

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

62998

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 o, 6

Zgłoszono: 29.III.1967 (P 119 740)

Pierwszeństwo: 30.III.1966 Austria

MKP C 07 c, 45/24

Opublikowano: 25.VI.1971

UKD

Współtwórcy wynalazku: Ernst Nitsch, Norbert Quietensky

Właściciel patentu: Laevosan-Gesellschaft Chem. pharm. Industrie Franck und
Dr. Frendl, Linz (Austria)Sposób rozdzielania mieszanin cukrów, zwłaszcza ketoz
od aldoz

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób rozdzielania mieszanin cukrów, zwłaszcza ketoz od aldoz (cukier inwertowany).

Znane są różne sposoby rozdzielania technicznych mieszanin cukrów. Sposoby te można podzielić zasadniczo na dwie grupy, przy czym według jednych metod; mieszaninę cukrów przeprowadza się w różne pochodne cukrów, które następnie rozdziela się na przykład na drodze frakcjonowanej krystalizacji, a według innych — poszczególne cukry oddziela się bezpośrednio na drodze adsorpcji, na stałych substancjach wykorzystując przy tym różne szybkości adsorbowania lub różną siłę adsorpcji, albo też inne odmienne cechy fizyczne.

Mimo, iż proces rozdzielania cukrów według pierwszej grupy metod wydaje się nieco skomplikowany, to jednak faktyczne rozdzielenie osiągnięte tymi metodami jest ilościowo lepsze, gdyż wykorzystywane przy rozdzielaniu mieszanin cukrów różnice stałych fizycznych dla pochodnych tych cukrów są znacznie większe niż różnice stałych fizycznych samych cukrów. Z tego względu chociaż zastosowanie pochodnych cukrów upraszcza znacznie proces rozdzielania, to jednak przekształcenie cukrów w pochodne oznacza dodatkową operację związaną z dodatkowymi nakładami aparaturowymi i dodatkowym czasem pracy.

Proste są sposoby, według których rozdzielanie poszczególnych mieszanin cukrów polega na tym, że cukry ewentualnie w postaci ich soli, rozdziela się przez frakcjonowaną adsorpcję na żywicach jonitowych, przy

2

czym nie zachodzi żadna reakcja chemiczna między żywicami jonitowymi a cukrami.

Aczkolwiek ostatnio wymienione sposoby są korzystne, to jednak w celu dokładnego przeprowadzenia rozdzielania cukrów wymagają stosowania wysokich kolumn jonitowych jak też dużych ilości wymieniacza jonitowego, co stanowi ich wadę.

Celem wynalazku było opracowanie sposobu rozdzielania mieszanin cukrów, metodą prostą i umożliwiającą stosowanie stosunkowo niskich kolumn i o małej pojemności, a więc nie wymagających zastosowania dużych ilości wymieniacza.

Stwierdzono, że mieszaniny cukrów można rozdzielić sposobem prostym jeżeli do rozdzielania wykorzysta się różną szybkość tworzenia przez poszczególne cukry ich pochodnych zwłaszcza hydrazonów lub ich trwałość hydrolityczną.

Przedmiotem wynalazku jest więc sposób rozdzielania mieszanin cukrów, zwłaszcza ketoz od aldoz (cukier inwertowany), polegający na tym, że wodne lub wodno-alkoholowe roztwory cukrów wprowadza się w zetknięcie z nośnikiem w postaci żywicznego kationitu nasyconego hydrazyną, która oprócz grupy związanej homo- lub heteropolarnie z nośnikiem, zawiera jeszcze co najmniej jedną wolną grupę, która wchodzi w reakcję chemiczną z cząsteczką cukru, tworząc hydrazon cukru, po czym z powstałych w ten sposób związków związanych z nośnikiem eluuje się kolejno cukry odszczepione w wyniku frakcyjnej hydrolizy.

Fracje te po zagęszczeniu lub po oddestylowaniu wo-

dy, korzystnie przekrystalizowuje się z odpowiednich rozpuszczalników, a ługi pokrystalizacyjne ewentualnie zawraca się do procesu, dzięki czemu uzyskuje się praktycznie ilościową wydajność.

Podczas tego procesu powstają pochodne cukrów o różnych trwałościach, w których wolna grupa substancji reaktywnej reaguje z grupą aldehydową lub ketonową albo z glikozydową grupą hydnoksylową cukru, przy czym związki te są analogiczne do znanych hydrazonów cukrów. Różnią się od nich jedynie tym, że są związane z nierozpuszczalnym nośnikiem. Podobnie jak hydrazony cukru, związki te, zależnie od ich hydrolitycznej trwałości, znajdują się w równowadze ze swymi produktami hydrolizy, a mianowicie z cukrem i hydrazyną.

Przy stosowaniu kolumn wypełnionych nośnikiem nasyconym substancją aktywną, wykorzystując trwałość otrzymanych produktów reakcji, można w zadawalający sposób rozdzielić różne cukry, a nawet te, których trwałość różni się nieznacznie i odzyskać je w postaci czystej lub wzbogaconej, w oddzielnych frakcjach eluatu. Przy tym otrzymuje się cukry w roztworach praktycznie wolnych od towarzyszących cukrom substancji, ponieważ substancje reaktywne i związki pośrednie cukrów z tymi substancjami występują w postaci nierozpuszczalnej. Frakcje eluatu zawierają cukier na ogół w roztworze stosunkowo stężonym, z którego po zagęszczeniu, bez dodatkowych zabiegów oczyszczania, wykryształizowuje on w zwykły sposób.

Stwierdzono również, że rozdzielenie cukrów w kolumnie można znacznie poprawić i zmniejszyć objętość eluatu, jeżeli żywicę kationową nasyci się jonami hydrazyny w takiej ilości, ażeby kationit wykazywał jeszcze mniej więcej równomolową ilość jonów H^+ . Jako nośniki wchodzi w rachubę wymieniacze jonowe i substancje adsorbujące, takie, które są dostatecznie trwale związane z substancją reaktywną i takie, których dostateczna porowatość umożliwia dyfuzję roztworów cukrów do ich wnętrza. Najlepiej stosuje się silnie kwaśne wymieniacze kationowe, nasycone hydrazyną.

Zależnie od rodzaju cukru rozdział chromatograficzny odbywa się w zwykłej, obniżonej lub podwyższonej temperaturze, albo przy stopniowo wzrastającej temperaturze. Temperatura w sposobie według wynalazku ma ważne znaczenie, ponieważ od niej zależy szybkość reakcji i stan równowagi hydrolitycznej. Korzystnie rozdzielanie cukru inwertowanego prowadzi się w temperaturze 40–80°C, zwłaszcza w temperaturze 65°C.

Przytoczone przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Wydzielanie glikozy i fruktozy z cukru inwertowanego na wymieniaku kationowym nasyconym hydrazyną. W szklanej rurze o szerokości w świetle 33 mm i długości 2 m umieszcza się 1,6 l kationitu DUOLITE C 27 (porowata żywica polistyronowa z aktywną grupą SO_3H), a następnie za pomocą kwasu solnego przeprowadza w postać $-H^+$, po czym traktuje dwumolowym roztworem hydrazyny aż do uzyskania alkalicznego odcieku i następnie przemywa wodą do zobojętnienia. Za pomocą płaszcza grzejącego, przez który przepompowuje się wodę obiegową z termostatu, utrzymuje się temperaturę kolumny na poziomie 65°C.

W podobny sposób ogrzewa się wlot kolumny. Za pomocą pompy dozującej wprowadza się u szczytu kolum-

ny 4600 ml roztworu zawierającego 50 g cukru inwertowanego na 100 ml roztworu, co odpowiada 115 g glikozy i 115 g fruktozy, z szybkością 15,5 ml/minutę. Następnie eluuje się wodą destylowaną z taką samą szybkością. Najpierw pojawia się przedgon wolny od cukru w ilości 720 ml, który odrzuca się. Następnie frakcje do 160 ml każda ($= 1/10$ objętości kolumny) zbiera się oddzielnie i określa w nich zawartość cukru przez oznaczenie skręcalności i refrakcji.

Tablica 1

Frakcja nr	Całkowita zawartość cukru %	Fruktoza %	Glikoza %
1	7,9	7,0	0,9
2	24,1	23,5	0,6
3	29,0	25,0	4,0
4	17,7	12,25	5,5
5	11,2	3,2	8,0
6	0,3	0,7	8,5
7	8,1	0,1	8,0
8	7,0	0,05	7,0
9	5,9	—	5,9
10	5,8	—	5,8
11	3,9	—	3,9
12	3,2	—	3,2
13	2,8	—	2,8
14	1,8	—	1,8
15	1,1	—	1,1

Frakcje 1–4, zawierające główną ilość fruktozy łączy się, zagęszcza i w zwykły sposób przekrystalizowuje z metanolu. Z ługów pokrystalizacyjnych pierwszej krystalizacji można otrzymać dodatkową ilość fruktozy. Obydwa produkty otrzymane z krystalizacji, po przemyciu metanolem są czysto białe i stanowią czystą fruktozę. ($[\alpha]_D^{28} = -92^\circ$, $c = 10$). Wydajność 65 g. Pozostały ług pokrystalizacyjny jest tylko lekko zabarwiony i można go zawrócić do procesu.

Podobnie z frakcji 5–15 otrzymuje się czystą glukozę ($[\alpha]_D^{20} = +52,5^\circ$, $c = 10$). Również ługi pokrystalizacyjne glukozy można zawrócić do procesu.

Przykład II. Wydzielanie glikozy i fruktozy z cukru inwertowanego na wymieniaku kationowym, który oprócz hydrazyny zawiera jeszcze jony H^+ .

W kolumnie z przykład I 1,6 l kationitu Doullite C 27 regeneruje się najpierw kwasem, po czym przemytą do zobojętnienia żywicę wyładowuje i miesza lekko w ciągu $\frac{1}{2}$ godziny z roztworem 65 g ($= 2$ mole) hydrazyny w około 3 litrach wody. W ten sposób nasyci się hydrazyną około połowę kwaśnych grup znajdujących się w żywicy. Reszta pozostaje w postaci $-H^+$. Następnie kolumnę napełnia się wstępnie obrobioną żywicą i ogrzewa do temperatury 65°C. Tak jak w przykładzie I wprowadza się 400 ml roztworu cukru inwertowanego o takim stężeniu jak w przykładzie I z szybkością 15,5 ml/minutę, po czym z tą samą szybkością eluuje wodą.

Najpierw pojawia się przedgon wolny od cukru w ilości 845 ml. Następnie odbiera się frakcje po 160 ml.

Tablica 2

Frakcja nr	Całkowita zawartość cukru %	Fruktoza %	Glikoza %
1	9,2	8,5	0,7
2	25,9	24,5	1,4
3	29,0	25,4	3,6
4	25,4	11,8	13,6
5	20,5	1,0	19,5
6	15,1	—	15,1
7	9,3	—	9,3
8	6,0	—	6,0
9	3,3	—	3,3
10	1,6	—	1,6
11	0,4	—	0,4
12	0,1	—	0,1

Z frakcji 1—3 uzyskuje się przez krystalizację z metanolu i wtórną krystalizację z ługów pokrystalizacyjnych, jak w przykładzie I 75 g czystej fruktozy, a z frakcji 4—12 uzyskuje się 70 g czystej glikozy.

Przykład III. Rozdzielanie fruktozy i galaktozy na wymienniczu kationowym, który oprócz hydrazyny zawiera jeszcze jony H^+ . Postępuje się jak w przykładzie II, z tym, że wprowadza się 400 ml roztworu zawierającego po 25 g fruktozy i galaktozy na 100 ml roztworu. Po przedgonie wolnym od cukru w ilości 870 ml odbiera się frakcje po 160 ml (= 1/10 objętości kolumny).

Tablica 3

Frakcja nr	Całkowita zawartość cukru %	Fruktoza %	Glikoza %
1	16,9	14,7	2,2
2	32,8	26,7	6,1
3	30,6	22,8	7,8
4	17,0	7,3	9,7
5	9,7	0,8	8,9
6	7,5	—	7,5
7	5,8	—	5,8
8	3,7	—	3,7
9	2,8	—	2,8
10	2,6	—	2,6
11	2,4	—	2,4
12	1,6	—	1,6
13	1,1	—	1,1
14	0,5	—	0,5
15	0,3	—	0,3

Z frakcji 1—3 uzyskuje się jak w przykładzie I przez krystalizację z metanolu i wtórną krystalizację z ługów

pokrystalicznych 51 g czystej fruktozy. Z frakcji 4—15 otrzymuje się 66,5 g czystej, wykrystalizowanej galaktozy ($[\alpha]_D^{20} = +70,5^\circ$, $c = 10$).

5

Przykład IV. Rozdzielanie sorbitu i glikozy na wymienniczu kationowym, który oprócz hydrazyny zawiera jeszcze jony H^+ . Postępuje się jak w przykładzie II, z tym, że wprowadza się 460 ml roztworu zawierającego po 25 g sorbitu i glikozy na 100 ml roztworu. Po przedgonie wolnym od cukru w ilości 805 ml, odbiera się frakcje po 160 ml.

10

15

Tablica 4

Frakcja nr	Całkowita zawartość cukru %	Sorbit %	Glikoza %
1	10,1	10,1	—
2	24,5	24,5	—
3	25,1	23,6	1,5
4	11,4	8,8	2,6
5	16,8	1,6	15,2
6	22,4	—	22,4
7	16,7	—	16,7
8	10,8	—	10,8
9	7,1	—	7,1
10	4,7	—	4,7
11	2,5	—	2,5
12	1,8	—	1,8
13	1,0	—	1,0
14	0,7	—	0,7

20

25

30

35

Z frakcji 1—4 uzyskuje się jak w przykładzie I przez krystalizację z metanolu i wtórną krystalizację z ługów pokrystalicznych 87,3 g czystego sorbitu ($[\alpha]_D^{20} = -2,0^\circ$), a z frakcji 5—14, 85,3 g czystej glikozy.

40

45

50

55

60

65

Przykład V. Wydzielanie glikozy i fruktozy z cukru inwertowanego na wymienniczu kationowym nasyconym w połowie jonami H^+ i w połowie jonami hydrazyny, w temperaturze $40^\circ C$. 3 litry wymiennicza kationowego DUOLITE C25 przeprowadza się zwykłym sposobem za pomocą kwasu solnego w postaci $-H^+$ (całkowita zdolność wymienna jonitu: 1,7 m Val/ml) i żywicy wymytą do zubożenia miesza się z roztworem 81,5 g (= 2,55 moli) hydrazyny w około 5 litrach wody.

Nasyconą żywicę umieszcza się w dwóch rurach szklanych o szerokości w świetle 33 mm i o długości 2 m i rury te łączy szeregowo, tak, że część dolna pierwszej rury połączona jest z górną częścią drugiej rury. Następnie za pomocą płaszcza grzejnego utrzymuje się temperaturę $40^\circ C$. Podobnie jak w przykładzie I wprowadza się 500 ml 50% wagowo (= 62 g w 100 ml) roztworu cukru inwertowanego z szybkości 15,5 ml/minutę, po czym z taką samą szybkością eluuje wodą. Najpierw otrzymuje się wolny od cukru przedgon w ilości około 1800 ml. Następnie zbiera się frakcje po 150 ml.

Tablica 5

Frakcja nr	Całkowita zawartość cukru %	Fruktoza %	Glikoza %
1	2,9	2,5	0,4
2	8,7	7,8	0,9
3	16,9	15,3	1,6
4	23,8	21,0	2,8
5	26,0	21,7	4,3
6	25,0	18,4	6,6
7	22,6	14,1	8,5
8	18,9	9,1	9,8
9	14,7	4,7	10,0
10	11,8	2,0	9,8
11	9,7	0,2	9,5
12	8,2	—	8,2
13	7,5	—	7,5
14	6,4	—	6,4
15	5,4	—	5,4
16	5,0	—	5,0
17	4,3	—	4,3
18	3,0	—	3,9
19	3,2	—	3,2
20	2,65	—	2,65
21	1,9	—	1,9

Z frakcji 1—7 otrzymuje się przez krystalizację z metanolu i wtórną krystalizację ługów macierzystych jak w przykładzie I, 90,7 g czystej fruktozy, a z frakcji 8—21, 111,6 g czystej glikozy.

Przykład VI. Otrzymywanie czystej laktulozy z koncentratów laktulozy.

a) otrzymywanie koncentratu laktulozy (ketozy — redukcyjnego dwucukru 4-β-D-galaktopiranozylo-α-D-fruktozy), zmodyfikowane przez Montgomery: J. Am. Chem. Soc. 52, 2101/1930.

2000 g laktozy w trakcie energicznego mieszania rozpuszcza się w 10 litrach nasyconej wody wapiennej (około 0,05 n) w temperaturze 35°C, a przezroczysty roztwór utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 48 godzin. Zabarwiony na brązowo roztwór uwalnia się od głównej ilości wapna przez przepuszczenie dwutlenku węgla, a po dodaniu węgla aktywowanego przesącza i całkowicie odsala w wymienniku wieloskładnikowym. Otrzymany przezroczysty bezbarwny roztwór zagęszcza się w próżni do konsystencji syropu. Po 24 godzinnym pozostawieniu wykryształizowuje główna ilość nieprereagowanej laktozy. Odsącza się ją na nuczycie pod zmniejszonym ciśnieniem i przemywa małą ilością wody.

Otrzymany przesącz zawierający przede wszystkim laktulozę zagęszcza się pod próżnią do uzyskania roztworu o stężeniu 75 g cukru w 100 ml roztworu. Po kilkudniowym pozostawieniu z roztworu tego można odsączyć pod próżnią dalsze ilości wykryształizowanej laktozy. Powstały bezbarwny, o słodkim smaku syrop ma skręcalność właściwą $([\alpha])_D^{20} = -21,0^\circ$ i zawiera w substancji suchej około 60% laktulozy, 15% galaktozy i 10% laktozy. Pozostałość stanowią inne, bliżej nie-

zidentyfikowane cukry. Wydajność: 580 g 70% syropu, odpowiadająca zawartości 405 g suchej substancji. Z mieszaniny nie można wyodrębnić zwykłymi metodami krystalicznej laktulozy.

5 b) Oddzielanie czystej laktulozy z koncentratu laktulozowego.

3 litry kationitu IMAC C 16 p (polistyren zawierające wolne grupy SO_3H , produkcji firmy IMACTI, Amsterdam) w postaci Na, po podzieleniu na połowy umieszcza się w dwóch szklanych rurach o średnicy wewnętrznej 33 mm i 2 m długości połączonych szeregowo i traktuje roztworem 1,46 kg (= 18 moli) pierwszorzędowego siarczanu hydrazyny w 10 litrach wody, a następnie przemywa wodą aż do usunięcia niezwiązanej hydrazyny. Hydrazyna wiąże się w ilości 2,1 mola hydrazyny na 1 litr złoża żywicy. Popłuczyny można po zateżeniu zadać nadmiarem kwasu siarkowego, w celu regeneracji hydrazyny w postaci trudnorozpuszczalnego drugorzędowego siarczanu hydrazyny.

Kolumny ogrzewa się przy pomocy płaszcza grzejącego do temperatury 40°C. Podobnie jak w przykładzie I, do kolumn wprowadza się 360 ml koncentratu laktulozy, rozcieńczonego do 36% wagowych (= 42 g cukru 1100 ml roztworu), z szybkością 15,5 ml/minutę, a następnie eluuje wodą z tą samą szybkością. Najpierw pojawia się wolny od cukru przedgon w ilości 1500 ml, który odrzuca się, a następnie zbiera się frakcje po 150 ml każda. Począwszy od frakcji 12-ej zbiera się następnie frakcje o objętości 500 ml.

Tablica 6

Frakcja nr	ml	Całkowita zawartość cukru % (ilość gramów cukru w 100 ml roztworu)	$[\alpha]$
1	150	7,4	—37,4
2	150	18,3	—38,5
3	150	23,8	—39,8
4	150	15,2	—40,1
5	150	7,4	—35,3
6	150	4,0	—25,0
7	150	2,4	—19,1
8	150	1,6	0
9	150	1,1	0
10	150	0,9	0
11	150	0,9	0
12	500	0,7	+35,0
13	500	0,6	+44,0
14	500	0,4	+70,0
15	500	0,3	+76,0

Frakcje 1—5 zawierają główną ilość oddzielanej, laktulozy. Zateża się je wspólnie do konsystencji gęstego syropu i rozpuszcza w gorącym metanolu o całkowitej objętości 250 ml. Po zaszczerpieniu roztworu kryształkami laktulozy, z roztworu obficie wykryształizowuje laktuloza w postaci bezbarwnych, ciężkich sypkich kryształów. Wydajność 62,5 g (odpowiadająca około 70% rozdzielanej laktulozy).

Po przekrystalizowaniu z metanolu zawierającego wodę, otrzymuje się 54,6 g czystej laktulozy ($[\alpha]_D^{20} = -51,2^\circ$, $c = 10$, woda). Przez dalszą krystalizację pokryształizacyjnych roztworów macierzystych z pierwszej i drugiej krystalizacji, można uzyskać dodatkowo 9,7 g nieco mniej czystego produktu. Frakcje 6—15, które oprócz małych ilości laktulozy zawierają tylko całkowicie rozdzieloną mieszaninę dalszych cukrów, odrzuca się lub wykorzystuje do innych zastosowań technicznych.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób rozdzielania mieszanin cukrów, zwłaszcza ketoz od aldoz, za pomocą wymiennicy jonowych, zna-

mienny tym, że wodne lub wodno-alkoholowe roztwory cukrów wprowadza się w zetknięcie z nośnikiem w postaci żywicznego kationitu nasyconego hydrazyną, następnie z powstałych, związanych z nośnikiem hydrazonów, eluuje się kolejno cukry odszczepione w wyniku frakcyjnej hydrolizy.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako nośnik stosuje się kationit zawierający oprócz jonów hydrazynowych także jony $-H^+$.

3. Sposób według zastrz. 1—2, **znamienny tym**, że rozdzielanie cukrów inwertowanych prowadzi się w temperaturze $40-80^\circ C$, korzystnie w temperaturze $65^\circ C$.

4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że mieszaninę cukrów rozdziela się w kolumnie wypełnionej nośnikiem nasyconym hydrazyną.