[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl[6]
C07H 15/04

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96191823.3

[43]公开日 1998 年 2 月 18 日

[11] 公开号 CN 1173870A

[22]申请日 96.11.14

[30]优先权

[32]95.11.17[33]FR[31]95/13647

[86]国际申请 PCT/FR96/01798 96.11.14

[87]国际公布 WO97/19094 法 97.5.29

[85]进入国家阶段日期 97.8.7

[71]申请人 火箭兄弟公司

地址 法国莱斯特里

[72]发明人 P·杜夫鲁特

C·福奇

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 王 杰

权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 异构麦芽糖醇的新型制备方法

[57]摘要

异构麦芽糖醇的制备方法，其中包括：

-在第一步骤中，在能够得到 α-D-吡喃葡糖基-（1→6）-D-甘露糖与有待制备的异麦芽糖的混合物的条件下进行异麦芽糖的差向异构化反应，

-第二步骤，消耗经过差向异构化处理的混合物中的异麦芽糖以便得到含有大体上等摩尔量 α-D-吡喃葡糖基-（1→6）-D-甘露糖与异麦芽糖，

-第三步骤，对该混合物进行催化加氢处理。

权 利 要 求 书

1.异构麦芽糖醇的制备方法，其特征在于:

- 在第一步骤中，在能够得到α - D - 吡喃葡糖基 - （1→6）- D - 甘露糖与有待制备的异麦芽糖的混合物的条件下进行异麦芽糖的差向异构化反应，

- 第二步骤，消耗经过差向异构化处理的混合物中的异麦芽糖以便得到含有大体上等分子量α - D - 吡喃葡糖基 - （1→6）- D - 甘露糖与异麦芽糖的新型混合物，

- 第三步骤，对该大体上等分子比例混合物进行催化加氢处理。

2.按照权利要求1的方法，其特征在于差向异构化反应在6价钼盐存在下进行。

3.按照权利要求1或2的方法，其特征在于通过在呈碱金属或碱土金属形式的阳离子树脂上进行色谱分离来消耗差向异构化混合物中的异麦芽糖。

4.按照权利要求3的方法，其特征在于阳离子树脂呈钙形式。

5.按照权利要求3或4的方法，其特征在于由色谱分离步骤被脱除的异麦芽糖馏分在差向异构化步骤中被循环。

说　　明　　书

异构麦芽糖醇的新型制备方法

本发明涉及异构麦芽糖醇（ palatinitol ）的新型制备方法。

更具体地，本发明涉及以异麦芽糖或α－D－吡喃葡糖基－（1→6）－D－葡糖为原料制备异构麦芽糖醇的方法。

异构麦芽糖醇是一种迄今为止通过在中性 pH 下催化氢化异麦芽寡糖类或α－D－吡喃葡糖基－（1→6）－D－果糖获得的具有低热量与低生龋性增甜剂。

异麦芽寡糖类本身是通过采用蔗糖、蔗糖转葡糖基酶或α－D－吡喃葡糖基－（1→2）－β－D－呋喃果糖苷进行酶性异构反应来获得。

因此，蔗糖构成了用于获得异构麦芽糖醇、一种由α－D－吡喃葡糖基－（1→6）－D－山梨糖醇（GPS 或异麦芽糖醇）与α－D－吡喃葡糖基－1－（1→6）－D－甘露糖醇（GPM）构成的大体上等分子比混合物的原料。

异构麦芽糖醇，还被称作异麦芽(isomalt)，具体地是由 Suddeutsche Zucker AG 以商品名 Palatinit®出售的产品。

在涉及异构麦芽糖醇的制备及其特性的其它文献中，可以参考下列文献“替代型增甜剂”，1986 年由 LYN O′BRIEN NABORS 出版，第 11 章，第 217－244 页。

关于开发由蔗糖以外的原料获取异构麦芽糖醇的方法，本申请人注意到可以通过一种采用异麦芽糖或α－D－吡喃葡糖基－（1→6）－D－葡糖的方法来实现这一目的。

按照本发明，可以通过其特征如下的方法制备异构麦芽糖醇：

－在第一步骤中，在能够得到α－D－吡喃葡糖基－（1→6）－D－甘露糖与异麦芽糖的混合物的条件下进行异麦芽糖的差向异构化反应，

－第二步骤，消耗经过差向异构化处理的混合物中的异麦芽糖以便得到含有大体上等分子量α－D－吡喃葡糖基－（1→6）－D－甘露糖与

异麦芽糖的混合物，

－第三步骤，对该混合物进行催化加氢处理。

如果设想异构麦芽糖醇可以由蔗糖得到是合理的，那么，本领域专业人员便无法预期这同一种异构麦芽糖醇可以由通过葡糖、进而从不同的淀粉得到的异麦芽糖获得。

事实上，在第一种情况下，其结构式中含有果糖单元的蔗糖会通过酶性异构以已知方式生成相应的酮糖即异麦芽寡糖。

本领域专业人员了解这类酮糖的氢化过程导致 2 种相应的糖醇以近似等分子比例生成。因此，蔗糖的分子式与异构麦芽糖醇的分子式相关这一事实使得这一结果被占先。

然而，本发明方法并未使用其分子式与目的产物异构麦芽糖醇相关的原料。事实上，异麦芽糖与葡糖和淀粉的结构不含果糖单元，因而与异构麦芽糖醇的结构毫无关系。

因此，由于异麦芽糖易于由葡糖与不同种无论是来自谷物或植物块茎的淀粉获得，所以，本发明方法能够不受使用蔗糖作为异构麦芽糖醇生产原料这一要求的限制。

举例来说，在法国专利申请 2,515,186 中描述了一种用于由葡糖或淀粉糖浆制备异麦芽糖的方法。

在本发明方法中，尽管在人们承认在异构麦芽糖醇中存在有异麦芽三糖醇或麦芽糖醇的条件下非常富含异麦芽糖的糖浆同样适用，但是优选采用结晶的异麦芽糖。麦芽糖醇与异麦芽三糖醇来自作为非常富含异麦芽糖的糖浆中主要杂质的麦芽糖或异麦芽三糖的氢化过程。

在本发明方法中，可以按照日本专利申请 63 － 162698 所述方法采用金属盐与胺、优选地按照日本专利申请 63 － 96195 所述方式进行异麦芽糖的差向异构化反应，其中包括使异麦芽糖的水溶液在 pH = 2.5~4、在 90 － 140 ℃、在钼酐或 6 价钼盐存在下发生反应。

优选地，钼酸铵相对于异麦芽糖的用量约为 0.1-1.5 %（重）。

更优选地，在含 10 ~ 70 % 异麦芽糖的增甜水溶液中进行异麦芽糖的差向异构化反应。

调节差向异构化反应条件（尤其是催化剂含量、差向异构化反应时

间与反应温度）以便获得由异麦芽糖与 10 - 40 %α - D - 吡喃葡糖基 -（1→6）- D - 甘露糖组成的混合物。处理含有少于 10 % 该化合物的混合物从经济上讲不合算，而含有 40 % 以上该化合物的混合物则含有太多在差向异构化的极端条件下形成的杂质。

优选在能够获得 20 - 35 %、更优选地 25 ~ 35 %α - D - 吡喃葡糖基 - 1（1→6）- D - 甘露糖的条件下进行操作。

随后在离子交换树脂上对如此得到的混合物进行脱矿质处理以便脱除被用作催化剂的盐。

在本发明方法中，可以按照不同方式消耗差向异构混合物中的异麦芽糖。

举例来说，差向异构混合物可以受到能够将异麦芽糖水解成为 2 个葡糖分子的淀粉葡糖苷酶的作用。随后，借助能够将葡糖转化为葡糖酸的葡糖氧化酶的作用将葡糖以葡糖酸的形式消耗掉，而葡糖酸则通过阴离子树脂进行离子交换被脱除。还可以借助酵母或细菌消耗葡糖。

然而，优选地通过色谱法脱除差向异构混合物中的异麦芽糖。

通常情况下，当采用色谱步骤分离二元混合物中的双组分时，色谱法的操作方式导致两种组分以尽可能彻底的方式得到分离以便得到仅含很少量化合物 B 的馏分 A 与仅含很少量化合物 A 的馏分 B。

在本发明方法中，与此相反，脱除差向异构混合物中异麦芽糖的操作方式致使得到含有大体上等分子比例异麦芽糖与α - D - 吡喃葡糖基 - 1（1→6）- D - 甘露糖的馏份和由非常纯的异麦芽糖构成的另一种馏份。大体等分子比例意味着 2 种化合物之一相对于两种化合物的总量为 40 - 60 %、更优选地为 45 - 55 %。这种操作方式的优点在于无须重新混合纯馏分直接得到在氢化反应之后会以大体上等分子比例提供 2 种异构麦芽糖醇即异麦芽糖醇与 GPM 的混合物。

有利地，在差向异构化步骤中循环通常含量为 85 - 95 % 的异麦芽糖，其余为α - D - 吡喃葡糖基 -（1→6）- D - 甘露糖。

这种操作方式可以得到相对于所用的异麦芽糖接近 100 % 有待获得的异构麦芽糖醇，从而构成了本发明方法的优选实施方式。

通过在装有交联磺化聚苯乙烯 - 二乙烯基苯型阳离子交换树脂的柱

子上应用差向异构化混合物能够非常容易地以工业规模进行色谱分离步骤。为了适用于进行色谱分离，这些树脂必须具备非常细小与均匀的粒度，有利地为 150 - 400μm，为了使用，以碱金属或碱土金属形式被置换。被应用于柱上的混合物随后通过用水洗提树脂而被分馏。

出人意料地发现，异麦芽糖与α - D - 吡喃葡糖基 -（1 → 6）- D - 甘露糖具有相似的结构与完全相同的分子量，异麦芽糖在树脂中的迁移速度要快得多。

于洗提周期开始时刻足以从树脂中提取所需量异麦芽糖以便得到待色谱分离的其中各组分以等分子量比例存在的混合物。

可以按照非连续方式在单一树脂柱或数个平行操作的柱中进行色谱分离步骤。但是更有利的是在一连接成环的、按照模拟流化床原理工作的多柱系统中进行该步骤。这些系统的优点是能够获得更好的树脂性能并且进行连续操作。

通常，为了获得最佳的色谱树脂操作性能，优选在 60 - 90 ℃进行该色谱分离。优选地，色谱分离干物质含量为 7 - 70 %、以 10 - 50 % 为佳的差向异构化混合物。如上所示，于洗脱周期开始时刻被清除出的富含异麦芽糖的馏分有利地在差向异构化步骤中循环。随后将表示洗脱周期完成并且含有大体上以化学计量比例存在的残余量异麦芽糖与α - D - 吡喃葡糖基 -（1 → 6）- D - 甘露糖的被吸附馏分出于在经济合算的条件下进行催化加氢的考虑被浓缩至干物质含量约为 30 - 60 %。

该加氢过程在氢压为 30 - 200 巴、80 - 150 ℃和在镍或钌基催化剂存在下在接近于中性的 pH 值下以已知方式连续或非连续地进行。在 pH 值小于 4.0 时进行加氢会导致异麦芽糖部分水解成为葡糖，α - D - 吡喃葡糖基 -（1 → 6）- D - 甘露糖部分水解成葡糖与甘露糖，伴随有在异构麦芽糖醇中有山梨糖醇与甘露糖醇出现。在 pH 值大于 9 时进行加氢导致异构麦芽糖醇中 2 种组分之间的化学计量发生变化。

该加氢反应按照通常方式进行直至以 Bertrand 法测定的还原糖含量低于 1 %，且优选低于 0.5 % 为止。

氢化步骤之后，通过过滤、随后在离子交换树脂上脱矿质提纯所得到的糖浆以便脱除催化剂。

随后浓缩、结晶与干燥经过氢化与提纯的糖浆以便得到事实上成为无水异麦芽糖醇与 GMP 二水合物以大体上等分子比例形成的晶体混合物的异构麦芽糖醇工业粉末。

下列非限制性实施例用于说明本发明，申请人仅仅是希望以此说明实施本发明方法的最佳方式之一。

实施例

第一步:

将 4g 结晶异麦芽糖和 16mg 即相对于异麦芽糖 0.4 %（重）钼酸铵（$(NH_4)_6Mo_7O_{24}$，加至 36g 水中形成溶液，随后用盐酸将该溶液的 pH 值调至 3.5。

随后将溶液加热至 130 ℃，历时 15 分钟。

冷却后，在强阳离子与阴离子树脂的混合床上对溶液进行脱矿质处理，得到差向异构混合物，其电阻率大于 2×10^6 欧姆·厘米。

该差向异构混合物的 HPLC 色谱法结果表明存在 35 %α－D－吡喃葡糖基－（1→6）－D－甘露糖和 65 %异麦芽糖。还观察到存在有痕量葡糖与甘露糖。

第二步:

将 340cm³PUROLITE 公司以商品名 PCR 532 出售的树脂导入在 85 ℃下恒温控制的 2 米高、内径为 15mm 的双夹套玻璃柱中。该树脂的特性如下:

- 骨架: 交联磺化聚苯乙烯－二乙烯基苯
- 交联比: 5 %
- 粒径: 180－280μm
- 适用的离子形式: Ca^{++}

将具有 10 %干物质的 2.5cm³ 差向异构化混合物导入柱顶，随后渗滤通过树脂，用流速 210cm³/小时的水洗脱。

经过 140cm³ 水洗脱之后，收集 27cm³ 异麦芽糖馏分。

气相色谱分析表明该异麦芽糖馏分中含 89 %异麦芽糖和 11 %α－D－吡喃葡糖基－（1→6）－D－甘露糖。

于得到此异麦芽糖馏分之后，立即回收由贫异麦芽糖的混合物组成

的 64cm^3 馏分，其气相色谱分析结果表明其中含 47 % 异麦芽糖与 52 % α - D - 吡喃葡糖基 - （ 1 → 6 ） - D - 甘露糖，分析还表明有痕量葡糖与甘露糖存在。

该步骤进行 15 次以便得到异麦芽糖平均含量为 90 % 的馏分和含有近似等量异麦芽糖与α - D - 吡喃葡糖基 - （ 1 → 6 ） - D - 甘露糖混合物的馏分。

真空下浓缩富含异麦芽糖的色谱分离馏分直至干物质含量达 10 % 为止。

另外加入相对于色谱分离馏分的估评干物质含量为 0.4 % 的钼酸铵，该反应介质在差向异构化步骤 1 所述条件下再次进行差向异构化反应。又一次得到 35 % α - D - 吡喃葡糖基 - （ 1 → 6 ） - D - 甘露糖。

其中异麦芽糖含量与α - D - 吡喃葡糖基 - （ 1 → 6 ） - D - 甘露糖含量同样多的被吸附色谱分离馏份被浓缩至干物质含量为 40 %，以便对其进行加氢处理。

这一不包括在差向异构化步骤中循环的异麦芽糖馏分在内的馏分占 64 % 经过色谱分离分馏的干物质。

第三步:

将经过吸附的馏分导入具有 5 %（重）糖与阮内镍的加氢反应器中。在反应器内氢压达到 50 巴之后，将反应器内物料加热至 125 ℃。在氢化反应期间，始终保持该压力不变。在整个加氢过程中采用 $NaHCO_3$ 溶液将反应介质的 pH 值保持在 8.0。 8 小时后停止加氢，此时借助 Bertrand 法测量的反应介质中还原糖的含量小于 0.1 %。

随后，滤除加氢反应器物料中的催化剂，在树脂的混合床上如第一步所述去除糖浆中的矿物质。这样得到完全清澈与无色的糖浆，其气相色谱分析组成如下：异麦芽糖醇： 49.1 %， GPM： 49.4 %。

随后浓缩该糖浆以便使其 2 个组分呈结晶态，将其干燥以便得到湿度为 5.1 % 的白色非吸湿性异构麦芽糖醇粉末。