三氧化硫加合物引导至水解反应器126。经由供水128将水进料至水解反应器126。在水解反应器126中，将环状三氧化硫加合物水解以产生粗制的乙酰舒泛-H组合物，该组合物经由管线130离开水解反应器126并且被引导至相分离单元132。相分离单元132将管线130的内含物分离成有机相134和水相136。有机相134包含主要量的管线130中的乙酰舒泛-H以及溶剂如二氯甲烷。水相136经由管线137离开，并且包含三乙基硫

酸铵和任选的硫酸和较少量的乙酰舒泛-H。可进一步纯化此水相以分离和/或回收乙酰舒泛-H和/或三乙基硫酸铵。回收的乙酰舒泛-H可与来自有机相的乙酰舒泛组合(未示出)。

[0129] 有机相134离开相分离单元132并且被引导至提取塔138(经由管线140)。经由供水142将水进料至提取塔138。水从管线140的内含物中提取残留的硫酸盐,并且纯化的乙酰舒泛-H组合物经由管线144离开提取塔138。提取的硫酸盐经由管线145离开提取塔138。

[0130] 有机相离开相分离单元132并且被引导至提取塔138(经由管线140)。经由供水142将水进料至提取塔138。水从管线140的内含物中提取残留的硫酸盐,并且纯化的乙酰舒泛-H料流经由管线144离开提取塔138。提取的硫酸盐经由管线145离开提取塔138。

[0131] 将管线144中的纯化的乙酰舒泛-H组合物引导至中和单元146。还将氢氧化钾进料至中和单元146(经由管线148)。氢氧化钾中和纯化的乙酰舒泛-H组合物中的乙酰舒泛-H以产生包含乙酰舒泛钾、二氯甲烷、水、氢氧化钾和杂质如5-氯-乙酰舒泛钾的产物,所述产物经由管线150离开中和单元146。该产物可被视为粗制的乙酰舒泛钾组合物。

[0132] 将管线150中的产物引导至相分离单元160。相分离单元160将管线150中的产物分离成有机相162和水相164。水相164包含主要量的管线150中的乙酰舒泛钾以及一些杂质。有机相162包含氢氧化钾、二氯甲烷和水,并且可进一步处理以回收这些组分。水相164(不进行任何进一步处理)可被视为粗制的乙酰舒泛钾组合物。可任选地处理水相164以形成精制的乙酰舒泛钾组合物。

[0133] 经由管线166将水相164引导至处理单元156。在处理单元156中,处理水相164以获得精制的乙酰舒泛钾组合物(可出售的产品),该组合物被显示经由料流152离开。除精制的乙酰舒泛钾组合物以外,可分离二氯甲烷和氢氧化钾。这些组分经由管线154离开处理单元156。可将料流154的内含物回收和/或再循环至该方法。

[0134] 粗制的乙酰舒泛钾产物流包含乙酰舒泛钾、二氯甲烷、水和氢氧化钾。可将管线150中的粗制的乙酰舒泛钾产物流引导至进一步加工以回收纯化的乙酰舒泛钾,所述纯化的乙酰舒泛钾被显示经由料流152离开。除纯化的乙酰舒泛钾以外,可从粗制的乙酰舒泛钾产物流中分离二氯甲烷和氢氧化钾,如由料流154所示。可将料流154的内含物回收和/或再循环至该方法。

[0135] 本发明还涉及以下方面:

[0136] 方面1:用于生产精制的乙酰舒泛钾组合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0137] (a) 使溶剂和环化剂接触以形成环化剂组合物;

[0138] (b) 使乙酰乙酰胺盐与环化剂组合物中的环化剂反应以形成环状三氧化硫加合物;和

[0139] (c) 由环状三氧化硫加合物形成精制的乙酰舒泛钾组合物,所述精制的乙酰舒泛钾组合物包含非氯化乙酰舒泛钾和小于35wppm 5-氯-乙酰舒泛钾;

[0140] 其中从步骤(a)开始到步骤(b)开始的接触时间小于60分钟。

[0141] 方面2:方面1所述的方法,其中所述形成包括:

[0142] 使环状三氧化硫加合物水解以形成包含乙酰舒泛-H的乙酰舒泛-H组合物;

[0143] 中和乙酰舒泛-H组合物中的乙酰舒泛-H以形成粗制的乙酰舒泛钾组合物,所述粗制的乙酰舒泛钾组合物包含非氯化乙酰舒泛钾和小于35wppm 5-氯-乙酰舒泛钾;和

[0144] 由粗制的乙酰舒泛钾组合物形成精制的乙酰舒泛钾组合物。

[0145] 方面3:前述方面中任一者所述的方法,其中精制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至5wppm 5-氯-乙酰舒泛钾。

[0146] 方面4:前述方面中任一者所述的方法,其中接触时间小于15分钟,和粗制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至5wppm 5-氯-乙酰舒泛钾,和精制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至5wppm 5-氯-乙酰舒泛钾。

[0147] 方面5:前述方面中任一者所述的方法,其中接触时间小于5分钟,和粗制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至5wppm 5-氯-乙酰舒泛钾,和精制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至2.7wppm 5-氯-乙酰舒泛钾。

[0148] 方面6:前述方面中任一者所述的方法,其中粗制的乙酰舒泛钾组合物包含小于35wppm 5-氯-乙酰舒泛钾。

[0149] 方面7:前述方面中任一者所述的方法,其中精制的乙酰舒泛钾组合物包含至少90重量%的粗制的乙酰舒泛钾组合物中存在的5-氯-乙酰舒泛钾。

[0150] 方面8:前述方面中任一者所述的方法,其中水解包括将水添加至环状三氧化硫加合物以形成水解反应混合物,并且其中使水解反应混合物的温度维持在-35℃至0℃范围的温度。

[0151] 方面9:前述方面中任一者所述的方法,其中精制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至5wppm有机杂质。

[0152] 方面10:前述方面中任一者所述的方法,进一步包括:

[0153] 使氨基磺酸和胺反应以形成铵系氨基磺酸盐;和

[0154] 使铵系氨基磺酸盐和乙酰乙酰化剂反应以形成乙酰乙酰胺盐。

[0155] 方面11:前述方面中任一者所述的方法,其中精制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至2.7wppm 5-氯-乙酰舒泛钾。

[0156] 方面12:前述方面中任一者所述的方法,其中精制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至5wppm有机杂质。

[0157] 方面13:前述方面中任一者所述的方法,其中精制的乙酰舒泛钾组合物包含0.001wppm至5wppm重金属。

[0158] 方面14:前述方面中任一者所述的方法,其中环化剂组合物包含小于1重量%的选自氯甲基氯硫酸酯、甲基-双-氯硫酸酯及其混合物的化合物。

[0159] 方面15:前述方面中任一者所述的方法,其中反应进行小于35分钟的从反应物进料开始到反应物进料结束的环化反应时间。

[0160] 方面16:前述方面中任一者所述的方法,其中环化剂组合物中的溶剂与环化剂的重量比为至少1:1。

[0161] 方面17:前述方面中任一者所述的方法,进一步包括将环化剂组合物冷却至低于15℃的温度。

[0162] 方面18:前述方面中任一者所述的方法,其中环化剂包括三氧化硫和溶剂包括二氯甲烷。

[0163] 方面19:精制的乙酰舒泛钾组合物,其通过方面1至18中任一者所述的方法产生或可产生,或者由方面1至18中任一者所述的方法获得或可获得。

[0164] 方面20:方面19所述的精制的乙酰舒泛钾组合物,其包含:

- [0165] 非氯化乙酰舒泛钾；
- [0166] 0.001wppm至2.7wppm 5-氯乙酰舒泛钾；和
- [0167] 0.001wppm至5wppm重金属。
- [0168] 方面21：用于生产精制的乙酰舒泛钾组合物的方法，所述方法包括以下步骤：
- [0169] 使氨基磺酸和三乙胺反应以形成铵系氨基磺酸盐；
- [0170] 使铵系氨基磺酸盐和双烯酮反应以形成乙酰乙酰胺盐；
- [0171] 使二氯甲烷和三氧化硫接触以形成环化剂组合物；
- [0172] 使乙酰乙酰胺盐与环化剂组合物中的三氧化硫反应以形成环状三氧化硫加合物；
- [0173] 使环状三氧化硫加合物水解以形成乙酰舒泛-H组合物；和
- [0174] 中和乙酰舒泛-H以形成精制的乙酰舒泛钾组合物，所述精制的乙酰舒泛钾组合物包含非氯化乙酰舒泛钾和小于10wppm 5-氯-乙酰舒泛钾，
- [0175] 其中从步骤(a)开始到步骤(b)开始的接触时间小于10分钟。
- [0176] 方面22：方面21所述的方法，进一步包括将环化剂组合物冷却至低于15℃的温度。
- [0177] 方面23：乙酰舒泛钾组合物，其包含非氯化乙酰舒泛钾和小于35wppm，优选0.001wppm至2.7wppm 5-氯-乙酰舒泛钾。
- [0178] 方面24：方面23所述的乙酰舒泛钾组合物，进一步包含小于37wppm，优选1wppb至5wppm乙酰乙酰胺-N-磺酸。
- [0179] 方面25：前述方面中任一者所述的乙酰舒泛钾组合物，进一步包括0.001wppm至5wppm有机杂质和/或0.001wppm至5wppm的至少一种重金属。
- [0180] 方面26：前述方面中任一者所述的乙酰舒泛钾组合物，其中至少一种重金属选自汞、铅和两者。
- [0181] 方面27：前述方面中任一者所述的乙酰舒泛钾组合物，其中汞的存在量为1wppb至20wppm。
- [0182] 方面28：前述方面中任一者所述的乙酰舒泛钾组合物，其中铅的存在量为1wppb至25wppm。

实施例

[0183] 实施例1

[0184] 分别以1220kg/h和8000kg/h连续进料液态三氧化硫和二氯甲烷，使其接触（以形成环化剂组合物），并且于静态混合器中冷却。经冷却的环化剂组合物的温度为11℃。将混合物保持在静态混合器中小于5分钟并且然后进料至环化反应器中，因此接触时间小于5分钟。在环化反应器中，三氧化硫/二氯甲烷组合物与乙酰乙酰胺-N-三乙基磺酸铵盐（乙酰乙酰胺盐）于二氯甲烷中的溶液反应。将所得环化产物水解并处理以产生包含（非氯化）乙酰舒泛钾的粗制的乙酰舒泛钾组合物。使用本文所讨论的HPLC设备和技术进行对5-氯-乙酰舒泛钾含量的测试。具体而言，使用来自Shimadzu的LC系统HPLC单元来进行HPLC分析，所述HPLC单元具有CBM-20Shimadzu控制器并配备有CC 250/4.6Nucleodur 100-3C18ec (250×4.6mm) MACHERY NAGEL柱。可将Shimadzu SPD-M20A光电二极管阵列检测器用于检测（在234nm波长下）。在23℃柱温下进行分析。作为洗脱溶液，采用四丁基硫酸氢铵（3.4g/L和60%的总溶液）和乙腈（HPLC级）（300mL/L和40%的总溶液）的水溶液。洗脱是等度的。总洗

脱液的总体流速为大约1mL/min。使用来自Shimadzu的LabSolution软件来进行数据收集和计算。利用1wppm的检测极限,未检测到5-氯-乙酰舒泛钾。

[0185] 比较实施例A

[0186] 制备528mmol的于二氯甲烷中的三氧化硫并在20℃贮存20天。将三氧化硫/二氯甲烷组合物进料至搅拌容器。将100mmol的于二氯甲烷的乙酰乙酰胺-N-三乙基磺酸铵盐与三氧化硫/二氯甲烷组合物通过连续进料至搅拌容器反应30分钟。接触时间为20天。在另外搅拌2分钟后,通过添加50ml水使反应混合物水解和如本文所述进行处理。使用上文所讨论的HPLC设备和技术进行对5-氯-乙酰舒泛钾含量的测试。粗制的乙酰舒泛钾具有4960wppm 5-氯-乙酰舒泛钾的杂质含量。

[0187] 实施例2和比较实施例B和C

[0188] 在烧瓶中伴随回流将100mmol 99.5%纯氨基磺酸悬浮于50mL二氯甲烷中。在连续搅动下,在大约3分钟内添加105mmol三甲胺。在这段时间内,温度由于酸/碱放热反应而升高至约42℃(二氯甲烷的沸点)。搅拌该反应混合物大约另外15分钟,直至烧瓶中不可见固体沉降为止。然后,将10mmol乙酸添加至第一反应混合物并且搅拌大约另外15分钟。此时,在添加乙酸的7分钟内,逐滴添加110mmol双烯酮以形成第二反应混合物。在所有双烯酮添加物被添加至第二反应混合物和大约15分钟的反应时间之后,冷却该第二反应混合物。所得经冷却的第二反应混合物含有大约30%乙酰乙酰胺N-三乙基磺酸铵盐。视需要制备经冷却的第二反应混合物的另外批次。如下文所讨论地使用乙酰乙酰胺N-三乙基磺酸铵盐。

[0189] 通过在烧瓶中使大约15重量%三氧化硫和大约85重量%二氯甲烷彼此接触来制备三氧化硫/二氯甲烷组合物(环化剂组合物)。

[0190] 对于实施例2和比较实施例B和C的各个,将反应烧瓶(配备有机械搅拌器、温度计和进料容器的4颈圆底烧瓶)置于含有异丙醇和干冰的混合物的冷却浴中。测量大约200g乙酰乙酰胺-N-三乙基磺酸铵盐溶液和大约577g三氧化硫/二氯甲烷组合物。在环化反应开始之前将该组合物保持不同时间段。各个实施例的接触时间示于表1。

表 1: 接触时间

实施例	接触时间
[0191] 实施例 2	1 小时
比较实施例 B	4 天
比较实施例 C	5 天

[0192] 对于各个实施例,将烧瓶置于含有异丙醇和干冰的混合物的冷却浴中。最初在通过机械搅拌器连续搅动下将大约15重量%的总三氧化硫/二氯甲烷组合物(大约87g)进料至反应烧瓶。当反应烧瓶内含物的温度达到-35℃(由于冷却浴(cooling batch))时,将三氧化硫/二氯甲烷组合物的剩余部分和所有乙酰乙酰胺-N-三乙基磺酸铵盐溶液进料至反应烧瓶中。在形成环状三氧化硫加合物之前,例如在将乙酰乙酰胺-N-三乙基磺酸铵盐溶液进料至反应烧瓶之前溶剂接触环化剂的时间小于1个小时。以这样的方式控制进料速率以使得在进料/环化反应期间反应烧瓶内含物的温度保持在-25℃与-35℃之间。在将反应物进料之后,使反应进行大约另外一分钟。然后去除冷却浴。

[0193] 在大约一分钟之后,反应烧瓶内含物的温度达到大约-22℃。在此时,通过将去离子水进料至反应烧瓶来引发水解。在10分钟内将水进料。水解反应是放热的。缓慢添加水以便使温度维持在-20℃与-5℃之间。在添加水之后,使反应混合物达到室温。

[0194] 经由分离漏斗将水解产物相分离。分离出较重的甜味剂酸-二氯甲烷有机相(乙酰舒泛-H组合物),并且丢弃剩余水相。

[0195] 用10%氢氧化钾溶液中和乙酰舒泛-H组合物中的乙酰舒泛-H。在25℃±1℃下进行中和。在20分钟内完成氢氧化钾添加。

[0196] 在中和步骤完成之后,使用分离漏斗进行另一相分离以产生含有乙酰舒泛钾(和一些杂质)的水相以及有机相。水相被视为粗制的乙酰舒泛钾组合物。针对杂质如5-氯-乙酰舒泛钾分析水相。使用上文所讨论的HPLC设备和技术进行对5-氯-乙酰舒泛钾的测试。丢弃剩余二氯甲烷。

[0197] 对实施例1和2和比较实施例A-C进行杂质分析的结果示于表2中。

[0198]

表 2: 5-氯-乙酰舒泛-K 含量

	接触时间	5-氯-乙酰舒泛-K (在粗制中), wppm
实施例 1	< 5 分钟	不可检测
实施例 2	1 小时	32
比较实施例 A	20 天	4960
比较实施例 B	4 天	54
比较实施例 C	5 天	78

[0199] 如实施例所述,5-氯-乙酰舒泛钾含量受到接触时间影响。当采用大于1小时的接触时间(比较实施例A-C)时,显著量的5-氯乙酰舒泛钾存在于粗制的乙酰舒泛钾组合物中。重要的是,当将接触时间保持低于1小时(实施例2),例如低于5分钟(实施例1)时,则粗制的乙酰舒泛钾组合物包含小得多的量的5-氯乙酰舒泛钾。

[0200] 仅对粗制的乙酰舒泛组合物进行次要和简单的另外处理是必需的,来形成精制的乙酰舒泛钾组合物。

[0201] 在降低的压力下在旋转蒸发仪(roti vapor)中从粗制的乙酰舒泛钾组合物中蒸发出大约50%水。所得浓缩的乙酰舒泛钾组合物被认为是中间乙酰舒泛钾组合物,和然后在冰箱中在+5℃冷却,这导致主要含有乙酰舒泛钾的粗晶体沉淀。

[0202] 然后将粗晶体溶解于足够的水中,并且将该所得溶液加热至70℃。然后将活性炭粉末添加至溶液。然后过滤溶液(具有所添加的活性炭)。

[0203] 将由过滤产生的滤液冷却至室温,这导致主要含有乙酰舒泛钾的晶体形成。这些晶体溶解于充足的水中并且在水浴中加热至70℃。

[0204] 将活性炭添加至晶体和活性炭的该溶液。然后过滤该溶液。当使滤液冷却至室温时,形成了乙酰舒泛钾的白色晶体。这些纯晶体被视为精制的乙酰舒泛钾组合物。

[0205] 使用上文讨论的HPLC设备和技术进行对5-氯-乙酰舒泛钾的测试。精制的乙酰舒泛钾组合物的晶体含有相同量(或略低量)的5-氯-乙酰舒泛钾。

[0206] 处理步骤未显示出5-氯-乙酰舒泛钾含量的显著降低。据信因为氯乙酰舒泛钾的化学结构与乙酰舒泛钾的相似,所以使用标准纯化程序如结晶来分离氯乙酰舒泛钾是无效的。此分析证明了在导致如本文所述的粗制的乙酰舒泛组合物形成的步骤期间减少/消除5-氯-乙酰舒泛钾产生的重要性。

[0207] 尽管已详细描述了本发明,但本领域技术人员将显而易见地在本发明的精神和范围内进行修改。鉴于前述讨论、本领域有关知识以及关于背景和详述的上述参考,所有这些的公开内容以引用的方式全部并入本文。另外,应理解本发明的方面以及上文和/或随附权利要求书中详述的各种实施方案和各种特征的部分可整体或部分地组合或互换。在各种实施方案的前文描述中,如将由本领域技术人员所理解的,涉及另一个实施方案的那些实施方案可适当地与其它实施方案组合。此外,本领域普通技术人员将理解前文的描述仅以举例的方式,并且不意图限制本发明。

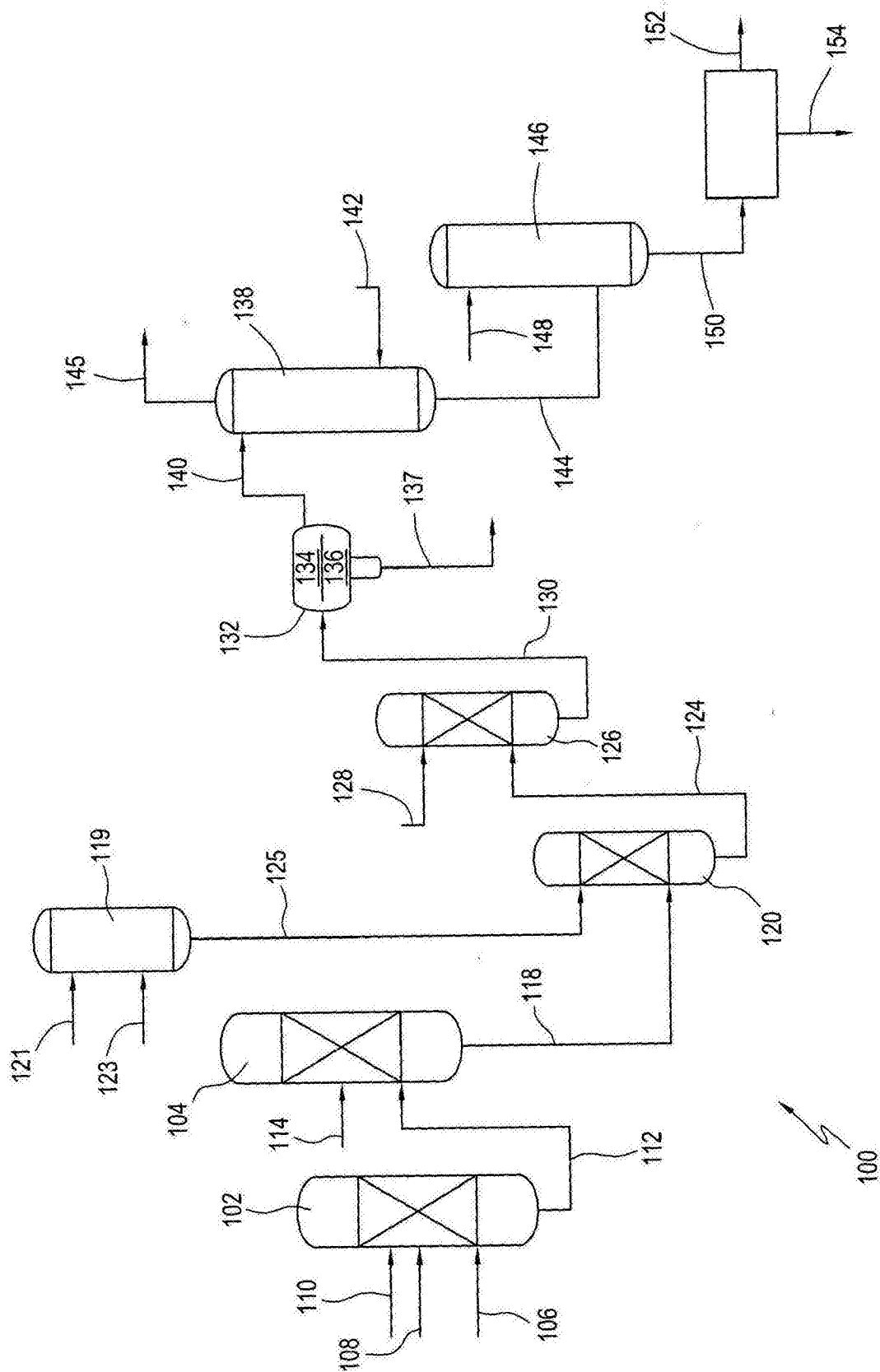


图1