



(21) 申请号 202411336270.X

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2017.09.14

G07D 291/06 (2006.01)

(30) 优先权数据

62/397,495 2016.09.21 US

62/397,484 2016.09.21 US

(62) 分案原申请数据

201780001641.0 2017.09.14

(71) 申请人 国际人造丝公司

地址 美国德克萨斯州

(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 华进联合专利商标代理有限公司

公司 44224

专利代理师 黄爱娇

权利要求书2页 说明书20页 附图1页

(54) 发明名称

乙酰舒泛钾组合物和用于生产其的方法

(57) 摘要

描述了用于生产高纯度乙酰舒泛钾的组合物和方法。一种方法包括以下步骤: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包含乙酰舒泛-H的乙酰舒泛-H组合物;将乙酰舒泛-H组合物中的乙酰舒泛-H中和以形成粗制乙酰舒泛钾组合物,所述粗制乙酰舒泛钾组合物包含乙酰舒泛钾和小于2800wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸,其中中和步骤在处于11.0或低于11.0的pH下进行或维持;和处理粗制乙酰舒泛钾组合物以形成精制乙酰舒泛钾组合物,所述精制乙酰舒泛钾组合物包含乙酰舒泛钾和小于37wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸。

1. 用于生产精制乙酰舒泛钾组合物的方法,所述方法包括以下步骤:
 - (a) 形成环状三氧化硫加合物;
 - (b) 使环状三氧化硫加合物水解以形成乙酰舒泛-H组合物,其包含乙酰舒泛-H和有机溶剂;
 - (c) 将中和剂加入步骤b中形成的乙酰舒泛-H组合物中,以将乙酰舒泛-H组合物中的乙酰舒泛-H中和以形成粗制乙酰舒泛钾组合物,所述粗制乙酰舒泛钾组合物包含乙酰舒泛钾和乙酰基乙酰胺-N-磺酸,其中中和步骤在处于8至11的pH进行;和
 - (d) 处理粗制乙酰舒泛钾组合物以形成精制乙酰舒泛钾组合物,所述精制乙酰舒泛钾组合物包含乙酰舒泛钾和小于37wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸,其中处理步骤(d)包括浓缩操作和分离操作,其中所述浓缩操作在低于85摄氏度的温度下进行,其中处理步骤(d)包括停留时间小于120分钟的蒸发步骤。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中中和步骤(c)包括:

使乙酰舒泛-H与乙酰舒泛-H/中和剂反应混合物中的中和剂反应以形成乙酰舒泛钾组合物。
3. 根据权利要求2所述的方法,其中中和剂包括氢氧化钾。
4. 根据权利要求3所述的方法,其中氢氧化钾经由膜方法生产并且所述精制乙酰舒泛钾组合物包含小于10wppm的汞。
5. 根据权利要求2所述的方法,其中所述乙酰舒泛-H/中和剂反应混合物包含1wt %-95wt %的中和剂和1wt %-95wt %的乙酰舒泛-H,基于所述乙酰舒泛-H/中和剂反应混合物的总重量计。
6. 根据权利要求1所述的方法,其中中和步骤(c)包括将乙酰舒泛-H组合物中的乙酰舒泛-H中和以形成进一步包含乙酰基乙酰胺的粗制乙酰舒泛钾组合物。
7. 根据权利要求6所述的方法,其中所述粗制乙酰舒泛钾组合物包含500wppm-2375wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸并且所述精制乙酰舒泛钾组合物包含小于25wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸并且进一步包含小于25wppm的乙酰基乙酰胺。
8. 根据权利要求6所述的方法,其中中和步骤(c)在9.0-11.0的pH下进行并且所述粗制乙酰舒泛钾组合物包含20wppm-2500wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸并且所述精制乙酰舒泛钾组合物包含小于25wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸和小于15wppm的乙酰基乙酰胺。
9. 根据权利要求6所述的方法,其中中和步骤(c)在8-10.3的pH下进行并且所述粗制乙酰舒泛钾组合物包含600wppm-1200wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸,并且所述精制乙酰舒泛钾组合物包含小于10wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸和小于10wppm的乙酰基乙酰胺。
10. 根据权利要求6所述的方法,其中中和步骤(c)在8-10.3的pH下进行并且所述粗制乙酰舒泛钾组合物包含小于2400wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸,并且所述精制乙酰舒泛钾组合物包含小于10wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸和小于10wppm的乙酰基乙酰胺。
11. 根据权利要求6所述的方法,其中所述精制乙酰舒泛钾组合物包含小于37wppm的乙酰基乙酰胺。
12. 根据权利要求1所述的方法,其中中和步骤(c)在9.0-11.0的pH下进行。
13. 根据权利要求1所述的方法,其中中和步骤(c)在9.0-10.5的pH下进行。
14. 根据权利要求1所述的方法,其中中和步骤(c)在8.0-10.3的pH下进行。

15. 根据权利要求1所述的方法, 其中处理步骤(d) 包括停留时间小于180分钟的蒸发步骤。

16. 根据权利要求1所述的方法, 其中中和步骤维持在处于11.0或低于11.0的pH下。

17. 用于生产精制乙酰舒泛钾组合物的方法, 所述方法包括以下步骤:

(a) 使氨基磺酸与三乙基胺反应以形成铵系氨基磺酸盐;

(b) 使所述铵系氨基磺酸盐与双烯酮反应以形成乙酰基乙酰胺盐;

(c) 使二氯代甲烷与三氧化硫接触以形成环化剂组合物;

(d) 使乙酰基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;

(e) 使环状三氧化硫加合物水解以形成乙酰舒泛-H组合物, 其包含乙酰舒泛-H和有机溶剂;

(f) 将中和剂加入步骤e中形成的乙酰舒泛-H组合物中, 以将乙酰舒泛-H中的乙酰舒泛-H中和以形成粗制乙酰舒泛钾组合物, 所述粗制乙酰舒泛钾组合物包含乙酰舒泛钾和乙酰基乙酰胺-N-磺酸, 其中中和步骤在处于8至11的pH进行,

(g) 处理粗制乙酰舒泛钾组合物以形成精制乙酰舒泛钾组合物, 所述精制乙酰舒泛钾组合物包含乙酰舒泛钾和小于37wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸,

其中步骤(a)、(b)和(c)可以在进行步骤(d)之前以任何顺序进行, 其中处理步骤(g)包括浓缩操作和分离操作, 其中所述浓缩操作在低于85摄氏度的温度下进行。

18. 根据权利要求17所述的方法, 其中所述精制乙酰舒泛钾组合物进一步包含小于20wppm的乙酰基乙酰胺。

19. 根据权利要求18所述的方法, 其中中和步骤(f)在9.0-11.0的pH下进行并且所述粗制乙酰舒泛钾组合物包含20wppm-2500wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸并且所述精制乙酰舒泛钾组合物包含小于25wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸和小于15wppm的乙酰基乙酰胺。

乙酰舒泛钾组合物和用于生产其的方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请是2017年09月14日申请的,申请号为2017800016410,名称为“乙酰舒泛钾组合物和用于生产其的方法”的专利申请的分案申请。

[0003] 本申请涉及2016年9月21日提交的美国临时专利申请号62/397,484和2016年9月21日提交的美国临时专利申请号62/397,495并且要求其优先权,其整体以引用方式并入本文。

技术领域

[0004] 本发明一般涉及乙酰舒泛钾和用于生产乙酰舒泛钾的方法。更具体地,本发明涉及用于生产高纯度乙酰舒泛钾的方法。

背景技术

[0005] 乙酰舒泛钾具有强烈甜口味并且已经作为甜味剂用于与食品相关的许多应用。在常规乙酰舒泛钾生产方法中,使氨基磺酸与胺(例如,三乙基胺)反应以形成铵系氨基磺酸盐(amidosulfamic acid salt)(例如三烷基铵的铵系氨基磺酸盐)。然后使铵系氨基磺酸盐与双烯酮反应以形成乙酰基乙酰胺盐。可以使乙酰基乙酰胺盐环化、水解并且中和以形成乙酰舒泛钾。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,通过与三氧化硫在无机或有机溶剂中反应使乙酰基乙酰胺盐中间环化以形成环状三氧化硫加合物。常规地用于该反应的溶剂为有机溶剂例如卤代脂肪族烃溶剂,例如,二氯代甲烷。随后使通过该反应形成的加合物水解并且然后用氢氧化钾中和以形成乙酰舒泛钾。

[0007] 通过常规方法生产的乙酰舒泛钾产物和中间组合物包含不期望的杂质,例如乙酰基乙酰胺-N-磺酸。对各种杂质的含量的限制通常由政府法规或消费者指南设定。已经证实使用标准纯化流程例如蒸发、结晶和/或过滤分离多种这些杂质是困难的,导致消费者不满并且不能满足标准。

[0008] 存在对其中减少或消除在合成期间杂质例如乙酰基乙酰胺-N-磺酸的形成的改善的用于生产高纯度乙酰舒泛钾组合物的方法的需求。

[0009] 本文讨论的所有文献以引用方式并入本文。

发明内容

[0010] 本申请公开了用于生产精制乙酰舒泛钾组合物的方法,所述方法包括以下步骤: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包含乙酰舒泛-H的乙酰舒泛-H组合物;将乙酰舒泛-H组合物中的乙酰舒泛-H中和以形成粗制乙酰舒泛钾组合物;和处理粗制乙酰舒泛钾组合物以形成精制乙酰舒泛钾组合物,所述精制乙酰舒泛钾组合物包含乙酰舒泛钾和小于37wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸。中和步骤优选在处于11.0或低于11.0的pH下进行或维持。粗制乙酰舒泛钾组合物可以包含乙酰舒泛钾和小于2800wppm的乙

酰基乙酰胺-N-磺酸。中和步骤可以包括使乙酰舒泛-H与中和剂(例如,氢氧化钾)在乙酰舒泛-H/中和剂反应混合物中反应,以形成乙酰舒泛钾组合物。氢氧化钾可以经由膜方法生产并且精制乙酰舒泛钾组合物可以包含小于10wppm的汞。在一些情况下,乙酰舒泛-H/中和剂反应混合物包含1wt%-95wt%的中和剂和1wt%-95wt%的乙酰舒泛-H,基于乙酰舒泛-H/中和剂反应混合物的总重量计。中和步骤可以包括将乙酰舒泛-H组合物中的乙酰舒泛-H中和以形成进一步包含乙酰基乙酰胺的粗制乙酰舒泛钾组合物。在一些实施方案中,粗制乙酰舒泛钾组合物包含500wppm-2375wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸并且精制乙酰舒泛钾组合物包含小于25wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸并且进一步包含小于25wppm的乙酰基乙酰胺。在一个实施方案中,中和步骤在9.0-11.0的pH下进行或维持并且粗制乙酰舒泛钾组合物包含20wppm-2500wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸并且精制乙酰舒泛钾组合物包含小于25wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸和小于15wppm的乙酰基乙酰胺。在另一个实施方案中,中和步骤在8-10.3的pH下进行或维持并且粗制乙酰舒泛钾组合物包含600wppm-1200wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸,并且精制乙酰舒泛钾组合物包含小于10wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸和小于10wppm的乙酰基乙酰胺。在另一个实施方案中,中和步骤在8-10.3的pH下进行或维持并且粗制乙酰舒泛钾组合物包含小于2400wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸,并且精制乙酰舒泛钾组合物包含小于10wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸和小于10wppm的乙酰基乙酰胺。精制乙酰舒泛钾组合物可以包含小于37wppm的乙酰基乙酰胺,例如,小于20wppm的乙酰基乙酰胺。中和步骤可以在9.0-11.0的pH下进行或维持,和/或在9.0-10.5的pH下,例如,8.0-10.3,和/或在低于90°C的温度下。处理步骤可以包括停留时间小于180分钟的蒸发步骤。还公开了用于生产精制乙酰舒泛钾组合物的方法,所述方法包括以下步骤:使氨基磺酸与三乙基胺反应以形成铵系氨基磺酸盐;使铵系氨基磺酸盐与双烯酮反应以形成乙酰基乙酰胺盐;使二氯代甲烷与三氧化硫接触以形成环化剂组合物;使乙酰基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包含乙酰舒泛-H的乙酰舒泛-H组合物;将乙酰舒泛-H中的乙酰舒泛-H中和以形成粗制乙酰舒泛钾组合物,所述粗制乙酰舒泛钾组合物包含乙酰舒泛钾和小于2800wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸,其中中和步骤在处于11.0或低于11.0的pH下进行或维持;处理粗制乙酰舒泛钾组合物以形成精制乙酰舒泛钾组合物,所述精制乙酰舒泛钾组合物包含乙酰舒泛钾和小于37wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸。优选地,步骤(a)、(b)和(c)在进行步骤(d)之前以任何顺序进行。中和步骤可以在9.0-11.0的pH下进行或维持并且粗制乙酰舒泛钾组合物可以包含20wppm-2500wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸并且精制乙酰舒泛钾组合物可以包含小于25wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸和小于15wppm的乙酰基乙酰胺。本申请还描述了通过本文描述的方法生产的粗制、中间和精制乙酰舒泛钾组合物。在一些情况下,本申请描述了乙酰舒泛钾组合物,其包含乙酰舒泛钾和小于25wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸和小于25wppm的乙酰基乙酰胺。在一些情况下,乙酰舒泛钾组合物进一步包含0.001wppm-5wppm的有机杂质和/或0.001wppm-5wppm的至少一种重金属,例如,选自汞、铅及其混合物的至少一种重金属。在一些情况下,乙酰舒泛钾组合物进一步包含以1wppb-20wppm的量存在的汞和/或以1wppb-25wppm的量存在的铅。

附图说明

[0011] 以下参照所附附图详细描述本发明。

[0012] 图1为依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。

具体实施方式

[0013] 介绍

[0014] 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与胺反应以形成铵系氨基磺酸盐。然后使铵系氨基磺酸盐与乙酰基乙酰基化剂(例如,双烯酮)反应,以形成乙酰基乙酰胺盐。使乙酰基乙酰胺盐与环化剂(例如,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和中和以形成包含乙酰舒泛钾的粗制乙酰舒泛钾组合物。将该组合物相分离成水相和有机相。多数乙酰舒泛钾分离至水相中。如本文所用的,术语“粗制乙酰舒泛钾组合物”指的是中和步骤的初始产物或由相分离步骤(没有任何进一步的纯化)形成的水相。粗制乙酰舒泛钾组合物包含至少5wt%的乙酰舒泛钾。可以任选地处理粗制乙酰舒泛钾组合物以形成“中间乙酰舒泛钾组合物”和/或“精制乙酰舒泛钾组合物”,其在以下讨论。

[0015] 已经显示常规乙酰舒泛钾组合物包含若干不期望的杂质,尤其是乙酰基乙酰胺和乙酰基乙酰胺盐,例如,乙酰基乙酰胺-N-磺酸三乙基铵盐。也可以存在乙酰基乙酰胺-N-磺酸及其盐。就精制乙酰舒泛钾组合物中的这些化合物而言的含量限制通常由工业纯度标准和/或由就将乙酰舒泛钾用作甜味剂的具体终端用途产品建立的标准确定。在一些情况下,对这些杂质的界限由政府法规确定。对于多数应用,高乙酰舒泛钾纯度水平是优选的。因此,通常通过各种处理操作处理粗制乙酰舒泛钾组合物以减少这些杂质的存在。这样的处理操作的非限定性列表包括:蒸发、结晶和/或过滤。

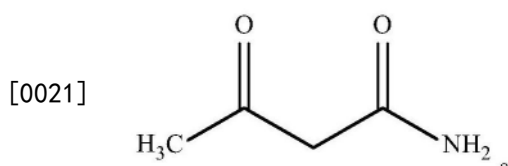
[0016] 不希望受限于理论,现在已经发现水解三氧化硫加合物的中和可以在乙酰舒泛钾分子上产生应力,例如,热应力。该热应力也可以影响乙酰舒泛-H,也称为甜味剂酸,其在水解步骤期间形成并且是乙酰舒泛钾的前体。乙酰舒泛钾和可能的乙酰舒泛-H上的该应力可能导致这些化合物的降解,导致形成不期望的杂质。在一些情形下,该应力可以导致乙酰舒泛钾/乙酰舒泛-H降解成其形成反应的反应物,例如,乙酰基乙酰胺和/或其盐和/或乙酰基乙酰胺-N-磺酸,其可能导致形成另外的杂质。

[0017] 现在还已经发现使用特定的反应参数可以有利地减少或消除了乙酰舒泛钾(或乙酰舒泛-H)上的应力和/或减少或消除产物降解,其进而减少或消除另外的杂质的形成并且最终得到高-纯度最终产物。

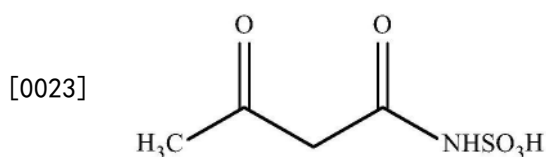
[0018] 特别地,已经发现在特定的pH范围或界限内进行中和步骤令人惊奇地减少或消除了乙酰舒泛钾(或乙酰舒泛-H)降解和杂质形成,其实例包括乙酰基乙酰胺-N-氨基磺酸的形成和/或乙酰基乙酰胺盐的(再)形成。通常,在非常高pH水平下进行或维持中和步骤,以便最大化乙酰舒泛-H至乙酰舒泛钾的中和并且最小化所得粗制乙酰舒泛钾组合物中的乙酰舒泛-H含量。乙酰舒泛钾和乙酰舒泛-H的减少的降解直接导致形成较高纯度的粗制乙酰舒泛钾组合物(以上讨论的),由此简化了用于形成中间或精制乙酰舒泛钾组合物的后续处理操作。所述方法还有利地导致形成具有低乙酰基乙酰胺-N-氨基磺酸和/或乙酰基乙酰胺含量的中间和精制乙酰舒泛钾组合物。

[0019] 除了中和步骤期间形成的应力,用于从粗制乙酰舒泛钾组合物中的乙酰舒泛钾中去除杂质的处理操作也可以导致乙酰舒泛钾本身(或乙酰舒泛-H)上的应力(例如,热应力),其也可以导致降解。据信在这样的应力下,乙酰基乙酰胺-N-氨基磺酸可能降解(和任选水解)成乙酰基乙酰胺和N-磺酸(和任选N-磺酸衍生物)。因此,处理操作中的热应力可能导致形成另外的不期望的副产物,例如,乙酰基乙酰胺。有利地,粗制乙酰舒泛钾组合物中乙酰基乙酰胺-N-氨基磺酸含量的减少进一步提供了可能在后续处理操作中形成的乙酰基乙酰胺的含量的伴随减少,其导致了改善的效率,并且最终导致所得精制乙酰舒泛钾组合物中乙酰基乙酰胺含量减少。

[0020] 现在定义本文使用的另外的特定术语。“乙酰基乙酰胺”,如本文所用的,指的是以下分子:



[0022] 如本文所用的“乙酰基乙酰胺-N-磺酸”指的是以下显示的分子。在一些情况下,乙酰基乙酰胺-N-磺酸可以为乙酰舒泛钾或乙酰舒泛-H的降解产物。术语“乙酰基乙酰胺-N-磺酸”,如本文所用的,还包括乙酰基乙酰胺-N-氨基磺酸的盐,例如,钾、钠和其它碱金属盐。



[0024] 可以处理粗制乙酰舒泛组合物以形成中间乙酰舒泛钾组合物和精制乙酰舒泛组合物,并且该处理步骤可以包括一个或多个浓缩或分离操作。

[0025] “中间乙酰舒泛钾组合物”指的是得自粗制乙酰舒泛钾组合物浓缩,例如从粗制乙酰舒泛钾组合物中去除水的组合物。中间乙酰舒泛钾组合物包含至少10wt %的乙酰舒泛钾,基于中间乙酰舒泛钾组合物的总重量计,并且具有高于粗制乙酰舒泛钾组合物的乙酰舒泛钾重量百分比。

[0026] “精制乙酰舒泛钾组合物”指的是(优选直接)得自中间乙酰舒泛钾组合物的分离(例如,结晶和/或过滤)的组合物。精制乙酰舒泛钾组合物包含至少15wt %的乙酰舒泛钾,基于精制乙酰舒泛钾组合物的总重量百分比计,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。

[0027] “停留时间”,如本文所用的,指的是待处理的组合物(或料流),例如,粗制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,并且停留时间在所得组合物(经由处理形成的)离开处理操作时结束。作为一个特定的实例,用于浓缩操作(例如,蒸发)的停留时间指的是从粗制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,用于分离操作(例如,结晶)的停留时间指的是从粗制乙酰舒泛钾组合物进入结晶器时直至中间乙酰舒泛钾组合物离开结晶器的时间。

[0028] “环化反应时间”,如本文所用的,指的是从开始乙酰基乙酰胺盐进料到终止乙酰

基乙酰胺盐进料的时间。在一些情况下,如果指明,环化反应时间可以包括终止乙酰基乙酰胺盐进料过后的另外的时间,例如,额外的5分钟或额外的1分钟。

[0029] 粗制乙酰舒泛钾组合物的处理可以牵涉一个或多个操作,例如,浓缩操作和/或分离操作。一般,浓缩操作不认为是分离操作。在一些实施方案中,(一个或多个)浓缩操作和(一个或多个)分离操作组成粗制乙酰舒泛钾组合物的总处理,其得到了精制乙酰舒泛钾组合物。在一些情况下,总浓缩操作可以包括多个个体浓缩操作或单元并且总分离操作可以包括多个个体分离操作或单元。

[0030] “Wppm”和“wppb”,如本文所用的,分别意为重量份每百万份或重量份每十亿份,并且基于整个各自的组合物的总重量,例如整个粗制乙酰舒泛钾组合物或整个精制乙酰舒泛钾组合物计。

[0031] 乙酰舒泛钾形成(pH控制)

[0032] 本文描述了用于生产高纯度乙酰舒泛钾组合物的方法。在一个实施方案中,所述方法包括以下步骤: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包含乙酰舒泛-H的乙酰舒泛-H组合物,和将乙酰舒泛-H组合物中的乙酰舒泛-H中和(并且任选将中和反应产物相分离)以形成粗制乙酰舒泛钾组合物。粗制乙酰舒泛钾组合物包含乙酰舒泛钾和以极其低量存在(如果存在的话)的杂质(例如,乙酰基乙酰胺-N-磺酸)。

[0033] 其它杂质也可能在前文所述的方法步骤中形成。例如,环状三氧化硫加合物的形成可以产生包含环状三氧化硫加合物和另外的反应副产物和杂质的环状三氧化硫加合物组合物。相似地,乙酰舒泛-H的形成可以产生包含乙酰舒泛-H和另外的反应副产物和杂质的乙酰舒泛-H组合物。

[0034] 环状三氧化硫加合物的形成可以包括以下步骤:使氨基磺酸与三乙基胺反应以形成铵系氨基磺酸盐;使铵系氨基磺酸盐与双烯酮反应以形成乙酰基乙酰胺盐;使溶剂(例如,二氯代甲烷)与环化剂(例如,三氧化硫)接触,以形成环化剂组合物;和使乙酰基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。铵系氨基磺酸盐形成反应、乙酰基乙酰胺盐形成反应和溶剂与环化剂的接触可以以任何顺序进行,只要这些步骤在乙酰基乙酰胺盐与环化剂组合物中的环化剂反应之前进行。

[0035] 如以上描述的,在中和步骤中,中和剂将乙酰舒泛-H中和以形成乙酰舒泛钾。重要的是,中和步骤在低pH水平下进行或维持在低pH水平下和/或将中和步骤的pH维持在低水平下,其导致了减少或消除了粗制乙酰舒泛钾组合物中某些杂质(例如,乙酰基乙酰胺-N-磺酸)的形成。在此背景下,“进行”意为中和步骤在低pH水平下开始,并且“维持”意为采取步骤以确保贯穿整个中和步骤pH保持在低pH范围内。

[0036] 在一个实施方案中,中和步骤在处于11.0或低于11.0的pH下进行或维持,例如,在10.5下或低于10.5,在10或低于10,在9.5下或低于9.5,在9.0下或低于9.0,在8.5下或低于8.5,在8.0下或低于8.0,在7.5下或低于7.5,在7.0下或低于7.0,或在6.5下或低于6.5。在一些实施方案中,中和步骤的pH在低于前文所述的界限(不包括界限本身)下进行或维持。就范围而言,中和步骤优选在6.0-11.0的pH下进行或维持在6.0-11.0的pH下,例如,7.0-11.0,7.5-11.0,9.0-11.0,9-10.5,7.0-10.5,7.0-10.0,8-10.5,8-10.3,8-10,或7.5-9.0。中和步骤的pH优选在前文所述的范围内进行或维持在文所述的范围内(不包括端点)。

[0037] 在优选实施方案中,中和步骤包括使乙酰舒泛-H组合物中的乙酰舒泛-H与中和剂

反应以形成乙酰舒泛钾组合物。

[0038] 利用这些pH范围和界限提供了乙酰舒泛-H至乙酰舒泛钾的优异的转化,同时最小化所得粗制乙酰舒泛钾组合物(和精制乙酰舒泛钾组合物)中的乙酰舒泛-H和乙酰舒泛钾降解产物含量。尽管根据本发明的实施方案,低pH水平是通常期望的,但是现在已经发现如果中和步骤的pH过低,则乙酰舒泛-H至乙酰舒泛钾的转化可能不期望地减少。如果中和步骤的pH过高,则乙酰舒泛钾降解成不希望的副产物。已知乙酰舒泛-H比乙酰舒泛钾不稳定,并且因此,对降解更易感。通过使用前文所述的pH范围和界限,较少的乙酰舒泛-H分子降解成其前体,例如,乙酰基乙酰胺,同时确保形成乙酰舒泛钾。除了在粗制乙酰舒泛钾组合物中减少的乙酰基乙酰胺-N-磺酸水平,低pH水平还可以具有对可能在中和步骤下游形成的其它杂质的有益的影响。例如,通过减少乙酰基乙酰胺-N-磺酸含量,其分解副产物的形成也在蒸发和/或结晶步骤期间减少。

[0039] 中和剂优选包括含钾的化合物。优选中和剂包括氢氧化钾。中和剂的其它适合的实例包括 KHCO_3 、 K_2CO_3 和钾醇盐。在优选实施方案中,中和剂包括碱,例如,氢氧化物化合物。在使用氢氧化钾的情况下,氢氧化钾可以经由膜方法生产。替代地,氢氧化钾可以经由汞齐方法生产。

[0040] 用于在中和步骤中将pH维持在期望的范围内的特定的方法可以广泛变化。在一些实施方案中,通过控制用于中和步骤中的中和剂(优选碱性化合物,例如,氢氧化物)的量使中和步骤中的pH在期望的范围内进行或维持在期望的范围内。在一个实施方案中,在使用连续方法时,中和步骤的pH为维持连续方法所处的pH。在一个实施方案中,在使用批次方法时,中和步骤的pH为中和反应混合物的最终pH,例如,在批次操作完成时。

[0041] 在一些情况下,中和步骤中的pH可以通过管理中和反应混合物的组分维持在期望的范围内,所述中和反应混合物包含乙酰舒泛-H和中和剂(以及溶剂)。例如,中和反应混合物的组合物可以包括1wt %-95wt %的中和剂,例如,10wt %-85wt %或25wt %-75wt %,和1wt %-95wt %的乙酰舒泛-H,例如,10wt %-85wt %或25wt %-75wt %。这些浓度基于中和剂和乙酰舒泛-H(不包括溶剂)的混合物计。

[0042] 在一些实施方案中,将进行粗制乙酰舒泛钾组合物所处的温度维持在低水平下。而且,在一些实施方案中,将处理方法的一个或多个操作中的(粗制乙酰舒泛钾组合物或其衍生物的)停留时间维持在低水平下。在这些参数下使用处理有利地减少/消除了乙酰基乙酰胺-N-磺酸至其它杂质的分解。

[0043] 在一些实施方案中,粗制乙酰舒泛钾组合物(例如,组成处理操作的步骤的一个或多个)在低温下进行或维持在低温下。优选处理操作包括浓缩操作和分离操作并且这些操作在低温下进行。

[0044] 在一些实施方案中,浓缩操作(例如,组成浓缩操作的步骤的一个或多个)在低温下进行或维持在低温下,例如,低于90°C的温度,例如,低于88°C,低于85°C,低于83°C,低于80°C,低于78°C,低于75°C,低于73°C,低于70°C,低于65°C,低于55°C,低于50°C,或低于46°C。在一些情况下,浓缩操作的温度可以维持在高于0°C的温度下,例如,高于10°C,高于15°C,高于20°C,高于22°C,高于25°C,高于35°C,高于40°C或高于50°C。就范围而言,浓缩操作的温度可以为0°C-90°C,例如,25°C-90°C,55°C-90°C,10°C-88°C,10°C-85°C,75°C-88°C,80°C-88°C,15°C-85°C,75°C-85°C,20°C-83°C,20°C-80°C,22°C-78°C,25°C-75°C,25°C-73

°C, 15°C-50°C, 25°C-65°C, 22°C-50°C, 20°C-55°C, 25°C-70°C, 或30°C-60°C。

[0045] 在一些实施方案中,分离操作(例如,组成分离操作的步骤的一个或多个)在低温下进行或维持在低温下,例如,低于35°C,低于30°C,低于25°C,低于20°C,低于15°C,低于10°C,低于8°C,低于6°C,低于5°C,或低于0°C的温度。在一些情况下,分离操作的温度可以维持在高于-25°C的温度下,例如,高于-10°C,高于0°C,高于5°C,高于10°C,高于15°C,高于25°C,或高于30°C。就范围而言,分离操作的温度可以为-25°C-35°C,例如,-10°C至35°C,0°C-35°C,5°C-30°C,-10°C至30°C,-10°C至25°C,-10°C至20°C,-10°C至15°C,0°C-25°C,或-10°C至30°C。将前文所述的温度用于处理有利地改善了最终产物纯度。

[0046] 在一些实施方案中,粗制乙酰舒泛钾组合物的处理,例如,组成处理操作的步骤的一个或多个在低停留时间下进行或维持在低停留时间下。优选处理操作包括浓缩操作和分离操作并且这些操作在低停留时间和/或pH下进行。

[0047] 在一些实施方案中,浓缩操作(例如,组成浓缩操作的步骤的一个或多个)在低停留时间下进行或维持在低停留时间下。在一个实施方案中,停留时间小于180分钟,例如,小于170分钟,小于150分钟,小于120分钟,小于100分钟,小于90分钟,小于75分钟,小于50分钟,小于40分钟,小于30分钟,小于20分钟,或小于10分钟。就下限而言,停留时间可以为至少1秒,例如,至少10秒,至少1分钟,至少10分钟,或至少15分钟。就范围而言,停留时间可以为1秒-180分钟,例如,10秒-180分钟,1分钟-180分钟,10分钟-150分钟,1分钟-50分钟,1分钟-30分钟,10分钟-100分钟,1分钟-80分钟,10分钟-80分钟,10分钟-50分钟,15分钟-90分钟,或15分钟-75分钟。相同停留时间界限和范围适用于分离操作(例如,组成分离操作的步骤的一个或多个)。将所述停留时间用于浓缩操作和/或分离操作有利地改善了最终产物纯度。

[0048] 在一些实施方案中,浓缩操作(例如,组成浓缩操作的步骤的一个或多个)在低pH下进行或维持在低pH下。在一个实施方案中,将分离的pH维持低于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。就范围而言,将浓缩操作的pH优选维持在6.0-10.0,例如,6.5-9.5,7.0-9.0,或7.5-8.5。相同pH界限和范围适用于分离操作(例如,组成分离操作的步骤的一个或多个)。将低pH水平用于浓缩操作或分离操作有利地改善了最终产物纯度。

[0049] 经由本文描述的(一种或多种)方法行程的精制乙酰舒泛钾组合物将具有高纯度。

[0050] 乙酰舒泛钾组合物

[0051] 通过使环状三氧化硫加合物水解形成粗制乙酰舒泛钾组合物以形成乙酰舒泛-H组合物和将乙酰舒泛-H组合物中的乙酰舒泛-H中和以形成粗制乙酰舒泛钾组合物,如本文讨论的。将中和步骤的产物相分离成水相和有机相。粗制乙酰舒泛钾组合物可以由水相获得(没有任何进一步的纯化)。粗制乙酰舒泛钾组合物包含乙酰舒泛钾和乙酰基乙酰胺-N-磺酸的混合物,例如,小于2800wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸,例如,小于2700,小于2600wppm,小于2500wppm,小于2400wppm,小于2000wppm,小于1500wppm,小于1000wppm,小于500wppm,或小于100wppm。就范围而言,粗制乙酰舒泛钾组合物可以包含1wppm-2800wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸,例如,1wppm-2700wppm,10wppm-2700wppm,20wppm-2500wppm,100wppm-2500wppm,500wppm-2500wppm,1500-2400wppm,500wppm-2375wppm,600wppm-2000wppm,900-1900wppm,300wppm-1500wppm,400wppm-1400wppm,600wppm-1200wppm,或

700wppm-1100wppm。

[0052] 粗制乙酰舒泛钾组合可以进一步包含乙酰基乙酰胺,其可以以以上就乙酰基乙酰胺讨论的量存在-N-磺酸。

[0053] 通过处理粗制乙酰舒泛钾组合以去除杂质形成精制乙酰舒泛钾组合(其通常适合于终端消费者使用)。在一些情况下,精制乙酰舒泛钾组合为通常销售的产品。该精制乙酰舒泛钾组合优选包含乙酰舒泛钾和小于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的乙酰基乙酰胺的混合物。在一些情况下精制乙酰舒泛钾组合不含乙酰基乙酰胺,例如,基本上不含乙酰基乙酰胺(不可检测)。就范围而言,精制乙酰舒泛钾组合可以包含1wppb-37wppm的乙酰基乙酰胺,例如,10wppb-35wppm,10wppb-25wppm,10wppb-15wppm,10wppb-12wppm,10wppb-10wppm,10wppb-7wppm,10wppb-5wppm,10wppb-3wppm,100wppb-15wppm,100wppb-10wppm,或100wppb-5wppm。

[0054] 精制乙酰舒泛钾组合优选包含乙酰舒泛钾和小于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的乙酰基乙酰胺-N-磺酸的混合物。在一些情况下精制乙酰舒泛钾组合不含乙酰基乙酰胺-N-磺酸,例如,基本上不含乙酰基乙酰胺-N-磺酸(不可检测)。就范围而言,精制乙酰舒泛钾组合可以包含1wppb-37wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸,例如,10wppb-35wppm,10wppb-25wppm,10wppb-15wppm,10wppb-12wppm,10wppb-10wppm,10wppb-7wppm,10wppb-5wppm,10wppb-3wppm,100wppb-15wppm,100wppb-10wppm,或100wppb-5wppm。

[0055] 乙酰基乙酰胺-N-磺酸和/或乙酰基乙酰胺含量可以在粗制、中间或精制乙酰舒泛钾组合中经由高效液相色谱(HPLC)分析,基于用于薄层色谱的欧洲药典指南(2017)测量并且使其适用于HPLC。特定的测定方案利用来自Shimadzu的具有CBM-20Shimadzu控制器并且装配有IonPac NS1((5 μ m)150 \times 4mm)分析柱和IonPac NG1保护柱(35 \times 4.0mm)的LC系统HPLC单元。Shimadzu SPD-M20A发光二极管阵列检测器可以用于检测(在270nm和280nm波长下)。分析可以在23 $^{\circ}$ C的柱温度下进行。作为第一洗脱剂溶液,可以使用四丁基硫酸氢铵(3.4g/L)、乙腈(300mL/L)和氢氧化钾(0.89g/L)的水性混合物;作为第二洗脱剂溶液,可以使用四丁基硫酸氢铵(3.4g/L)和氢氧化钾(0.89g/L)的水性混合物。可以以梯度模式根据以下第二洗脱剂流量曲线进行洗脱:

[0056] • 0-3分钟:恒定80% (v/v)

[0057] • 3-6分钟:线性降低至50% (v/v)

[0058] • 6-15分钟:恒定在50% (v/v)

[0059] • 15-18分钟:线性降低至0%

[0060] • 18-22分钟:恒定在0%

[0061] • 22-24分钟:线性增加至80% (v/v)

[0062] • 24-35分钟:恒定在80% (v/v)。

[0063] 洗脱剂的总流速可以为大约1.2mL/分钟。并且数据收集可以使用来自Shimadzu的LabSolution软件进行计算。

[0064] 如以上描述的,通过前文所述的反应、水解和中和形成粗制乙酰舒泛钾组合,并且通过处理粗制乙酰舒泛钾组合形成精制乙酰舒泛钾组合。在优选实施方案中,中和可以在处于11.0或低于11.0的pH下进行或维持在处于11.0或低于11.0的pH下,例如,在10.5下或低于10.5,在10或低于10,在9.5下或低于9.5,在9.0下或低于9.0,在8.5下或低于8.5,在8.0下或低于8.0,在7.5下或低于7.5,在7.0下或低于7.0,或在6.5下或低于6.5。(任选在7.5-11的pH下,例如,9.0-11.0,9-10.5,7.0-10.5,7.0-10.0,8-10.5,8-10.3,8-10,或7.5-9.0);粗制乙酰舒泛钾组合可以包含小于2800乙酰基乙酰胺-N-磺酸,例如,小于2700wppm,小于2600wppm,小于2500wppm,小于2400wppm,小于2000wppm,小于1500wppm,小于1000wppm,小于500wppm,或小于100wppm的(任选1wppm-2800wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸,例如,1wppm-2800wppm,10wppm-2700wppm,20wppm-2500wppm,100wppm-2500wppm,500wppm-2500wppm,1500-2400wppm,500wppm-2375wppm,600wppm-2000wppm,900-1900wppm,300wppm-1500wppm,400wppm-1400wppm,600wppm-1200wppm或700wppm-1100wppm);并且精制乙酰舒泛钾组合可以包含小于37wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸,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(任选1wppb-37wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸,例如,10wppb-35wppm,10wppb-25wppm,10wppb-15wppm,10wppb-12wppm,10wppb-10wppm,10wppb-7wppm,10wppb-5wppm,10wppb-3wppm,100wppb-15wppm,100wppb-10wppm,或100wppb-5wppm);和小于37wppm的乙酰基乙酰胺,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(任选10wppb-37wppm的乙酰基乙酰胺,例如,10wppb-35wppm,10wppb-15wppm,10wppb-12wppm,10wppb-10wppm,10wppb-7wppm,10wppb-5wppm,10wppb-3wppm,100wppb-15wppm,100wppb-10wppm,或100wppb-5wppm)。

[0065] 特别地实施方案,粗制乙酰舒泛钾组合包含500wppm-2375wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸并且精制乙酰舒泛钾组合包含小于25wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸并且进一步包含小于25wppm的乙酰基乙酰胺。

[0066] 在另一特定实施方案中,中和在9.0-11.0的pH下进行或维持,粗制乙酰舒泛钾组合包含20wppm-2500wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸,并且精制乙酰舒泛钾组合包含小于25wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸和小于15wppm的乙酰基乙酰胺。

[0067] 在另一特定实施方案中,中和在8.0-10.3的pH下进行或维持在8.0-10.3的pH下并且粗制乙酰舒泛钾组合包含600wppm-1200wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸,并且精制乙酰舒泛钾组合包含小于10wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸和小于10wppm的乙酰基乙酰胺。

[0068] 在另一特定实施方案中,中和在8-10.3的pH下进行或维持,粗制乙酰舒泛钾组合包含小于2400wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸,并且精制乙酰舒泛钾组合包含小于10wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸和小于10wppm的乙酰基乙酰胺。

[0069] 在另一特定实施方案中,中和在9.0-11.0的pH下进行或维持,粗制乙酰舒泛钾组合包含500wppm-2375wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸,并且精制乙酰舒泛钾组合包含10wppb-10wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸和10wppb-10wppm的乙酰基乙酰胺。

[0070] 乙酰舒泛钾组合(粗制和/或精制)在一些情况下可以包含其它杂质。示例性杂

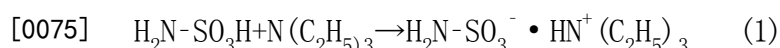
质包括但不限于卤代乙酰舒泛钾。乙酰舒泛钾组合物(粗制和/或精制)也可以包含重金属。有机杂质和/或重金属可以以1wppb-25wppm的量存在,基于各自的乙酰舒泛钾组合物(粗制或精制)的总重量计,例如,100wppb-20wppm,100wppb-15wppm,500wppb-10wppm,或1wppm-5wppm。重金属定义为具有相对高密度的金属,所述密度例如大于 $3\text{g}/\text{cm}^3$ 或大于 $7\text{g}/\text{cm}^3$ 。示例性重金属包括铅和汞。在一些情况下,粗制或精制乙酰舒泛钾组合物可以以1wppb-25wppm的量包含汞,例如,100wppb-20wppm,100wppb-15wppm,500wppb-10wppm,或1wppm-5wppm。就界限而言,粗制或精制乙酰舒泛钾组合物可以包含小于25wppm的汞,例如,小于20wppm,小于15wppm,小于10wppm,或小于5wppm。在一些情况下,粗制或精制乙酰舒泛钾组合物可以以1wppb-25wppm的量包含铅,例如,100wppb-20wppm,100wppb-15wppm,500wppb-10wppm,或1wppm-5wppm。就界限而言,粗制或精制乙酰舒泛钾组合物可以包含小于25wppm的铅,例如,小于20wppm,小于15wppm,小于10wppm,或小于5wppm。在一些情况下,在经由膜方法形成氢氧化钾时,所得粗制或精制乙酰舒泛钾组合物可以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] 中间反应参数

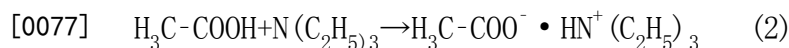
[0072] 以下更详细地描述了用于生产高纯度乙酰舒泛钾的反应。

[0073] 铵系氨基磺酸盐形成反应

[0074] 在第一反应步骤中,使氨基磺酸与胺反应以形成氨基磺酸盐。在以下反应(1)中显示了使用三乙基胺作为胺并且产生三乙基铵氨基磺酸盐的示例性反应机制。



[0076] 乙酸也存在于第一反应混合物中并且与胺(例如三乙基胺)反应,以形成乙酸三乙基铵,如以下反应(2)中显示的。

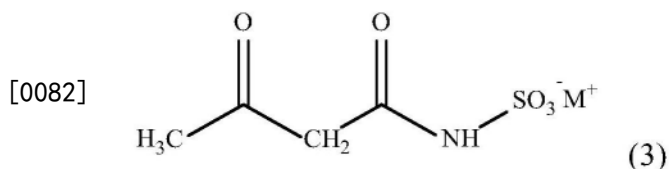


[0078] 这些反应中使用的胺可以广泛变化。优选地,胺包括三乙基胺。在一个实施方案中,胺可以选自三甲基胺、二乙基丙基胺、三-正丙基胺、三异丙基胺、乙基二异丙基胺、三正丁基胺、三异丁基胺、三环己基胺、乙基二环己基胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、苯甲基二甲基胺、吡啶、取啶例如甲基吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶(cholidine)或甲基乙基吡啶、N-甲基哌啶、N-乙基哌啶、N-甲基吗啉、N,N-二甲基哌嗪、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-壬-5-烯、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-十一碳-7-烯、1,4-二氮杂双环辛烷、四甲基六亚甲基二胺、四甲基乙二胺、四甲基丙二胺、四甲基丁二胺、1,2-二吗啉基乙烷、五甲基二乙基三胺、五乙基二乙三胺、五甲基二丙三胺、四甲基二氨基甲烷、四丙基二氨基甲烷、六甲基三乙四胺、六甲基三丙烯四胺、二异丁三胺、三异丙烯基三胺及其混合物。

[0079] 乙酰基乙酰胺盐形成反应

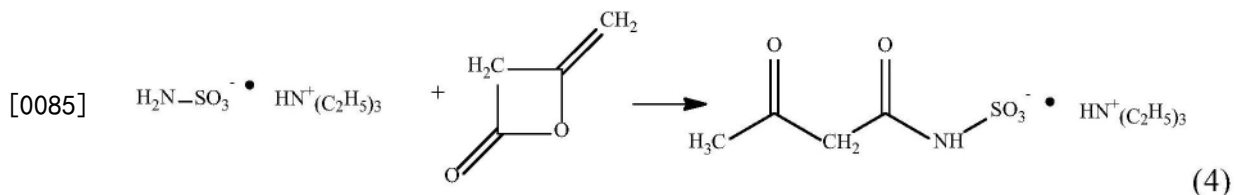
[0080] 一旦在反应(1)中形成,氨基磺酸盐与乙酰基乙酰基化剂反应以形成乙酰基乙酰胺盐,优选乙酰基乙酰胺-N-磺酸三乙基铵盐。优选地,乙酰基乙酰基化剂包含双烯酮,尽管可以使用其它乙酰基乙酰基化剂,使用或不使用双烯酮。

[0081] 在一个实施方案中,所得乙酰基乙酰胺盐对应于以下式(3)。



[0083] 其中 M^+ 为恰当的离子。优选地, M^+ 为碱金属离子或 $\text{N}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4$ 。 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 ,彼此独立地可以为有机基团或氢,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 为烷基,例如,乙基。

[0084] 用于形成乙酰基乙酰胺盐的示例性反应机制使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基乙酰胺三乙基铵盐,其显示在以下反应(4)中。



[0086] 在一个实施方案中,反应在催化剂的存在下进行,所述催化剂可以广泛变化。在一些实施方案中,催化剂包含一种或多种胺和/或膦。优选地,催化剂包含三乙基胺。在一些情况下三甲基胺用作催化剂和反应物两者。

[0087] 在一个实施方案中,其中铵系氨基磺酸盐形成反应并且乙酰基乙酰胺盐形成反应在单独的反应器中进行,第二反应混合物包含铵系氨基磺酸盐、双烯酮和催化剂,例如,三乙基胺。优选地,将来自第一反应的催化剂携带通过第二反应的反应混合物。然后使第二反应混合物经受对形成乙酰基乙酰胺盐有效的条件。

[0088] 在一个实施方案中,第二反应混合物的组合物可以与第一反应混合物相似。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的组分。除了以上提到的组分,第二反应混合物还可以进一步包含来自第一反应的反应副产物或未反应的初始物料。

[0089] 在一个实施方案中,乙酰基乙酰胺盐(例如,双烯酮)的量应该至少与所提供的反应物铵系氨基磺酸盐等摩尔。在一个实施方案中,所述方法可以利用小于30mol %过量(例如,小于10mol %过量)的双烯酮。也考虑更大的过量。

[0090] 铵系氨基磺酸盐形成反应和/或乙酰基乙酰胺盐形成反应可以使用有机溶剂。适合的惰性有机溶剂包括不以不期望的方式与反应中的初始物料、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地溶解铵系氨基磺酸盐的能力。示例性有机溶剂包括卤代脂肪族烃,优选具有至多4个碳原子例如,二氯代甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、三氯代乙烯、四氯代乙烯、三氯氟代乙烯;脂肪族酮,优选具有3-6个碳原子的那些例如,丙酮、甲基乙基酮;脂肪族醚,优选具有4或5个碳原子的环状脂肪族醚,例如,四氢呋喃、二氧杂环己烷;低级脂肪族羧酸,优选具有2-6个碳原子的那些例如,乙酸、丙酸;脂肪族腈,优选乙腈;碳酸和低级脂肪族羧酸的N-烷基-取代酰胺,优选具有至多5个碳原子的酰胺,例如,四甲基脲、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮;脂肪族亚砷,优选二甲基亚砷,和脂肪族砷,优选环丁砷。

[0091] 特别优选的溶剂包括二氯代甲烷(二氯甲烷)、1,2-二氯乙烷、丙酮、冰醋酸和二甲基甲酰胺,二氯代甲烷(二氯甲烷)是特别优选的。溶剂可以单独或在混合物中使用。在一个

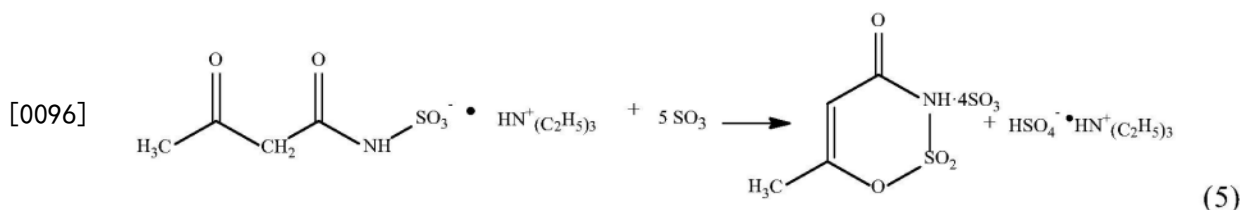
实施方案中,溶剂为卤代脂肪族烃溶剂,优选溶剂为二氯甲烷。氯仿和四氯甲烷也为示例性溶剂。

[0092] 在一个实施方案中,乙酰基乙酰胺盐形成反应在-30°C-50°C的温度下进行,例如,0°C-25°C。反应压力可以广泛变化。在优选实施方案中,反应在大气压下进行,尽管其它压力也考虑。反应时间可以广泛变化,优选为0.5小时-12小时,例如,1小时-10小时。在一个实施方案中,反应通过引入铵系氨基磺酸盐并且计量加入双烯酮进行。在另一个实施方案中,反应通过引入双烯酮并且计量加入铵系氨基磺酸盐进行。反应可以通过引入双烯酮和铵系氨基磺酸盐并且计量加入催化剂进行。

[0093] 一旦形成,使各个反应产物任选经受一个或多个纯化步骤。例如可以使溶剂与反应产物分离,例如,经由蒸馏,并且残余物(主要为乙酰基乙酰胺-N-磺酸盐)可以由适合的溶剂(例如,丙酮、乙酸甲酯或乙醇)重结晶。

[0094] 环化和水解

[0095] 使乙酰基乙酰胺盐与环化剂(例如,环化剂组合物中的环化剂)在溶剂的存在下反应,以形成环状(三氧化硫)加合物组合物,其包含环状三氧化硫加合物和在一些情况下的杂质。在一些情况下,冷却步骤在环状三氧化硫加合物形成反应之前进行。在一个实施方案中,环化通过使用至少等摩尔量的环化剂实现。环化剂可以溶解在惰性无机或有机溶剂中。环化剂通常以摩尔过量使用,例如,至多20倍过量,或至多10倍过量,基于乙酰基乙酰胺盐的总摩尔计。使用三氧化硫作为环化剂的示例性环化反应显示在以下反应(5)中。



[0097] 在一个实施方案中,溶剂与环化剂组合物中的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,溶剂与环化剂组合物中的环化剂的重量比为1:1-25:1,例如,1:1-10:1,2:1-10:1,或5:1-10:1。

[0098] 环化剂可以为引发乙酰基乙酰胺盐的环闭合的任何化合物。尽管三氧化硫为优选环化剂,但是也考虑使用其它环化剂。

[0099] 环化剂可以以固体或液体形式或通过蒸气中冷凝添加至反应混合物。适合的惰性无机或有机溶剂是不以不期望的方式与三氧化硫或反应的初始物料或最终产物反应的那些液体。优选有机溶剂包括但不限于,卤代脂肪族烃,优选具有至多四个碳原子,例如,二氯代甲烷(二氯甲烷)、氯仿、1,2-二氯乙烷、三氯代乙烯、四氯代乙烯、三氯氟代乙烯;碳酸与低级脂肪族醇,优选与甲醇或乙醇的酯;硝基烷烃,优选具有至多四个碳原子,特别地硝基甲烷;烷基-取代吡啶,优选三甲基吡啶;和脂肪族砜,优选环丁砜。特别优选的用于环化反应的溶剂包括二氯代甲烷(二氯甲烷)、1,2-二氯乙烷、丙酮、冰醋酸和二甲基甲酰胺,二氯代甲烷(二氯甲烷)是特别优选的。其它溶剂,例如,本文提到的其它溶剂,也可以适合地作为溶剂。溶剂可以单独或在混合物中使用。在一个实施方案中,溶剂为卤代脂肪族烃溶剂,优选溶剂为二氯甲烷。所述方法可以以单独或在溶剂的混合物中使用这些溶剂。

[0100] 在一些情况下,环化剂组合物中的溶剂可以为选自1) 浓硫酸、2) 液体二氧化硫或

3) 惰性有机溶剂。

[0101] 在优选实施方案中,将相同溶剂用于乙酰基乙酰胺盐形成反应和环化反应两者。作为一个益处,可以将乙酰基乙酰胺盐形成反应中获得的溶液在不分出乙酰基乙酰胺盐形成反应产物的情况下立即用于环化。

[0102] 在一个实施方案中,用于环化反应的反应温度为 -70°C - 175°C ,例如, -40°C - 60°C 。进行反应所处的压力可以广泛变化。在一个实施方案中,反应在 0.01MPa - 10MPa 的压力下进行,例如, 0.1MPa - 5MPa 。优选地,反应在大气压下进行。

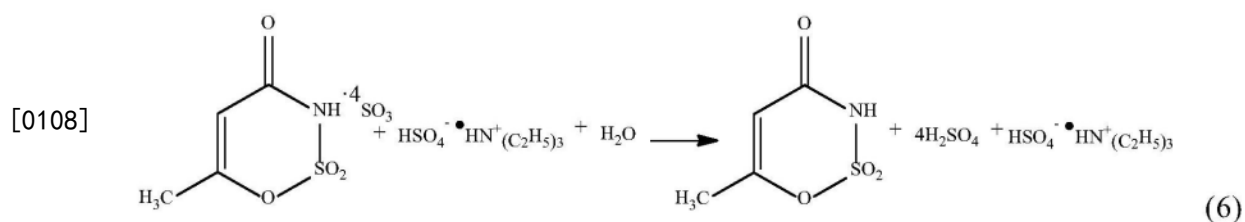
[0103] 可以将乙酰基乙酰胺盐引入至环化反应器并且可以将经冷却的环化剂组合物(例如,环化剂任选在溶剂中的溶液)计量加入至反应器中。在优选实施方案中,将两种反应物(乙酰基乙酰胺盐和环化剂)同时进料至反应器中。在一个实施方案中,将经冷却的环化剂组合物初始引入至反应器中并且添加乙酰基乙酰胺盐。优选地,将至少部分的环化剂组合物引入至反应器中,并且然后连续或按部分计量加入乙酰基乙酰胺盐和(另外的)环化剂,优选同时维持以上描述的温度。

[0104] 可以将乙酰基乙酰胺盐引入至反应器和环化剂组合物可以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,将环化剂组合物初始引入至反应器中并且添加乙酰基乙酰胺盐。优选地,将至少部分的环化剂组合物引入至反应器中,并且然后连续或按部分计量加入乙酰基乙酰胺盐和(另外的)环化剂,优选同时维持以上描述的温度。

[0105] 由环状三氧化硫加合物组合物形成粗制乙酰舒泛钾组合物,在一些实施方案中,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;将乙酰舒泛H组合物中的乙酰舒泛-H中和以形成粗制乙酰舒泛钾组合物;和由粗制乙酰舒泛钾组合物形成乙酰舒泛钾组合物。

[0106] 环状三氧化硫加合物可以经由常规手段(例如,使用水)水解。因此,形成步骤可以包括以下步骤:使环状三氧化硫加合物水解以形成乙酰舒泛-H组合物。乙酰舒泛-H是指甜味剂酸。

[0107] 示例性水解反应机制显示在以下反应(6)中。



[0109] 水的添加导致相分离。甜味剂酸的大部分,,乙酰舒泛-H(6-甲基-3,4-二氢-1,2,3-噻嗪-4-酮-2,2-二氧化物),其经由水解形成,存在于有机相中,例如,至少60wt%,至少70%,至少80%,或至少90%。甜味剂酸的剩余部分在水相中并且可以提取和任选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,可以将例如摩尔过量(基于三氧化硫计)的水或冰添加至环状三氧化硫加合物/三氧化硫溶液。

[0110] 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,水与乙酰基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。这些比例的使用可以导致经中和的粗制乙酰舒泛钾组合物中乙酰基乙酰胺-N-磺酸

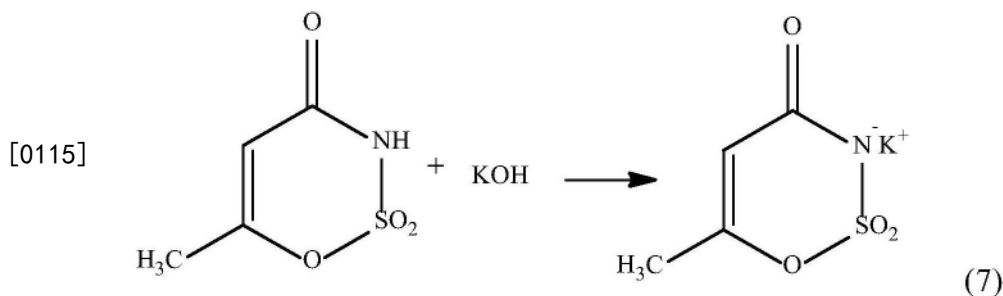
和/或乙酰基乙酰胺形成的减少,例如,粗制乙酰舒泛钾组合物可以以本文讨论的量包含乙酰基乙酰胺-N-磺酸。

[0111] 在添加水之后,可以通过蒸馏去除反应溶剂(例如,二氯代甲烷),或可以用更合适的溶剂提取剩余在有机相中的乙酰舒泛-H。适合的溶剂为对硫酸足够稳定并且具有令人满意的溶解能力的那些。其它适合的溶剂包括碳酸的酯例如,例如碳酸二甲酯、碳酸二乙酯和碳酸亚乙酯,或有机单羧酸的酯,例如,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,或与水不混溶的二羧酸的酯或酰胺,例如,四丁基脲是适合的。特别优选的是乙酸异丙酯和乙酸异丁酯。

[0112] 用例如 Na_2SO_4 干燥经组合的有机相,并且将其蒸发。通过恰当地将碱水溶液添加至有机相除去提取中携带的任何硫酸。为了该目的,可以将碱水溶液添加至有机相直至水中达到的pH相对应于在相同浓度下在提取剂和水的相同两相体系中纯6-甲基-3,4-二氢-1,2,3-噻嗪-4-酮-2,2-二氧化物的pH。

[0113] 中和

[0114] 乙酰舒泛-H的中和产生了乙酰舒泛-H的非毒性的盐,例如,乙酰舒泛钾。在一个实施方案中,中和通过使乙酰舒泛-H与恰当的碱,例如,氢氧化钾,特别是膜-生产的氢氧化钾反应进行。其它适合的碱包括,例如, KOH 、 KHCO_3 、 K_2CO_3 和钾醇盐。使用氢氧化钾作为中和剂的示例性反应机制显示在以下反应(7)中。



[0116] 在一个实施方案中,可以将乙酰舒泛-H中和并且使用钾碱的水溶液从经纯化的有机提取相直接提取。然后在溶液蒸发之后恰当的情况下以晶体形式沉淀出乙酰舒泛钾,并且其也可以重结晶,用于纯化。

[0117] 在一个实施方案中,所述方法不是小规模批次方法或实验室-规模方法。例如,用于生产精制乙酰舒泛钾组合物的本发明的方法可以产生至少50克的精制乙酰舒泛钾组合物每批次,例如,至少100克每批次,至少500克每批次,至少1千克每批次,或至少10千克每批次。就速率而言,本发明的方法可以产生至少50克的精制乙酰舒泛钾组合物每小时,例如,至少100克每小时,至少500克每小时,至少1千克每小时,或至少10千克每小时。

[0118] 图1显示出依据本文描述的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和乙酰基乙酰胺盐形成反应器104。尽管图1显示出用于两个中间形成反应的单独的反应器,但是其它配置,例如,一反应器方法也在本发明方法的考虑之内。氨基磺酸经由氨基磺酸进料管线106进料至铵系氨基磺酸盐形成反应器102。将(一种或多种)胺,优选三乙胺经由胺进料管线108进料至铵系氨基磺酸盐形成反应器102。除了氨基磺酸和(一种或多种)胺,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为如以上所讨论的。在铵系氨基

磺酸盐形成反应器102中,使氨基磺酸与胺(在乙酸的存在下)反应以产生粗制铵系氨基磺酸盐组合物,其经由管线112离开反应器102。尽管未显示,反应溶剂,例如,二氯代甲烷也可以存在于铵系氨基磺酸盐形成反应器102中。

[0119] 将管线112中的粗制铵系氨基磺酸盐组合物导引至乙酰基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基乙酰胺盐形成反应器104。在乙酰基乙酰胺盐形成反应器104中,使铵系氨基磺酸盐与双烯酮反应以产生粗制乙酰基乙酰胺盐组合物,其经由管线118离开反应器104。尽管未显示,二氯甲烷也可以存在于乙酰基乙酰胺盐形成反应器104中。

[0120] 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优选为其中形成了包含这两种组分的环化剂组合物的容器。包含环化剂和溶剂两者的环化剂组合物经由管线125离开容器119。

[0121] 经由管线118将粗制乙酰基乙酰胺盐组合物导引至环化反应器120。还将环化剂组合物导引至环化反应器120(经由管线125)。管线125优选由这样的材料并且以这样的尺寸和形状制造,其促进了本文讨论的停留时间。在环化反应器120中,将管线118中的粗制乙酰基乙酰胺盐组合物中的乙酰基乙酰胺盐环化并且环状三氧化硫加合物料流经由管线124离开。

[0122] 将环状三氧化硫加合物在管线124中导引至水解反应器126。经由水进料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乙酰舒泛-H组合物,其经由管线130离开水解反应器126并且将其导引至相分离单元132。相分离单元132将管线130的内容物分离成有机相134和水相136。有机相134包括管线130中主要量的乙酰舒泛-H以及溶剂,例如,二氯代甲烷。水相136经由管线137离开并且包括三乙基硫酸铵,和任选硫酸和微量的乙酰舒泛-H。可以进一步纯化水相以分离和/或回收乙酰舒泛-H和/或三乙基硫酸铵。可以将经回收的乙酰舒泛-H与来自乙酰舒泛的组合(未显示)。

[0123] 有机相134离开相分离单元132并且将其导引至提取柱138(经由管线140)。经由水进料142将水进料至提取柱138。水从管线140的内容物中提取残余的硫酸盐,并且经纯化的乙酰舒泛-H组合物经由管线144离开提取柱138。经提取的硫酸盐经由管线145离开提取柱138。

[0124] 在管线144中将经纯化的乙酰舒泛-H组合物导引至中和单元146。也将氢氧化钾进料至中和单元146(经由管线148)。可以调整氢氧化钾至中和单元146的添加(经由管线148)以在中和期间实现和/或维持期望的pH水平,如本文讨论的。氢氧化钾将经纯化的乙酰舒泛-H组合物中的乙酰舒泛-H中和以产生包含乙酰舒泛钾、二氯代甲烷、水、氢氧化钾和杂质(例如,乙酰基乙酰胺-N-磺酸或乙酰基乙酰胺)的产物,其经由管线150离开中和单元146。该产物可以认为是粗制乙酰舒泛钾组合物。

[0125] 可以在管线150中将粗制乙酰舒泛钾产物料流导引至处理区域156以回收精制乙酰舒泛钾,显示其经由料流152离开。除了精制乙酰舒泛钾,还可以将二氯代甲烷和氢氧化钾与粗制乙酰舒泛钾产物料流分离,如由料流154显示的。可以将料流154的内容物回收和/或再循环至方法。处理区域156可以包括本文描述的处理操作的一个或多个,例如,汽提、蒸发、结晶和过滤。

[0126] 在管线150中将产物导引至相分离单元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包括管线150中主要量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,并且可以将其进一步处理以回收这些组分。水相164(没有任何进一步的处理)可以认为是粗制乙酰舒泛钾组合物。可以任选地处理水相164以形成精制乙酰舒泛钾组合物。

[0127] 经由管线166将水相164导引至处理单元156。在处理单元156中,处理水相164以获得精制乙酰舒泛钾组合物(可以销售的产品),显示其经由料流152离开。除了精制乙酰舒泛钾组合物,还可以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。可以将料流154的内容物回收和/或再循环至方法。

[0128] 本发明还涉及以下方面:

[0129] 方面1:用于生产精制乙酰舒泛钾组合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0130] (a) 形成环状三氧化硫加合物;

[0131] (b) 使环状三氧化硫加合物水解以形成乙酰舒泛-H组合物,其包含乙酰舒泛-H;

[0132] (c) 将乙酰舒泛-H组合物中的乙酰舒泛-H中和以形成粗制乙酰舒泛钾组合物,所述粗制乙酰舒泛钾组合物包含乙酰舒泛钾和小于2800wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸,其中中和步骤在处于11.0或低于11.0的pH下进行;和

[0133] (d) 处理粗制乙酰舒泛钾组合物以形成精制乙酰舒泛钾组合物,所述精制乙酰舒泛钾组合物包含乙酰舒泛钾和小于37wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸。

[0134] 方面2:根据方面1所述的方法,其中中和步骤包括:

[0135] 使乙酰舒泛-H与乙酰舒泛-H/中和剂反应混合物中的中和剂反应以形成乙酰舒泛钾组合物。

[0136] 方面3:根据前述方面中任一项所述的方法,其中中和剂包括氢氧化钾。

[0137] 方面4:根据前述方面中任一项所述的方法,其中氢氧化钾经由膜方法生产和精制乙酰舒泛钾组合物小于10wppm的汞。

[0138] 方面5:根据前述方面中任一项所述的方法,其中乙酰舒泛-H/中和剂反应混合物包含1wt % -95wt %的中和剂和1wt % -95wt %的乙酰舒泛-H,基于乙酰舒泛-H/中和剂反应混合物的总重量计。

[0139] 方面6:根据前述方面中任一项所述的方法,其中中和步骤(c) 包括将乙酰舒泛-H组合物中的乙酰舒泛-H中和以形成进一步包含乙酰基乙酰胺的粗制乙酰舒泛钾组合物。

[0140] 方面7:根据前述方面中任一项所述的方法,其中粗制乙酰舒泛钾组合物包含500wppm-2375wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸并且精制乙酰舒泛钾组合物包含小于25wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸并且进一步包含小于25wppm的乙酰基乙酰胺。

[0141] 方面8:根据前述方面中任一项所述的方法,其中中和步骤(c) 在9.0-11.0的pH下进行并且粗制乙酰舒泛钾组合物包含20wppm-2500wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸并且精制乙酰舒泛钾组合物包含小于25wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸和小于15wppm的乙酰基乙酰胺。

[0142] 方面9:根据前述方面中任一项所述的方法,其中中和步骤(c) 在8-10.3的pH下进行并且粗制乙酰舒泛钾组合物包含600wppm-1200wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸,并且精制乙酰舒泛钾组合物包含小于10wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸和小于10wppm的乙酰基乙酰胺。

[0143] 方面10:根据前述方面中任一项所述的方法,其中中和步骤(c)在8-10.3的pH下进行并且粗制乙酰舒泛钾组合物包含小于2400wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸,并且精制乙酰舒泛钾组合物包含小于10wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸和小于10wppm的乙酰基乙酰胺。

[0144] 方面11:根据前述方面中任一项所述的方法,其中精制乙酰舒泛钾组合物包含小于37wppm的乙酰基乙酰胺。

[0145] 方面12:根据前述方面中任一项所述的方法,其中中和步骤(c)在9.0-11.0的pH下进行。

[0146] 方面13:根据前述方面中任一项所述的方法,其中中和步骤(c)在9.0-10.5的pH下进行。

[0147] 方面14:根据前述方面中任一项所述的方法,其中中和步骤(c)在8.0-10.3的pH下进行。

[0148] 方面15:根据前述方面中任一项所述的方法,其中处理步骤(d)在低于90°C的温度下进行。

[0149] 方面16:根据前述方面中任一项所述的方法,其中处理步骤(d)包括停留时间小于180分钟的蒸发步骤。

[0150] 方面17:根据前述方面中任一项所述的方法,其中中和步骤维持在处于11.0或低于11.0的pH下。

[0151] 方面18:由方面1-17中任一项所述的方法生产或能够生产,或能够获得或获得的精制乙酰舒泛钾组合物。

[0152] 方面19:用于生产精制乙酰舒泛钾组合物方法,所述方法包括以下步骤:

[0153] (a) 使氨基磺酸与三乙基胺反应以形成铵系氨基磺酸盐;

[0154] (b) 使铵系氨基磺酸盐与双烯酮反应以形成乙酰基乙酰胺盐;

[0155] (c) 使二氯代甲烷与三氧化硫接触以形成环化剂组合物;

[0156] (d) 使乙酰基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;

[0157] (e) 使环状三氧化硫加合物水解以形成乙酰舒泛-H组合物,其包含乙酰舒泛-H;

[0158] (f) 将乙酰舒泛-H中的乙酰舒泛-H中和以形成粗制乙酰舒泛钾组合物,所述粗制乙酰舒泛钾组合物包含乙酰舒泛钾和小于2800wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸,其中中和步骤在处于11.0或低于11.0的pH下进行,

[0159] (g) 处理粗制乙酰舒泛钾组合物以形成精制乙酰舒泛钾组合物,所述精制乙酰舒泛钾组合物包含乙酰舒泛钾和小于37wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸,

[0160] 其中步骤(a)、(b)和(c)可以在进行步骤(d)之前以任何顺序进行。

[0161] 方面20:根据方面19所述的方法,其中精制乙酰舒泛钾组合物进一步包含小于20wppm的乙酰基乙酰胺。

[0162] 方面21:根据前述方面中任一项所述的方法,其中中和步骤(f)在9.0-11.0的pH下进行并且粗制乙酰舒泛钾组合物包含20wppm-2500wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸并且精制乙酰舒泛钾组合物包含小于25wppm的乙酰基乙酰胺-N-磺酸和小于15wppm的乙酰基乙酰胺。

[0163] 方面22:乙酰舒泛钾组合物,其包含乙酰舒泛钾和小于25wppm的乙酰基乙酰胺-N-

磺酸和小于25wppm的乙酰基乙酰胺。

[0164] 方面23:根据方面22所述的乙酰舒泛钾组合物,其进一步包括0.001wppm-5wppm的有机杂质和/或0.001wppm-5wppm的至少一种重金属。

[0165] 方面24:根据前述方面中任一项所述的乙酰舒泛钾组合物,其中至少一种重金属选自汞、铅及其混合物。

[0166] 方面25:根据前述方面中任一项所述的乙酰舒泛钾组合物,其中汞以1wppb-20wppm的量存在。

[0167] 方面26:根据前述方面中任一项所述的乙酰舒泛钾组合物,其中铅以1wppb-25wppm的量存在。

[0168] 实施例

[0169] 包括以下实施例以展示方法和组合物,并且不意图限制本申请的范围。

[0170] 实施例1a-c和对比实施例A

[0171] 将100mmol的99.5%的纯氨基磺酸悬浮在具有回流的烧瓶中的50mL二氯甲烷中。在连续搅拌下,在大约3分钟之内添加105mmol的三甲基胺。在该时间期间,由于酸/碱放热反应温度升高至约42°C(二氯甲烷的沸点)。将该第一反应混合物搅拌另外的大约15分钟,直至烧瓶中看不见固体沉积物。然后,将10mmol的乙酸添加至第一反应混合物并且搅拌另外的大约15分钟。在此时,在添加乙酸的7分钟之内,逐滴添加110mmol的双烯酮以形成第二反应混合物。在将所有的双烯酮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。所得的经冷却的第二反应混合物包含大约30%的乙酰基乙酰胺-N-磺酸三乙基铵盐。如果必要,则制备另外批次的经冷却的第二反应混合物。

[0172] 在单独的容器中,通过使两种组分彼此接触制备包含大约15wt%的三氧化硫和大约85wt%的二氯甲烷的三氧化硫/二氯代甲烷组合物。

[0173] 将第二烧瓶(4颈圆底烧瓶,其装配有机械搅拌器、温度计和进料容器)放置至包含异丙醇和干冰的混合物的冷却浴中。测量了大约200g的乙酰基乙酰胺-N-磺酸三乙基铵盐溶液和大约577g的三氧化硫/二氯代甲烷组合物。在通过机械搅拌器的连续搅拌下将大约15wt%的总三氧化硫/二氯代甲烷组合物(大约87g)初始进料至反应烧瓶。在烧瓶内容物的温度达到-35°C(由于冷却浴)时,将三氧化硫/二氯代甲烷组合物的剩余部分和所有乙酰基乙酰胺-N-磺酸三乙基铵盐溶液进料至第二烧瓶中。在形成环状三氧化硫加合物之前,例如,在将乙酰基乙酰胺-N-磺酸三乙基铵盐溶液进料至第二烧瓶之前溶剂接触环化剂的时间段小于1小时。以这样的方式控制进料速率,所述方式使得在进料/环化反应期间第二烧瓶内容物的温度保持在-25°C至-35°C。在将反应物进料之后,允许反应进行另外的大约一分钟。然后去除冷却浴。

[0174] 在大约一分钟之后,烧瓶内容物的温度达到大约-22°C。在此时,通过将去离子水进料至烧瓶引发水解。在10分钟内将水进料。水解反应是放热的。缓慢添加水以便将温度维持在-20°C至-5°C。在添加水之后,允许反应混合物达到室温。

[0175] 就实施例1a-c和对比实施例A,将用于在二氯代甲烷溶液中水解至乙酰基乙酰胺-N-磺酸三乙基铵盐而添加的水的重量比例保持恒定。

[0176] 水解产物经由分离漏斗相分离。分离出较重的有机甜味剂酸-二氯代甲烷相(乙酰舒泛-H组合物),并且丢弃剩余的水相。

[0177] 用10%的氢氧化钾溶液中和乙酰舒泛-H组合物中的乙酰舒泛-H。在 $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 下进行中和。在20分钟内完成氢氧化钾添加。在各种pH水平下进行中和,如表1中显示的。

[0178] 在完成中和步骤之后,使用分离漏斗进行另外的相分离,以产生包含乙酰舒泛钾(和一些杂质)的水相和有机相。水相认为是表1中的粗制乙酰舒泛钾组合物。丢弃剩余的有机相中的二氯代甲烷。

[0179] 就乙酰基乙酰胺-N-磺酸含量测试实施例1a-c和对比实施例A的粗制乙酰舒泛钾样品。使用本文讨论的HPLC设备和技术进行测试。特别地,使用来自Shimadzu的具有CBM-20Shimadzu控制器并且装配有IonPac NS1 ((5 μm) 150 \times 4mm) 分析柱和IonPac NG1保护柱(35 \times 4.0mm)的LC系统HPLC单元进行HPLC分析。将Shimadzu SPD-M20A发光二极管阵列检测器用于检测(在270nm和280nm波长下)。在 23°C 的柱温度进行分析。作为第一洗脱剂溶液,使用四丁基硫酸氢铵(3.4g/L)、乙腈(300mL/L)和氢氧化钾(0.89g/L)的水性混合物;作为第二洗脱剂溶液,使用四丁基硫酸氢铵(3.4g/L)和氢氧化钾(0.89g/L)的水性混合物。使用来自Shimadzu的LabSolution软件进行计算。以梯度模式根据以下第二洗脱剂流量曲线进行洗脱:

[0180] • 0-3分钟:恒定80% (v/v)

[0181] • 3-6分钟:线性降低至50% (v/v)

[0182] • 6-15分钟:恒定在50% (v/v)

[0183] • 15-18分钟:线性降低至0%

[0184] • 18-22分钟:恒定在0%

[0185] • 22-24分钟:线性增加至80% (v/v)

[0186] • 24-35分钟:恒定在80% (v/v)。

[0187] 洗脱剂的总流速为大约1.2mL/分钟。使用来自Shimadzu的LabSolution软件进行数据收集和计算。

[0188] 结果显示在表1中。

[0189] 表1:粗制乙酰舒泛钾组合物中的乙酰基乙酰胺-N-磺酸含量

[0190]	实施例/对比实施例	pH	乙酰基乙酰胺-N-磺酸, wppm
	实施例 1a	9	1538
	实施例 1b	9.8	1954
	实施例 1c	11	2361
	对比实施例 A	12	3066

[0191] 如表1中显示的,在中和步骤在处于11.0或低于11.0的pH下进行,所得粗制乙酰舒泛钾组合物中的乙酰基乙酰胺-N-磺酸含量显著低于使用更高的pH时,-最少少了23% (对比实施例A相比于实施例1c $3066-2361/3066=23\%$)。

[0192] 重要的是,粗制乙酰舒泛钾组合物中乙酰基乙酰胺-N-磺酸含量的减少提供了后续分离操作中乙酰基乙酰胺形成(例如经由乙酰基乙酰胺-N-磺酸降解)的伴随减少,其导致了所得精制乙酰舒泛钾组合物中乙酰基乙酰胺含量减少。

[0193] 尽管已经详细描述了本发明,但是在本发明的精神和范围内的修改对于本领域技术人员而言将是显而易见的。鉴于上述讨论,本领域的相关知识和上面结合背景技术和具体实施方式讨论的参考文献,其公开内容全部以引用方式并入本文。此外,应该理解的是,本发明的方面和以上和/或所附权利要求书中所述的各种实施方案和各种特征的部分可以全部或部分地组合或互换。在以上对各种实施方案的描述中,参考另一实施方案的那些实施方案可以恰当地与其它实施方案组合,如本领域技术人员将会理解的。此外,本领域的普通技术人员将会理解,前述说明仅仅是举例的方式,并且不意图限制本发明。

