

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПЕРЕРАБОТКИ ФРУКТОЗЫ В СОЕДИНЕНИЕ-ПЛАТФОРМУ – 5-ГИДРОКСИМЕТИЛФУРФУРОЛ ВЫСОКОЙ ЧИСТОТЫ

© В.А.Клушин,¹ К.И.Галкин,² В.П.Кашпарова,¹ Е.А.Криводаева,² О.А.Кравченко,¹
Н.В.Смирнова,¹ В.М.Чернышев,¹ В.П.Анаников^{1,2@}

¹Южно-Российский государственный политехнический университет им. М.И.Платова, Новочеркасск

²Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук
119991, Москва, Ленинский пр., 47; e-mail: val@ioc.ac.ru

Поступила 25 апреля 2016 г.

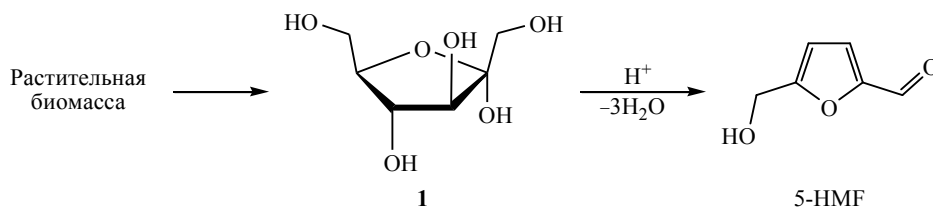
Усовершенствованы способы получения 5-гидроксиметилфурфурола на основе кислотного катализируемой дегидратации фруктозы: синтез в ионных жидкостях с непрерывным удалением воды при пониженном давлении; синтез в двухфазной системе водный раствор NaHSO_4 -метилизобутилкетон при атмосферном давлении. Оба способа позволяют получить кристаллический 5-гидроксиметилфурфурол высокой чистоты и провести многократную рециклизацию каталитической системы. Синтез в ионной жидкости удобен для реализации в лабораторном масштабе. Синтез в двухфазной системе, несмотря на сравнительно низкий выход, предпочтителен для промышленного масштабирования в связи с простотой выделения и очистки целевого продукта, меньшими затратами на регенерацию экстрагента и каталитической системы.

Истощение запасов ископаемого сырья стимулирует поиск новых путей химического производства на основе возобновляемых ресурсов [1]. В настоящее время в качестве основного источника возобновляемого углеродсодержащего сырья, представляющего альтернативу нефти и природному газу, считается углеводная биомасса [2]. Поэтому разработка эффективных процессов переработки растительного сырья (целлюлозы и др.) в ценные химические соединения является важной задачей современной химии и химической технологии [3]. Один из наиболее интенсивно развивающихся подходов к переработке биомассы основан на дегидратации углеводов в производные фурана [2], среди которых 5-гидроксиметилфурфурол (5-HMF) рассматривается как ключевой реагент, так называемое «соединение-платформа», для производства разнообразных практически важных веществ, включая полимеры, фармацевтические препараты, растворители и топлива [4–9]. Однако, несмотря на многочисленные экспериментальные исследования, промышленное получение 5-HMF пока

находится в стадии становления – первое производство стартовало лишь в 2014 г. с потенциальным объемом до 20 т/г [10]. Крупнотоннажный синтез 5-HMF сдерживается недостаточной селективностью процесса дегидратации углеводов (побочные реакции гидролиза 5-HMF и образования сложных олигомеров и полимеров, включая так называемые «гумины»), а также сложностью выделения и очистки целевого продукта [4, 5, 11, 12].

В качестве сырья для производства 5-HMF могут использоваться различные углеводы – фруктоза, глюкоза, сахароза, крахмал, целлюлоза и др. [4–6]. Однако в настоящее время наиболее эффективные методы [4, 5], в том числе используемый в промышленности [10], основаны на кислотнокатализируемой дегидратации фруктозы **1**.

Существуют различные варианты кислотнокатализируемой дегидратации фруктозы [4, 5]. Весьма перспективным считается синтез в ионных жидкостях, выход 5-HMF в этих средах зачастую превышает 90% [4, 5, 11–16]. К основным проблемам ме-



тогда относятся сложность выделения 5-НМФ и высокая стоимость ионных жидкостей [4, 5, 17]. Другим перспективным подходом к получению 5-НМФ является дегидратация фруктозы в двухфазных системах водный раствор–органический экстрагент [4, 5, 18, 19]. В качестве экстрагента наибольшее применение получил метилизобутилкетон (МИБК) [4, 5, 18–21]. Такие системы позволяют непрерывно извлекать 5-НМФ из кислого водного раствора в процессе реакции, снижая скорость побочных реакций гидролиза и полимеризации в гуминовые соединения [4, 5, 18, 21]. Хотя выход 5-НМФ в двухфазных водных системах обычно не превышает 70%, в ряде работ отмечалось, что этот метод может быть коммерчески более оправдан по сравнению с синтезом в ионных жидкостях [4, 5]. Вопрос о том, какой подход – синтез в ионных жидкостях или в двухфазных системах водный раствор–органический экстрагент – более перспективен для реализации в промышленности, является дискуссионным [4, 5].

Цель настоящего исследования – анализ перспектив реализации двух альтернативных подходов (синтез в ионных жидкостях или в двухфазной системе водный раствор–МИБК) в промышленном производстве 5-НМФ из фруктозы, а также разработка простых и эффективных способов получения 5-НМФ, потенциально пригодных для промышленного масштабирования.

Для получения 5-НМФ из фруктозы в ионных жидкостях в качестве реакционной среды в большинстве случаев применяется 1-бутил-3-метилимидазолий хлорид [BMIM][Cl], который является одной из наиболее доступных ионных жидкостей [4, 5, 11–16]. В настоящем исследовании за основу принята методика [22], в которой реакционной средой служит [BMIM][Cl], а в качестве катализатора используется концентрированная серная кислота. В оригинальной методике синтез осуществляют при 120°C [22]. Мы установили, что в этих условиях происходит существенное осмоление продукта с образованием малорастворимых полимерных соединений, что затрудняет повторное использование каталитической системы. После оптимизации условий реакции мы нашли, что целевой продукт получается существенно более чистым, если понизить температуру синтеза до 65°C и осуществлять непрерывное удаление воды, выделяющейся в процессе дегидратации фруктозы, за счет испарения при пониженном давлении (5–7 мм рт.ст.). В данных условиях конверсия фруктозы достигает более 90% в течение 3 ч при выходе 5-НМФ до 88%. Выделение 5-НМФ из реакционной смеси проводили многократной

экстракцией этилацетатом, причем для полного выделения 5-НМФ требовалось значительное количество экстрагента (см. таблицу). В процессе экстракции в этилацетате растворялось около 5% [BMIM][Cl]. Для очистки 5-НМФ от ионной жидкости экстракт пропускали через небольшой слой силикагеля. После испарения этилацетата в вакууме средний выход «технического» продукта составляет ~76% при содержании 5-НМФ 97–99%. Этот продукт может использоваться для различных синтезов без дополнительной очистки. Перекристаллизация «технического» продукта из Et₂O приводит к кристаллическому 5-НМФ (чистота более 99%) с общим выходом ~70%. Важно отметить, что в отличие от маслообразного, в кристаллическом состоянии 5-НМФ пригоден для длительного хранения.

Мы установили, что каталитическая система может использоваться до 10 раз без существенного снижения выхода 5-НМФ. Для регенерации отработанную ионную жидкость высушивали в вакууме и очищали путем отделения малорастворимых продуктов осмоления при растворении ионной жидкости в хлороформе, что позволяет после отгонки хлороформа вернуть в процесс около 60% [BMIM][Cl]. Сорбируемый силикагелем [BMIM][Cl] удается практически полностью регенерировать путем элюирования сорбента водой с последующим упариванием водного раствора в вакууме.

При исследовании синтеза 5-НМФ в двухфазных системах водный раствор–МИБК мы рассматривали возможность применения различных катализаторов и добавок для увеличения выхода. В таких системах выход 5-НМФ существенно возрастает при добавлении в реакционную смесь NaCl или хлоридов других металлов, что приводит к высаливанию 5-НМФ из водной фазы в органическую и снижению скорости побочных реакций [4, 5, 18]. Поскольку кислые хлоридные растворы обладают высокой коррозионной активностью, мы исследовали возможность применения смеси сульфата натрия и серной кислоты одновременно в качестве катализатора и высаливающего агента.

Синтез в системе водный раствор NaHSO₄–МИБК проводили при 85–87°C (температура кипения азеотропной смеси МИБК–вода). В результате варьирования параметров синтеза нами найдены условия, при которых достигается 50–58%-ный выход 5-НМФ (до выделения из реакционной смеси), что близко к выходам 5-НМФ в двухфазных системах, при 140–200°C и повышенном давлении [4, 5]. В оптимизированных условиях степень конверсии фруктозы составляет около 70%. Основная часть 5-НМФ отделяется

Таблица

Сравнительная характеристика синтеза 5-НМФ кислотнo-катализируемой дегидратацией фруктозы в ионной жидкости и двухфазной системе водный раствор–МІВК

Технологические параметры	Реакционная среда	
	Ионная жидкость	Двухфазная система водный раствор–МІВК
Состав реакционной смеси и условия синтеза	10 г фруктозы, 60 мкл конц. H ₂ SO ₄ , 50 г [BMIM][Cl], 65°C, 3 ч	10 г фруктозы, 10.3 г конц. H ₂ SO ₄ , 46.7 г Na ₂ SO ₄ ·10H ₂ O, 100 мл МІВК, 85°C, 2 ч
Количество рециклов каталитической системы	10	15
Выход 5-НМФ до выделения	Макс./средний 88/78%	Макс./средний 58/55%
Условия выделения и расход органических растворителей	Экстракция из ионной жидкости EtOAc – 2.5 л Экстракция после отгонки EtOAc с помощью Et ₂ O – 150 мл Перекристаллизация из Et ₂ O – 50 мл	Экстракция после отгонки МІВК с помощью МТБЭ – 17 мл Перекристаллизация из смеси Et ₂ O–гексан, 3:1 – 126 мл
Выход маслообразного 5-НМФ после выделения	Макс./средний 87/76%	Макс./средний 48/43%
Чистота маслообразного 5-НМФ	97–99%	95–96%
Выход кристаллического 5-НМФ	Макс./средний 78/70%	Макс./средний 45/38%
Чистота кристаллического 5-НМФ	> 99%	99%
Растворитель для регенерации каталитической системы	500 мл CHCl ₃	Не требуется

с МІВК (по данным ВЭЖХ, при 30°C коэффициент распределения 5-НМФ в этой системе 4.3). Для выделения 5-НМФ требуется отгонка МІВК и экстракция продукта метил-трет-бутиловым эфиром, при этом отделяется основная часть продуктов осмоления. Выход «технического» продукта с содержанием 5-НМФ 95–96% составляет 40–48%. Повторная перекристаллизация из смеси Et₂O–гексан позволяет получать высокочистый 5-НМФ (чистота не менее 99%) с общим выходом ~38%. Водный раствор, содержащий каталитическую систему, можно использовать многократно, нам удалось реализовать рециклизацию 15 раз без существенного снижения выхода и чистоты 5-НМФ.

Сравнение параметров двух методов получения 5-НМФ (см. таблицу) позволяет сделать следующие выводы. Синтез в ионных жидкостях обеспечивает более высокий (в ~2 раза) выход кристаллического 5-НМФ, чем синтез в двухфазной системе водный раствор–МІВК. Однако использование ионных жидкостей имеет ряд недостатков: сложность экстракции

и большой расход растворителей, так как 5-НМФ имеет существенно большее сродство к ионным жидкостям, чем к менее полярным органическим экстрагентам [4, 5, 17]; в связи с частичной растворимостью ионных жидкостей в органических растворителях при экстракции происходит загрязнение целевого продукта [4]; многие ионные жидкости обладают высокой коррозионной активностью [5] и токсичны [23]; стоимость ионных жидкостей высока [4, 5], их сложно регенерировать [5]. Также этот метод связан со значительными затратами энергии на вакуумирование в процессе синтеза и при регенерации ионной жидкости. Таким образом, синтез в ионных жидкостях удобно использовать при лабораторном получении 5-НМФ, а также исследования в ионных жидкостях имеют большое значение для понимания механизма реакции [13, 24]. Для реализации промышленного процесса в ионных жидкостях требуются дальнейшие исследования.

Синтез в двухфазной системе водный раствор гидросульфата натрия–МІВК характеризуется про-

стотой выделения и очистки продукта, пониженным расходом органических растворителей и дешевой каталитической системы, позволяет получать кристаллический 5-НМФ с хорошими выходами [4, 5]. Эти обстоятельства позволяют считать разработанный способ синтеза 5-НМФ в двухфазной системе более перспективным для масштабирования в промышленных условиях.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance III с рабочими частотами 400.13 и 100.63 МГц соответственно. В качестве внутренних стандартов служили сигналы растворителей. Концентрации 5-НМФ в реакционных смесях определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием хроматографа Agilent 1260 Infinity, снабженного термостатируемой обращенно-фазовой хроматографической колонкой Eclipse РАН (250×4.6 мм) и диодно-матричным детектором. Элюент – ацетонитрил–вода, 70:30 по объему, скорость элюирования 0.5 см³/мин, температура колонки 30°C, детектирование при длине волны 284 нм, время выхода 5-НМФ 4.5 мин. Температуры плавления определяли капиллярным методом на приборе ПТП.

5-Гидроксиметилфурфурол (5-НМФ). *а. Синтез в ионной жидкости.* Синтез проводили в круглодонной колбе объемом 50 мл при пониженном давлении. При 80°C смешивали 50 г (0.286 моль) [BMIM][Cl] и 0.11 г (1.1 ммоль) H₂SO₄ до образования гомогенного раствора. Смесь охлаждали до 65°C, добавляли 10 г (0.056 моль) D-фруктозы и полученную реакционную массу перемешивали при 65°C (5–7 мм рт.ст.) 3.5 ч. Затем образовавшийся продукт экстрагировали EtOAc (10×250 мл) при 50°C, экстракт пропускали через фильтр Шотта (*d* 10 см), наполненный небольшим слоем силикагеля (*h* 1.5 см), затем промывали насыщенным водным раствором NaCl–NaHCO₃ (2×50 мл), EtOAc отгоняли в вакууме при температуре не выше 30°C. Кубовый остаток растворяли в Et₂O (150 мл), отделяя нерастворимые продукты осмоления декантацией. Полученный раствор пропускали через небольшой слой целита и упаривали досуха. Кубовый остаток высушивали в вакууме (5–7 мм рт.ст.) и получили ~5.3 г (76%) «технического» 5-НМФ в виде светло-желтого маслообразного вещества с содержанием основного вещества 97–99%. После перекристаллизации из (50 мл) Et₂O при –20°C получили ~4.9 г (70%) 5-НМФ с содержанием основного вещества >99%, т.пл. 32–34°C (28–34°C [4]). Спектральные характеристики полученного соедине-

ния идентичны описанным [21]. Ионную жидкость сушили в вакууме при 60°C 2 ч и затем использовали для следующего цикла без дополнительной очистки.

б. Синтез 5-НМФ в двухфазной системе водный раствор NaHSO₄–MIBK. К расплавленной смеси 46.7 г (0.145 моль) Na₂SO₄·10H₂O и 10.3 г (0.105 моль) H₂SO₄ прибавляли 10 г (0.056 моль) фруктозы и 100 мл MIBK при 85°C и перемешивании. Реакционную смесь нагревали при 85°C и интенсивном перемешивании 2 ч, затем охлаждали до 30°C и органический слой отделяли. Для рециклизации к водному слою при 85°C и перемешивании прибавляли 7.0 г (0.039 моль) фруктозы и 100 мл MIBK и повторяли синтез.

Для выделения 5-НМФ органический слой отделяли от водного раствора, обрабатывали NaHCO₃ (~1 г) и упаривали в вакууме (7–9 мм рт.ст.). Кубовый остаток экстрагировали с помощью метил-*трет*-бутилового эфира (4×7 мл), экстракт высушивали над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Получили 2.8–3.0 г «технического» 5-НМФ в виде маслообразного вещества с содержанием основного вещества 94–96% (выход 55% в расчете на расход фруктозы, усредненный для 10 экспериментов с рециклизацией водного раствора). Для очистки «технический» 5-НМФ растворяли в смеси Et₂O–гексан, 3:1, отделяя нерастворимый остаток декантацией. Из полученного раствора кристаллизацией при –25÷–30°C получили 1.9–2.0 г (выход ~38% в расчете на усредненный расход фруктозы в 15 экспериментах с рециклизацией водного раствора) 5-НМФ с содержанием основного вещества не менее 99%, т.пл. 29–32°C, спектральные характеристики идентичны описанным [21].

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 16-13-10444).

Список литературы

1. Maity S.K. *Renewable Sustainable Energy Rev.* **2015**, *43*, 1427.
2. Caes B.R., Teixeira R.E., Knapp K.G., Raines R.T. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2015**, *3*, 2591.
3. Sheldon R.A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2016**, ASAP. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcata.2016.01.013>
4. Van Putten R.-J., van der Waal J.C., de Jong E., Rasrendra C.B., Heeres H.J., de Vries J.G. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1499.
5. Mukherjee A., Dumont M.-J., Raghavan V. *Biomass Bioenergy.* **2015**, *72*, 143.
6. Rout P.K., Nannaware A.D., Prakash O., Kalra A., Rajasekharan R. *Chem. Eng. Sci.* **2016**, *142*, 318.
7. Gandini A., Lacerda T.M., Carvalho A.J.F., Trovatti E. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 1637.
8. Esposito D., Antonietti M. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 5821.

9. Kashparova V.P., Khokhlova E.A., Galkin K.I., Chernyshev V.M., Ananikov V.P. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, 64, 1069.
 10. Krawielitzki S., Kläusli T.M. *Ind. Biotechnol.* **2015**, 11, 6.
 11. Khokhlova E.A., Kachala V.V., Ananikov V.P. *ChemSusChem.* **2012**, 5, 783.
 12. Khokhlova E.A., Kachala V.V., Ananikov V.P. *Russ. Chem. Bull.* **2014**, 62, 830.
 13. Kashin A.S., Galkin K.I., Khokhlova E.A., Ananikov V.P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 2161.
 14. Jang G.-W., Wong J.-J., Huang Y.-T., Li C.-L. *Ionic Liquids in the Biorefinery Concept: Challenges and Perspectives*. The Royal Society of Chemistry, **2016**, 202.
 15. Yi Y.-B., Lee J.-W., Chung C.-H. *Environ. Chem. Lett.* **2015**, 13, 173.
 16. Zhang J., Yu X., Zou F., Zhong Y., Du N., Huang X. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2015**, 3, 3338.
 17. Zhou J., Huang T., Zhao Y., Xia Z., Xu Z., Jia S., Wang J., Zhang Z.C. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2015**, 54, 7977.
 18. Saha B., Abu-Omar M.M. *Green Chem.* **2014**, 16, 24.
 19. Blumenthal L.C., Jens C.M., Ulbrich J., Schwering F., Langrehr V., Turek T., Kunz U., Leonhard K., Palkovits R. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, 4, 228.
 20. Sindermann E.C., Holbach A., de Haan A., Kockmann N. *Chem. Eng. J.* **2016**, 283, 251.
 21. Ma H., Wang F., Yu Y., Wang L., Li X. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2015**, 54, 2657.
 22. Sievers C., Musin I., Marzioletti T., Valenzuela Olarte M.B., Agrawal P.K., Jones C.W. *ChemSusChem.* **2009**, 2, 665.
 23. Egorova K.S., Ananikov V.P. *ChemSusChem.* **2014**, 7, 336.
 24. Galkin K.I., Khokhlova E.A., Romashov L.V., Zalesskiy S.S., Kachala V.V., Burykina J.V., Ananikov V. P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, ASAP. <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201602883>
-