



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

234 623

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 07 02 84
(21) (PV 883-84)

(51) Int. Cl.³ C 07 C 31/26

(40) Zveřejněno 31 08 84
(45) Vydáno 01 01 87

(75)

Autor vynálezu TADRA MILAN, PRAHA,
MÁLEK JIŘÍ dr. ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby D-mannitolu

D-Mannitol se vyrábí způsobem podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se katalyticky hydrogenují dextranové výpalky a po skončené hydrogenaci, odfiltrování katalyzátoru a zahuštění filtrátu se nechá vykrystalovat D-mannitol.

Vynález se týká výroby cukerného alkoholu D-mannitolu z dextranových výpalků, tj. matečných louhů po fermentační výrobě dextranu ze sacharózy pomocí bakterie *Leuconostoc mesenteroides*, obsahujících převážně D-fruktózu, katalytickou hydrogenací za zvýšené teploty a zvýšeného tlaku.

D-Mannitol se v čisté formě používá v lékařství a jako surovina v chemickém průmyslu.

D-Mannitol je velmi rozšířen v přírodě jak v nižších, tak i ve vyšších rostlinách. Byl objeven r. 1808 v maně, což je sladký patologický výpotek (exudát) z jasanu manového (*fraxinus ornus*). Značný obsah D-mannitolu mají také některé mořské řasy, zejména hnědé chaluhy. Byl nalezen i v lišejnících a ve vyšších houbách. Z těchto rostlinných surovin se D-mannitol nejčastěji získává extrakcí alkoholem. Některé z těchto přírodních zdrojů D-mannitolu sloužily ještě do nedávné doby k jeho výrobě, např. mana z *Fraxinus rotundifolius* a *F. ornus*, nebo některé hnědé chaluhy. Byla popsána izolace D-mannitolu i z fermentačního média po biosynthese dextranu, při které v malém množství vzniká jako vedlejší produkt (Vaněček R., Čs.pat. 102742, 1962).

Dnes se D-mannitol většinou vyrábí katalytickou hydrogenací snadno dostupných vhodných hexos ve vodném nebo vodně-alkoholickém roztoku (Brit.pat. 801732, 1958). Nejvyšší výtěžek poskytuje redukce D-mannózy, která probíhá téměř se 100% výtěžkem; nevýhodou je však příliš vysoká cena D-mannózy, která se vyrábí hydrolyzou mannanů, polysacharidů přítomných např. v plodech tropické palmy *Phytelephas macrocarpa*. Hydrogenací roztoků D-fruktózy vzniká D-mannitol vedle D-sorbitolu s výtěžkem 50 %; jako surovina je však čistá D-fruktóza poměrně drahá. Z levnějších surovin obsahujících D-fruktózu je vhodná i sacharóza, která po hydrolýze dává směs D-glukózy a D-fruktózy v poměru 1 : 1.

Výtěžek D-mannitolu ze sacharózy je 25 %, avšak prakticky se získá méně, neboť oddělení D-mannitolu ze směsi, obsahující 25 % D-mannitolu a 75 % D-sorbitolu neprobíhá kvantitativně. Poněkud vyšší výtěžek D-mannitolu poskytuje hydrogenace tzv. "fruktózového sirupu", matečného roztoku z výroby krystalické D-glukózy ze sacharózy, kde poměr D-glukózy a D-fruktózy je přibližně 4 : 6 (Kulhánek M. a Tadra M., Čs.pat. 135989, 1970). D-Mannitol lze připravit také katalytickou hydrogenací nebo elektroredukcí alkalických roztoků D-glukózy a izomerizací vytvořené D-fruktózy, takže je možno získat D-mannitol s výtěžkem až 20 %. Jsou známe též biochemické metody přípravy D-mannitolu mikrobiální konversí D-fruktózy, kterou provádějí heterofermentativní mléčné bakterie s poměrně vysokým výtěžkem. V novější době byla popsána i biotransformace D-glukózy v D-mannitol působením některých plísní. Jako zdroj D-fruktózy pro biochemickou přípravu D-mannitolu byly použity též odpadní vody z výroby dextranu (Behrens H. se sp., NDR pat. 51818, 1966). Přesto, že tyto fermentační postupy poskytují vysoký výtěžek D-mannitolu, jsou ekonomicky nevýhodné, neboť se pracuje v poměrně nízkých koncentracích cukerných roztoků (optimální koncentrace je 7 až 8 %) a zpracování těchto roztoků klade značné nároky na čisticí operace.

Podstata tohoto vynálezu spočívá v tom, že dextranové výpalky, obsahující jako hlavní složku D-fruktózu se podrobí katalytické hydrogenaci za přítomnosti Raneyova niklu při pH 6 až 7, teplotě 60 až 120 °C postupně zvyšované během 4 až 6 h a tlaku 2 až 10 MPa a vzniklý roztok obsahující D-mannitol se po odfiltrování katalyzátoru okyselí na pH 3 až 5 nebo deionizuje, zahustí při sníženém tlaku a ochladí; vykrystaluje surový D-mannitol, který se vyčistí rekrystalizací z horké vody. Výtěžek takto získaného čistého D-mannitolu s teplotou tání 166 až 167 °C se pohybuje kolem 90 %, počítáno na čistou přítomnou D-fruktózu.

Dextranové výpalky představují odpad z fermentační výroby dextranu pro farmaceutické, příp. technické účely. Jsou to matečné louhy po izolaci tzv. nativního dextranu z fermentačního média po vysrážení alkoholem (methanolem, ethanolem nebo isopropanolem), z nichž byl alkohol odpařen a které byly případně zahuštěny pro další použití; podle stupně zahuštění mohou mít až 70 % sušiny, z toho kolem 50 % fruktózy. Zbytek sušiny představují

malá množství vedlejších metabolitů, jako je D-mannitol, leukróza, oligosacharidy na bázi D-glukózy, dextran s nízkou molekulovou hmotností, příp. D-glukóza a sacharóza z neúplně prokvašeného media, dále anorganické sole, převážně fosforečnany a malé množství dusíkatých organických látek ze složek média.

Dextranové výpalky vhodné k hydrogenaci obsahují 10 až 50 % fruktózy, přítomné vedlejší složky nejsou hydrogenaci na závadu. Pokud je acidita dextranových výpalků nižší než pH 6, upraví se do neutrální reakce. Jako neutralizační přísada a regulátor pH se s výhodou používá uhličitán vápenatý v množství asi 1 % na obsah přítomných redukujících cukrů. Jako katalyzátor slouží běžně vyráběný Raneyův nikl, používaný např. při výrobě D-sorbitolu z D-glukózy. Vlastní hydrogenace se provádí za tlaku vodíku 2 až 10 MPa a při teplotě, která se udržuje po dobu 2 až 3 h v rozmezí 60 až 80 °C a po této době, když absorpce vodíku ustává, se zvýší na 100 až 120 °C na dobu 2 až 3 h. Dodržování těchto teplot je výhodné proto, aby hydrogenace přítomné D-fruktózy proběhla při teplotě pod 100 °C a nedocházelo k tmavnutí roztoku, způsobovanému její částečnou destrukcí; teprve pak je možno teplotu zvýšit na 100 až 120 °C, čímž se dokončí redukce zbylých přítomných sacharidů (optimum pro D-glukózu je 100 až 120 °C). Hydrogenace je skončena, když absorpce vodíku ustane a roztok již neobsahuje žádné redukující látky.

Roztoky dextranových výpalků po hydrogenaci obsahují jako hlavní součást D-mannitol. Po oddělení katalyzátoru filtrací se zpracují na krystalický D-mannitol obvyklým způsobem, např. odpařením na menší objem a ochlazením nebo přidáním nižšího alifatického alkoholu, např. methanolu. Roztoky před krystalizací D-mannitolu je možno deionizací zbavit přítomných anorganických solí, nebo je možné upravit pH na 3 až 5 zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a přítomné vápenaté sole tak udržet v roztoku.

Vykrystalovaný surový D-mannitol se oddělí od matečných louhů filtrací nebo odstředěním a promytím vodou nebo zředěným nižším alifatickým alkoholem, např. methanolem. Po vysušení má t.t. 150 až 165 °C. Čistí se rekrystalizací známým způsobem, tj. rozpuštěním v horké vodě, odbarvením vzniklého roztoku aktivním uhlím a filtrací za horka. Ochlazením těchto roztoků na teplotu místnosti (18 až 22 °C) nebo s výhodou na 0 až 5 °C krystaluje čistý D-mannitol, který se oddělí filtrací od matečných

louhů, promyje studenou vodou nebo zředěným methanolem a vysuší při 50 až 80 °C. Získaný čistý produkt má t.t. 166 až 167 °C.

Bližší podrobnosti vyplývají z následujících příkladů provedení, které způsob podle vynálezu ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklad 1

Ve 3 l vysokotlakém autoklávu se hydrogenuje 1 l dextranových výpalků (sušina 40 %, obsah fruktózy 29,8 g ve 100 ml) za přítomnosti 3 g uhličitanu vápenatého a 50 ml Raneyova niklu při teplotě 70 až 80 °C a tlaku vodíku 6 až 8 MPa po dobu 2 h a pak se teplota zvýší na 110 až 120 °C a pokračuje v hydrogenaci další 2 hodiny. Když absorpce vodíku ustala, obsah autoklávu se nechá vychladnout a zfiltruje od katalyzátoru. Čirý a téměř bezbarvý roztok, který neobsahuje redukující látky (zkouška Fehlingovým roztokem) se odpaří při sníženém tlaku a teplotě 50 °C na menší objem (obsah sušiny 50 až 60 %). Roztok se zředí 200 ml methanolu a nechá 48 h při teplotě místnosti. Vykřystalovaný surový D-mannitol se zfiltruje, promyje 50% methanolem a vysuší ve vakuové sušárně při 60 °C. Výtěžek surové látky obnáší 140 g, teplota tání 152 až 156 °C. Tento surový produkt se rozpustí ve 400 ml vody při teplotě 80 °C, horký roztok se vyčeří a odbarví filtrací s 2 g aktivního uhlí (karborafin) a odpaří za sníženého tlaku do počínající krystalizace. Hlavní podíl čistého D-mannitolu vykřystaluje během 24 h při teplotě 3 °C; zfiltruje se, promyje studeným 50% methanolem a vysuší ve vakuové sušárně při 80 °C. Z matečného louhu odpařením na menší objem se získají ještě další podíly čistého D-mannitolu. Celkový výtěžek činí 128 g, tj. 85 % teorie (počítáno na D-fruktózu přítomnou v dextranových výpalcích). Teplota tání 166 až 167 °C.

Příklad 2

Ve 3 l vysokotlakém autoklávu se hydrogenuje 1,5 l dextranových výpalků (sušina 30 %, obsah fruktózy 22,9 g ve 100 ml) za přítomnosti 5 g uhličitanu vápenatého a 50 ml Raneyova niklu (W-2). Hydrogenace probíhá za míchání při tlaku vodíku 7 MPa 2 h při teplotě 70 až 78 °C, načež se teplota zvýší na 110 až 115 °C a pokračuje v hydrogenaci další 2 h. Po ochlazení se obsah autoklávu zfiltruje od katalyzátoru. Roztok neobsahuje

redukující látky a má pH 8,3. Okyselí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou na pH 4 a odpaří při sníženém tlaku a teplotě 50 °C na 60 % sušiny. Po zředění 300 ml methanolu krystaluje D-mannitol při teplotě místnosti; izolace se provádí stejně jako v příkladě 1. Výtěžek surového vysušeného produktu je 155 g, teplota tání 153 až 156 °C. Rozpustí se v 450 ml vody při 75 °C a vyčeří filtrací s 3 g aktivního uhlí. Bezbarvý roztok se odpaří do počínající krystalizace a ochladí na 5 °C. Po 48 h se čistý produkt odsaje a matečné louhy se zpracují odpařením na další frakce. Celkový výtěžek čistého D-mannitolu je 150 g, tj. 87 % teorie na výchozí obsah D-fruktózy. Teplota tání 166 až 167 °C.

Příklad 3

Ve 3 l autoklávu se hydrogenuje 1 l dextranových výpalků (sušina roztoku 30 %, obsah D-fruktózy 22,9 g ve 100 ml) za míchání v přítomnosti 2 g uhličitanu vápenatého a 25 ml Raneyova niklu (W-2) za stejných podmínek jako v příkladech 1 a 2. Po ukončení hydrogenace a oddělení katalyzátoru se roztok deionizuje na sloupcích katexu (Wofatit KPS-200; H⁺ forma, objem 200 ml) a anexu (Wofatit SBK; OH⁻ forma, objem 250 ml), čímž se zbaví většiny přítomných nečistot, zejména anorganických solí. Tento deionisovaný roztok se odpaří při sníženém tlaku a teplotě 50 °C na obsah sušiny 65 %, zředí 200 ml methanolu a ochladí na 2 až 5 °C. Po 48 h vykrytalovaný surový D-mannitol (teplota tání vysušeného vzorku je 158 až 164 °C) se překrystaluje stejným způsobem jako v předešlých příkladech. Získá se 106,5 g čistého D-mannitolu, tj. 92 % teorie. Teplota tání 166 až 167 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

234 623

1. Způsob výroby D-mannitolu vyznačující se tím, že D-mannitol se získává z dextranových výpalků, obsahujících 10 až 50 % fruktózy, katalytickou hydrogenací vodíkem za tlaku 2 až 10 MPa, při teplotě postupně zvyšované z 60 na 120 °C během 4 až 6 hodin za stálého udržování pH na hodnotě 6 až 7, načež po skončené hydrogenaci, odstranění katalyzátoru a zahuštění filtrátu se nechá vykrystalovat D-mannitol.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se katalytická hydrogenace provádí za tlaku vodíku 5 až 8 MPa.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako katalyzátor hydrogenace se používá Raneyův nikl.
4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že hydrogenace se provádí 2 až 3 hodiny při teplotě 60 až 80 °C a pak další 2 až 3 hodiny při teplotě 100 až 120 °C.
5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že k stálému udržování pH na hodnotě 6 až 7 během hydrogenace se používá uhličitán vápenatý.
6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že po skončené hydrogenaci a oddělení katalyzátoru se roztok okyselí kyselinou chlorovodíkovou na pH 3 až 5.
7. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že po skončené hydrogenaci a oddělení katalyzátoru se roztok deionizuje.