

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D493/04



[12] 发明专利申请公开说明书 // (C07D493/04 307 : 00 307 : 00)

[21] 申请号 01810097. X

[43] 公开日 2003 年 7 月 16 日

[11] 公开号 CN 1430619A

[22] 申请日 2001.5.22 [21] 申请号 01810097. X

[30] 优先权

[32] 2000. 5. 26 [33] US [31] 60/207,313

[86] 国际申请 PCT/US01/16662 2001.5.22

[87] 国际公布 WO01/92246 英 2001.12.6

[85] 进入国家阶段日期 2002.11.25

[71] 申请人 纳幕尔杜邦公司

地址 美国特拉华州威尔明顿

[72] 发明人 K·K·巴蒂亚

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

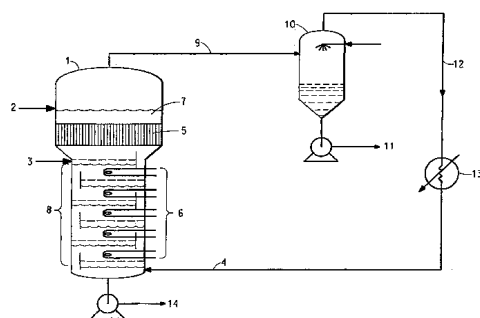
代理人 钟守期 郭广迅

权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 2 页

[54] 发明名称 制备脱水糖醇的连续法及其使用的反应器

[57] 摘要

本发明涉及一种在脱水催化剂存在下通过糖醇(多羟糖醇)脱水制备脱水和二次脱水己糖醇、戊糖醇和丁糖醇的方法。



ISSN 1008-4274

1. 一种制备二次脱水糖醇的制备方法，包括步骤：
 - a) 使包括至少一种糖醇或一次脱水糖醇和任选水的工艺物流进入多段反应器的第一阶段；
 - 5 b) 在高温下，使所述工艺物流与逆流惰性气体流直接接触，以除去大部分存在的水，得到脱水工艺物流；
 - c) 在高温下，在逆流惰性气体流存在下，使所述脱水工艺物流与脱水催化剂直接接触，以除去生成的反应水；以及
 - d) 从反应器的底部提取出反应产物。
- 10 2. 根据权利要求1的方法，其中至少一种糖醇是山梨糖醇，产物是异山梨醇。
3. 根据权利要求1的方法，其中脱水催化剂是硫酸。
4. 根据权利要求3的方法，其中硫酸的浓度为反应物质重量的0.25 ~ 2.5%。
- 15 5. 根据权利要求4的方法，其中硫酸的浓度为反应物质重量的0.5 ~ 1.5%。
6. 根据权利要求1的方法，该方法在100 ~ 180℃的温度下进行。
7. 根据权利要求6的方法，该方法在115 ~ 160℃的温度下进行。
8. 根据权利要求7的方法，该方法在115 ~ 145℃的温度下进行。
- 20 9. 根据权利要求1的方法，该方法这样进行以致于在反应器中的滞留时间为1 ~ 3小时。
10. 根据权利要求1的方法，其中惰性气体是氮气或二氧化碳。
11. 根据权利要求10的方法，其中惰性气体是氮气。
12. 根据权利要求11的方法，其中氮气的用量是每磅(100%)糖
- 25 醇或一次脱水糖醇 0.5 ~ 1.5 lbs 的氮气。

制备脱水糖醇的连续法及其使用的反应器

发明领域

- 5 本发明涉及一种通过糖醇(糖醇(alditols))脱水制备脱水和二次脱水(dianhydro-)己糖醇、戊糖醇和丁糖醇的方法,以及实施所述方法的整体(integral)脱水反应器。

发明技术背景

- 10 脱水糖醇,特别是甘露糖醇、艾杜糖醇和山梨糖醇的衍生物,因它们的治疗用途和在食品中的应用而众所周知。其中至少一种,异山梨醇即1,4:3,6-二次脱水山梨糖醇(1,4:3,6-dianhydrosorbitol)可用于聚合物和共聚物,特别是在聚酯聚合物和共聚物的生产中的单体。异山梨醇是从各种天然资源中得到的山梨糖醇的衍生物。对于聚合物的生产,山梨糖醇可被认为是可再生的天然资源。

- 15 已知在各种脱水催化剂作用下,特别是强酸催化剂作用下,通过相应糖醇(或一次脱水糖醇(monoanhydro sugar alcohols))的脱水,来制备脱水糖醇。这些催化剂的例子包括磺化聚苯乙烯(H^+ 形式)(德国专利DE 3 041 673 C2;加拿大专利公开CA 1 178 288 A1);以及各种无机酸,如HCl(美国专利4,169,152;德国专利公开DE 3 233 086
20 A1)、 H_3PO_4 (东德专利公开DD 1 32 266;Can. J. Chem., 52(19) 3362-72 (1974))、HF(国际专利公开WO 89/00162 A;Carbohydr. Res. 205 (1990) 191~202)和 H_2SO_4 (德国专利公开DE 3 521 809 A1和DE 3 229 412 A1)。

- 25 这些方法通常在溶剂存在下进行。作为溶剂,已知水(CA 1 178 288 A1;欧洲专利公开EP 0 052 295 B1)和有机溶剂如甲苯或二甲苯(Przem. Chem. 48 (11) 665~8 (1969))是有用的。

- 通过酸脱水作用来制备二次脱水(dianhydro)糖醇的间歇法在许多专利和文章中已有描述,例如美国专利3,454,603、4,564,692和4,506,086;加拿大专利1178288;以及文章J. Am. Chem. Soc., 68(5)
30 pp. 939~941 (1946);J. Chem. Soc., pp. 433~436 (1947);Przem. Chem. 48(11) pp. 665~668 (1969)和Pr. Nauk. Inst. Technol. Org. Tworzyw Sztucznych Politech. Wroclaw. No. 3., p. 3~14

(1971)。

特别是，制备二次脱水糖醇异山梨醇的间歇法以两步法的方式在文献中已有论述，该两步法包括山梨糖醇分子内脱水得到脱水山梨糖醇（1,4-一次脱水山梨糖醇）；以及在酸催化脱水-环化作用中脱水山梨糖醇进一步反应，得到异山梨醇（1,4:3,6-二次脱水山梨糖醇）。在该方法中，将山梨糖醇水溶液装入间歇反应器中。在真空（35 mm Hg）下，将温度升高至130℃~135℃以除去水。当山梨糖醇熔体不含水时，将催化剂，通常是硫酸加入进去，并保持这个温度和真空度。该反应的可操作温度范围非常窄。较高温度导致最终产物分解和炭化，而较低温度由于难以除去反应中的水，则抑制反应速度。该反应生成异山梨醇和较高分子量的副产物。这个副产物大概由两个或多个山梨糖醇分子之间消去水而生成，但是没有清楚地说明其确切的本性。参见Starch/Starke (1986), 38(c), 26~30和Roland Beck, Pharm. Mfg Inc. (1996), 97~100。其它一次脱水副产物，即2,5-脱水-L-艾杜糖醇和2,5-脱水-D-甘露糖醇，也已知在某些反应条件下生成(Acta. Chem. Scand. B 35, 441~449 (1981))。

国际专利申请 WO 00/14081 叙述了一种生产脱水糖醇、特别是异山梨醇的连续法，其包括步骤：将至少一种糖醇或一次脱水糖醇引入反应容器中；在酸催化剂和有机溶剂存在下，使糖醇或一次脱水糖醇脱水，生成至少部分可溶于有机溶剂中的反应产物；从反应容器中除去水；从反应容器中提取包含已溶解的反应产物的有机溶剂；从提取的有机溶剂中分离出反应产物；以及使有机溶剂再循环至反应容器中。

本发明的目的在于提供一种改进的制备脱水糖醇、特别是异山梨醇的连续法，在大气压至略高于大气压的压力下，在惰性气体吹气的情况下，使糖醇酸催化脱水，该方法能促进大规模、经济生产，并且在脱水过程中无需使用有机溶剂。这种方法提高生产安全性并降低生产过程的废物负荷。

发明概述

本发明公开的是一种制备二次脱水糖醇的方法，包括步骤：

a) 使包括至少一种糖醇或一次脱水糖醇和任选水的工艺物流进入多段反应器的第一阶段；

b) 在高温下, 使所述工艺物流与逆流惰性气体流直接接触, 以除去大部分存在的水, 得到脱水工艺物流;

c) 在高温下, 在逆流惰性气体流存在下, 使所述脱水工艺物流与脱水催化剂直接接触, 以除去生成的反应水; 以及

5 d) 从反应器的底部提取出反应产物。

附图简述

图 1 是本发明方法优选实施方案的示意图。

图 2 是用于本发明方法优选实施方案中的脱水反应器的示意图。

发明详述

10 本公开内容描述了一种制备脱水和二次脱水糖醇的方法, 更优选一种制备异山梨醇即 1, 4: 3, 6-二次脱水山梨糖醇的方法。

这种方法目的在于制备脱水糖醇, 一般包括步骤: 在逆流惰性气体流存在下, 以向下流动的方式, 使至少一种糖醇或一次脱水糖醇-通常以水溶液形式-进入立式反应器中; 通过蒸发作用, 除去大部分来自
15 所述水溶液的水; 在催化剂存在下, 使糖醇或一次脱水糖醇脱水, 生成包括脱水糖醇和水的反应产物; 在逆流惰性气体流存在下, 通过蒸发作用, 除去来自所述反应产物的反应水; 以及从反应器的底部提取反应产物, 用以后续应用或纯化。

本发明方法任选进一步包括一步或多步纯化步骤, 例如蒸发、蒸馏、萃取和离子交换或其组合。该方法进一步优选为连续法, 以便使
20 引入起始糖醇、除去来自起始糖醇中的水、使糖醇脱水、除去反应水和从反应器中提取产物的步骤同时发生, 并且使反应物进料速度和产物提取速度协调, 以在反应器中保持稳定量的反应物质。

常用糖醇, 特别是丁糖醇、戊糖醇和己糖醇适于在本方法中用作
25 起始原料。起始原料可以是糖醇、一次脱水糖醇或其混合物。特别优选的起始物质包括赤藓醇、苏糖醇(threitol)、木糖醇、阿拉伯糖醇(arabinitol)、核糖醇、葡萄糖醇(也称作 D-山梨糖醇或山梨糖醇)、D-甘露糖醇(甘露糖醇)、半乳糖醇和艾杜糖醇。最优选使用山梨糖醇, 因为山梨糖醇易于得到, 而且正如本领域普通技术人员所知, 采用氢
30 气还原葡萄糖, 可工业大规模地得到山梨糖醇, 而且最终产物即异山梨醇用于制备聚酯聚合物和共聚物, 特别有价值。优选的山梨糖醇的物态是其在其中的水溶液, 可以商品形式以 70%的山梨糖醇水溶液由

Archer Daniels Midland (Minneapolis, MN) 或 Cerestar 或 Roquette Freres、Lestrem、法国, 或者以实验用量, 可来自化学药品供应机构, 如 Aldrich (Milwaukee, WI)

用来促进脱水反应的催化剂通常是强酸催化剂, 几类酸催化剂均可使用, 每类具有特有的优点和缺点。一类可使用的酸催化剂包括可溶性酸。这种酸催化剂的例子包括硫酸、磷酸、对甲苯磺酸和甲磺酸等。硫酸是这类中优选的催化剂。

同样, 酸阴离子交换树脂也可使用, 如磺酸化聚苯乙烯, 例如来自 BioRad 的 AG50W-X12, 或者全氟化离子交换聚合物, 如由 E. I. du Pont de Nemours and Company (Wilmington, DE) 提供的 Nafion[®]。无机离子交换材料也可使用, 例如酸性沸石。特别是来自 Degussa (Frankfurt, 德国) 的 H- β -沸石可用于这里公开的方法中。

对于本发明的方法, 优选采用可溶性催化剂, 最优选采用硫酸。在最优选的方式中, 硫酸以反应物质的 0.25 ~ 2.5 wt%、优选 0.5 ~ 1.5 wt% 的量使用。硫酸以 1 ~ 97% 硫酸水溶液形式加入到反应器中。优化酸浓度采用在酸加入部位不导致有害副产物生成的最浓酸溶液, 以减轻反应体系中的总除水负荷。

脱水在 100 ~ 180℃ 的高温下进行, 优选在 115 ~ 160℃ 的温度下进行, 最优选在 115 ~ 145℃ 的温度下进行。

脱水是通过反应物质与逆流流动的情性或非反应性气体流直接接触而进行, 其中情性或非反应性气体优选氮气或二氧化碳, 最优选氮气。优选氮气在冷却以减少夹带的挥发物, 主要是水之后再循环至反应器体系中。氮气的用量通常为每 1b 糖醇 (以无水为基础) 0.5 ~ 1.5 1b 氮气。“直接接触”定义为非反应性气体如氮气以连续的小气泡气流注入体系中, 以使其与反应物质进行有效接触。

脱水优选在约大气压下进行, 尽管也还可升高压力或降低压力, 同时对其它工艺参数 (如时间和温度) 进行微调。在一个优选的实施方案中, 在工业规模的装置中, 在分阶段反应中存在约大气压 ~ 约 1.2 大气压的压力梯度。

脱水催化剂 (酸) 的加入可以这样的方式进行, 即开始将必要量的催化剂加入进去, 而后根据需要加入更多的催化剂。但是, 也有可能并优选在脱水反应期间以连续的方式加入催化剂。

脱水反应的高温能促进起始原料迅速脱水。但是随着时间推移，超温度（over-temperature）或者长时间高温运行促进生成副产物，和/或所需产物进一步转化为不需要的次要产物。因此，希望从高温反应混合物中快速提取出最终反应产物，以防止其进一步反应/分解。优选在脱水反应过程中连续从反应容器中提取出反应产物。

在起始原料脱水完成之后，酸催化剂可去活化和/或从反应产物中提取出来，优选该反应产物已从反应容器中提取出来。在可溶性酸催化剂情况下，去活化可采用本领域已知的任何方法来完成，如加入金属氢氧化物碱来生成不溶性盐。聚合物或无机离子交换材料可采用过滤来回收。

采用蒸馏、重结晶、熔体重结晶或其结合来进行粗反应产物的纯化。为了最低限度地减少纯化步骤而最大限度地使反应产物的纯度最佳，可结合采用用脂肪醇如甲醇或乙醇进行蒸馏和重结晶。这种反应产物的纯化可作为连续法的一部分存在，或者以一个单独的方法存在。在两种情况下，最终脱水糖醇的纯度应至少为 99.0%，优选至少 99.5%，最优选至少 99.8%，并优选符合用于制备聚合物的纯度要求。

本发明优选方法结合图 1 描述如下。

如图 1 所示，脱水在反应器（1）中进行，其配有起始原料如糖醇水溶液（2）、酸催化剂（3）和氮气（4）的供料管线。容器（1）通过加热器（5）和（6）来加热。加热器（5）向反应器供应大部分的热量，并提供足够的热量来除去在（2）处随 70% 山梨糖醇供入而进入反应器的大部分水。在（5）处可采用输入热量的任何发方式。一个排管式加热器示意性地绘出。调整向加热器（5）输入的热量，以保持反应器蒸发区（7）中的温度处于约 120~130℃。加热器（6）向反应器的各个脱水阶段供应热量。在图（1）中图解说明了五个脱水阶段（8）、五个加热器（6）。调整向加热器（6）输入的热量，以在反应器各个脱水阶段保持所希望的温度梯度。

热的氮气流（约 140℃）在（4）处进入反应器。氮气以逆流的方式与下行的反应物质进行接触，变成基本上处于水蒸汽饱和状态，并在（9）处排出反应器顶部。这个排出的氮气流温度接近反应器蒸发阶段的温度（120~130℃）。排出氮气被引进冷凝器（10），一个直接接触喷雾冷凝器示意性地绘出，使夹带的水和所有有机物从氮气流中

除去并送去废物处置 (11)。冷却的氮气流 (12) 被引进加热器 (13), 氮气在加热器 (13) 处加热回到工艺温度之后, 在 (4) 处再进入反应器。产物物流包含 70~80% 的异山梨醇, 其余包含异山梨醇低聚物、分解产物和一次脱水山梨糖醇衍生物, 产物物流在出口 (14) 排出反应器。

在图 1 中, 图解说明了五个脱水阶段。预料本发明方法以一个蒸发阶段和一个或多个脱水阶段的方式进行。脱水阶段的数量优选至少为 2, 最优选 3~6。可以理解本发明方法也能在多于一个的相连容器中实施, 各个容器起作图 1 中反应器各阶段的作用。

调节图 1 的反应器尺寸, 调整气流速度, 以使在假定反应器顶端的温度为 120~130℃和排出气流的温度为约 140~145℃的情况下, 山梨糖醇到异山梨醇的反应物质的滞留时间为 1~3 小时, 优选 1.5~2.5 小时。

图 2 给出了反应器容器 (1) 的放大图。部位 2、3、4、5、7、9 和 14 与图 1 中的相同。五个脱水区的加热器 (6-1 至 6-5) 和五个脱水阶段 (8-1 至 8-5) 单独标出。在一个优选的实施方案中, 预期沿反应塔向下的温度梯度和压力梯度如下表所示:

	位置	温度 (℃)	压力 (mm Hg)
20	顶部 (9)	120~130	780
	蒸发区 (7)	120~130	830
	8-1	115	—
	8-2	120	—
	8-3	130	860
25	8-4	135	—
	8-5	140	—
	8-5 下面 [(14)]	145	920

实施例
实施例 1
异山梨醇的制备 - 图 1 和 2 的反应器体系的稳态运行
(反应器尺寸约 14 英尺高, 低段直径约 5.5 英尺)

6400 lbs/hr 的 70%山梨糖醇（余量为水）物流通过入口（2）进入反应器。10%重量的硫酸水溶液以足够的量在（3）处进入反应器，以保持其浓度为那处反应物质重量的 1%。氮气（处于 145℃）在（4）处以 190 lb-mol/hr 量进入反应器。调整向加热器 5 和加热器 6-1 至 5 6-5 输入的热量，以保持上面表中列出的温度和压力梯度。包含 70~80%的异山梨醇、其余包含异山梨醇低聚物、分解产物和一次脱水山梨糖醇衍生物的产物物流在出口（14）以 3000 lbs/hr 的速度排出反应器。

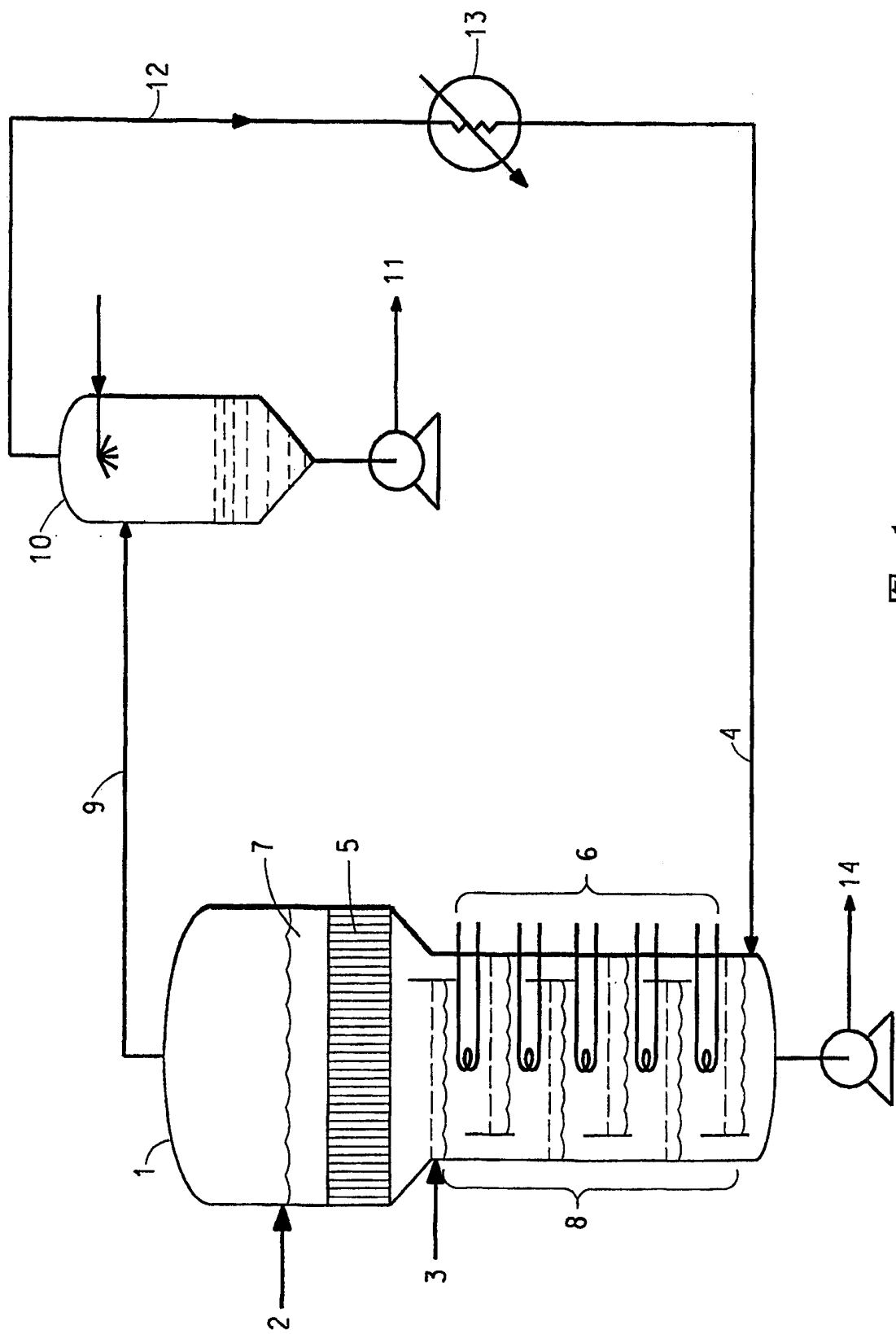


图 1

