

Ein neues Verfahren zur Herstellung von 6-Methyl-1,2,3-oxathiazin-4(3H)-on-2,2-dioxid Kaliumsalz (Acesulfam-K)

Adolf Linkies, Dieter Bernd Reuschling

Hoechst AG, D-6230 Frankfurt/Main 80, Federal Republic of Germany

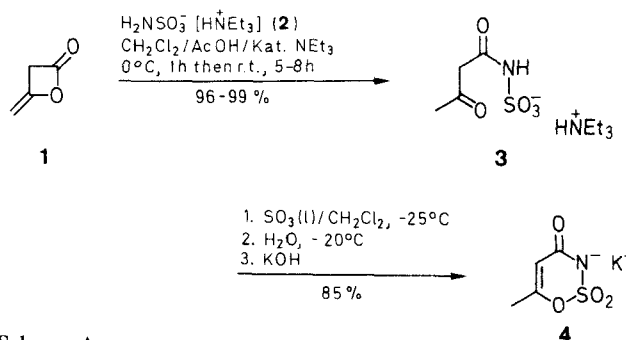
Herrn Professor Dr. Wolfgang Hilger zum 60. Geburtstag

A New Method for the Preparation of 6-Methyl-1,2,3-oxathiazine-4(3H)-one 2,2-Dioxide, Potassium Salt (Acesulfame K)

A simple two-step synthesis of the title compound, an artificial sweetener, starting from amidosulfonic acid and diketene is described.

Alle technisch interessanten Wege zur Herstellung von 6-Methyl-1,2,3-oxathiazin-4(3H)-on-2,2-dioxid, Kaliumsalz (**4**)¹ führen über das hochreaktive Chlorsulfonylisocyanat (CSI) bzw. Fluorsulfonylisocyanat (FSI). Die für diese vielstufigen Prozesse notwendigen Substanzen, wie z. B. Blausäure, Chlor, Chlorcyan und Fluorwasserstoff, können aus Sicherheitsgründen nur mit enormem technischem Aufwand eingesetzt werden.

Die Suche nach einem einfacheren Weg, der ohne CSI bzw. FSI auskommt, führte zu einem zweistufigen Verfahren, bei dem das Triäthylammoniumsalz der Acetoacetamid-*N*-sulfonsäure **3** zu 6-Methyl-1,2,3-oxathiazin-4(3H)-on-2,2-dioxid kondensiert wird; die nachfolgende Neutralisation liefert den Süßstoff **4**² (Schema A).

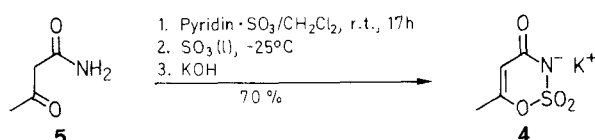


Schema A

Die Umsetzung von Diketen **1** mit dem Triäthylammoniumsalz der Amidosulfonsäure **2** unter wasserfreien Bedingungen³ führt bei Raumtemperatur in sehr guten Ausbeuten zu dem Triäthylammoniumsalz der Acetoacetamid-*N*-sulfonsäure **3**. **3** ist eine stabile Verbindung, die als dickflüssiges Öl anfällt und aus Aceton als kristalline Substanz isoliert werden kann.

Die Cyclisierung von **3** zum 6-Methyl-1,2,3-oxathiazin-4(3*H*)-on-2,2-dioxid gelingt mit Schwefeltrioxid beziehungsweise Oleum; mit Oleum allerdings in deutlich schlechteren Ausbeuten (20–30%). Die Ausbeuten mit flüssigem Schwefeltrioxid liegen bei 85%, mit festem Schwefeltrioxid bei 30–40%. Als Lösungsmittel haben sich wegen der erheblichen Reaktionsfähigkeit des Schwefeltrioxids flüssiges Schwefeldioxid und Methylenchlorid bewährt. Bei Verwendung von Methylenchlorid können beide Stufen im gleichen Lösungsmittel ohne Isolierung von **3** ausgeführt werden. Maximale Ausbeuten an 6-Methyl-1,2,3-oxathiazin-4(3*H*)-on-2,2-dioxid, Kaliumsalz (**4**) werden erhalten, wenn man das Salz **3** und flüssiges Schwefeltrioxid im Verhältnis 1:5 bis 1:6 unter –20°C gleichzeitig vereinigt oder das Schwefeltrioxid vorlegt. Die Cyclisierung verläuft sehr schnell, ist stark exotherm und praktisch mit dem Vermischen der Komponenten beendet. Anschließende Hydrolyse, bei –15°C bis –20°C, und Neutralisation mit Kaliumhydroxid liefert den Süßstoff **4**. Während bei Temperaturen zwischen –20°C und –30°C für den Ringschluß und die Hydrolyse die Reaktionszeiten unkritisch sind, muß bei höheren Temperaturen (z. B. bei 0°C) zur Erzielung zufriedenstellender Ausbeuten die Ringschlußreaktion, Hydrolyse und Aufarbeitung schneller erfolgen.

Eine weitere Möglichkeit für die Herstellung von Acetoacetamid-*N*-sulfonsäuresalzen besteht in der Umsetzung von Acetoacetamid **5** mit SO₃-Amin-Addukten⁴. Als Basen eignen sich dafür am besten tertiäre Amine wie Pyridin oder Collidin. Die anschließende Behandlung der Reaktionsprodukte mit flüssigem SO₃ und nachfolgende Neutralisation mit Kaliumhydroxid führt ebenfalls zum Süßstoff **4** (Schema B).



Schema B

Die ¹H-NMR-Spektren von **3** wurden auf einem Bruker WM-400 MHz-400 Gerät, die von **4** auf einem Varian FT-80A-Gerät bei 25°C gemessen.

Acetoacetamid-*N*-sulfonsäure, Triäthylammoniumsalz **3** aus Diketen **1** und Amidosulfonsäure:

Amidosulfonsäure (97.1 g, 1 mol) in CH₂Cl₂ (500 mL) und Eisessig (6.0 g, 0.1 mol) wird unterhalb von 30°C mit NEt₃ (106.2 g, 1.05 mol) bis zur Lösung gerührt. Dann tropft man innerhalb von 60 min. bei 0°C–5°C Diketen (**1**, 92.2 g, 1.1 mol) zu. Anschließend wird 1 h bei 0°C und 5–8 h bei r.t. nachgerührt. (Das Ende der Reaktion kann IR-spektroskopisch am Verschwinden der Diketenbanden bei 1800 cm^{–1} und 1900 cm^{–1} festgestellt werden). Die Lösung von **3** kann direkt für die Cyclisierung zu **4** eingesetzt werden. Zur Isolierung des Salzes **3** dampft man das CH₂Cl₂ ab und kristallisiert aus Aceton. Ausbeute: 271.1–279.5 g (96–99%); Schmp. 55–58°C.

C ₁₀ H ₂₂ N ₂ O ₅ S	ber.	C 42.82	H 8.07	N 9.80	S 11.06
(282.35)	gef.	42.54	7.85	9.92	11.35

¹H-NMR (D₂O/Trioxan als interner Standard, δ = 5.21): δ = 1.265 (t, 9H, *J* = 7.3), 2.28 (s, 3H), 3.19 (q, 6H, *J* = 7.3).

Die CH₂-Gruppe ist aufgrund des H/D-Austausches nicht sichtbar.

6-Methyl-1,2,3-oxathiazin-4(3*H*)-on-2,2-dioxid, Kaliumsalz (**4**) aus **3**:

In einem Kolben mit CH₂Cl₂ (500 mL) läßt man bei –25°C bis –30°C unter gutem Rühren gleichzeitig und gleichmäßig eine Lösung von **3** in CH₂Cl₂ (siehe vorstehende Vorschrift, ca. 1 mol) und eine Lösung von flüssigem SO₃ (448 g, 5.6 mol) in CH₂Cl₂ (500 mL) möglichst schnell eintropfen. Anschließend wird vorsichtig bei –20°C bis –15°C H₂O (1100 mL) zugegeben. Nach dem Abdestillieren des CH₂Cl₂ wird die H₂SO₄-Phase dreimal mit je 300 mL *i*-Butylacetat extrahiert. Zur Entfernung mitgerissener H₂SO₄ verrührt man die organische Phase mit festem Na₂SO₄ (ca. 20 g) und filtriert ab. Nach Zusatz von H₂O (150 mL) zur organischen Phase wird unter kräftigem Rühren mit 4*n* KOH (ca. 230 g) bis pH 6–7 neutralisiert. Das zum Teil ausgefallene **4** wird abgesaugt. Die restliche Menge **4** ist in der wäßrigen Phase enthalten und wird durch Eindampfen zur Kristallisation gebracht. Zur Reinigung kristallisiert man aus H₂O um. Ausbeute: 171 g (85% bezogen auf **1**); mp 200°C (Zers.).

C ₆ H ₄ NO ₄ SK	ber.	C 23.87	H 2.00	N 6.96	S 15.93
(201.2)	gef.	23.99	2.23	6.70	15.65

¹H-NMR (D₂O/NaO₂CCH₂CH₂SiMe₃ als innerer Standard): δ = 2.10 (d, 3H, *J* = 1.0), 5.66 (q, 1H, *J* = 1.0).

6-Methyl-1,2,3-oxathiazin-4(3*H*)-on 2,2-dioxid, Kaliumsalz (**4**) aus **5**:

Acetoacetamid **5** (5.1 g, 50 mmol) und SO₃ · Pyridin (15.9 g, 100 mmol) werden 17 h bei r.t. in CH₂Cl₂ (100 mL) gerührt. Die erhaltene Suspension tropft man innerhalb 10 min bei –25°C bis –30°C zu einer Lösung von flüssigem SO₃ (12 mL, 300 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL). Anschließend wird vorsichtig mit H₂O (50 mL) versetzt und die Reaktionslösung zweimal mit je 50 mL Isobutylacetat extrahiert. Nach dem Trocknen (Na₂SO₄) und Abdampfen des Lösungsmittels löst man den Rückstand in MeOH (50 mL) und stellt die Lösung mit 1*n* methanolischer KOH (ca. 38 mL) auf pH 9–10 ein. Die ausgefallene Verbindung **4** wird abgesaugt und zur Reinigung aus H₂O umkristallisiert. Ausbeute: 7 g (70% bezogen auf **5**).

Received: 8 August 1989; revised: 11 December 1989

- Clauß, K.; Jensen, H. *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 965; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 869.
Clauß, K.; Lück, G.; von Rymon-Lipinski, G. *Z. Lebensm. Unters.-Forsch.* **1976**, *162*, 37.
Clauß, K.; Jensen, H. *German Patent (DOS)* 2001017 (1970), Farbwerke Hoechst; *C.A.* **1974**, *80*, 108586.
Clauß, K.; Jensen, H.; Schnabel, H. *German Patent P* 2327804.8 (1973); *C.A.* **1975**, *82*, 171097.
- Clauß, K.; Linkies, A.; Reuschling, D. *European Patent EP* 0159516 (1985) Hoechst AG; *C.A.* **1986**, *104*, 50898.
Clauß, K.; Linkies, A.; Reuschling, D. *European Patent EP-A* 0155634 (1985), Hoechst AG; *C.A.* **1986**, *104*, 50899.
- Die gleiche Umsetzung in wäßrigem Aceton/NaOH Petersen, S. *Chem. Ber.* **1950**, *83*, 551 liefert Verbindung **4** in 30–40% Ausbeute (best. mit HPLC aus der Reaktionslösung).
- Die direkte Umsetzung von **5** mit Schwefeltrioxid liefert neben höher sulfonierten Produkten bis zu 30% **4**.
Die Umsetzung von **5** mit Chlorsulfonsäure oder Chlorsulfonsäuretrimethylsilylester führt ausschließlich zu Acetoacetamid-2-sulfonsäure (97%).