



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104271750 A

(43) 申请公布日 2015. 01. 07

(21) 申请号 201380022548. X

C07C 45/50 (2006. 01)

(22) 申请日 2013. 07. 01

C07C 51/14 (2006. 01)

(30) 优先权数据

102012105878. 4 2012. 07. 02 DE

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 10. 28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/063786 2013. 07. 01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/005975 DE 2014. 01. 09

(71) 申请人 Oxea 有限责任公司

地址 德国奥伯豪森

(72) 发明人 延斯·克拉邦德 亨兹·初茨

克里斯蒂娜·哥德瑞

(74) 专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限

公司 11002

代理人 谢顺星 张晶

(51) Int. Cl.

C12P 5/02 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

异戊烷衍生物的生产方法

(57) 摘要

本发明涉及由发酵产生的异丁烯生产异戊烷衍生物的方法, 其中较高纯度的异丁烯使该方法和产生的异戊烷衍生物的性质得到改进。

1. 生产异戊烷衍生物的方法,包括以下步骤:
 - a) 发酵制备异丁烯;
 - b) 延长一个碳原子以获得异戊烷衍生物;以及
 - c) 可选地进一步衍生化。
2. 如权利要求 1 所述的方法,其中在步骤 a) 和 b) 之间不进行所述异丁烯的纯化。
3. 如权利要求 1 或 2 所述的方法,其中步骤 a) 中的所述异丁烯衍生自三糖、二糖、单糖、丙酮或其混合物。
4. 如权利要求 1 或 2 所述的方法,其中可再生原料用于发酵制备异丁烯。
5. 如权利要求 1-4 中任一项所述的方法,其中所述发酵过程是在温度 $\geq 20^{\circ}\text{C}$ 到 $\leq 45^{\circ}\text{C}$ 且在大气压力下进行,并且其中异丁烯作为气态产物释放。
6. 如权利要求 1-4 中任一项所述的方法,其中所述发酵过程是在 $\geq 20^{\circ}\text{C}$ 到 $\leq 45^{\circ}\text{C}$ 的温度且 1-30 巴的压力下进行。
7. 如权利要求 1-6 中任一项所述的方法,其中根据加氢甲酰化 / 氧代反应进行步骤 b)。
8. 如权利要求 1-6 中任一项所述的方法,其中根据科赫反应进行步骤 b)。
9. 如权利要求 1-8 中任一项所述的方法,其中步骤 b) 和 c) 之间不进行所述异戊烷衍生物的纯化。
10. 如权利要求 1-7 和 9 中任一项所述的方法,其中步骤 c) 包括氧化、还原、还原胺化、氨解和 / 或醇醛缩合反应。
11. 如权利要求 1-7 和 9 中任一项所述的方法,其中 3- 甲基丁醛作为异戊烷衍生物生产。
12. 如权利要求 1-7 和 9 中任一项所述的方法,其中 3- 甲基丁酸作为异戊烷衍生物生产。

异戊烷衍生物的生产方法

[0001] 本发明涉及优选从可再生原料来源生产异戊烷衍生物,特别是异戊醛(3-甲基丁醛)、特戊酸、3-甲基丁醇、3-甲基丁酸、2,3-二甲基-2-丁烯、2,3-二甲基丁烷-2,3-二醇(频哪醇)和甲基叔丁基甲酮(频哪酮)的方法。

[0002] 这些化合物是重要的工业产品。已知用于生产例如异戊醛的方法已有一段时间,尤其描述于 Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry(乌尔曼工业化学百科全书), Wiley-VCH, 6th edition, 2003, volume 2, pages 73-74 和 W. J. Scheidmeir, Chem. Ztg. 96, 1972, Pages 383-387 中。通常是以异丁烯开始,使其例如在氧代或加氢甲酰化反应中延长一个碳原子。然而由于这些异戊烷衍生物对工业化学极为重要,因此要持续寻找对用于生产异戊烷衍生物的替代方法和替代原料来源的进一步改进。

[0003] 使用可再生原料作为工业规模生产有机化学制品的起始物料变得越来越重要。一方面,应保留基于石油、天然气和煤炭的资源,另一方面,使用可再生原料,可将二氧化碳归属于工业可用碳源,其主要在于便宜并可大量提供。使用可再生原料进行有机化学制品工业生产的例子包括生产柠檬酸、1,3-丙二醇、L-赖氨酸、丁二酸、乳酸和亚甲基丁二酸。

[0004] 可再生原料还没有被用于生产异戊烷衍生物。因此,本发明的任务是提供优选从可再生原料来源生产异戊烷衍生物的可替代的改进方法。本文中对于使用异戊烷衍生物尤其重要的是,优选使用无同分异构体的异丁烯来生产异戊烷衍生物。

[0005] 术语“异戊烷衍生物”具体而言是指异戊醛(3-甲基丁醛)、特戊酸及其酯、3-甲基丁醇、3-甲基丁酸及其酯、2,3-二甲基-2-丁烯、2,3-二甲基丁烷-2,3-二醇(频哪醇)和甲基叔丁基甲酮(频哪酮)以及这些化合物的混合物。

[0006] 通过生产异戊烷衍生物的方法来实现该目的,所述方法包括以下步骤:

[0007] a) 发酵制备异丁烯;

[0008] b) 延长一个碳原子以获得异戊烷衍生物;以及

[0009] c) 可选地进一步衍生化。

[0010] 意外地发现,随后的延长赋予异戊烷衍生物高纯度和高产率,这在随后可选的衍生化中也提高了纯度和产率。在现有技术方法中,已知在实验室规模上通过生化方法形成高纯度异丁烯。因此, Gogerty, D. S. 和 Bobik, T. A. (Gogerty, D. S. and Bobik, T. A., 2010, Applied and Environmental Microbiology, pages 8004-8010), 探究从直接前驱体 3-羟基异戊酸酯(3-羟基-3-丁酸甲酯)开始通过发酵酶法合成异丁烯,其中根据 GC, 在有价值的产物中显示没有大量正丁烯同分异构体。

[0011] 发酵过程中形成的副产物二氧化碳和其它任选的惰性气体可以通过常规方式用适当的分离方法任选地除去。

[0012] 由于对发酵产物中作为 C₄-烯烃的异丁烯的高选择性,将通过发酵过程获得的高纯度异丁烯进一步加工为中间产物异戊醛和特戊酸以及可选的其它衍生物,这意味着极大地简化生成异戊醛和特戊酸以及相应衍生物的工艺顺序。

[0013] 根据本发明步骤 a) 和 b) 的优选实施方案,在步骤 a) 和 b) 之间不进行去除线型丁烯异构体的异丁烯纯化。在本发明的该实施方案中,本发明的发酵方法利用了对作为 C₄-烯

烃的异丁烯的高选择性。本文中“纯化”具体而言指（但不限制于）以下方法：

[0014] - 蒸馏方法（然而，出于以下原因，蒸馏方法很复杂：由于同分异构体彼此之间的沸点非常接近，因此整个过程中产生的线型丁烯异构体需要花很大精力分离，参见 Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology (化学工艺学百科全书), 3rd edition, 1978, vol. 4, John Wiley & Sons Inc., pp. 358-360)。

[0015] - 纯化或分离方法，其中由于化学反应性提高，借助于化学反应来分离异丁烯，然后再转化回异丁烯。这包括例如可逆质子催化的水加成反应转化为叔丁醇或通过甲醇加成反应转化为甲基-叔丁基醚的方法（见 EP1489062）。通过可逆反应可以从这些加合物回收异丁烯（见 Weissermel, Arpe, Industrielle Organische Chemie (工业有机化学), VCH Verlagsgesellschaft, 3rd edition, 1988, pp. 74-79)。

[0016] - 纯化或分离方法，其中由于更紧凑的空间分子结构，通过借助于合适的物理尺寸排阻方法例如通过借助于具有合适孔径的分子筛，将异丁烯与线型丁烯异构体分离（见 W02012040859, Weissermel, Arpe, Industrielle Organische Chemie, VCH Verlagsgesellschaft, 3rd edition, 1988, p. 74)。

[0017] 术语“发酵制备”异丁烯特别指异丁烯来源于：

[0018] - 借助于微生物，优选来源于可再生原料；和 / 或

[0019] - 通过无细胞酶法，也优选来源于可再生原料。

[0020] 据我们所知，异丁烯不是自然产物，从某种意义上说，它是生物体代谢过程中形成的，这样的生产量使其似乎适用于工业用途。然而，从天然存在的微生物中产生的异丁烯的量非常小 (US4698304 ; Fukuda, H. et al., 1984, From Agricultural and Biological Chemistry (1984), 48 (6), pp. 1679-82)。因此在本发明先前已知的实施方案中，分别通过借助于修饰的非天然微生物和相应的修饰酶来进行异丁烯的发酵制备。这样的微生物已知于 US2011165644 (A1)，其中在实施例 13 中讨论了在合适的微生物中由葡萄糖合成异丁烯。W02012052427 和 W02011032934 中描述了其他的酶促反应，其描述了作为以下一系列顺序酶促合成来形成异丁烯

[0021] I) 从丙酮到 3- 羟基异戊酸酯；以及

[0022] II) 从 3- 羟基异戊酸酯到异丁烯和二氧化碳。

[0023] 将 3- 羟基异戊酸酯酶促催化分解为异丁烯和二氧化碳也在 Gogerty, D. S. 和 Bobik, T. A., 2010, Applied and Environmental Microbiology (应用和环境微生物学), 第 8004-8010 页中论及。这里，根据 GC，在有价值的产物中显示没有大量的正丁烯异构体。甚至在含水的非酶促催化体系中，观察到在形成异丁烯时二氧化碳从 3- 羟基异戊酸酯自发分离，异丁烯进一步与存在的水在平衡反应中生成叔丁醇 (Pressman, D. and Lucas, H. J., 1940, Journal of the American Chemical Society, pages 2069-2081)。

[0024] 如果在合适的微生物宿主生物体内包括 I 和 II 中描述的该顺序的酶促合成，该微生物宿主生物体能够从代谢前驱体合成丙酮，或者通过借助于被动或主动转运将外部提供的丙酮经由细胞壁运送到细胞内，则借助于以这种方式获得的非天然微生物通过发酵工艺可以以良好收率生产异丁烯。早就已知从不同碳水化合物合成丙酮的微生物，并且尤其描述于 Jones, T. D. and Woods, D. R., 1986, Microb. Reviews, pages 484-524. Taylor, D. G. et al., 1980, Journal of General Microbiology, 118, pages 159-170 描述了利用丙酮作为唯

一碳源的微生物,因此其能够将丙酮经由细胞壁运送向细胞内。

[0025] 通过以下反应顺序进行另一种可能的代谢途径:

[0026] I) 丙酮酸酯到 2-乙酰乳酸酯;

[0027] II) 2-乙酰乳酸酯到 2,3-二羟基异戊酸酯;

[0028] III) 2,3-二羟基异戊酸酯到 2-氧代异戊酸酯;

[0029] IV) 2-氧代异戊酸酯到异丁醛;

[0030] V) 异丁醛到异丁醇;以及

[0031] VI) 异丁醇到异丁烯;

[0032] 其特别描述于 W02011076689 和 W02011076691 中。

[0033] 根据本发明的优选实施方案,步骤 a) 中的异丁烯衍生自三糖、二糖、单糖、丙酮或其混合物。所用的三糖和二糖尤其是棉籽糖、纤维二糖、乳糖、异麦芽糖、麦芽糖和蔗糖。所用的单糖尤其是 D-葡萄糖、D-果糖、D-半乳糖、D-甘露糖、DL-树胶醛糖和 DL-木糖。本文中三糖、二糖和单糖尤其是(但不限于此)

[0034] - 来自使用合适的方法对纤维素和半纤维素的消化和解聚;

[0035] - 通过萃取直接来自高含糖量的植物,如甜菜、甘蔗、棕榈糖、枫糖、高粱、银海枣、蜂蜜树头榈、扇叶树头榈和龙舌兰;

[0036] - 来自通过水解作用对植物淀粉的解聚;

[0037] - 来自通过水解作用对动物糖原的解聚;

[0038] - 直接来自获自乳品业的奶;

[0039] 在本发明其他的优选实施方案中,独有地将可再生原料用于发酵生产异丁烯。视需要,来源于可再生原料来源的碳原子来源可以通过 ASTM D6866 中描述的测试方法来确定。本文中,确定碳同位素 C^{14} 与 C^{12} 的比例并将其与参照物的同位素比例对比,参照物的碳原子 100% 来源于可再生原料来源。此测试方法也已知于修订的放射性碳测定年代法中并尤其描述于 Olsson, I. U., 1991, Euro Courses: Advanced Scientific Techniques, volume 1, Issue Sci. Dating Methods, pages 15-35。

[0040] 根据本发明的优选实施方案,发酵过程是在温度 $\geq 20^{\circ}\text{C}$ 到 $\leq 45^{\circ}\text{C}$ 且在大气压下进行,其中异丁烯以气体产物的形式释放。本实施方案具有这样的优点,由此获得的异丁烯可以直接再次使用或在分离惰性气体之后再次使用。

[0041] 可选地,根据本发明同样优选的实施方案,发酵过程是在温度 $\geq 20^{\circ}\text{C}$ 到 $\leq 45^{\circ}\text{C}$ 且在 1 到 30 巴的压力下进行。在这种情况下,异丁烯以液体化合物的形式获得并且通过相分离从发酵培养基直接分离。在该优选的实施方案中,相当程度地促进了惰性气体的分离。

[0042] 根据本发明的实施方案,步骤 b) 可以优选地以两种途径进行,并且这两种途径同样代表本发明的优选实施方案:

[0043] 1、通过加氢甲酰化反应/氧代反应转化为异戊醛;和/或

[0044] 2、按科赫(Koch)反应转化为特戊酸。

[0045] 应理解,当需要异戊醛和其副产物如 3-甲基丁醇和 3-甲基丁酸作为反应产物时,尤其要选择第一种途径,因为异戊醛可以直接由异丁烯产生。

[0046] 下面进一步讨论了这两种反应途径:

[0047] 1、加氢甲酰化反应/氧代反应

[0048] 进行该反应,从而从通过优选使用钴或铈催化剂的异丁烯与合成气的反应优选地衍生得到异戊醛。

[0049] 铈或铈化合物既可以用作所谓“未改性的”催化剂,即缺少络合配体时的催化剂,还可以与络合配体联用,经常是与有机磷化合物联用,其中尤其是分别当高正/异比不重要和不可能形成支链醛以及该烯属底物相对不活泼时,使用未改性的变体 (Variante)。该“未改性的”铈催化的加氢甲酰化要求比使用 1-10 Mpa 正常压力的“改性的”方法高 20-30 Mpa 的剧烈反应压力。甚至可能需要略高的反应温度 (Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH, 6th edition, 2003, volume 24, pages 553-559)。

[0050] 改性的方法的一种选择是将铈化合物与水溶性膦结合用于两相受控加氢甲酰化反应中,如 DE2627354 和 EP0562451 中描述的。本文中,催化剂和配体存在于水相中,产生的醛可以以简单的方式通过相分离形成与液态催化剂溶液分离的有机相。

[0051] 还可以在均相中使用铈结合有机磷化合物。本文中已主要采用三芳基膦和三烷基膦如三苯基膦和三环己烷基膦,其相对于铈以约 50-100 倍摩尔过量使用。这些络合化合物及其制备是已知的 (US3527809、US4148830、US4247486、US4283562)。

[0052] 除了根据本申请的膦类以外,亚磷酸酯 (EP0155508)、二亚磷酸酯 (EP0214622、DE102009029050) 和磷酸环己烷 (US7012162) 也可以用作适用于铈催化的加氢甲酰化的配体。其特征通常在于催化活性明显较高,以及配体-铈的摩尔比明显较低 (~ 10)。另外,可以使用较低的反应压力和温度。

[0053] 所使用的铈化合物和配体还可以溶于应用于固体惰性负载材料的离子液体 (SILP, 负载的离子液相) 中 (DE102010041821)。

[0054] 2、科赫反应

[0055] 优选进行该反应,从而在水和一氧化碳存在时,使丁烯在催化剂硫酸、HF 或 H_3PO_4/BF_3 的影响下转化为特戊酸 (参见 Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH, 6th edition, 2003, volume 6, page 503; Weissermel, Arpe, Industrielle Organische Chemie, VCH Verlagsgesellschaft, 3rd edition, 1988, pp. 150-152)。

[0056] 根据步骤 c), 可选地可以进行进一步衍生化。下面描述适合的衍生化,但本发明并不限于此。

[0057] 根据本发明的一个实施方案,步骤 c) 包括氧化过程。优选在存在含氧气体和不存在或存在基于铈、钴、铬、铜、铁、锰、钼、镍、钒或银的催化剂时通过氧化异戊醛进行向 3-甲基丁酸的转化 (Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH, 6th edition, 2003, volume 6, pp. 497-98)。US4487720 中公开了使用例如乙酸锰结合乙酸铜。还可以在与金属结合的碱和/或碱土金属盐或选自组 4-12、铈或镧中的元素的化合物存在时进行氧化 (EP1657230、US20070265467)。

[0058] 由此获得的 3-甲基丁酸是例如杀菌剂、灭鼠剂 (特别是其铵盐形式)、镇静剂、麻醉剂和其它药物的起始原料。3-甲基丁酸的酯用作润滑剂,并常作为与其它酯化的脂肪族单羧酸的混合物、溶剂、塑化剂使用,以及用于香水中 (Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH, 6th edition, 2003, volume 6, pp. 500-502)。

[0059] 根据本发明的一个实施方案,步骤 c) 包括还原过程。根据本申请,可通过在气体

或液相中于金属电极 (metal contact) 上的加氢作用来发生异丁醛的还原。优选的催化剂包括镍或铜催化剂。

[0060] 因此根据本发明的优选实施方案,在升压且有含镍催化剂时,在含氢气体混合物的影响下可发生异戊醛到 3-甲基丁醇的转化,尤其如 DE3932332 和 DE3932331 中所述。如 DE102007041380 中所述的加氢催化剂和过程同样适于所述反应。

[0061] 由此获得的 C₅-醇进而可以转化为羧酸酯。同样在 DE102006001795 中描述了对苯二甲酸二戊酯,在 DE102006026624 中描述了三戊基柠檬酸酯,两者适于用作热塑性塑料如 PVC 的快速凝胶化塑化剂。

[0062] 根据本发明的一个实施方案,步骤 c) 包括还原胺化过程。通过与氨和氢的反应,即所谓的还原胺化,可将异戊醛转化为相应的 3-甲基丁胺,其中除了伯胺之外,还形成仲胺和叔胺 (Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH, 6th edition, 2003, volume 2, pp. 387-392)。根据 DE10122758,在氢气压力下且有含镍催化剂时,通过异戊醛和伯胺的反应或醛和 3-甲基丁胺的反应可产生混合的仲胺。通过 3-甲基丁醇与氨、伯胺或仲胺的氨解作用还可以获得 3-甲基丁胺。

[0063] 根据本发明的一个实施方案,步骤 c) 包括醛醇缩合反应。除上述生成 3-甲基丁醇、3-甲基丁酸和 3-甲基丁胺的反应之外,通过醛醇缩合反应 (例如 US 6340778、EP 603630) 和完全加氢可以获得支链癸醇 (EP0562451),通过对醛醇缩合产物部分加氢,随后氧化可以获得支链癸酸。这些产物其本身进而可以是用于生产塑化剂、洗涤剂 and 润滑剂的中间产物。通过与丙酮的醛醇缩合反应以及对产物部分加氢,可以获得 6-甲基-2-庚酮,其进而是用于生产芳香剂、药物或饲料添加剂的中间产物 (W002072522)。

[0064] 根据本发明的一个实施方案,步骤 c) 包括还原和之后的脱水反应。异戊醛转化为有价值产物的另一可能是如 DE102006031964 中所述的通过 3-甲基丁醇脱水生成 3-甲基-1-丁烯的反应,其中如上所述 3-甲基丁醇可通过异戊醛加氢获得。由此获得的烯烃可用作生产聚合物的单体或共聚单体。

[0065] 在本发明的其他实施方案中,步骤 c) 包括异戊醛与甲醛的反应和之后的亚甲基化产物加氢生成 2,3-二甲基丁醇,然后其脱水生成 2,3-二甲基-1-丁烯和 2,3-二甲基-2-丁烯的混合物,并异构化为 2,3-二甲基-2-丁烯。然后在存在羧酸时用过氧化氢将 2,3-二甲基-2-丁烯转化为频哪酮 (DE2917779、EP90246)。

[0066] 已描述的特戊酸可用醇进一步加工为难以皂化的酯或通过用乙酸乙烯酯或丙酸乙烯酯转乙烯化生成特戊酸乙烯酯,其可用作生产对涂料的耐水解性和吸湿性具有有利影响的分散体的共聚单体 (Ullmanns Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH, 6th edition, 2003 volume 38, pp. 70-73.)

[0067] 根据本发明的优选实施方案,步骤 b) 和 c) 之间不进行异戊烷衍生物的纯化,因为由步骤 a) 生成的异丁烯非常纯,所以不必进行所获得的异戊烷衍生物的纯化。术语“纯化”在加以必要的修改的情形下表示上述方法。

[0068] 或者,按同样优选的实施方案,步骤 b) 和 c) 之间进行步骤 b1) :

[0069] b1) 纯化步骤 b) 中获得的异戊烷衍生物。

[0070] 在异戊醛的情况中,优选通过蒸馏进行步骤 b1) ;如果特戊酸是反应产物,其还可通过沉淀纯化 (因为其是固体形式)。

[0071] 在本发明的一些实施方案中,已证明这是有利的,因为用这种方式可以分离形成的少量副产物。

[0072] 以上提到的和实施方案中主张和描述的本发明所用的合成步骤就技术构思而言并不构成特殊的异常条件,从而可以不受限制地应用本应用领域已知的选择标准。

[0073] 上述提到的实施方案的组分和特征的各种组合是示例性的,也可以明确地预期用包括在本申请和所引用文献中的其它教导来替换和替代这些教导。本领域技术人员将知晓在不背离本发明的精神和范围的情况下,与本文描述的方案不同的变体、修改和其它实施方案也可能发生。因此,以上描述应视为示例性的而不是限制性的。权利要求中所用的“包括 (umfassen)”一词并不排除其它要素或步骤。不定冠词“一个 (ein)”并不排除复数的含义。相互不同的权利要求中记载了某些量这一事实并不意味着不能有利地使用这些量的组合。本发明的范围由以下权利要求及其相关等同方案来限定。