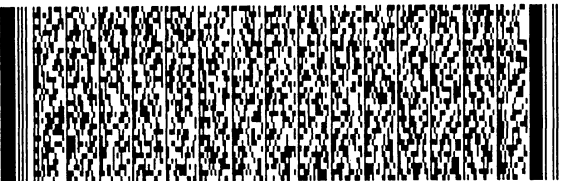


公告本

申請日期：90 5 25	案號：90112665
類別：C07D493/04	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書		558555
一、 發明名稱	中文	製造去水糖醇之連續方法及用於其之反應器
	英文	CONTINUOUS PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF ANHYDRO SUGAR ALCOHOLS AND REACTOR USEFUL THEREFOR
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 卡利許 古瑪 巴堤亞
	姓名 (英文)	1. KAMLESH KUMAR BHATIA
	國籍	1. 美國
	住、居所	1. 美國德來懷州紐沃克市雪卓克路18號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 美商杜邦股份有限公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
	國籍	1. 美國
	住、居所 (事務所)	1. 美國德來懷州威明頓市馬卡第街1007號
	代表人 姓名 (中文)	1. 馬瑞安. 迪. 麥克奈海
	代表人 姓名 (英文)	1. MIRIAM D. MECONNAHEY
		

本案已向

國(地區)申請專利

美國 US

申請日期

2000/05/26 60/207,313

案號

主張優先權

有

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



五、發明說明 (1)

發明範圍

本發明係關於藉糖醇之脫水反應及用以進行該方法的整體脫水反應器，製造脫水-和二脫水-己糖醇、戊糖醇和丁糖醇之方法。

發明之技術背景

已經知道脫水糖醇(特別是甘露糖醇、伊地醇(iditol)和山梨糖醇之衍生物)於治療和食品方面之用途。這些中的至少一者(異山梨糖醇酐，1,4:3,6-二脫水山梨糖醇)是用以製造聚合物和共聚物(特定言之，聚酯聚合物和共聚物)的單體。異山梨糖醇酐是山梨糖醇的衍生物，其可衍生自多種天然來源。山梨糖醇是一種用以製造聚合物之可復原的天然來源。

已經知道可以藉由各種脫水觸媒(基本上是強酸)的作用，藉相關糖醇(或一脫水糖醇)之脫水反應而製得脫水糖醇。這些觸媒的例子包括磺化的聚苯乙烯(H^+ 形式)(德國專利案第DE 3 041 673 C2號；加拿大專利案CA 1 178 288 A1)；和多種無機酸，如： HCl (美國專利案第4,169,152號；德國專利案第DE 3 233 086 A1號)， H_3PO_4 (東德專利案第DD 1 32 266號；Can. J. Chem., 52 (19) 3362-72 (1974))， HF (國際專利案WO 89/00162 A；Carbohydr. Res. 205 (1990) 191-202)及 H_2SO_4 (德國專利案DE 3 521 809 A1和DE 3 229 412 A1)。

這些方法通常在有溶劑存在時進行。已知之可資利用的溶劑是水(CA 1 178 288 A1；歐洲專利案

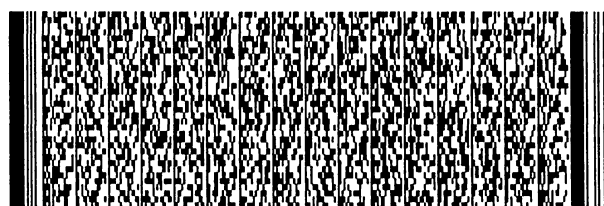
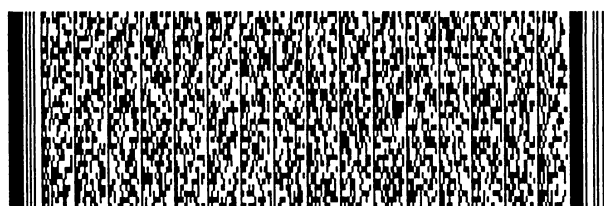


五、發明說明 (2)

EP 0 052 295 B1) 和有機溶劑(如：甲苯或二甲苯，Przem. Chem. 48 (11) 665-8 (1969))。

用以藉酸脫水作用製造二脫水糖醇的批次法曾述於許多專利案和文獻中，如：美國專利案第3,454,603、4,564,692和4,506,086號；加拿大專利案第1178288號；及J. Am. Chem. Soc., 68(5) pp. 939-941 (1946)；J. Chem. Soc., pp. 433-436 (1947)；Przem. Chem. 48(11) pp. 665-668 (1969)；及Pr. Nauk. Inst. Technol. Org. Tworzyw Sztucznych Politech. Wroclaw. No. 3., p. 3-14 (1971)。

特別地，文獻中提出之用以形成二脫水糖醇異山梨糖醇酐的批次法是二步驟程序，包含山梨糖醇的分子間脫水反應得到山梨糖醇酐(1,4-二脫水山梨糖醇)及山梨糖醇酐進一步在酸催化的脫水反應—環化反應中反應成異山梨糖醇酐(1,4:3,6-二脫水異山梨糖醇)。此方法中，山梨糖醇水溶液引至批次反應器中。溫度於真空(35毫米汞柱)下提高至130℃至135℃以移除水。山梨糖醇熔融物中無水時，添加觸媒(通常是硫酸)並維持溫度和真空度。反應的可操作溫度範圍非常窄。較高溫度導致終產物分解和焦化，較低溫度因為難以移除反應的水而抑制反應速率。此反應製得異山梨糖醇酐和分子量較高的副產物。推測此副產物是二或多個山梨糖醇分子部分脫水製得者，但尚未完全瞭解其確實本質。請參考Starch/Starke (1986), 38(c), 26-30和Roland Beck. Pharm. Mfg Inc. (1996), 97-100。也



五、發明說明 (3)

已經知道在一些反應條件下製得其他一脫水副產物(2,5-脫水-L-伊地醇和2,5-脫水-D-甘露糖醇)(Acta. Chem. Scand. B 35, 441-449 (1981))。

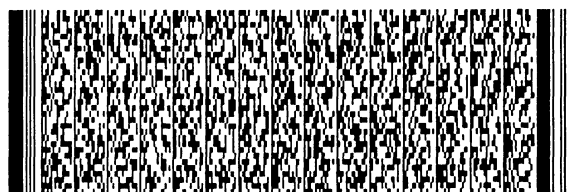
國際專利申請案W0 00/14081描述用以製備脫水糖醇(特別是異山梨糖醇酐)的連續法,其步驟包含將至少一種糖醇或一脫水糖醇引至反應槽中;在有酸觸媒和有機溶劑存在時,將糖醇或一脫水糖醇加以脫水,形成至少部分溶解於有機溶劑中的反應產物;移除反應槽中的水;移除反應槽中之有產物溶解於其中的有機溶劑;自移除的有機溶劑中分離反應產物;將有機溶劑回收至反應槽中。

本發明的目的是要提出用以製造脫水糖醇(特別是異山梨糖醇酐)的改良連續法,其利用糖醇的酸催化脫水反應,此反應於有惰性氣體滌氣的情況下,在壓力由大氣壓至略高於大氣壓時進行,此有助於大規模經濟產製且脫水法中未使用有機溶劑。這樣的方法改善產物安全性並降低製程廢料量。

發明概述

提出用以製備二脫水糖醇的方法,其步驟包含:

- a) 在多階段反應器的第一階段中引入包含至少一種糖醇或一脫水糖醇進料,及選用的水;
- b) 使該製程流於提高溫度與對流的惰性氣流接觸,以移除大多數存在的任何水及得到經脫水的製程進料;
- c) 在有對流惰性氣流存在時,於提高溫度使該經脫水的製程進料與脫水觸媒充分接觸,以移除反應形成的水;



五、發明說明 (4)

及

d) 自反應器底部移出反應產物。

附圖簡述

圖1是本發明方法之較佳實施例之圖示。

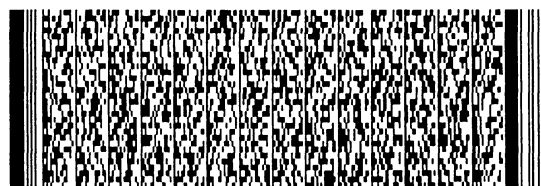
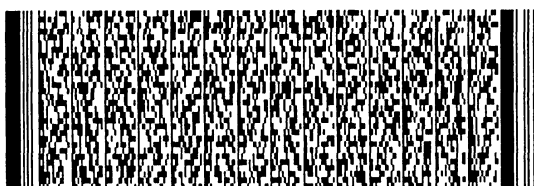
圖2是本發明方法之較佳實施例中所用之脫水反應器之圖示。

發明詳述

描述用以產製脫水和二脫水糖醇的方法，最佳情況中，描述用以產製異山梨糖醇酐1,4:3,6-二脫水山梨糖醇的方法。

此方法針對用以產製脫水和二脫水糖醇，其步驟通常包含：在有惰性氣流對流存在時，在直立式反應槽中以向下流動的方式引入至少一種糖醇或一脫水糖醇進料(通常是水溶液形式)；藉蒸發移除該水溶液中之大部分的水；在有觸媒存在時，將糖醇或一脫水糖醇加以脫水，形成包含脫水糖醇和水的反應產物；在有對流惰性氣流存在時，藉蒸發而自該反應產物移除反應形成的水；自反應器移出反應產物用於後續使用或純化。

視情況地，此方法另可包括一或多個額外純化步驟，如：蒸發、蒸餾、萃取和離子交換或它們的組合。此外，較佳情況中，此方法連續進行，使得引入起始糖醇、自起始糖醇移除水、糖醇脫水和移除反應水及自反應器移出產物的步驟連續發生，且反應物引入速率、產物移出速率得以調整以維持反應器中有穩定量的反應物。

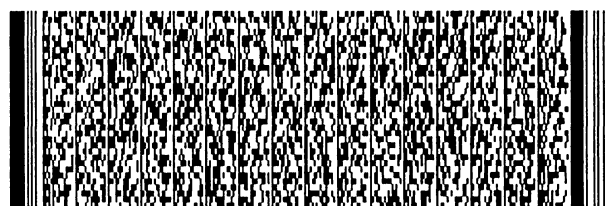
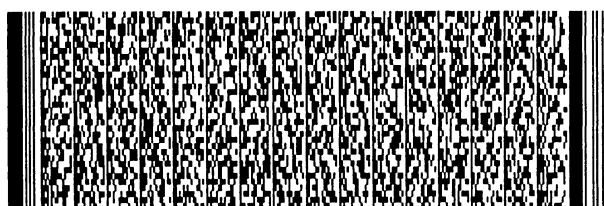


五、發明說明 (5)

基本上，糖醇(特別是丁糖醇、戊糖醇和己糖醇)適合作為此方法的起始物。此起始物可以是糖醇、一脫水糖醇或它們的混合物。特別地，較佳起始物包括丁四醇、蘇糖醇、木糖醇、阿拉伯糖醇、褐糖醇、葡糖醇(亦稱為D-山梨糖醇或山梨糖醇)、甘露糖醇、半乳糖醇、伊地醇。因為山梨糖醇容易取得且可以藉由以氫將葡萄糖加以還原(此為嫻於此技術者習知者)的大型工業規模得到，且所得產物(異山梨糖醇酐)在製造聚酯聚合物和共聚物方面特別有價值，所以，以使用山梨糖醇為最佳。較佳的山梨糖醇形式是其於水中之水溶液，其可為市售品，70%來自Archer Daniels Midland, (Minneapolis, MN)或Cerestar，或Roquette Freres (Lestrem, 法國)，或得自化學品供應商的實驗品項，如：Aldrich (Milwaukee, WI)。

有助於脫水反應的觸媒基本上是強酸觸媒。數種類型的酸觸媒可資利用，其中各者具特定優點和缺點。可資利用之一種類型的酸觸媒包括可溶酸。這樣的酸觸媒的例子包括硫酸、磷酸、對-甲苯磺酸、甲磺酸之類。硫酸是較佳的此類型觸媒。

或者，可以使用酸陰離子交換樹脂，如：磺化的聚苯乙烯，如，AG50W-X12 (BioRad)或全氟化的離子交換聚合物，如：Naflon® (E. I. du Pont de Nemours and Company (Wilmington, DE))。也可以使用無機離子交換材料，如：酸性沸石。特別地，H- β -沸石(得自Degussa, Frankfurt, Germany)可用於此處所提出的方法中。



五、發明說明 (6)

用於本發明之方法，希望使用可溶觸媒，以使用硫酸為最佳。此最佳模式中，所用硫酸使其包含0.25至2.5重量%（以0.5至1.5重量%為佳）反應物。硫酸以1至97%硫酸水溶液形式供應至反應器。最適合的酸強度是引入時不會有不利的副產物形成及反應系統移除的總水量減少之情況下，儘可能達到的高濃度。

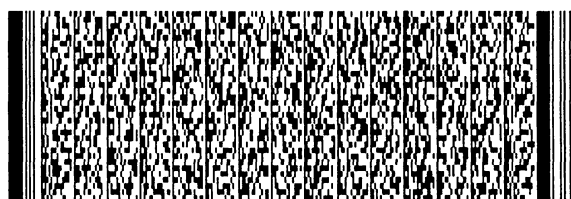
此脫水反應於介於100和180℃之間的提高溫度進行，實施溫度以介於115和160℃之間為佳，介於115和145℃之間最佳。

使反應物與對流的惰性或非反應性氣流（以氮或二氧化碳為佳，最佳是氮）分接觸，以於進行脫水反應。較佳情況中，氮於冷卻之後，循環回到反應器系統，以減少陷入的揮發物（主要是水）。氮量通常介於0.5至1.5磅/磅糖醇（以無水物計）。所謂“充分接觸”是指非反應性氣體（如：氮）以小氣泡的連續流形式注入系統中，使其與反應物有效接觸。

於此脫水反應以於約常壓進行為佳，但亦可使用提高或降低壓力，並調整反應的其他參數（如：時間和溫度）。一個較佳實施例中，市售尺寸設備中，橫跨階段反應的壓力梯度範圍由約大氣壓至約1.2大氣壓。

添加脫水反應觸媒（酸）的方式是於初時添加所須量的觸媒，及視所須地添加額外觸媒。但也可以在脫水反應期間內以連續方式添加，此為較佳方式。

脫水反應的提高溫度促使起始物迅速脫水。但是，長時



五、發明說明 (7)

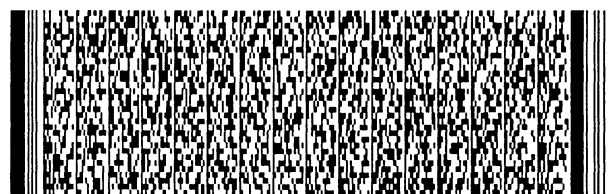
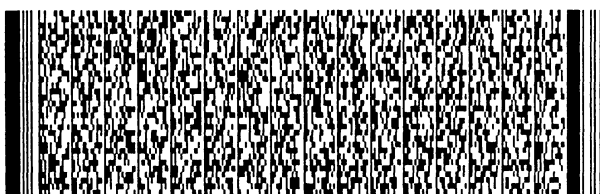
間或較長時間高溫操作會形成副產物和/或使所欲產物進一步轉化成所不欲的次產物。因此，希望迅速地自高溫混合物移出所得反應產物以免其進一步反應/分解。較佳情況中，在脫水反應期間內，自反應槽連續排出反應產物。

起始物脫水反應完全之後，可將酸觸媒加以鈍化和/或自反應產物移除酸觸媒，以先自反應槽移出酸反應產物為佳。使用可溶性酸觸媒時，可藉此技術中已知的方法(如：添加金屬氧化物或金屬氫氧化物鹼以形成不溶鹽)加以鈍化。可藉過濾回收聚合型離子交換樹脂或固態無機材料。

反應粗產物之純化可藉蒸餾、再結晶、熔融再結晶或其組合而進行。蒸餾及自脂族醇(如：甲醇或乙醇)再結晶可併用以降低醇化步驟數目並儘可能地提高反應產物的純度。反應產物之純化可以是脫水反應或分離法中併用的額外步驟。這些情況中，所得脫水糖醇純度應至少99.0%，以至少99.5%較佳，至少99.8%最佳，以符合用於聚合物產物的純度要求為佳。

現以圖1描述本發明的較佳方法。

如1所示者，此脫水反應於有供起始物(如：糖醇水溶液(2)、酸觸媒(3)和氮(4))使用之供料管的反應槽(1)中進行。反應槽(1)藉加熱器(5)及(6)加熱。加熱器(5)供應反應器所須熱能並提供足以移除與自(2)的70%山梨糖醇一起進入反應器中之大多數的水所須的熱能。(5)處可以使用任何熱輸出裝置。排管體如圖示者。調整供至加熱器(5)



五、發明說明 (8)

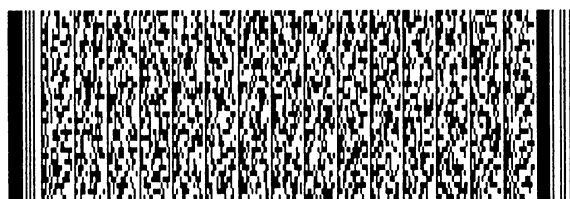
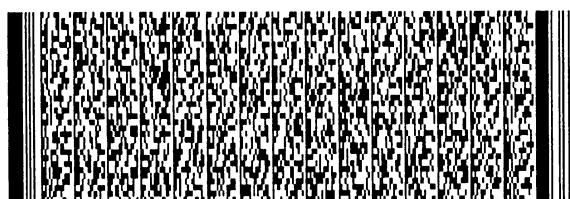
的熱能，以使反應(7)蒸發區的溫度維持約120-130℃。加熱器(6)供應熱至反應器的各脫水階段。圖1中所示者是五個脫水階段(8)、5個加熱器(6)。調整輸至加熱器(6)的熱能，以於反應器的多個脫水階段維持所欲熱梯度。

受熱氮流(約140℃)自(4)進入反應器。氮與下降反應物以對流方式接觸，成為基本上被水蒸汽所飽和者，並自(9)離開反應器塔頂。此離開的氮流溫度約是反應器蒸發階段的溫度(120-130℃)。離開的氮與冷凝管(10)(所示者是直接接觸噴霧冷凝管)連接，自氮流移除帶入的水和任何有機物並引至廢料層(11)。經冷卻的氮流(12)與加熱器(13)連接，氮於此處加熱至程序溫度，之後再於(4)再度引入。自出口(14)離開反應器的產物流中包含70-80%異山梨糖醇酐，餘者是異山梨糖醇酐低聚物、分解產物和一脫水山梨糖醇衍生物。

圖1中，所示者為五個脫水階段。本發明之方法可於一個蒸發階段和一或多個脫水階段進行。脫水階段的數目以至少二為佳，三至六最佳。應瞭解本發明之方法亦可於連接的一個以上的槽進行，使得各槽有如圖1中所示反應器各階段的功用。

圖1所示反應器具設計尺寸，流率經調整以使得山梨糖醇轉化成異山梨糖醇酐反應物的時間為1至3小時，以1.5至2.5小時為佳，此處，假設反應器頂部溫度是120-130℃，離開的流體溫度約140-145℃。

圖2所示者是反應槽(1)的放大圖。部件2、3、4、5、7



五、發明說明 (9)

、9 和 14 如圖 1 所定義者。分別標示出五個脫水區加熱器 (6-1 至 6-5) 和五個脫水階段 (8-1 至 8-5)。一個較佳實施例中，管柱下方的溫度梯度和管柱下方的壓力梯度預定為下表中所示者：

位置	溫度 (°C)	壓力 (毫米汞柱)
頂 (9)	120-130	780
蒸發區 (7)	120-130	830
8-1	115	-
8-2	120	-
8-3	130	860
8-4	135	-
8-5	140	-
8-5 下方 [(14)]	145	920

實例

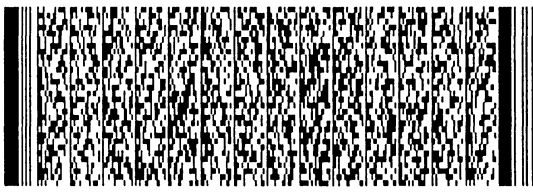
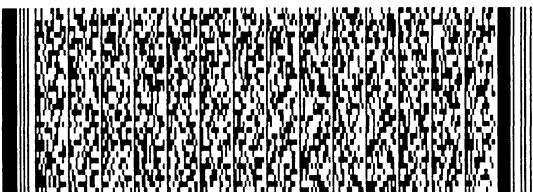
實例 1

異山梨糖醇酐之製備 — 圖 1 和 2 的

反應系統之穩定條件操作

(反應器約 14 英尺高，較下端部分的直徑是 5.5 英尺)

6400 磅/小時之經稱重的 70% 山梨糖醇 (餘者是水) 經入口 (2) 引入。10 重量% 硫酸水溶液於 (3) 以足量引入以使反應物濃度維持 1 重量%。氮 (145 °C) 於 (4) 以 190 磅-莫耳/小時量引入。加熱器 5 和加熱器 6-1 至 6-5 輸入的熱調整至維持前面附表中所示的熱和壓力梯度。產物流以 3000 磅/小時速率自出口 (14) 離開，其中包含 70-80% 異山梨糖醇酐，餘

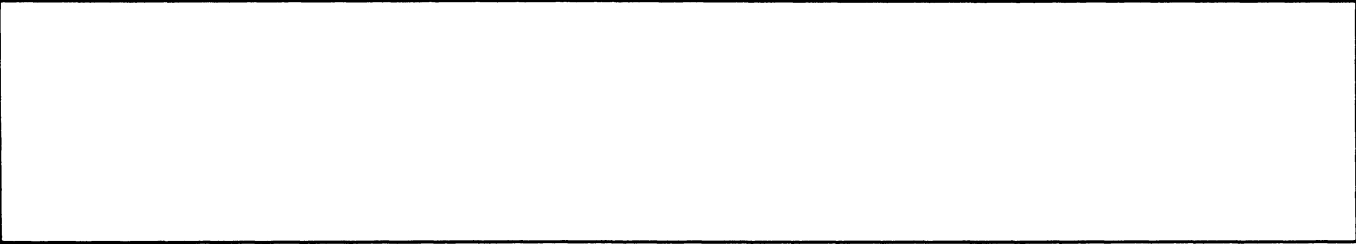


五、發明說明 (10)

者包含異山梨糖醇酐低聚物、分解產物和一脫水山梨糖醇衍生物。



圖式簡單說明

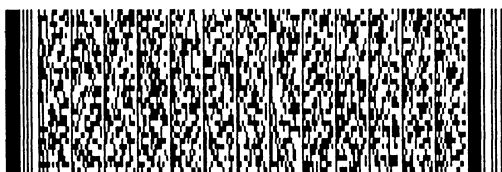


四、中文發明摘要 (發明之名稱：製造去水糖醇之連續方法及用於其之反應器)

本發明係關於在脫水觸媒存在的情況下，藉糖醇之脫水反應製造脫水-和二脫水-己糖醇、戊糖醇和丁糖醇之方法。

英文發明摘要 (發明之名稱：CONTINUOUS PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF ANHYDRO SUGAR ALCOHOLS AND REACTOR USEFUL THEREFOR)

This invention concerns a process for the manufacture of anhydro- and dianhydro- hexitols, pentitols, and tetritols by the dehydration of sugar alcohols (alditols) in the presence of a dehydration catalyst.



六、申請專利範圍

1. 一種用以製備二脫水糖醇的方法，其步驟包含：

a) 在多階段反應器的第一階段中引入包含至少一種糖醇或一脫水糖醇進料，及選用的水；

b) 使該製程流於提高溫度與對流的惰性氣流接觸，以移除大多數存在的任何水及得到經脫水的製程進料；

c) 在有對流惰性氣流存在時，於提高溫度使該經脫水的製程進料與脫水觸媒充分接觸，以移除反應形成的水；及

d) 自反應器底部移出反應產物。

2. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中至少一種糖醇是山梨糖醇，產物是異山梨糖醇酐。

3. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中脫水觸媒是硫酸。

4. 根據申請專利範圍第3項之方法，其中硫酸濃度是以反應物計之0.25至2.5重量%。

5. 根據申請專利範圍第4項之方法，其中硫酸濃度是以反應物計之0.5至1.5重量%。

6. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中實施溫度是100-180℃。

7. 根據申請專利範圍第6項之方法，其中實施溫度是115-160℃。

8. 根據申請專利範圍第7項之方法，其中實施溫度是115-145℃。

9. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中留滯在反應器



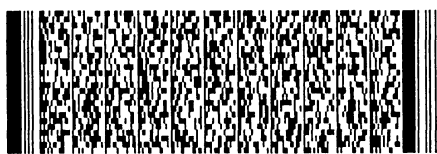
六、申請專利範圍

中的時間是1-3小時。

10. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中惰性氣體是氮或二氧化碳。

11. 根據申請專利範圍第10項之方法，其中惰性氣體是氮。

12. 根據申請專利範圍第11項之方法，其中氮量是0.5至1.5磅/(100%)磅糖醇或一脫水糖醇。



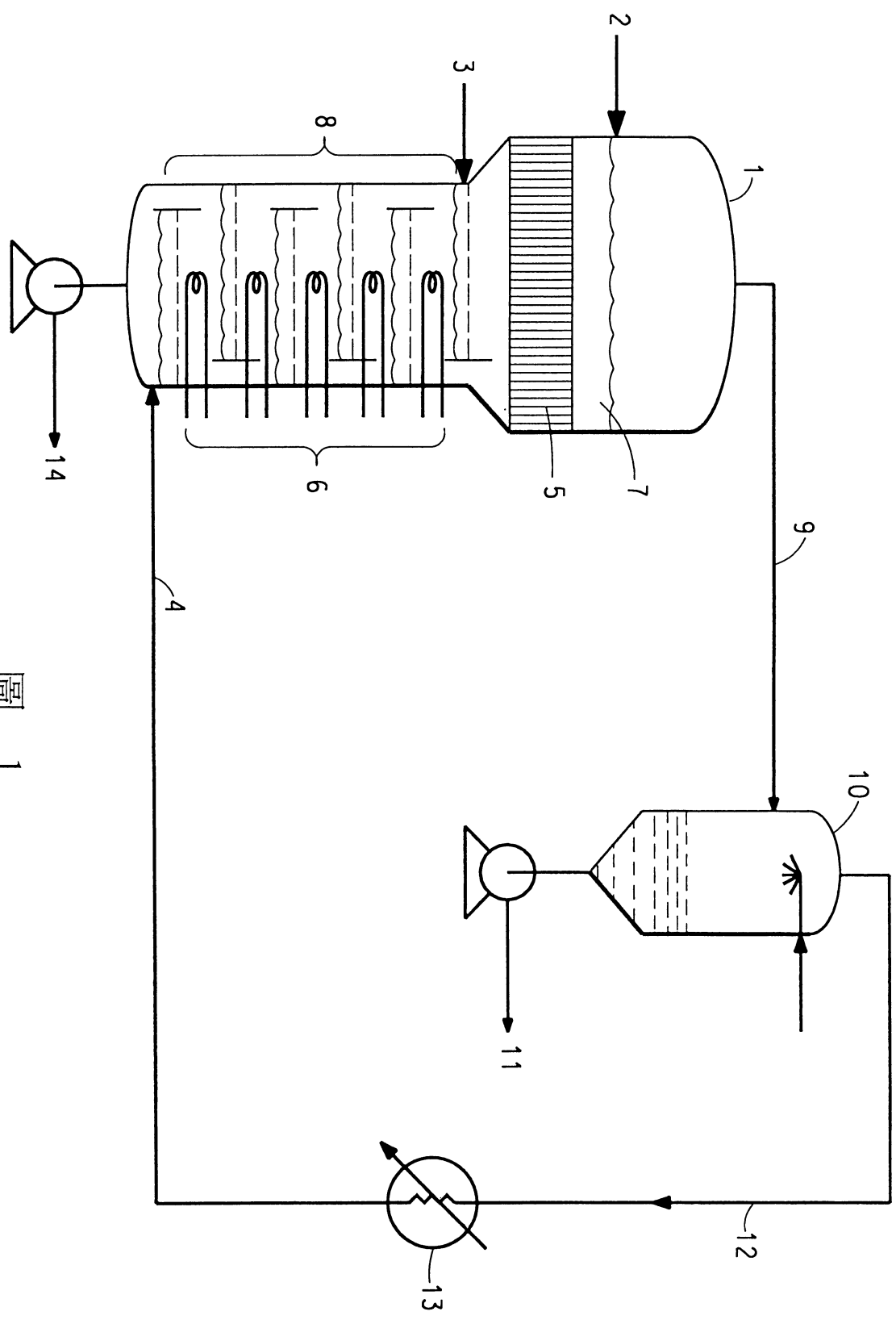


圖 1

圖式

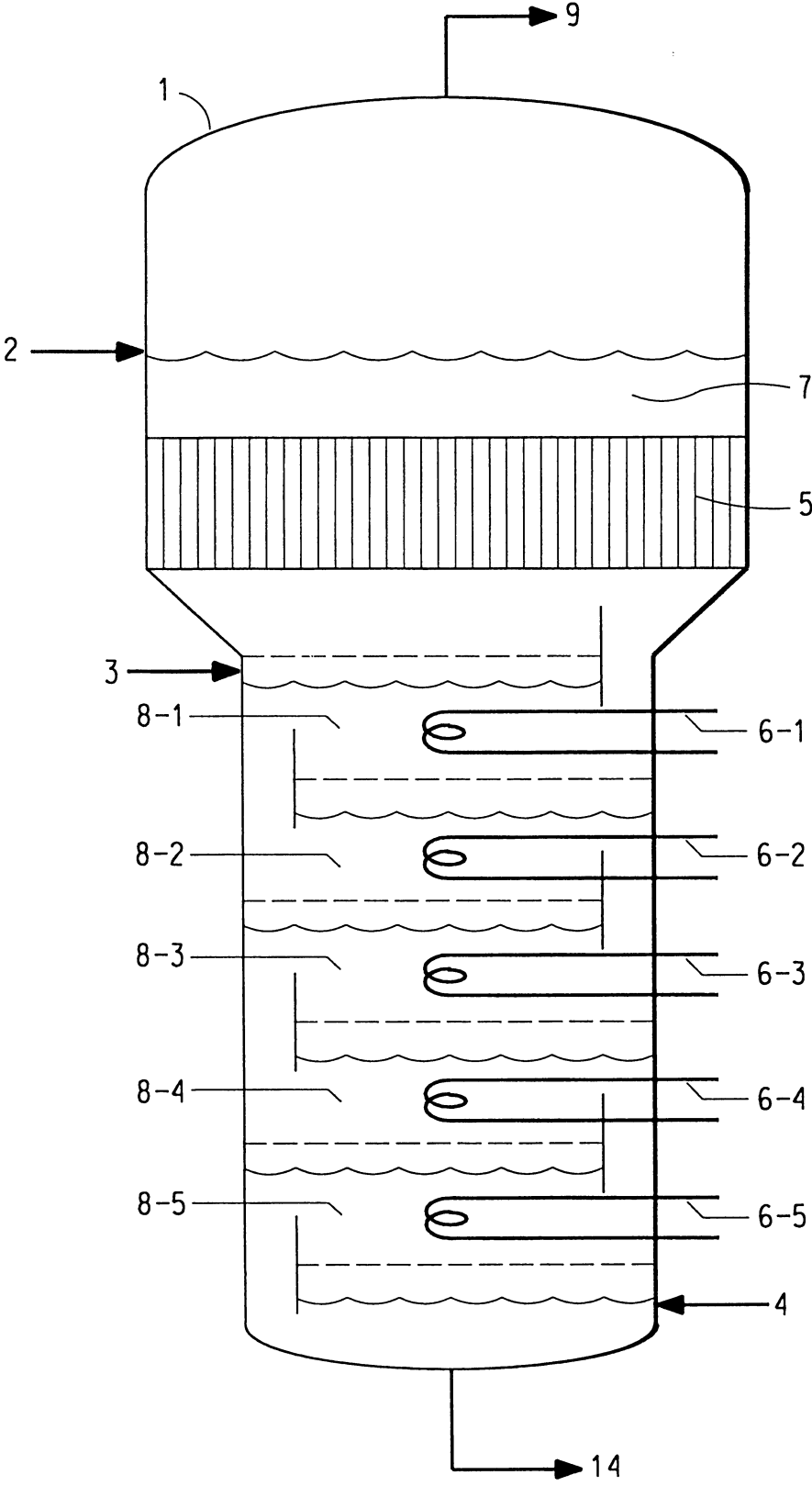


圖 2