



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 27 482 T2 2005.12.15**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 970 096 B1**

(51) Int Cl.7: **C07H 5/02**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 27 482.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/02927**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 906 453.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/035974**

(86) PCT-Anmeldetag: **11.02.1998**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **20.08.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.01.2000**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **10.11.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.12.2005**

(30) Unionspriorität:  
**46980 P 13.02.1997 US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,  
LU, MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:  
**Tate & Lyle PLC, London, GB**

(72) Erfinder:  
**CATANI, J., Stephen, Athens, US; LEINHOS,  
Duane, Athens, US; O'CONNOR, Thomas, Athens,  
US**

(74) Vertreter:  
**derzeit kein Vertreter bestellt**

(54) Bezeichnung: **CHROMATOGRAPHISCHE REINIGUNG VON CHLORNIERTER SUKROSE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

**[0001]** Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Reinigung von chlorierter Sucrose, wie beispielsweise das hochintensive Süßungsmittel Sucralose, durch Chromatographie.

## HINTERGRUND DER ERFINDUNG

**[0002]** Selektive Modifizierung von Sucrose stellt wegen der Vielfältigkeit reaktiver OH-Gruppen und der Säurestabilität der glycosidischen Bindung eine bedeutende Syntheseherausforderung dar. Wenn das Ziel des Interesses das kommerziell wichtige nicht-nahrhafte Süßungsmittel Sucralose, d. h. 4,1',6'-Trichlor-4,1',6'-tridesoxygalactosucrose, ist (in dem Verfahren der Herstellung der Verbindung wird die Stereokonfiguration an der 4-Position umgekehrt; deshalb ist Sucralose eine Galacto-Sucrose), wird die Schwierigkeit durch eine Notwendigkeit gesteigert, die weniger reaktiven 4- und 1'-Positionen zu chlorieren, während die reaktivere 6-Position intakt gelassen wird. Trotz der zahlreichen Strategien, die entwickelt wurden, um die 6-Position vorher zu blockieren, gewöhnlich durch Erzeugen eines Sucrose-6-acylats, wie beispielsweise Sucrose-6-acetat, und Entfernen der blockierenden Einheit, wie durch Hydrolyse nach der Chlorierung, und so die Nebenreaktionen zu minimieren, enthält das rohe Chlorierungsprodukt unvermeidlicherweise noch einige unerwünschte di-, tri- und tetrachlorierte Sucrosen (nachstehend entsprechend als Di's, Tri's und Tet's bezeichnet) ebenso wie das hochsiedende Lösungsmittel, das in der Reaktion verwendet wird, und die Chloridsalze, die bei der Neutralisation nach dem Chlorierungsschritt erzeugt werden. Insgesamt stellen diese ein vielfacettiges Reinigungsproblem und eine zentrale Angelegenheit für die Gesamtwirtschaftlichkeit der Sucraloseherstellung dar. Der Stand der Technik lehrt verschiedenartige Kombinationen von Destillation, Flüssig-Flüssig-Extraktion, Kristallisation und/oder Derivatisierung, um die Reinigung zu bewirken. EP-A-409549 bezieht sich u. a. auf chromatographische Techniken, aber es wird keine weitere Lehre bereitgestellt. Wir haben nun entdeckt, daß eine Adsorptionstechnologie, die die unterschiedlichen Affinitäten der assoziierten Komponenten für spezielle feste Adsorptionsmittel ausnutzt, in verschiedenen Flüssig-Fest-Gestaltungen, allein oder in Kombination mit den vorstehend erwähnten Verfahren, angewendet werden kann, um signifikante Betriebsvorteile gegenüber dem Stand der Technik zu bieten.

**[0003]** Die einfachste Form von Adsorptionstechnologie ist der Pulsbetrieb, wobei ein einziges konzentriertes Gemisch auf eine Säule mit Adsorptionsmittel eingeführt wird und anschließend unter Hindurchleiten eines geeigneten Desorptionsmittels in seine verschiedenen Komponenten aufgetrennt wird. Vorrichtungen mit axialem oder radialem Fluß können, abhängig von dem Druckabfallanforderungen des Systems, verwendet werden. **Fig. 1** veranschaulicht eine typische Trennung in dieser Betriebsweise von einem Gemisch aus den Komponenten (oder Banden von Komponenten) A, B und C, wo die Affinität für das Adsorptionsmittel einer Reihenfolge  $A > B > C$  folgt und  $t_0$  bis  $t_n$  zunehmende Elutionszeit (oder Säulenlänge) bezeichnet. Im Betrieb kann die Entnahmeöffnung bei  $t_3$  oder später positioniert sein, wenn alle 3 Banden aufgelöst werden müssen; oder an irgendeinem Punkt entlang des  $t_0$ - bis  $t_n$ -Kontinuums, wenn ein bestimmter Grad von Überlappung toleriert wird. In dem letzteren Fall ist es, wenn im Mittelpunkt nur die Reinigung von A und C, ohne Sorge um B, steht, eine Option, lediglich die frühen und späten Anteile des überlappenden Profils bei  $t_2$  zu nehmen und den Mittelschnitt mit frischer Zuführung zu mischen; die Mischung zu derselben zurückzuführen oder kaskadenartig vorwärts in eine zweite Säule zu führen. In diesen kontinuierlichen Pulsbetriebsweisen wird nach maximaler Produktivität gesucht, indem nahe der minimal akzeptierbaren Auflösung gearbeitet wird und das Intervall zwischen den Zuführungspulsen minimiert wird; indem tatsächlich die Menge des verwendeten Desorptionsmittels auf die minimiert wird, die die führende Kante eines Pulses gerade davor bewahrt, von der nachlaufenden Kante des unmittelbar vorangehenden Pulses erfaßt zu werden.

**[0004]** Wahrhaftig kontinuierliche Arbeitsweise, die gleichzeitigen Fluß von Zuführung, Desorptionsmittel und Entnahme(n) erfordert, ist ebenfalls möglich. In einer Herangehensweise, genannt kontinuierliche annulare Chromatographie (CAC), wird eine ringförmige Säule langsam um ihre Achse gedreht, um zu bewirken, daß die Zuführung und das Desorptionsmittel, die von oben eingespritzt werden, sich in dem Ringkörper in spiralförmige Banden trennen – und ordnungsgemäß durch getrennte Öffnungen am Boden abgezogen werden. Obgleich kontinuierlich in der Arbeitsweise, ähnelt diese Gestaltung dem Puls in seiner weniger als wirksamen Verwendung von Adsorptionsmittel. Eine alternative mechanische Anordnung, genannt simuliertes Wanderbett (SMB), wird stark bevorzugt – wobei die Verwendung von Adsorptionsmittel und Desorptionsmittel minimiert wird und die Entnahmekonzentrationen maximiert werden. Sie besteht aus einem Festbett, umfassend mehrere aufeinanderfolgende Abschnitte oder Säulen in einer geschlossenen Schleife, die jeweils individuell imstande sind, den Flüssigkeitsstrom aufzunehmen und freizugeben. Im Betrieb rücken das Desorptionsmittel, die Zuführung und die Entnahmeöffnungen, die in einer festgelegten Anordnung relativ zueinander gehalten werden, in einem festgelegten Zeitintervall (als Schrittzeit bezeichnet) in eine Richtung gleichlaufend mit dem

Flüssigkeitsstrom vorwärts – wobei so eine Gegenstrombewegung des Flüssigkeits-Adsorptionsmittel-Kontakts simuliert wird. Diese Gestaltung hat weite Akzeptanz bei der Herstellung eines breiten Bereichs von Gebrauchskemikalien, z. B. Xylol, Ethylbenzol, Maissirup mit hohem Fructosegehalt sowie Zucker, gefunden, wobei kommerzielle Einheiten mit bis zu 6,7 m (22 Fuß) im Durchmesser arbeiten. Noch eine andere Arbeitsweise, genannt kontinuierliches gleichlaufendes SMB, ist ebenfalls beschrieben worden, wobei die Überlappungsfractionen kontinuierlich unter Verwendung einer Ventilschaltungsanordnung vom SMB-Typ kaskadenartig durch eine Mehrzahl von Säulen geführt werden.

**[0005]** Es ist aus der vorstehenden Diskussion selbstverständlich, daß man zur Anwendung eines oder aller von diesen Adsorptionstechniken auf einen speziellen Betriebsablauf zuerst ein Adsorptionsmittel-Desorptionsmittel-Paar entdecken muß, das imstande ist, die erforderliche Trennung zu bewirken, und daß die Einzelpulsarbeitsweise, herausgezogen aus der mechanischen Komplexität der kontinuierlicheren Herangehensweisen, das eigentliche Bild der beteiligten relativen Trennfaktoren bereitstellt. Dieses Bild oder Chromatogramm zeichnet die Konzentrationen jedes Bestandteils in individuellen Fraktionen, gesammelt entlang einer volumetrischen Linie, die den Fluß des Desorptionsmittels bezeichnet, auf. Übereinkunftsgemäß wird, wo die Elutionsreihenfolge direkt die zunehmende Polarität der Komponenten widerspiegelt, das Profil als „normale Phase“ bezeichnet. Diese entsteht, wenn ein polares Adsorptionsmittel mit einem nicht-polaren Desorptionsmittel, z. B. Cyclohexan auf Silicagel, kombiniert wird. Im Gegensatz dazu beschreibt der Begriff „Umkehrphase“ die Paarung eines apolaren Adsorptionsmittels mit einem polaren Desorptionsmittel – und eine Elutionsreihenfolge mit abnehmender Polarität.

**[0006]** Eine große Mannigfaltigkeit der Anwendung ist möglich – hinsichtlich sowohl der Position als auch der Zusammensetzung des tatsächlichen Stroms, der behandelt wird. In Fällen, wo der Adsorptionsschritt in harmlosen wässrigen Umgebungen gelegen sein kann, sind organische Harze gestattet. Wenn die Umgebung ein rauhes organisches Lösungsmittel enthält, ist man zu den inneren Adsorptionsmitteln, z. B. Molekularsiebe, Silicagel, Zeolithe und Aktivkohle, gezwungen. Wir haben jetzt gefunden, daß beide Klassen von Adsorptionsmitteln, wenn kombiniert mit geeigneten Desorptionsmitteln, in Systemen verwendet werden können, die auf einen weiten Bereich von Betriebsabläufen der Sucralosereinigung anwendbar sind.

#### KURZE ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0007]** Die Erfindung stellt ein Verfahren für die Flüssigphasentrennung einer chlorierten Sucrose aus einem chlorierten Sucrosereaktionsgemisch bereit, wobei das Gemisch aus einer ersten chlorierten Sucrose und mindestens einer zusätzlichen Komponente, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus mindestens einer anderen chlorierten Sucrose, verschiedenen von der ersten chlorierten Sucrose, Salz und Lösungsmittel besteht, durch Einspritzen des Reaktionsgemisches auf ein Festbett von festem Adsorptionsmittel und Behandeln mit einem Desorptionsmittel, derart, daß:

- (a) die erste chlorierte Sucrose durch das Adsorptionsmittel in einen ersten ruckgewinnbaren Produktstrom, reich an der ersten chlorierten Sucrose, mit einer Geschwindigkeit geht, welche von der Geschwindigkeit verschieden ist, mit welcher
- (b) mindestens eine von den zusätzlichen Komponenten durch das Adsorptionsmittel in mindestens einen zweiten ruckgewinnbaren Strom, reich an der zusätzlichen Komponente, geht; und
- (c) wobei das feste Adsorptionsmittel ein Kationenaustauscherharz in Form eines porösen Gels ist und das Desorptionsmittel Wasser ist oder wobei das feste Adsorptionsmittel Silicagel ist und das Desorptionsmittel ein organisches Lösungsmittel ist.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

**[0008]** [Fig. 1](#) ist eine veranschaulichende typische Trennung eines Gemisches durch Adsorption.

**[0009]** [Fig. 2](#) ist ein Chromatogramm mit Natriumsulfonsäureharz, 4% DVB, als Adsorptionsmittel und Wasser als Desorptionsmittel.

**[0010]** [Fig. 3](#) ist ein Chromatogramm mit Natriumsulfonsäureharz, 2% DVB, als Adsorptionsmittel und Wasser als Desorptionsmittel.

**[0011]** [Fig. 4](#) ist ein Chromatogramm mit Natriumsulfonsäureharz, 6% DVB, als Adsorptionsmittel und Wasser als Desorptionsmittel.

**[0012]** [Fig. 5](#) ist ein Chromatogramm mit Silicagel als Adsorptionsmittel und Ethylacetat (2% Wasser) als De-

sorptionsmittel.

[0013] **Fig. 6** ist ein Chromatogramm mit Silicagel als Adsorptionsmittel und Ethylacetat (2% Wasser) als Desorptionsmittel.

[0014] **Fig. 7** ist ein Chromatogramm mit Silicagel als Adsorptionsmittel und Ethylacetat (5% Methanol) als Desorptionsmittel.

[0015] **Fig. 8** ist ein Chromatogramm mit Natriumsulfonsäureharz, 4% DVB, als Adsorptionsmittel und Wasser als Desorptionsmittel.

[0016] **Fig. 9A** ist eine schematische Zeichnung, die Optionen der Adsorptionstechnologie nach der Entblockierung mit Entfernung des Lösungsmittels zeigt.

[0017] **Fig. 9B** ist eine schematische Zeichnung, die Optionen der Adsorptionstechnologie nach der Entblockierung ohne Entfernung des Lösungsmittels zeigt.

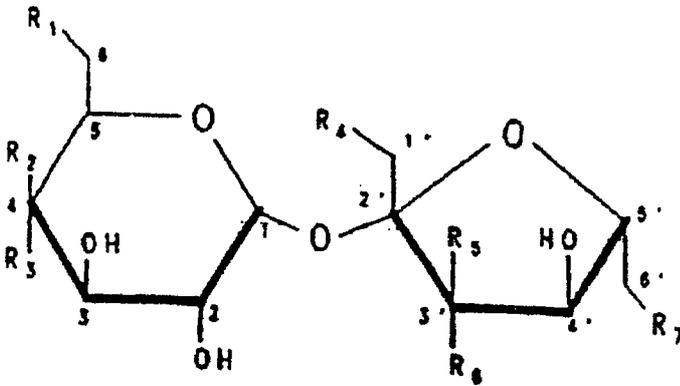
[0018] **Fig. 9C** ist eine schematische Zeichnung, die Adsorption als einen die Ausbeute steigernden Zusatz zur Kristallisation zeigt.

[0019] **Fig. 9D** ist eine schematische Zeichnung, die Adsorption und Derivatisierung als die Ausbeute steigernden Zusatz zur Kristallisation zeigt.

[0020] **Fig. 9E** ist eine schematische Zeichnung, die Adsorption als einen die Ausbeute steigernden Zusatz zu Derivatisierung und Kristallisation zeigt.

#### AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0021] In einem bevorzugten Aspekt wird das Verfahren der Erfindung angewendet, um Sucralose zu reinigen. Bei der Ausführung des Verfahrens der Erfindung für die Reinigung von Sucralose enthält das typische chlorierte Sucrosegemisch ein Gemisch von chlorierten di-, tri- und tetrachlorierten Sucrosen der Formel:



wobei für die verschiedenartigen chlorierten Sucrosen:

- 4,6'-:  $R_2, R_7 = \text{Cl}; R_1, R_4, R_6 = \text{OH}; R_3, R_5 = \text{H}$
- 1',6'-:  $R_4, R_7 = \text{Cl}; R_1, R_3, R_6 = \text{OH}; R_2, R_5 = \text{H}$
- 4,1'-:  $R_2, R_4 = \text{Cl}; R_1, R_6, R_7 = \text{OH}; R_3, R_5 = \text{H}$
- 6,6'-:  $R_1, R_7 = \text{Cl}; R_3, R_4, R_6 = \text{OH}; R_2, R_5 = \text{H}$
- 4,1',6'-:  $R_2, R_4, R_7 = \text{Cl}; R_1, R_6 = \text{OH}; R_3, R_5 = \text{H}$
- 4,1',6'-:  $R_3, R_4, R_7 = \text{Cl}; R_1, R_4 = \text{OH}; R_2, R_5 = \text{H}$
- 6,1',6'-:  $R_1, R_4, R_7 = \text{Cl}; R_3, R_6 = \text{OH}; R_2, R_5 = \text{H}$
- 4,6,6'-:  $R_1, R_2, R_7 = \text{Cl}; R_4, R_6 = \text{OH}; R_3, R_5 = \text{H}$
- 6,4,1',6'-:  $R_1, R_2, R_4, R_7 = \text{Cl}; R_6 = \text{OH}; R_3, R_5 = \text{H}$
- 4,1',4',6'-:  $R_2, R_4, R_5, R_7 = \text{Cl}; R_1 = \text{OH}; R_3, R_6 = \text{H}$

[0022] Um eine veranschaulichende Erklärung zu geben, wird 4,6'-Dichlorsucrose durch die Formel dargestellt, wenn  $R_2$  und  $R_7 = \text{Cl}$ ;  $R_1, R_4$  und  $R_6 = \text{OH}$  und  $R_3$  und  $R_5 = \text{H}$ . Der zweite Eintrag für die 4,1',6-chlorierte Sucrose leitet sich von einer Inversion der Substituenten am Kohlenstoff Nummer 4 ab, resultierend in 4,1',6'-Trichlorsucrose, der sechsten aufgeführten Verbindung, formal ein Epimer der Sucralose, d. h.,

4,1',6'-Trichlor-galactosucrose, der fünften aufgeführten Verbindung.

**[0023]** Die Erfindung wendet ein Reaktionsgemisch an, das eine erste chlorierte Sucrose und mindestens eine zusätzliche Komponente, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus mindestens einer anderen chlorierten Sucrose, verschieden von der ersten chlorierten Sucrose, Salz und Lösungsmittel umfaßt. Wenn das in der Erfindung verwendete Reaktionsgemisch zur Reinigung von Sucralose angewendet wird, kann es das neutralisierte Reaktionsprodukt der Sucrose-6-ester-Chlorierung sein, das von Walkup et al. in der US-Patentschrift 4980463 offenbart wird. In diesem Fall enthält das Reaktionsgemisch Sucralose-6-ester (wie beispielsweise Sucralose-6-acetat oder Sucralose-6-benzoat), wahrscheinlich mindestens eine andere chlorierte Sucrose (einschließlich deren Ester); das tertiäre Amid als Lösungsmittel für die Chlorierungsreaktion (vorzugsweise N,N-Dimethylformamid); verschiedene Salznebenprodukte der Chlorierungs- und Neutralisationsreaktion (einschließlich Alkali-, Erdalkalimetall-, Ammonium- und Alkylammoniumchloride, zum Beispiel Natriumchlorid und Dimethylaminhydrochlorid, ebenso wie Alkalimetallformiate wie beispielsweise Natriumformiat) und Wasser. Sucralose-6-ester wird durch die vorstehend angegebene Formel dargestellt, wobei  $R_2$ ,  $R_4$  und  $R_6 = Cl$ ;  $R_1 =$  eine Acyloxygruppe wie beispielsweise Acetoxy oder Benzoyloxy;  $R_6 = OH$ ; und  $R_3$  und  $R_5 = H$ . Das Reaktionsgemisch kann in diesem Fall andere chlorierte Sucrosen enthalten, die ebenfalls in der 6-Position verestert sind.

**[0024]** Alternativ kann das Chlorierungsreaktionsgemisch (erzeugt durch das Verfahren von Wallcup et al.) einer Wasserdampfdestillation oder dergleichen unterworfen werden, um das Lösungsmittel tertiäres Amid zu entfernen (wie bei Navia et al. in der US-Patentschrift 5530106 offenbart), nachfolgend hydrolysiert werden, um die 6-Acyleinheit zu entfernen, um ein weiteres Reaktionsgemisch zu erzeugen, das in dem Reinigungsverfahren der Erfindung verwendet werden kann. In diesem Fall enthält das in dem Verfahren dieser Erfindung verwendete Reaktionsgemisch Sucralose; wahrscheinlich andere chlorierte Sucrosen; verschiedene Salznebenprodukte der Chlorierungs- und Neutralisationsreaktion (einschließlich Alkali-, Erdalkalimetall-, Ammonium- und Alkylammoniumchloride, zum Beispiel Natriumchlorid und Dimethylaminhydrochlorid, ebenso wie Alkalimetallformiate wie beispielsweise Natriumformiat); Wasser; wahrscheinlich eine kleine Menge (weniger als 1 oder 2 Gew.-% des Reaktionsgemisches) des Lösungsmittels tertiäres Amid; und möglicherweise einige verbliebene Sucrose-6-ester-Verbindungen (in dem Fall, wo die Hydrolyse zur Entfernung der 6-Acyleinheit nicht vollständig war).

**[0025]** Ein weiteres Reaktionsgemisch, das in dem Verfahren der Erfindung verwendet werden kann, kann aus dem wasserdampfdestillierten und hydrolysierten Produkt des Verfahrens, offenbart von Navia et al., durch Umkristallisation erzeugt werden (wie auch bei Navia et al. offenbart), um Salze und einige von den anderen (d. h. nicht-Sucralose) chlorierten Sucrosen, meistens Di's, zu entfernen. In diesem Fall enthält das in der Erfindung verwendete Reaktionsgemisch Sucralose und andere chlorierte Sucrosen (meistens Tri's und Tetra's); ein organisches Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethylacetat; und eine kleine Menge Wasser.

**[0026]** [Fig. 9A](#) stellt als Diagramm eine Gruppe schematischer Darstellungen speziell für eine Situation dar, bei der zuerst das hochsiedende Chlorierungslösungsmittel, typischerweise ein Amid wie beispielsweise N,N-Dimethylformamid, entfernt wird und das rohe Chlorierungsprodukt entblockiert wird (wie durch alkalische Hydrolyse, um die Acylgruppe von z. B. Sucralose-6-acetat zu entfernen). Der austretende wässrige Strom kann von seinen unerwünschten Salzen, Di's, Tri's und Tet's auf einem von vier breiten Wegen gereinigt werden; drei von ihnen beinhalten unterschiedliches Aufspalten der Reinigungsbelastung zwischen Extraktion und Adsorption – wobei die Reihenfolge davon nicht kritisch ist. Das vierte Beispiel, das Adsorption allein einsetzt, wird für Zwecke der Demonstration dieser Erfindung als die primäre Ausführungsform anerkannt, da es den weitesten Bereich von zu trennenden Bestandteilen beinhaltet; wobei die Adsorptionsbelastungen in jedem der anderen drei Beispiele nur Teilmengen davon sind.

**[0027]** [Fig. 2](#) stellt die Ergebnisse dar, die mit einem Umkehrphasensystem erhalten wurden, wobei ein auf Polystyrol basierendes Natriumsulfonsäureharz, vernetzt mit 4% Divinylbenzol, als Adsorptionsmittel und reines Wasser als Desorptionsmittel angewendet wurde. Eine Elutionsreihenfolge: Salz > Di's > 6,6' > Sucralose > 6,1',6 > 4,6,6' > Tet's läßt sich so erkennen. Wir haben entdeckt, daß der Grad der Vernetzung und sein resultierender Einfluß auf die Niveaus der Diffusion bei der Verwendung dieser Adsorptionsmittel aus organischem Harz wichtig sind: wobei 2% ([Fig. 3](#)) und 4% ([Fig. 2](#)) Divinylbenzol gute Trennungen liefern, 6% ([Fig. 4](#)) und darüber wenig oder keine Unterscheidung zeigen. Weiterhin haben wir entdeckt, daß die Wirksamkeit der Trennung invariant gegenüber der Wahl des Kations ist – indem kein signifikanter Unterschied zwischen Alkali- und Erdalkalimetallen gefunden wurde. Dies steht in deutlichem Gegensatz zu anderen Kohlenhydratsystemen, die empfindlicher gegenüber Selektivitäts- und Stabilitätserwägungen sind. So werden im Stand der Technik die zweiwertigen Erdalkalimetalle bevorzugt: (a) in dem Fall von Fructose/Glucose, wo der Grad der

Trennung sich weitgehend von der relativen Leichtigkeit ableitet, mit der diese Monosaccharide ihre Hydroxylgruppen orientieren können, um koordinativ die Wassermoleküle zu ersetzen, die in der kationischen Hydratationssphäre gehalten werden, und (b) in dem Fall von Oligosacchariden, wo die Alkalimetalle radikale hydrolytische Zerstörung von Substraten liefern. Ein weiterer Punkt der Unterscheidung vom Stand der Technik betrifft die beobachtete Art und Weise der Wechselwirkung. Unähnlich den Wechselwirkungen mit dem Harz von (a) Glucose/Fruktose, (b) Sucrose/Raffinose und Oligosacchariden, die alle eine Elutionsreihenfolge mit zunehmender Molekülgröße zeigen, indem das Elutionsprofil der chlorierten Sucrosen die relativen Geschwindigkeiten der Penetration/Diffusion durch die Kügelchen widerspiegelt, läßt es eher darauf schließen, daß die zunehmende Hydrophobie der Komponenten der bestimmende Faktor ist – was mehr auf van-der-Waals-typische Wechselwirkungen auf der Oberfläche hinweist. So eluieren die größeren Einheiten unseres Systems, d. h. die Tet's, wegen ihrer stark hydrophoben Natur spät, anstatt daß sie entsprechend dem Größenausflußverhalten des Standes der Technik früh eluieren, und umgekehrt eluieren die Di's wegen ihrer hydrophileren Natur früh anstatt spät, wie von ihrer geringeren Größe zu erwarten wäre.

**[0028]** [Fig. 9B](#) stellt eine weitere Gruppe von Ausführungsformen dar, die auf denjenigen von [Fig. 9A](#) ausbauen und den Bereich der Brauchbarkeit der Adsorption in dem Sucraloseherstellungsverfahren weiter zurück bis zu einer Position vor der Entfernung des Chlorierungslösungsmittels ausdehnen. Wieder bildet der Zweig, der Adsorption allein einsetzt, die primäre Ausführungsform; wobei diejenigen, die Unterstützung von Extraktion und/oder einen zweiten Durchgang von Adsorption beinhalten, untergeordnet sind. Hier hat, wie in [Fig. 5](#) gezeigt, eine Kombination von Silicagel als Adsorptionsmittel und Ethylacetat als Desorptionsmittel eine neue Herangehensweise zur Abtrennung des hochsiedenden Chlorierungslösungsmittels erkennen lassen. Das schwach zurückgehaltene Amid läuft vor den Kohlenhydraten nahe der Desorptionsmittelfront; worauf es bei Entnahme fraktioniert destilliert wird – wobei das Ethylacetat als Desorptionsmittel zurückgeführt wird und das Amid von seinen gelösten Stoffen freigeflasht wird. Dies stellt eine weniger energieintensive Alternative zu der Wasserdampfdestillation dar, die im Stand der Technik gelehrt wird (Navia et al., vorstehend zitiert).

**[0029]** Darüber hinaus stellt sich, wenn wir das chromatographische Fenster auf dieses System öffnen ([Fig. 5–Fig. 7](#)), um auch die Trennung der Kohlenhydrate voneinander mit einer Elutionsreihenfolge: Tet's > 6,6' > DMF > 6,1',6' > Sucralose > 4,6,6' > Di's- einzuschließen, eine breitere Gebrauchseignung heraus, wodurch wir eine Vielzahl von auf Adsorption beruhenden Reinigungsverfahren aufbauen können. Eine allgemeine Herangehensweise ist, zuerst die chromatographischen Extreme zu reinigen, entweder durch Adsorption allein (z. B. durch aufeinanderfolgende binäre Trennungen) oder durch eine Kombination von Adsorption und Flüssig-Flüssig-Extraktion. Unterstützend für diese Flüssig-Flüssig-Extraktionen ist die breite Ungleichheit in der Hydrophilie, die zwischen den drei breiten homologen Klassen, folgend einer Reihenfolge: Di's > Tri's > Tet's – im Einklang mit der abnehmenden Zahl von Hydroxylgruppen, die bei nachfolgender Substitution mit Chlor verbleiben, zu sehen ist. In der resultierenden Einstellung des isomeren Mittelschnitts schrumpfen jedoch derartige Hydrophilieunterschiede zwischen den Bestandteilen (6,6'- > Sucralose > 6,1',6'-, 4,6,6'-) bis dahin, wo die Zahl der erforderlichen (für die Flüssig-Flüssig-Extraktion) Gleichgewichtszustände sich kommerziell verbietet. Bei diesem schlüsselartigen Betriebsablauf haben wir entdeckt, daß die Adsorption sich ganz ausgesprochen von allen anderen Verfahrenstechnologien unterscheidet – in Form von Ausbeute und Betriebsleistung. Die asymmetrische Reihenfolge der Elution (Sucralose > 6,1',6'- > 4,6,6'-), die mit dem Umkehrphasensystem gefunden wurde ([Fig. 2](#)), erweist sich als besonders positiv insofern, als sie gleichzeitige Entfernung der 4,6',6"- und 6,1,6'-Verunreinigungen über eine einzige binäre Aufspaltung auf einer SMB-Anordnung erlaubt – wobei (wie früher beschrieben) alle die inhärenten Leistungsfähigkeiten kontinuierlicher Arbeitsweise und maximaler Ausnutzung von Adsorptionsmittel und Desorptionsmittel mitgebracht werden. Die Herangehensweise mit normaler Phase ([Fig. 5–Fig. 7](#)), die eine symmetrische Reihenfolge der Elution zeigt (6,1',6'- > Sucralose > 4,6,6'-) ist ebenfalls eine Option, obgleich sie zwei solche binäre SMB-Trennungen oder eine einzige Variante, die zu Mehrfachentnahmen imstande ist, erfordert.

**[0030]** In jedem Fall wird erkannt, daß die entdeckte isomere Trennung der Sucralose im Stand der Technik unvergleichlich ist. Kristallisation, der einzige andere direkte Konkurrent, weithin eingesetzt, führt zu begrenzten Ausbeuten, selbstbeschränkt durch die „Vergiftungs“aktivität der unerwünschten Isomere, die sich in der Mutterlauge aufbauen – sogar wenn Strategien der 2. Ernte eingeschlossen werden. Diese resultierende Mutterlauge, die ansehnliche Mengen von Sucralose enthält, kann, wie vorstehend ([Fig. 9C](#)), nur direkt durch Adsorption aufgetrennt werden. Derivatisierung des isomeren Mittelschnitts ist natürlich, obgleich mit der zusätzlichen Komplexität des Arbeitsgangs und Reagenzgebrauch, verbunden mit der Hinzufügung von zwei neuen chemischen Schritten – d. h. Blockieren und Entblockieren ([Fig. 9D](#) und [Fig. 9E](#)), ebenfalls machbar. Darüber hinaus wird die derivatisierte Zwischenverbindung, typischerweise ein Perester, durch Kristallisation gereinigt, wobei noch Verluste an Mutterlauge erhalten werden, ähnlich, obgleich geringer als, denjenigen, denen man mit der underivatisierten Sucralose begegnet. Wir bieten in den [Fig. 9C–Fig. 9E](#) weitere veranschaulichende

Ausführungsformen an, indem wir unsere Adsorptionstechnologie als die Ausbeute erhöhende Zusätze zu diesen Herangehensweisen der Kristallisation und/oder Derivatisierung einsetzen. Schließlich wird auch gezeigt, daß die Gelegenheiten möglich sind, noch radikalere Reinigungsverfahren zu gestalten, indem die Adsorptionstechnologie auf veresterte Reaktionsgemische vor der Hydrolyse angewendet wird, wie diejenigen, die zum Beispiel in den früher zitierten Verfahren von Walkup et al., US-Patentschrift 4980463, und Navia et al., US-Patentschrift 5530106, gefunden werden. Insbesondere kann das Bild der Umkehrphasenchromatographie, wie es in [Fig. 8](#) erläutert wird, wo eine Reihenfolge der Elution Sucralose > DiCl-Monoacetate > Sucralose-6-acetat gezeigt wird, mannigfaltig ausgenutzt werden, um das Sucralose-6-acetat zu reinigen, so daß die nachfolgende Deacetylierung direkt reine Sucralose ergibt.

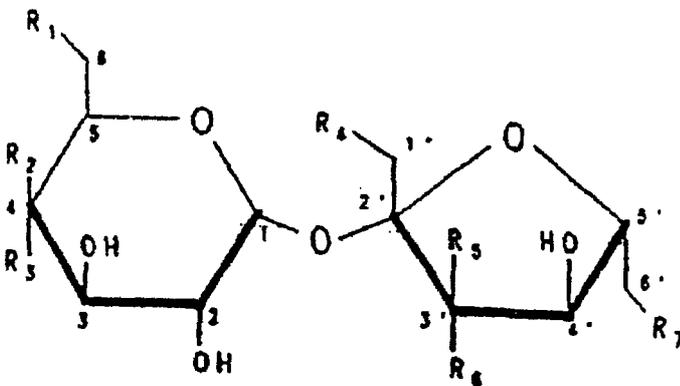
### Patentansprüche

1. Verfahren für die Flüssigphasentrennung einer chlorierten Sucrose aus einem chlorierten Sucrosereaktionsgemisch, wobei das Gemisch aus einer ersten chlorierten Sucrose und mindestens einer zusätzlichen Komponente, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus mindestens einer anderen chlorierten Sucrose, verschieden von der ersten chlorierten Sucrose, Salz und Lösungsmittel besteht, durch Einspritzen des Reaktionsgemisches auf ein Festbett von festem Adsorptionsmittel und Behandeln mit einem Desorptionsmittel, derart, daß:

- (a) die erste chlorierte Sucrose durch das Adsorptionsmittel in einen ersten gewinnbaren Produktstrom, reich an der ersten chlorierten Sucrose, mit einer Geschwindigkeit geht, welche von der Geschwindigkeit verschieden ist, mit welcher
- (b) mindestens eine von den zusätzlichen Komponenten durch das Adsorptionsmittel in mindestens einen zweiten gewinnbaren Strom, reich an der zusätzlichen Komponente, geht; und
- (c) wobei das feste Adsorptionsmittel ein Kationenaustauscherharz in Form eines porösen Gels ist und das Desorptionsmittel Wasser ist oder wobei das feste Adsorptionsmittel Silicagel ist und das Desorptionsmittel ein organisches Lösungsmittel ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das organische Lösungsmittel Ethylacetat ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei das Reaktionsgemisch mindestens zwei chlorierte Sucrosen einschließt, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus dichlorierten Sucrosen, trichlorierten Sucrosen und tetrachlorierten Sucrosen der Formel:



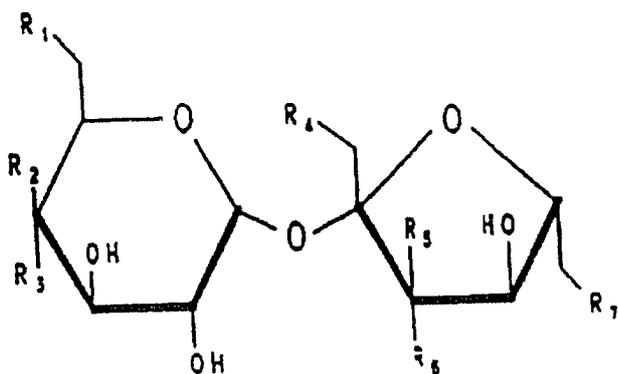
wobei für die verschiedenen chlorierten Sucrose:

- 4,6'-:  $R_2, R_7 = \text{Cl}; R_1, R_4, R_6 = \text{OH}; R_3, R_5 = \text{H}$
- 1',6'-:  $R_4, R_7 = \text{Cl}; R_1, R_3, R_6 = \text{OH}; R_2, R_5 = \text{H}$
- 4,1'-:  $R_2, R_4 = \text{Cl}; R_1, R_6, R_7 = \text{OH}; R_3, R_5 = \text{H}$
- 6,6'-:  $R_1, R_7 = \text{Cl}; R_3, R_4, R_6 = \text{OH}; R_2, R_5 = \text{H}$
- 4,1',6'-:  $R_2, R_4, R_7 = \text{Cl}; R_1, R_6 = \text{OH}; R_3, R_5 = \text{H}$
- 4,1',6'-:  $R_3, R_4, R_7 = \text{Cl}; R_1, R_4 = \text{OH}; R_2, R_5 = \text{H}$
- 6,1',6'-:  $R_1, R_4, R_7 = \text{Cl}; R_3, R_6 = \text{OH}; R_2, R_5 = \text{H}$
- 4,6,6'-:  $R_1, R_2, R_7 = \text{Cl}; R_4, R_6 = \text{OH}; R_3, R_5 = \text{H}$
- 6,4,1',6'-:  $R_1, R_2, R_4, R_7 = \text{Cl}; R_6 = \text{OH}; R_3, R_5 = \text{H}$
- 4,1',4',6'-:  $R_2, R_4, R_5, R_7 = \text{Cl}; R_1 = \text{OH}; R_3, R_6 = \text{H}$

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei das Reaktionsgemisch ein tatsächlicher Prozeßstrom, verwendet bei der Herstellung von Sucralose, ist.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Salz ein Salz, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkali-, Erdalkalimetall-, Ammonium- und Alkylammoniumchloriden, einschließt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Lösungsmittel ein tertiäres Amid ist.
7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei das tertiäre Amid N,N-Dimethylformamid ist.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die chromatographische Trennung in einem Puls-, kontinuierlichen Puls- oder kontinuierlichen Betrieb ausgeführt wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Festbettadsorptionsmittel innerhalb einer Säule enthalten ist, indem die Zuführung und das Desorptionsmittel an einem Ende eingespritzt werden und die getrennten oder angereicherten Fraktionen, folgend einer axialen Bewegung, an dem anderen gesammelt werden.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Festbettadsorptionsmittel innerhalb einer Säule enthalten ist, indem die Zuführung und das Desorptionsmittel an dem Umfang eingespritzt werden und die getrennten oder angereicherten Fraktionen, folgend einer radialen Bewegung, durch einen inneren Kanal in der Mitte gesammelt werden.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Festbettadsorptionsmittel innerhalb einer Säule enthalten ist, indem die Zuführung und das Desorptionsmittel durch einen inneren Kanal in der Mitte eingespritzt werden und die getrennten oder angereicherten Fraktionen, folgend einer radialen Bewegung, an dem Umfang gesammelt werden.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Festbett von festem Adsorptionsmittel innerhalb eines senkrecht befestigten, rotierenden Ringrohrs enthalten ist, indem die Zuführung und das Desorptionsmittel oben eingespritzt werden und die getrennten oder angereicherten Fraktionen unten gesammelt werden.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Festbett von festem Adsorptionsmittel innerhalb einiger aufeinanderfolgender Abschnitte oder Säulen in einer geschlossenen Schleife enthalten ist, die jeweils individuell imstande sind, eine Flüssigkeit aufzunehmen und freizugeben, und mit einer festen Anordnung von Zuführung, Desorptionsmittel und Entnahmestellen ausgestattet sind, die in festen Intervallen in einer Richtung gleichlaufend mit dem Flüssigkeitsstrom vorwärtsrücken, indem die Gegenstrombewegung des Festbettadsorptionsmittels simuliert wird.

14. Verfahren nach den Ansprüchen 1,2 oder 4, wobei die erste chlorierte Sucrose durch die Formel:



dargestellt wird, wobei  $R_2$ ,  $R_4$  und  $R_7 = \text{Cl}$ ;  $R_1 =$  eine Acyloxygruppe;  $R_6 = \text{OH}$ ; und  $R_3$  und  $R_5 = \text{H}$ .

15. Verfahren nach Anspruch 14, wobei die Acyloxygruppe eine Acetoxygruppe ist.
16. Verfahren nach Anspruch 14, wobei die Acyloxygruppe eine Benzoyloxygruppe ist.

Es folgen 9 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIG. 1

Veranschaulichende typische Trennung eines Gemisches über Adsorption

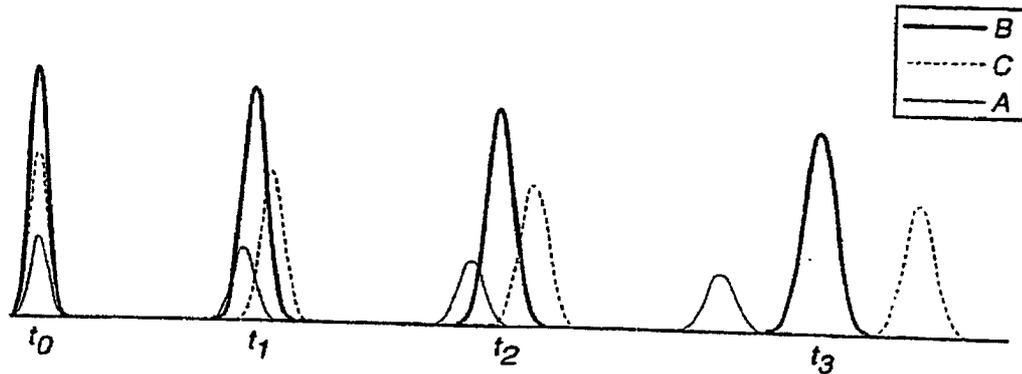
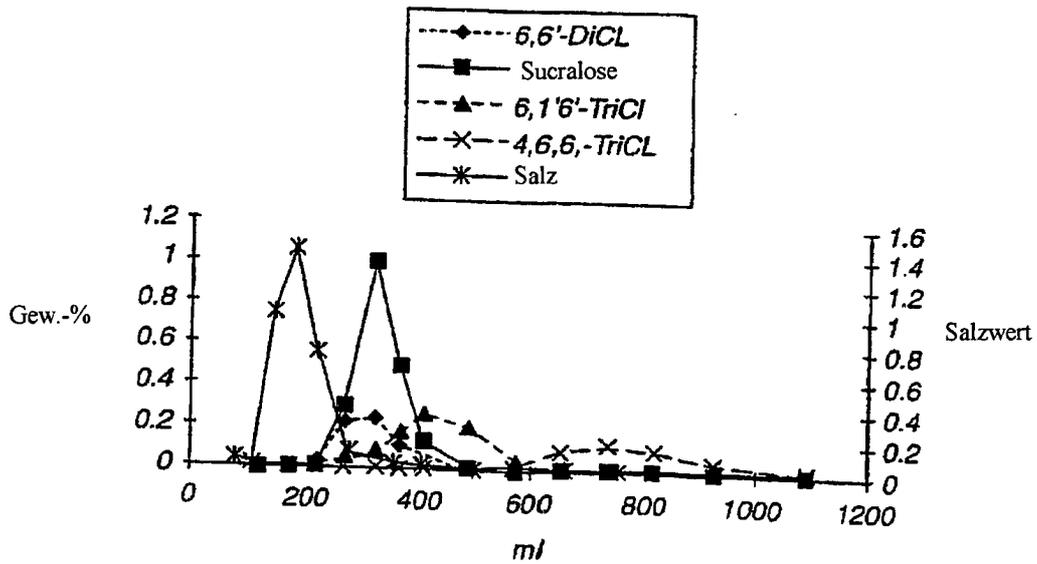


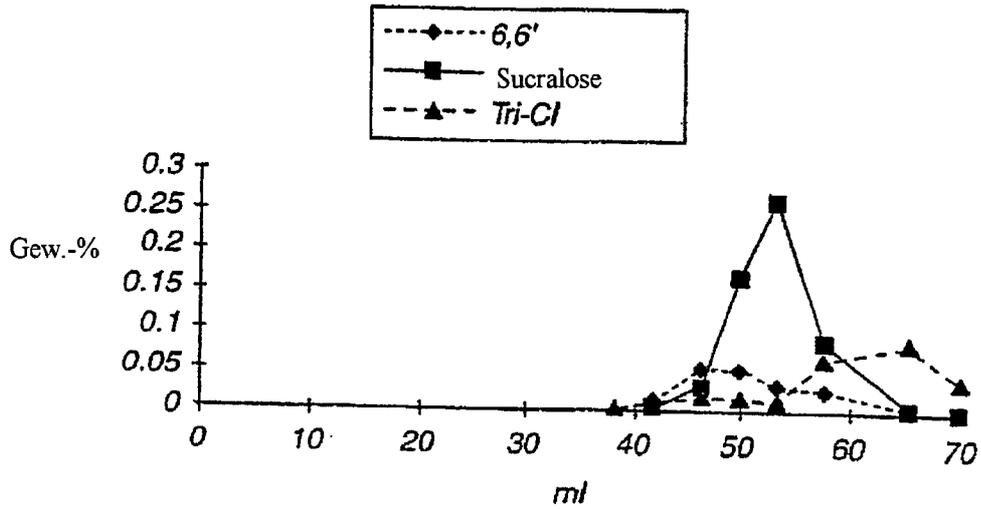
FIG. 2

Chromatogramm mit Natriumsulfonsäureharz, 4% DVB, als Adsorptionsmittel und Wasser als Desorptionsmittel



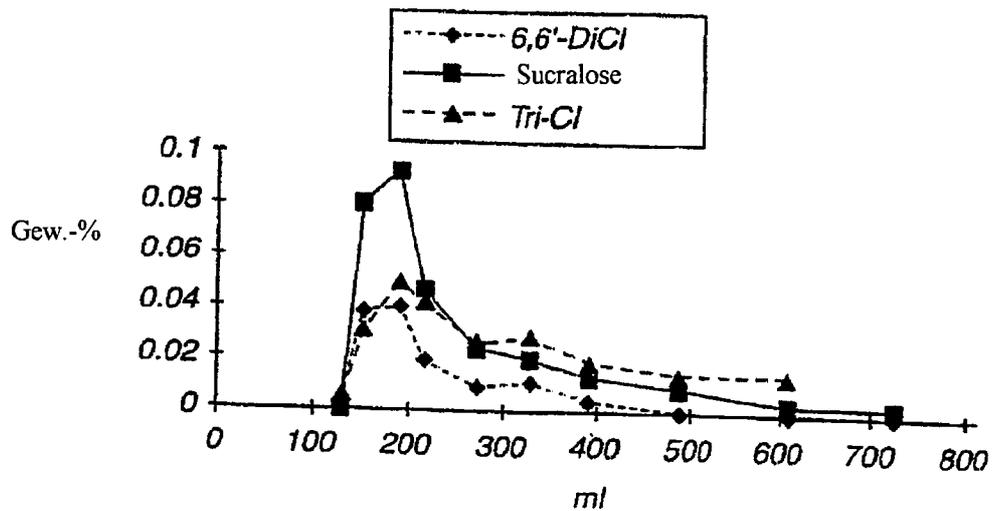
**FIG. 3**

Chromatogramm mit Natriumsulfonsäureharz, 2% DVB,  
als Adsorptionsmittel und Wasser als Desorptionsmittel



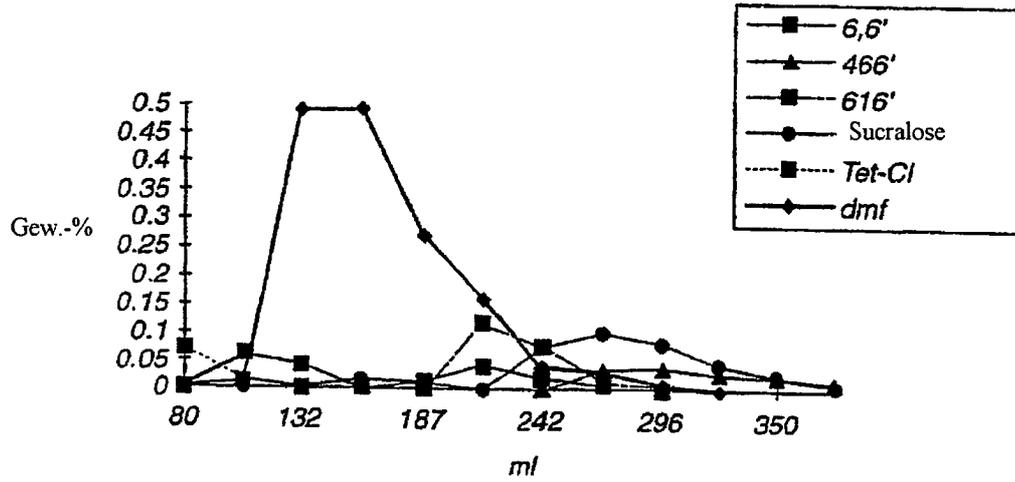
**FIG. 4**

Chromatogramm mit Natriumsulfonsäureharz, 6% DVB,  
als Adsorptionsmittel und Wasser als Desorptionsmittel



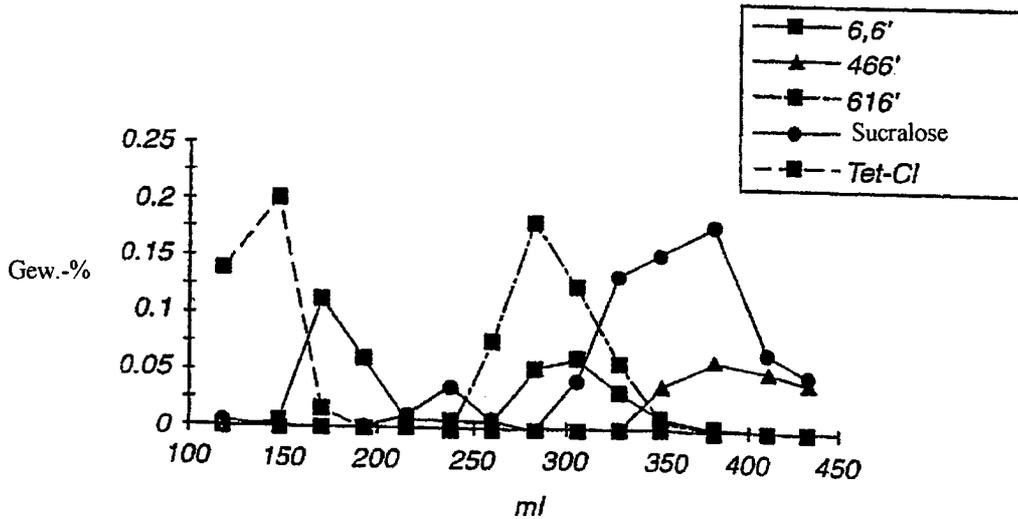
**FIG. 5**

Chromatogramm mit Silicagel als Adsorptionsmittel  
und Ethylacetat (2% Wasser) als Desorptionsmittel



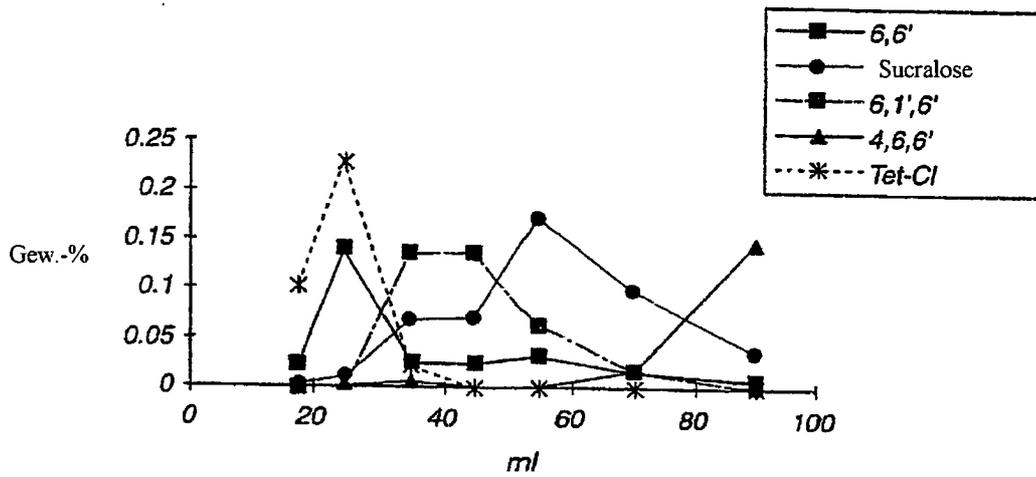
**FIG. 6**

Chromatogramm mit Silicagel als Adsorptionsmittel  
und Ethylacetat (2% Wasser) als Desorptionsmittel



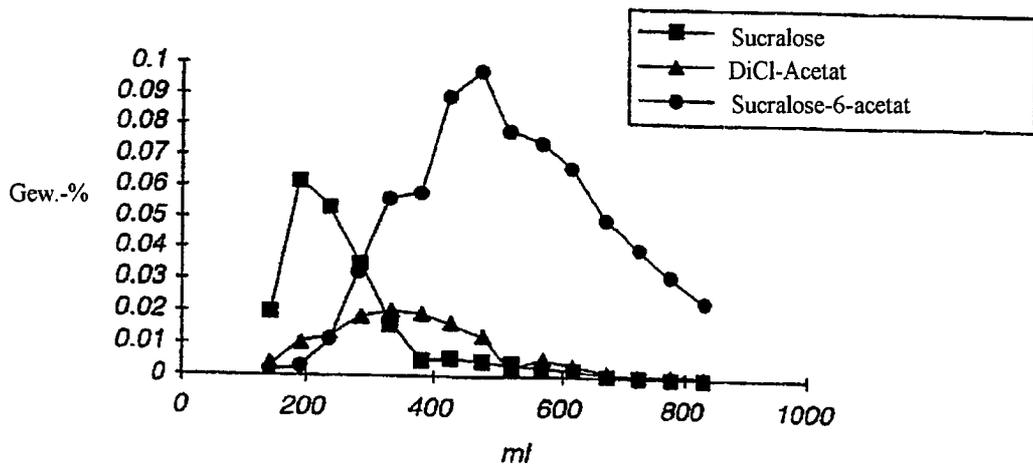
**FIG. 7**

Chromatogramm mit Silicagel als Adsorptionsmittel und Ethylacetat (5% Methanol) als Desorptionsmittel



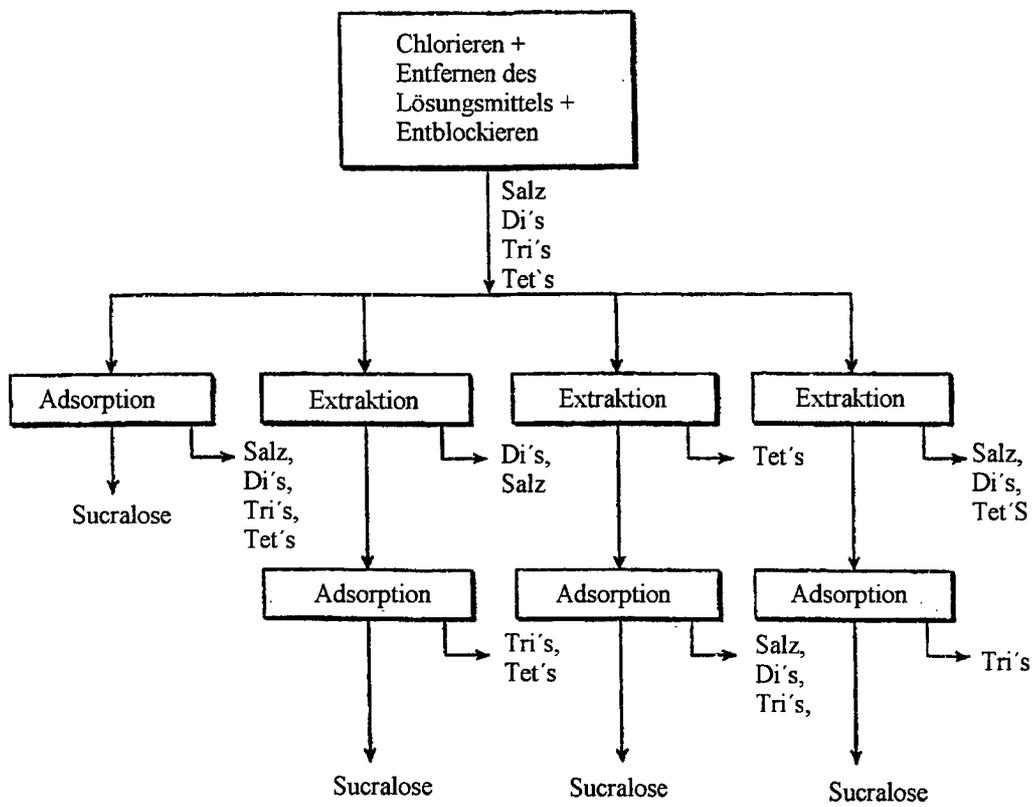
**FIG. 8**

Chromatogramm mit Sulfonsäureharz, 4% DVB, als Adsorptionsmittel und Wasser als Desorptionsmittel



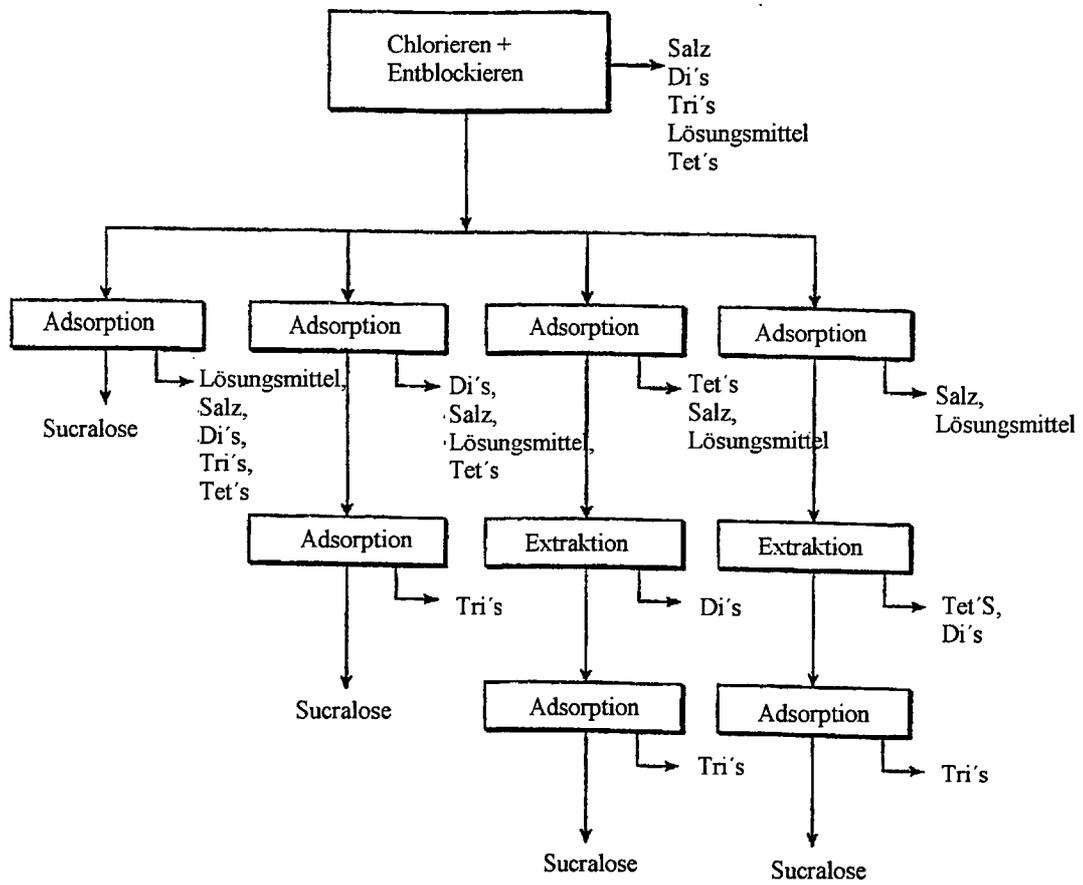
**FIG. 9A**

Optionen der Adsorptionstechnologie nach der  
Entblockierung mit Entfernung des Lösungsmittels



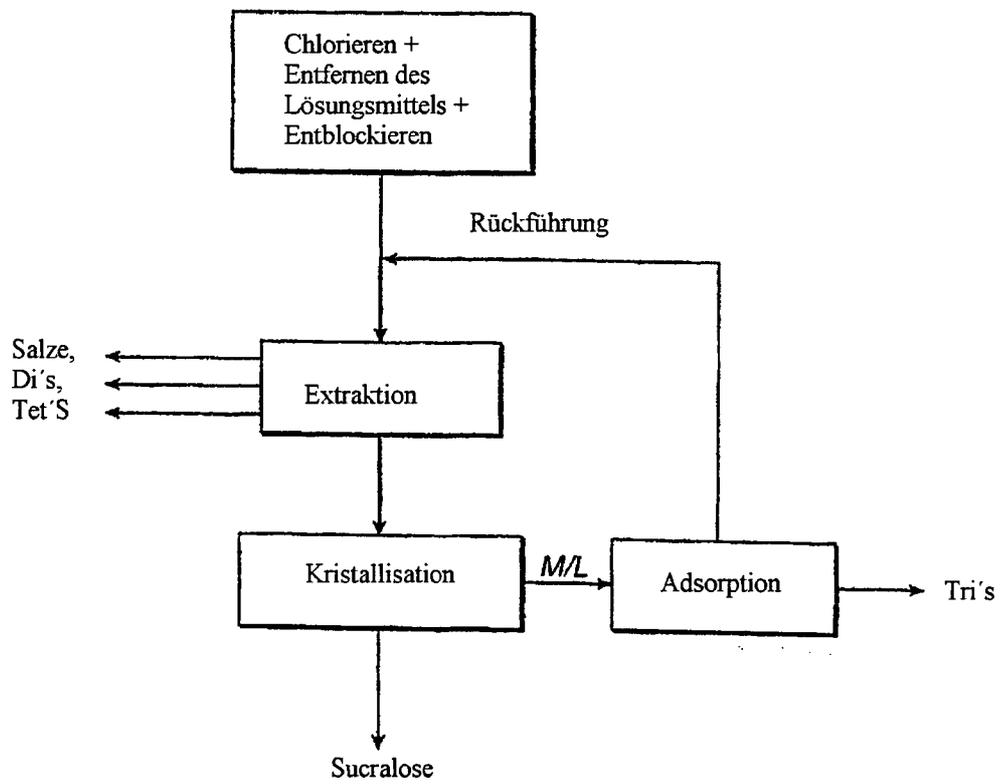
**FIG. 9B**

Optionen der Adsorptionstechnologie nach der  
Entblockierung ohne Entfernung des Lösungsmittels



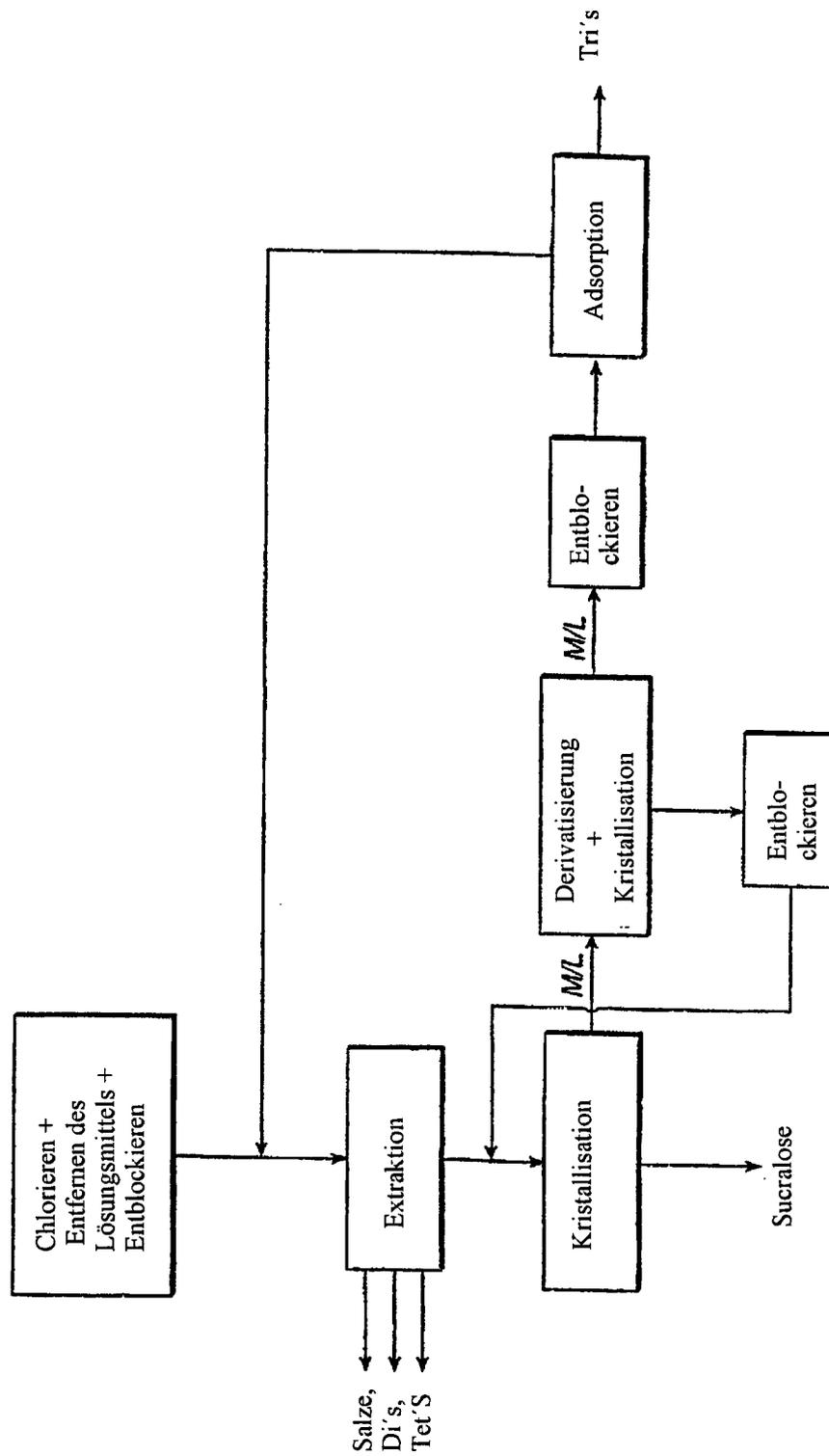
**FIG. 9C**

Adsorption als ein die Ausbeute  
erhöhender Zusatz zur Kristallisation



**FIG. 9D**

Adsorption und Derivatisierung als die Ausbeute erhöhender Zusatz zur Kristallisation



**FIG. 9E**

Adsorption als ein die Ausbeute erhöhender Zusatz zu Derivatisierung und Kristallisation

