

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036401**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.11.06

(51) Int. Cl. **C07C 67/00** (2006.01)
C07C 69/732 (2006.01)

(21) Номер заявки
201890073

(22) Дата подачи заявки
2016.06.20

(54) **ПОЛУЧЕНИЕ 2,5,6-ТРИГИДРОКСИ-3-ГЕКСЕНОВОЙ КИСЛОТЫ И 2,5-ДИГИДРОКСИ-3-ПЕНТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ИЗ C6 И C5 САХАРОВ**

(31) **15172679.1; PA 2015 00756; PA 2016 00089; PA 2016 00240**

(32) **2015.06.18; 2015.11.27; 2016.02.12; 2016.04.25**

(33) **EP; DK; DK; DK**

(43) **2018.07.31**

(86) **PCT/EP2016/064186**

(87) **WO 2016/203045 2016.12.22**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ХАЛЬДОР ТОПСЁЭ А/С (DK)

(72) Изобретатель:
**Таарнинг Эсбен, Задаба Цубири
Ирантцу, Майер Себастиан (DK)**

(74) Представитель:
Беляева Е.Н. (BY)

(56) M.S. HOLM ET AL.: "Conversion of Sugars to Lactic Acid Derivatives Using Heterogeneous Zeotype Catalysts", SCIENCE, vol. 328, no. 5978, 30 April 2010 (2010-04-30), pages 602-605, XP055003736, ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.1183990, table 1

WO-A1-2015024875

US-A1-2015045576

MARTIN S. HOLM ET AL.: "Sn-Beta catalysed conversion of hemicellulosic sugars", GREEN CHEMISTRY, vol. 14, no. 3, 1 January 2012 (2012-01-01), page 702, XP055116566, ISSN: 1463-9262, DOI: 10.1039/c2gc16202d, table 1

LARS LÖWENDAHL ET AL.: "Nonoxidative and oxidative alkaline degradation of mannan", ACTE CHEMICA SCANDINAVICA B, vol. 34, no. 1980, 1 January 1980 (1980-01-01), pages 623-628, XP055230159, cited in the application, table 2

(57) Изобретение относится к способу получения альфа-гидрокси-бета-ен-кислот или их сложных эфиров, а именно к получению 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновой кислоты и 2,5-дигидрокси-3-пентеновой кислоты и их сложных эфиров формулы



причем значения R и R' указаны в описании изобретения, причем указанный способ включает этапы: а) контактирование сахаридной композиции, содержащей одну или более C6 и/или C5 сахаридных единиц, с материалом на основе кислоты Льюиса; и б) выделение 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновой кислоты и/или 2,5-дигидрокси-3-пентеновой кислоты или их сложных эфиров, причем указанная сахаридная композиция, содержащая одну или более C6 и/или C5 сахаридных единиц, выбрана из группы, состоящей из сахарозы, ксилозы, маннозы, тагатозы, галактозы, глюкозы, фруктозы, арабинозы, инулина, амилопектина и сахарного сиропа, и причем концентрацию ионов щелочного металла, присутствующих в среде материала на основе кислоты Льюиса, сохраняют на уровне концентрации менее 0,13 мМ или количества менее 0,5 мас.% от массы материала на основе кислоты Льюиса.

B1**036401****036401 B1**

Описание

Изобретение относится к получению и выделению 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновой кислоты и 2,5-дигидрокси-3-пентеновой кислоты и их сложных эфиров из С6 и С5 сахаров в присутствии катализатора на основе кислоты Льюиса.

Предпосылки к созданию изобретения

Самую большую часть биомассы составляют углеводы, поэтому разработаны различные стратегии, позволяющие эффективно использовать углеводы в качестве сырья для получения промышленных химикатов. Особенно перспективно использование биомассы как альтернативы нефти в качестве сырья, способного частично или, в конечном итоге, полностью заменить нефть. Углеводы, которые можно получить из биомассы, включают С6 и С5 сахара; они представляют особый промышленный интерес, так как в перспективе они могут использоваться как источник высокофункционализированных короткоцепочечных углеродных соединений. Это особенно важно, так как высокофункционализированные короткоцепочечные углеродные соединения, такие как 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновая кислота и 2,5-дигидрокси-3-пентеновая кислота и их сложные эфиры, на настоящий момент отсутствуют на рынке. Общее наименование этих соединений - альфа-гидрокси-бета-ен-кислоты и их сложные эфиры. Общая молекулярная структура таких соединений



где R' и R представляют собой -H, -алкил или гидроксильные группы.

В настоящее время получение 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновой кислоты и 2,5-дигидрокси-3-пентеновой кислоты осуществляют путем щелочной деструкции целлюлозы: Svensk Papperstidning (1974) 16, стр. 593-602 и J. Appl. Polymer Sci. (1978) 22, стр. 615-623; и маннана: Acta Chem. Scan. (1980) 40, стр. 9-14. Тем не менее, в составе продуктов этих реакций содержатся различные соединения, следовательно, выход целевых продуктов является низким (5 мг на г продукта реакции). Кроме того, предлагаемые способы не являются оправданными с точки зрения промышленного производства из-за множества побочных продуктов, которые получают в ходе этого процесса.

Известно, что композиции на основе сахаров, содержащие С6 и/или С5 сахара, могут использоваться в качестве субстратов при получении метиллактата в присутствии Sn-BEA (бета полиморф А)). В документе EP 2184270 B1 и в журнале "Science", (2010) 328, стр. 602-605, описаны способы обеспечения выхода 64, 43 и 44% метиллактата при 160°C в метаноле из сахарозы, глюкозы и фруктозы соответственно. Тем не менее, в связи этой реакцией наблюдается получение большого количества побочных продуктов; отмечается, что основным побочным продуктом является метилвинилгликолят (3-11%).

Предполагалось, что в ходе описанной реакции могут быть получены небольшие количества соединений аналогичных сахариновым кислотам, включая заметное количество высокополярных продуктов. Было сделано предположение, что такими высокополярными продуктами являются сложные метиловые эфиры С6 сахариновых кислот. Такие С6 сахариновые кислоты описаны в журнале "Carbohydrate Research", (1996), 280, стр. 47-57. Тем не менее, в указанном документе не приводятся данные в отношении особенностей, количества и выхода в процентах соединений, которые являются компонентами высокополярных продуктов.

В журнале "Green Chemistry" (2012), 14, стр. 702-706 описаны условия реакции, аналогичные описанию в "Science", (2010), 328, стр. 602-605, где происходит варьирование температуры реакции. Общий выход идентифицированных продуктов и непрореагировавших сахаров составляет по меньшей мере 51%.

В ChemSusChem (2015) 8, стр. 613-617 описано увеличение выхода метиллактата (от 20-25% до 66-71%), который получают из сахара в присутствии катализатора на основе гетерогенного оловосодержащего силиката при добавлении к реакционному процессу иона щелочного металла.

Соответственно, желательно разработать каталитические процессы на основе кислот Льюиса для получения высокофункционализированных С6 и С5 соединений. Кроме того, желательно, чтобы обеспечивался высокий выход высокофункционализированных С6 и С5 соединений с использованием промышленно применимых, прямых, селективных способов получения.

Краткое изложение сущности изобретения

В соответствии с изобретением было обнаружено, что при подборе определенных реакционных условий, таких как концентрация сахара в композиции на основе сахара, количество катализатора, растворителя и щелочности среды можно обеспечить селективное получение (с высоким выходом) альфа-гидрокси-бета-ен-кислот, таких как 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновая кислота и 2,5-дигидрокси-3-пентеновая кислота, и их сложных эфиров, из композиций на основе сахара, содержащих один или более сахаров, выбранных из группы, состоящей из С6 и С5 сахаров.

В соответствии с настоящим изобретением предоставляется способ получения альфа-гидрокси-бета-ен-кислот или их сложных эфиров формулы



где R выбран из группы, состоящей из -H и C₁-C₈-алкила; и R' представляет собой гидроксиметил или 1,2-дигидроксиэтил, при этом указанный способ включает следующие этапы:

а) контактирование сахаридной композиции, содержащей одну или более С6 и/или С5 сахаридных единиц, с материалом на основе кислоты Льюиса; и

б) выделение 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновой кислоты и/или 2,5-дигидрокси-3-пентеновой кислоты или их сложных эфиров,

причем указанная сахаридная композиция, содержащая одну или более С6 и/или С5 сахаридных единиц, выбрана из группы, состоящей из сахарозы, ксилозы, маннозы, тагатозы, галактозы, глюкозы, фруктозы, арабинозы, инулина, амилопектина и сахарного сиропа, и

причем концентрацию ионов щелочного металла, присутствующих в среде материала на основе кислоты Льюиса, сохраняют на уровне концентрации менее 0,13 мМ, или количества менее 0,5 мас.% от массы материала на основе кислоты Льюиса.

Преимуществом этого процесса является то, что выход при получении 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновой кислоты или 2,5-дигидрокси-3-пентеновой кислоты и их сложных эфиров может составлять более 15%. Предпочтительно выход сложных эфиров составляет более 20, 25, 30%.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения С₁-С₈-алкил выбран из группы, состоящей из метила-, этила-, пропила-, изопропила-, бутила-, изобутила-, пентила-, гексила-, гептила-, октила-.

Такие альфа-гидрокси-бета-ен-кислоты или их сложные эфиры являются высокофункционализованными, и они демонстрируют предпочтительные характеристики в качестве несущих молекул (или в качестве базовых/промежуточных соединений), которые могут использоваться в химической промышленности, например, для производства полиэфиров. Может осуществляться их полимеризация или сополимеризация с другими мономерами, такими как, например, молочная кислота или s-капролактон.

Соединения формулы (I) по своей структуре представляют собой интересную молекулу, которой может быть найдено различное перспективное практическое применение. Структура соединения напоминает структуру 6-гидроксикапроновой кислоты, и, следовательно, соединение формулы I может применяться аналогичным образом. Тем не менее, в отличие от 6-гидроксикапроновой кислоты, соединение формулы (I) может использоваться иным образом, например в качестве спирта с двойной связью и вторичного спирта, что обеспечивает возможность его применения в качестве функционализованного полиэфинного мономера.

Предпочтительно сложными эфирами 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновой кислоты или 2,5-дигидрокси-3-пентеновой кислоты являются метиловые эфиры.

Сложные метиловые эфиры 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновой кислоты и 2,5-дигидрокси-3-пентеновой кислоты также известны как "ГНМ" и "ДРМ".

Если не указано иное, выход 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновой кислоты или 2,5-дигидрокси-3-пентеновой кислоты и их сложных эфиров рассчитывается на молярной основе на основании исходного материала сахара.

Сахаридная композиция также может именоваться "композиция на основе сахара" или "субстрат". В контексте изобретения подразумевается, что термин "сахаридная композиция" относится к раствору сахара или сахара в растворителе. Аналогичным образом, в контексте настоящего изобретения термины "сахарид", "сахар" и "субстрат" являются взаимозаменяемыми. Сахаридная композиция содержит одну или более С6 и/или С5 сахаридных единиц, выбранных из группы, состоящей из сахарозы, ксилозы, арабинозы, маннозы, тагатозы, галактозы, глюкозы, фруктозы, инулина, амилопектина (крахмала) и сахарного сиропа. Примеры применения различных сахаридных композиции приведена в табл. 6.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления изобретения концентрация С6 и/или С5 соединений (сахаридных единиц) в композиции на основе сахара (сахаридной композиции) превышает 10 г/л, предпочтительно превышает 50 г/л. В контексте настоящего изобретения подразумевается, что выражение "концентрация С6 и/или С5 соединений" относится к общей или объединенной концентрации сахаридных мономеров в сахаридной композиции.

Материалы на основе кислоты Льюиса выступают в качестве акцептора электронной пары для увеличения реактивной способности субстрата. В контексте настоящего изобретения материал на основе кислоты Льюиса выступает в роли катализатора в ходе конверсии сахаридных единиц (сахаров), например в 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновую кислоту и 2,5-дигидрокси-3-пентеновую кислоту и их сложные эфиры. Материалы на основе кислоты Льюиса включают соли олова, выбранные из хлорида олова (SnCl₄ и SnCl₂), фторида олова (SnF₄ и SnF₂), бромиды олова (SnBr₄ и SnBr₂), иодида олова (SnI₄ и SnI₂), ацетил-ацетоната олова (SnC₁₀H₁₄O₄), пиродифосфата олова (Sn₂P₂O₇), ацетата олова (Sn(CH₃CO₂)₄ и Sn(CH₃CO₂)₂), оксалата олова (Sn(C₂O₄)₂ и SnC₂O₄), трифлата олова ((CF₃SO₃)₂Sn и CF(3SO₃)₄Sn), а также материалы с пористой структурой, например твердые кислоты Льюиса. В контексте настоящего изобретения материалы на основе кислоты Льюиса могут также именоваться катализаторами.

Твердые материалы на основе кислоты Льюиса могут быть кристаллическими или некристаллическими. Некристаллические твердые материалы на основе кислоты Льюиса включают упорядоченные мезопористые аморфные материалы, такие как Sn-MCM-41 (мобил состав вещества № 41) и Sn-SBA-15, или другие мезопористые аморфные формы. Кристаллические мезопористые материалы включают цеолитовые материалы и материалы на основе структуры цеолитов. В некоторых случаях может быть

предпочтительно выделять материалы на основе кислоты Льюиса, например, с помощью их обжига при температуре свыше 400°C для обеспечения высокой селективности и/или высокого выхода 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновой кислоты или 2,5-дигидрокси-3-пентеновой кислоты и/или их сложных эфиров.

Цеолитовые материалы представляют собой кристаллические алюмосиликаты микропористой кристаллической структуры.

Материал на основе структуры цеолитов - это материал, в котором атомы алюминия цеолитового материала частично или полностью замещены металлом (атомами металла), таким как цирконий (Zr), титан (Ti) и олово (Sn).

Настоящее изобретение относится к процессу, в котором каркасная структура на основе кислоты Льюиса выбрана из группы, состоящей из BEA, MFI, FAU, MOR, FER, MWW, MCM-41 и SBA-15 или их смесей.

Настоящее изобретение относится к способу, в котором материал на основе кислоты Льюиса содержит активный металл, выбранный из одной или нескольких групп, состоящих из Sn, Ti, Pb, Zr, Ge и Hf или их смесей.

Настоящее изобретение относится к способу, в котором материал на основе кислоты Льюиса выбран из группы, состоящей из одной или нескольких групп, состоящих из Sn-BEA, Sn-MFI, Sn-FAU, Sn-MOR, Sn-MWW, Sn-MCM-41 и Sn-SBA-15, SnCl₄, SnCl₂ или их смесей. Предпочтительно указанный материал представляет собой Sn-BEA или Sn-MCM-41 или SnCl₄.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления изобретения Sn-BEA получают с помощью процесса прямого синтеза с использованием фторида водорода или с помощью процесса дополнительной обработки, как показано в табл. 2 и 7. Примеры процессов прямого синтеза описаны в документе EP 1010667 B1. Получение Sn-BEA с использованием фторида с помощью процесса прямого синтеза или с помощью процесса дополнительной обработки осуществляется для того, чтобы избежать присутствия щелочных компонентов в Sn-BEA. Такими щелочными компонентами являются, например, ионы калия, как показано в документе WO 2015/024875 A1. Предпочтительно концентрация щелочного материала, присутствующего в реакционном растворе, составляет менее 0,13 мМ, или его количество составляет менее 0,5 мас.% от массы каталитического состава.

Пример процесса дополнительной обработки для получения Sn-BEA показан в документе WO 2015/024875 A1 (катализатор А). Процесс синтеза с использованием фторида водорода (также известен как процесс прямого синтеза) описан в документе EP 1010667 B1.

Способ в соответствии с настоящим изобретением может осуществляться как непрерывный производственный процесс или процесс серийного производства. В контексте настоящего изобретения под непрерывным производственным процессом подразумевается реакция или процесс, которые осуществляются в течение продолжительного периода времени, а реагент подается через реакционную камеру в составе растворителя. Преимуществом непрерывного производственного процесса является то, что он пригоден для производства в крупных масштабах.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления изобретения указанный способ представляет собой непрерывный производственный процесс, причем среднечасовая объемная скорость подачи сырья составляет 0,005-10 ч⁻¹, например 0,01-5 ч⁻¹ или 0,05-1 ч⁻¹.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления изобретения отношение катализатора к субстрату оптимизировано для каждой концентрации сахаридов в соответствии с табл. 4 таким образом, чтобы полученный выход 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновой кислоты или 2,5-дигидрокси-3-пентеновой кислоты и их сложных эфиров, в реакционной среде составлял более 15, 20, 25, 30, 35% или достигал 50%. Например, массовое отношение (R_m) катализатора к субстрату предпочтительно составляет $R_m > 0,1$, например, 0,2, более предпочтительно в следующем диапазоне: $0,1 < R_m < 0,8$, например, $0,25 < R_m < 0,75$, в случае если сахаридом является ксилоза.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения способ осуществляется при температуре в диапазоне 110-200°C, в диапазоне 110-190°C, в диапазоне 110-180°C, предпочтительно температура находится в диапазоне 140-170°C, как показано в табл. 1.

В соответствии с еще одним аспектом изобретения растворителем является полярный растворитель. Термин "полярный растворитель" относится к композиции, диэлектрическая постоянная которой превышает 15, например ДМСО (диметилсульфоксид), диметилформамид, ацетонитрил, метанол, этанол, вода и их смеси. Преимуществом использования полярных или слабополярных растворителей является то, что выход при получении 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновой кислоты или 2,5-дигидрокси-3-пентеновой кислоты и/или их сложных эфиров может составлять более 20%. Предпочтительно выход сложных эфиров составляет более 25, 30, 35, 40, 45% или достигает 50% на основании мольного количества начального сахара.

В соответствии с одним из вариантов осуществления изобретения в состав указанного растворителя входит ДМСО. Неожиданно было обнаружено, что выход 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновой кислоты (ТНА) и/или 2,5-дигидрокси-3-пентеновой кислоты (ДРА) составляет более 20%, например, более 25, 30, 35, 40 или 45%, как показано в табл. 8. Предпочтительно растворитель содержит ДМСО и воду, причем концентрация воды находится в диапазоне 2-50 мас.%, например 5-30 мас.% Предпочтительно раствори-

телем является смесь ДМСО и воды.

В соответствии с настоящим изобретением концентрация ионов щелочного металла, присутствующего в реакционном растворе или в среде материала на основе кислоты Льюиса, сохраняется на уровне менее 0,13 мМ, или его количество составляет менее 0,5 мас.% от массы каталитического состава.

Преимуществом того, что концентрация ионов сохраняется на низком уровне, является то, что выход при получении 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновой кислоты или 2,5-дигидрокси-3-пентеновой кислоты и их сложных эфиров может составлять более 15%, как показано в табл. 5. Предпочтительно выход сложных эфиров составляет более 20, 25, 30, 35, 40, 45% или достигает 50%. Когда концентрация присутствующих ионов щелочных металлов составляет менее 0,13 мМ, выход метиллактата сохраняется на уровне менее 30%, более предпочтительно менее 20 или 15%, в результате этого обеспечивается повышенная скорость конверсии сахаридов с получением целевого продукта формулы I.

При использовании по тексту настоящего документа под термином "ион щелочного металла" подразумевается ион металла, который получен из самого элемента или из соли щелочного металла. В частности, соль щелочного металла содержит по меньшей мере один ион металла и по меньшей мере один анион. Примерами ионов металлов являются ионы калия, натрия, лития, рубидия и цезия. Примерами солей щелочного металла являются карбонаты, нитраты, ацетаты, лактаты, хлориды, бромиды и гидроксиды. Примерами солей являются K_2CO_3 , KNO_3 , KCl , ацетат калия (CH_3CO_2K), лактат калия ($CH_3CH(OH)CO_2K$), Na_2CO_3 , Li_2CO_3 , Rb_2CO_3 .

Кроме того, в соответствии с настоящим изобретением концентрация соединений формулы I, таких как 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновая кислота или 2,5-дигидрокси-3-пентеновая кислота и/или их сложные эфиры, в реакционной среде составляет более 10 г/л, а выход составляет более 15, 20, 25, 30, 35% или достигает 50%. Кроме того, в соответствии с настоящим изобретением концентрация сахара в реакционной композиции составляет более 5 мас.%, как показано в табл. 3.

Примеры

Получение Sn-BEA.

А. Способ получения Sn-BEA посредством прямого синтеза (метод с использованием фтористоводородной кислоты).

Синтез цеолитов Sn-Beta осуществляли с использованием модифицированного способа, описанного Valencia et al. [US 6306364 B1]. В соответствии с обычной процедурой синтеза 30,6 г тетраэтилортосиликата (TEOS, Aldrich, 98%) добавили к 33,1 г гидроксида тетраэтиламмония (TEAOH, Sigma-Aldrich, 35% в воде) при тщательном перемешивании с образованием двухфазного раствора. После перемешивания в течение ~60 мин была получена одна фаза, по каплям добавили пентагидрат хлорида олова (IV) ($SnCl_4 \cdot 5H_2O$, Aldrich, 98%), растворенный в 2,0 мл деминерализованной воды. Перемешивание продолжали в течение нескольких часов для того, чтобы этанол, образовавшийся в результате гидролиза TEOS, испарился. Наконец, к гелю добавили 3,1 г фтористоводородной кислоты (HF, Fluka, 47-51%) в 1,6 г деминерализованной воды, в результате получили твердое вещество со следующим молярным составом: $1.0Si:0.005Sn:0.02Cl^-:0.55TEA^+:0.55F^-:7.5H_2O$. Затем все образцы гомогенизировали и перенесли в тefлоновую емкость, поместили автоклав из нержавеющей стали, после чего довели температуру до 140°C и выдерживали в течение 14 дней. Твердое вещество выделили путем фильтрации и промыли деминерализованной водой, после чего высушивали в течение ночи при 80°C в атмосфере воздуха. Органическую подложку, содержащуюся в материале, удалили путем нагрева образца со скоростью 2°C/мин до 550°C в атмосфере неподвижного воздуха. Эту температуру поддерживали в течение 6 ч.

В. Способ получения Sn-BEA с помощью способа дополнительной обработки.

Sn/Beta (Si/Sn = 125) получили в соответствии с процедурой, описанной в ChemSusChem 2015, 8, 613-617. Обжиг коммерчески доступного цеолита Beta, а именно (Zeolyst, Si/Al 12,5, форма NH_4^+) осуществляют при 550°C в течение 6 ч с получением формы H^+ , производят обработку с использованием 10 г концентрированной азотной кислоты (HNO_3 , Sigma-Aldrich, $\geq 65\%$) на грамм порошка цеолита Beta в течение 12 ч при 80°C. Полученное твердое вещество профильтровали, обильно промыли водой и обожгли при 550°C в течение 6 ч при нарастании температуры 2°C/мин с получением dealюминированного цеолита Beta. Осуществляли пропитку этого твердого вещества по влагоемкости при отношении Si/Sn - 125. Для этой цели хлорид олова (II) (0,128 г, Sigma-Aldrich, 98%) растворили в 5,75 мл воды и добавили к 5 г dealюминированного цеолита Beta. После процесса пропитки образцы высушивали в течение 12 ч при 110°C снова подвергали обжигу при 550°C в течение 6 ч.

С. Способ получения Sn-MCM-41.

Упорядоченный мезопористый оловосодержащий силикат, Sn-MCM-41, получили в соответствии со способом, описанным в журнале "Green Chemistry", 2011, 13, 1175-1181. В соответствии с обычной процедурой синтеза 26,4 г силиката тетраэтиламмония (TMAS, Aldrich, 15-20 мас.% в воде, $\geq 99,99\%$) медленно добавили к раствору 13,0 г бромид гексадецилтриметиламмония (СТАВr, Sigma, $\geq 99,0\%$), растворенного в 38,0 г воды, и смесь оставили для перемешивания приблизительно в течение 1 ч. На этой стадии к раствору по каплям добавили $SnCl_4 \cdot 5H_2O$ и соляную кислоту (HCl, Sigma-Aldrich, мин. 37%) в 2,1 г воды и перемешивали в течение 1,5 ч. К этому раствору добавили 12,2 г TEOS и перемешивали 3 ч,

в результате чего получили гелевую композицию со следующим составом: 1.0Si:0.005Sn:0.44СТАВг:0.27ТМА:0.08СГ:46Н₂О. Затем образцы перенесли в емкость, покрытую тефлоном в автоклаве из нержавеющей стали, после чего поместили в предварительно нагретую печь при 140°C на 15 ч. Твердое вещество выделили путем фильтрации, обильно промыли водой, а затем высушили в течение ночи при 80°C. Материал подвергли окончательной обработке путем обжига, при этом образец нагревали до 550°C со скоростью нагрева 2°C/мин в атмосфере неподвижного воздуха. Эту температуру поддерживали в течение 6 ч.

Пример 1.

а) Для обычной реакции 0,150 г бесщелочного цеолита Sn-Beta цеолит (Si/Sn = 150), 0,45 г сахара и 15,0 г безводного метанола (15,0 г, Sigma-Aldrich, >99,8%) поместили в емкость высокого давления из нержавеющей стали (40 cc, Swagelok). Реактор закрыли и поместили в предварительно нагретую масляную ванну при температуре 160°C при перемешивании со скоростью 700 об/мин и оставили для реакции в течение 20 ч. После реакции емкость быстро охладил путем погружения реактора в холодную воду. Производное сахара идентифицировали с помощью газовой хроматографии-масс-спектрометрии (Agilent 6890 с колонкой Phenomenex Zebron ZB-5 вместе с масс-селективным детектором Agilent 5973).

б) В качестве альтернативы 4,0 г безводного метанола (Sigma-Aldrich, >99,8%), 0,36 г сахара (Sigma-Aldrich, >99%) и необходимое количество бесщелочного Sn-Beta добавили в стеклянную пробирку для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения объемом 5 мл (Biotage). Реакционный сосуд нагрели до 160°C при перемешивании в течение 2 ч при 600 об/мин в одномодовом микроволновом устройстве для синтеза Biotage Initiator+. После охлаждения образцы профильтровали, затем был произведен их анализ. В соответствующих реакциях добавили соль щелочного металла путем замены соответствующей части метанолового растворителя 1 мМ стандартного раствора K₂CO₃ (Sigma-Aldrich, ≥99,0%) в метаноле для получения необходимой концентрации.

Безводный хлорид олова (IV) (Sigma Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США) растворили в d₆-DMCO (Sigma Aldrich) до конечной концентрации 10% (отношение веса к объему). Углеводы, включая глюкозу, фруктозу, рибозу, арабинозу, инулин, ксилан и амилопектин (крахмал) (все компоненты приобретены у компаний Sigma Aldrich, Megazymes (Брей, Ирландия) Carbosynth (Комптон, Великобритания)), растворили в d₆-DMCO при концентрациях, соответствующих 0,3-1М сахаридного мономера (30-100 мг/500 мкл конечного объема) в закрывающихся пробирках Eppendorf объемом 1,5 мл. Добавили воду (D₂O) до конечного объемного отношения (объемное содержание) 0, 5, 10, 15 или 20%. Из исходного раствора добавили безводный хлорид олова (IV), как правило, до конечного молярного отношения углеводов:катализатор 10:1. Реакционные смеси, содержащие углеводов в d₆-DMCO с 10-об.% катализатора и заданную водную фракцию, инкубировали при встряхивании со скоростью вращения 600 об/мин при 99°C в течение 20 ч в термомиксере Eppendorf. После реакции образцы были перенесены в пятимиллиметровые пробоотборные ампулы для ЯМР-спектроскопии, и незамедлительно производился анализ при 30°C с помощью спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C. Произошло искажение окраски образцов из-за образования гумина, однако они остались прозрачными (несмотря на легкую окраску) в течение опытов с наиболее высокими выходами ТНА. Выход определяли путем сравнения сигнальных интегралов ¹³C ЯМР для раствора субстрата с сигнальными интегралами полученной смеси (оба значения нормализовались к сигналу d₆-DMCO) и путем интегрирования сигналов, которые не перекрывали гидроксил-область спектра ¹H ЯМР, что включает метиловые группы лактата и олигомера лактата, метиленовые группы 3-деокси соединения и ТНА олефин, а также сигналы НМF фуран-водород. Молярные доли лактата разделили на два при определении выхода как мол.% С из С6 сахаров. Опыты по локальной спектроскопии проводили путем перенесения реакционных смесей из закрывающихся пробирок Eppendorf объемом 1,5 мл непосредственно в ампулы для ЯМР-спектроскопии, после чего ампулы для ЯМР-спектроскопии нагревали в спектрометре до необходимой температуры. После реакции следовало определение псевдо-2D спектров, включая серию ¹H ¹³C ЯМР спектров. Для идентификации сигнала производили регистрацию гомоядерных и гетероядерных отнесенных спектров для реакционных смесей, полученных из глюкозы и ксилозы. Регистрацию спектров осуществляли с использованием спектрометра Bruker (Фелланден, Швейцария) Avance II, 800 МГц, снабженного криозондом TCI Z-gradient CryoProbe и магнитом 18.7 Т (Oxford Magnet Technology, Оксфорд, Великобритания) или с использованием спектрометра Bruker Avance III 600, МГц, снабженного высокотехнологичным зондом для комнатной температуры. Регистрацию, обработку и анализ ЯМР спектров осуществляли с использованием Bruker Topspin 2.1 или Bruker Topspin 3.0.

Примеры 2-3. Процесс осуществляли в соответствии с примером 1b, при этом температуру процесса повысили 170°C и понизили до 14°C соответственно. Использовали катализатор Sn-Beta (Si/Sn = 150) в соответствии со способом А.

Таблица 1. Выход сложного метилового эфира 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновой кислоты (ТНМ) из С6 сахара (глюкозы) при варьирующихся температурах процесса

Пример	Температура (°C)	Выход (%)
1	140	12
2	160	14.5
3	170	17.3

Как видно из табл. 1, при повышении температуры происходит увеличение выхода.

Примеры 4-6. Процесс осуществляли в соответствии с примером 1а, при этом в качестве исходного материала вместо глюкозы использовали ксилозу при 160°C, а также использовали различные катализаторы.

Таблица 2. Выход сложного метилового эфира 2,5-дигидрокси-3-пентеновой кислоты (DPM) из С5 сахара (ксилозы) с различными катализаторами

Пример	Катализатор	Выход (%)
4	Метод А (Si/Sn = 200)	27.5
5	Метод А (Si/Sn = 150)	24.5
6	Метод В (Si/Sn = 125)	18.1

Как видно из табл. 2, при использовании способа А для получения катализатора при заданных условиях обеспечивается повышенный выход.

Примеры 7-10. Процесс осуществляли в соответствии с примером 1b, при этом в качестве исходного материала использовали ксилозу при 160°C, а также использовали различные начальные концентрации ксилозы в мас.% в реакционном составе.

Таблица 3. Выход сложного метилового эфира 2,5-дигидрокси-3-пентеновой кислоты (DPM) при 160°C. Использовали катализатор Sn-Beta (Si/Sn = 150) в соответствии со способом А

Пример	Концентрация ксилозы в мас.%	Выход DPM (%)
7	4.3	26
8	8.3	32
9	15	30
10	23	30

Как видно из данных, приведенных в табл. 3, представляется, что при более высокой концентрации ксилозы обеспечивается повышенный выход DPM до достижения порога для DPM при концентрации ксилозы приблизительно 7 мас.%, а также небольшой пик при приблизительно 8-9 мас.%. Это является неожиданным, так как опыты с сахаром обычно проводятся при концентрациях менее 5 г/л. Необходимо особо отметить, что при концентрации 30 г/л обеспечивается выход DPM, сопоставимый с выходом при меньших концентрациях. Обычно при высоких концентрациях сахаридов сложно обеспечить высокий выход продукта.

Примеры 11-16. Процесс осуществляли в соответствии с примером 1b, при этом в качестве исходного материала использовали ксилозу при 160°C, а также использовали различные количества катализатора, в результате чего были получены различные отношения катализатора к субстрату.

Таблица 4. Выход сложного метилового эфира 2,5-дигидрокси-3-пентеновой кислоты (DPM) и метиллактата (ML), концентрация ксилозы 9 мас.%. Использовали катализатор Sn-Beta (Si/Sn = 150) в соответствии со способом А

Пример	Массовое соотношение катализатор/субстрат	DPM Выход (%)	ML Выход (%)
11	0	0	1
12	0.125	15	25
13	0.25	23	24
14	0.5	32	15
15	0.75	30	15
16	1	30	14

Как показано в табл. 4, наиболее высокий выход DPM обеспечивается, когда отношение катализатор/субстрат составляет 0,5. Соответственно, можно оптимизировать выход DPM путем регулирования отношения катализатор/субстрат. Интересно отметить, что выход ML снижался одновременно с повышением выхода DPM. Такое изменение селективности катализатора при использовании различных коли-

честв катализатора является нетривиальным и ранее не было описано. Для высокого выхода DPM отношение катализатор/субстрат должно быть более 0,25.

Примеры 17-24. Процесс осуществляли в соответствии с примером 1b, при этом в качестве исходного материала использовали ксилозу при 160°C, а также использовали различные концентрации ионов щелочного металла (K_2CO_3) в метаноле.

Таблица 5. Выход сложного метилового эфира 2,5-дигидрокси-3-пентеновой кислоты (DPM) и метиллактата (ML), концентрация ксилозы 9 мас.%. Использовали катализатор Sn-Beta (Si/Sn = 150) в соответствии со способом А

Пример	Концентрация K_2CO_3 в метаноле (мМ)	DPM Выход (%)	ML Выход (%)
17	0	32	13
18	0.05	21	27
19	0.1	14	34
20	0.15	11	34
21	0.25	8	35
22	0.5	4	29
23	0.75	2	23
24	1	2	16

Как видно из табл. 5, концентрация ионов щелочного металла влияет на выход DPM. В соответствии с примерами, приведенными в этом документе для варианта с K_2CO_3 , при концентрации ионов щелочного металла менее 0,1 мМ обеспечивается выход DPM более 20%. Выход ML должен сохраняться в диапазоне менее 30%. Следовательно, DPM - это основной продукт в реакционной смеси.

Примеры 25-30. Процесс осуществляли в соответствии с примером 1a, при этом в качестве исходного материала (вместо глюкозы) использовали другие сахара при 160°C. Использовали катализатор Sn-Beta (Si/Sn = 125) в соответствии со способом В.

Таблица 6. Выход сложного метилового эфира 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновой кислоты (ТНМ) из других сахаров. Использовали катализатор Sn-Beta (Si/Sn = 125) в соответствии со способом В

Пример	Сахар	Выход (%)
25	Фруктоза	17.8
26	Манноза	14.7
27	Сорбоза	17.3
28	Галактоза	11.5
29	Тагатоza	9.0
30	Сукроза	15.3

Как видно из табл. 6, из всех исследуемых С6 моносахаридов и дисахаридов был получен ТНМ.

Примеры 31-33. Процесс осуществляли в соответствии с примером 1 при 160°C, использовали различные катализаторы, указанные катализаторы были получены в соответствии с примерами В и С.

Таблица 7. Выход сложного метилового эфира 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновой кислоты (ТНМ) с использованием других катализаторов

Пример	Катализатор	Выход (%)
31	Метод А (Si/Sn = 125)	16.1
32	Метод В (Si/Sn = 125)	13.8
33	Метод С (Si/Sn = 125)	17.7

Как видно из табл. 7, способ С для получения катализатора является предпочтительным.

Примеры 34-38. Процесс осуществляли в соответствии с примером 1с при 90°C, к ДМСО добавляли различные количества воды.

Таблица 8. Выход 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновой кислоты (ТНА) с различными количествами воды

Пример	Вода (мас.%)	ТНА Выход (%)	НМФ Выход (%)
34	0	20	42
35	5	47	32
36	10	49	25
37	15	48	22
38	20	43	20

Как видно из табл. 8, присутствие 5-15 мас.% воды в смеси растворителя является предпочтительным.

Примеры 39-44. Процесс осуществляли в соответствии с примером 1с при 90°C, 2,5-дигидрокси-3-пентеновая кислота была получена из различных сахаров в ДМСО.

Таблица 9. Выход 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновой кислоты (ТНА) и 2,5-дигидрокси-3-пентеновой кислоты (DPA) из различных сахаров

Пример	Сахар	ТНА Выход (%)	DPA Выход (%)
39	Глюкоза	49	-
40	Сукроза	44	-
41	Фруктоза	44	-
42	Ксилоза	-	49
43	Арабиноза	-	48
44	Инулин	42	-

Пример 45. Получение, очистка и идентификация сложного метилового эфира 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновой кислоты (ТНМ) и сложного метилового эфира 2,5-дигидрокси-3-пентеновой кислоты (DPM).

Получение и очистка сложного метилового эфира 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновой кислоты (ТНМ).

Дополнительно обработанный Sn-Beta (3 г), глюкозу (12 г, Sigma-Aldrich, >99,0%) и метанол (200 г, Sigma-Aldrich, >99,8%) добавили в автоклавный реактор (Autoclave Engineers) объемом 1 л с тефлоновым покрытием. Реактор загерметизировали и нагрели до 160°C при перемешивании в течение 16 ч при 450 об/мин. Реакционную смесь затем охладили и профильтровали, в результате получили неочищенную реакцию смесь. Неочищенную реакцию смесь сконцентрировали при пониженном давлении при 40°C. 2,1 г концентрата растворили в метаноле, выпарили на цеолите и очистили путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель 15 40 меш, CH₂Cl₂ -> 20:1 CH₂Cl₂:MeOH) с получением 0,30 г чистого ТНМ.

Получение и очистка сложного метилового эфира 2,5-дигидрокси-3-пентеновой кислоты (DPM).

Дополнительно обработанный Sn-Beta (7,5 г), ксилозу (30 г, Sigma-Aldrich, >99%) деминерализованную воду (3 г) и метанол (300 г, Sigma-Aldrich, >99,8%) добавили в автоклавный реактор (Autoclave Engineers) объемом 1 л с тефлоновым покрытием. Реактор загерметизировали и нагрели до 160°C при перемешивании в течение 16 ч при 450 об/мин. Затем реакцию смесь охладили и профильтровали, в результате получили неочищенную реакцию смесь, в том числе 15-20% DPM. Неочищенную реакцию смесь сконцентрировали при пониженном давлении. Концентрат растворили в метаноле, выпарили на цеолите и очистили путем хроматографии при пониженном давлении на "сухих" колонках (силикагель 60 (15-40 мкм), гептан -> этилацетат), с получением DPM с чистотой >94% (газовая хроматография-масс-спектрометрия).

Анализ и идентификация.

Регистрацию данных в ходе ЯМР-исследований осуществляли с использованием спектрометра Bruker Ascend 400, регистрацию данных ¹H-ЯМР осуществляли при 400 МГц, а ¹³C-ЯМР - при 100 МГц. Химические сдвиги приведены в ppm (ч./млн) относительно сигналов остаточного растворителя, кроме того, они отражены со сдвигом в сторону слабого поля к TMS. Масс-спектрометрию высокого разрешения осуществляли с помощью времяпролетного жидкостного хроматомасс-анализатора с ионизацией электрораспылением (LC-TOF (ES)).

2,5,6-Тригидрокси-3-метиловый эфир гексеновой кислоты (ТНМ).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 5.93 (dd, J=15.3, 4.3 Hz, 1H), 5.88 (dd, J=15.3, 4.1 Hz, 1H), 4.69 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.14 (ddd, J=6.7, 4.7, 4.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.51 (dd, J=10.9, 4.7 Hz, 1H) 3.45 (dd, J=10.9, 6,7 Hz, 1H). ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 174.6, 133.8, 129.4, 73.4, 72.2, 67.0, 52.6. HRMS (ESI+) m/z рассчитано для C₇H₁₂O₅ [M + Na]⁺: 199.0577; найдено: 199.0572.

2,5-Дигидрокси-3-метиловый эфир пентеновой кислоты (DPM) ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.89 (dtd, J=15.5, 5.0, 1.4 Hz, 1H), 5.72 (ddt, J=15.5, 5.7, 1.7 Hz, 1H), 4.76 (s, 4H), 4.58 (ddt, J=5.7, 1.4, 1.4 Hz, 1H), 3.99 (ddd, J=5.0, 1.6, 1.4 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.21 (p, J=3.3, 1.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ 173.2, 132.2, 126.8, 70.9, 61.3, 51.2.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения альфа-гидрокси-бета-ен-кислот или их сложных эфиров формулы $R'-HC=CH-CH(OH)-COOR$ (I), где R выбран из группы, состоящей из -H и C₁-C₈-алкила; и R' представляет собой гидроксиметил или 1,2-дигидроксиэтил, при этом указанный способ включает следующие этапы:
 - а) контактирование сахаридной композиции, содержащей одну или более C₆ и/или C₅ сахаридных единиц с материалом на основе кислоты Льюиса; и
 - б) выделение 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновой кислоты и/или 2,5-дигидрокси-3-пентеновой кислоты или их сложных эфиров, причем указанная сахаридная композиция, содержащая одну или более C₆ и/или C₅ сахаридных единиц, выбрана из группы, состоящей из сахарозы, ксилозы, маннозы, тагатозы, галактозы, глюкозы, фруктозы, арабинозы, инулина, амилопектина и сахарного сиропа, и причем концентрацию ионов щелочного металла, присутствующих в среде материала на основе кислоты Льюиса, сохраняют на уровне концентрации менее 0,13 мМ или количества менее 0,5 мас.% от массы материала на основе кислоты Льюиса.
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что сложными эфирами 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновой кислоты или 2,5-дигидрокси-3-пентеновой кислоты являются сложный метиловый эфир 2,5,6-тригидрокси-3-гексеновой кислоты и сложный метиловый эфир 2,5-дигидрокси-3-пентеновой кислоты.
3. Способ по любому из пп.1, 2, отличающийся тем, что сахаридная композиция содержит по меньшей мере 10 мас.% сахаридных единиц.
4. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что сахаридная композиция содержит полярный растворитель.
5. Способ по п.4, отличающийся тем, что сахаридная композиция содержит один или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из метанола, этанола, диметилсульфоксида и воды.
6. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что любой ион щелочного металла, находящийся в сахаридной композиции, присутствует в концентрации менее 0,3 мМ.
7. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что концентрация иона щелочного металла в сахаридной композиции составляет менее 0,3 мМ.
8. Способ по любому из пп.1-7, отличающийся тем, что материал на основе кислоты Льюиса содержит менее 0,5 мас.% иона щелочного металла.
9. Способ по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что материал на основе кислоты Льюиса представляет собой Sn-BEA (бета полиморф А).
10. Способ по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что материал на основе кислоты Льюиса представляет собой Sn-MCM-41 (мобил состав вещества № 41).
11. Способ по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что материал на основе кислоты Льюиса представляет собой соль олова, выбранную из хлорида олова (SnCl₄ и SnCl₂), фторида олова (SnF₄ и SnF₂), бромиды олова (SnBr₄ и SnBr₂), иодида олова (SnI₄ и SnI₂), ацетилацетоната олова (SnC₁₀H₁₄O₄), пирофосфата олова (Sn₂P₂O₇), ацетата олова (Sn(CH₃CO₂)₄ и Sn(CH₃CO₂)₂), оксалата олова (Sn(C₂O₄)₂ и SnC₂O₄), трифлата олова ((CF₃SO₃)₂Sn и CF(3SO₃)₄Sn).
12. Способ по любому из пп.1-11, отличающийся тем, что сахаридную композицию приводят в контакт с материалом на основе кислоты Льюиса при температуре 30-190°C.
13. Способ по п.12, отличающийся тем, что температура составляет 80-170°C.
14. Способ по любому из пп.1-13, отличающийся тем, что сахаридную композицию приводят в контакт с материалом на основе кислоты Льюиса в течение по меньшей мере 10 с.
15. Способ по любому из пп.1-14, отличающийся тем, что способ осуществляют в непрерывном режиме.
16. Способ по п.15, отличающийся тем, что среднечасовая объемная скорость подачи сырья составляет 0,005-10 ч⁻¹.
17. Способ по любому из пп.1-16, отличающийся тем, что этап б) включает очистку альфа-гидрокси-бета-ен-кислот или их сложных эфиров.
18. Способ по п.17, отличающийся тем, что очистка представляет собой очищение альфа-гидрокси-бета-ен-кислот или их сложных эфиров путем испарения растворителя при пониженном давлении, и/или путем колоночной хроматографии, и/или путем дистилляции, и/или путем кристаллизации.

