

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201792279** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2018.04.30**

(22) Дата подачи заявки  
**2016.04.12**

(51) Int. Cl. *C07C 67/343* (2006.01)  
*C07C 51/353* (2006.01)  
*C07C 69/54* (2006.01)  
*C07C 57/04* (2006.01)

---

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЭТИЛЕННАСЫЩЕННЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ ИЛИ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ**

---

(31) **1506308.4; 62/147,347**

(32) **2015.04.14**

(33) **GB; US**

(86) **PCT/GB2016/051026**

(87) **WO 2016/166525 2016.10.20**

(71) Заявитель:  
**ЛУСАЙТ ИНТЕРНЭШНЛ ЮКей  
ЛИМИТЕД (GB)**

(72) Изобретатель:  
**Истхэм Грэхам Рональд, Джонсон  
Дэвид Уилльям, Уо Марк, Игго  
Джонатан Эйнсли, Бомон Майкл (GB)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к способу получения этиленненасыщенной карбоновой кислоты или сложного эфира, предпочтительно  $\alpha,\beta$ -этиленненасыщенных карбоновых кислот или сложных эфиров, путем жидкофазного взаимодействия формальдегида или его подходящего источника со сложным эфиром нециклической карбоновой кислоты в присутствии основной соли металла.

**A1**

**201792279**

**201792279**

**A1**

**СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЭТИЛЕН-НЕНАСЫЩЕННЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ ИЛИ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ**

Настоящее изобретение относится к способу получения этилен-ненасыщенных карбоновых кислот или сложных эфиров, в частности,  $\alpha, \beta$  ненасыщенных карбоновых кислот или сложных эфиров, более конкретно, акриловых кислот или сложных эфиров, таких как (алк)акриловые кислоты или алкил(алк)акрилаты, в частности, (мет)акриловой кислоты или алкил(мет)акрилатов, таких как метил(мет)акрилаты, путем конденсации эфиров карбоновой кислоты с формальдегидом или его источником в присутствии оснований, а именно, но без исключений, к способу получения (мет)акриловой кислоты или ее алкиловых эфиров, например, метилметакрилата, путем конденсации алкиловых эфиров пропионовой кислоты, например, метилпропионата, с формальдегидом или его источником в присутствии определенного основания. Настоящее изобретение, в частности, имеет отношение к получению метакриловой кислоты (МКА) и метилметакрилата (ММА).

Такие кислоты или сложные эфиры могут быть получены путем взаимодействия эфира алкановой кислоты формулы  $R^3-CH_2-COOR^4$ , где  $R^3$  и  $R^4$ , каждый независимо, представляет собой подходящий заместитель, известный в данной области техники для акриловых соединений, такой как алкильная группа, особенно низшая алкильная группа, содержащая, например, 1-4 атома углерода, с подходящим источником метилена, таким как формальдегид. Таким образом, например, метакриловая кислота или ее алкиловые эфиры, в частности, метилметакрилат, могут быть получены каталитическим взаимодействием метилпропионата с формальдегидом в качестве источника метилена.

В US485070 описано получение  $\alpha, \beta$  ненасыщенных алифатических карбоновых кислот путем парофазной конденсации насыщенной алифатической монокарбоновой кислоты с формальдегидом с использованием цезиевого катализатора на подложке из пористого силикагеля. Получение метакриловой кислоты из пропионовой

кислоты и формальдегида в присутствии цезий/силикагель катализаторов осуществляют при температуре в диапазоне от 273°C до 408°C с селективностью в отношении метакриловой кислоты в диапазоне от 81 до 88%.

Как представлено выше, известный способ получения ММА представляет собой каталитическое преобразование метилпропионата (МЕР) в ММА с использованием формальдегида. В US6544924 описано получение этилен-ненасыщенных кислот или сложных эфиров каталитическим взаимодействием алкановой кислоты или сложного эфира, особенно метилпропионата, с формальдегидом в присутствии катализатора на силикагелевой подложке. Получение метилметакрилата (ММА) и метакриловой кислоты (МА) из метилпропионата, метанола и формалина с использованием таких катализаторов осуществляют при 350°C, с получением в результате выходов ММА и МА от 3 до 12% и селективностью в отношении ММА и МА от 88 до 97%.

Проблемой гетерогенных систем является то, что требуются высокие температуры, что увеличивает расходы, а также увеличивает получение нежелательных побочных продуктов.

В WO00/58298 описано, что при взаимодействии лактонов с источником формальдегида в присутствии основания, для удаления воды могут быть использованы осушающие агенты, причем источниками формальдегида являются полиоксиметилен или альдегиды. Обсуждены лактонные промежуточные продукты, являющиеся очень устойчивыми к гидролизу и высоко активированными благодаря структуре кольца, а также гетерогенные и гомогенные основные катализаторы. С другой стороны, линейный сложный эфир гораздо более восприимчив к гидролизу и является гораздо менее активированным.

Неожиданно было обнаружено, что отдельные соли металлов являются удивительно эффективными в отношении улучшения как выхода, так и селективности при жидкофазном взаимодействии эфиров карбоновых кислот с формальдегидом или его источником.

Согласно первому аспекту настоящего изобретения предоставляется способ получения этилен-ненасыщенной карбоновой

кислоты или сложного эфира, предпочтительно,  $\alpha, \beta$  этиленненасыщенной карбоновой кислоты или сложного эфира, путем жидкофазного взаимодействия формальдегида или его подходящего источника со сложным эфиром нециклической карбоновой кислоты в присутствии основной соли металла.

#### Основание

Предпочтительно, основная соль металла представляет собой соль металла группы I или группы II. Предпочтительно, основная соль металла выбрана из оксидов, гидроксидов, карбонатов, гидрокарбонатов, метилкарбонатов, алкоксидов, таких как метоксиды и трет-бутоксиды, фторидов и фосфатов металлов группы I или группы II, более предпочтительно, основная соль металла выбрана из метоксидов, карбонатов или метилкарбонатов металлов группы I или группы II. Во избежание какого бы то ни было разночтения, металлами группы I, как использовано в данном описании, обозначен литий (Li), натрий (Na), калий (K), рубидий (Rb) и цезий (Cs). Во избежание какого бы то ни было разночтения, металлами группы II, как использовано в данном описании, обозначен бериллий (Be), магний (Mg), кальций (Ca), стронций (Sr), барий (Ba). Предпочтительно, металлы группы I или группы II выбраны из калия (K), цезия (Cs), рубидия (Rb) или бария (Ba), более предпочтительно, из цезия (Cs) или рубидия (Rb).

Предпочтительно, основная соль металла может быть выбрана из оксида калия, оксида цезия, оксида натрия, оксида рубидия, оксида бария, гидроксида калия, гидроксида цезия, гидроксида натрия, гидроксида рубидия, гидроксида бария, фосфата калия, фосфата цезия, фосфата натрия, фосфата рубидия, фосфата бария, метоксида натрия, метоксида калия, метоксида рубидия, трет-бутоксида натрия, трет-бутоксида калия, трет-бутоксида рубидия, трет-бутоксида цезия, фторида натрия, фторида калия, фторида рубидия, фторида цезия, карбоната калия, карбоната цезия, карбоната натрия, карбоната рубидия, карбоната бария, гидрокарбоната калия, гидрокарбоната натрия, гидрокарбоната рубидия, гидрокарбоната цезия, гидрокарбоната бария,

метилкарбоната калия, метилкарбоната натрия, метилкарбоната цезия, метилкарбоната рубидия или метилкарбоната бария, более предпочтительно, метоксида цезия, метоксида рубидия, карбоната цезия, карбоната рубидия, метилкарбоната цезия или метилкарбоната рубидия, наиболее предпочтительно, карбоната цезия или метилкарбоната цезия, особенно, метилкарбоната цезия.

Подходящие основные соли металлов включают карбонаты (включая гидро и метилкарбонаты) цезия (Cs) или рубидия (Rb). Предпочтительно, основные соли металлов настоящего изобретения придают высокую степень преобразования и селективность в отношении реакционных продуктов настоящего изобретения.

Подходящие основные соли металлов группы I или II представляют собой такие соли металлов группы I или II, которые по меньшей мере частично растворимы в реакционной среде при температуре до 300°C, более конкретно, при температуре до 250°C, наиболее предпочтительно, при температуре до 200°C.

Основная соль металла может присутствовать в реакционной среде в ходе реакции в любой подходящей форме. Предпочтительно, основная соль металла может быть по существу полностью растворена в реакционной среде или реакционная среда и основная соль металла вместе могут образовывать форму суспензии, где часть основной соли металла растворена в реакционной среде/жидкой фазе и часть не растворена и поэтому остается в твердой форме. Более предпочтительно, основная соль металла по существу полностью растворена в реакционной среде/жидкой фазе.

Непрерывная реакция может протекать с некоторыми реагентами в твердой фазе, но предпочтительно, проводить ее с реагентами, по существу полностью растворимыми.

Периодическая реакция может протекать с некоторыми реагентами в твердой фазе, но предпочтительно, проведение реакции с реагентами, по существу полностью растворимыми. Без теоретического подтверждения, в периодической реакции реакционная среда и основная соль металла вместе могут образовывать форму суспензии в начале процесса, но в большей степени основная соль металла может становиться растворимой в

реакционной среде в ходе процесса благодаря образованию метанола, в котором основная соль металла может быть более растворимой, так что основная соль металла может быть по существу полностью растворена в конце процесса. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что ссылка на количество основной соли металла, растворенной в реакционной среде, относится к количеству, которое растворено в реакционной среде, когда она находится при температуре, при которой реакция будет выполняться.

Предпочтительно, основная соль металла является полностью насыщенной в реакционной среде. Предпочтительно, когда основная соль металла является полностью насыщенной в реакционной среде, любая основная соль металла, которая присутствует в нерастворенной форме, может быть способна растворяться в реакционной среде в тот момент, когда растворенное основание подвергается взаимодействию.

Предпочтительно, по меньшей мере часть основной соли металла находится в жидкой фазе в ходе реакции.

Указанные основные соли металлов настоящего изобретения могут обеспечивать от 90 до 100% масс. общего металла, присутствующего в реакционной среде, такого как от 95, 99, 99,5 или 99,9% масс. общего металла, присутствующего в реакционной среде, более предпочтительно, по существу 100% масс. общего металла, присутствующего в реакционной среде, из расчета на общую твердую массу металлов, присутствующих в реакционной среде. Обычно, в реакционной среде настоящего изобретения отсутствуют какие-либо следы других типов металлов, отличных от основных солей металлов, как определено в данном описании выше, в частности, отсутствуют какие-либо другие типы металлов, кроме солей металлов группы I, присутствующих в реакционной среде, более конкретно, отсутствуют другие типы металлов, кроме солей металлов группы I, как определено более конкретно в данном описании выше.

Таким образом, согласно второму аспекту настоящего изобретения предоставляется способ получения этилен-ненасыщенной



формали или полуформали формальдегида и метанола  $\text{CH}_3\text{-O-(CH}_2\text{-O)}_i\text{-CH}_3$  ("формаль- $i$ ") или  $\text{CH}_3\text{-O-(CH}_2\text{-O)}_i\text{-H}$  ("полуформаль- $i$ "), где  $i$  равен 1-100, предпочтительно, 1-5, особенно 1-3, или другие полиоксиметилены по меньшей мере с одной неметильной концевой группой. Поэтому, источником формальдегида также может быть полиоксиметилен формулы  $\text{R}^{31}\text{-O-(CH}_2\text{-O)}_i\text{-R}^{32}$ , где  $\text{R}^{31}$  и  $\text{R}^{32}$  могут быть одинаковыми или различными группами, и по меньшей мере одна выбрана из  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  алкильной группы, например,  $\text{R}^{31}$  представляет собой изобутил, и  $\text{R}^{32}$  представляет собой метил.

Формалин может быть использован в качестве исходного сырья для формальдегида, но, как правило, обезвоженного перед использованием в реакции. Предпочтительно, термином формалин обозначена смесь формальдегид:метанол:вода в соотношении 25-65%:0,01-25%:25-70% по массе. Более предпочтительно, термином формалин обозначена смесь формальдегид:метанол:вода в соотношении 30-60%:0,03-20%:35-60% по массе. Наиболее предпочтительно, термином формалин обозначена смесь формальдегид:метанол:вода в соотношении 35-55%:0,05-18%:42-53% по массе.

Предпочтительно, подходящий источник формальдегида может быть выбран из формалина (формальдегид, метанол, вода), низкомолекулярного полиформальдегида (параформальдегид), газообразного формальдегида, полуацеталя формальдегида (алкоформ), триоксана или безводного формальдегида, более предпочтительно, низкомолекулярного полиформальдегида (параформальдегид), полуацеталя формальдегида (алкоформ) или безводного формальдегида, наиболее предпочтительно, полуацеталя формальдегида (алкоформ) или безводного формальдегида, особенно, подходящим источником формальдегида может быть полуацеталь формальдегида (алкоформ). Использование параформальдегида, триоксана, безводного формальдегида и полуацеталя формальдегида (алкоформ), особенно, полуацеталя формальдегида (алкоформ), является предпочтительным, поскольку оно уменьшает необходимость удаления вода из процесса.

Предпочтительно, реакционная смесь, например, смесь,

содержащая формальдегид или его подходящий источник и сложный эфир нециклической карбоновой кислоты, содержит приблизительно менее чем 5% воды по массе (масс./масс.). Более предпочтительно, реакционная смесь, например, смесь, содержащая формальдегид или его подходящий источник и сложный эфир нециклической карбоновой кислоты, содержит приблизительно менее чем 2% воды по массе. Наиболее предпочтительно, реакционная смесь, например, смесь, содержащая формальдегид или его подходящий источник и сложный эфир нециклической карбоновой кислоты, может содержать приблизительно от 0,1 до 1,0% воды по массе.

Предпочтительно, формальдегид или его подходящий источник может иметь содержание воды приблизительно менее чем 15% по массе (масс./масс.), более предпочтительно, приблизительно менее чем 5% масс./масс., наиболее предпочтительно, приблизительно менее чем 1% масс./масс. Предпочтительно, формальдегид или его подходящий источник по существу является безводным.

В некоторых вариантах осуществления формальдегид или его подходящий источник представляет собой полуацеталь формальдегида (алкоформ). Преимущественно использование полуацетала формальдегида (алкоформ), который обеспечивает безводный формальдегид.

#### Растворитель

Как подробно описано выше, формальдегид или его подходящий источник, сложный эфир нециклической карбоновой кислоты и основная соль металла находятся в жидкой фазе. Такая жидкая реакционная среда может включать растворитель для данной реакции.

Соответственно, способ настоящего изобретения может необязательно дополнительно включать один или более растворителей.

Предпочтительно, растворитель является полностью или по существу апротонным. Подходящие апротонные растворители перечислены в таблице A-1, pp 112-114, "Non-Aqueous Electrolyte Solutions in Chemistry and Modern Technology" by Josef Barthel, Heiner-J. Gores, Georg Schmeer and Rudolf Wachter, Topics in

Current Chemistry, Vol. 111, page 33, 1983, в разделах "Апротонные протофильные растворители", "Апротонные протофобные растворители", "Донорные растворители с низкой проницаемостью электронов" "Инертные растворители". Предпочтительно, растворитель представляет собой апротонный протофильный растворитель или апротонный фотофобный растворитель, более предпочтительно, апротонный протофильный растворитель. Предпочтительно, растворитель выбран из диметилформаида, диэтилформаида, диметилацетаида (DMAc), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинона (DMPU), 1,3-диметил-2-имидазолидинона (DMEU или DMI), 3-метил-2-оксазолидинона, пропиленкарбоната, диэтилацетаида, 1-метил-2-пирролидинона, гексаметилфосфорного триаида, пиридина, тетраметилмочевины, диметилсульфоксида, ацетонитрила, пропионитрила, бензонитрила, ацетона, 2-бутанона, 3-пентанона, ацетофенона, нитрометана, нитробензола, тетрагидротиофен 1,1-диоксида (сульфолан), диэтилового эфира, диизопропилового эфира, 1,4-диоксана, диметилкарбоната, тетрагидрофурана, 1,2-диметоксиэтана, диглима, бензола, циклогексана, ксилола или толуола. Более предпочтительно, растворитель выбран из диметилформаида, диэтилформаида, диметилацетаида (DMAc), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинона (DMPU), 1,3-диметил-2-имидазолидинона (DMEU или DMI), 3-метил-2-оксазолидинона, диэтилацетаида, 1-метил-2-пирролидинона, гексаметилфосфорного триаида, пиридина, тетраметилмочевины, диметилсульфоксида, ацетонитрила, пропионитрила, бензонитрила, ацетона, 2-бутанона, 3-пентанона, ацетофенона, нитрометана, нитробензола, тетрагидротиофен 1,1-диоксида (сульфолан), диэтилового эфира, диизопропилового эфира, 1,4-диоксана, тетрагидрофурана, 1,2-диметоксиэтана или диглима. Наиболее предпочтительно, растворитель выбран из диметилформаида, диэтилформаида, диметилацетаида (DMAc), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинона (DMPU), 1,3-диметил-2-имидазолидинона (DMEU или DMI), 3-метил-2-оксазолидинона, диэтилацетаида, 1-метил-2-пирролидинона, гексаметилфосфорного триаида, пиридина,

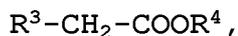
тетраметилмочевины, диметилсульфоксида, ацетонитрила, пропионитрила, нитрометана или тетрагидротиофен 1,1-диоксида (сульфолан).

Специалисту в данной области техники будет очевидно, что метанол или этанол, когда присутствуют, могут быть введены в реакционную смесь из источника формальдегида. В то же время, эти спирты должны быть, как правило, использованы в сочетании с растворителями, как подробно описано выше, и должны присутствовать в реакционной среде в количествах приблизительно менее чем 50% масс., предпочтительно, приблизительно менее чем 45% масс., более предпочтительно, приблизительно менее чем 20% масс., из расчета на общую массу реакционной среды.

Предпочтительно, использование растворителей, как описано в данном описании, может оптимизировать скорость реакции.

#### Нециклические реагенты

Предпочтительно, эфирный реагент нециклической карбоновой кислоты настоящего изобретения представлен следующей формулой:



где  $R^4$  представляет собой алкильную группу, предпочтительно,  $C_1$ - $C_4$ алкильную группу, более предпочтительно, метильную группу, и  $R^3$  представляет собой метильную группу.

Таким образом, согласно следующему аспекту настоящего изобретения предоставлен способ получения этилен-ненасыщенной карбоновой кислоты или сложного эфира, предпочтительно,  $\alpha, \beta$  этилен-ненасыщенной карбоновой кислоты или сложного эфира, путем жидкофазного взаимодействия формальдегида или его подходящего источника со сложным эфиром нециклической карбоновой кислоты формулы  $R^3-CH_2-COOR^4$  в присутствии основной соли металла, где  $R^4$  представляет собой алкильную группу, предпочтительно,  $C_1$ - $C_4$ алкильную группу, и  $R^3$  представляет собой метил.

Предпочтительно, сложный эфир нециклической карбоновой кислоты согласно любому из аспектов настоящего изобретения представляет собой метилпропионат.

#### Продукты

Предпочтительно, этилен-ненасыщенная карбоновая кислота или

сложный эфир, предоставленные способом настоящего изобретения, выбраны из метакриловой кислоты, метилметакрилата, этилметакрилата, пропилметакрилата или бутилметакрилата, или металлической соли метакриловой кислоты, наиболее предпочтительно, метилметакрилата или металлической соли метакриловой кислоты.

Способ настоящего изобретения, в частности, подходит для получения метакриловой кислоты и ее алкиловых эфиров. Соответственно, метакриловая кислота и ее эфиры представляют собой ( $C_1-C_4$ ) алкилметакрилаты, как правило, полученные путем взаимодействия соответствующего эфира пропионовой кислоты с формальдегидом или его подходящим источником в присутствии основной соли металла, предпочтительно, метакриловую кислоту или особенно метилметакрилат (ММА), полученные из метилпропионата.

В настоящем изобретении вода, образовавшаяся при реакции конденсации, может гидролизовать некоторые эфиры, сформированные в процессе, в кислоту. Соответственно, это является одним из путей образования метакриловой кислоты.

Преимуществом способа настоящего изобретения является обнаружение удивительно низкого уровня образования нежелательных побочных продуктов при взаимодействии формальдегида или его подходящего источника со сложным эфиром нециклической карбоновой кислоты при получении этилен-ненасыщенной карбоновой кислоты или сложного эфира.

Преимущество показано в том, что селективность в отношении конечной этилен-ненасыщенной карбоновой кислоты или сложного эфира по способу настоящего изобретения по существу не снижается с увеличением скорости преобразования, как обычно можно было ожидать. Как правило, в способах известного уровня техники селективность снижается по мере увеличения скорости преобразования, без теоретического подтверждения, благодаря получению дополнительных нежелательных побочных продуктов в ходе реакции при указанных повышенных скоростях преобразования. В то же время, в способе настоящего изобретения получаются удивительно низкие уровни нежелательных побочных продуктов, и поэтому способ настоящего изобретения удивителен тем, что при

оптимизации скоростей преобразования сохраняется или улучшается селективность в отношении образования этилен-ненасыщенной карбоновой кислоты или сложного эфира.

Кроме того, основным побочным продуктом настоящего изобретения является аддукт метанола с метакрилатным эфиром (метил 3-метоксиизобутират) или основная соль металла аддукта метанола с метакриловой кислотой (металл 3-метоксиизобутирата). Они могут быть легко преобразованы в соответствующий метакрилат основным катализируемым процессом (либо *in situ*, либо в отдельном процессе). Поэтому, такие побочные продукты не влияют на необратимые изменения в сторону снижения селективности и могут, при необходимости, не учитываться при расчете общей селективности данной реакции.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предоставляется этилен-ненасыщенная карбоновая кислота или сложный эфир, предпочтительно,  $\alpha, \beta$  этилен-ненасыщенная карбоновая кислота или сложный эфир, полученные путем жидкофазного взаимодействия формальдегида или его подходящего источника со сложным эфиром нециклической карбоновой кислоты в присутствии основной соли металла.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предоставляется метакриловая кислота или метилметакрилат, полученные путем жидкофазного взаимодействия формальдегида или его подходящего источника со сложным эфиром нециклической карбоновой кислоты в присутствии основной соли металла.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предоставляется применение основной соли металла для получения этилен-ненасыщенной карбоновой кислоты или сложного эфира, предпочтительно,  $\alpha, \beta$  этилен-ненасыщенной карбоновой кислоты или сложного эфира, путем жидкофазного взаимодействия формальдегида или его подходящего источника со сложным эфиром нециклической карбоновой кислоты. Предпочтительно, настоящее изобретение обеспечивает применение основной соли металла в указанной реакции для улучшения селективности, в частности, селективности метилпропионата (MeP) в отношении метилметакрилата (MMA) и/или

селективности формальдегида в отношении метилметакрилата (ММА), и/или для снижения температуры производства, и/или для снижения образования побочных продуктов, в частности, побочных продуктов с температурой кипения выше, чем у этилен-ненасыщенной карбоновой кислоты или сложного эфира.

Выделение и/или очистка этилен-ненасыщенной карбоновой кислоты или сложного эфира, предпочтительно,  $\alpha, \beta$  этилен-ненасыщенной карбоновой кислоты или сложного эфира, от непрореагировавшей нециклической карбоновой кислоты или сложного эфира могут быть проведены любым подходящим способом, известным в данной области техники.

#### Реакционные условия

Предпочтительно, данная реакция может быть осуществлена при температуре ниже  $300^{\circ}\text{C}$ , более предпочтительно, приблизительно ниже  $280^{\circ}\text{C}$ , наиболее предпочтительно, приблизительно ниже  $240^{\circ}\text{C}$ , особенно, приблизительно ниже  $190^{\circ}\text{C}$ , например, приблизительно от  $80^{\circ}\text{C}$  до  $250^{\circ}\text{C}$ , более предпочтительно, приблизительно от  $100^{\circ}\text{C}$  до  $200^{\circ}\text{C}$ , особенно приблизительно от  $120^{\circ}\text{C}$  до  $190^{\circ}\text{C}$ . Предпочтительно, способ настоящего изобретения может быть осуществлен при более низких температурах, чем обычно предлагается в предшествующем уровне техники, описывающем газофазные реакции. Это, в частности, удивительно, учитывая, что депротонирование метилпропионата (MeP) в реакциях с формальдегидом происходит при повышенных температурах в промышленных способах.

Предпочтительно, данная реакция может быть осуществлена при давлении от около 5 до 2000 ф./кв. дюйм, более предпочтительно, приблизительно от 10 до 1000 ф./кв. дюйм, наиболее предпочтительно, приблизительно от атмосферного давления или 14 до 500 ф./кв. дюйм. Как правило, давление реакции может быть выбрано таким образом, чтобы реагенты сохранялись в жидкой фазе при данной температуре.

Способ настоящего изобретения может быть периодическим или непрерывным процессом. Предпочтительно, применяют непрерывный процесс.

Реагенты могут подаваться в реактор по отдельности или после предварительного смешивания.

Формальдегид или его подходящий источник можно добавлять в реактор, включающий реакционную среду, содержащую сложный эфир нециклической карбоновой кислоты вместе с растворенной основной солью металла, с любой подходящей скоростью. Как правило, в периодическом процессе формальдегид или его подходящий источник добавляют в реактор, включающий реакционную среду, содержащую сложный эфир нециклической карбоновой кислоты вместе с растворенной основной солью металла, при скорости, которая подходит для сохранения сложного эфира нециклической карбоновой кислоты в молярном избытке, по сравнению с указанным формальдегидом или его подходящим источником.

"Молярный избыток", как использовано в данном описании, означает, если специально не указано иное, что формальдегид или его подходящий источник присутствует в количествах по меньшей мере на 1% моль ниже, предпочтительно, по меньшей мере на 5% моль ниже, более предпочтительно, по меньшей мере на 10% моль ниже, чем количество сложного эфира нециклической карбоновой кислоты, из расчета на общее количество формальдегида или его подходящего источника и сложного эфира нециклической карбоновой кислоты, присутствующих в реакционной среде.

Например, в периодическом процессе формальдегид или его подходящий источник можно добавлять в реактор при относительной скорости приблизительно от 1 до 10% моль/минута к сложному эфиру нециклической карбоновой кислоты.

Предпочтительно, молярное соотношение формальдегида или его подходящего источника к сложному эфиру нециклической карбоновой кислоты поддерживают приблизительно от 1:100 до 1:2, более предпочтительно, приблизительно от 1:50 до 1:5 на протяжении продолжительности процесса.

Предпочтительно, при периодической реакции молярное соотношение основной соли металла к сложному эфиру нециклической карбоновой кислоты, добавленного в реакционную среду, составляет приблизительно от 5:1 до 0,2:1, более предпочтительно, молярное

соотношение составляет приблизительно от 2:1 до 0,4:1, наиболее предпочтительно, молярное соотношение составляет приблизительно от 2:1 до 0,5:1.

Предпочтительно, реакцию, состоящую из сложного эфира нециклической карбоновой кислоты, основной соли металла и необязательного растворителя, нагревают приблизительно до температуры, при которой реакция будет проводиться, перед добавлением формальдегида или его подходящего источника. Предпочтительно, формальдегид или его подходящий источник нагревают приблизительно до температуры, при которой реакция будет проводиться, перед смешиванием с реакционной средой. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что реакционная среда, состоящая из сложного эфира нециклической карбоновой кислоты, основной соли металла и необязательного растворителя, может быть нагрета до температуры на 30°C выше или ниже температуры, при которой реакция будет проводиться.

Как правило, в ходе непрерывного процесса формальдегид или его подходящий источник добавляют в реактор, включающий реакционную среду, содержащую сложный эфир нециклической карбоновой кислоты вместе с растворенной основной солью металла, при скорости, которая сохраняет сложный эфир нециклической карбоновой кислоты в молярном избытке, по сравнению с указанным формальдегидом или его подходящим источником в реакционной среде. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что при непрерывной реакции формальдегид или его подходящий источник можно подавать в реакционную среду, состоящую из сложного эфира нециклической карбоновой кислоты и растворенной основной соли металла, также вместе с эфирным реагентом нециклической карбоновой кислоты и/или основной солью металла.

Во избежание какого бы то ни было разночтения, термин "молярный избыток", как использовано при ссылке на непрерывную реакцию, имеет такие же значения, как описано выше для периодической реакции.

Предпочтительно, при непрерывной реакции формальдегид или его подходящий источник можно подавать в реактор в молярном

соотношении от 1,1:1 до 1:1 со сложным эфиром нециклической карбоновой кислоты.

Предпочтительно, при непрерывной реакции молярное соотношение основной соли металла к сложному эфиру нециклической карбоновой кислоты в реакционной среде может поддерживаться от 5:1 до 0,2:1, более предпочтительно, приблизительно от 2:1 до 0,4:1, наиболее предпочтительно, приблизительно от 2:1 до 0,5:1.

Предпочтительно, как при периодической, так и при непрерывной реакции добавление формальдегида или его подходящего источника в реактор по методу, как описано выше, к удивлению приводит в результате к улучшению скорости преобразования. Предпочтительно, добавление формальдегида или его подходящего источника в реактор по методу, как описано выше, к удивлению ограничивает накопление формальдегида, таким образом, мягко снижая возникновение нежелательных побочных реакций, приводящих к нежелательным побочным продуктам.

Предпочтительно, но без теоретического подтверждения, добавление формальдегида или его подходящего источника в реакционную среду, содержащую сложный эфир нециклической карбоновой кислоты вместе с растворенной основной солью металла и необязательный растворитель, дает возможность формальдегиду нагреться до реакционной температуры без какого-либо риска разложения, катализируемого основной солью металла.

При периодической реакции время контакта реагентов в присутствии основной соли металла зависит от температуры, давления и концентрации основной соли металла, но, как правило, составляет от 2 минут до 12 часов, более предпочтительно, от 5 минут до 8 часов, наиболее предпочтительно, от 10 минут до 4 часов.

При непрерывной реакции среднее время пребывания в реакторе может соответствовать времени контакта при периодической реакции, как изложено выше.

Количество основной соли металла, используемого в способе настоящего изобретения, не является обязательно критическим и будет определяться по практическому способу, в котором оно используется. В то же время, количество основания, как правило,

будет выбираться по воздействию на оптимальную селективность и выход. Тем не менее, специалисту в данной области будет понятно, что минимальное количество основания должно быть достаточным, чтобы добиться достаточного депротонирования сложного эфира нециклической карбоновой кислоты для достижения приемлемой скорости реакции.

Относительное количество реагентов, используемых в или при подаче в способ настоящего изобретения, может варьироваться в широких пределах, но обычно мольное соотношение формальдегида или его подходящего источника к сложному эфиру нециклической карбоновой кислоты составляет интервал в пределах от 1:20 до 2:1, более предпочтительно, от 1:10 до 1,5:1, наиболее предпочтительно, от 1:5 до 1,2:1. Наиболее предпочтительное соотношение будет зависеть от формы формальдегида и возможности основания высвободить формальдегид из формальдегидных веществ. Таким образом, высокая реакционная способность формальдегидных веществ, где один или оба  $R^{31}$  и  $R^{32}$  в  $R^{31}O-(CH_2-O-)_iR^{32}$  представляют собой H, требует относительно низких соотношений, как правило, в этом случае, мольное соотношение формальдегида или его подходящего источника к сложному эфиру нециклической карбоновой кислоты будет составлять интервал в пределах от 1:9 до 1:1. В случае, если формальдегидные вещества обладают низкой реакционной способностью, например, в которых ни  $R^{31}$ , ни  $R^{32}$  не являются H, как например, в  $CH_3O-CH_2-OCH_3$  или в триоксане, высокие соотношения являются наиболее предпочтительными, как правило, от 1:9 до 20:1.

Способ согласно любому из аспектов настоящего изобретения может дополнительно включать один или более необязательных спиртов. Предпочтительно, необязательным(ыми) спиртом(ами) для использования в основной реакции настоящего изобретения является метанол. Количество метанола не является критическим. Как правило, используемым количеством является минимально практически возможное, присутствие которого допускается в некоторых источниках формальдегида, причем если метанол выбран в качестве реакционного растворителя, при желании, также могут быть использованы растворители для разделения или дополнительные

растворители.

Молярное соотношение спирта, когда присутствует в данной реакции, к сложному эфиру нециклической кислоты, как правило, составляет интервал в пределах от 20:1 до 1:20, предпочтительно, от 3:1 до 1:10, наиболее предпочтительно, от 2:1 до 1:5.

Молярное соотношение метанола, когда присутствует в данной реакции, к сложному эфиру нециклической кислоты, как правило, составляет интервал в пределах от 20:1 до 1:20, предпочтительно, от 3:1 до 1:10, наиболее предпочтительно, от 2:1 до 1:5.

#### Осушающие агенты

Как представлено выше, благодаря источнику формальдегида, вода также может присутствовать в реакционной смеси. В зависимости от источника формальдегида, может быть необходимо удалить некоторое количество или всю воду из смеси до проведения реакции. Как представлено выше, поддержание уровней воды ниже, чем в источнике формальдегида, может быть выгодным для эффективности реакции и/или последующей очистки полученных продуктов.

Поэтому, способ настоящего изобретения может дополнительно включать один или более осушающих агентов. Подходящие осушающие агенты включают безводный сульфат натрия, безводный сульфат магния, молекулярные сита (различные размеры пор), оксид кальция, хлорид кальция, карбонат калия, оксазолидины, сложные ортоэфиры общей формулы  $RC(OR')_3$ , оксид алюминия, силикагель, активированный уголь, монтмориллонит и их смеси.

#### Определения

Термин "алкил", когда используется в данном описании, означает, если специально не указано иное,  $C_1$ - $C_{12}$ алкил и включает метильную, этильную, этенильную, пропильную, пропенильную, бутильную, бутенильную, пентильную, пентенильную, гексильную, гексенильную и гептильную группы, предпочтительно, метил, этил, пропил, бутил, пентил и гексил. Если специально не указано иное, алкильные группы, когда есть достаточное количество атомов углерода, могут быть линейными или разветвленными, циклическими, ациклическими или частично циклическими/ациклическими,

незамещенными, замещенными или заканчиваться одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, нитро,  $-OR^{19}$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-C(O)R^{21}$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-NR^{23}R^{24}$ ,  $-C(O)NR^{25}R^{26}$ ,  $-SR^{29}$ ,  $-C(O)SR^{30}$ ,  $-C(S)NR^{27}R^{28}$ , незамещенного или замещенного арила, или незамещенного или замещенного Het, где  $R^{19}-R^{30}$ , здесь или по всему описанию, каждый независимо, представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный арил, или незамещенный или замещенный алкил, или, в случае  $R^{21}$ , галоген, нитро, циано и амино, и/или прерван одним или более (предпочтительно, менее чем 4) атомами кислорода, серы, кремния, или силано или диалкилсиликоновыми группами, или их смесями. Предпочтительно, алкильные группы являются незамещенными, предпочтительно, линейными и, предпочтительно, насыщенными.

Термин "алкенил" следует понимать, как "алкил", определенный выше, за исключением по меньшей мере одной углерод-углеродной связи, которая является ненасыщенной, и, соответственно, данный термин относится к  $C_2-C_{12}$ алкенильным группам.

Термин "алк" или подобный, в отсутствие информации об обратном, следует принимать в соответствии с приведенным выше определением "алкил".

Термин "арил", когда используется в данном описании, включает пяти-десятичленные, предпочтительно, пяти-восьмичленные углеводородные ароматические или псевдо-ароматические группы, такие как фенильные, циклопентадиенильные и инденильные анионы, и нафтильные группы, которые могут быть незамещенными или замещены одним или более заместителями, выбранными из незамещенного или замещенного арила, алкила (который может быть сам по себе незамещенным или замещенным или концевым, как определено в данном описании), Het (который может быть сам по себе незамещенным или замещенным или концевым, как определено в данном описании), галогена, циано, нитро,  $OR^{19}$ ,  $OC(O)R^{20}$ ,  $C(O)R^{21}$ ,  $C(O)OR^{22}$ ,  $NR^{23}R^{24}$ ,  $C(O)NR^{25}R^{26}$ ,  $SR^{29}$ ,  $C(O)SR^{30}$  или  $C(S)NR^{27}R^{28}$ , где  $R^{19}-R^{30}$ , каждый независимо, представляет собой водород, незамещенный или замещенный арил или алкил (который может быть сам по себе незамещенным или замещенным или концевым, как

определено в данном описании) или, в случае  $R^{21}$ , галоген, нитро, циано или amino.

Термин "галоген", когда используется в данном описании, означает группу хлора, брома, йода или фтора, предпочтительно, хлор или фтор.

Термин "Het", когда используется в данном описании, включает четырех-двенадцатичленную, предпочтительно, четырех-десятичленную кольцевую систему, кольца которой содержат один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода, серы и их смеси, и кольца которой не содержат ни одной или более двойных связей или могут быть неароматическими, частично ароматическими или полностью ароматическими по характеру. Данные кольцевые системы могут быть моноциклическими, бициклическими или конденсированными. Каждая "Het" группа, определенная в данном описании, может быть незамещенной или замещена одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, нитро, оксо, алкила (который может быть сам по себе незамещенным или замещенным или концевым, как определено в данном описании),  $-OR^{19}$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-C(O)R^{21}$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-N(R^{23})R^{24}$ ,  $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ ,  $-SR^{29}$ ,  $-C(O)SR^{30}$  или  $-C(S)N(R^{27})R^{28}$ , где  $R^{19}-R^{30}$ , каждый независимо, представляет собой водород, незамещенный или замещенный арил или алкил (который может быть сам по себе незамещенным или замещенным или концевым, как определено в данном описании) или, в случае  $R^{21}$ , галоген, нитро, amino или циано. Термин "Het", таким образом, включает группы, такие как необязательно замещенный азетидинил, пирролидинил, имидазолил, индолил, фуранил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, оксатриазолил, тиатриазолил, пиридазинил, морфолинил, пиримидинил, пиразинил, хинолинил, изохинолинил, пиперидинил, пиразолил и пиперазинил. Замещение на Het может быть на атоме углерода Het кольца или, где возможно, на одном или более гетероатомах.

"Het" группы также могут быть в форме N оксида.

Термины "основание" или "основной", когда используется в данном описании, означает, если специально не указано иное,

химическое соединение или молекулярную структуру, обладающую по меньшей мере одной из доступных пар электронов, способных формировать ковалентную связь с водородом (протон) или со свободной орбиталью другого вида. Основание может представлять собой основание Брэнстеда или основание Льюиса. Во избежание какого бы то ни было разночтения, основание Брэнстеда представляет собой химическое соединение или молекулярную структуру, способную акцептировать водород (протон) из кислоты (т.е. акцептор водорода) или соответствующей молекулярной структуры или химического соединения. Во избежание какого бы то ни было разночтения, основание Льюиса представляет собой химическое соединение или молекулярную структуру, обладающую по меньшей мере одной парой электронов и, таким образом, способной к образованию координационной связи с кислотой Льюиса, тем самым создавать аддукт Льюиса.

Термин "реакционная среда", как использовано в данном описании, означает, если специально не указано иное, жидкофазную реакционную смесь.

Термин "гомогенный", как использовано в данном описании, означает, если специально не указано иное, процесс, в котором все компоненты, такие как реагенты, основная соль металла и, когда присутствует, растворитель, находятся в одинаковой фазе.

Термин "гетерогенный", как использовано в данном описании, означает, если специально не указано иное, процесс, в котором один или более компонентов, таких как реагенты, основная соль металла и, когда присутствует, растворитель, находятся в фазах, отличных от остальных компонентов.

Термин "периодический процесс", как использовано в данном описании, означает, если специально не указано иное, процесс, в котором для получения продукта взаимодействием в реакционных условиях подвергается конкретное количество реагентов. Взаимодействие обычно продолжается до тех пор, пока не расходуются все реагенты.

Термин "непрерывный процесс", как использовано в данном описании, означает, если специально не указано иное, процесс, в

котором реагенты подаются в реактор и продукты выводятся из реактора после начала реакции и в ходе проведения процесса. Реакция обычно продолжается до тех пор, пока реактор не остановлен.

Варианты осуществления настоящего изобретения теперь будут описаны со ссылкой на следующие неограничивающие примеры и предназначенные только для иллюстрации.

#### Примеры

Во всех примерах показано получение метилметакрилата и метакриловой кислоты из метилпропионата.

#### Пример 1

В заполненной азотом перчаточной камере 25-мл автоклавный реактор под давлением Parr Series 4590 загружали 1,96 г карбоната цезия (6 ммоль) и 6 мл *N,N*-диметилацетамида. В автоклав подавали азот под давлением 15 бар, медленно продували при 1,5 бар и затем герметизировали. Смесь затем нагревали при перемешивании до 135°C в течение 35 минут. В полученную в автоклаве смесь затем инжектировали под давлением азота 2,65 г метилпропионата (30 ммоль) и 3 г метилалкоформа (55 ммоль формальдегид). Инжектирование приводило к понижению температуры до 117°C с последующим скачком температуры до 155°C. После температурного скачка, смесь нагревали до 160°C в течение 10 минут. Смесь выдерживали при 160°C в течение 4 часов, после чего перемешивание прекращали, и смесь охлаждали до ниже 25°C. Остаточное давление медленно сбрасывали, и выходную смесь разбавляли метанолом до тех пор, пока все соли не растворятся.

Образец раствора анализировали при помощи <sup>1</sup>H ЯМР, который показал относительное соотношение, составлявшее 68,0% метилпропионата:15,7% пропионата цезия:13,5% метилметакрилата:2,8% метакрилата цезия. Смесь подвергали сушке в высоком вакууме с улавливанием летучих веществ в ловушке жидкого азота. Летучие вещества реакции анализировали при помощи ГХ, которая показала 15,8% преобразование метилпропионата в продукты и селективность метилпропионата в отношении метилметакрилата и метакриловой кислоты 99,83%.

## Пример 2

В заполненной азотом перчаточной камере 25-мл автоклавный реактор под давлением Parr Series 4590 загружали 2,5 г метилкарбоната цезия (12 ммоль) и 6 мл *N,N*-диметилацетамида. В автоклав подавали азот под давлением 15 бар, медленно продували при 1,5 бар и затем герметизировали. Смесь нагревали при перемешивании до 135°C в течение 35 минут. В полученную в автоклаве смесь затем инжектировали под давлением азота 2,65 г метилпропионата (30 ммоль) и 3 г метилалкоформа (55 ммоль формальдегид). Инжектирование приводило к понижению температуры до 118°C с последующим скачком температуры до 152°C. После температурного скачка, смесь нагревали до 160°C в течение 10 минут. Смесь выдерживали при 160°C в течение 4 часов, после чего перемешивание прекращали, и смесь охлаждали до ниже 25°C. Остаточное давление медленно сбрасывали, и выходную смесь разбавляли метанолом до тех пор, пока все соли не растворятся.

Образец раствора анализировали при помощи <sup>1</sup>H ЯМР, который показал относительное соотношение, составлявшее 69,8% метилпропионата:9,4% пропионата цезия:18,0% метилметакрилата:2,8% метакрилата цезия. Смесь подвергали сушке в высоком вакууме с улавливанием летучих веществ в ловушке жидкого азота. Летучие вещества реакции анализировали при помощи ГХ, которая показала 13,8% преобразование метилпропионата в продукты и селективность в отношении метилметакрилата и метакриловой кислоты 99,25%.

## Пример 3

В заполненной азотом перчаточной камере 25-мл автоклавный реактор под давлением Parr Series 4590 загружали 2,5 г метилкарбоната цезия (12 ммоль) и 6 мл *N,N*-диметилацетамида. В автоклав подавали азот под давлением 15 бар, медленно продували при 1,5 бар и затем герметизировали. Смесь затем нагревали при перемешивании до 135°C в течение 35 минут. В полученную в автоклаве смесь затем инжектировали под давлением азота 2,65 г метилпропионата (30 ммоль) и 0.165 г метилалкоформа (3 ммоль формальдегид). Инжектирование приводило к понижению температуры

до 125°C. Смесь затем нагревали до 160°C в течение 10 минут и выдерживали при этой температуре в течение 2 часов, после чего перемешивание прекращали и смесь охлаждали до ниже 25°C. Остаточное давление медленно сбрасывали, и выходную смесь разбавляли метанолом до тех пор, пока все соли не растворятся.

Образец раствора анализировали при помощи  $^1\text{H}$  ЯМР, который показал относительное соотношение, составлявшее 78,0% метилпропионата:16,0% пропионата цезия:3,8% метилметакрилата:2,2% метакрилата цезия. Смесь подвергали сушке в высоком вакууме с улавливанием летучих веществ в ловушке жидкого азота. Летучие вещества реакции анализировали при помощи ГХ, которая показала 4,4% преобразование метилпропионата в продукты и селективность в отношении метилметакрилата и метакриловой кислоты 99,64%.

#### Пример 4

В заполненной азотом перчаточной камере 25-мл автоклавный реактор под давлением Parr Series 4590 загружали 1,368 г метилкарбоната калия (12 ммоль) и 6 мл *N,N*-диметилацетамида. В автоклав подавали азот под давлением 15 бар, медленно продували при 1,5 бар и затем герметизировали. Смесь нагревали при перемешивании до 135°C в течение 35 минут. В полученную в автоклаве смесь затем инжестировали под давлением азота 2,65 г метилпропионата (30 ммоль) и 0,33 г метилалкоформа (6,0 ммоль формальдегид). Инжестирование приводило к понижению температуры до 118°C с последующим скачком температуры до 138°C. После температурного скачка, смесь нагревали до 160°C в течение 10 минут. Смесь выдерживали при 160°C в течение 30 минут, после чего перемешивание прекращали и смесь охлаждали до ниже 25°C. Остаточное давление медленно сбрасывали, и выходную смесь разбавляли метанолом до тех пор, пока все соли не растворятся.

Образец раствора анализировали при помощи  $^1\text{H}$  ЯМР, который показал относительное соотношение, составлявшее 84,3% метилпропионата:10,3% пропионата калия:5,2% метилметакрилата:0,2% метакрилата калия. Смесь подвергали сушке в высоком вакууме с улавливанием летучих веществ в ловушке

жидкого азота. Летучие вещества реакции анализировали при помощи ГХ, которая показала 5,5% преобразование метилпропионата в продукты и селективность в отношении метилметакрилата и метакриловой кислоты 99,32%.

#### Пример 5

В заполненной азотом перчаточной камере 25-мл автоклавный реактор под давлением Parr Series 4590 загружали 2,5 г метилкарбоната цезия (12 ммоль), 2,65 г метилпропионата (30 ммоль) и 6 мл *N,N*-диметилацетамида. В автоклав подавали азот под давлением 15 бар, медленно продували при 1,5 бар и затем герметизировали. Смесь нагревали при перемешивании до 160°C в течение 50 минут. 1,65 г метилалкоформа (30 ммоль формальдегид) затем по каплям подавали при 0,05 мл мин<sup>-1</sup> в течение 33 минут. Смесь герметизировали и нагревали при 160°C в течение дополнительных 27 минут, после чего перемешивание прекращали и смесь охлаждали до ниже 25°C. Остаточное давление медленно сбрасывали, и выходную смесь разбавляли метанолом до тех пор, пока все соли не растворятся.

Образец раствора анализировали при помощи <sup>1</sup>H ЯМР, который показал относительное соотношение, составлявшее 55,2% метилпропионата:24,2% пропионата цезия:9,6% метилметакрилата:14,0% метакрилата цезия. Смесь подвергали сушке в высоком вакууме с улавливанием летучих веществ в ловушке жидкого азота. Летучие вещества реакции анализировали при помощи ГХ, которая показала 23,9% преобразование метилпропионата в продукты и селективность в отношении метилметакрилата и метакриловой кислоты 99,46%.

#### Пример 6

В заполненной азотом перчаточной камере 25-мл автоклавный реактор под давлением Parr Series 4590 загружали 2,5 г метилкарбоната цезия (12 ммоль), 2,65 г метилпропионата (30 ммоль) и 6 мл *N,N*-диметилацетамида. В автоклав подавали азот под давлением 15 бар, медленно продували при 1,5 бар и затем герметизировали. Смесь нагревали при перемешивании до 160°C в течение 50 минут. Затем по каплям подавали 1,65 г метилалкоформа

(30 ммоль формальдегид) при 0,05 мл мин<sup>-1</sup> в течение 33 минут. Смесь герметизировали и нагревали при 160°C в течение дополнительных 27 минут, после чего перемешивание прекращали и смесь охлаждали до ниже 25°C. Остаточное давление медленно сбрасывали, и выходную смесь разбавляли метанолом до тех пор, пока все соли не растворятся.

Образец раствора анализировали при помощи <sup>1</sup>H ЯМР, который показал относительное соотношение пропионатов и метакрилатов, составлявшее 56,3% метилпропионата:22,5% пропионата цезия:10,7% метилметакрилата:10,5% метакрилата цезия. Смесь подвергали сушке в высоком вакууме с улавливанием летучих веществ в ловушке жидкого азота. Летучие вещества реакции анализировали при помощи ГХ, которая показала 24,3% преобразование метилпропионата в продукты и селективность в отношении метилметакрилата и метакриловой кислоты 99,13%.

#### Пример 7

В заполненной азотом перчаточной камере 25-мл автоклавный реактор под давлением Parr Series 4590 загружали 2,5 г метилкарбоната цезия (12 ммоль), 2,65 г метилпропионата (30 ммоль) и 6 мл *N,N*-диметилацетамида. В автоклав подавали азот под давлением 15 бар, медленно продували при 1,5 бар и затем герметизировали. Смесь нагревали при перемешивании до 160°C в течение 50 минут. Затем по каплям подавали 1,65 г метилалкоформа (30 ммоль формальдегид) при 0,05 мл мин<sup>-1</sup> в течение 66 минут. Смесь герметизировали, и перемешивание прекращали, и смесь охлаждали до ниже 25°C. Остаточное давление медленно сбрасывали, и выходную смесь разбавляли метанолом до тех пор, пока все соли не растворятся.

Образец раствора анализировали при помощи <sup>1</sup>H ЯМР, который показал относительное соотношение пропионатов и метакрилатов, составлявшее 49,0% метилпропионата:27,0% пропионата цезия:12,0% метилметакрилата:12,0% метакрилата цезия. Смесь подвергали сушке в высоком вакууме с улавливанием летучих веществ в ловушке жидкого азота. Летучие вещества реакции анализировали при помощи ГХ, которая показала 25,5% преобразование метилпропионата в

продукты и селективность в отношении метилметакрилата и метакриловой кислоты 99,24%.

Таблица 1

Результаты преобразования и селективности для примеров 1-7

№ примера	1	2	3	4	5	6	7
Преобразования %	15,8	13,8	4,4	5,5	23,9	24,3	25,5
Селективности %	99,83	99,25	99,64	99,32	99,46	99,13	99,24

В таблице 1 суммированы результаты преобразования (конверсии) и селективности для примеров 1-7 и показано, что селективность независима от выхода реакции по настоящему изобретению.

Примеры 8-21: Общая методика

25-мл Автоклавный реактор под давлением Parr Series 4590 загружают основную соль металла (12 ммоль), растворитель (6 мл) и метилпропионат (2,65 г, 30 ммоль), затем подают азот под давлением до 15 бар, медленно продувают при 1,5 бар и затем герметизируют. Смесь нагревают при перемешивании до реакционной температуры в течение 50 минут. По каплям добавляют метилалкоформ (55% масс. формальдегид, 45% масс. метанол) при скорости 0,05 мл мин<sup>-1</sup> до тех пор, пока требуемое количество не будет добавлено с помощью насоса Гилсона. Смесь перемешивают в течение времени, требуемого для общего завершения реакции, при реакционной температуре, после чего перемешивание прекращают, и смесь охлаждают до комнатной температуры. Остаточное давление медленно сбрасывают, и выходную смесь разбавляют метанолом до тех пор, пока все соли не растворятся.

Образец раствора анализируют при помощи <sup>1</sup>H ЯМР, который показывает относительное соотношение пропионатов и метакрилатов в виде метилпропионата, пропионатного аниона, метилметакрилата и метакрилатного аниона. Смесь подвергают сушке в высоком вакууме с улавливанием летучих веществ в ловушке жидкого азота. Летучие вещества реакции анализируют при помощи ГХ, используя 1 микрон df колонку Agilent 6890N GC, оборудованную Restek Rtx -1701 60 метр 0,32 мм ID.

## Примеры 8-21: Результаты

Данные анализов, проводимых, как описано в общей методике выше, показаны в таблице 2.

В данной таблице использовали следующие аббревиатуры:

CsMC=метилкарбонат цезия

KMC=метилкарбонат калия

CsP=пропионат цезия

CsMA=метакрилат цезия

DMAc=диметилацетамид

NMP=1-метил-2-пирролидинон

MIB=метилизобутират

DMAcr=диметилакриламид

MeP=метилпропионат

MMA=метилметакрилат

HCHO=формальдегид

За исключением метил 3-метоксиизобутирата, который может быть преобразован в MMA и метанол путем мягкой обработки, как показано в примере 24, селективность сохраняется в максимальных значениях в диапазоне преобразований от метилпропионата к метилпропионату.

Таблица 2

## Результаты по примерам 8-21

№ примера	8	9	10	11	12	13	14
Основная соль	CsMC						
Растворитель	DMAc						
Соотношение между HCHO:MeP	0,5	1	1	1	1	1	1
Моли Cs/Моль MeP	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
T °C	160	160	160	160	160	160	180
Скорость подачи HCHO добавленного/MeP эквиваленты/%/мин	6,45	6,45	6,45	6,45	6,45	6,45	6,45
Общее время удерживания, включая время подачи (часы)	1	1	0,5	2	3	4	1

Преобразование пропионата в метакрилат/%	15,0	26,4	18,4	31,4	29,7	39,7	33,5
Селективность MeP в отношении метакрилата, за исключением метил 3-метоксиизобутирата/%	Не измеряли		99,9	99,8	99,9	99,3	99,7
<b>№ примера</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>21</b>
Основная соль	KMC	CsMC	CsMC	CsMC	CsMC	CsMC	CsMC
Растворитель	DMAc	NMP	DMAc	DMAc	DMAc	DMAc	DMAc
Соотношение между HCHO:MeP	1	1	1	1	1	1	1
Моли Cs/Моль MeP	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
T °C	160	160	100	100	130	130	180
Скорость подачи HCHO добавленного/MeP эквиваленты/%/мин	6,45	6,45	6,45	6,45	6,45	6,45	6,45
Общее время удерживания, включая время подачи (часы)	1	1	2	3	2	3	3
Преобразование пропионата в метакрилат/%	12,7	26,6	1,5	2,1	12,8	14,5	39,5
Селективность MeP в отношении метакрилатов, за исключением метил 3-метоксиизобутирата/%	99,8	99,9	99,2	98,5	99,8	99,7	99,8

## Пример 22

В 1-л автоклав Хастеллоя добавляли метилпропионат (160 мл), сухой метилалкоформ (0,1% масс. воды) (140 мл, 55% масс. формальдегид) и фторид цезия (145,5 г). Автоклав затем закрывали и нагревали до 160°C в течение двух часов. Автоклаву давали возможность охладиться до комнатной температуры, и содержимое выводили из автоклава. Выходной раствор нагревали в вакууме, и

летучие вещества реакции конденсировали в жидком азоте. Летучим веществам давали возможность оттаивать и анализировали при помощи ГХ. ГХ анализ показал 17,7% преобразование MeP и селективность реакции 99,7%.

#### Пример 23

В 1-л автоклав Хастеллоя добавляли метилпропионат (160 мл), сухой метилалкоформ (0,1% масс. воды) (140 мл, 55% масс. формальдегид), метанол (100 мл) и фторид цезия (156,6 г). Автоклав затем закрывали и нагревали до 160°C в течение двух часов. Автоклаву давали возможность охладиться до комнатной температуры, и содержимое выводили из автоклава. Выходной раствор нагревали в вакууме, и летучие вещества реакции конденсировали в жидком азоте. Летучим веществам давали возможность оттаивать и анализировали при помощи ГХ. ГХ анализ показал 8,0% преобразование MeP и селективность реакции 96,6%.

#### Пример 24: Преобразование метил 3-метоксиизобутирата в MMA

В 100-мл колбу Шленка в атмосфере азота добавляли метоксид натрия (NaOMe; 0,61 г, 11 ммоль), разбавленный в метаноле (16,16 г, 517 ммоль). В отдельную 250-мл колбу Шленка в атмосфере азота добавляли метил 3-метоксиизобутират (66,78 г, 505 ммоль) и нагревали до 95°C. После того, как температура стабилизировалась, в метил 3-метоксиизобутират в атмосфере азота добавляли раствор NaOMe и метанола, используя канюлю. Образец образовавшегося в результате раствора отбирали каждые две минуты в течение десяти минут, а затем каждые 15 минут в течение часа. Образцы пропускали через силикагель для удаления любых следов NaOMe. Полученные образцы затем анализировали при помощи ГХ. Спустя один час, процент преобразования метил 3-метоксиизобутирата в MMA составлял 37,27%.

#### Сравнительный пример 25

Силикагелевый катализатор с составом 0,93% масс. Zr, 6,35% масс. Cs, полученный согласно примеру 3В WO 03026795, тестировали на каталитическую активность в условиях, описанных ниже.

Каталитическую активность образцов катализатора определяли

в микрореакторе при атмосферном давлении, загруженном 3 г шариками катализатора (2-4 мм в диаметре). Сухой катализатор нагревали до 350°C в атмосфере азота и затем подавали смесь 68,3% масс. метилпропионата, 19,5% масс. метанола, 6,8% масс. воды и 5,4% масс. формальдегида в течение ночи со временем пребывания около 16 секунд. Реакцию затем переключали для подачи смеси 74,0% масс. метилпропионата, 19,9% масс. метанола, 0,5% масс. воды и 5,6% масс. формальдегида при такой скорости, чтобы время контакта варьировалось поэтапно от 2,9 секунд до 16,5 секунд. После стабилизации подачи потока при каждой скорости потока, газы из реактора конденсировали охлаждением до комнатной температуры и собирали в стеклянные пробирки через канюлю, подавая через пластиковые крышки пробирок для предотвращения попадания воздуха и конденсации воды.

Образцы передавали в закрытых пробирках сразу же после завершения сбора каждого образца и анализировали с помощью газовой хроматографии, используя Shimadzu GC, оборудованный колонкой DB1701 и пламенно-ионизационным детектором, для того, чтобы определить состав. Для каждого анализа результаты хроматографии обрабатывали с помощью программного обеспечения для раствора Shimadzu GC, с получением области пиков для отдельных компонентов. Ответные факторы ПИД (FID) для отдельных компонентов использовали для преобразования областей пиков сначала в массу, а затем в моли детектируемого материала в образце.

Основным продуктом был метилметакрилат, который в добавление к метакриловой кислоте, представляет собой необходимый продукт для вычисления селективности реакции. Селективность в отношении требуемых продуктов рассчитывали, исходя из суммы молярного количества полученных компонентов метилметакрилата и метакриловой кислоты как процент молярного количества пропионата, преобразованного в продукты. Часть метилпропионата преобразовывался в пропионовую кислоту. Этот побочный продукт исключался из расчетов на том основании, что он может быть легко преобразован обратно в исходный метилпропионат

путем этерификации. Все другие идентифицированные продукты необратимо преобразовывались из исходных материалов и поэтому не могут быть подвергнуты рециркуляции.

Идентификацию основных побочных продуктов проводили при помощи ГХМС, и селективность в отношении этих побочных продуктов, основанную на преобразовании метилпропионата в продукты, отличные от пропионовой кислоты, показаны в таблице 3 ниже:

Таблица 3

## Результаты сравнительного примера 25

<b>Время контакта/секунды</b>	2,90	4,72	7,59	16,46
<b>Выходы основного продукта/%</b>				
Преобразование MeP в продукты, включая пропионовую кислоту	14,90	18,46	21,28	24,30
Метилметакрилат (ММА)	11,30	14,14	16,03	17,10
Метакриловая кислота (ММА)	0,43	0,51	0,59	0,66
<b>ММА+ММА</b>	<b>11,72</b>	<b>14,65</b>	<b>16,62</b>	<b>17,76</b>
Пропионовая кислота	2,47	2,71	2,99	3,22
<b>Селективность реакции MeP-PA/%</b>				
ММА	90,89	89,78	87,71	81,13
ММА	3,45	3,20	3,21	3,13
<b>ММА+ММА</b>	<b>94,34</b>	<b>92,98</b>	<b>90,92</b>	<b>84,26</b>
Общие легкие побочные продукты	1,19	1,02	0,88	0,75
Средние побочные продукты	0,25	0,31	0,43	0,88
Тяжелые побочные продукты	4,22	5,69	7,77	14,11

Таким образом, селективность преобразования метилпропионата в метилметакрилат плюс метакриловая кислота падает с 94% до 84% при увеличении выхода от 11,7% до 17,8%, из расчета на подаваемый метилпропионат. Ни один из основных побочных продуктов не может быть обратно преобразован в метилметакрилат простой химической обработкой.

При обращении внимания на все периодические издания и документы, которые поданы одновременно или до подачи настоящей заявки, в части, касающейся данной заявки, и которые выложены для публичного ознакомления с данной заявкой, содержимое всех

таких периодических изданий и документов включены в настоящее описание посредством ссылки.

Все признаки, раскрытые в настоящем описании (включая любые прилагаемые пункты формулы изобретения, аннотацию и рисунки), и/или все стадии любого из описанных способов или процессов, могут быть объединены в любой комбинации, за исключением комбинаций, в которых по меньшей мере некоторые из таких признаков и/или стадий являются взаимоисключающими.

Каждый признак, раскрытый в настоящем описании (включая любые прилагаемые пункты формулы изобретения, аннотацию и рисунки), может быть заменен альтернативными признаками, служащими для таких же, эквивалентных или аналогичных целей, если прямо не указано иное. Таким образом, если прямо не указано иное, каждый раскрытый признак, представляет собой только один пример общего ряда эквивалентных или аналогичных признаков.

Настоящее изобретение не ограничено подробно представленным(и) выше вариантом(ами) осуществления. Настоящее изобретение распространяется на любой новый или любую новую комбинацию признаков, раскрытых в настоящем описании (включая любые прилагаемые пункты формулы изобретения, аннотацию и рисунки), или на любую новую или любую новую комбинацию стадий любого из описанных способов или процессов.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ получения этилен-ненасыщенной карбоновой кислоты или сложного эфира, предпочтительно,  $\alpha, \beta$  этилен-ненасыщенных карбоновых кислот или сложных эфиров, посредством жидкофазного взаимодействия формальдегида или его подходящего источника со сложным эфиром нециклической карбоновой кислоты в присутствии основной соли металла.

2. Способ по п.1, где основная соль металла представляет собой соль металла группы I или группы II.

3. Способ по п.1 или 2, где основная соль металла выбрана оксидов, гидроксидов, карбонатов, гидрокарбонатов, метилкарбонатов, алкоксидов, таких как метоксиды и трет-бутоксиды, фторидов и фосфатов металлов группы I или группы II.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, где основная соль металла выбрана из оксида калия, оксида цезия, оксида натрия, оксида рубидия, оксида бария, гидроксида калия, гидроксида цезия, гидроксида натрия, гидроксида рубидия, гидроксида бария, фосфата калия, фосфата цезия, фосфата натрия, фосфата рубидия, фосфата бария, метоксида натрия, метоксида калия, метоксида рубидия, трет-бутоксида натрия, трет-бутоксида калия, трет-бутоксида рубидия, трет-бутоксида цезия, фторида натрия, фторида калия, фторида рубидия, фторида цезия, карбоната калия, карбоната цезия, карбоната натрия, карбоната рубидия, карбоната бария, гидрокарбоната калия, гидрокарбоната натрия, гидрокарбоната рубидия, гидрокарбоната цезия, гидрокарбоната бария, метилкарбоната калия, метилкарбоната натрия, метилкарбоната цезия, метилкарбоната рубидия или метилкарбоната бария.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, где реакцию осуществляют при температуре ниже 300°C.

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, где реакцию осуществляют при давлении от около 5 до 2000 ф./кв. дюйм.

7. Способ по любому из предшествующих пунктов, где подходящий источник формальдегида выбран из формалина (формальдегид, метанол, вода), низкомолекулярного

полиформальдегида (параформальдегид), газообразного формальдегида, полуацетала формальдегида (алкоформ), триоксана или безводного формальдегида.

8. Способ по любому из предшествующих пунктов, где способ представляет собой периодический или непрерывный процесс.

9. Способ по любому из предшествующих пунктов, где в реакционной среде сложный эфир нециклической карбоновой кислоты поддерживают в молярном избытке, по сравнению с указанным формальдегидом или его подходящим источником.

10. Способ по п.9, где формальдегид или его подходящий источник добавляют в реактор при относительной скорости приблизительно от 1 до 10% моль/минута к сложному эфиру нециклической карбоновой кислоты.

11. Способ по п.9 или 10, где молярное соотношение формальдегида или его подходящего источника к сложному эфиру нециклической карбоновой кислоты поддерживают приблизительно от 1:100 до 1:2, более предпочтительно, приблизительно от 1:50 до 1:5 в ходе реакции.

12. Способ по п.9, где формальдегид или его подходящий источник подают в реактор в молярном соотношении от 1,1:1 до 1:1 со сложным эфиром нециклической карбоновой кислоты.

13. Способ по любому из предшествующих пунктов, где способ дополнительно включает один или более растворителей.

14. Способ по п.13, где растворитель является полностью или по существу апротонным.

15. Способ по п.14, где растворитель представляет собой апротонный протофильный растворитель или апротонный фотофобный растворитель, более предпочтительно, апротонный протофильный растворитель.

16. Способ по п.15, где растворитель выбран из диметилформамида, диэтилформамида, диметилацетамида (DMAc), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинона (DMPU), 1,3-диметил-2-имидазолидинона (DMEU или DMI), 3-метил-2-оксазолидинона, пропиленкарбоната, диэтилацетамида, 1-метил-2-пирролидинона, гексаметилфосфорного триамина, пиридина, тетраметилмочевины, диметилсульфоксида, ацетонитрила,

пропионитрила, бензонитрила, ацетона, 2-бутанона, 3-пентанона, ацетофенона, нитрометана, нитробензола, тетрагидротиофен 1,1-диоксида (сульфолан), диэтилового эфира, диизопропилового эфира, 1,4-диоксана, диметилкарбоната, тетрагидрофурана, 1,2-диметоксиэтана, диглима, бензола, циклогексана, ксилола или толуола.

17. Способ получения этилен-ненасыщенной карбоновой кислоты или сложного эфира, предпочтительно,  $\alpha, \beta$  этилен-ненасыщенной карбоновой кислоты или сложного эфира, путем жидкофазного взаимодействия формальдегида или его подходящего источника со сложным эфиром нециклической карбоновой кислоты формулы  $R^3-CH_2-COOR^4$  в присутствии основной соли металла, где  $R^4$  представляет собой алкильную группу, предпочтительно,  $C_1-C_4$  алкильную группу, и  $R^3$  представляет собой метил.

18. Этилен-ненасыщенная карбоновая кислота или сложный эфир, предпочтительно,  $\alpha, \beta$  этилен-ненасыщенная карбоновая кислота или сложный эфир, полученные посредством жидкофазного взаимодействия формальдегида или его подходящего источника со сложным эфиром нециклической карбоновой кислоты в присутствии основной соли металла.

19. Метакриловая кислота или метилметакрилат, полученные посредством жидкофазного взаимодействия формальдегида или его подходящего источника со сложным эфиром нециклической карбоновой кислоты в присутствии основной соли металла.

20. Применение основной соли металла для получения этилен-ненасыщенной карбоновой кислоты или сложного эфира, предпочтительно,  $\alpha, \beta$  этилен-ненасыщенной карбоновой кислоты или сложного эфира, посредством жидкофазного взаимодействия формальдегида или его подходящего источника со сложным эфиром нециклической карбоновой кислоты.

По доверенности