



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105246869 A

(43) 申请公布日 2016. 01. 13

(21) 申请号 201480029465. 8

C07C 59/185(2006. 01)

(22) 申请日 2014. 05. 21

(30) 优先权数据

61/826, 365 2013. 05. 22 US

61/828, 516 2013. 05. 29 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 11. 20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/038876 2014. 05. 21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/189991 EN 2014. 11. 27

(71) 申请人 赛格提斯公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 V·拜达纳拉扬纳 M·D·罗德沃金

B·D·马伦 I·裴 E·J·莫利托

(74) 专利代理机构 北京市铸成律师事务所

11313

代理人 孟锐

(51) Int. Cl.

C07C 51/44(2006. 01)

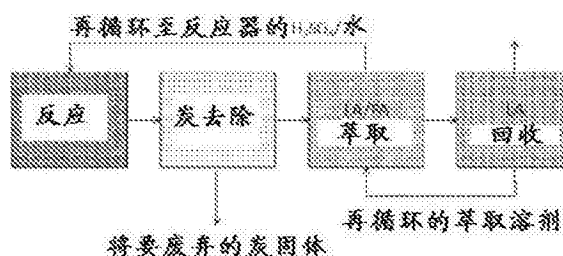
权利要求书4页 说明书82页 附图17页

(54) 发明名称

制备乙酰丙酸的方法

(57) 摘要

本发明描述了由各种生物质材料制备乙酰丙酸、甲酸和 / 或羟甲基糠醛的方法。



1. 一种组合物,其包含来源于多糖、果糖、葡萄糖和 / 或蔗糖的材料,如通过 ATR-IR 所测量,所述材料具有在 1704cm^{-1} 处的羰基伸展 $\text{C}=\text{O}$ 、在 1617cm^{-1} 和 1514cm^{-1} 处的不饱和和 / 或芳族 $\text{C}=\text{C}$ 伸展、在 1023cm^{-1} 处的与 $\text{C}-\text{O}$ 伸展有关的吸收峰,其中 IR 吸收比对于 $\text{C}=\text{O}$ $1704\text{cm}^{-1}/\text{C}=\text{C}$ 1617cm^{-1} 来说是小于 1.6,优选地小于 1.4,且更优选地小于 1.2 的比率;和 / 或对于 $\text{C}=\text{O}$ $1704\text{cm}^{-1}/\text{C}=\text{C}$ 1514cm^{-1} 来说小于 3,优选地小于 2,且更优选地小于 1.5 的比率;和 / 或对于 $\text{C}=\text{O}$ $1704\text{cm}^{-1}/\text{C}-\text{O}$ 1023cm^{-1} 来说是小于 1.8,优选地小于 1.6,且更优选地小于 1.4 的比率。

2. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物不粘着于金属、塑料或玻璃。

3. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物是颗粒状或粉末。

4. 一种反应性蒸馏法,其包括以下步骤:

将乙酰丙酸、任选地水和一元醇合并并在包括悬浮的或填充的催化剂床的反应性蒸馏塔中,以形成混合物;

在所述反应性蒸馏塔中加热所述混合物以实现所述乙酰丙酸的酯化,从而得到乙酰丙酸酯;和

分离所述乙酰丙酸酯与所述混合物和副产物,其中从所述反应混合物组分中去除金属离子是在所述反应性蒸馏法之前实现。

5. 如权利要求 4 所述的反应性蒸馏法,其中所述金属离子是在所述反应性蒸馏法之前通过阳离子交换树脂去除。

5a 一种反应性蒸馏法,其包括以下步骤:

将乙酰丙酸、任选地水和一元醇合并并在包括悬浮的或填充的催化剂床的反应性蒸馏塔中,以形成混合物;

在反应性蒸馏塔中加热所述混合物以实现所述乙酰丙酸的酯化,从而得到乙酰丙酸酯;和

分离所述乙酰丙酸酯与所述混合物和副产物,其中在所述反应性蒸馏法之前通过吸附或经由碳床吸附从所述反应混合物组分中去除寡聚物和溶剂。

5b. 一种反应性蒸馏法,其包括以下步骤:

将乙酰丙酸、任选地水和一元醇合并并在包括悬浮的或填充的催化剂床的反应性蒸馏塔中,以形成混合物;

在反应性蒸馏塔中加热所述混合物以实现所述乙酰丙酸的酯化,从而得到乙酰丙酸酯;和

分离所述乙酰丙酸酯与所述混合物和副产物,其中在所述反应性蒸馏法之前通过阴离子交换树脂、弱碱或分子筛从所述反应混合物组分中去除强酸杂质。

6. 如权利要求 4、5 或 5a 中任一项所述的反应性蒸馏法,其包括用分子筛或碱金属或碱土金属碱处理所述乙酰丙酸或酯以便从所述乙酰丙酸酯中去除任何强酸杂质的另一步骤。

7. 如权利要求 4 至 6 中任一项所述的反应性蒸馏法,其还包在反应性蒸馏之前用水洗涤所述乙酰丙酸和 / 或用水洗涤所述乙酰丙酸酯以去除诸如强酸之类的水溶性杂质的步骤。

7a. 如权利要求 1 至 7 中任一项的反应性蒸馏法,其中所述强酸是硫酸、盐酸、高氯酸、三氟甲磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸或氢溴酸。

8. 如权利要求 4 至 6 中任一项所述的反应性蒸馏,其还包括通过蒸馏或通过转化成其它化合物随后进行蒸馏或通过用合适的吸附介质进行吸附来去除 α 当归内酯和 β 当归内酯和 / 或 4- 烷氧基 - γ 戊内酯杂质的步骤。

9. 一种制备乙酰丙酸的方法,其包括以下步骤:

将水、硫酸和苯甲醛的混合物加热至约 80℃ 至约 90℃ 以形成溶液;

将果糖、葡萄糖和水的混合物在一段时间内加入到所述经过加热的溶液中,以形成液体反应混合物和粘弹性固体材料;

从所述粘弹性固体材料中除所述液体反应混合物;和

收集所述粘弹性固体材料。

10. 一种分离乙酰丙酸与酸性水溶液的方法,其包括以下步骤:

对含有乙酰丙酸的酸性水溶液经受卤化苯酚处理以便将所述乙酰丙酸萃取至所述卤化苯酚相中;

从所述酸性水溶液去除所述卤化苯酚相;和

从所述卤化苯酚去除所述乙酰丙酸。

11. 一种降低含有乙酰丙酸的有机萃取溶剂中的硫酸浓度的方法,其包括以下步骤:

用稀硫酸水溶液处理包含有含乙酰丙酸的有机溶剂和硫酸的混合物,其中所述稀硫酸介于 0.01 重量%至 15 重量%之间存在于所述水溶液中。

分离含有所述乙酰丙酸的有机溶剂部分与水性部分,以得到最终乙酰丙酸溶液,其包含减少量的

包含于所述有机溶剂中的硫酸。

12. 如权利要求 11 所述的方法,其中所述有机溶剂部分中的硫酸的最终浓度是约 0.001 重量%至约 0.25 重量%。

13. 如权利要求 11 或 12 中任一项所述的方法,其中所述混合物还包含甲酸。

13a. 如权利要求 11 至 13 所述的方法,其还包括用阴离子交换树脂、弱碱或缓冲液处理含有乙酰丙酸的萃取物流。

13. 一种从硫酸溶液中去除二甲苯酚的方法,其包括以下步骤:

使含有二甲苯酚的硫酸水溶液与活性碳接触,以便从所述硫酸水溶液中去除所述二甲苯酚。

14. 如权利要求 13 所述的方法,其中将所述硫酸水溶液再循环至含有碳水化合物、糠醛和乙酰丙酸的反应中。

15. 如权利要求 13 或 14 中任一项所述的方法,其中所述硫酸溶液还包含甲酸或乙酰丙酸。

16. 如权利要求 13 至 15 中任一项所述的方法,其还包括在用所述活性碳处理期间加热所述硫酸溶液的步骤。

17. 如权利要求 13 至 16 中任一项所述的方法,其还包括分析所述最终硫酸溶液中的二甲苯酚的存在的步骤。

18. 如权利要求 17 所述的方法,其中通过 HPLC,所述二甲苯酚的存在小于 0.1 重量%。

19. 一种用于生产液化产物的方法,其包括以下步骤:

(a) 提供菊苣根生物质材料;和

(b) 使所述生物质液化。

19a. 如权利要求 19 所述的方法,其中所述液化步骤是通过浸解所述菊苣根生物质材料来进行。

19b. 如权利要求 19 所述的方法,其中所述液化步骤是通过使所述菊苣根生物质材料经受包含纤维二糖水解酶、 β 葡萄糖苷酶和多聚半乳糖醛酸酶的酶混合物处理,从而形成剩余不溶性固体含量小于 5% (w/w) 的液化产物来进行。

20. 如权利要求 19 所述的方法,其中在步骤 (b) 之前或期间加入化学品或微生物,致使所述液化产物存储稳定,优选地,所述化学品或微生物是以能将所述液化生物质的 pH 值调节至 pH 3 以下的量加入。

21. 如权利要求 20 所述的方法,其中所述化学品是选自无机酸、无机酸酐,或其中所述微生物是选自乳杆菌属、乳球菌属、芽孢杆菌属、酵母菌和梭菌属中的一种或多种。

21b. 如权利要求 20 所述的方法,其中所述化学品是硫酸。

22. 如权利要求 19、20 或 21 中任一项所述的方法,其中步骤 (b) 进行 2 至 20 小时。

23. 如权利要求 19b、20、21 或 22 中任一项所述的方法,其中所述酶混合物是以所述生物质的 0.025% 至 0.1% (w/w) 的量使用。

24. 如权利要求 19b 至 23 中任一项所述的方法,其中相对于所述酶混合物的总重量,所述酶混合物含有 1% 至 4% (w/w) 纤维二糖水解酶、1% 至 4% (w/w) β -葡萄糖苷酶和 35% 至 45% (w/w) 多聚半乳糖醛酸酶。

25. 如权利要求 19 至 24 中任一项所述的方法,其中在方法步骤 (b) 期间未进行机械尺寸降低。

25a. 如权利要求 19 至 24 中任一项所述的方法,其中在方法步骤 (b) 期间进行了机械尺寸降低。

25b. 如权利要求 25a 所述的方法,其中机械尺寸降低是通过使所述生物质通过挤出机来进行。

26. 如权利要求 19b 至 25 中任一项所述的方法,其中所述酶混合物另外含有一种或多种半纤维素酶活性,优选地含有选自阿拉伯糖酶、木聚糖酶、果胶酸甲酯酶、聚鼠李糖半乳糖醛酸水解酶和 1,3- β -D-葡聚糖酶/1,6- β -D-葡聚糖酶的一种或多种活性。

27. 如权利要求 19b 至 26 中任一项所述的方法,其中未向所述酶混合物中加入转化酶。

28. 如权利要求 19 至 27 中任一项所述的方法,其是在单个槽中进行。

29. 如权利要求 19b 至 28 中任一项所述的方法,其中所述化学品或微生物是在所述酶混合物之前或与其一起加入到所述固体生物质中。

30. 一种来源于菊苣根的液化生物质,其存储稳定且可发酵。

31. 如权利要求 30 所述的液化生物质,其可通过如权利要求 19 至 29 中的一项或多项中所限定的方法来获得。

32. 如权利要求 30 或 31 中任一项所述的液化生物质,其具有 10% 至 95% (w/w) 的果糖含量、0 至 80% (w/w) 的果聚糖含量、0 至 10% (w/w) 的蔗糖含量和 0 至 20% (w/w) 的葡萄糖含量。

33. 一种使用如权利要求 30、31 或 32 中的一项或多项所述的液化生物质的方法,其用于生产由化学方法产生的产物。

34. 如权利要求 33 所述的方法,其中所述产物是乙酰丙酸、甲酸或其组合。

35. 一种制造乙酰丙酸的方法,所述方法包括以下步骤:

a) 在反应器中将无机酸水溶液加热至约 60℃至约 110℃;和

b) 将如权利要求 30、31 或 32 中的一项或多项所述的液化生物质在一段时间内加入到所述反应器中,以形成包括乙酰丙酸的反应混合物。

36. 如权利要求 35 所述的方法,其中所述无机酸是硫酸。

37. 如权利要求 35 或 36 中任一项所述的方法,其中所述反应混合物包含约 10%至约 60%无机酸。

38. 如权利要求 35 或 36 中任一项所述的方法,其中所述反应混合物包含约 20%至约 50%无机酸。

39. 一种制备乙酰丙酸的方法,其包括以下步骤:

a) 将无机酸的水溶液加热至约 60℃至约 110℃;

b) 将如权利要求 30、31 或 32 中任一项所限定的液化生物质在一段时间内加入到所述经过加热的无机酸水溶液中以便在反应器中形成反应混合物,从而形成包括乙酰丙酸和固体的混合物;

c) 任选地在冷却之后从所述混合物中过滤所述固体;

d) 将水不混溶性液体加入到所述混合物中,使得所述混合物形成第一层和第二层,其中大于 90%的所述无机酸处于所述第一层中且大于 90%的所述水不混溶性液体处于所述第二层中;

e) 从所述第二层中回收乙酰丙酸和任选地甲酸;和

f) 使所述第一层再循环回到所述反应器。

制备乙酰丙酸的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本国际申请要求 2013 年 5 月 29 日提交的美国临时专利申请号 61/828, 516 和 2013 年 5 月 22 日提交的美国临时专利申请号 61/826, 365 的优先权, 两个临时专利申请的标题都是“PROCESS TO PREPARE LEVULINIC ACID”且其内容出于所有目的以全文引用的方式并入本文中。

发明领域

[0003] 本发明总体上涉及乙酰丙酸的制备和纯化。

[0004] 发明背景

[0005] 乙酰丙酸可以用来制造树脂、增塑剂、专用化学品、除草剂和作为调味物质。乙酰丙酸可用作溶剂和作为起始材料用于制备多种工业和药用化合物, 诸如双酚酸 (可用作保护性和装饰性涂饰剂的组分)、乙酰丙酸钙 (一种用于钙补给和用于治疗低血钙症的静脉内注射用钙形式)。还提出了使用乙酰丙酸钠盐代替乙二醇作为防冻剂。

[0006] 已知乙酰丙酸酯可用作增塑剂和溶剂, 并且已经被建议用作燃料添加剂。乙酰丙酸的酸催化脱水产生了 α -当归内酯。

[0007] 已经通过多种化学方法合成了乙酰丙酸。但乙酰丙酸尚不具备重大商业意义, 这部分是由于合成所需的原材料的成本较高。另一个原因是大部分合成方法所获得的乙酰丙酸的产率较低。再另一个原因是在合成期间形成甲酸副产物和其与乙酰丙酸分离。因此, 生产乙酰丙酸具有高昂的辅助设备成本。然而, 尽管乙酰丙酸生产中存在固有问题, 但乙酰丙酸的反应性质使其成为生产众多有用衍生物的理想中间体。

[0008] 基于纤维素的生物质是一种廉价原料, 其可用作原材料用于制造乙酰丙酸。来自含纤维素植物生物质的糖的供应是无限的和可补充的。大部分植物在其细胞壁中含有纤维素。举例来说, 棉花包含 90% 纤维素。作为另一个实例, 菊苣根含有果糖与果糖寡聚物果聚糖的混合物。在果聚糖降解时, 其降解为果糖。菊苣根含有大约 90% 果聚糖和果糖。菊苣根的果聚糖和果糖产率是大约每年 9,000kg/Ha。此外, 据估计, 耕作地和草原上产生的大约 2 千 4 百万吨生物质中约有 75% 是废料。来源于植物生物质的纤维素可以是用于获得乙酰丙酸的方法中的合适的糖来源。因此, 将此类废物料转化成诸如乙酰丙酸的可用化学品是理想的。

[0009] 发明简述

[0010] 在生产乙酰丙酸时的一个主要问题是纯乙酰丙酸与副产物, 尤其是与甲酸和炭的分离。当前的方法一般需要高温反应条件、一般较长的生物质消化期、耐受水解条件的专用设备, 且因此, 乙酰丙酸的产率相当低, 产率一般是 10% 或更低。

[0011] 因此, 需要能克服一个或多个上述当前缺点的新方法。

[0012] 本发明令人惊讶地提供了以高产率和高纯度更有效地制备商业用量的乙酰丙酸的新颖方法。另外, 还描述了乙酰丙酸产物的重要中间体羟甲基糠醛的生产。

[0013] 在一个方面中, 在所述方法中使用水溶性助溶剂提高了羟甲基糠醛或乙酰丙酸的

产率且有助于减少不需要的副产物。在另一个方面中,使用高浓度酸(例如,以反应组分的总重量计,约 20 重量%至 50 重量%)和低反应温度(大约 50℃至 100℃)有助于在减少不需要的副产物的情况下提高所要产物的产率。

[0014] 在一个方面中,可以首先制备 HMF,随后进行制备乙酰丙酸的第二步骤。

[0015] 尽管公开了多个实施方案,但根据以下详细描述,本发明的其它实施方案对于本领域技术人员将显而易见。如显而易见,本发明能够在各种明显的方面进行修改,所有修改均不脱离本发明的精神和范围。因此,详细描述将被视为在本质上是说明性的而非限制性的。

[0016] 图式简单描述

[0017] 图 1a 是用于制备和 / 或纯化乙酰丙酸的方法的一个实施方案的流程图。

[0018] 图 1b 是用于制备和 / 或纯化乙酰丙酸的方法的另一个实施方案的流程图。

[0019] 图 2a 至 2e 提供了关于从炭回收乙酰丙酸、可溶性和不溶性馏分的信息。令人惊讶的是,发现对炭进行萃取几乎仅仅得到乙酰丙酸,从而有助于进一步提高乙酰丙酸的生产量。

[0020] 图 3 提供了描绘各种反应器配置的 aspen 流程图。

[0021] 图 4 描绘了用于生产乙酰丙酸的工业规模方法。

[0022] 图 5a 至 5c 是显示根据本发明生产乙酰丙酸之后的反应器组件的图。

[0023] 图 5d 至 5g 是显示根据现有技术生产乙酰丙酸之后的反应器组件的图。

[0024] 图 6 是描绘用于将菊苣根转化成乙酰丙酸和甲酸的方法的一个实施方案的流程图。

[0025] 详细描述

[0026] 在本说明书和权利要求书中,术语“包括”和“包含”是开端式术语,且应解释为意指“包括但不限于……”。这些术语涵盖更具限制性的术语“基本上由……组成”和“由……组成”。

[0027] 必须指出,除非上下文另外明确规定,否则如本文中和所附权利要求书中所使用,单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数指示物。同样,术语“一个(种)”、“一个(种)或多个(种)”和“至少一个(种)”在本文中可互换使用。还要指出,术语“包含”、“包括”、“其特征为”和“具有”可互换使用。

[0028] 除非另外定义,否则本文中所使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常所理解的含义相同的含义。本文明确提及的所有出版物和专利出于所有目的以全文引用的方式并入,包括描述和公开出版物中所报道的可结合本发明一起使用的化学品、仪器、统计分析和方法论。本说明书中所引用的所有参考文献将被视为指示本领域的技术水平。本文中所有内容都不应被视为承认本发明由于先前发明而无权先于此类公开内容。

[0029] 本发明提供制备乙酰丙酸、羟甲基糠醛和 / 或甲酸的各种优点。以下优点清单不意在具有限制性,而是突出本文中所含的一些发现内容。

[0030] 首先,生物质材料可用作制备乙酰丙酸、羟甲基糠醛和 / 或甲酸的初始原料。这种能力在获得起始材料的恒定来源方面提供了较大灵活性且不具限制性。

[0031] 其次,生物质可为精炼材料,诸如果糖、葡萄糖、蔗糖、那些材料的混合物等。因而,

供应了充足的可转化成最终产物的材料。举例来说,糖甜菜或糖甘蔗可用作一个来源。果糖-玉米糖浆是另一种可容易获得的材料。此类材料的使用因此有助于降低制备所需产物的成本。

[0032] 第三,已经发现,使用一般为约 20 重量%或更高(以反应介质的总质量计)的高浓度酸能提供具有较少炭和不需要的副产物的较清洁反应产物。还发现使用一般高达 75 重量%或更高(以反应介质的总质量计)的高浓度酸与在相同反应条件下使用较低酸浓度相比能提供更快的反应时间。

[0033] 第四,还发现在使用较高浓度酸的情况下,反应条件可在比文献中当前所利用的低得多的温度下进行。这再次减少了来自所发生的反应的炭和副产物的量,且增加了所需产物的产率。

[0034] 第五,还发现利用本发明的方法,所产生的炭更易于从反应器去除。举例来说,图 5a、5b 和 5c 描绘了进行根据本发明的方法之后未进行额外清洁的情况下的内部帕尔反应器组件。如照片中可见,反应器组件上存在极少或没有炭积聚。相比之下,图 5d 至 5g 描绘了进行根据现有技术的方法之后未进行额外清洁的情况下的内部帕尔反应器组件。如可见,反应器组件上存在显著炭堆积,从而需要大力清洁。

[0035] 第六,有利的是,已经发现了可在水性环境中用水不混溶性溶剂处理生物质材料。不受理论限制,据信,来自产物的起始物质在水性层与非水性层之间的分配提供以下各项中的一项或多项:增加的产率、减少的炭化和/或副产物、较快的反应时间和降低的反应温度。

[0036] 第七,还发现新方法条件的优点(包括在反应期间在一段时间内连续加入生物质)可以并入现存方法中以提高产率、降低成本、提高效率和提高产物纯度。

[0037] 第八,本文中所描述的方法可以经由 CSTR 或连续批料处理条件来进行。

[0038] 在一个实施方案中,这种方法使用高浓度的硫酸,这具有若干个明显的优点。作为其中之一,反应可在与低酸方法相比较低的温度下进行,且仍在合理的时间框架内水解糖。已经发现在这些高酸、低温反应条件(例如 80℃至 110℃)下,所形成的炭副产物呈悬浮颗粒形式,从而更易于从反应器中去除且可以从液体水解产物流中过滤。相比之下,在低酸条件下,需要高温来在合理的时间框架内有效地水解糖,且那些条件产生的炭副产物难以去除且大部分不保持悬浮于反应混合物中的方式包覆反应器组件。然而,这种高酸反应策略使得难以分离有机酸产物(乙酰丙酸和甲酸)与无机酸试剂。当使用少量硫酸时,如现有技术中典型的情况,该强无机酸可通过小心地加入化学计量的碱而有效地中和成其盐形式。然而,在本文中所使用的高酸含量下,所产生的盐的量将是过量的。同样,使用离子交换柱是不切实际的,因为大量的无机酸将快速填满塔柱的容量。

[0039] 优选溶剂萃取技术,其中有机酸优选被萃取至有机溶剂中。即使在本文中,高无机酸含量也造成了挑战。有机溶剂应不可溶于水相中,但在一些情况下,硫酸可驱动有机溶剂与水相的相容性。在这种情况下发生时,有机溶剂的一部分变得可溶于浓硫酸水相中,且溶剂损失至副反应中的风险增加。即使有机溶剂在硫酸水相中是稳定的,也必须从水性物流中回收有机溶剂,以便再循环到萃取单元,从而优化经济性。高无机酸浓度还带来了在有机相中达到较高无机酸浓度的可能性。当这种情况发生时,特别是在加热有机物流以蒸馏出有机溶剂的情况下,存在溶剂与无机酸进行副反应的损失的风险。因此,有机酸产物的溶剂萃

取理想地应具有以下特征中的至少一些特征：

- [0040] 很少甚至不与水混溶；
- [0041] 很少甚至不与无机酸混溶；
- [0042] 将有机酸选择性地分配至有机溶剂相中；
- [0043] 以较低程度将无机酸分配至有机溶剂相中；
- [0044] 有机萃取溶剂与无机酸之间具有低反应性；
- [0045] 有机萃取溶剂与有机酸产物之间具有低反应性；
- [0046] 能够去除或减少能分配至有机相中的任何无机酸；
- [0047] 易于从有机酸中去除，诸如藉由反洗或蒸馏；
- [0048] 允许中和有机酸。

[0049] 在一个实施方案中，萃取溶剂对乙酰丙酸的分配系数是至少 0.3，更具体来说是至少 0.5，更具体来说是至少 0.7，更具体来说是至少 1.0，更具体来说是至少 1.3，更具体来说是至少 1.5，更具体来说是至少 1.7，且更具体来说是至少 2.0。在一个实施方案中，萃取溶剂对甲酸的分配系数是至少 0.3，更具体来说是至少 0.5，更具体来说是 0.7，更具体来说是至少 1.0，更具体来说是至少 1.3，更具体来说是至少 1.5，更具体来说是至少 1.7，且更具体来说是至少 2.0，更具体来说是至少 2.3，更具体来说是至少 2.5，更具体来说是至少 3.0，更具体来说是至少 3.5，更具体来说是至少 4.0，更具体来说是至少 5.0，更具体来说是至少 6.0，更具体来说是至少 7.0，更具体来说是至少 8.0，且更具体来说是至少 9.0。

[0050] 在一个实施方案中，为了以给定的“停留时间” t 进行 CSTR 反应（在这种情况下， t = 典型地 30 分钟至 1 小时），选择反应器的体积，使得反应物的典型“停留时间”是所设计的目标值。保持在反应器中的材料的质量被设计为进入反应器中的质量流率与停留时间的乘积。较长的停留时间 = 在反应器中保持大量的材料。较慢的进料速率 = 在反应器中保持少量的材料。在操作中，需要进料具有恒定流率和组成；还有，出口物流具有恒定流率和组成，且所有出口物流的流率总和等于进料的流率（以质量计）。

[0051] 典型地，反应器经历起动阶段直到反应器实现“稳定状态”，其中反应器内容物、温度和压力只在受控范围内变化。实现稳定状态之后，反应器根据需要来长期连续操作（数天、数周、数月、数年）。在操作期间，进料是稳定的，且出口物流是稳定的。反应器内容物是稳定的。但是，反应器内容物的平均停留时间是经过设计的并且保持恒定。反应器内容物组成等于出口物流的组成。

[0052] 在起动阶段期间，可以使用许多种策略尽可能快地达到稳定状态。举例来说，反应器内容物可以用 100% 水为起始物，或以反应器内容物的所需稳定状态组成来进料。可以允许进料物流的组成有所变化，且可以改变出口物流的流率以实现稳定状态（从零至等于进料速率的任何状态）。

[0053] 已经观察到，HMF 的产生可能潜在地导致大量不合需要的炭堆积。举例来说，可预期不经意设计从而在得到高 HMF 产率的条件下运行的 CSTR 设计会产生高炭和令人沮丧的结果。

[0054] 因此，本发明的一个实施方案的一个技术优点是以使 HMF 浓度最小化的方式提供连续反应系统。

[0055] 已经观察到，在批量反应中，HMF 浓度以零开始，达到峰值，且随后再下降至极低的

含量。在简单的批量反应中,这种特征概况难以避免。同样,单一连续推流式反应器可沿管体长度经历类似的 HMF 浓度。诸位发明人已经发现,在一个实施方案中,谨慎设计的反应系统(例如,初始 CSTR 继之以推流式反应器)可以避免具有高 HMF 浓度且仍可实现高转化率。

[0056] 针对本发明的各方面提供了以下段落。在一个实施方案中,在第一段(1)中,本发明提供了一种制备乙酰丙酸的方法,所述方法包括以下步骤:

[0057] a) 在反应器中将无机酸水溶液加热至约 60℃ 至约 110℃ ;和

[0058] b) 将高果糖玉米糖浆、至少两种不同的糖的混合物、蔗糖、包含果糖的水性混合物、包含果糖和葡萄糖的水性混合物、包含羟甲基糠醛的水性混合物、果糖与羟甲基糠醛的水溶液、葡萄糖的水性混合物、麦芽糖的水性混合物、菊粉的水性混合物、多糖的水性混合物或其混合物在一段时间内加入到反应器中的经过加热的酸水溶液中,以形成包括乙酰丙酸的反应混合物。在一个实施方案中,在一定时间内加入到反应混合物中的高果糖玉米浆、至少两种不同的糖的混合物、蔗糖、包含果糖的水性混合物、包含果糖和葡萄糖的水性混合物、包含羟甲基糠醛的水性混合物、果糖和羟甲基糠醛的水溶液、葡萄糖的水性混合物、麦芽糖的水性混合物、菊粉的水性混合物、多糖的水性混合物或其混合物占反应混合物的最终质量的约 0.1 重量%至约 25 重量%,更具体来说占约 1 重量%至约 20 重量%,且甚至更具体来说占约 4 重量%至约 15 重量%。应理解,在糖物流加入到反应器中时,糖将会连续地与无机酸反应以形成乙酰丙酸和其它材料。因此,最终的反应混合物可以含有小于所描述范围的糖。在另一个实施方案中,反应混合物中的高果糖玉米浆、至少两种不同的糖的混合物、蔗糖、包含果糖的水性混合物、包含果糖和葡萄糖的水性混合物、包含羟甲基糠醛的水性混合物、果糖和羟甲基糠醛的水溶液、葡萄糖的水性混合物、麦芽糖的水性混合物、菊粉的水性混合物、多糖的水性混合物或其混合物的稳态浓度是约 0.1 重量%至约 25 重量%,更具体来说是约 1 重量%至约 20 重量%,且甚至更具体来说是约 4 重量%至约 15 重量%。

[0059] 2. 如第 1 段所述的方法,其中所述无机酸是硫酸 (H_2SO_4)、盐酸 (HCl)、氢溴酸 (HBr) 或氢碘酸 (HI)。

[0060] 3. 如第 1 段或第 2 段所述的方法,其中所述无机酸的重量百分数是所述反应混合物的约 5%至约 80%。

[0061] 4. 如第 1 段或第 2 段所述的方法,其中所述无机酸的重量百分数是所述反应混合物的约 20%至约 80%。

[0062] 5. 如第 1 段或第 2 段所述的方法,其中所述无机酸的重量百分数是所述反应混合物的约 20%至约 50%。

[0063] 6. 如第 1 段至第 5 段中任一段所述的方法,其中所述高果糖玉米糖浆以介于约 1 重量%与约 99 重量%之间的果糖和约 99 重量%至约 1 重量%的葡萄糖存在,其余为水,其中所述糖含量介于约 1 重量%与约 99 重量%之间。

[0064] 7. 如第 1 段至第 6 段中任一段所述的方法,其中所述高果糖玉米糖浆是在约 0.1 小时至约 40 小时的时间段内加入。

[0065] 8. 如第 1 段至第 5 段中任一段所述的方法,其中所述至少两种不同的糖的混合物以介于约 1 重量%与约 99 重量%之间的果糖和约 99 重量%至约 1 重量%的葡萄糖存在,其余为水,其中所述糖含量介于约 20 重量%与约 90 重量%之间。

[0066] 9. 如第 1 段至第 5 段或第 7 段中任一段所述的方法,其中所述至少两种不同的糖

的混合物是在约 0.1 小时至约 40 小时的时间段内加入。

[0067] 10. 如第 1 段至第 5 段中任一段所述的方法,其中所述果糖和葡萄糖的水性混合物以介于约 1 重量%与约 99 重量%之间的果糖和约 99 重量%至约 1 重量%的葡萄糖存在,其余为水,其中所述糖含量介于约 30 重量%与约 85 重量%之间。

[0068] 11. 如第 1 段至第 5 段或第 10 段中任一段所述的方法,其中所述果糖和葡萄糖的水性混合物是在约 0.1 小时至约 40 小时的时间段内加入。

[0069] 12. 如第 1 段至第 5 段中任一段所述的方法,其中所述果糖的水溶液以重量计含有约 1%至约 100%果糖。

[0070] 13. 如第 1 段至第 5 段或第 12 段中任一段所述的方法,其中所述果糖的水溶液是在约 0.1 小时至约 40 小时的时间段内加入。

[0071] 14. 如第 1 段至第 5 段中任一段所述的方法,其中所述羟甲基糠醛的水溶液以重量计含有约 0.1%至约 100%羟甲基糠醛。

[0072] 15. 如第 1 段至第 5 段或第 14 段中任一段所述的方法,其中所述羟甲基糠醛的水溶液是在约 0.1 小时至约 40 小时的时间段内加入。

[0073] 16. 如第 1 段至第 5 段中任一段所述的方法,其中所述果糖和 HMF 的水性混合物以重量计含有约 0.1 份至约 99.9 份果糖、约 99.9 份至约 0.1 份羟甲基糠醛和约 10 份至约 99.8 份水。

[0074] 17. 如第 1 段至第 5 段或第 16 段中任一段所述的方法,其中所述果糖与羟甲基糠醛的水性混合物是在约 0.1 小时至约 40 小时的时间段内加入。

[0075] 18. 如第 1 段至第 5 段中任一段所述的方法,其中所述葡萄糖的水性混合物以重量计含有约 0.1 份至约 99.9 份葡萄糖和约 0.1 份至约 99.9 份水。

[0076] 19. 如第 1 段至第 5 段或第 18 段中任一段所述的方法,其中所述葡萄糖的水性混合物是在约 0.1 小时至约 40 小时的时间段内加入。

[0077] 20. 如第 1 段至第 5 段中任一段所述的方法,其中所述麦芽糖的水性混合物以重量计含有约 0.1 份至约 99.9 份麦芽糖和约 0.1 份至约 99.9 份水。。

[0078] 21. 如第 1 段至第 5 段或第 20 段中任一段所述的方法,其中所述麦芽糖的水性混合物是在约 0.1 小时至约 40 小时的时间段内加入。

[0079] 22. 如第 1 段至第 5 段中任一段所述的方法,其中所述菊粉的水性混合物以重量计含有约 0.1 份至约 99.9 份菊粉和约 0.1 份至约 99.9 份水。。

[0080] 23. 如第 1 段至第 5 段或第 22 段中任一段所述的方法,其中所述菊粉的水性混合物是在约 0.1 小时至约 40 小时的时间段内加入。

[0081] 24. 如第 1 段至第 5 段中任一段所述的方法,其中所述多糖的水性混合物以重量计含有约 0.1 份至约 99.9 份多糖和约 0.1 份至约 99.9 份水。

[0082] 25. 如第 1 段至第 5 段或第 24 段中任一段所述的方法,其中所述多糖的水性混合物是在约 0.1 小时至约 40 小时的时间段内加入。

[0083] 26. 如第 1 段至第 25 段中任一段所述的方法,其中对所述无机酸的水溶液进行搅拌。

[0084] 27. 如第 1 段至第 26 段中任一段所述的方法,其中在约 25℃至约 110℃的温度范围下将所述混合物再加热约 0.1 小时至约 20 小时的时间段。

[0085] 28. 如第 1 段至第 27 段中任一段所述的方法,其中任选地将所述混合物冷却至环境温度。

[0086] 29. 如第 1 段至第 28 段中任一段所述的方法,其还包括将所述混合物加热至约 25℃至约 160℃的温度以降低任何残余葡萄糖含量的步骤。

[0087] 30. 如第 1 段至第 29 段中任一段所述的方法,其中所述水性混合物包含果糖并且所述乙酰丙酸是以大于约 65%、任选地大于约 75%、任选地大于约 80%、任选地大于 85%、任选地大于 90%的摩尔产率产生。

[0088] 31. 如第 1 段至第 29 段中任一段所述的方法,其中所述水性混合物包含葡萄糖并且所述乙酰丙酸是以大于约 45%、任选地大于约 50%、任选地大于约 55%、任选地大于 60%、任选地大于 65%的摩尔产率产生。

[0089] 32. 如第 1 段至第 31 段中任一段所述的方法,其中通过液相色谱法未检测到任何剩余的果糖。

[0090] 33. 如第 1 段至第 32 段中任一段所述的方法,其中任何剩余的羟甲基糠醛以小于 0.5 的重量百分数存在于所述乙酰丙酸产物中。

[0091] 34. 如第 1 段至第 33 段中任一段所述的方法,其中乙酰丙酸的质量与干固体的质量的比率大于 1:1。

[0092] 35. 如第 1 段至第 34 段中任一段所述的方法,其中产生了相对于所述混合物的整体重量小于 5 重量%的干炭。

[0093] 36. 如第 1 段至第 35 段中任一段所述的方法,其还包括从包括乙酰丙酸的所述混合物中滤出固体以得到第一滤液。在一个实施方案中,所述过滤器是烛式过滤器、Neutche 过滤器、篮式离心机、膜式过滤器或筒式过滤器。

[0094] 37. 如第 36 段所述的方法,其中用具有小于 30 微米的孔径的过滤介质进行过滤。

[0095] 38. 如第 36 段所述的方法,其中用具有小于 20 微米的孔径的过滤介质进行过滤。

[0096] 39. 如第 1 段至第 38 段中任一段所述的方法,其还包括将包含乙酰丙酸的所述混合物与萃取溶剂合并以产生萃取相和萃余相。

[0097] 40. 如第 39 段所述的方法,其中所述萃取溶剂对于从水萃取乙酰丙酸具有至少 0.3、任选地至少 0.5、任选地至少 1.0、任选地至少 1.5 和任选地至少 2.0 的分配系数。

[0098] 41. 如第 39 段所述的方法,其中所述萃取溶剂对于从水萃取甲酸具有至少 0.3、任选地至少 0.5、任选地至少 1.0、任选地至少 1.5、任选地至少 2.0、任选地至少 5.0、任选地至少 7.0 和任选地至少 9.0 的分配系数。

[0099] 42. 如第 39 段至第 41 段中任一段所述的方法,其中所述萃取溶剂是选自甲基异戊基酮、甲基异丁基酮、二异丁基酮、苯乙酮、环己酮、异佛尔酮、新戊醇、异戊醇、正己醇、正庚醇、2-乙基己醇、正辛醇、1-壬醇、1-十一烷醇、苯酚、4-甲氧基苯酚、愈创木酚、2-仲丁基苯酚、壬基苯酚、二氯甲烷、甲基异丁基甲醇、苯甲醚、乙二醇二正丁基醚、蓖麻油、间甲酚、对甲酚、邻甲酚、甲酚混合物、60/40 间甲酚 / 对甲酚、75/25 间甲酚 / 对甲酚、碳酸二乙酯、水杨酸甲酯、2,4-二甲基苯酚和其混合物。

[0100] 43. 如第 39 段至第 42 段中任一段所述的方法,其还包括使所述萃余相再循环至所述反应器。

[0101] 44. 如第 43 段所述的方法,其还包括将所述萃余相加热至 120℃至 180℃。在一个

实施方案中,所述方法还包括优选通过过滤去除所形成的任何其它固体。

[0102] 45. 如第 44 段所述的方法,其还包括将所述萃取相冷却至低于 110℃。在一个实施方案中,所述方法还包括优选通过过滤去除所形成的任何其它固体。

[0103] 46. 如第 45 段所述的方法,其还包括在一段时间内将高果糖玉米糖浆、至少两种不同的糖的混合物、蔗糖、包含果糖的水性混合物、包含果糖和葡萄糖的水性混合物、包含羟甲基糠醛的水性混合物、果糖和羟甲基糠醛的水溶液、葡萄糖的水性混合物、麦芽糖的水性混合物、菊粉的水性混合物、多糖的水性混合物或其混合物加入到所述反应器中的所述萃取相中,以形成包括乙酰丙酸的混合物。

[0104] 47. 如第 39 段至第 46 段中任一段所述的方法,其还包括从所述萃取溶剂中分离乙酰丙酸、甲酸或两者。

[0105] 48. 如第 36 段至第 47 段中任一段所述的方法,其中用水洗涤所述固体以得到第二滤液,且将所述第一滤液和所述第二滤液合并以形成最终滤液。在其它实施方案中,用水洗涤所述固体以得到第二滤液,且不合并所述第一滤液和所述第二滤液。

[0106] 49. 如第 1 段至第 48 段中任一段所述的方法,其中所述反应器是批量反应器。

[0107] 50. 如第 1 段至第 48 段中任一段所述的方法,其中所述反应器是一个或多个 CSTR。

[0108] 51. 一种制备乙酰丙酸的方法,其包括以下步骤:

[0109] a) 将无机酸的水溶液加热至约 60℃ 至约 110℃; b) 在一段时间内将包含果糖和葡萄糖的第一水性混合物加入到所述经过加热的水性无机酸中,以形成包括乙酰丙酸的混合物;

[0110] c) 任选地将所述混合物冷却至室温; 和

[0111] d) 任选地在密封反应器中,在 75psi 以下的压力下将所述混合物从约 25℃ 加热至约 160℃;

[0112] e) 任选地将步骤 d) 的所述经过加热的混合物冷却至室温; 和

[0113] f) 过滤所述混合物,以得到第一滤液和固体。在一个实施方案中,随时间推移将包含果糖和葡萄糖的所述水性混合物加入到反应混合物中,占所述反应混合物的最终质量的约 0.1 重量%至约 25 重量%,更具体来说约 1 重量%至约 20 重量%且甚至更具体来说约 4 重量%至约 15 重量%。应理解,在糖物流加入到反应器中时,糖将连续地与无机酸反应以形成乙酰丙酸和其它材料。因此,最终的反应混合物可以含有小于所描述范围的糖。在另一个实施方案中,所述反应混合物中的包含果糖和葡萄糖的所述水性混合物的稳态浓度是约 0.1 重量%至约 25 重量%,更具体来说是约 1 重量%至约 20 重量%且甚至更具体来说是约 4 重量%至约 15 重量%。

[0114] 52. 如第 51 段所述的方法,其中所述无机酸是硫酸 (H_2SO_4)、盐酸 (HCl)、氢溴酸 (HBr) 或氢碘酸 (HI)。

[0115] 53. 如第 51 段或第 52 段中任一段所述的方法,其中所述无机酸的重量百分数是包括乙酰丙酸的所述混合物的约 5%至约 80%。

[0116] 54. 如第 51 段至第 52 段中任一段所述的方法,其中所述固体可以被洗涤一次以上以得到其它滤液,以便与所述第一滤液合并以形成最终滤液。

[0117] 55. 如第 50 段至第 52 段中任一段所述的方法,其中用水不混溶性溶剂处理所述最

终滤液以形成水不混溶性层和萃余液。

[0118] 56. 如第 55 段所述的方法,其中将所述水不混溶性层与所述水性层分离并且进行蒸馏。

[0119] 57. 如第 55 段或第 56 段中任一段所述的方法,其中所述水不混溶性溶剂是选自甲基异戊基酮、甲基异丁基酮、二异丁基酮、苯乙酮、环己酮、异佛尔酮、新戊醇、异戊醇、正己醇、正庚醇、2-乙基己醇、正辛醇、1-壬醇、1-十一烷醇、苯酚、4-甲氧基苯酚、愈创木酚、2-仲丁基苯酚、壬基苯酚、二氯甲烷、甲基异丁基甲醇、苯甲醚、乙二醇二正丁基醚、蓖麻油、间甲酚、对甲酚、邻甲酚、甲酚混合物、60/40 间甲酚 / 对甲酚、75/25 间甲酚 / 对甲酚、碳酸二乙酯、水杨酸甲酯、2,4-二甲基苯酚和其混合物。

[0120] 58. 如第 56 段或第 57 段中任一段所述的方法,其中所述蒸馏是在真空下进行以得到乙酰丙酸产物。

[0121] 59. 如第 55 段至第 58 段中任一段所述的方法,其还包括以下步骤:

[0122] a) 将所述萃余液和任选地无机酸与水合并,以形成包括约 5%至约 80%无机酸的混合物;

[0123] b) 将所述混合物加热至约 80℃至约 110℃;

[0124] c) 在约 0.1 小时至约 40 小时的时间段内将果糖和葡萄糖的水性混合物的第二水溶液加入到所述混合物中。

[0125] 60. 如第 59 段所述的方法,其中将第 51 段至第 59 段中的任一段重复一次或多次。

[0126] 61. 一种用于制备乙酰丙酸的工业方法,其包括第 1 段至第 60 段中任一段的反应、固体过滤、萃取、蒸馏和再循环的整合步骤。

[0127] 62. 如第 51 段所述的方法,其还包括在通过过滤或离心进行固体去除之前将助滤剂加入到所述反应混合物中的步骤。

[0128] 63. 如第 51 段至第 62 段中任一段所述的方法,其中使包括乙酰丙酸的所述混合物滤过 0.1 微米过滤器至约 30 微米过滤器。

[0129] 64. 如第 51 段至第 63 段中任一段所述的方法,其中使包括乙酰丙酸的所述混合物经受多种方法条件,其中使所述水、无机酸、所述水不混溶性溶剂和任选地乙酰丙酸再循环。

[0130] 65. 如第 51 段至第 63 段中任一段所述的方法,其是在批量反应器中进行。

[0131] 66. 如第 51 段至第 63 段中任一段所述的方法,其是在 CSTR 中进行。

[0132] 67. 一种制备乙酰丙酸的方法,其包括以下步骤:

[0133] a) 将无机酸的水溶液加热至约 60℃至约 110℃;

[0134] b) 将高果糖玉米糖浆、至少两种不同的糖的混合物、蔗糖、包含果糖的水性混合物、包含果糖和葡萄糖的水性混合物、包含羟甲基糠醛的水性混合物、果糖与羟甲基糠醛的水溶液、葡萄糖的水性混合物、麦芽糖的水性混合物、菊粉的水性混合物、多糖的水性混合物或其混合物在一段时间内加入到所述经过加热的无机酸水溶液中以便在反应器中形成反应混合物,从而形成包括乙酰丙酸和固体的混合物。

[0135] c) 任选地在冷却之后从所述混合物中过滤所述固体;

[0136] d) 将水不混溶性液体加入到所述混合物中,使得所述混合物形成第一层和第二层,其中大于 90%的所述无机酸处于所述第一层中且大于 90%的所述水不混溶性液体处

于所述第二层中；

[0137] e) 从所述第二层中回收乙酰丙酸和任选地甲酸；和

[0138] f) 使所述第一层再循环回到所述反应器。在一个实施方案中，在一定时间内加入到反应混合物中的高果糖玉米浆、至少两种不同的糖的混合物、蔗糖、包含果糖的水性混合物、包含果糖和葡萄糖的水性混合物、包含羟甲基糠醛的水性混合物、果糖和羟甲基糠醛的水溶液、葡萄糖的水性混合物、麦芽糖的水性混合物、菊粉的水性混合物、多糖的水性混合物或其混合物占反应混合物的最终质量的约 0.1 重量%至约 25 重量%，更具体来说是约 1 重量%至约 20 重量%，且甚至更具体来说是约 4 重量%至约 15 重量%。应理解，在糖物流加入到反应器中时，糖将连续地与无机酸反应以形成乙酰丙酸和其它材料。因此，最终的反应混合物可以含有小于所描述范围的糖。在另一个实施方案中，反应混合物中的高果糖玉米浆、至少两种不同的糖的混合物、蔗糖、包含果糖的水性混合物、包含果糖和葡萄糖的水性混合物、包含羟甲基糠醛的水性混合物、果糖和羟甲基糠醛的水溶液、葡萄糖的水性混合物、麦芽糖的水性混合物、菊粉的水性混合物、多糖的水性混合物或其混合物的稳态浓度是约 0.1 重量%至约 25 重量%，更具体来说是约 1 重量%至约 20 重量%，且甚至更具体来说是约 4 重量%至约 15 重量%。

[0139] 68. 如第 67 段所述的方法，其还包括将所述第一层从约 120℃加热至约 180℃后持续一段时间。

[0140] 69. 如第 68 段所述的方法，其还包括将所述第一层冷却至低于 100℃。

[0141] 70. 如第 67 段至第 69 段中任一段所述的方法，其中所述无机酸是选自硫酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸和其组合。

[0142] 71. 如第 70 段所述的方法，其中所述无机酸是硫酸。

[0143] 72. 如第 67 段至第 71 段中任一段所述的方法，其中所述无机酸的重量百分数是所述反应混合物的约 5%至约 80%。

[0144] 73. 如第 72 段所述的方法，其中所述无机酸的重量百分数是所述反应混合物的约 20%至约 80%。

[0145] 74. 如第 72 段所述的方法，其中所述无机酸的重量百分数是所述反应混合物的约 20%至约 50%。

[0146] 75. 如第 71 段所述的方法，其中所述无机酸的重量百分数是所述反应混合物的约 40%至约 80%。

[0147] 76. 如第 67 段至第 75 段中任一段所述的方法，其中加热所述第一层持续足以使大于 90%的任何葡萄糖转化成乙酰丙酸的时间段。

[0148] 77. 如第 67 段至第 76 段中任一段所述的方法，其中所述水不混溶性液体是选自甲基异戊基酮、甲基异丁基酮、二异丁基酮、苯乙酮、环己酮、异佛尔酮、新戊醇、异戊醇、正己醇、正庚醇、2-乙基己醇、正辛醇、1-壬醇、1-十一烷醇、苯酚、4-甲氧基苯酚、愈创木酚、2-仲丁基苯酚、壬基苯酚、二氯甲烷、甲基异丁基甲醇、苯甲醚、乙二醇二正丁基醚、蓖麻油、间甲酚、对甲酚、邻甲酚、甲酚混合物、60/40 间甲酚 / 对甲酚、75/25 间甲酚 / 对甲酚、碳酸二乙酯、水杨酸甲酯、2,4-二甲基苯酚和其混合物。

[0149] 78. 如第 67 段至第 77 段中任一段所述的方法，其中将所述高果糖玉米浆、至少两种不同的糖的混合物、蔗糖、包含果糖的水性混合物、包含果糖和葡萄糖的水性混合物、包

含羟甲基糠醛的水性混合物、果糖和羟甲基糠醛的水溶液、葡萄糖的水性混合物、麦芽糖的水性混合物、菊粉的水性混合物、多糖的水性混合物或其混合物在约 0.1 小时至约 40 小时的时间段内加入。

[0150] 79. 如第 67 段至第 78 段中任一段所述的方法,其中在约 25℃至约 110℃的温度范围下将所述混合物再加热约 0.1 小时至约 20 小时的时间段。

[0151] 80. 如第 67 段至第 79 段中任一段所述的方法,其中所述混合物包含果糖并且所述乙酰丙酸是以大于约 65%、任选地大于约 75%、任选地大于约 80%、任选地大于 85%、任选地大于 90%的摩尔产率产生。

[0152] 81. 如第 67 段至第 79 段中任一段所述的方法,其中所述水性混合物包含葡萄糖并且所述乙酰丙酸是以大于约 45%、任选地大于约 50%、任选地大于约 55%、任选地大于 60%、任选地大于 65%的摩尔产率产生。

[0153] 82. 如第 67 段至第 81 段中任一段所述的方法,其中乙酰丙酸的质量与固体的质量的比率大于 1:1。

[0154] 83. 如第 67 段至第 82 段中任一段所述的方法,其中产生了相对于所述混合物的整体重量小于 5 重量%的干炭。

[0155] 84. 如第 67 段至第 83 段中任一段所述的方法,其中所形成的所述固体不粘附于玻璃、特弗隆或金属表面。

[0156] 85. 如第 84 段所述的方法,其中所述金属表面是哈氏合金金属表面、合金 20 金属表面、合金 2205 金属表面、AL6XN 金属表面或锆金属表面。

[0157] 86. 如第 67 段至第 85 段中任一段所述的方法,其中所述反应器是批量反应器。

[0158] 87. 如第 67 段至第 85 段中任一段所述的方法,其中所述反应器是 CSTR。

[0159] 以下段落还提供了本发明的各种方面。在一个实施方案中,在第一段 (1) 中,本发明提供了一种制备乙酰丙酸或 5-(羟甲基)糠醛的方法,其包括以下步骤:

[0160] 将生物质与水性部分、水不混溶性部分和酸混合以形成混合物;和

[0161] 将所述混合物加热至约 50℃至约 280℃的温度,以得到含乙酰丙酸或 5-(羟甲基)糠醛的水不混溶性部分。

[0162] 1a. 如第 1 段所述的方法,其中将所述混合物从约 80℃加热至约 250℃。

[0163] 1b. 如第 1 段所述的方法,其中将所述混合物从约 100℃加热至约 220℃。

[0164] 1c. 如第 1 段所述的方法,其中将所述混合物从约 50℃加热至约 100℃。

[0165] 1d. 如第 1 段所述的方法,其中将所述混合物从约 50℃加热至约 90℃。

[0166] 1e. 如第 1 段所述的方法,其中将所述混合物从约 50℃加热至约 80℃。

[0167] 1f. 如第 1 段所述的方法,其中将所述混合物从约 60℃加热至约 80℃。

[0168] 2. 如第 1 段所述的方法,其中将所述混合物加热至回流条件。

[0169] 3. 如第 1 段至第 2 段中任一段所述的方法,其中在压力下加热所述混合物,其中所述压力范围是约 10psi 至约 1000psi。

[0170] 3a. 如第 3 段所述的方法,其中所述压力范围是约 30psi 至约 500psi。

[0171] 3b. 如第 3 段所述的方法,其中所述压力范围是约 50psi 至约 200psi。

[0172] 4. 如第 1 段至第 3b 段中任一段所述的方法,其还包括混合所述混合物的步骤。

[0173] 5. 如第 1 段至第 4 段中任一段所述的方法,其还包括在加热所述混合物之后使所

述混合物冷却的步骤。

[0174] 6. 如第 1 段至第 5 段中任一段所述的方法,其还包括分离含有所述乙酰丙酸或所述 5-(羟甲基)糠醛的所述水不混溶性部分与所述水性部分的步骤。

[0175] 7. 如第 6 段所述的方法,其还包括从所述乙酰丙酸或 5-(羟甲基)糠醛去除所述水不混溶性部分的步骤。

[0176] 8. 如第 7 段所述的方法,其中通过蒸馏去除所述水不混溶性部分,以得到含有所述乙酰丙酸或 5-(羟甲基)糠醛的反应材料。

[0177] 9. 如第 8 段所述的方法,其还包括用固体吸附剂处理所述反应材料的步骤。

[0178] 9a. 如第 9 段所述的方法,其中所述固体吸附剂是木材碎片、离子交换树脂,任选地利用溶剂、分子筛,任选地利用溶剂或活性炭,任选地利用溶剂。

[0179] 10. 如第 9 段或第 9a 段中任一段所述的方法,其还包括通过热、压力或通过用水、碱水溶液或极性溶剂冲洗来从所述固体吸附剂去除所述乙酰丙酸或 5-(羟甲基)糠醛的步骤。

[0180] 11. 如第 1 段至第 10 段中任一段所述的方法,其中所述生物质包含来自造纸工艺的污泥;农业残渣;甘蔗渣髓;甘蔗渣;糖蜜;菊苣根;水性橡木萃取物;稻壳;燕麦麸渣;木糖浆;杉木锯屑;石脑油;玉米芯糠醛残渣;棉花球;原木粉;水稻;稻草;大豆皮;大豆油残渣;玉米皮;棉花杆;棉籽皮;淀粉;马铃薯;甜薯;乳糖;向日葵籽皮;糖;玉米糖浆;大麻;废纸;废纸纤维;锯屑;木材;来自农业或林业的残渣;市政和工业废料的有机组分;来自硬木或桦树皮的废弃植物材料;纤维板工业废水;发酵后溶液;糠醛馏渣;和其组合、C5 糖、C6 糖、木质纤维素、纤维素、淀粉、多糖、二糖、单糖或其混合物。

[0181] 12. 如第 11 段所述的方法,其中所述生物质是果糖、蔗糖、葡萄糖或其混合物。

[0182] 13. 如第 1 段至第 12 段中任一段所述的方法,其中所述酸是无机酸。

[0183] 14. 如第 13 段所述的方法,其中所述无机酸是硫酸、磷酸、盐酸或其混合物。

[0184] 15. 如第 13 段或第 14 段中任一段所述的方法,其中所述无机酸的浓度是所述混合物的约 1 重量%至约 75 重量%。

[0185] 16. 如第 15 段所述的方法,其中所述无机酸的浓度是所述混合物的约 5 重量%至约 60 重量%,更具体来说是约 20 重量%至约 50 重量%。

[0186] 17. 如第 1 段至第 12 段中任一段所述的方法,其中所述酸是有机磺酸。

[0187] 18. 如第 17 段所述的方法,其中所述有机酸是对甲苯磺酸、萘磺酸、樟脑磺酸或正十二烷基苯磺酸。

[0188] 19. 如第 1 段至第 18 段中任一段所述的方法,其还包括向所述混合物中加入相转移催化剂。

[0189] 20. 如第 19 段所述的方法,其中所述相转移催化剂是铵盐、杂环铵盐或膦盐。

[0190] 21. 如第 1 段至第 20 段中任一段所述的方法,其中所述水不混溶性部分是甲基异丁基酮、乙酰丙酸乙酯、乙酰丙酸丁酯、环己酮、甲苯、甲基-THF、甲基-叔丁基醚、甲基异戊基酮、己烷、环己烷、氯苯、二氯甲烷、二氯乙烷、邻二氯苯、二异丁基酮、2,6-二甲基环己酮、四氢呋喃或其混合物。

[0191] 22. 如第 1 段至第 21 段中任一段所述的方法,其中所述方法是在连续搅拌槽式反应器 (CSTR) 或推流式反应器 (PFR) 中进行。

[0192] 23. 如第 22 段所述的方法, 其中进行所述 CSTR 方法, 其中将比率为约 2:1 至约 5:1 的水与生物质在 1 小时的时间段内加入到所述反应器中, 并在同一时间段期间去除一当量重量的量。

[0193] 24. 如第 23 段所述的方法, 其中所述生物质是果糖。

[0194] 25. 如第 23 段或第 24 段中任一段所述的方法, 其中将比率为约 10:1 至约 15:1 的水与无机酸在 1 小时的时间段内加入到所述反应器中, 并在同一时间段期间去除一当量重量的量。

[0195] 26. 如第 22 段所述的方法, 其中进行所述 CSTR 方法, 其中将比率为约 2:1 至约 5:1 的水与生物质在时间段 t 内加入到所述反应器中, 并在同一时间段 t 内去除一当量重量的量。

[0196] 27. 如第 26 段所述的方法, 其中所述生物质是果糖。

[0197] 28. 如第 26 段或第 27 段中任一段所述的方法, 其中将比率为约 10:1 至约 15:1 的水与无机酸在所述时间段 t 内加入到所述反应器中, 并在同一时间段期间去除一当量重量的量。

[0198] 如第 1 段至第 21 段中任一段所述的方法, 其中所述方法是在连续加料反应器中进行。

[0199] 30. 如第 29 段所述的方法, 其中进行所述连续加料方法, 其中将比率为约 2:1 至约 5:1 的水与生物质在 1 小时的时间段内加入到所述反应器中。

[0200] 31. 如第 30 段所述的方法, 其中所述生物质是果糖。

[0201] 32. 如第 30 段或第 31 段中任一段所述的方法, 其中将比率为约 10:1 至约 15:1 的水与无机酸在 1 小时的时间段内加入到所述反应器中。

[0202] 33. 如第 29 段所述的方法, 其中进行所述连续加料方法, 其中将比率为约 2:1 至约 5:1 的水与生物质在时间段 t 内加入到所述反应器中。

[0203] 34. 如第 33 段所述的方法, 其中所述生物质是果糖。

[0204] 35. 如第 33 段或第 34 段中任一段所述的方法, 其中将比率为约 10:1 至约 15:1 的水与无机酸在时间段 t 内加入到所述反应器中。

[0205] 以下段落提供了本发明的其它方面。在一个实施方案中, 在第一段 (1) 中, 本发明提供了一种制备乙酰丙酸或甲酸的方法, 其包括以下步骤:

[0206] 将至多 50 重量%的含果糖材料 (包含果聚糖、低聚果糖、菊粉、果糖、果糖 - 葡萄糖共混玉米糖浆、蔗糖或其混合物)、至多 75 重量%的酸催化剂和至少 20 重量%的水混合至等于 100 重量%, 从而形成混合物; 和

[0207] 将所述混合物加热至约 50°C 至约 280°C 的温度, 以得到乙酰丙酸或甲酸。

[0208] 1a. 如第 1 段所述的方法, 其中将所述混合物从约 80°C 加热至约 250°C。

[0209] 1b. 如第 1 段所述的方法, 其中将所述混合物从约 100°C 加热至约 220°C。

[0210] 1c. 如第 1 段所述的方法, 其中将所述混合物从约 50°C 加热至约 100°C。

[0211] 1d. 如第 1 段所述的方法, 其中将所述混合物从约 50°C 加热至约 90°C。

[0212] 1e. 如第 1 段所述的方法, 其中将所述混合物从约 50°C 加热至约 80°C。

[0213] 1f. 如第 1 段所述的方法, 其中将所述混合物从约 60°C 加热至约 80°C。

[0214] 2. 如第 1 段至第 1f 段中任一段所述的方法, 其中在压力下加热所述混合物, 其中

所述压力范围是约 10psi 至约 1000psi。

[0215] 2a. 如第 2 段所述的方法,其中所述压力范围是约 30psi 至约 500psi。

[0216] 2b. 如第 2 段所述的方法,其中所述压力范围是约 50psi 至约 200psi。

[0217] 3. 如第 1 段至第 2b 段中任一段所述的方法,其中所述酸以约 10 重量%至约 40 重量%存在。

[0218] 3a. 如第 1 段至第 3 段中任一段所述的方法,其中所述酸以约 20 重量%至约 30 重量%存在。

[0219] 4. 如第 1 段至第 3a 段中任一段所述的方法,其中将所述混合物加热 60 分钟以下。

[0220] 5. 如第 4 段所述的方法,其中将所述混合物加热 30 分钟以下。

[0221] 6. 如第 1 段至第 5 段中任一段所述的方法,其还包括混合所述混合物的步骤。

[0222] 7. 如第 1 段至第 6 段中任一段所述的方法,其还包括在加热所述混合物之后使所述混合物冷却的步骤。

[0223] 8. 如第 1 段至第 7 段中任一段所述的方法,其还包括将所述乙酰丙酸或所述甲酸与固体腐黑物副产物分离的步骤。

[0224] 9. 如第 8 段所述的方法,其还包括用溶剂处理所述腐黑物副产物以得到滤液的步骤。

[0225] 10. 如第 9 段所述的方法,其中所述溶剂是水、甲基异丁基酮、甲基-THF、环己酮、乙腈、丙酮、甲醇、乙醇、丁醇、MTBE 或其混合物。

[0226] 11. 如第 9 段或第 10 段中任一段所述的方法,其中将所分离的乙酰丙酸或甲酸和所述滤液合并以得到最终滤液。

[0227] 12. 如第 11 段所述的方法,其中乙酰丙酸的摩尔产率是约 50%至约 90%。

[0228] 13. 如第 11 段所述的方法,其中甲酸的摩尔产率是约 50%至约 90%。

[0229] 14. 如第 1 段至第 13 段中任一段所述的方法,其还包括用固体吸附剂处理所述混合物的步骤。

[0230] 14a. 如第 14 段所述的方法,其中所述固体吸附剂是木材碎片、离子交换树脂,任选地利用溶剂、分子筛,任选地利用溶剂或活性炭,任选地利用溶剂。

[0231] 15. 如第 14 段或第 14a 段所述的方法,其还包括通过热、压力或通过用水、碱水溶液或极性溶剂冲洗来从所述固体吸附剂去除所述乙酰丙酸或 5-(羟甲基)糠醛的步骤。

[0232] 16. 如第 1 段至第 15 段中任一段所述的方法,其中所述酸是无机酸。

[0233] 17. 如第 16 段所述的方法,其中所述无机酸是硫酸、磷酸、盐酸或其混合物。

[0234] 18. 如第 1 段至第 17 段中任一段所述的方法,其中所述方法是在连续搅拌槽式反应器 (CSTR) 或推流式反应器 (PFR) 中进行。

[0235] 19. 如第 18 段所述的方法,其中进行所述 CSTR 方法,其中将比率为约 2:1 至约 5:1 的水与果糖或糖在 1 小时的时间段内加入到所述反应器中,并在同一时间段期间去除一当量重量的量。

[0236] 20. 如第 19 段所述的方法,其中将比率为约 10:1 至约 15:1 的水与无机酸在 1 小时的时间段内加入到所述反应器中,并在同一时间段期间去除一当量重量的量。

[0237] 21. 如第 18 段所述的方法,其中进行所述 CSTR 方法,其中将比率为约 2:1 至约 5:1 的水与果糖或糖在时间段 t 内加入到所述反应器中,并在同一时间段期间去除一当量重量

的量。

[0238] 22. 如第 21 段所述的方法, 其中将比率为约 10:1 至约 15:1 的水与无机酸在所述时间段 t 内加入到所述反应器中, 并在同一时间段期间去除一当量重量的量。

[0239] 以下段落提供了本发明的其它方面。在一个实施方案中, 在第一段 (1) 中, 本发明提供了一种制备乙酰丙酸或甲酸的方法, 其包括以下步骤:

[0240] 将生物质材料与酸催化剂或超临界水混合以形成第一混合物, 其中对所述生物质进行转化以得到葡萄糖;

[0241] 用异构化催化剂或碱催化剂处理所述葡萄糖以形成第二混合物, 其中将所述葡萄糖转化成果糖;

[0242] 将所述含果糖的混合物与酸和水混合, 形成第三混合物; 和

[0243] 将所述第三混合物加热至约 50°C 至约 280°C 的温度, 以得到乙酰丙酸或甲酸。

[0244] 1a. 如第 1 段所述的方法, 其中所述生物质包含来自造纸工艺的污泥; 农业残渣; 甘蔗渣髓; 甘蔗渣; 糖蜜; 菊苣根; 水性橡木萃取物; 稻壳; 燕麦麸渣; 木糖浆; 杉木锯屑; 石脑油; 玉米芯糠醛残渣; 棉花球; 原木粉; 水稻; 稻草; 大豆皮; 大豆油残渣; 玉米皮; 棉花杆; 棉籽皮; 淀粉; 马铃薯; 甜薯; 乳糖; 向日葵籽皮; 糖; 玉米糖浆; 大麻; 废纸; 废纸纤维; 锯屑; 木材; 来自农业或林业的残渣; 市政和工业废料的有机组分; 来自硬木或桦树皮的废弃植物材料; 纤维板工业废水; 发酵后溶液; 糠醛馏渣; 和其组合、C5 糖、C6 糖、木质纤维素、纤维素、淀粉、多糖、二糖、单糖或其混合物。

[0245] 1b. 如第 1 段或第 1a 段中任一段所述的方法, 其中将所述混合物从约 80°C 加热至约 250°C。

[0246] 1c. 如第 1 段或第 1a 段中任一段所述的方法, 其中将所述混合物从约 100°C 加热至约 220°C。

[0247] 1d. 如第 1 段或第 1a 段中任一段所述的方法, 其中将所述混合物从约 50°C 加热至约 100°C。

[0248] 1e. 如第 1 段或第 1a 段中任一段所述的方法, 其中将所述混合物从约 50°C 加热至约 90°C。

[0249] 1f. 如第 1 段或第 1a 段中任一段所述的方法, 其中将所述混合物从约 50°C 加热至约 80°C。

[0250] 1g. 如第 1 段或第 1a 段中任一段所述的方法, 其中将所述混合物从约 60°C 加热至约 80°C。

[0251] 2. 如第 1 段至第 1g 段中任一段所述的方法, 其中在压力下加热所述混合物, 其中所述压力范围是约 10psi 至约 1000psi。

[0252] 2a. 如第 2 段所述的方法, 其中所述压力范围是约 30psi 至约 500psi。

[0253] 2b. 如第 2 段所述的方法, 其中所述压力范围是约 50psi 至约 200psi。

[0254] 3. 如第 1 段至第 2b 段中任一段所述的方法, 其中所述生物质转化催化剂是盐酸、硫酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸或其混合物。

[0255] 4. 如第 1 段至第 3 段中任一段所述的方法, 其中所述葡萄糖异构化催化剂是葡萄糖异构酶。

[0256] 5. 如第 1 段至第 4 段中任一段所述的方法, 其中所述葡萄糖转化碱催化剂是碱性

碱金属或碱土金属氢氧化物或碳酸盐。

[0257] 6. 如第 1 段至第 5 段中任一段所述的方法, 其中所述第三混合物含有约 0.1 重量%至约 30 重量%含果糖的材料。

[0258] 7. 如第 6 段所述的方法, 其中所述含果糖的材料包含果聚糖、低聚果糖、菊粉、果糖、果糖玉米糖浆或其混合物。

[0259] 8. 如第 7 段所述的方法, 其中所述含果糖的材料是以约 1 重量%至约 99 重量%存在。

[0260] 9. 如第 1 段所述的方法, 其中所述第三混合物含有至多 50 重量%的所述酸。

[0261] 10. 如第 9 段所述的方法, 其中所述酸是以约 2 重量%至约 40 重量%存在。

[0262] 11. 如第 10 段所述的方法, 其中所述酸是无机酸。

[0263] 12. 如第 11 段所述的方法, 其中所述无机酸是硫酸、磷酸、盐酸或其混合物。

[0264] 13. 如第 1 段至第 12 段中任一段所述的方法, 其中将所述第三混合物加热 60 分钟以下。

[0265] 14. 如第 13 段所述的方法, 其中将所述混合物加热 30 分钟以下。

[0266] 15. 如第 1 段至第 14 段中任一段所述的方法, 其还包括混合所述混合物中的一种或多种的步骤。

[0267] 16. 如第 1 段至第 15 段中任一段所述的方法, 其还包括在加热所述第三混合物之后使所述混合物冷却的步骤。

[0268] 17. 如第 1 段至第 16 段中任一段所述的方法, 其还包括将所述乙酰丙酸或所述甲酸与固体腐黑物副产物分离的步骤。

[0269] 18. 如第 17 段所述的方法, 其还包括用溶剂处理所述腐黑物副产物以得到滤液的步骤。

[0270] 19. 如第 18 段所述的方法, 其中所述溶剂是水、甲基异丁基酮、甲基-THF、环己酮、乙腈、丙酮、甲醇、乙醇、丁醇、MTBE 或其混合物。

[0271] 20. 如第 18 段或第 19 段中任一段所述的方法, 其中将所分离的乙酰丙酸或甲酸和所述滤液合并以得到最终滤液。

[0272] 21. 如第 20 段所述的方法, 其中乙酰丙酸的摩尔产率是约 50%至约 90%。

[0273] 22. 如第 20 段所述的方法, 其中甲酸的摩尔产率是约 50%至约 90%。

[0274] 23. 如第 1 段至第 22 段中任一段所述的方法, 其中所述方法是在连续搅拌槽式反应器 (CSTR) 或推流式反应器 (PFR) 中进行。

[0275] 24. 如第 23 段所述的方法, 其中进行所述 CSTR 方法, 其中将比率为约 2:1 至约 5:1 的水与生物质在 1 小时的时间段内加入到所述反应器中, 并在同一时间段期间去除一当量重量的量。

[0276] 25. 如第 24 段所述的方法, 其中所述生物质包含果糖。

[0277] 26. 如第 24 段或第 25 段中任一段所述的方法, 其中将比率为约 10:1 至约 15:1 的水与无机酸在 1 小时的时间段内加入到所述反应器中, 并在同一时间段期间去除一当量重量的量。

[0278] 27. 如第 23 段所述的方法, 其中进行所述 CSTR 方法, 其中将比率为约 2:1 至约 5:1 的水与生物质在时间段 t 内加入到所述反应器中, 并在同一时间段 t 内去除一当量重量的

量。

[0279] 28. 如第 27 段所述的方法,其中所述生物质包含果糖。

[0280] 29. 如第 26 段或第 27 段中任一段所述的方法,其中将比率为约 10:1 至约 15:1 的水与无机酸在时间段 t 内加入到所述反应器中,并在同一时间段期间去除一当量重量的量。

[0281] 30. 如第 1 段至第 29 段中任一段所述的方法,其还包括用固体吸附剂处理所述最终滤液的步骤。

[0282] 31. 如第 30 段所述的方法,其中所述固体吸附剂是木材碎片、离子交换树脂,任选地利用溶剂、分子筛,任选地利用溶剂或活性碳,任选地利用溶剂。

[0283] 32. 如第 30 段或第 31 段中任一段所述的方法,其还包括通过热、压力或通过用水、碱水溶液或极性溶剂冲洗来从所述固体吸附剂去除所述乙酰丙酸或甲酸的步骤。

[0284] 以下段落提供了本发明的其它方面。在一个实施方案中,在第一段 (1) 中,本发明提供了一种使用具有入口和出口的第一反应器和具有入口和出口的第二反应器由生物质产生乙酰丙酸的连续方法,所述方法包括,

[0285] 通过所述第一反应器的所述入口将含有所述生物质的样品连续供应至所述第一反应器,

[0286] 在水不混溶性液体和占所述样品的 1 重量%与 5 重量%之间的无机酸存在下,在所述第一反应器中在 210℃与 230℃之间使所述生物质水解 10 秒与 100 秒之间,以便产生羟甲基糠醛和其它反应中间体,

[0287] 通过所述第一反应器的所述出口,以在所述第一反应器中实质上不发生轴向混合的方式,将含有所述羟甲基糠醛和其它反应中间体的中间体样品从所述第一反应器中连续去除,

[0288] 通过所述第二反应器的所述入口将已经从所述第一反应器中去除的所述中间体样品连续供应至所述第二反应器,

[0289] 在任选地水不混溶性液体和占所述中间体样品的 3 重量%与 7.5 重量%之间的无机酸存在下,在所述第二反应器中在 195℃与 215℃之间使所述中间体样品中的所述羟甲基糠醛和其它反应中间体水解 15 分钟与 30 分钟之间,以产生乙酰丙酸,和

[0290] 通过所述第二反应器的所述出口从所述第二反应器中连续地去除乙酰丙酸,其中从所述第二反应器中去除的乙酰丙酸的产率占理论产率的至少 60%。

[0291] 2. 如第 1 段所述的方法,其中所述生物质包含来自造纸工艺的污泥;农业残渣;甘蔗渣髓;甘蔗渣;糖蜜;菊苣根;水性橡木萃取物;稻壳;燕麦麸渣;木糖浆;杉木锯屑;石脑油;玉米芯糠醛残渣;棉花球;原木粉;水稻;稻草;大豆皮;大豆油残渣;玉米皮;棉花杆;棉籽皮;淀粉;马铃薯;甜薯;乳糖;向日葵籽皮;糖;玉米糖浆;大麻;废纸;废纸纤维;锯屑;木材;来自农业或林业的残渣;市政和工业废料的有机组分;来自硬木或桦树皮的废弃植物材料;纤维板工业废水;发酵后溶液;糠醛馏渣;和其组合、C5 糖、C6 糖、木质纤维素、纤维素、淀粉、多糖、二糖、单糖或其混合物。

[0292] 3. 如第 1 段至第 20 段中任一段所述的方法,其中所述水不混溶性液体是甲基异丁基酮、乙酰丙酸乙酯、乙酰丙酸丁酯、环己酮、甲苯、甲基-THF、甲基-叔丁基醚、甲基异戊基酮、己烷、环己烷、氯苯、二氯甲烷、二氯乙烷、邻二氯苯、二异丁基酮、2,6-二甲基环己酮、四

氢呋喃或其混合物。

[0293] 4. 如第 1 段至第 3 段中任一段所述的方法,其还包括用固体吸附剂处理来自于所述第一反应器的所述羟甲基糠醛或来自于所述第二反应器的所述乙酰丙酸的步骤。

[0294] 5. 如第 4 段所述的方法,其中所述固体吸附剂是木材碎片、离子交换树脂,任选地利用溶剂、分子筛,任选地利用溶剂或活性碳,任选地利用溶剂。

[0295] 6. 如第 4 段或第 5 段中任一段所述的方法,其还包括通过热、压力或通过用水、碱水溶液或极性溶剂冲洗来从所述固体吸附剂去除所述乙酰丙酸或甲酸的步骤。

[0296] 以下段落提供了本发明的另外的另一个方面。在一个实施方案中,在第一段 (1) 中,本发明提供了一种由含碳水化合物的材料产生甲酸的方法,所述方法包括:将含碳水化合物的材料引入到第一反应器;在所述第一反应器中在水不混溶性液体和无机酸存在下使所述含碳水化合物的材料在第一温度和第一压力下水解第一时间段,从而有效地形成包含一种或多种糖的中间体水解产物;将所述中间体水解产物从所述第一反应器转移至第二反应器;在所述第二反应器中使所述中间体水解产物在低于 195°C 的第二温度和第二压力下水解第二时间段,从而有效地形成包含甲酸的水解产物;以及从所述水解产物分离呈蒸汽形式的甲酸。

[0297] 以下段落提供了本发明的另外的其它方面。在一个实施方案中,在第一段 (1) 中,本发明提供了一种制备乙酰丙酸或甲酸的方法,其包括以下步骤:

[0298] 将生物质材料与酸催化剂或超临界水混合以形成第一混合物,其中对所述生物质进行转化以得到葡萄糖;

[0299] 用异构化催化剂或碱催化剂处理所述葡萄糖以形成第二混合物,其中将所述葡萄糖转化成果糖;

[0300] 将所述含果糖的混合物与酸和水混合以形成第三混合物;

[0301] 在约 50°C 至约 280°C 的温度下加热所述第三混合物;

[0302] 冷却所述第三混合物;和

[0303] 用水不混溶性溶剂处理所述第三混合物,以形成水性层和水不混溶性层,从而得到处于所述水不混溶性层中的乙酰丙酸或甲酸。

[0304] 1a. 如第 1 段所述的方法,其中所述生物质包含来自造纸工艺的污泥;农业残渣;甘蔗渣髓;甘蔗渣;糖蜜;菊苣根;水性橡木萃取物;稻壳;燕麦麸渣;木糖浆;杉木锯屑;石脑油;玉米芯糠醛残渣;棉花球;原木粉;水稻;稻草;大豆皮;大豆油残渣;玉米皮;棉花杆;棉籽皮;淀粉;马铃薯;甜薯;乳糖;向日葵籽皮;糖;玉米糖浆;大麻;废纸;废纸纤维;锯屑;木材;来自农业或林业的残渣;市政和工业废料的有机组分;来自硬木或桦树皮的废弃植物材料;纤维板工业废水;发酵后溶液;糠醛馏渣;和其组合、C5 糖、C6 糖、木质纤维素、纤维素、淀粉、多糖、二糖、单糖或其混合物。

[0305] 1b. 如第 1 段或第 1a 段中任一段所述的方法,其中将所述混合物从约 80°C 加热至约 250°C。

[0306] 1c. 如第 1 段或第 1a 段中任一段所述的方法,其中将所述混合物从约 100°C 加热至约 220°C。

[0307] 1d. 如第 1 段或第 1a 段中任一段所述的方法,其中将所述混合物从约 50°C 加热至约 100°C。

- [0308] 1e. 如第 1 段或第 1a 段中任一段所述的方法, 其中将所述混合物从约 50℃ 加热至约 90℃。
- [0309] 1f. 如第 1 段或第 1a 段中任一段所述的方法, 其中将所述混合物从约 50℃ 加热至约 80℃。
- [0310] 1g. 如第 1 段或第 1a 段中任一段所述的方法, 其中将所述混合物从约 60℃ 加热至约 80℃。
- [0311] 2. 如第 1 段至第 1g 段中任一段所述的方法, 其中在压力下加热所述混合物, 其中所述压力范围是约 10psi 至约 1000psi。
- [0312] 2a. 如第 2 段所述的方法, 其中所述压力范围是约 30psi 至约 500psi。
- [0313] 2b. 如第 2 段所述的方法, 其中所述压力范围是约 50psi 至约 200psi。
- [0314] 3. 如第 1 段至第 2b 段中任一段所述的方法, 其中所述生物质转化催化剂是盐酸、硫酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸或其混合物。
- [0315] 4. 如第 1 段所述的方法, 其中所述葡萄糖转化异构化催化剂是葡萄糖异构酶。
- [0316] 5. 如第 1 段所述的方法, 其中所述葡萄糖转化催化剂是碱性碱金属或碱土金属氢氧化物或碳酸盐。
- [0317] 6. 如第 1 段所述的方法, 其中所述第三混合物含有约 0.1 重量% 至约 30 重量% 含果糖的材料。
- [0318] 7. 如第 6 段所述的方法, 其中所述含果糖的材料包含果聚糖、低聚果糖、菊粉、果糖、果糖玉米糖浆或其混合物。
- [0319] 8. 如第 7 段所述的方法, 其中所述含果糖的材料是以约 1 重量% 至约 99 重量% 存在。
- [0320] 9. 如第 1 段所述的方法, 其中所述第三混合物含有至多 50 重量% 的所述酸。
- [0321] 10. 如第 9 段所述的方法, 其中所述酸是以约 2 重量% 至约 40 重量% 存在。
- [0322] 11. 如第 10 段所述的方法, 其中所述酸是无机酸。
- [0323] 12. 如第 11 段所述的方法, 其中所述无机酸是硫酸、磷酸、盐酸或其混合物。
- [0324] 13. 如第 1 段至第 12 段中任一段所述的方法, 其中将所述第三混合物加热 60 分钟以下。
- [0325] 14. 如第 13 段所述的方法, 其中将所述混合物加热 30 分钟以下。
- [0326] 15. 如第 1 段至第 14 段中任一段所述的方法, 其还包括混合所述混合物中的一种或多种的步骤。
- [0327] 16. 如第 1 段至第 15 段中任一段所述的方法, 其还包括将所述乙酰丙酸或所述甲酸与固体腐黑物副产物分离的步骤。
- [0328] 17. 如第 16 段所述的方法, 其中所述分离步骤是过滤。
- [0329] 18. 如第 17 段所述的方法, 其还包括用溶剂处理所述腐黑物副产物以得到滤液的步骤。
- [0330] 19. 如第 18 段所述的方法, 其中所述溶剂是水、甲基异丁基酮、甲基-THF、环己酮、乙腈、丙酮、甲醇、乙醇、丁醇、MTBE 或其混合物。
- [0331] 20. 如第 18 段或第 19 段中任一段所述的方法, 其中将所分离的乙酰丙酸或甲酸和所述滤液合并以得到最终滤液。

- [0332] 21. 如第 20 段所述的方法, 其中乙酰丙酸的摩尔产率是约 50% 至约 90%。
- [0333] 22. 如第 20 段所述的方法, 其中甲酸的摩尔产率是约 50% 至约 90%。
- [0334] 23. 如第 1 段至第 22 段中任一段所述的方法, 其中所述水不混溶性溶剂是甲基异丁基酮、乙酰丙酸乙酯、乙酰丙酸丁酯、环己酮、甲苯、甲基 -THF、甲基 - 叔丁基醚、甲基异戊基酮、己烷、环己烷、氯苯、二氯甲烷、二氯乙烷、邻二氯苯、二异丁基酮、2, 6- 二甲基环己酮、四氢呋喃或其混合物。
- [0335] 24. 如第 1 段至第 23 段中任一段所述的方法, 其中将所述水层或最终滤液与所述水不混溶性层分离。
- [0336] 25. 如第 1 段至第 24 段中任一段所述的方法, 其还包括浓缩含有所述乙酰丙酸或甲酸的所述水不混溶性层以得到浓缩物的步骤。
- [0337] 26. 如第 25 段所述的方法, 其中所述浓缩步骤是在减压下进行。
- [0338] 27. 如第 26 段所述的方法, 其中所述浓缩步骤是在高温下进行。
- [0339] 28. 如第 25 段或至第 26 段所述的方法, 其中对所述水不混溶性层进行搅拌。
- [0340] 29. 如第 26 段至第 28 段中任一段所述的方法, 其中所述减压是约 10 托至约 700 托。
- [0341] 30. 如第 26 段至第 29 段中任一段所述的方法, 其中将所述水不混溶性层加热至约 20℃ 至约 140℃。
- [0342] 35. 如第 25 段至第 30 段中任一段所述的方法, 其还包括使所述浓缩物经受刮膜蒸发以得到经过纯化的乙酰丙酸的步骤。
- [0343] 36. 如第 35 段所述的方法, 其中所述乙酰丙酸具有至少 95% 的纯度。
- [0344] 37. 如第 25 段至第 30 段中任一段所述的方法, 其还包括用固体吸附剂处理所述浓缩物的步骤。
- [0345] 38. 如第 37 段所述的方法, 其中所述固体吸附剂是木材碎片、离子交换树脂, 任选地利用溶剂、分子筛, 任选地利用溶剂或活性炭, 任选地利用溶剂。
- [0346] 39. 如第 37 段或第 38 段中任一段所述的方法, 其还包括通过热、压力或通过用水、碱水溶液或极性溶剂冲洗来从所述固体吸附剂去除所述乙酰丙酸或甲酸的步骤。
- [0347] 40. 如第 1 段至第 24 段中任一段所述的方法, 其中所述方法是在连续搅拌槽式反应器 (CSTR) 或推流式反应器 (PFR) 中进行。
- [0348] 41. 如第 40 段所述的方法, 其中进行所述 CSTR 方法, 其中将比率为约 2:1 至约 5:1 的水与生物质在 1 小时的时间段内加入到所述反应器中, 并在同一时间段期间去除一当量重量的量。
- [0349] 42. 如第 41 段所述的方法, 其中所述生物质是果糖。
- [0350] 43. 如第 41 段或第 42 段所述的方法, 其中将比率为约 10:1 至约 15:1 的水与无机酸在 1 小时的时间段内加入到所述反应器中, 并在同一时间段期间去除一当量重量的量。
- [0351] 44. 如第 40 段所述的方法, 其中进行所述 CSTR 方法, 其中将比率为约 2:1 至约 5:1 的水与生物质在时间段 t 内加入到所述反应器中, 并在同一时间段 t 内去除一当量重量的量。
- [0352] 45. 如第 44 段所述的方法, 其中所述生物质是果糖。
- [0353] 46. 如第 44 段或第 46 段所述的方法, 其中将比率为约 10:1 至约 15:1 的水与无机

酸在时间段 t 内加入到所述反应器中,且在同一时间段期间去除一当量重量的量。

[0354] 以下段落提供了本发明的另外的其它方面。在一个实施方案中,在第一段 (1) 中,本发明提供了一种制备乙酰丙酸或甲酸的方法,其包括以下步骤:

[0355] 将蔗糖、葡萄糖、含果糖的材料或其混合物与水混合以形成混合物,

[0356] 在约 50℃ 至约 280℃ 的温度下加热所述混合物;

[0357] 冷却所述混合物以得到水性部分和固体;

[0358] 分离所述水性部分与所述固体;和

[0359] 用水不混溶性溶剂处理所述水性部分,以形成水性层和水不混溶性层,从而得到处于所述水不混溶性层中的乙酰丙酸或甲酸。

[0360] 1a. 如第 1 段所述的方法,其中将所述混合物从约 80℃ 加热至约 250℃。

[0361] 1b. 如第 1 段所述的方法,其中将所述混合物从约 100℃ 加热至约 220℃。

[0362] 1c. 如第 1 段所述的方法,其中将所述混合物从约 50℃ 加热至约 100℃。

[0363] 1d. 如第 1 段所述的方法,其中将所述混合物从约 50℃ 加热至约 90℃。

[0364] 1e. 如第 1 段所述的方法,其中将所述混合物从约 50℃ 加热至约 80℃。

[0365] 1f. 如第 1 段所述的方法,其中将所述混合物从约 60℃ 加热至约 80℃。

[0366] 1g. 如第 1 段至第 1f 段中任一段所述的方法,其中在压力下加热所述混合物,其中所述压力范围是约 10psi 至约 1000psi。

[0367] 1h. 如第 1g 段所述的方法,其中所述压力范围是约 30psi 至约 500psi。

[0368] 1i. 如第 1g 段所述的方法,其中所述压力范围是约 50psi 至约 200psi。

[0369] 2. 如第 1 段所述的方法,其中所述混合物含有约 1 重量%至约 50 重量%的蔗糖、葡萄糖、含果糖的材料或其混合物。

[0370] 3. 如第 2 段所述的方法,其中所述含果糖的材料包含果聚糖、低聚果糖、菊粉、果糖、果糖玉米糖浆或其混合物。

[0371] 4. 如第 2 段所述的方法,其中所述蔗糖、葡萄糖、含果糖的材料或其混合物是以约 5 重量%至约 30 重量%存在。

[0372] 5. 如第 1 段所述的方法,其中所述酸是以约 1 重量%至约 50 重量%存在。

[0373] 6. 如第 1 段至第 5 段中任一段所述的方法,其中将所述混合物加热 60 分钟以下。

[0374] 7. 如第 6 段所述的方法,其中将所述混合物加热 30 分钟以下。

[0375] 8. 如第 1 段至第 7 段中任一段所述的方法,其还包括混合所述混合物的步骤。

[0376] 9. 如第 1 段至第 8 段中任一段所述的方法,其中所述分离步骤是过滤。

[0377] 10. 如第 9 段所述的方法,其还包括用溶剂处理所述固体以得到滤液的步骤。

[0378] 11. 如第 10 段所述的方法,其中所述溶剂是水。

[0379] 12. 如第 10 段或第 11 段所述的方法,其中将所述水性部分和所述滤液合并以得到最终滤液。

[0380] 13. 如第 1 段至第 12 段中任一段所述的方法,其中所述水不混溶性溶剂是甲基异丁基酮、乙酰丙酸乙酯、乙酰丙酸丁酯、环己酮、甲苯、甲基-THF、甲基-叔丁基醚、甲基异戊基酮、己烷、环己烷、氯苯、二氯甲烷、二氯乙烷、邻二氯苯、二异丁基酮、2,6-二甲基环己酮、四氢呋喃或其混合物。

[0381] 14. 如第 1 段至第 13 段中任一段所述的方法,其中将所述滤液和所述水不混溶性

层分离。

[0382] 15. 如第 1 段至第 14 段中任一段所述的方法,其还包括浓缩含有所述乙酰丙酸或甲酸的所述水不混溶性层以得到浓缩物的步骤。

[0383] 16. 如第 15 段所述的方法,其中所述浓缩步骤是在减压下进行。

[0384] 17. 如第 16 段所述的方法,其中所述浓缩步骤是在高温下进行。

[0385] 18. 如第 15 段或第 16 段所述的方法,其中对所述水不混溶性层进行搅拌。

[0386] 19. 如第 16 段至第 18 段中任一段所述的方法,其中所述减压是约 10 托至约 700 托。

[0387] 20. 如第 16 段至第 19 段中任一段所述的方法,其中将所述水不混溶性层加热至约 20℃至约 140℃。

[0388] 21. 如第 15 段至第 20 段中任一段所述的方法,其还包括使所述浓缩物经受刮膜蒸发以得到经过纯化的乙酰丙酸的步骤。

[0389] 22. 如第 21 段所述的方法,其中所述乙酰丙酸具有至少 95%的纯度。

[0390] 23. 如第 15 段至第 20 段中任一段所述的方法,其还包括用固体吸附剂处理所述浓缩物的步骤。

[0391] 24. 如第 23 段所述的方法,其中所述固体吸附剂是木材碎片、离子交换树脂,任选地利用溶剂、分子筛,任选地利用溶剂或活性碳,任选地利用溶剂。

[0392] 25. 如第 23 段或第 24 段中任一段所述的方法,其还包括通过热、压力或通过用水、碱水溶液或极性溶剂冲洗来从所述固体吸附剂去除所述乙酰丙酸或甲酸的步骤。

[0393] 26. 如第 1 段至第 15 段中任一段所述的方法,其中所述方法是在连续搅拌槽式反应器 (CSTR) 或推流式反应器 (PFR) 中进行。

[0394] 27. 如第 26 段所述的方法,其中进行所述 CSTR 方法,其中将比率为约 2:1 至约 5:1 的水与蔗糖、葡萄糖、含果糖的材料在 1 小时的时间段内加入到所述反应器中,且在同一时间段期间去除一当量重量的量。

[0395] 28. 如第 27 段所述的方法,其中所述生物质包含果糖。

[0396] 29. 如第 27 段或第 28 段所述的方法,其中将比率为约 10:1 至约 15:1 的水与无机酸在 1 小时的时间段内加入到所述反应器中,且在同一时间段期间去除一当量重量的量。

[0397] 30. 如第 26 段所述的方法,其中进行所述 CSTR 方法,其中将比率为约 2:1 至约 5:1 的水与蔗糖、葡萄糖、含果糖的材料在时间段 t 内加入到所述反应器中,且在同一时间段期间去除一当量重量的量。

[0398] 31. 如第 30 段所述的方法,其中所述生物质包含果糖。

[0399] 32. 如第 30 段或第 31 段所述的方法,其中将比率为约 10:1 至约 15:1 的水与无机酸在时间段 t 内加入到所述反应器中,且在同一时间段期间去除一当量重量的量。

[0400] 以下段落提供了本发明的另外的其它方面。在一个实施方案中,在第一段 (1) 中,本发明提供了一种纯化乙酰丙酸的方法,其包括以下步骤:

[0401] 将乙酰丙酸溶解于溶剂中以得到乙酰丙酸溶液;

[0402] 使所述乙酰丙酸溶液与分子筛接触一段时间;

[0403] 从所述乙酰丙酸溶液中分离出所述分子筛;和

[0404] 加热所述筛或向所述筛施加减压以释放经过纯化的乙酰丙酸,或用水、碱水溶液

或极性溶剂处理所述筛以便从所述筛上冲洗所述乙酰丙酸。

[0405] 2. 如第 1 段所述的方法, 其中所述分子筛尺寸范围是约 2 埃至约 15 埃。

[0406] 3. 如第 1 段或第 2 段所述的方法, 其中分子筛与溶剂的重量比是约 1:10 至 10:1。

[0407] 4. 如第 1 段至第 3 段中任一段所述的方法, 其中所述乙酰丙酸溶液中的乙酰丙酸浓度是约 1 重量%至约 20 重量%, 更具体来说是约 2 重量%至约 15 重量%。

[0408] 5. 如第 1 段至第 4 段中任一段所述的方法, 其中所述溶剂是环己酮、甲基四氢呋喃、甲苯或甲基异丁基酮。

[0409] 6. 如第 1 段至第 5 段中任一段所述的方法, 其中所述经过纯化的乙酰丙酸具有至少 95%的纯度。

[0410] 7. 如第 1 段至第 6 段中任一段所述的方法, 其中如通过 ASTM 方法 E313 所测量, 所述经过纯化的乙酰丙酸的颜色指数 (YI) 具有低于 50 的颜色指数。

[0411] 以下段落提供了本发明的另外的其它方面。在一个实施方案中, 在第一段 (1) 中, 本发明提供了一种纯化乙酰丙酸的方法, 其包括以下步骤:

[0412] 将约 10 重量%至约 50 重量%乙酰丙酸溶解于溶剂中, 得到乙酰丙酸溶液;

[0413] 将所述乙酰丙酸溶液冷却至约低于 15°C, 以诱导乙酰丙酸沉淀; 和

[0414] 收集所沉淀的乙酰丙酸。

[0415] 2. 如第 1 段所述的方法, 其中所述溶剂是甲基异丁基酮、环己酮或甲苯。

[0416] 3. 如第 1 段或第 2 段中任一段所述的方法, 其中所述沉淀的乙酰丙酸具有至少 95%的纯度。

[0417] 4. 如第 1 段至第 3 段中任一段所述的方法, 其中如通过 ASTM 方法 E313 所测量, 所述沉淀的乙酰丙酸具有小于 50 的颜色指数。

[0418] 以下段落提供了本发明的另外的其它方面。在一个实施方案中, 在第一段 (1) 中, 本发明提供了一种纯化乙酰丙酸的方法, 其包括以下步骤:

[0419] 在溶剂不是水的条件下将至多约 50 重量%的乙酰丙酸溶于溶剂中以得到乙酰丙酸溶液; 和

[0420] 将碱水溶液加入到所述乙酰丙酸溶液中以得到乙酰丙酸盐沉淀物。

[0421] 2. 如第 1 段所述的方法, 其中所述碱是碱金属或碱土金属氢氧化物或碳酸盐。

[0422] 3. 如第 1 段或第 2 段所述的方法, 其中碱的重量百分数以乙酰丙酸的摩尔数计是约 0.5 当量至约 5 当量。

[0423] 4. 如第 1 段至第 3 段中任一段所述的方法, 其中所述溶剂是甲基异丁基酮、环己酮、甲苯或其混合物。

[0424] 5. 如第 1 段至第 4 段中任一段所述的方法, 其还包括分离所述乙酰丙酸盐沉淀物的步骤。

[0425] 以下段落还提供了本发明的另外的其它方面。在一个实施方案中, 在第一段 (1) 中, 本发明提供了一种制备乙酰丙酸的方法, 其包括以下步骤:

[0426] 将乙酰丙酸、生物质材料、无机酸和小于 10 重量%的水合并以形成混合物, 其中所述组分等于 100 重量%;

[0427] 将所述混合物加热至约 50°C 至约 280°C 的范围以得到水解混合物;

[0428] 冷却所述水解混合物;

[0429] 将固体与液体分离 ;和

[0430] 将所述液体冷却以形成沉淀的乙酰丙酸。

[0431] 1a. 如第 1 段所述的方法,其中所述生物质包含来自造纸工艺的污泥 ;农业残渣 ;甘蔗渣髓 ;甘蔗渣 ;糖蜜 ;菊苣根 ;水性橡木萃取物 ;稻壳 ;燕麦麸渣 ;木糖浆 ;杉木锯屑 ;石脑油 ;玉米芯糠醛残渣 ;棉花球 ;原木粉 ;水稻 ;稻草 ;大豆皮 ;大豆油残渣 ;玉米皮 ;棉花杆 ;棉籽皮 ;淀粉 ;马铃薯 ;甜薯 ;乳糖 ;向日葵籽皮 ;糖 ;玉米糖浆 ;大麻 ;废纸 ;废纸纤维 ;锯屑 ;木材 ;来自农业或林业的残渣 ;市政和工业废料的有机组分 ;来自硬木或桦树皮的废弃植物材料 ;纤维板工业废水 ;发酵后溶液 ;糠醛馏渣 ;和其组合、C5 糖、C6 糖、木质纤维素、纤维素、淀粉、多糖、二糖、单糖或其混合物。

[0432] 1b. 如第 1 段或第 1a 段中任一段所述的方法,其中将所述混合物从约 80℃ 加热至约 250℃。

[0433] 1c. 如第 1 段或第 1a 段中任一段所述的方法,其中将所述混合物从约 100℃ 加热至约 220℃。

[0434] 1d. 如第 1 段或第 1a 段中任一段所述的方法,其中将所述混合物从约 50℃ 加热至约 100℃。

[0435] 1e. 如第 1 段或第 1a 段中任一段所述的方法,其中将所述混合物从约 50℃ 加热至约 90℃。

[0436] 1f. 如第 1 段或第 1a 段中任一段所述的方法,其中将所述混合物从约 50℃ 加热至约 80℃。

[0437] 1g. 如第 1 段或第 1a 段中任一段所述的方法,其中将所述混合物从约 60℃ 加热至约 80℃。

[0438] 1h. 如第 1 段至第 1g 段中任一段所述的方法,其中在压力下加热所述混合物,其中所述压力范围是约 10psi 至约 1000psi。

[0439] 1i. 如第 1h 段所述的方法,其中所述压力范围是约 30psi 至约 500psi。

[0440] 1j. 如第 1i 段所述的方法,其中所述压力范围是约 50psi 至约 200psi。

[0441] 2. 如第 1 段至第 1f 段中任一段所述的方法,其中乙酰丙酸的重量百分数是约 50 至约 90。

[0442] 3. 如第 1 段或第 2 段中任一段所述的方法,其中生物质的重量百分数是约 5 至约 30。

[0443] 4. 如第 1 段至第 3 段中任一段所述的方法,其中所述无机酸的重量百分数是约 1 至约 20。

[0444] 5. 如第 1 段至第 4 段中任一段所述的方法,其中所述水的重量百分数是小于 8%。

[0445] 6. 如第 1 段至第 5 段中任一段所述的方法,其中将所述经过水解的混合物冷却至 20℃ 以下的范围。

[0446] 7. 如第 1 段至第 6 段中任一段所述的方法,其中将所述液体冷却至约 60℃ 至约 10℃ 的范围。

[0447] 8. 如第 1 段至第 7 段中任一段所述的方法,其中所述生物质包含 C5 糖、蔗糖、C6 糖、木质纤维素、纤维素、淀粉、多糖、二糖、单糖、硬木材、软木材或其混合物。

[0448] 9. 如第 8 段所述的方法,其中所述生物质是蔗糖、果糖或葡萄糖。

[0449] 10. 如第 1 段至第 9 段中任一段所述的方法, 其中所述无机酸是硫酸、磷酸、盐酸或其混合物。

[0450] 以下段落还提供了本发明的另外的其它方面。在一个实施方案中, 在第一段 (1) 中, 本发明提供了一种制备乙酰丙酸的方法, 其包括以下步骤:

[0451] 将乙酰丙酸、无机酸和小于 10 重量%的水合并以形成混合物, 其中所述组分等于 100 重量%;

[0452] 在约 50℃至约 280℃的温度范围下将所述混合物混合一段时间;

[0453] 将所述混合物冷却至约 -30℃至约 5℃的温度范围; 和

[0454] 将固体与液体分离以得到乙酰丙酸。

[0455] 2. 如第 1 段所述的方法, 其中乙酰丙酸的重量百分数是约 70%至约 95%。

[0456] 3. 如第 1 段或第 2 段中任一段所述的方法, 其中所述无机酸的重量百分数是约 5%至约 10%。

[0457] 4. 如第 1 段至第 3 段中任一段所述的方法, 其中所述水的重量百分数是约 3%至约 8%。

[0458] 5. 如第 1 段至第 4 段中任一段所述的方法, 其中将所述经过水解的混合物冷却至约 -25℃至约 10℃的范围。

[0459] 7. 如第 1 段至第 5 段中任一段所述的方法, 其中将所述混合物冷却至约 -20℃至约 5℃的范围。

[0460] 8. 如第 1 段至第 7 段中任一段所述的方法, 其中所述无机酸是硫酸、磷酸、盐酸或其混合物。

[0461] 以下段落还提供了本发明的另外的其它方面。在一个实施方案中, 在第一段 (1) 中, 本发明提供了一种制备乙酰丙酸或甲酸的方法, 其包括以下步骤: 将至多 30 重量%的含果糖的材料 (包含果聚糖、低聚果糖、菊粉、果糖、果糖 - 葡萄糖共混玉米糖浆、蔗糖或其混合物)、至多 75 重量%的酸催化剂和至少 20 重量%的水混合至等于 100 重量%以形成混合物; 和将所述混合物加热至约 50℃至约 100℃的温度, 以提供乙酰丙酸或甲酸。

[0462] 2. 如第 1 段所述的方法, 其中所述混合物包含 40%至 75%的酸催化剂。

[0463] 3. 如第 1 段所述的方法, 其中所述混合物包含 50%至 70%的酸催化剂。

[0464] 4. 如第 1 段至第 3 段中任一段所述的方法, 其中所述酸催化剂是硫酸。

[0465] 5. 如第 1 段至第 4 段中任一段所述的方法, 其中将所述反应运行少于 480 分钟。

[0466] 6. 如第 1 段至第 4 段中任一段所述的方法, 其中将所述反应运行少于 360 分钟。

[0467] 7. 如第 1 段至第 4 段中任一段所述的方法, 其中将所述反应运行少于 120 分钟。

[0468] 8. 如第 1 段至第 4 段中任一段所述的方法, 其中将所述反应运行少于 60 分钟。

[0469] 9. 如第 1 段至第 4 段中任一段所述的方法, 其中将所述反应运行少于 30 分钟。

[0470] 10. 如第 1 段至第 4 段中任一段所述的方法, 其中将所述反应运行少于 15 分钟。

[0471] 11. 如第 1 段至第 10 段中任一段所述的方法, 其中所述反应是在约 50℃至约 90℃的温度下运行。

[0472] 12. 如第 1 段至第 10 段中任一段所述的方法, 其中所述反应是在约 50℃至约 80℃的温度下运行。

[0473] 13. 如第 1 段至第 10 段中任一段所述的方法, 其中所述反应是在约 60℃至约 80℃

的温度下运行。

[0474] 以下段落提供了本发明的其它方面。在一个实施方案中,在第一段(1)中,本发明提供了一种制备乙酰丙酸或甲酸的方法,其包括以下步骤:

[0475] 将至多 50 重量%的含果糖材料(包含果聚糖、低聚果糖、菊粉、果糖、果糖-葡萄糖共混玉米糖浆、蔗糖或其混合物)、至多 75 重量%的酸催化剂和至少 20 重量%的水混合至等于 100 重量%,从而形成混合物;和

[0476] 将所述混合物加热至约 50°C 至约 280°C 的温度,以得到乙酰丙酸或甲酸。

[0477] 以下段落还提供了本发明的另外的其它方面。在一个实施方案中,在第一段(1)中,适用于上述段落(注为[051]至[0427])中任一段,所述方法是在连续加料反应器中进行。

[0478] 2. 如第 1 段所述的方法,其中进行所述连续加料方法,其中将比率为约 2:1 至约 5:1 的水与生物质在 1 小时的时间段内加入到所述反应器中。

[0479] 3. 如第 2 段所述的方法,其中所述生物质是果糖。

[0480] 4. 如第 1 段或第 2 段所述的方法,其中将比率为约 10:1 至约 15:1 的水与无机酸在 1 小时的时间段内加入到所述反应器中。

[0481] 5. 如第 1 段所述的方法,其中进行所述连续加料方法,其中将比率为约 2:1 至约 5:1 的水与生物质在时间段 t 内加入到所述反应器中。

[0482] 6. 如第 5 段所述的方法,其中所述生物质是果糖。

[0483] 7. 如第 4 段或第 5 段所述的方法,其中将比率为约 10:1 至约 15:1 的水与无机酸在时间段 t 内加入到所述反应器中。

[0484] 以下段落还提供了本发明的另外的其它方面。在一个实施方案中,在第一段(1)中,适用于上述段落(注为[051]至[0427])中的任一段,在约 0.1 小时至约 40 小时、更具体来说 0.25 小时至 20 小时、更具体来说 0.5 小时至 10 小时且甚至更具体来说 0.75 小时至 5 小时的时间段内加入所述生物质。

[0485] 以下段落还提供了本发明的另外的其它方面。在一个实施方案中,在第一段(1)中,适用于上述段落(注为[051]至[0427])中的任一段,使用第一萃取溶剂共同地或使用第一萃取溶剂和第二萃取溶剂分别地萃取所述甲酸和乙酰丙酸。在另一个实施方案中,在萃取所述乙酰丙酸之前,通过蒸馏、汽提或萃取从所述反应混合物中去除所述甲酸。

[0486] 菊苣根

[0487] 以下段落描绘由菊苣根形成液化产物且将那些产物转化成乙酰丙酸和甲酸的各种实施方案。图 6 描绘了利用本申请中所描述的转化方法和材料将菊苣根转化成液化产物且进一步转化成乙酰丙酸和/或甲酸的实施方案。应注意,反应材料(酸、萃取材料、反应器等)和条件(温度、压力、酸含量、生物质含量、反应器配置、反应时间、加入速率等)的所有组合都在将基于菊苣根的液化产物转化成乙酰丙酸和/或甲酸的方法的范围内。菊苣根含有果糖和果聚糖的混合物。果聚糖是果糖的低聚物。在果聚糖降解时,(例如,在菊苣生物质已经过浸解且被放在储槽中之后),其降解成果糖。相较于糖用甜菜的大约 50%,菊苣根含有大约 90%果聚糖和果糖。菊苣根的果聚糖和果糖产量(kg/Ha/年度)远远高于经过水解的甜菜糖(菊苣根的~9,000 相较于糖用甜菜的~5,000)。得自于菊苣根的示例性液化生物质将具有以下组成:

[0488] 0 至 20% 葡萄糖；

[0489] 0 至 10% 蔗糖；

[0490] 10% 至 95% 果糖；和

[0491] 0 至 90% 果聚糖（聚合度大于 2）。

[0492] 以下段落还提供了本发明的另外的其它方面。在一个实施方案中，在第一段 (1) 中，本发明涉及一种生产液化产物的方法，其包括以下步骤：

[0493] (a) 提供菊苣根生物质材料；和

[0494] (b) 使所述生物质液化，例如，通过浸解或通过使其经受包含纤维二糖水解酶、 β 葡萄糖苷酶和多聚半乳糖醛酸酶的酶混合物处理，从而形成剩余不溶性固体含量小于 5% (w/w)、更具体来说小于 2% (w/w) 的液化产物。

[0495] 2. 如第 1 段所述的方法，其中在步骤 (b) 之前或期间加入化学品或微生物，致使所述液化产物存储稳定，优选地，所述化学品或微生物是以能将所述液化生物质的 pH 值调节至 pH 3 以下的量加入。

[0496] 3. 如第 2 段所述的方法，其中所述化学品是选自无机酸、无机酸酐，或其中所述微生物是选自乳杆菌属、乳球菌属、芽孢杆菌属、酵母菌和梭菌属中的一种或多种，且更具体来说，其中所述化学品是硫酸。

[0497] 4. 如第 1 段、第 2 段或第 3 段中任一段所述的方法，其中步骤 (b) 进行 2 至 20 小时。

[0498] 5. 如第 1 段、第 2 段、第 3 段或第 4 段中任一段所述的方法，其中所述酶混合物是以所述生物质的 0.025% 至 0.1% (w/w) 的量使用。

[0499] 6. 如第 1 段至第 5 段中任一段所述的方法，其中相对于所述酶混合物的总重量，所述酶混合物含有 1% 至 4% (w/w) 纤维二糖水解酶、1% 至 4% (w/w) β -葡萄糖苷酶和 35% 至 45% (w/w) 多聚半乳糖醛酸酶。

[0500] 7. 如第 1 段至第 6 段中任一段所述的方法，其中在方法步骤 (b) 期间未进行机械尺寸降低。

[0501] 7a. 如第 1 段至第 6 段中任一段所述的方法，其中在方法步骤 (b) 期间进行了机械尺寸降低。

[0502] 7b. 如第 7b 段所述的方法，其中机械尺寸降低是通过使所述生物质通过挤出机来进行。

[0503] 8. 如第 1 段至第 7 段中任一段所述的方法，其中所述酶混合物另外含有一种或多种半纤维素酶活性，优选地含有选自阿拉伯糖酶、木聚糖酶、果胶酸甲酯酶、聚鼠李糖半乳糖醛酸水解酶和 1,3- β -D-葡聚糖酶 / 1,6- β -D-葡聚糖酶的一种或多种活性。

[0504] 9. 如第 1 段至第 8 段中任一段所述的方法，其中未向所述酶混合物中加入转化酶。

[0505] 10. 如第 1 段至第 9 段中任一段所述的方法，其是在单个槽中进行。

[0506] 11. 如第 1 段至第 10 段中任一项所述的方法，其中所述化学品或微生物是在所述酶混合物之前或与其一起加入到所述固体生物质中。

[0507] 以下段落还提供了本发明的另外的其它方面。在一个实施方案中，在第一段 (1) 中，适用于上述段落（注为 [0439] 至 [0453]）中的任一段，本发明涉及一种来源于菊苣根的液化生物质，其存储稳定且可发酵。

[0508] 2. 如第 1 段所述的液化生物质,其可通过如段落 [0439] 至 [0453] 中的一个或多个段落所限定的方法来获得。

[0509] 3. 如第 1 段或第 2 段中任一段所述的液化生物质,其具有 10% 至 95% (w/w) 的果糖含量、0 至 80% (w/w) 的果聚糖含量、0 至 10% (w/w) 的蔗糖含量和 0 至 20% (w/w) 的葡萄糖含量。

[0510] 以下段落还提供了本发明的另外的其它方面。在一个实施方案中,在第一段 (1) 中,适用于上述段落 (注为 [0453] 至 [0455]) 中的任一段,本发明涉及一种使用如段落 [0453] 至 [0455] 中的一个或多个段落所述的液化生物质的方法,其是用于生产由化学方法、更具体来说热化学方法产生的产物。

[0511] 2. 如第 1 段所述的方法,其中所述产物是乙酰丙酸、甲酸或其组合。

[0512] 以下段落还提供了本发明的另外的其它方面。在一个实施方案中,在第一段 (1) 中,适用于上述段落 (注为 [0453] 至 [0455]) 中的任一段,本发明涉及一种制造乙酰丙酸的方法,所述方法包括以下步骤:

[0513] a) 在反应器中将无机酸水溶液加热至约 60°C 至约 110°C ;和

[0514] b) 将如段落 [0453] 至 [0455] 中的一个或多个段落所述的液化生物质在一段时间内加入到所述反应器中,以形成包括乙酰丙酸的反应混合物。

[0515] 2. 如第 1 段所述的方法,其中所述无机酸是硫酸。

[0516] 3. 如第 1 段或第 2 段中任一段所述的方法,其中所述反应混合物包含约 10% 至约 60% 无机酸。

[0517] 4. 如第 1 段或第 2 段中任一段所述的方法,其中所述反应混合物包含约 20% 至约 50% 无机酸。

[0518] 以下段落还提供了本发明的另外的其它方面。在一个实施方案中,在第一段 (1) 中,适用于上述段落 (注为 [0453] 至 [0455]) 中的任一段,本发明涉及一种制备乙酰丙酸的方法,其包括以下步骤:

[0519] a) 将无机酸的水溶液加热至约 60°C 至约 110°C ;

[0520] b) 将如段落 [0448] 至 [0450] 中任一段所限定的液化生物质在一段时间内加入到所述经过加热的无机酸水溶液中以在反应器中形成反应混合物,从而形成包括乙酰丙酸和固体的混合物;

[0521] c) 任选地在冷却之后从所述混合物中过滤所述固体;

[0522] d) 将水不混溶性液体加入到所述混合物中,使得所述混合物形成第一层和第二层,其中大于 90% 的所述无机酸处于所述第一层中且大于 90% 的所述水不混溶性液体处于所述第二层中;

[0523] e) 从所述第二层中回收乙酰丙酸和任选地甲酸;和

[0524] f) 使所述第一层再循环回到所述反应器。

[0525] 将参考以下非限制性实施例进一步描述本发明。本领域技术人员应显而易见,可以在所描述的实施方案中进行许多变化而不脱离本发明的范围。因此,本发明的范围不应受限于本申请中所描述的实施方案,而是仅由权利要求书的措辞所描述的实施方案和那些实施方案的等效物限制。除非另外指出,否则所有百分数都是以重量计。

[0526] 在一个方面中,本发明涉及制造可从糖溶液中结晶的乙酰丙酸 (“LA”) 的方法。

[0527] 蔗糖、葡萄糖、果糖、或上述各项（具体来说是果糖和蔗糖）的掺合物的 1 至 3 摩尔溶液的水解在分批或连续反应器中，具体来说是连续反应器中发生。在一个实施方案中，所述方法包括在蔗糖、葡萄糖、果糖、或上述各物的掺合物的 1 至 3 摩尔溶液水解之后进行以下步骤：

[0528] (a) 从水解产物混合物中过滤固体。

[0529] (b) 水或萃取溶剂洗涤固体（任选的）。

[0530] (c) 从水解产物水溶液中将 LA 和甲酸萃取至萃取溶剂中。

[0531] (d) 通过蒸馏去除萃取溶剂。

[0532] (e) LA 的薄膜蒸发。

[0533] (f) LA 的结晶

[0534] (g) 甲酸的回收。

[0535] 所述方法允许快速反应时间、易于处理炭副产物、良好产率、无中和步骤（任选的）、有效萃取和蒸馏，得到可结晶的 LA 产物。

[0536] 已知有几种方法由糖制造 LA，但是几乎不知道如何从反应器中去除 LA 和甲酸且从水解产物中对其进行提纯。所公开的方法产生大约 97% 纯度的可结晶的 LA。

[0537] LA 可以进一步转化成各种有用的酯。一种这样的方法包括反应性蒸馏。此种方法包括向反应塔中引入羧酸和醇。塔底物流例如包含所形成的酯和未反应的羧酸。塔顶物流包含未反应的醇和水。反应物随后可以再循环以再用于反应性蒸馏。

[0538] 应了解，反应性蒸馏法一般不具有“级”。也就是说，反应 / 蒸馏 / 转化都在反应区中发生且不存在准确的步骤顺序。在一个实施方案中，反应性蒸馏法包括将乙酰丙酸、水和一元醇进料至蒸馏塔中，其中非均相催化剂悬浮于一个或多个级中。一般来说，蒸馏塔从底部受到加热且具有回流流体以实现乙酰丙酸酯与混合物和副产物的分离。在另一个实施方案中，对于均相催化剂反应性蒸馏来说，反应性蒸馏法包括将乙酰丙酸、水、一元醇和均相催化剂进料至蒸馏塔中。蒸馏塔受到加热（例如从底部）且具有回流流体以实现乙酰丙酸酯与混合物和副产物的分离。

[0539] 举例来说，可以将乙酰丙酸、水和一元醇以及任选的酸催化剂合并以形成混合物。所述混合物可以在反应性蒸馏塔中与非均相酸催化剂一起受到加热以实现乙酰丙酸的酯化，从而得到乙酰丙酸酯。经由随后的纯化方法分离乙酰丙酸酯与所述混合物、起始材料和副产物。宜在反应性蒸馏法之前从反应混合物组分中去除金属离子，以防止中和非均相酸催化剂和防止可能形成诸如内酯之类的不合需要的副产物的不需要的副反应。在一个实施方案中，在反应性蒸馏之前使用活性炭从所述物流中去除较高分子量的低聚物和萃取溶剂（诸如经过取代的苯酚、二甲苯酚、甲酚等）。在另一个实施方案中，继反应性蒸馏之后使用活性炭从所述物流中去除较高分子量的低聚物和萃取溶剂（诸如经过取代的苯酚、二甲苯酚、甲酚等）。在另一个实施方案中，在反应性蒸馏之前通过阴离子交换树脂、碱性氧化铝（粉末或珠粒）、弱碱或分子筛从所述物流中去除硫酸。在另一个实施方案中，继反应性蒸馏之后通过阴离子交换树脂、弱碱或分子筛从所述物流中去除硫酸。这些实施方案是可用的，因为较高分子量的低聚物可能沾污所述非均相酸催化剂。所述萃取溶剂还可能经历酸催化的与 LA 或 LA 酯的副反应。另外，硫酸杂质可能催化 LA 和 LA 酯的不需要的副反应。酸和醇的反应性蒸馏对于本领域技术人员是已知的。

[0540] 以下段落还提供了本发明的另外的其它方面。在一个实施方案中,在第一段(1)中,反应性蒸馏法描述为将乙酰丙酸、任选地水和一元醇合并并在包含悬浮的或填充的催化剂床的反应性蒸馏塔中以形成混合物;在所述反应性蒸馏塔中加热所述混合物以实现乙酰丙酸的酯化,从而得到乙酰丙酸酯;和分离所述乙酰丙酸酯与所述混合物和副产物,其中从所述反应混合物组分中去除金属离子是在所述反应性蒸馏法之前和/或之后实现。

[0541] 2. 如第1段所述的反应性蒸馏法,其中所述金属离子是在所述反应性蒸馏法之前通过阳离子交换树脂去除。

[0542] 3. 一种反应性蒸馏法,其描述为将乙酰丙酸、任选地水和一元醇合并并在包含悬浮的或填充的催化剂床的反应性蒸馏塔中以形成混合物;在反应性蒸馏塔中加热所述混合物以实现乙酰丙酸的酯化,从而得到乙酰丙酸酯;和分离所述乙酰丙酸酯与所述混合物和副产物,其中低聚物和溶剂是在所述反应性蒸馏法之前和/或之后通过吸附或经由碳床吸附而从所述反应混合物组分中去除。

[0543] 4 一种反应性蒸馏法,其描述为将乙酰丙酸、任选地水和一元醇合并并在包含悬浮的或填充的催化剂床的反应性蒸馏塔中以形成混合物;在反应性蒸馏塔中加热所述混合物以实现乙酰丙酸的酯化,从而得到乙酰丙酸酯;和分离所述乙酰丙酸酯与所述混合物和副产物,其中硫酸杂质是在所述反应性蒸馏法之前和/或之后通过阴离子交换树脂、弱碱或分子筛从所述反应混合物组分中去除。

[0544] 5. 如第1段至第4段中任一段所述的反应性蒸馏法,其包括用分子筛或碱金属或碱土金属碱处理所述乙酰丙酸或酯以便从所述乙酰丙酸酯中去除任何硫酸杂质的另一步骤。

[0545] 6. 如第1段至第5段中任一段所述的反应性蒸馏法,其还包括在反应性蒸馏之前用水洗涤所述乙酰丙酸和/或用水洗涤所述乙酰丙酸酯以去除诸如硫酸之类的水溶性杂质的步骤。

[0546] 7. 如第1段至第7段中任一段所述的反应性蒸馏,其还包括通过蒸馏或通过转化成其它化合物随后进行蒸馏或通过用合适的吸附介质进行吸附来去除 α 当归内酯和 β 当归内酯和/或4-烷氧基- γ 戊内酯杂质的步骤。

[0547] 除非另外指出,否则所使用的硫酸的浓度是96%至98%。

[0548] 实施例1

[0549] 向1L哈氏合金帕尔反应器中装入135.12g果糖(94%纯度,0.75mol)、500mL DI水和38.17g硫酸。密封所述反应器且将反应混合物加热至高达150℃的温度,同时在52RPM下搅拌。一旦反应混合物达到150℃的温度后,将混合物保持在该温度下1小时。在1小时反应时间之后,关掉加热器且降下加热套,并且使用冰水浴冷却反应器。一旦反应器冷却后,就将其拆除并且使反应混合物使用真空过滤滤过0.45 μ m过滤器,以便从液体中去除炭。通过HPLC分析液体,且发现其含有9.9重量%乙酰丙酸。所述液体被称为“水解产物”。

[0550] 向1L分液漏斗中装入300.10g水解产物和300.07g甲基异丁基酮(MIBK)。振荡分液漏斗以便将所有物质混合在一起,且随后允许混合物发生相分离。使底部水性层从分液漏斗底部排出且收集在烧杯中。将顶部层从分液漏斗顶部倒出且倒入1L 2颈圆底烧瓶中。随后将底部层放回分液漏斗中,且使用另一份300.36g MIBK进行第二次萃取。振荡混

合物且允许相再次分离。将底部层排出且丢弃。将顶部层从分液漏斗顶部倒出,进入含有先前的 MIBK 萃取物的 1L 2 颈圆底烧瓶中。

[0551] 使 1L 2 颈圆底烧瓶 (RBF) 坐落于加热套中且配备磁性搅拌棒、热电偶、vigreux 柱、短程冷凝器和 1L 收集烧瓶。在 600rpm 下搅拌混合物且将真空度保持在 15 托至 30 托之间。在蒸馏过程中,使反应罐的温度缓慢增加直到达到最高温度 70℃。从混合物中蒸馏除去 MIBK,留在反应罐中的粗乙酰丙酸 (LA) 混合物是非常深的棕色。

[0552] 通过刮膜蒸发 (WFE) 来纯化粗 LA。将粗 LA 放入储罐中并脱气。启动加热器且设定至 70℃,并且将真空设定至 0.25 托至 0.3 托。一旦达到 70℃ 的温度后,就关闭刀片且将粗 LA 缓慢进料至 WFE 中。在重馏分中收集深黑色材料,且在轻馏分中收集淡黄色材料。一旦所有材料都通过 WFE 后,就关闭真空、热和刀片且通过 GC-FID 分析轻馏分 LA。GC-FID 结果显示 LA 是 95% 纯的。将这个 LA 的小样品放入闪烁瓶中,并且冷却至 5℃ 且使其结晶。通过 WFE 第二次对这个淡黄色 LA 进行再蒸馏。这一次将温度设定至 65℃ 且真空度仍在 0.25 托至 0.3 托。再次,在重馏分中收集深色材料且在轻馏分中收集淡红色材料。一旦所有 LA 都通过 WFE 后,就将其关闭且通过 GC-FID 分析轻馏分。经历第二次 WFE 之后 LA 的 GC-FID 结果显示 LA 是 97% 纯的。将这个 LA 冷却至 5℃。整个样品结晶,表明乙酰丙酸品质良好。

[0553] 使用果糖作为进料来生产乙酰丙酸在本领域中是已知的。已经使用 HCl 作为制造乙酰丙酸的催化剂。HCl 是极具腐蚀性的催化剂且造成了产生氯化有机化合物的可能性,因此这不是一个好的选择。

[0554] 已经使用沸石作为生产 LA 的催化剂。沸石典型地以高浓度使用,且推测其会由于果糖向 LA 转化期间形成固体腐黑物物质而造成污染。对于生产 LA 来说,这种催化剂成本在经济上是不可行的。此外,美国专利 7,317,116 描述了使用非均相阳离子交换树脂催化剂和聚乙二醇溶剂,使用果糖或高果糖玉米糖浆来制造乙酰丙酸。使用非均相催化剂由生物质或糖产生 LA 还会具有因形成可溶性聚物质和不溶性聚物质 (称为腐黑物) 而造成的沾污问题。另外,如美国专利 7,317,116 所描述,将果糖转化成 LA 所需的反应时间是 4 至 18h,这对于工业连续方法来说太长了。

[0555] 在本文中,描述了一种用于将果糖或含果糖的进料转化成乙酰丙酸和甲酸的新方法。所述方法允许在水性反应混合物中使用至多 30 重量% 进料和约 4 重量% 至约 60 重量% 无机酸 (诸如硫酸),同时在少于 60 分钟的反应时间、优选地少于 30 分钟的反应时间且更优选地少于 20 分钟的反应时间内产生 >50 摩尔% LA。

[0556] 在另一个实施方案中,这种方法可以向后整合到纤维素或木质纤维素产生器或生物精炼装置中。

[0557] 在另一个实施方案中,使用以溶剂或水或两者的组合洗涤所产生的腐黑物质是一种用于产生 LA 和甲酸的较高质量回收率的另一有益方法。

[0558] 实施例 2. 通过用 DI 水稀释 2.44g 结晶 D- 果糖 (纯度 93.5%, 湿度 6.5%, Aldrich) 直至 15.0mL 来制备 1Mol/L D- 果糖 (15mL)。将 15.0mL 转移至 3 盎司高压高温反应容器,且加入浓硫酸 (407 μ L)。使用特弗隆套筒、o 型环、橡胶垫圈和不锈钢塞盖上反应容器。用不锈钢联轴器将反应器牢固封闭。将反应容器放入 180℃ 热油浴中以达到约 160℃ 的内部温度。在指定反应时间之后,随后从热油中取出反应容器且放入室温水浴中 1 分钟以开始冷却。在室温水浴之后,将反应器放在冰水浴中以淬灭反应物。一旦反应器容

器已经冷却后,就将其打开并将内容物过滤、称重,且随后通过 HPLC 进行分析。用 DI 水萃取反应期间所形成的腐黑物固体,且回收“洗涤”样品中的 LA 并通过 HPLC 进行分析,并且单独称重以获得产率。将 LA 的两个产率加在一起以获得 LA 相对于装入进料中的初始果糖摩尔数的最终摩尔%产率。最终结果呈现于表 I 中。

[0559] 实施例 3 至 4. 重复实施例 2 中所概述的程序,但改变果糖和酸催化剂的进料浓度以及反应的温度。

[0560] 表 I.

[0561]

实施	进 料	进料中的	最高温	时间	果 糖	LA 的	FA 的	洗涤固体
----	-----	------	-----	----	-----	------	------	------

[0562]

例	中 的 果 糖 重量%	硫 酸 重 量%	度	(min)	转 化 率(%)	摩尔产 率(%)	摩尔产 率(%)	腐黑物之 后的 LA 产 率提高重 量%
2	13.6	4.7	143℃	50	100	54	66	16
3	18.9	5.5	156℃	30	100	63	76.9	12
4	23.5	5.5	160.1 ℃	30	100	62	79	15

[0563] 如从表 I 可见,果糖可以在少于 60 分钟的反应时间内完全水解,从而得到至多 63 摩尔%产率和 79 摩尔%产率的甲酸 (FA)。此外,在所有实施例中,从固体腐黑物材料萃取 LA 产生 >10 重量%的 LA 产率提高。

[0564] 利用高果糖玉米糖浆、菊粉、低聚果聚糖聚合物等也可用于本发明。

[0565] 本发明的另一种方法涉及在将果糖水解成 LA 和甲酸 (FA) 之前直接预处理葡萄糖以获得 >70% 的向果糖的转化率。所述方法涉及葡萄糖向果糖转化 (无果糖结晶),随后将果糖进料至含水和硫酸催化剂的溶液中,以便在少于 60 分钟的反应时间内形成 LA 和 FA。这种对葡萄糖或糖进料的预处理可以经过酶促催化或化学催化以得到 >70% 的葡萄糖或“糖”向果糖的转化率。葡萄糖向果糖转化的方法在本领域中一般是已知的。

[0566] 葡萄糖和“糖”聚合物混合物可以通过淀粉、麦芽糖等的酶促降解,或替代地通过纤维素向葡萄糖的水解或催化降解来获得。从这些反应获得的葡萄糖还可以从木质纤维素进料获得。

[0567] 此外,这种方法可以连接于生物精炼装置,所述装置将纤维素或木质纤维素解聚成葡萄糖用于乙醇生产,但代替产生 100% 乙醇,随后将一些含有粗葡萄糖或纯化葡萄糖的工艺物流转化成果糖,且随后转化成 LA 和 FA。

[0568] 在典型的生物质方法中,通过强酸催化剂在稀水性系统中将生物质转化成乙酰丙酸 (LA) 和甲酸 (FA)。随后,首先将 LA 和 FA 萃取至溶剂相中以便从含有强酸催化剂的水相中去除 LA 和 FA。所述溶剂可以是例如甲基异丁基酮 (MIBK)、甲基异戊基酮 (MIAK)、环己酮、邻甲酚、间甲酚和对甲酚、经过取代的苯酚 (例如 2-仲丁基苯酚)、C4-C18 醇 (诸如正戊醇、异戊醇、正庚醇、2-乙基己醇、正辛醇、1-壬醇、环己醇)、二氯甲烷、1,2-二丁氧基-乙二醇、苯乙酮、异佛尔酮、邻甲氧基苯酚、甲基四氢呋喃、三烷基膦氧化物 (C4-C18)、甲苯、邻二氯苯、苯酚、氟代苯酚、氯代苯酚、溴代苯酚和碘代苯酚的所有异构体、双卤化苯酚、卤化

苯酚的混合物、二甲苯酚、 γ -戊内酯以及其混合物。一旦将 LA 和 FA 萃取至溶剂中后, LA 和 FA 的常用纯化方式是通过能量密集型蒸馏去除溶剂随后蒸馏 LA,这是可能导致副产物和产率损失的另一个能量密集型步骤。

[0569] 从萃取溶剂中纯化 LA 的一种新颖方式是通过使用如分子筛、碱性氧化铝、硅胶等的吸附剂去除 LA。

[0570] 实施例 5 在 125mL 依氏烧瓶 (Erlenmeyer Flask) 中称取 10.22 克乙酰丙酸于环己酮中的溶液 (4.8 重量%)。将 10.053A 分子筛加入烧瓶中。用石蜡膜密封烧瓶以防止溶剂蒸发。在室温下使混合物老化过夜 (>12h)。从烧瓶中抽取液体样品且通过 HPLC 进行分析。发现最终液体中的 LA 的量是 3.7 重量%,表明分子筛吸附了大约 0.11g LA。

[0571] 表 2

[0572] 实施例 6 至 16 是如实施例 5 中所描述来重复操作,但根据表 2 使用不同的溶剂和不同的分子筛尺寸。

[0573]

实施例	分子筛尺寸	分子筛 g	溶剂 g	溶剂类型	溶剂中的 LA% (初始)	去除的 LA% (最终)
5	3A	10.05	10.22	环己酮	4.8	23
6	4A	10	10.01	环己酮	4.8	10
7	5A	10	10.06	环己酮	4.8	21
8	3A	10.03	10.03	甲基四氢呋喃	4.4	11
9	4A	10.06	10.04	甲基四氢呋喃	4.4	9
10	5A	10.1	10.02	甲基四氢呋喃	4.4	14

[0574]

11	3A	10.02	10.04	甲苯	5.2	42
12	4A	10.02	10.11	甲苯	5.2	37
13	5A	10.04	10.13	甲苯	5.2	40
14	3A	10.02	10.03	MIBK	4.0	35
15	4A	10.01	10.06	MIBK	4.0	17.5
16	5A	10.09	10.02	MIBK	4.0	32.5

[0575] 如从数据中可见,可以通过分子筛从典型的水解产物萃取溶剂中去除 LA。3A 和 5A 尺寸分子筛似乎在实际上所有溶剂系统中都提供更具选择性的乙酰丙酸去除。这提供了在涉及萃取溶剂的生物型水解系统中去除乙酰丙酸的独特的和替代性的途径。

[0576] 在其它实施例中,碱性氧化铝、硅胶、活性炭、生物质炭、沸石、活性粘土、阴离子交换树脂和离子交换树脂可用来从萃取溶剂中吸附乙酰丙酸。

[0577] 在典型的生物质方法中,通过强酸催化剂在稀水性系统中将生物质转化成乙酰丙酸 (LA) 和 FA。然而,代替使用水作为溶剂,在一个实施方案中,如果溶剂实际上是产物之一,例如乙酰丙酸或甲酸,那么这将是有益的。

[0578] 本发明的这个部分描述了可以如何在甲酸或乙酰丙酸中进行生物质的水解。如果在乙酰丙酸中进行生物质的水解,那么一旦反应完成、过滤以去除炭并且冷却至室温后,乙酰丙酸就可以形成结晶固体。乙酰丙酸的这种固体形式提供从生物质中纯化 LA 的独特优点。

[0579] 在生物质的典型水解中,使用 2 重量%至 20 重量%硫酸作为催化剂,且水解中所

使用的水的量介于 60 重量%至 95 重量%之间。在本发明中,去除大多数水且用乙酰丙酸置换,这使得能够通过冷却包含水、LA 和硫酸的水解产物溶液来使最终 LA 产物结晶。

[0580] 水解混合物中的 LA 的实验性结晶

[0581] 实施例 17 在 20mL 闪烁瓶中制备含有 10 重量%硫酸、87 重量%乙酰丙酸和 3 重量%水的混合物。在冰箱中在 5℃下将小瓶冷却过夜。在 24h 之后,所述小瓶中已经形成了晶体,表明乙酰丙酸已经从溶液中结晶出来。

[0582] 实施例 18 至 23 如实施例 17 中所描述来重复进行,但在实验中使用不同的量的 LA、硫酸和水。

[0583] 表 3.

[0584]

实施例	硫酸(重量%)	LA (重量%)	DI Water (重量%)	冷却后(4 天)出现晶体
17	10	87	3	是
18	7.5	87	5.5	是
19	5	87	8	否
20	5	92	3	是
21	10	77	13	否
22	10	67	23	否

[0585] 如从数据中可见, LA 可以由冷却 LA、水和强酸催化剂的溶液而结晶出来。这对于使得能够由糠醇、糖或木质纤维素生物质的强酸催化降解来产生和纯化 LA 的方法来说可能是非常有利的。

[0586] 实施例 23 通过将 640g 乙酰丙酸和 50g 硫酸 (96+%,Aldrich)、100g 果糖 (结晶,纯度 93+%,Aldrich) 和 6g DI 水加入配备有磁性电偶顶置式搅拌器的 1L 哈氏合金反应釜中进行反应。用氮气吹扫内容物并加热至 160℃后维持 1h。将内容物冷却至 40℃并过滤。随后将内容物冷却至 10℃以下且允许结晶。过滤结晶产物且随后纯化。

[0587] 实施例 24 通过将 640g 乙酰丙酸和 50g 硫酸 (96+%,Aldrich)、100g 糠醇 (结晶,纯度 93+%,Aldrich) 和 25g DI 水加入配备有磁性电偶顶置式搅拌器的 1L 哈氏合金反应釜中进行反应。用氮气吹扫内容物并加热至 160℃后维持 1h。将内容物冷却至 40℃并过滤。随后将内容物冷却至 10℃以下且允许结晶。过滤结晶产物且随后纯化。

[0588] 实施例 25 通过将 640g 乙酰丙酸和 50g 硫酸 (96+%,Aldrich)、100g 蔗糖 (结晶,纯度 97+%,Aldrich) 和 8g DI 水加入配备有磁性电偶顶置式搅拌器的 1L 哈氏合金反应釜中进行反应。用氮气吹扫内容物并加热至 160℃后维持 1.5h。将内容物冷却至 40℃并过滤。随后将内容物冷却至 10℃以下且允许结晶。过滤结晶产物且随后纯化。

[0589] 实施例 26 通过将 640g 乙酰丙酸和 50g 硫酸 (96+%,Aldrich)、100g 葡萄糖 (结晶,纯度 98+%,Aldrich) 和 6g DI 水加入配备有磁性电偶顶置式搅拌器的 1L 哈氏合金反应釜中进行反应。用氮气吹扫内容物并加热至 160℃后维持 2.5h。将内容物冷却至 40℃并过滤。随后将内容物冷却至 10℃以下且允许结晶。过滤结晶产物且随后纯化。

[0590] 实施例 27 通过将 640g 乙酰丙酸和 50g 硫酸 (96+%,Aldrich)、100g 软木 (松树,Home Depot) 和 20g DI 水加入配备有磁性电偶顶置式搅拌器的 1L 哈氏合金反应釜中来进

行反应。用氮气吹扫内容物并加热至 160℃后维持 1h。将内容物冷却至 40℃并过滤。随后将内容物冷却至 10℃以下且允许结晶。过滤结晶产物且随后纯化。

[0591] 在典型的生物质方法中,通过强酸催化剂在稀水性系统中将生物质转化成乙酰丙酸 (LA) 和 FA。随后,首先将乙酰丙酸和任选地甲酸萃取至溶剂相中以便从含有强酸催化剂的水相中去除乙酰丙酸和 / 或甲酸。所述溶剂可以是例如甲基异丁基酮 (MIBK)、甲基异戊基酮 (MIAK)、环己酮、邻甲酚、间甲酚和对甲酚、经过取代的苯酚 (例如 2- 仲丁基苯酚)、C4-C18 醇 (诸如正戊醇、异戊醇、正庚醇、2- 乙基己醇、正辛醇、1- 壬醇、环己醇)、二氯甲烷、1, 2- 二丁氧基 - 乙二醇、苯乙酮、异佛尔酮、邻甲氧基苯酚、甲基四氢呋喃、三烷基磷氧化物 (C4-C18) 和邻二氯苯以及其混合物等等,更具体来说是甲基异戊基酮 (MIAK)、邻甲酚、间甲酚和对甲酚、苯酚、异戊醇、正己醇、正庚醇、2- 乙基己醇、邻甲氧基苯酚、2, 4- 二甲苯基苯酚、甲基异丁基甲醇和其混合物等,且甚至更具体来说是邻甲酚、间甲酚和对甲酚、异戊醇、新戊醇、甲基异丁基甲醇和其混合物等。一旦将 LA 萃取至溶剂中后, LA 的常用纯化方式是通过能量密集型蒸馏去除溶剂随后蒸馏 LA,这是可能导致副产物和产率损失的另一个能量密集型步骤。

[0592] 从萃取溶剂中纯化 LA 的一种新颖方式是蒸馏掉溶剂的一部分,随后通过冷却使 LA 从溶剂中结晶出来。在萃取之前,通常将水解产物中的 LA 稀释至约 1 重量%至 20 重量%,且在萃取之后,溶剂中的 LA 浓度可以是 0.5 重量%至 50 重量%,优选地 1 重量%至 45 重量%且更优选地 2 重量%至 40 重量%。可以蒸馏溶剂脱离 LA 以浓缩 LA。以下实施例描述了本发明。

[0593] 实施例 28 在 20mL 闪烁瓶中制备乙酰丙酸在 MIBK 中的 10%溶液。将小瓶密封并放入处于 -15℃下的冰箱中。溶液保持澄清和均质,表明没有发生结晶。

[0594] 实施例 29 至 39 是如实施例 28 中所描述来重复操作,但根据表 4 使用不同的溶剂和不同的 LA 浓度。

[0595] 表 4.

[0596]

实施例	溶剂	LA 浓度 (重量%)	在 -15℃下结晶
29	MIBK	20	否
30	MIBK	50	是
31	环己酮	10	否
32	环己酮	20	否
33	环己酮	50	否
34	甲苯	10	是
35	甲苯	20	是

36	甲苯	50	是
37	甲基四氢呋喃	10	否
38	甲基四氢呋喃	20	否
39	甲基四氢呋喃	50	否

[0597] 如从数据中可见,LA 可以由冷却含有 >20% LA 的 MIBK 溶液而结晶出来。此外,实施例 34 至 36 显示,LA 可以从冷却的甲苯溶液中结晶。

[0598] 纯化萃取溶剂中的乙酰丙酸的另一种方式是通过加入碱(例如氢氧化钠)以形成金属盐,所述金属盐将从所述萃取溶剂中沉淀。

[0599] 实施例 40 将 2.52g (0.02mol) 乙酰丙酸和 47.57g 甲基异丁基酮 (MIBK) 加入到 250mL 烧杯中并且彻底混合直到均质为止。向这种混合物加入 1.75g 50/50 重量%氢氧化钠溶液。一加入氢氧化钠就形成白色沉淀物。将磁性搅拌棒放入烧杯中并放在搅拌板上以便搅拌几分钟。在搅拌下,呈现出形成更多的沉淀物。随后使用真空过滤和 0.45 μ m 过滤器滤出沉淀物。将少量沉淀物放入 GC 瓶中并用水溶解,且随后在 HPLC 上运行以便分析。分析显示合成了乙酰丙酸的钠盐。

[0600] 实施例 41 将实施例 40 中所制备的处于 MIBK 中的 5% 乙酰丙酸溶液的一小部分加入到饱和氢氧化钙水溶液中。首先形成了两个混浊液相,且随后在 250mL 烧杯中在室温下搅拌之后变得透明。没有形成沉淀物。

[0601] 实施例 42 将含有 4% 乙酰丙酸、1% 甲酸、0.05% H_2SO_4 和 1% 水的 MIBK 溶液放入 250mL 烧杯中。添加 50-50 重量%氢氧化钠水溶液来中和酸物质。加入后,在烧瓶底部形成凝胶状物质。没有形成沉淀物。

[0602] 实施例 43 将含有 4% 乙酰丙酸、1% 甲酸和 0.05% H_2SO_4 的 MIBK 溶液放入 250mL 烧杯中。添加 50-50 重量%氢氧化钠水溶液来中和酸物质。加入后,形成白色沉淀物,表明形成了乙酰丙酸的钠盐。

[0603] 实施例 44 将大约 1% 水加入实施例 16,且沉淀物变成凝胶状物质。因而,整个粗混合物中的水少于 1% 有利于 MIBK 溶剂中含 4% LA 的典型水解产物溶液中形成固体乙酰丙酸钠。

[0604] 在另一个方面中,本发明涉及包括使用有机或无机疏水性助溶剂由生物质水解制备 LA 的方法。在一个实施方案中,本发明包括出于提高由生物质产生乙酰丙酸的总产率的目的装入助溶剂和任选地助催化剂。生物质可以是木质纤维素、纤维素、基于淀粉或基于糖(单体糖、二聚糖或低聚糖)。所述方法具有由生物质同时制造和萃取 HMF 和或乙酰丙酸的优点。

[0605] 实施例 45 通过将 300g 水和 15.02g 硫酸 (96+%, Aldrich)、54.07g 果糖(结晶,纯度 93+%, Aldrich) 和 300g 甲基四氢呋喃加入配备有磁性搅拌器和回流冷凝器的 1L 三颈烧瓶中来反应。用氮气连续吹扫内容物且允许回流 6h。随时间变化从烧瓶中取出等分试样以测量两个层中的组成。对反应混合物的分析显示形成了 HMF 且不存在乙酰丙酸。

[0606] 实施例 46 重复实施例 45,但向混合物中加入 13g 对甲苯磺酸。

- [0607] 实施例 47 重复实施例 45,但使用甲基异丁基酮代替甲基四氢呋喃。
- [0608] 实施例 48 重复实施例 47,但向混合物中加入 13g 对甲苯磺酸。
- [0609] 实施例 49 重复实施例 45,但使用环己酮代替甲基四氢呋喃。
- [0610] 实施例 50 重复实施例 49,但向混合物中加入 13g 对甲苯磺酸。
- [0611] 实施例 51 重复实施例 46,但使用甲苯代替甲基四氢呋喃。
- [0612] 实施例 52 重复实施例 51,但向混合物中加入 13g 对甲苯磺酸。
- [0613] 实施例 53 重复实施例 45,但使用 4-仲丁基苯酚代替甲基四氢呋喃。
- [0614] 实施例 54 重复实施例 53,但向混合物中加入 13g 对甲苯磺酸。
- [0615] 实施例 55 重复实施例 45,但使用 1,2-二氯苯代替甲基四氢呋喃。
- [0616] 实施例 56 重复实施例 55,但向混合物中加入 13g 对甲苯磺酸。
- [0617] 实施例 57 重复实施例 45,但使用间甲酚代替甲基四氢呋喃。
- [0618] 实施例 58 重复实施例 57,但向混合物中加入 13g 对甲苯磺酸。
- [0619] 实施例 59 重复实施例 45,但使用三辛基氧化膦代替甲基四氢呋喃。
- [0620] 实施例 60 重复实施例 59,但向混合物中加入 13g 对甲苯磺酸。
- [0621] 实施例 61 重复实施例 45,但使用磷酸三丁酯代替甲基四氢呋喃。
- [0622] 实施例 62 重复实施例 61,但向混合物中加入 13g 对甲苯磺酸。
- [0623] 实施例 63 重复实施例 45,但使用蔗糖代替果糖。
- [0624] 实施例 64 重复实施例 45,但向混合物中加入 20g 萘磺酸。
- [0625] 实施例 65 重复实施例 45,但向混合物中加入 20g 樟脑磺酸。
- [0626] 实施例 66 重复实施例 45,但向混合物中加入 10g 苯磺酸。
- [0627] 可以在哈氏合金、锆或玻璃衬里钢反应釜中,在较高压力下重复实施例 45 至 66 中的任一个实施例。
- [0628] 可以使用葡萄糖、软木、硬木、淀粉或纤维素来重复实施例 45 至 66 中的任一个实施例。
- [0629] 可以使用糠醇或羟甲基糠醛来重复实施例 45 至 66 中的任一个实施例。
- [0630] 需要时,可以使用三氟甲磺酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、磷酸、硼酸、氢氟酸、高氯酸和其混合物来代替硫酸。
- [0631] 实施例 67 在充分的反应时间之后,通过倾析器或离心机从水性层去除有机溶剂层。然后,将一定量的氢氧化钠水溶液加入有机混合物直到沉淀物形成为止。过滤沉淀物、酸化并结晶,得到纯度 >95% 的乙酰丙酸。在蒸馏之后,将有机溶剂再用于所述方法中。
- [0632] 实施例 68 在充分的反应时间之后,通过倾析器或离心机从水性层去除有机溶剂层。随后将溶剂冷却降至 <10℃。过滤沉淀物并结晶,得到纯度 >95% 的乙酰丙酸。在蒸馏之后,将有机溶剂再用于所述方法中。
- [0633] 连续搅拌槽式反应器 (CSTR) 操作:
- [0634] 使用具有哈氏合金构造的 300ml 搅拌式帕尔反应釜来研究用于由碳水化合物糖类在酸催化下生产乙酰丙酸和甲酸的连续方法。使用可变进料流速结合受控的反应器体积在反应釜中获得各种停留时间。除甲酸和乙酰丙酸之外,这个反应还产生了不溶性副产物。因此,使用标准实验室技术控制来自反应器的产物流动是不成功的,这是由于调节器和其它流量限制装置很快堵塞。这通过以下方式来克服:在反应釜中使用压力周期性地

控量的反应器内容物吹出反应釜外,且经由连接到所述反应釜内具有规定长度(深度)的浸入管的两通阀而进入接收器中。所述浸入管深度将反应器体积控制在 180ml 左右。以 3.0ml/min 将反应物连续进料至反应釜中,且每 6.6 分钟快速地对两通阀全开和全闭进行脉冲式操作,从而去除大约 20g 样品,在反应器中得到大约 60 分钟的停留时间。在去除液体从而降至控制体积之后,还允许一些气体逸出,从而将管线中的液体“吹”干净。选择浸入管的直径以允许去除反应混合物的液体和固体组分两者而不堵塞管线。1/4 英寸管线被证明足以达到这个目的。所有出口管线都需要绝热/加热来维持其与反应器处在相同温度下。这就防止了固体从样品中过早沉淀,所述过早沉淀会引起堵塞。使用 Eldex 泵(A-120VS)以受控流速将反应物进料至反应釜中。

[0635] 实施例 69 使用 Corn Sweet 90 的 CSTR 运行:

[0636] Corn Sweet 90 是一种由 ADM 供应的高果糖糖浆(90%果糖、8.5%葡萄糖、1.5%低聚糖)。其含有 77%固体。将 360g 这种糖浆溶解于 1.0 升 0.5M 硫酸中且用作反应器的进料。用 200ml 蒸馏水填充反应釜且加热至 160℃。内部压力达到大约 80 至 85psig。在达到反应温度之后,通过对阀门进行脉冲式操作并去除大约 20g 水来启动体积控制。在取样期间,压力降低大约 5 至 8psig。随后以 3ml/min 启动连续进料,每 6.6 分钟进行取样。整个运行中,样品的重量平均为大约 20g。样品外观为深红棕色,且在样品冷却时,少量固体从溶液中沉淀出来。使用液相色谱法(Agilent HPLC;Restek Ultra C18 柱-15cm;98% pH2.5 磷酸盐缓冲液/2%乙腈;0.5ml/min 洗脱液流动,室温;UV/RI 检测器)来分析对 Corn Sweet 进料启动之后 3 小时取出的样品的分析。所述样品含有 4.7%甲酸、9.6%乙酰丙酸和 0.12%羟甲基糠醛(HMF)。低浓度 HMF 是反应完毕的优良指标。当反应终止时,打开反应釜并去除 27.49g 黑色固体。

[0637] 使用蔗糖和蔗糖/NORIT 活性炭的 CSTR 运行:

[0638] 实施例 70 尝试在 160℃下使用含 1M 蔗糖的 0.5M 硫酸来执行连续运行。已证明这个反应使用蔗糖难以执行。出口样品管线很快被堵塞且发生时间不足以实现连续模式的稳定状态。终止蔗糖进料且允许反应以分批模式运行至完成(1 小时)。运行结束之后,使反应器冷却并打开,发现其充满固体。所述固体强力粘附于反应器内部的所有不锈钢内件(搅拌器、热阱、浸入管,但不粘附于反应器体的哈氏合金表面)。看起来固体在反应器内件的所有不锈钢表面上成核且随后生长。

[0639] 实施例 71 第二次运行在与实施例 75 中所述的那些条件相同的条件下启动,但向反应釜中加入 5 重量% NORIT 活性炭(PAC-200;B A #M-1620)作为起始物。这是尝试给予固体可在上面成核并粘附的其它物质。完成一小时批量运行,并且使用两通排污阀来取样。这一次与“无 NORIT”运行相反,容易从反应器取出样品。在样品冷却时,没有观察到独立的固体从溶液中析出。样品中的从反应器退出的 NORIT 沉降至样品接收器底部,且看起来通常在冷却后从溶液中沉淀的固体都被吸附在 NORIT 上。当冷却并打开反应釜时,通常被发现粘附于所有反应器内件的固体的量显著减少。再一次,看起来 NORIT 已允许反应固体吸附/粘附于活性炭。这明显改善了反应的可操作性,特别是当在该反应中使用更倾向于形成固体的糖时。

[0640] 实施例 72 向 250mL 三颈圆底烧瓶中装入 130.01g 去离子水、23.52g(0.13mol) D-果糖和 38.30g(0.39mol) 硫酸。所述圆底烧瓶配备有磁性搅拌棒、热电偶、冷凝器和玻

璃塞。将搅拌板设定为以 550RPM 的速率搅拌且果糖快速溶解。混合物从澄清和无色变到澄清和桃红色。启动加热并设定至 60℃ 的温度。使反应物反应两小时,且取出样品并通过 HPLC 进行分析。在两小时之后,停止反应。

[0641]

时间 (分钟)	温度℃	% HMF (HPLC)
120	59.8	0.308

[0642] 实施例 73 向 250mL 三颈圆底烧瓶中装入 13.08g 去离子水、23.48g (0.13mol) D-果糖和 31.23g (0.39mol) 多磷酸。所述圆底烧瓶配备有磁性搅拌棒、热电偶、冷凝器和玻璃塞。将搅拌板设定为以 550RPM 的速率搅拌且果糖快速溶解。启动加热并设定至 60℃ 的温度。将反应在 60℃ 下保持两小时,且随后使温度增加至 80℃。将反应在 80℃ 下保持一个半小时,且随后使温度增加至 100℃。将反应在 100℃ 下保持两小时,且随后停止反应。在整个反应的全程取出样品且通过 HPLC 进行分析。

[0643]

时间 (分钟)	温度℃	% HMF (HPLC)
410	99.7	1.747

[0644] 实施例 74 向 250mL 三颈圆底烧瓶装入 130.12g 去离子水和 23.49g (0.13mol) D-果糖。所述圆底烧瓶配备有磁性搅拌棒、热电偶、冷凝器和玻璃塞。将搅拌板设定为以 550RPM 的速率搅拌且果糖快速溶解。一旦果糖溶解后,就向烧瓶中加入 38.29g (0.39mol) 硫酸。启动加热并设定至 80℃ 的温度。将反应在 80℃ 下保持两小时,且随后使温度增加至 100℃。将反应物在 100℃ 下保持四小时十五分钟,且随后停止反应。在整个反应的全程取出样品且通过 HPLC 进行分析。

[0645]

时间 (分钟)	温度℃	% HMF (HPLC)	% LA (HPLC)	% FA (HPLC)
385	100.0	0.007	6.28	2.607

[0646] 糖溶液制备

[0647] 糖溶液 I 是 90 重量%果糖、8.5 重量%葡萄糖和 1.5 重量%蔗糖的混合物。将此混合物溶解于水中以获得均质溶液,即 1.5 摩尔 / 升糖溶液 I。

[0648] 实施例 75 将 1.5 摩尔糖溶液 I (715g) 和浓硫酸 (35.75g) 加入 1L 哈氏合金反应器 (帕尔 4530 型反应器)。组装帕尔反应器并牢固封闭。开始在反应器中混合且设定至 100rpm。记录反应器的初始时间、温度和压力。随后将电加热套放在反应器周围且设定至 160℃。一旦反应器内部的温度达到 160℃,就将其保持 1h。在 1h 之后,将冰水浴放在帕尔反应器周围以立即开始冷却。当帕尔反应器的温度低于 30℃ 时,将其打开并取出反应器内容物且通过 HPLC 进行分析。从反应混合物中过滤反应期间所形成的任何固体,用水冲洗且在真空烘箱中干燥,以获得总固体的重量。

[0649] HPLC 结果显示形成了 6.7% 乙酰丙酸和 2.9% 甲酸。固体百分比是 4.5%。

[0650] 实施例 76 至 78 在与实施例 75 相同的程序下执行其它反应。表 5 概述了反应和 HPLC 结果。

[0651] 表 5

[0652]

摩尔 Corn Sweet 90	溶剂	95% 硫酸 (g)	1 重 量% 对甲 苯磺 酸(g)	回收的 液体水 解产物 (g)	回收的 液体水 解产物 +水(g)	顶部 层(g)	底部 层(g)	回收 的干 固体 (g)	LA 重 量% (HPLC)
1.0	50%水	25.05	4.52	516.34	575.33	195.2	380.7	12.59	3.617

[0653]

	50%MIB K					6	9		
同上									
1.0	50%水 50%MIB K	25.09	0	530.89	573.3	183.9 5	389.3 5	14.07	3.726
同上									6.191
1.0	50%水 50%环己 酮	25.17	4.87	578.18	600.18	325.8	274.3 8	0.00	
同上									

[0654] 实施例 79 至 84 在与实施例 75 相同的程序下执行其它反应。改变糖、溶剂混合物和另一种酸催化剂的浓度。还在反应前后用氮气吹扫帕尔反应器。还使帕尔反应器混合增加至 400rpm。表 6 概述了反应物、条件和 HPLC 结果。

[0655] 表 6

[0656]

实施例	Mol. 糖溶液 H	溶剂	Mol. 硫酸	PTSA (重量 %)	回收的 液体 水解产物 (g)	回收的 液体 水解产物 + 水 (g)	顶部 层 (g)	底部 层 (g)	回收的 干固体 (g)	LA 重量% (HPLC)	EA 重量% (HPLC)	糠醛 重量% (HPLC)	HMF 重量% (HPLC)	LA (g)	% 固体
5 (顶部层)	1.0	50% 水 50% MIBK	0.5	1	516.34	575.33	195.26	380.79	12.59	3.617	0.874	0	0.05	7.06	2.44
5 (底部层)					同上									0.00	NA
6 (顶部层)	1.0	50% Water 50% MIBK	0.5	0	530.89	573.3	183.95	389.35	14.07	3.726	0.832	0	0.057	6.85	2.65
6 (底部层)					同上					6.191	2.807	0	0.05	24.10	NA
7 (顶部层)	1.0	50% 水 50% 环己酮	0.5	1	578.18	600.18	325.8	274.38	0.00						0.00
7 (底部层)					同上										NA

[0657] 实施例 79 中的固体未粘着到反应器侧壁或搅拌器叶片上,而在实施例 75 至 78 中,固体粘着到反应器侧壁、反应器底部和搅拌轴上。它们难以去除。

[0658]

反应 笔记 编号	实 施 例	摩尔 Corn Swee t 90	糖溶 液 I (g)	溶剂	95% 硫酸 (g)	回收的 液体水 解产物 (g)	水冲 洗(g)	回收的 干固体 (g)	LA 重量 % (HPLC)	FA 重量 % (HPLC)	LA (g)	%固 体
SMS 163- 60	79	1.5	635	100% 水 +5% 木质 素	25.01	511.72	210.9 3	27.65	5.794	2.835	41. 87	5.40

[0659] 现在参考图 1a 和图 1b。图 1a 提供了用于生产乙酰丙酸的一个实施方案的一般方法描述。在反应条件下将水、无机酸和生物质加入反应器,以便将生物质转化成各种产物,包括乙酰丙酸和甲酸以及固体炭。随后从反应混合物中去除固体。随后将反应混合物与萃取溶剂合并,这可从水和硫酸中萃取大多数乙酰丙酸和甲酸。在一个实施方案中,在固体去除步骤前后,但在加入乙酰丙酸的萃取溶剂之前,从水解产物或反应混合物中去除甲酸。这可以通过本领域中已知的方法,诸如蒸馏、汽提或萃取来实现。在其它实施方案中,在利用与用于乙酰丙酸的萃取溶剂不同的萃取溶剂来萃取乙酰丙酸之后,可以将甲酸从反应混合物中萃取出来。在另一个实施方案中,使用相同的萃取溶剂来萃取甲酸和乙酰丙酸。随后任选地使水和硫酸再循环回到反应器,且将甲酸和乙酰丙酸与萃取溶剂分离,之后可使萃取溶剂再循环回来以便再用于萃取步骤。

[0660] 反应器可以是批量反应器、CSTR 或推流式反应器。所述无机酸是硫酸 (H_2SO_4)、盐酸 (HCl)、氢溴酸 (HBr) 或氢碘酸 (HI),优选地是硫酸。所述生物质包含来自造纸工艺的污泥;农业残渣;甘蔗渣髓;甘蔗渣;糖蜜;菊苣根;水性橡木萃取物;稻壳;燕麦麸渣;木糖浆;杉木锯屑;石脑油;玉米芯糠醛残渣;棉花球;原木粉;水稻;稻草;大豆皮;大豆油残渣;玉米皮;棉花杆;棉籽皮;淀粉;马铃薯;甜薯;乳糖;向日葵籽皮;糖;玉米糖浆;大麻;废纸;废纸纤维;锯屑;木材;来自农业或林业的残渣;市政和工业废料的有机组分;来自硬木或桦树皮的废弃植物材料;纤维板工业废水;发酵后溶液;糠醛馏渣;和其组合、C5 糖、C6 糖、木质纤维素、纤维素、淀粉、多糖、二糖、单糖或其混合物。所述生物质优选地是高果糖玉米糖浆、至少两种不同糖的混合物、蔗糖、包含果糖的水性混合物、包含果糖和葡萄糖的水性混合物、包含羟甲基糠醛的水性混合物、果糖和羟甲基糠醛的水溶液、葡萄糖的水性混合物、麦芽糖的水性混合物、菊粉的水性混合物、多糖的水性混合物或其混合物,且更优选地,所述生物质包含果糖、葡萄糖或其组合。

[0661] 图 1b 提供了用于生产乙酰丙酸的一个实施方案的更具体的方法描述。

[0662] 进料

[0663] 控制进料的浓度以维持所需的反应化学计量。基于再循环物流的组成和流速来控制“补料”物流流动。

[0664] 反应器

[0665] 使用一个,任选地两个反应器将果糖转化成所需产物。任选地对反应器进行通风以维持内部压力;任选地收集通风口物流以回收蒸汽和甲酸产物;所述通风口物流全部可作为回流物返回反应器。如果两个反应器串联,则第一个反应器任选地控制在不同的温度和高酸浓度下以便实现所需转化率和选择性。第一个反应器一般将控制在比第二个低的温度下。任选地,两个反应器之间的方法步骤可以用来分离“焦油”状固体和/或优先将反应产物(远离水性进料)萃取至第二个反应器的进料中。

[0666] 反应器可以用分批方式（其中反应物进料至反应器且反应持续直到所需转化度，且随后从反应器排空产物）或以连续方式（其中反应物连续地进料且连续地去除产物）来操作。在一个实施方案中，反应器以连续方式运行，其中以稳定方式去除产物或以脉冲方式去除反应物。在另一个实施方案中，反应器以分批模式运行，其中生物质优选地在时间段 t 内加入反应器。

[0667] 反应器中的搅动应足以防止可能在反应期间形成的固体副产物结块。具体来说，反应器应设计有充分的轴向流动（从反应器的中心到外径和背部）。

[0668] 闪蒸

[0669] 可以任选地用“闪蒸”方法冷却反应产物。闪蒸步骤通过维持足以使显著分数的产物蒸发的低压力来快速冷却反应产物。这个压力可处于或低于大气压力。所蒸发的产物流可以经由蒸馏塔的多个级回流，以便将所需反应产物（具体来说是乙酰丙酸）的损失减至最小并确保甲酸反应产物和溶剂的回收。回收的溶剂可以再循环回到反应器 1 或 2。

[0670] 来自闪蒸步骤的“底部物质”或较低挥发性物流前往固体分离阶段。

[0671] 固体分离

[0672] 在所述方法的固体分离阶段中，将溶剂和所需反应产物（具体来说是乙酰丙酸和甲酸）与可能在反应阶段期间形成的任何固体分离。可以通过离心、过滤和沉降步骤的组合来分离固体（参考 Perry's Chemical Engineering Handbook, Solids Separation）。可以任选地用水和溶剂洗涤所分离的固体，以便回收可能夹带或吸附于所述固体的所需反应产物或溶剂。已经发现，在一些实施方案中，诸如使用在较低温度下（诸如在 60°C 至 110°C 之间）反应的高水平无机酸（大于 20%）的那些实施方案，固体可能具有类似于液体水解产物的密度性质，从而有效地允许固体悬浮于溶液中。在这些实施方案中，某些分离技术，诸如离心，不那么有效。在这些实施方案中，已经发现利用具有小于约 20 微米的孔隙大小的过滤介质的过滤能有效地从混合物中去除固体。当从系统中去除固体时，形成固体“滤饼”。希望滤饼达到 50% 固体。因此，优选能获得具有较高固体量的滤饼的任何分离技术。滤饼中将存在一定量的 LA 和无机酸，且可能需要用萃取溶剂或水洗涤滤饼以回收 LA。

[0673] 令人惊讶地，还发现在高无机酸和较低温度实施方案中，固体颗粒容易被过滤且不会在形成滤饼时抑制流动。据信，在这些方法条件下形成的炭的性质使得任何滤饼保留足够的多孔性，从而可以利用较小过滤器尺寸（小于 20 微米），同时维持高流速通过介质。

[0674] 现参考图 2a 至图 2e，通过过滤来分离固体黑色炭与果糖水解产物反应混合物。用水将炭冲洗 2 次，以回收额外的乙酰丙酸和甲酸，且随后在 50°C 至 60°C 和 30 托下将炭干燥至少 12h。根据图 2b，使经过干燥的炭经受溶剂萃取。从炭中萃取出大量材料。使用质子 NMR 来分析可溶性萃取馏分，且发现其主要含有乙酰丙酸和甲酸。因此，这种溶剂萃取方法令人惊讶地有利于从反应混合物中进一步回收乙酰丙酸。

[0675] 所分离的固体可以经过焚化以产生电力，或丢弃。

[0676] 包含（但不限于）水、酸、溶剂、乙酰丙酸、甲酸和一些“可溶性焦油”的液体物流前往所述方法的萃取阶段。

[0677] 萃取

[0678] 在所述方法的萃取阶段，将液体物流与萃取溶剂物流混合。优选的萃取溶剂比所述液体物流中的其它产物更有效地溶解乙酰丙酸。优选的溶剂不显著溶解于水相中。如

Perry's Chemical Engineering Handbook 中所描述,萃取配置优选地为多级和连续的。

[0679] 在任选的蒸馏或纯化步骤以调节萃余液中的溶剂、水和酸的相对浓度之后,使水性萃余液再循环至反应器相。

[0680] 萃取溶剂相含有乙酰丙酸和甲酸,且前进至所述方法的溶剂去除阶段。

[0681] 适合于萃取 LA 的溶剂包括例如极性水不溶性溶剂,诸如 MIBK、MIAK、环己酮、邻甲酚、间甲酚和对甲酚、经过取代的苯酚(例如 2-仲丁基苯酚)、C4-C18 醇(诸如正戊醇、异戊醇、正庚醇、2-乙基己醇、正辛醇、1-壬醇、环己醇)、二氯甲烷、1,2-二丁氧基-乙二醇、苯乙酮、异佛尔酮、邻甲氧基苯酚、甲基四氢呋喃、三烷基膦氧化物(C4-C18)和邻二氯苯以及其混合物。此类溶剂一般在室温下使用以不充当潜在反应组分。

[0682] 溶剂去除

[0683] 可通过蒸发或蒸馏溶剂从溶剂相中分离乙酰丙酸。替代地,可以在结晶方法中使乙酰丙酸从溶剂相中结晶。溶剂去除方法可以是蒸馏与结晶的组合。所回收的溶剂可以再循环至萃取步骤或反应器步骤。

[0684] 所得高度浓缩的乙酰丙酸物流可以前往以进一步化学衍生化,或可以在另一个蒸馏步骤(诸如高真空刮膜蒸发或降膜蒸发)中进一步纯化。优选地,在整个溶剂去除步骤期间将乙酰丙酸物流保持在低温下以抑制当归内酯的形成。

[0685] 无机酸

[0686] 用于转化本文中所描述的生物质材料(包括糖)的合适的酸包括无机酸,诸如但不限于硫酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、磷酸、硼酸、氢氟酸、高氯酸和其混合物。

[0687] 实施例 80

[0688] 向 250mL 三颈圆底烧瓶中装入 130.01g 去离子水和 23.51g (0.13mol, 0.72M) D-果糖。所述圆底烧瓶配备有磁性搅拌棒、热电偶、冷凝器和玻璃塞。将搅拌板设定为以 550RPM 的速率搅拌且果糖快速溶解。一旦果糖溶解后,就向烧瓶中加入 63.78g (0.65mol, 3.60M) 硫酸。启动加热并设定至 80°C 的温度。在加热反应混合物时取出样品且通过 HPLC 进行分析。将反应在 80°C 下保持四小时,且随后停止反应。过滤反应期间所形成的固体,且随后在真空烘箱中干燥过夜。

[0689] 一旦固体被干燥后,就从真空烘箱将其取出并且称重。

[0690]

固体 g	3.44
以果糖计的%固体	14.63
以总反应物重量计的%固体	1.58

[0691]

LA g	8.28
以果糖计的 LA%	35.20
以总反应物重量计的 LA%	3.81

[0692] 据观察,与在较高温度和较低酸含量下的反应相比,过滤时存在的炭减少且反应器组件上存在很少甚至没有炭聚集。

[0693] 实施例 81

[0694] 向 250mL 三颈圆底烧瓶中装入 133.12g 去离子水和 23.49g (0.13mol, 0.71M) D-果糖。所述圆底烧瓶配备有磁性搅拌棒、热电偶、冷凝器和玻璃塞。将搅拌板设定为以 550RPM 的速率搅拌且果糖快速溶解。一旦果糖溶解后,就向烧瓶中加入 63.75g (0.65mol, 3.54M) 硫酸。启动加热并设定至 90℃ 的温度。在加热反应混合物时取出样品且通过 HPLC 进行分析。将反应物保持在 90℃ 下四小时,且随后停止反应。在整个反应的全程取出样品且通过 HPLC 进行分析。过滤反应期间所形成的固体,且随后在真空烘箱中干燥过夜。

[0695] 一旦固体被干燥后,就从真空烘箱将其取出并且称重。

[0696]

固体 g	3.77
以果糖计的%固体	16.05
以总反应物重量计的%固体	1.71

[0697]

LA g	10.55
以果糖计的 LA%	44.90
以总反应物重量计的 LA%	4.79

[0698] 据观察,与在较高温度和较低酸含量下的反应相比,过滤时存在的炭减少且反应器组件上存在很少甚至没有炭聚集。

[0699] 实施例 82

[0700] 向 250mL 三颈圆底烧瓶中装入 130.02g 去离子水和 23.42g (0.13mol, 0.72M) D-果糖。所述圆底烧瓶配备有磁性搅拌棒、热电偶、冷凝器和玻璃塞。将搅拌板设定为以 550RPM 的速率搅拌且果糖快速溶解。一旦果糖溶解后,就向烧瓶中加入 63.78g (0.65mol, 3.60M) 硫酸。启动加热并设定至 90℃ 的温度。将反应保持在 90℃ 下两小时二十分钟,且随后停止反应。

[0701] 一旦固体被干燥后,就从真空烘箱将其取出并且称重。

[0702]

固体 g	5.19
以果糖计的%固体	22.16
以总反应物重量计的%固体	2.39

[0703]

LA g	8.25
------	------

以果糖计的 LA%	35.22
以总反应物重量计的 LA%	3.80

[0704] 据观察,与在较高温度和较低酸含量下的反应相比,过滤时存在的炭减少且反应器组件上存在很少甚至没有炭聚集。

[0705] 实施例 83

[0706] 向 250mL 三颈圆底烧瓶中装入 65.04g 去离子水和 11.71g (0.065mol, 0.60M) D-果糖。所述圆底烧瓶配备有磁性搅拌棒、热电偶、冷凝器和玻璃塞。将搅拌板设定为以 550RPM 的速率搅拌且果糖快速溶解。一旦果糖溶解后,就向烧瓶中缓慢加入 63.80g (0.65mol, 6.04M) 硫酸。一旦所有硫酸都加入反应混合物中后,就启动加热并设定至 80℃ 的温度。将反应物保持在 80℃ 下两小时,且随后停止反应。过滤反应期间所形成的固体,且随后在真空烘箱中干燥过夜。

[0707] 一旦固体被干燥后,就从真空烘箱将其取出并且称重。

[0708]

固体 g	2.90
以果糖计的%固体	24.77
以总反应物重量计的%固体	2.06

[0709]

LA g	5.84
以果糖计的 LA%	49.84
以总反应物重量计的 LA%	4.15

[0710] 据观察,与在较高温度和较低酸含量下的反应相比,过滤时存在的炭减少且反应器组件上存在很少甚至没有炭聚集。

[0711] 实施例 84

[0712] 向 250mL 三颈圆底烧瓶中装入 60.06g 去离子水和 10.88g (0.06mol, 0.61M) D-果糖。所述圆底烧瓶配备有磁性搅拌棒、热电偶、冷凝器和玻璃塞。将搅拌板设定为以 550RPM 的速率搅拌且果糖快速溶解。一旦果糖溶解后,就将冰水浴放在圆底烧瓶下方以便冷却反应混合物。使用冰水浴以防止反应混合物在加入硫酸时变得过热。一旦反应混合物冷却后,就将 58.96g (0.60mol, 6.04M) 硫酸加入烧瓶中,确保将反应混合物保持在 45℃ 以下。一旦所有硫酸都被加入反应混合物中后,就移开冰水浴且使加热套坐落于烧瓶下。启动加热并设定至 90℃ 的温度。将反应物保持在 90℃ 下三十分钟,且随后停止反应,移开加热套且使用冰水浴来冷却混合物。过滤反应期间所形成的固体,且随后在真空烘箱中干燥过夜。

[0713] 一旦固体被干燥后,就从真空烘箱将其取出并且称重。

[0714]

固体 g	5.49
以果糖计的%固体	50.46
以总反应物重量计的%固体	4.23

[0715]

LA g	4.08
以果糖计的 LA%	37.51
以总反应物重量计的 LA%	3.14

[0716] 据观察,与在较高温度和较低酸含量下的反应相比,过滤时存在的炭减少且反应器组件上存在很少甚至没有炭聚集。

[0717] 实施例 85

[0718] 向 250mL 三颈圆底烧瓶中装入 60.04g 去离子水和 10.91g (0.06mol, 0.46M) D- 果糖。所述圆底烧瓶配备有磁性搅拌棒、热电偶、冷凝器和玻璃塞。将搅拌板设定为以 550RPM 的速率搅拌且果糖快速溶解。一旦果糖溶解后,就将冰水浴放在圆底烧瓶下方以便冷却反应混合物。使用冰水浴以防止反应混合物在加入硫酸时变得过热。一旦反应混合物变冷后,就将 117.73g (1.2mol, 9.13M) 硫酸加入烧瓶中,确保将反应混合物保持在 30℃ 以下。一旦所有硫酸都被加入反应混合物中后,就移开冰水浴且使加热套坐落于烧瓶下。启动加热并设定至 50℃ 的温度。将反应物保持在 50℃ 下三十分钟,且随后停止反应,移开加热套且用冰水浴来冷却。一旦反应混合物冷却后,就对其进行过滤以获得所形成的任何固体,令人惊讶的是,没有观察到固体。将反应混合物放回圆底烧瓶中且再次设置以便继续反应。启动加热并设定回到 50℃。使反应再运行 433 分钟且随后停止。再次过滤反应混合物,且这次观察到了固体。将固体放入真空烘箱中以干燥过夜。

[0719] 一旦固体被干燥后,就从真空烘箱将其取出并且称重。

[0720]

固体 g	8.68
以果糖计的%固体	79.56
以总反应物重量计的%固体	4.60

[0721]

LA g	3.85
以果糖计的 LA%	35.31
以总反应物重量计的 LA%	2.04

[0722] 据观察,与在较高温度和较低酸含量下的反应相比,过滤时存在的炭减少且反应

器组件上存在很少甚至没有炭聚集。

[0723] 实施例 86

[0724] 向 250mL 三颈圆底烧瓶中装入 40.04g 去离子水和 7.21g (0.04mol, 0.37M) D- 果糖。所述圆底烧瓶配备有磁性搅拌棒、热电偶、冷凝器和玻璃塞。将搅拌板设定为以 550RPM 的速率搅拌且果糖快速溶解。一旦果糖溶解后, 就将冰水浴放在圆底烧瓶下方以便冷却反应混合物。使用冰水浴以防止反应混合物在加入硫酸时变得过热。一旦反应混合物变冷后, 就将 117.78g (1.2mol, 11.02M) 硫酸加入烧瓶中, 确保将反应混合物保持在 30℃ 以下。一旦所有硫酸都被加入反应混合物中后, 就移开冰水浴且使加热套坐落于烧瓶下。启动加热并设定至 50℃ 的温度。将反应物保持在 50℃ 下四十五分钟, 且随后停止反应, 移开加热套且用冰水浴来冷却。为了形成更多产物, 即乙酰丙酸和甲酸, 将反应混合物加热回到 50℃, 且再反应三十分钟。三十分钟之后, 停止反应且用冰水浴冷却。过滤反应混合物, 但没有观察到固体。

[0725]

LA g	2.43
以果糖计的 LA %	33.65
以总反应物重量计的 LA %	1.47

[0726] 据观察, 与在较高温度和较低酸含量下的反应相比, 过滤时存在的炭减少且反应器组件上存在很少甚至没有炭聚集。

[0727] 实施例 87

[0728] 向 250mL 三颈圆底烧瓶中装入 40.07g 去离子水和 7.35g (0.04mol, 0.37M) D- 果糖。所述圆底烧瓶配备有磁性搅拌棒、热电偶、冷凝器和玻璃塞。将搅拌板设定为以 550RPM 的速率搅拌且果糖快速溶解。一旦果糖溶解后, 就将冰水浴放在圆底烧瓶下方以便冷却反应混合物。使用冰水浴以防止反应混合物在加入硫酸时变得过热。一旦反应混合物变冷后, 就将 117.76g (1.2mol, 11.00M) 硫酸加入烧瓶中, 确保将反应混合物保持在 30℃ 以下。一旦所有硫酸都被加入反应混合物中后, 就移开冰水浴且使加热套坐落于烧瓶下。启动加热并设定至 50℃ 的温度。将反应物保持在 50℃ 下两小时, 且随后停止反应, 移开加热套且用冰水浴来冷却。过滤反应混合物且将固体放入真空烘箱中以便干燥。

[0729] 一旦固体被干燥后, 就从真空烘箱将其取出并且称重。

[0730]

固体 g	3.00
以果糖计的 % 固体	40.82
以总反应物重量计的 % 固体	1.82

[0731]

LA g	2.55
------	------

以果糖计的 LA%	34.64
以总反应物重量计的 LA%	1.54

[0732] 据观察,与在较高温度和较低酸含量下的反应相比,过滤时存在的炭减少且反应器组件上存在很少甚至没有炭聚集。

[0733] 实施例 80 至 87 显示,在降低的温度(低于 100℃)下运行反应改善了对乙酰丙酸的选择性,而增加的无机酸含量(诸如 40%至 72%硫酸)得到较快的反应时间。将这 2 个特征组合得到了对乙酰丙酸的高度选择性的具有显著较少的炭的较快反应。

[0734] 反应器建模

[0735] 已经进行了经验性研究与建模研究的组合,以便分析和推荐用于由果糖生产乙酰丙酸的连续反应器设计。这种实施例的主要焦点是描述动力学和反应器建模方法、模型验证和使所需产物的产率最大化同时使诸如 HMF 和炭之类的不合需要的副产物最少化的推荐反应器配置。

[0736] 已经通过修改来自于 Girsuta 描述用于将果糖转化成乙酰丙酸的分批反应器数据的论文中的酸催化葡萄糖分解机制而开发了经过验证的动力学模型。使用回归分析来调节所述模型的动力学参数以便拟合所述模型与数据。已经实施了用于以下两种类型理想连续反应器的模型:连续搅拌槽式反应器(CSTR)和推流式反应器(PFR)。宜比较 CSTR 模型预测值与得自连续流反应器实验的单个数据集。经验结果和建模结果说明,与所述论文中所使用的相比,使用较高的催化剂(H_2SO_4)浓度(例如 5 摩尔/升)和较低的温度(50℃至 100℃)可使副产物形成最小化。

[0737] 在 Aspen Plus 流程图中实施经过验证的模型,以便研究多种反应器配置、停留时间和反应器温度对所需产物(乙酰丙酸)和不需要的副产物(腐黑物或炭)的产率的影响。运行了超过五十种配置,且分析所得产率和转化率预测值以便推荐用于实验性研究的反应器配置。所研究的情况全部使用具有 5 摩尔/升催化剂(H_2SO_4)浓度和 1 摩尔/升果糖浓度的进料。

[0738] 实施例 88 至 102

[0739] 用于多种反应器配置的模型预测值

[0740] 使用 Aspen 中针对果糖分解所实施和检验的反应速率机制来研究 CSTR 和 PFR 反应器的网络的性能。同时研究若干个网络来简化性能的比较。Aspen 流程图示于图 3 中。如图中所描述,研究了五种配置。

[0741] 情况 A:两个 CSTR 反应器串联:大反应器接小反应器

[0742] 情况 B:小 PFR 接大 CSTR

[0743] 情况 C:单一 CSTR

[0744] 情况 D:大 CSTR 接小 PFR

[0745] 情况 E:三个 CSTR 反应器串联

[0746] 使用 5 摩尔/升的酸浓度和 1 摩尔/升的糖浓度多次运行流程图模拟。所有情况的总停留时间都限制在 180 分钟,以便提供一致的比较基础。本报告中所描述的温度范围在 100℃至 120℃范围内。在 90℃至 100℃范围内的温度下进行其它模拟,但是这些模拟具有较低转化率且未描述于本报告中。改变反应器的个别停留时间和反应器温度以供研究。

[0747] 表 7 中示出了得自三组感兴趣的情况的结果。实施例 88 至 102 描述于表 7 中。在第 1 组中,将所有温度设定至 100℃,且使反应器停留时间处于其基准值。在第 2 组中,温度也是 100℃,但各序列中的第一反应器的停留时间有所增加。这种修改降低了不合需要的腐黑物产物的产率。在第 3 组中,增加第二(或第三)反应器的温度。在情况 3D 中,CSTR 停留时间也有所增加。这种修改增加了所需乙酰丙酸的产率但不显著改变不合需要的腐黑物产物的产率。情况 3D 和 3E 具有非常类似的性能预测值。

[0748] 配置 3D 和 3E 都具有一个大 CSTR 反应器接一个或两个在较高温度下的小反应器。在情况 3D 中,第二反应器是 PFR,而在情况 3E 中,第二反应器和第三反应器是小 CSTR。这两种配置都具有大于 99%的果糖转化率、63%以上的可溶性乙酰丙酸产率、1.23%的腐黑物产率和 0.1%以下的 HMF 产率。预测这些配置中乙酰丙酸(可溶性和不溶性)的总产率大于 94%。

[0749] 表 7 :第 1 组至第 3 组的结果汇总(实施例 88 至 102)

[0750]

描述	实施例 88 情况 1A	实施例 89 情况 1B	实施例 90 情况 1C	实施例 91 情况 1D	实施例 92 情况 1E	实施例 93 情况 2A	实施例 94 情况 2B	实施例 95 情况 2C	实施例 96 情况 2D	实施例 97 情况 2E	实施例 98 情况 3A	实施例 99 情况 3B	实施例 100 情况 3C	实施例 101 情况 3D	实施例 102 情况 3E
可溶性 L A 产率	60.07	61.47	55.08	62.70	61.56	59.19	60.33	55.08	61.03	61.21	62.96	62.26	55.08	63.57	63.49
果糖转化率	95.88	99.30	89.49	98.95	98.07	94.75	97.81	89.49	96.94	97.20	99.04	99.74	89.49	99.82	99.74
腐黑物产率	1.23	1.84	1.05	1.31	1.40	1.14	1.75	1.05	1.23	1.23	1.14	1.66	1.05	1.23	1.23
L A / 腐黑物比率	49.00	33.43	52.42	47.73	43.94	52.00	34.45	52.42	49.79	49.93	55.31	37.42	52.42	51.86	51.79
乙酰丙酸总产率	89.67	91.77	82.22	93.52	91.86	88.35	90.02	82.22	91.07	91.33	93.96	92.91	82.22	94.83	94.75
H M F 产率	1.40	0.18	3.15	0.26	0.61	1.84	0.88	3.15	1.05	0.96	0.44	0.09	3.15	0.09	0.09
C S T R 1 停留时间	120		180	120	60	150		180	150	120	150		180	170	120
C S T R	60	120			60	30	150			30	30	150			30

[0751]

2 停留时间															
C S T R 3 停留时间					60					30					30
P F R 停留时间		61.84		61.89			31		31			30		10	
总 停留时间 (min)	180	182	180	182	180	180	181	180	181	180	180	180	180	180	180
C S T R 1 温度	100		100	100	100	100		100	100	100	100		100	100	100
C S T R 2 温度	100	100			100	100	100			100	120	120			110
C S T R 3 温度					100					100					120
P F R 温度		100		100			100		100			100		120	

[0752] 利用连续进料方面或简单分批方法的实施例。

[0753] HPLC 方法

[0754] 所使用的仪器是具有 WATERS 2998PDA 检测器的 WATERS2695LC 系统。使用 Hamilton PRP-X300 柱 (7 μ m, 250 $\times$ 4.1mm), 利用 5 μ L 注入量。柱温维持在 50℃。使用两

个流动相。“溶剂 A”是含 20mM 磷酸的 DI H₂O。“溶剂 B”是甲醇 (HPLC 等级)。(80%溶剂 A/20%溶剂 B) 流动相混合物使用 2mL/min 等度流速。通过提取在 210nm 波长下的色谱图来分析样品数据。

[0755] LC-RI 方法所使用的仪器是具有 WATERS 717 自动取样器和 WATERS 2410RI 检测器的 WATERS 1515LC 泵。使用 Supelcosil-LC-NH₂ (250mm×4.6mm×5 μm), 利用 10 μL 注入量。柱温维持在 50℃。流动相是 75%乙腈 /25% 纳米纯 H₂O。使用 1mL/min 的等度流速。过滤样品且在分析之前用纳米纯 H₂O 稀释 5 至 10 倍。

[0756] 实施例 103

[0757] 将 122.01g 去离子水和 108.03g (96%至 98%) 硫酸装入 500mL 4 颈圆底烧瓶中。将 40.08g HFCS 55 (高果糖玉米糖浆;ADM, Inc., 55%果糖) 装入 60mL 注射器中。使圆底烧瓶坐落于加热套中且配备磁性搅拌棒、热电偶、冷凝器、玻璃塞和注射泵入口管。在 650RPM 下搅拌水和硫酸溶液,且加热至 90℃的温度。使用注射泵在两小时的时程内以 15mL/h 的速率加入 HFCS 55。在所有 HFCS 55 都已经加入圆底烧瓶之后,将反应保温一小时。在三小时的总反应时间之后,取出样品以通过 LC-UV 和 LC-RI 进行分析,且随后停止反应并允许其冷却至环境温度。一旦反应混合物冷却后,就滤出固体且随后用水和丙酮洗涤。随后使用湿度分析器来测量固体。

[0758]

FA%	LA%	HMF%	果糖%	葡萄糖%	FA g	LA g	HMF g	果糖 g	葡萄糖 g	炭 g
1.45	3.19	0.01	0.00	2.79	3.58	7.88	0.02	0.00	6.89	2.49

[0759] 实施例 104

[0760] 将 30g 果糖、37.02g 葡萄糖溶解于 33.09g 去离子水中。随后将 40.02g 糖溶液放入 60mL 注射器中。将 122.02g 去离子水和 108.11g 硫酸 (96%至 98%) 装入 500mL 4 颈圆底烧瓶中。使圆底烧瓶坐落于加热套中且配备磁性搅拌棒、热电偶、冷凝器、玻璃塞和注射泵管入口。在 650RPM 下搅拌水和硫酸溶液,且加热至 90℃的温度。使用注射泵在两小时的时程内以 15mL/h 的速率加入糖溶液。在所有糖溶液都已经加入圆底烧瓶之后,将反应保温一小时。在三小时的总反应时间之后,取出样品且通过 LC-UV 和 LC-RI 进行分析,且随后停止反应并允许其冷却至环境温度。一旦反应混合物冷却后,就滤出固体且随后用水和丙酮洗涤。随后使用湿度分析器来测量固体。

[0761]

FA%	LA%	HMF%	果糖%	葡萄糖%	FA g	LA g	HMF g	果糖 g	葡萄糖 g	炭 g
1.17	2.82	0.00	0.00	4.77	2.89	6.97	0.00	0.00	11.78	1.211

[0762] 实施例 105、106 和 107

[0763] 将得自实施例 1 的 15mL 所得溶液加入配备有热电偶和压力计以便监测内部温度和压力的 3 盎司高压高温反应容器中 (实施例 4a)。第二反应容器也装入得自实施例 2 的 15mL 所得溶液 (实施例 4b)。在适当组装之后,随后将反应容器放入 140℃热油浴中以达到 130℃左右的内部温度。2 小时之后,从热油中取出反应容器且放入室温水浴中 1 分钟以开始冷却。在室温水浴之后,将反应器放在冰水浴中以淬灭反应物。一旦反应物已经完全冷却后,就打开反应器容器且通过 HPLC 个别地分析混合物。还用 DI 水洗涤反应期间所

形成的任何固体并且称重。还通过 HPLC 分析固体水洗物且纳入最终产物计算中。

[0764] 实施例 105 的 HPLC 结果显示,葡萄糖完全转化成产物。乙酰丙酸与固体质量比是 1.8。(LA 的重量相对于固体的重量。)对实施例 106 来说,HPLC 结果显示葡萄糖反应至约 88%转化率。乙酰丙酸与固体质量比是 1.74。

[0765] 将配备有热电偶和压力表以便监测内部温度和压力的第三个 3 盎司高压高温反应容器中装入得自实施例 104 的 15mL 所得溶液(实施例 107)。在适当组装之后,随后将反应容器放入 120℃热油浴中以达到 110℃左右的内部温度。3 小时之后,从热油中取出反应容器且放入室温水浴中 1 分钟以开始冷却。在室温水浴之后,将反应器放在冰水浴中以淬灭反应物。一旦反应物已经完全冷却后,就打开反应器容器且通过 HPLC 分析混合物。还用 DI 水洗涤反应期间所形成的任何固体并且称重。还通过 HPLC 分析固体水洗物且纳入最终产物计算中。

[0766] 实施例 107 的 HPLC 结果显示葡萄糖转化率是 87%。乙酰丙酸与固体质量比是 2.32。

[0767] 实施例 108

[0768] 将 47.95g 去离子水和 99.68g 硫酸(96%至 98%)装入 250mL 3 颈圆底烧瓶中。将 2.40g 果糖和 10.02g 去离子水装入小烧杯中且放在搅拌板上以便溶解果糖。使圆底烧瓶坐落于加热套中且配备磁性搅拌棒、热电偶、冷凝器和玻璃塞。在 650RPM 的速率下搅拌水和硫酸,且加热至 90℃的温度。将果糖溶液全部一次性注入反应混合物中且使其反应一小时。在一小时的反应时间之后,取出样品以通过 LC-UV 和 LC-RI 进行分析,随后停止反应。一旦反应混合物处于环境温度后,就对其进行过滤且没有观察到固体。

[0769]

FA%	LA%	HMF%	果糖%	FA g	LA g	HMF g	果糖 g	炭 g
0.29	0.64	0.00	0.00	0.46	1.02	0.00	0.00	0.00

[0770] 实施例 109

[0771] 将 84.04g 去离子水和 63.79g 硫酸(96%至 98%)装入 250mL 3 颈圆底烧瓶中。将 1.7108g HMF 和 10.02g 去离子水装入闪烁管中且放在搅拌板上以溶解 HMF。使圆底烧瓶坐落于加热套中且配备磁性搅拌棒、热电偶、冷凝器和玻璃塞。在 650RPM 下搅拌水和硫酸混合物,且加热至 90℃的温度。随后将 HMF 溶液全部一次性注入圆底烧瓶中且使其反应一小时。在一小时的反应时间之后停止反应,且在结束时取出样品并通过 LC-UV 进行分析。一旦反应混合物处于环境温度后,就对其进行过滤且没有观察到固体。

[0772]

FA%	LA%	HMF%	FA g	LA g	HMF g	炭 g
0.44	0.97	0.00	0.70	1.55	0.00	0.00

[0773] 实施例 110

[0774] 将 1.6658g HMF 和 10.0437g 去离子水装入闪烁管中且安置在搅拌板上以溶解 HMF。将 77.06g 去离子水和 76.55g 硫酸(96%至 98%)装入 250mL 3 颈圆底烧瓶中。使圆底烧瓶坐落于加热套中且配备磁性搅拌棒、热电偶、冷凝器和玻璃塞。将水和硫酸加热至

90℃, 同时在 650RPM 下搅拌。一旦 HMF 全部溶解后, 就将其全部一次性注入水和硫酸混合物中。在 30 分钟的反应时间之后停止反应, 且在结束时取出样品并通过 LC-UV 进行分析。一旦反应混合物处于环境温度后, 就对其进行过滤且没有观察到固体。

[0775]

FA%	LA%	HMF%	FA g	LA g	HMF g	炭 g
0.40	0.99	0.00	0.65	1.62	0.00	0.00

[0776] 实施例 111

[0777] 将 3.785g 果糖、2.657g HMF 和 10.014g 去离子水装入烧杯中, 随后放在搅拌板上以溶解果糖和 HMF。将 139.35g 去离子水和 103.03g 硫酸 (96% 至 98%) 装入 500mL 4 颈圆底烧瓶中。使圆底烧瓶坐落于加热套中且配备磁性搅拌棒、热电偶、冷凝器和两个玻璃塞。在 650RPM 下搅拌水和硫酸且加热至 90℃。随后将果糖和 HMF 溶液全部一次性注入圆底烧瓶中且允许其反应一小时。在一小时的反应时间之后, 取出样品以通过 LC-UV 和 LC-RI 进行分析, 且随后停止反应。一旦反应混合物处于环境温度后, 就对其进行过滤且没有观察到固体。

[0778]

FA%	LA%	HMF%	果糖%	FA g	LA g	HMF g	果糖 g	炭 g
0.45	1.11	0.23	0.279	1.05	2.59	0.54	0.65	0.00

[0779] 实施例 112

[0780] 将 13.24g HMF 和 30.05g 去离子水装入烧杯中, 随后放在搅拌板上以溶解 HMF。将 113.35g 去离子水和 103.05g (96% 至 98%) 装入 500mL 4 颈圆底烧瓶中。使圆底烧瓶坐落于加热套中且配备磁性搅拌棒、热电偶、冷凝器、玻璃塞和注射泵入口。在 650RPM 下搅拌水和硫酸, 且加热至 90℃ 的温度。使用注射泵在五小时的时程内以 7.4mL/h 的速率加入 HMF 溶液。在所有 HMF 都已经加入圆底烧瓶中之后, 将反应保温一小时。在六小时的总反应时间之后, 取出样品且通过 LC-UV 进行分析, 且随后停止反应并允许其冷却至环境温度。一旦反应混合物冷却后, 就滤出固体且随后用水和二氯甲烷洗涤, 且随后使炭干燥过夜。随后将炭放入闪烁瓶中, 随后放在真空烘箱中以干燥直至获得恒重。

[0781]

FA%	LA%	HMF%	FA g	LA g	HMF g	炭 g
2.21	4.71	0.00	5.37	11.44	0.00	0.745

[0782] 实施例 113

[0783] 将 250mL 依氏烧瓶装入 114.95g 64% 硫酸和 64.27g 去离子水。将酸性水混合物放在冰浴中且允许其冷却。在溶液冷却之后, 还向依氏烧瓶中加入 3.78g 果糖和 2.65g 羟甲基糠醛 (HMF)。将混合物充分混合直至完全溶解。所得摩尔浓度计算为 0.14M 果糖、0.14M HMF 和 5M 硫酸。

[0784] 将 15mL 所制备的溶液加入配备有热电偶和压力计以便监测内部温度和压力的 3

盎司高压高温反应容器中。在适当组装之后,随后将反应容器放入 100℃热油浴中以达到 90℃左右的内部温度。60min 之后,从热油中取出反应容器且放入室温水浴中 1 分钟以开始冷却。在室温水浴之后,将反应器放在冰水浴中以淬灭反应物。一旦反应物已经完全冷却后,就打开反应器容器且通过 HPLC 分析混合物。用 DI 水洗涤反应期间所形成的任何固体并且称重。还通过 HPLC 分析固体水洗物且纳入最终产物计算中。

[0785] 实施例 113 的 HPLC 结果显示,HMF 转化率等于 99%转化率且果糖在 60min 之后完全反应。乙酰丙酸 (LA) 的摩尔百分比产率是 96%。此外,LA 与固体质量比是 2.95。

[0786] 实施例 114

[0787] 将 250mL 依氏烧瓶装入 114.94g 64%硫酸和 63.14g 去离子水。将酸性水混合物放在冰浴中且允许其冷却。在溶液冷却之后,还向依氏烧瓶中加入 3.79g 果糖和 3.98g 羟甲基糠醛 (HMF)。将混合物充分混合直至完全溶解。所得摩尔浓度计算为 0.14M 果糖、0.21M HMF 和 5M 硫酸。

[0788] 将 15mL 所制备的溶液加入配备有热电偶和压力计以便监测内部温度和压力的 3 盎司高压高温反应容器中。在适当组装之后,随后将反应容器放入 100℃热油浴中以达到 90℃左右的内部温度。60min 之后,从热油中取出反应容器且放入室温水浴中 1 分钟以开始冷却。在室温水浴之后,将反应器放在冰水浴中以淬灭反应物。一旦反应物已经完全冷却后,就打开反应器容器且通过 HPLC 个别地分析混合物。还用 DI 水洗涤反应期间所形成的任何固体并且称重。还通过 HPLC 分析固体水洗物且纳入最终产物计算中。

[0789] 实施例 114 的 HPLC 结果显示,HMF 反应至 99%转化率且果糖在 60min 之后完全反应。乙酰丙酸 (LA) 的摩尔百分比产率是 96.71%。此外,LA 与固体质量比是 3.95。

[0790] 利用连续进料和 / 或再循环方面的实施例 :

[0791] 实施例 115 :通过连续进料用混合糖溶液合成 LA+FA

[0792] 向配备有冷凝器和热电偶磁性搅拌的 1L 3 颈圆底烧瓶中装入 126.45g H₂O 和 311.88g 64% (重量) H₂SO₄。将反应混合物加热至 90℃,此时使用注射泵在 5 小时的时间段内注入含有 69.3%果糖、23%水、6.16%葡萄糖和 1.54%其它物质的 40.5g 糖溶液。当已经加入了全部糖溶液时,使反应混合物冷却至室温且转移至 1L 哈氏合金 C 帕尔反应釜。密封反应器且加热至 120℃后维持 90 分钟,以便使任何剩余反应物或中间体完全转化成产物。在这最后一步期间,使反应器的压力保持在 25psi 以下。

[0793] 表 8 反应过程中在不同的时间取出的水解样品的 HPLC 分析结果

[0794]

反应时间 (min)	温度 (°C)	甲酸%	乙酰丙酸%	% HMF
305	89.4	1.539	3.222	0.072
90	120	1.526	3.391	不可检测

[0795] 使用冰浴将以上反应混合物冷却至室温。将 435gm 这种混合物倒入放在与特弗隆真空泵连接的 1000mL 过滤瓶顶部的带有玻璃砂芯 (4 至 5 微米过滤器尺寸) 的 150ml 布氏漏斗中。使用真空来辅助过滤 (<250mm), 允许滤液排出持续 5 至 10 分钟,随后关闭特弗隆真空泵。获得 413gm 滤液和 22.11g 湿固体 (表 9 是滤液的组成细节)。用 4×50mL DI 水

洗涤所述固体。再加入 10mL 且使用 pH 值探测器测试 10mL 洗涤滤液 ($\text{pH} = 2.04$)。用 48g 丙酮洗涤固体并风干过夜,得到 5.0gm 干炭 (1.04 重量%,以总初始装料计)。炭在性质上是粉末状的,且不具粘性。其在过滤之前容易流动,且其不会粘着到反应器组件。

[0796] 将 413gm 滤液倒入 1000mL 细胞培养旋转瓶中,随后添加 828g 甲基异丁基酮 (99.8%, Macron chemicals, Philipsburg, NJ)。在 150rpm 下将溶液搅拌 30 分钟且将两个层倒入 2000mL 圆柱形分液漏斗中。允许两个层相分离 30min。将底部层排入 1000mL 三颈圆底烧瓶中,且将顶部层 (OEX) 排到 2000mL 二颈圆底烧瓶 (关于各层的组成细节,参见表 9)。

[0797] 使用与可变变压器连接的磁性搅拌器和加热套将含有有机萃取物 (OEX) 的 2000mL 二颈圆底烧瓶设置用于短程蒸馏。将短程蒸馏头连接到特弗隆真空泵和冷却器 (设定在 10°C)。使用 J 型热电偶来测量有机萃取物和馏出物蒸汽的温度。使用数字真空控制器将真空度控制在 50mm。在启动加热套之前,使 2000mL 烧瓶经受 50mm 真空。一旦圆底烧瓶中的温度达到 37°C 后,甲基异丁基酮就开始馏出 (馏出物蒸汽温度约 37°C)。当蒸馏 80% 甲基异丁基酮时,停止蒸馏。反应器容器底部的乙酰丙酸被分离为在甲基异丁基酮中的粗溶液 (关于细节,参见表 9)。

[0798] 还将含有萃取 (萃余液) 混合物的底部层的 1000mL 三颈圆底烧瓶设置用于蒸馏。用于蒸馏的设置包括蒸馏适配器、与冷却器连接的冷凝器、用于圆底烧瓶和馏出物蒸汽的 J 型热电偶、特弗隆真空泵和利用热板 / 搅拌器进行加热的油浴。使用 J-Kem 科学真空控制器来控制压力。使含有萃余液的圆底烧瓶经受 50mm 真空,随后对其进行加热。一旦圆底烧瓶中的温度达到 40°C 后,水甲基异丁基酮共沸物就开始馏出。继续蒸馏直到所有甲基异丁基酮馏出 (蒸馏接收器显示只有水层增加,顶部层保持恒定)。在蒸馏之后,使用萃余液来制备下一批料。(关于组成细节,参见表 9。)

[0799] 表 9 过滤、萃取和蒸馏物流的组成

[0800]

样品物流	质量	乙酰丙酸%	甲酸%	硫酸%
滤液	413	3.39	1.53	未测
蒸馏之前的萃余液	401	1.31	0.38	39.65
蒸馏之后的萃余液	355.3	1.57	0.33	44.23
有机萃取物	827	0.84	0.43	0.12
最终粗产物	142.8	3.58	0.69	0.85

[0801] 实施例 116 :用得自实施例 1 的再循环萃余液合成 LA 和 FA

[0802] 向配备有磁性搅拌、冷却冷凝器和热电偶的 3 颈烧瓶中装入得自实施例 115 的 348g 再循环萃余液。该萃余液含有大约 157g H_2SO_4 、5.6g 乙酰丙酸和 1.2g 甲酸。向萃余液装料中加入 67g 新鲜水以使水相中的酸浓度达到大约 40%。将水相加热至 90°C ,随后在 5 小时内加入 40.35g 与实施例 115 中所使用的糖溶液具有相同组成的糖溶液。在糖加入完

成之后,使用与实施例 115 相同的 120℃后蒸煮来完全转化任何未反应的试剂。

[0803] 表 10 组成的 HPLC 分析结果

[0804]

时间 (min)	温度 (℃)	甲酸%	乙酰丙酸%	HMF%
305	90	1.876	4.362	0.073
90	120	1.958	4.386	不可检测

[0805] 使用冰浴将以上反应混合物冷却至室温。将 398.8gm 这种混合物倒入被放在与特弗隆真空泵连接的 1000mL 过滤瓶顶部的带有玻璃砂芯 (4 至 5 微米过滤器尺寸) 的 150ml 布氏漏斗中。固体容易流出反应器且本质上不是粘性的。使用真空来辅助过滤 (<250mm), 允许滤液排出持续 5 至 10 分钟, 随后关闭特弗隆真空泵。获得 379.2gm 滤液和 19.6gm 湿固体。用 10×100mL DI 水洗涤所述固体。再加入 80mL 且使用 pH 值探测器测试 80mL 洗涤滤液 (pH = 1.96)。用 68gm 丙酮洗涤固体并风干过夜, 得到 5.43gm 干炭 (1.21 重量%, 以总初始装料计)。

[0806] 如实施例 115 中所描述来重复萃取和纯化程序, 以便得到第二再循环萃余液物流, 即得自于实施例 116 的再循环萃余液物流。

[0807] 实施例 117 : 用得自于实施例 116 的再循环萃余液物流合成 LA 和 FA

[0808] 向配备有磁性搅拌、冷却冷凝器和热电偶的 3 颈烧瓶中装入得自实施例 116 的 250g 再循环萃余液。该萃余液含有大约 126g H₂SO₄、4.2g 乙酰丙酸和 1.9g 甲酸。向萃余液装料中加入 82g 64% 新鲜 H₂SO₄ 和 106g 新鲜水, 以使水相中的酸浓度达到大约 40%。将水相加热至 90℃, 随后在 5 小时内加入 40.85g 与实施例 115 中所使用的糖溶液具有相同组成的糖溶液。在糖加入完成之后, 使用与实施例 115 相同的 120℃后蒸煮来完全转化任何未反应的试剂。此外, 对不同时间的水解混合物的分析提供于表 11 中。

[0809] 表 11 组成的 HPLC 分析结果

[0810]

时间 (min)	温度 (℃)	甲酸%	乙酰丙酸%	HMF%
300	89.8	1.778	4.092	0.079

[0811]

90	120	1.716	4.080	不可检测
----	-----	-------	-------	------

[0812] 使用冰浴将以上反应混合物冷却至室温。将 447gm 这种混合物倒入被放在与特弗隆真空泵连接的 1000mL 过滤瓶顶部的带有玻璃砂芯 (4 至 5 微米过滤器尺寸) 的 150ml 布氏漏斗中。固体炭不是粘性的且不粘着于反应器组件。其容易在液体混合物中流动。使用真空来辅助过滤 (<250mm), 允许滤液排出持续 5 至 10 分钟, 随后关闭特弗隆真空泵。获得 426.1gm 滤液和 20.95gm 湿固体。用 9×100mL DI 水洗涤所述固体。再加入 80mL 且使用 pH 值探测器测试 80mL 洗涤滤液 (pH = 2.33)。用 68gm 丙酮洗涤固体并风干过夜, 得到 5.0gm 干炭 (1.04 重量%, 以总初始装料计)。

[0813] 如实施例 115 中所描述来重复萃取和纯化程序,以便得到第三再循环萃余液物流,即得自于实施例 117 的再循环萃余液物流。

[0814] 实施例 118 :用得自于实施例 117 的再循环萃余液物流合成 LA 和 FA

[0815] 向配备有磁性搅拌、冷却冷凝器和热电偶的 3 颈烧瓶中装入得自于实施例 117 的 371g 再循环萃余液。该萃余液含有大约 177.5g H_2SO_4 、7.1g 乙酰丙酸和 2.9g 甲酸。向萃余液装料中加入 27g 新鲜水和 40.42g 64% H_2SO_4 ,以使水相中的酸浓度达到大约 40%。将水相加热至 90℃,随后在 5 小时内加入 42.7g 与实施例 115 中所使用的糖溶液具有相同组成的糖溶液。在糖加入完成之后,使用与实施例 1 相同的 120℃ 后蒸煮来完全转化任何未反应的试剂。此外,对不同时间的水解混合物的分析提供于表 12 中。

[0816] 表 12 组成的 HPLC 分析结果

[0817]

时间 (min)	温度 (°C)	甲酸%	乙酰丙酸%	HMF%
305	90.1	2.174	4.626	0.085
90	120	2.124	4.380	不可检测

[0818] 使用冰浴将以上反应混合物冷却至室温。将 431gm 这种混合物倒入被放在与特弗隆真空泵连接的 1000mL 过滤瓶顶部的带有玻璃砂芯 (4 至 5 微米过滤器尺寸) 的 150ml 布氏漏斗中。固体炭不是粘性的且不粘着于反应器组件。其容易在液体混合物中流动。使用真空来辅助过滤 (<250mm),允许滤液排出持续 5 至 10 分钟,随后关闭特弗隆真空泵。获得 402.8gm 滤液和 28.3gm 湿固体。用 9×100mL DI 水洗涤所述固体。再加入 50mL 且使用 pH 值探测器测试 80mL 洗涤滤液 (pH = 3.3)。用 68gm 丙酮洗涤固体并风干过夜,得到 5.43gm 干炭 (1.13 重量%,以总初始装料计)。

[0819] 实施例 119 :由具有较高葡萄糖含量的糖溶液合成 LA 和 FA

[0820] 向配备有磁力搅拌、冷却冷凝器和热电偶的 3 颈烧瓶中装入 200.14g 64% H_2SO_4 和 122.53g 新鲜水。将水相加热至 90℃,随后在 5 小时内加入含有 64.6% 果糖、24.0% 水、9.9% 葡萄糖和 1.5% 其它物质的 41.60g 糖溶液。在糖加入完成之后,将反应物冷却至室温,且滤过精细玻璃砂芯玻璃过滤器,以去除本质上不具粘性的大约 2 重量%不溶性腐黑物。固体在反应器中相当容易流动,且不粘着于反应器组件。

[0821] 表 13 水解样品的 HPLC 分析结果

[0822]

时间 (min)	温度 (°C)	甲酸%	乙酰丙酸%	HMF%
300	90.2	2.431	4.290	0.187

[0823] 过滤之后,回收 341.57g 水解产物且用 677gMIBK 萃取。将 MIBK 加入水解产物顶部,允许混合 30 分钟且沉降 30 分钟,随后分离水层和有机层。通过真空蒸馏去除水层中的残余 MIBK,随后将再循环的萃余液用于实施例 120 中。

[0824] 实施例 120 :用得自于实施例 119 的再循环萃余液合成 LA+FA

[0825] 向配备有磁性搅拌、冷却冷凝器和热电偶的 3 颈烧瓶中装入得自于实施例 119 的

295g 再循环萃余液。此萃余液含有 124g H_2SO_4 、2.7g 乙酰丙酸和 1.3g 甲酸,以及少量未反应的葡萄糖。用 21g 新鲜水和 86g 64% H_2SO_4 溶液增补萃余液以使水性混合物的酸浓度是大约 40%。随后将水性装料加热至 90℃,随后加入 63.8g 与实施例 115 中的糖溶液具有相同组成的糖溶液。经由注射泵在 5 小时内加入糖溶液,此时将反应物冷却至室温,且滤过精细玻璃砂芯玻璃过滤器,以去除大约 2 重量%不溶性腐黑物。此外,对不同时间的水解混合物的分析提供于表 14 中。

[0826] 表 14 水解样品的 HPLC 分析结果

[0827]

时间 (min)	温度 (°C)	甲酸%	乙酰丙酸%	HMF%
300	90.0	2.325	5.764	0.138

[0828] 冷却后,将反应混合物再加热至 90℃且保持 60 分钟,以使起始物料或稳定中间体更完全地转化成产物。

[0829] 表 15 90℃后蒸煮过程中的水解样品的 HPLC 分析结果

[0830]

时间 (min)	温度 (°C)	甲酸%	乙酰丙酸%	HMF%
初始	25	3.218	5.914	0.041
0	90	3.252	6.105	0.041
60	90	3.139	6.275	不可检测

[0831] 实施例 121 大规模生产

[0832] 图 4 提供了糖向乙酰丙酸转化 / 按比例放大的实施方案的方法流程图。以下提供按比例放大程序的说明。

[0833] 在 2000 加仑玻璃衬里反应器 (R1) 中执行反应,且在哈氏合金离心机 (CFG) 中去除所形成的固体,使用 8000 加仑聚合物槽暂时存放水解产物。随后将经过离心的水解产物送到 600 加仑沉降槽 (EC-1),以使用甲基异丁基酮 (MIBK) 进行萃取。将有机萃取物 (OEX) 送到另一个 2000 加仑玻璃衬里反应器 (R2) 以用于浓缩 (蒸馏过量的 MIBK),且将水解产物送回 2000 加仑反应容器 (R1) 以用于下一反应。(参见图 4。)

[0834] 向配备有冷凝器和热电偶的 2000 加仑玻璃衬里反应器 (R1) 中装入 55401b 水和 53801b 93.3% (重量) 硫酸。将反应器通到以 685 托抽吸的便携式苛性碱洗涤器 ($\text{pH} = 12.0$)。使用加压蒸汽将反应混合物加热至 90℃。使用隔膜泵,以 310 磅 / 小时加入 CS90 (23% 水、69.3% 果糖、6.2% 葡萄糖、1.5% 其它糖)。在已经加入所有 CS90 之后,将反应混合物在 90℃ 下再维持 90 分钟。将反应器冷却至 40℃,随后使水解产物经受离心。

[0835] 在 255 分钟内使反应混合物冷却至 44℃,此时将其进料至哈氏合金离心机 (CFG)。将水解产物以约 16001b/h 进料至离心机,且使离心机在 800rpm 下旋转。将流过离心机吊篮的液体进料至 8000 加仑聚合物槽。对聚合物槽中前 20001b 样品的分析显示 1.25% 固体,固体未显著减少。将用水调浆的硅藻土 (助滤剂) 进料至离心机以涂覆滤布,随后加入

来自于 2000 加仑反应容器 (R1) 的水解产物。对约 8000lb 水解产物进行离心并且进料至聚合物槽。聚合物槽中的固体%是约 0.8%，且反应容器 (R1) 中的 4000lb 水解产物具有 1.4% 固体。将来自聚合物槽的水解产物转移至反应容器 (R1)，且复合物具有 1.1% 固体。随后使用容纳在不锈钢罐中的套筒式过滤器 (100 微米) 过滤水解产物。过滤过的样品显示 0.74% 固体。使用相同的过滤器套筒继续过滤，直到背压从 10 至 15psig 变成约 40psig。过滤器套筒按以下顺序变化：

[0836] 100 微米 -2 个不同的套筒

[0837] 25 微米 -1 个套筒

[0838] 10 微米 -1 个套筒

[0839] 1 微米 -2 个套筒

[0840] 多次套筒过滤之后的最终固体百分比是 0.8%。将 501b 硅藻土加入被转移回 GL5 的水解产物中，且使水解产物经受离心。经过离心的水解产物具有 0.4% 固体。

[0841] 首先用 23000lb MIBK 填充 6000 加仑沉降槽 (EC-1)，随后加入来自聚合物槽的水解产物，搅拌机在加入水解产物期间在 117rpm 下运行。30 分钟之后关闭搅拌机，且对顶部层取样两次以用于分析。

[0842]

搅拌机关闭后的时间 (分钟)	乙酰丙酸%	甲酸%	硫酸%	水%
15	0.94	0.45	0.5	1.19
30	0.95	0.45	0.68	1.28

[0843] 表 16 :对来自于沉降槽 (EC-1) 的有机萃取物的分析

[0844] 使用隔膜泵将底部层 (萃余液) 小心地转移回与具有 100 微米过滤器套筒的套筒式过滤器罐连接的反应容器 (R1)。将 10580lb 萃余液转移至反应容器 (R1)。

[0845] 将 12000lb 有机萃取物 (OEX) 转移至另一个 2000 加仑玻璃衬里反应器 (R2)，以浓缩最终产物。在 100 托下蒸馏 OEX 中的 MIBK，维持通气口温度低于 70℃。一旦反应器 (R2) 中的含量被浓缩至 2000lb 后，就转移更多的材料。在 28.5h 之后，分离 4500lb 具有以下组成的最终产物：

[0846] MIBK = 92.3%，乙酰丙酸 = 4.69%，水 = 0.03%

[0847] 还对萃余液进行蒸馏以去除任何 MIBK。在 100 托下执行蒸馏，以便维持通气口温度低于 70℃。在蒸馏 3730lb 水 /MIBK 混合物之后，对萃余液取样以用于分析。

[0848] 水 = 62.18%，硫酸 = 34.83%，乙酰丙酸 = 1.58%，MIBK = 0.58%，固体 = 0.15%

[0849] 实施例 122 :含 CS90 的第一批再循环萃余液批量

[0850] 向含有 8800lb 萃余液 (第 1 再循环) 的 2000 加仑反应容器 (R1) 中装入 4511b 水和 1690lb 93.3% (重量) 硫酸。将反应器通到以 685 托抽吸的便携式苛性碱洗涤器 (pH = 12.0)。使用加压蒸汽将反应混合物加热至 90℃。使用隔膜泵，以 310 磅 / 小时加入 CS90 (23% 水、69.3% 果糖、6.2% 葡萄糖、1.5% 其它糖)。在已经加入所有 CS90 之后，将反应混合物在 90℃ 下再维持 90 分钟。将反应器冷却至 40℃，随后使水解产物经受离心。

[0851] 在 165 分钟内使反应混合物冷却至 45℃, 此时将其进料至哈氏合金离心机 (CFG)。将水解产物以约 2000lb/h 进料至离心机, 且使离心机在 800rpm 下旋转。将流过离心机吊篮的液体进料至 8000 加仑聚合物槽。对聚合物槽中的样品的分析显示 0.8% 固体。

[0852] 首先用 23000lb 再循环 MIBK 填充 6000 加仑沉降槽 (EC-1), 随后加入来自于聚合物槽的 12500lb 水解产物, 搅拌机在加入水解产物期间在 117rpm 下运行。30 分钟之后关闭搅拌机, 且对顶部层取样四次以用于分析。

[0853]

搅拌机关闭后的时间 (分钟)	乙酰丙酸%	甲酸%	硫酸%	水%
15	1.36	0.74	0.13	1.1
50	1.35	0.74	0.15	1.08
65	1.37	0.74	0.15	1.06
80	1.45	0.75	0.16	1.07

[0854] 表 17: 对来自于 EC-1 的有机萃取物的分析

[0855] 使用隔膜泵将底部层 (萃余液) 小心地转移回反应容器 (R1)。将 15000lb 萃余液转移至反应器 (R1)。对反应器内容物 (R1) 的分析显示高 MIBK 含量, 因此将所述萃余液送回 DC-1 以便沉降。60 分钟后, 将 12560lb 萃余液转移至 2000 加仑反应容器 (R1) 以便蒸馏 MIBK。

[0856] 将 12000lb 有机萃取物 (OEX) 转移至另一个 2000 加仑玻璃衬里反应器 (R2), 以浓缩最终产物。在 100 托下蒸馏 OEX 中的 MIBK, 维持通气口温度低于 70℃。一旦反应器 (R2) 中的含量被浓缩至 2000lb 后, 就转移更多的材料。在几次转移期间, 在 OEX 中观察到萃余液层, 将其排到 250 加仑胶袋中。(总共 1000lb 萃余液被排到胶带中) 在 24h 之后, 分离 2000lb 具有以下组成的粗产物:

[0857] MIBK = 86.55%, 乙酰丙酸 = 9.17%, 硫酸 = 6.47%, 甲酸 = 1.46%, 固体 = 0.13%

[0858] 还对萃余液进行蒸馏以去除任何 MIBK。在 100 托下执行蒸馏, 以便维持通气口温度低于 70℃。在蒸馏 6645lb 水 / MIBK 混合物之后, 对萃余液取样以用于分析。

[0859] 水 = 54.88%, 硫酸 = 42.96%, 乙酰丙酸 = 3.55%, MIBK = 0.06%, 固体 = 0.14%

[0860] 实施例 123: 含 CS90 的第二再循环萃余液批料

[0861] 向含有 6000lb 萃余液 (第 2 再循环) 的 2000 加仑反应容器 (R1) 中装入 2090lb 水和 2430lb 93.3% (重量) 硫酸。将反应器通到以 685 托抽吸的便携式苛性碱洗涤器 (pH = 12.0)。使用加压蒸汽将反应混合物加热至 90℃。使用隔膜泵, 以 310 磅 / 小时加入 CS90 (23% 水、69.3% 果糖、6.2% 葡萄糖、1.5% 其它糖)。在已经加入所有 CS90 之后, 将反应混合物在 90℃ 下再维持 90 分钟。将反应器冷却至 40℃, 随后使水解产物经受离心。

[0862] 将水解产物以约 2000lb/h 进料至离心机, 且使离心机在 800rpm 下旋转。将流过离心机吊篮的液体进料至 8000 加仑聚合物槽。对聚合物槽中的样品的分析显示 1.01% 固

体。

[0863] 首先用 219051b 再循环 MIBK 填充 6000 加仑沉降槽 (EC-1), 随后加入来自聚合物槽的 107001b 水解产物, 搅拌机在加入水解产物期间在 117rpm 下运行。30 分钟之后关闭搅拌机, 且对顶部层取样四次以用于分析。

[0864]

搅拌机关闭后的时间 (分钟)	乙酰丙酸%	甲酸%	硫酸%	水%
30	1.35	0.94	1.77	1.47
60	1.4	0.99	1.78	未测
90	1.42	1.0	未测	未测
120	1.41	0.96	未测	未测

[0865] 表 18 :对来自于 EC-1 的有机萃取物的分析

[0866] 使用隔膜泵将底部层 (萃余液) 小心地转移回反应容器 (R1)。将 157501b 萃余液转移至反应器 (R1)。

[0867] 将 120001b 有机萃取物 (OEX) 转移至另一个 2000 加仑玻璃衬里反应器 (R2), 以浓缩最终产物。在 100 托下蒸馏 OEX 中的 MIBK, 维持通气口温度低于 70℃。一旦反应器中的含量被浓缩至 20001b 后, 就转移更多的材料。在转移期间, 在 OEX 中观察到萃余液层, 将其排到 250 加仑胶袋中。(总共 40001b 萃余液被排到胶带中) 在 30h 之后, 分离 21001b 具有以下组成的粗产物:

[0868] MIBK = 83.1%, 乙酰丙酸 = 7.04%, 甲酸 = 2.12%

[0869] 还对萃余液进行蒸馏以去除任何 MIBK。在 100 托下执行蒸馏, 以便维持通气口温度低于 70℃。

[0870] 实施例 124

[0871] 向 500mL 四颈圆底烧瓶装入 102.57g 去离子水和 103.04g 98% 硫酸。将圆底烧瓶放在加热套中且配备磁性搅拌棒、热电偶、冷凝器、玻璃塞和固定注射泵出口管的橡胶塞。在烧杯中装入 38.03g 果糖和 25.60g 去离子水。将溶液混合直到果糖溶解, 且将其转移至坐落于注射泵上的塑料注射器中。将 500mL 圆底烧瓶中的酸和水混合物加热至 90℃, 且随后经由注射泵加入果糖和水混合物。果糖在 1.25 小时的时间段内加入, 以便将注射泵的速率设定至 37.6mL/h。在 1.25 小时的反应时间之后, 所有果糖都已经加入烧瓶中。使反应物再反应一小时, 以便使所有果糖都反应。随后停止反应, 且允许其冷却。在整个反应的全程取出样品且通过 HPLC 进行分析。在反应混合物冷却后, 使其滤过玻璃料漏斗, 且用去离子水和丙酮洗涤固体。将漏斗中的固体放在罐中且放入真空烘箱以便干燥。最终产率数值和组成数据在以下列出。

[0872]

反应时间 (min)	反应温度℃	FA Mol/L	LA Mol/L	HMF Mol/L	果糖 Mol/L
135	90.0	0.95	0.81	0.00	0.00

[0873] 一旦固体被干燥后,就从真空烘箱将其取出并且称重。

[0874]

炭 g	5.63
LA 与炭比率	3.5
已反应的糖和 HMF 的 LA 摩尔%产率	81.4
已反应的糖和 HMF 的 FA 摩尔%产率	95.0

[0875] 向 500mL 四颈圆底烧瓶装入 102.09g 去离子水和 103.04g 98%硫酸。将圆底烧瓶放在加热套上且配备磁性搅拌棒、热电偶、冷凝器、玻璃塞和固定注射泵出口管的橡胶塞。在烧杯中装入 37.89g 果糖和 26.07g 去离子水。将溶液混合直到果糖溶解,且将其转移至坐落于注射泵上的塑料注射器中。将硫酸和水混合物加热至 90℃,且随后经由注射泵加入果糖和水混合物。果糖应在 1.25 小时的时间段内加入,以便将注射泵的速率设定至 38.4mL/h。在 1.25 小时的反应时间之后,所有果糖都已经加入烧瓶中。使反应物再反应一小时,以便使所有果糖都反应。随后停止反应,且允许其冷却。在整个反应的全程取出样品且通过 HPLC 进行分析。在反应混合物冷却后,使其滤过玻璃料漏斗,且用去离子水和丙酮洗涤固体。将漏斗中的固体放在罐中且放入真空烘箱以便干燥。最终产率数值和组成数据在以下列出。

[0876]

反应时间 (min)	反应温度℃	FA Mol/L	LA Mol/L	HMF Mol/L	果糖 Mol/L
135	90.2	0.94	0.82	0.04	0.00

[0877] 一旦固体被干燥后,就从真空烘箱将其取出并且称重。

[0878]

炭 g	5.9
LA 与炭比率	3.3
已反应的糖和 HMF 的 LA 摩尔%产率	85.5
已反应的糖和 HMF 的 FA 摩尔%产率	97.5

[0879] 向 500mL 四颈圆底烧瓶装入 103.09g 去离子水和 103.03g 98%硫酸。将圆底烧瓶放在加热套上且配备磁性搅拌棒、热电偶、冷凝器、玻璃塞和固定注射泵出口管的橡胶塞。在另一个烧杯中装入 37.89g 果糖和 25.06g 去离子水。将溶液混合直到果糖溶解,且将其转移至坐落于注射泵上的塑料注射器中。将圆底烧瓶中的硫酸和水混合物加热至 90℃,且随后经由注射泵加入果糖和水混合物。果糖在 2.5 小时的时间段内加入,以便将注射泵的速率设定至 18.8mL/h。在 2.5 小时的反应时间之后,所有果糖都已经加入烧瓶中。使反应物再反应一小时,以便使所有果糖都反应。随后停止反应,且允许其冷却。在整个反应的全程取出样品且通过 HPLC 进行分析。在反应混合物冷却后,使其滤过玻璃料漏斗,且用去离

子水和丙酮洗涤固体。将漏斗中的固体放在罐中且放入真空烘箱以便干燥。最终产率数值和组成数据在以下列出。

[0880]

反应时间 (min)	反应温度℃	FA Mol/L	LA Mol/L	HMF Mol/L	果糖 Mol/L
210	90.3	1.00	0.89	0.04	0.00

[0881] 一旦固体被干燥后,就从真空烘箱将其取出并且称重。

[0882]

炭 g	5.6
LA 与炭比率	3.8
已反应的糖和 HMF 的 LA 摩尔%产率	92.9
已反应的糖和 HMF 的 FA 摩尔%产率	接近 100

[0883] 在 MIBK 中进行甲酸中和

[0884] 实施例 125 制备甲酸 (.3g) 在甲基异丁基酮 MIBK (5.2g) 中的 5 重量%溶液。制备氢氧化钠 (.2g) 于水 (1.9g) 中的等摩尔溶液。将两种混合物合并在小瓶中且充分混合。在小瓶中形成两个层,且通过 HPLC 来测试其中的甲酸%。HPLC 结果显示,MIBK 溶液从 4.8% 降至 0.2% 甲酸。

[0885] 实施例 126 至 127 根据与实施例 125 相同的程序来完成其它实验。还进行实验初始规模的变化连同使用较少的水进行测试。结果汇总于表 19 中。

[0886] 实施例 128 制备甲酸 (.3g) 在甲基异丁基酮 MIBK (5.1g) 中的 5 重量%溶液。将氢氧化钠粉末 (.4g) 加入溶液中,这等于甲酸摩尔数的两倍。将混合物充分混合 1 小时。在混合之后,通过 HPLC 来测试 MIBK 的甲酸%。HPLC 结果显示,MIBK 溶液从 4.7% 降至 0% 甲酸。

[0887] 实施例 129 至 130 根据与实施例 128 相同的程序连同改变所使用的碱来进行其它实验。结果汇总于表 19 中。

[0888] 表 11

[0889]

实施例	FA (g)	MIBK (g)	水 (g)	NaOH (g)	CaCO ₃ (g)	CaH ₂ O ₂ (g)	MIBK 中的 初始 FA%	MIBK 中的 FA% (HPLC)	水 中的 FA% (HPLC)	MIBK 中的 FA g	水中的 FA g	溶液 中的总 FA g
125	0.27	5.20	1.88	0.23			4.85	0.22	6.51	0.011	0.123	0.134
128	0.25	5.08	NA	0.43			4.70	0.00	NA	0.000	NA	0.000
129	0.27	5.01	NA		0.60		5.14	4.84	NA	0.243	NA	0.243
130	0.27	5.08	NA			0.46	4.98	2.34	NA	0.119	NA	0.119
126	0.27	5.03	0.25	0.25			5.03	0.00	NA	0.000	ND	0.000
127	6.38	125.07	5.54	5.54			4.85	0.00	17.95	0.000	0.994	0.994

[0890] 表 19 显示,与碳酸钙和氢氧化钙相比,氢氧化钠在从 MIBK 中去除甲酸方面效果最佳。碳酸钙在减少 MIBK 中的甲酸方面没显示出多少前景。然而,氢氧化钙确实在相等摩尔比率下减少了甲酸并且可以在比率增加的情况下去除更多甲酸。

[0891] 实施例 131 :异戊醇

[0892] 在不同的浓度下制备硫酸储备水溶液,且将其与异戊醇混合以产生以下组成(重量%)。目测相特性(1 个相对比分离的相)。数据显示,异戊基有机溶剂的溶解度随混合

物中硫酸的量增加而稍微增加（第 2 号对比第 16 号）。在适当的组成比率下，硫酸在异戊醇中的溶解度可以较高（第 15 号）。

[0893]

	硫酸%	有机物%	水%	目测结果
1	49.0%	2.0%	49.0%	1 个相
2	48.5%	2.9%	48.5%	1 个相
3	48.2%	3.6%	48.2%	2 个相
4	50.0%	0.0%	50.0%	1 个相
5	15.0%	69.9%	15.0%	1 个相
6	15.4%	69.2%	15.4%	2 个相
7	20.0%	0.0%	80.0%	1 个相
8	19.6%	2.0%	78.4%	2 个相
9	1.6%	92.1%	6.3%	1 个相
10	1.8%	90.8%	7.4%	2 个相
11	10.0%	0.0%	90.0%	1 个相
12	9.8%	2.1%	88.1%	2 个相
13	0.7%	92.8%	6.5%	1 个相
14	0.9%	91.3%	7.9%	2 个相
15	0.0%	0.0%	100.0%	1 个相
16	0.0%	2.2%	97.8%	2 个相
17	0.0%	92.1%	7.9%	1 个相
18	0.0%	90.7%	9.3%	2 个相

[0894] 实施例 132 :间甲酚

[0895] 在不同的浓度下制备硫酸储备水溶液，且将其与间甲酚混合以产生以下组成（重量%）。目测相特性（1 个相对比分离的相）。数据显示，间甲酚有机溶剂在硫酸水相中的溶解度较低（第 2 号、第 6 号），即使在高硫酸浓度下也是如此（第 13 号）。硫酸与间甲酚有机溶剂的相容性较低（第 8 号、第 12 号、第 15 号）。

[0896]

	硫酸%	有机溶物%	水%	目测结果
1	0.0%	1.3%	98.7%	1 个相
2	0.0%	1.9%	98.1%	2 个相
3	0.0%	87.7%	12.3%	1 个相
4	0.0%	86.0%	14.0%	2 个相
5	9.9%	0.8%	89.3%	1 个相
6	9.9%	1.4%	88.8%	2 个相
7	0.2%	98.2%	1.6%	1 个相
8	0.3%	97.5%	2.3%	2 个相
9	19.9%	0.6%	79.5%	1 个相
10	19.8%	0.8%	79.4%	2 个相
11	0.2%	99.2%	0.6%	1 个相
12	0.3%	98.5%	1.2%	2 个相
13	49.8%	0.5%	49.8%	2 个相
14	0.5%	99.1%	0.5%	1 个相
15	0.9%	98.3%	0.9%	2 个相

[0897] 实施例 133 :2- 乙基己醇

[0898] 在不同的浓度下制备硫酸储备水溶液,且将其混合以产生以下组成(重量%)。目测相特性(1 个相对比分离的相)。数据显示,2- 乙基己醇有机溶剂在硫酸水性 2- 乙基己醇相中的溶解度较低(第 1 号),即使在高硫酸浓度下也是如此(第 6 号)。当有机溶剂含量极高时,硫酸与 2- 乙基己醇有机溶剂的相容性较低(第 10 号、第 12 号、第 14 号)。当有机溶剂含量和硫酸含量都较高时,存在相容性区域(第 15 号)。

[0899]

	SA%	有机物%	水%	目测结果
1	0.0%	0.4%	99.6%	2 个相
2	10.0%	0.4%	89.6%	2 个相

3	19.9%	0.4%	79.7%	2 个相
4	49.8%	0.3%	49.8%	2 个相
5	79.4%	0.8%	19.8%	1 个相

[0900]

6	78.4%	2.0%	19.6%	2 个相
7	0.0%	99.2%	0.8%	1 个相
8	0.0%	97.3%	2.7%	2 个相
9	0.1%	99.2%	0.7%	1 个相
10	0.2%	98.1%	1.7%	2 个相
11	0.2%	98.8%	0.9%	1 个相
12	0.4%	97.8%	1.8%	2 个相
13	1.9%	96.2%	1.9%	1 个相
14	2.3%	95.5%	2.3%	2 个相
15	34.3%	57.1%	8.6%	1 个相
16	35.6%	55.6%	8.9%	2 个相

[0901] 实施例 134 至 136 :用水反洗以便从混合的甲酚中去除硫酸

[0902] 向小瓶中加入已经滤过 1 μ m 玻璃纤维过滤盘的 5g CSTR 水解产物材料, 掺入 LA(1.9% 甲酸、8 重量% 乙酰丙酸、50 重量% 硫酸和 40.1 重量% 水) 和 5g 得自于 Aldrich 的混合甲酚。盖上小瓶且将混合物机械振荡 0.5 分钟。通过离心 5 分钟来分离各层且分离各层以用于重量测定。通过以氢氧化钾 / 甲醇作为滴定剂的电位自动滴定来测定有机层中的硫酸。

[0903] 随后用下表中给出的 DI 水的量洗涤来自于水解产物分配实验的有机层。随后通过离心 5 分钟来分离各层且分离各层以用于重量测定。通过以氢氧化钾 / 甲醇作为滴定剂的电位自动滴定来测定有机层中的硫酸。这些实验显示, 水洗可以减少有机萃取相中的硫酸的量。

[0904]

实施例	初步分配实验后有机物中的硫酸重量%	DI 水洗物的质量(相对于有机相质量的重量%)	用 DI 水反洗后有机层中的硫酸重量%
134	0.64	10	0.08
135	0.73	50	0.01
136	0.70	100	0.01

[0905] Aldrich MSDS 指示 80% 甲酚异构体混合物和 20% 苯酚。

[0906] GC/MS 指示所述混合物是 80% 甲酚异构体和 20% 2,4- 二甲基苯酚。

[0907] 实施例 137 :中和以便从混合甲酚中去除硫酸

[0908] 向小瓶中加入已经滤过 1 μ m 玻璃纤维过滤盘的 5g CSTR 水解产物材料, 掺入 LA (1.9% 甲酸、8 重量% 乙酰丙酸、50 重量% 硫酸和 40.1 重量% 水) 和 5g 间甲酚 / 对甲酚共混物 (60/40 共混比, 以重量计)。盖上小瓶且将混合物机械振荡 0.5 分钟。通过离心 5 分钟来分离各层且分离各层以用于重量测定。通过以氢氧化钾 / 甲醇作为滴定剂的电位自动滴定, 测定有机层中的硫酸是 0.7 重量%。

[0909] 随后用 20% (以重量计) 碳酸氢钠饱和水溶液洗涤来自于水解产物分配实验的有机层。通过离心 5 分钟来分离各层且分离各层以用于重量测定。通过以氢氧化钾 / 甲醇作为滴定剂的电位自动滴定, 测定有机层中的硫酸是不可检测的。

[0910] 以上实施例中 Acros Organics 99% 间甲酚和 Alfa Aesar 99% 对甲酚。

[0911] 实施例 138 和 139 :用水反洗以便从异戊醇中去除硫酸

[0912] 向小瓶中加入已经滤过 1 μ m 玻璃纤维过滤盘的 5g CSTR 水解产物材料, 掺入 LA (1.9% 甲酸、8 重量% 乙酰丙酸、50 重量% 硫酸和 40.1 重量% 水) 和 5g 得自于 Aldrich 的异戊醇。盖上小瓶且将混合物机械振荡 0.5 分钟。通过离心 5 分钟来分离各层且分离各层以用于重量测定。通过以氢氧化钾 / 甲醇作为滴定剂的电位自动滴定来测定有机层中的硫酸。

[0913] 随后用下表中给出的 DI 水的量洗涤来自于水解产物分配实验的有机层。随后通过离心 5 分钟来分离各层且分离各层以用于重量测定。通过以氢氧化钾 / 甲醇作为滴定剂的电位自动滴定来测定有机层中的硫酸。随后再次用 100 重量% 水洗涤所得有机层, 从而进一步降低硫酸含量。这些实验显示, 水洗可以减少有机萃取相中的硫酸的量。

[0914]

实施例	初步分配实验后有机物中的硫酸重量%	DI 水洗物的质量(相对于有机相质量的重量%)	用 DI 水反洗后有机层中的硫酸重量%
138	19.0	50	3.72
139	3.72	100	0.94

[0915] 实施例 140 :从甲酸、乙酰丙酸、硫酸、水和未知杂质的混合物中蒸馏甲酸

[0916] 向配备有磁性搅拌棒的 3 颈圆底烧瓶中装入 255.60g 含有 11.12g 乙酰丙酸、5.44g 甲酸、99.43g 硫酸、139.61g H₂O 和痕量若干种未知杂质的溶液。烧瓶配备有热电偶和具有用再循环冷却剂冷却至 1℃ 的冷凝器的短程蒸馏器。将蒸馏系统抽空降压至 40 托, 且随后将釜加热至 45℃。馏出物显示馏头温度介于 31℃ 至 33℃ 之间。允许馏出物从釜顶馏出直到馏头温度降至 28℃ 以下, 此时将蒸馏釜冷却至 25℃, 使压力增至大气压力, 且从

釜中以及蒸馏回收烧瓶中取出样品。在取样之后,将釜再抽空至 40 托且这次加热至 55℃。将蒸馏直到馏头温度下降、取样以及在高温下再蒸馏的程序重复,直到蒸馏釜中不能再观察到甲酸。

[0917] 表 20. 对实施例 140 中所描述的蒸馏期间所取出的馏出物和釜样品的分析
[0918]

馏分	釜温度	样品	质量(g)	LA%	FA%	H ₂ SO ₄ %	LA g	FA g	H ₂ SO ₄ g	装料的 FA%	装料的 LA%
1	65℃	馏出物	87.42	—	4.46	—	—	3.90	—	77.87	0.00
		釜	168.18	6.00	0.48	55.0	10.09	0.81	92.50	16.16	89.73
2	75℃	馏出物	96.40	0.10	4.58	—	0.10	4.41	—	88.16	0.87
		釜	159.20	6.49	0.28	59.3	10.33	0.45	91.73	8.97	91.86
3	80℃	馏出物	100.46	0.10	4.53	—	0.103	4.57	—	91.19	0.91
		釜	155.14	6.68	0.23	59.7	10.36	0.36	89.83	7.19	92.16
4	85℃	馏出物	102.72	0.10	4.50	—	0.10	4.62	—	93.21	0.92
		釜	152.88	6.59	0.25	60.6	10.07	0.39	89.78	7.69	89.60
5	90℃	馏出物	108.84	0.11	4.45	—	0.12	4.85	—	96.82	1.04
		釜	146.76	6.96	0.00	63.5	9.87	0.00	90.04	0.00	87.77

[0919] 实施例 141 :利用连续加入 H₂O 从甲酸、乙酰丙酸、硫酸、水和未知杂质的混合物中真空蒸馏甲酸

[0920] 向配备有磁性搅拌棒的 500mL 4 颈圆底烧瓶中装入 249.27g 含有 10.87g 乙酰丙酸、5.31g 甲酸、97.13g 硫酸、136.38g H₂O 和痕量若干种未知杂质的溶液。烧瓶配备有热电偶、装有 124.28g DI H₂O 的加料漏斗和具有用再循环冷却剂冷却至 1℃的冷凝器的短程蒸馏器。将系统的压力降至 40 托,随后启动设定至 45℃的加热套。当烧瓶中的溶液达到大约 42℃时,观察到馏出物。在蒸馏期间,馏头温度在 31℃至 32℃左右波动。当馏出物开始滴入收集烧瓶中时,将来自于加料漏斗的 H₂O 以与去除馏出物时粗略相同的速率逐滴加入。当来自于加料漏斗的所有 H₂O 都已经被加入时,使系统的压力升至大气压力并冷却系统。取出反应烧瓶混合物和馏出物的样品,且将更多 H₂O 装入加料漏斗。在逐滴加入 H₂O 的情况下继续蒸馏工艺直到蒸馏瓶中不再检测到甲酸为止。

[0921] 表 21 :对实施例 141 中所描述的蒸馏全程的馏出物和釜样品的分析
[0922]

馏分	所加入的 H ₂ O 质量 (g)	样品	质量(g)	LA%	FA%	H ₂ SO ₄ %	LA g	FA g	H ₂ SO ₄ g	装料的 FA%	装料的 LA%
1	124.28	馏出物	93.88	0.06	2.53	—	0.06	2.38	—	44.73	0.51
		釜	276.48	3.80	0.95	54.1	10.51	2.63	149.58	49.43	96.69
2	48.62	馏出物	45.76	0.03	1.15	—	0.01	0.53	—	54.62	0.11
		釜	269.46	3.72	0.67	49.1	10.41	1.81	132.30	34.08	95.74
3	51.14	馏出物	46.63	0.02	0.79	—	0.01	0.37	—	61.54	0.06
		釜	263.48	3.66	0.52	31.3	10.37	1.38	82.47	25.93	95.34
4	47.25	馏出物	40.43	0.01	0.55	—	0.00	0.22	—	65.71	0.04
		釜	279.62	3.74	0.44	42.9	11.48	1.22	119.96	22.89	105.57
5	47.86	馏出物	50.02	0.01	0.46	—	0.00	0.23	—	70.00	0.04
		釜	244.88	3.72	0.34	44.0	10.34	0.84	107.75	15.85	95.08
6	48.63	馏出物	32.22	0.01	0.40	—	0.00	0.13	—	72.41	0.02
		釜	246.85	3.47	0.25	45.9	10.13	0.61	112.40	11.43	93.19
7	101.4	馏出物	103.28	0.00	0.27	—	0.00	0.28	—	77.66	0.04
		釜	236.03	3.55	0.15	40.7	10.19	0.35	99.67	6.57	93.70
8	96.82	馏出物	88.51	0.01	0.16	—	0.01	0.14	—	80.24	0.05
		釜	239.65	3.38	0.09	43.1	10.08	0.22	105.54	4.06	92.68
9	97.74	馏出物	98.88	0.00	0.09	—	0.00	0.09	—	81.92	0.01
		釜	229.68	3.51	0.00	44.8	10.23	0.00	109.71	0.00	94.10

[0923] 乙酰丙酸分配系数

[0924] 实施例 142 至 174 :向小瓶中加入已经滤过 1 μ m 玻璃纤维过滤盘的 5g CSTR 水解产物材料, 掺入 LA(1.9% 甲酸、8 重量% 乙酰丙酸、50 重量% 硫酸和 40.1 重量% 水) 和 5g 有机溶剂。盖上小瓶且将混合物机械振荡 0.5 分钟。通过离心 5 分钟来分离各层且分离各层以用于重量测定。通过以氢氧化钾 / 甲醇作为滴定剂的电位自动滴定来测定有机层中的硫酸。

[0925] 根据以下来计算此系统中的乙酰丙酸的分配系数：

[0926]

$$\text{分配系数} = \frac{m_{LA,s} / m_s}{m_{LA,a} / m_a}$$

[0927] 其中 $m_{LA,s}$ 是有机溶剂相中的乙酰丙酸的质量, m_s 是有机溶剂相的总质量, $m_{LA,a}$ 是水相中的乙酰丙酸的质量, 且 m_a 是水相的总质量。

[0928] 用移液管从混合物中移出水相并称重。随后通过差值来计算 M_s 。通过 HPLC 测量 $m_{LA,a}$ 且通过差值计算 $m_{LA,s}$ 。以类似方式计算甲酸的分配系数。

[0929]

	有机溶剂	LA 分配 系数	甲酸分配 系数	有机相中的 硫酸%	备注
142	甲基异戊基酮	0.38	0.63	0.447	
143	甲基异丁基酮	0.67	0.82	NR	
144	二异丁基酮	0.1	0.15	NR	
145	苯乙酮	0.65	1.03	4.2	
146	环己酮	2.26	3.05	3.01	需要另外 2.44 g 水来诱导层分离
147	异佛尔酮	1.91	1.95	16.9	
148	新戊醇	2.01	9.61	21.2	需要另外 0.45 g 水来诱导层分离
149	异戊醇	2.33	6.91	19	需要另外 6 重 量%水来诱导层 分离
150	正己醇	0.93	7.23	19.9	
151	正庚醇	0.78	8.00	22.9	
152	2-乙基己醇	0.5	12.3	12.8	
153	正辛醇	0.59	3.79	NR	
154	1-壬醇	0.59	4.62	NR	
155	1-十一烷醇	0.55	7.94	16	
156	苯酚	3.94	0.57	1.02	
157	4-甲氧基苯酚	1.77		6.1	
158	愈创木酚	0.72	0.31	0.11	
159	2-仲丁基苯酚	1.88	0.25	0.042	

[0930]

160	壬基苯酚	0.26	0.14	NR	
161	二氯甲烷	0.23	0.14	NR	
162	甲基异丁基甲 醇	1.04	2.73	20.7	
163	苯甲醚	0.19	3.20	NR	
164	乙二醇二正丁 基醚	0.2	0.71	0.22	
165	蓖麻油	0.04	0.37	0.75	
166	间甲酚	1.14	4.27	0.51	
167	对甲酚	1.06	3.86	0.9	
168	邻甲酚	0.9	3.98	0.28	
169	得自于 Aldrich 的甲酚混合物 *	2.17	0.40	0.64	
170	60/40 间甲酚/ 对甲酚	2.38	0.45	0.7	
171	75/25 间甲酚/ 对甲酚	2.29	0.41	0.57	
172	碳酸二乙酯	0.26	0.62	0.04	
173	水杨酸甲酯	0.08	0.13	低于检测极 限	
174	2,4-二甲基苯 酚	1.97	0.39	0.22	

[0931] NR = 未报告

[0932] *Aldrich MSDS 指示 80% 甲酚异构体混合物和 20% 苯酚。GC/MS 指示所述混合物是 80% 甲酚异构体和 20% 2, 4- 二甲基苯酚。

[0933] 实施例 175 : 通过蒸馏分离甲酸与 MIAK

[0934] 向配备有可调变压器控制的电加热套、热电偶、磁性搅拌棒、压力传感器、填充有丝网波纹填料的 1 英寸 × 18 英寸真空夹套玻璃柱和磁性桶式回流控制头的 1L 圆底烧瓶中加入 76.0g 甲酸和 76.0g MIAK。将蒸馏控制在 200 托下持续 100 分钟, 且回流比是 6:1 回流 : 收集。底部烧瓶温度在 77.1℃ 至 101.5℃ 范围内, 而顶部温度在 60.1℃ 至 61.1℃ 范围内。收集三种馏分 : 馏分 1, 13.8g, 89.187% 甲酸 (HPLC) ; 馏分 2, 18.2g, 88.842% 甲酸 (HPLC) ; 馏分 3, 26.4g, 88.944% 甲酸 (HPLC) ; 残余底部物质, 76.7g, 3.261% 甲酸 (HPLC)。

[0935] 实施例 176 : 通过蒸馏分离甲酸与 MIBK

[0936] 向配备有可调变压器控制的电加热套、热电偶、磁性搅拌棒、压力传感器、填充有丝网波纹填料的 1 英寸 × 18 英寸真空夹套玻璃柱和磁性桶式回流控制头的 1L 圆底烧瓶中加入 63.47g 甲酸和 641.55g MIBK。在 763 托下操作蒸馏持续 260 分钟, 且回流比是 6:1 回流 : 收集。底部烧瓶温度在 115.3℃ 至 116.5℃ 范围内, 而顶部温度在 97.1℃ 至 114.7℃ 范围内。收集了若干种馏分 :

[0937]

馏分	质量 (g)	FA % (HPLC)
1	14.72	13.925
2	33.38	12.949
3	38.06	12.267
4	74.97	11.097
5	44.87	10.152
6	103.8	8.889
7	68.06	7.64
8	15.47	6.755
底部物质	300.77	5.267

[0938] 用于实施例 177 至 183 的实验条件

[0939] HPLC 方法

[0940] 方法 1. Waters LC 2695, 具有 PDA 2998

[0941] Hamilton x300 7 μ m 250 $\times$ 4.1mm

[0942] 等度 2.0mL/min

[0943] 样品温度目标 :25.0 $^{\circ}$ C, 塔柱温度目标 :50.0 $^{\circ}$ C

[0944] 流动相 :20% 甲醇, 80% 20mN 磷酸

[0945] 方法 2. Waters LC 2695, 具有 RI 2414

[0946] Bio-Rad Aminex HPX-87H, 300 $\times$ 7.8mm

[0947] 等度 0.60mL/min

[0948] 样品温度目标 :25.0 $^{\circ}$ C, 塔柱温度目标 :50.0 $^{\circ}$ C

[0949] 流动相 :20mM 含 3% 乙腈的磷酸去离子水溶液

[0950] 方法 3

[0951] 仪器 :Waters Alliance 2695HPLC

[0952] 检测器 :Waters 2414Refractive Index@260nm

[0953] 塔柱 :Ascentis Express C18 150mm $\times$ 4.6mm, 2.7 μ m

[0954] 流动相 :等度 50% A 50% B

[0955] A - 0.1M 磷酸 H₂O 溶液 (纳米纯)

[0956] B - 0.1M 于乙腈中的磷酸 (HPLC 等级)

[0957] 流速 :等度 1.0mL/min

[0958] 注入体积 :5 μ L

[0959] 塔柱温度 :50 $^{\circ}$ C

[0960] 样品温度 :25 $^{\circ}$ C

[0961] 样品制备 :0.45 μm 注射器过滤,无溶剂运行

[0962] 湿度分析器

[0963] Mettler Toledo HG63 卤素湿度分析器

[0964] 干燥温度 :125 $^{\circ}\text{C}$ 至恒定重量

[0965] 实施例 177. 向含有磁性搅拌棒的烧杯中装入 38.03g (0.21mol) 果糖和 25.60g 去离子水。将烧杯放在搅拌板上以溶解果糖。向含有磁性搅拌棒的 500mL 四颈圆底烧瓶中装入 102.57g 去离子水和 103.04g (1.05mol) 64% 硫酸。使圆底烧瓶坐落于加热套中且配备热电偶、冷凝器、玻璃塞和注射泵管。将硫酸与水混合物加热至 90 $^{\circ}\text{C}$, 同时以 650RPM 的速率搅拌。在果糖全部溶解后, 将其装入两个 60mL 注射器中且使其坐落于注射器泵中。在所述酸与水混合物达到温度后, 开始经由注射泵加入果糖溶液。经 1.25 小时的过程以 37.6ml/h 的速率加入果糖溶液。在已经加入所有果糖之后, 使反应物再反应一小时且随后停止, 并且允许冷却至环境温度。反应期间所形成的固体良好分散于反应介质中且在反应期间或在搅拌停止之后不沉降。当使反应内容物滤过玻璃微纤维 1.1 μm 滤纸时, 所述固体容易流出反应器。随后用 DI 水和丙酮洗涤固体。使用湿度分析器来测定反应混合物中的固体的量。使用 HPLC 方法 1 和 2, 实验结果显示 81mol% 的 LA 产率、95mol% 的 FA 产率和 3.5 的 LA 与炭比率。

[0966] 实施例 178 至 179 是类似于实施例 177 来制备且在以下表 22 中突出显示了各种变化, 并且使用以上所描述的 HPLC 方法 2 进行分析。

[0967] 实施例 180. 糖溶液制备 :糖溶液是 90 重量%果糖、8.5 重量%葡萄糖和 1.5 重量%蔗糖的混合物。将此混合物溶解于水中以获得均质溶液, 即 1.5 摩尔 / 升糖溶液。将 1.5M 糖溶液 (715g) 和 98% 硫酸 (35.75g) 加入 1L 哈氏合金反应器 (帕尔 4530 型反应器)。组装帕尔反应器且牢固地封闭。开始在反应器中混合且设定至 100rpm。记录反应器的初始时间、温度和压力。随后将电加热套放在反应器周围且设定至 160 $^{\circ}\text{C}$ 。一旦反应器内部的温度达到 160 $^{\circ}\text{C}$, 就将其保持 1h。在 1h 之后, 将冰水浴放在帕尔反应器周围以立即开始冷却。当帕尔反应器的温度低于 30 $^{\circ}\text{C}$ 时, 将其打开并取出反应器内容物且通过使用以上所描述的 HPLC 方法 1 进行分析。固体粘附于所有搅拌机刀片、壁和浸入管。在反应器中的液体顶部形成了炭盖。必须用机械方式从反应器中去除固体。随后过滤固体, 用水洗涤且在真空下干燥。HPLC 结果显示形成了 6.7% 乙酰丙酸和 2.9% 甲酸。固体百分比是 4.5%。

[0968] 实施例 181 :向 500ml 3 颈圆底烧瓶中装入 200.10g 64% (以重量计) H_2SO_4 水溶液、122.6g H_2O 和 6.59g 苯甲醛 (Aldrich, >99.0%)。烧瓶配备有搅拌棒且被放在加热套中。圆底烧瓶的一个颈配备有热电偶; 另一个配备有与注射器和注射泵连接的浸入管。最后一个颈用玻璃塞封闭。在 500rpm 下搅拌的同时, 将溶液加热至 89.0 $^{\circ}\text{C}$, 此时在 5 小时的时间段内经由注射泵加入 52.2g Cornsweet 90® (ADM, 由 70% 果糖、23% H_2O 、6% 葡萄糖和 1% 其它糖组成) 且经由浸入管进入反应器中。在整个 Cornsweet 90® 加入过程中将反应温度保持在 90 $^{\circ}\text{C} \pm 1.5^{\circ}\text{C}$ 。在 Cornsweet 90® 加入完毕之后, 反应器含有妨碍搅拌棒移动的粘弹性固体。在反应物冷却至室温后, 反应器中的固体看似玻璃化成固体块。使用布氏漏斗和 1.1 μm 非编织玻璃纤维过滤纸从液体反应混合物中过滤此固体块。用 DI H_2O 将被过滤器留下的固体洗涤三次, 随后在 100 $^{\circ}\text{C}$ 下在真空下干燥至恒定质量, 且使用以上所描述

的 HPLC 方法 2 进行分析。

[0969] 实施例 182 至 183 是类似于实施例 177 来制备,且在以下表 22 中突出显示了各种变化。当帕尔反应器的温度低于 80℃时,将其打开并取出反应器内容物且通过以上所描述的 HPLC 方法 2 进行分析。固体粘附于所有搅拌机刀片、反应器壁和浸入管。必须用机械方式从反应器中去除固体。随后过滤固体,用水洗涤且在真空下干燥。

[0970] 表 22. 实施例 177 至 183 的反应描述

[0971]

条目	H ₂ SO ₄ 的反应温度(℃)	进料类型	进料量 (mol/L)	反应物中的最终 H ₂ SO ₄ (mol/L)	最终 H ₂ SO ₄ (重量%)	温度下总反应时间 (h)	糖进料的总馈进时间 (h)	添加剂 (重量%)
实施例 177	90	果糖	0.5	4.7	38	2.25	1.25	无
实施例 178	90	Cornsweet® 90	0.5	5.6	44	3.5	2.5	无
实施例 179	90	Cornsweet® 90	1	4.7	38	3.5	2.5	无
实施例 180	160	90%果糖+8.5重量%葡萄糖和 1.5 重量%蔗糖	1.5	0.5	4.7	1	全部一次性加入	无
实施例 181	89-91.5	Cornsweet® 90	0.72	4.2	34	5	5	苯甲醛 (1.7)
实施例 182	130	果糖	0.28	0.5	4.7	6.5	8	无
实施例 183	110	果糖	0.81	1	9.4	6	5	无

[0972] 如实施例描述中先前所指出,过滤得自于实施例 177 至 183 的炭,洗涤并干燥。随后将炭炭研磨成粉末且通过 ATR-IR 对其进行光谱测量。对于以下吸光率值,主要吸光率值报告为吸光率面积计数:在 1704cm⁻¹处的羰基伸展 C=O、在 1617cm⁻¹和 1514cm⁻¹处的不饱和和 / 或芳族 C=C 伸展和在 1023cm⁻¹处的大概由于 C-O 伸展所致的吸收峰。计算峰下面积且计算比率值。比率示于表 23 中。

[0973] 表 23. 实施例 177 至 183 的最终 LA 产率 (重量%)、炭属性和 IR 数据

[0974]

条目	最终 LA (重量%)	炭属性	C=O 1704 cm ⁻¹ /C=C 1617 cm ⁻¹ (abs/abs)	C=O 1704 cm ⁻¹ /C=C 1514 cm ⁻¹ (abs/abs)	C=O 1704 cm ⁻¹ /C-O 1023 cm ⁻¹ (abs/abs)
实施例 177	3.35	不溶, 不粘	1.2	1.4	1.1
实施例 178	3.39	不溶, 不粘	1.1	1.4	1.2
实施例 179	5.7	不溶, 不粘	1.1	1.2	1.1
实施例 180	6.7	不溶, 粘稠	1.4	2.1	1.5
实施例 181	5.0	聚集, 粘弹性, 可溶于丙酮中	1.6	2.0	1.5
实施例 182	3.5	不溶, 粘稠	1.2	1.9	1.7
实施例 183	6.4	不溶, 粘稠	1.6	2.9	1.6

[0975] 不溶性炭意指炭不溶于 DMF、DMSO、水、硫酸 / 水混合物、二氯甲烷、THF、乙腈（不溶于大部分有机或水性溶剂）。表 23 中的数据显示，与不粘附于反应器组件的炭的 IR 吸光率值相比，粘着于反应器组件的炭的 IR 吸光率的比率显著不同。实施例 177 至 179 提供了较低 IR 吸光率比率，并且还呈现出粘着于反应器、搅拌机或浸入管的炭。这种类型的炭有利于不需要定期保养以维护或清洁的可操作方法。不受理论束缚，C = O 吸光率与 C = C 峰和 C = O 峰比率较高表明粘着于反应器的炭更具极性的特点。粘着于反应器的炭非常不利并且将造成反应器设备沾污的问题。所述炭是在实施例 181 期间产生，在加入苯甲醛的情况下产生了不同类型的炭。所述炭可溶于丙酮和其它溶剂，如 DMSO。这种炭本质上还具有更大的粘弹性且不像得自于实施例 180、182 和 183 的另一种炭那样易碎。然而，对得自于实施例 181 的炭的光谱表征显示 IR 吸光率比率相当接近于实施例 180 和 183。

[0976] 用各种溶剂萃取 LA 的选择性

[0977] 全氟辛醇

[0978] 供应商 :Alfa Aesar

[0979] 纯度 :97%

[0980] 3- 氯苯酚

[0981] 供应商 :Alfa Aesar

[0982] 纯度 :98%

[0983] 2- 乙基己酸

[0984] 供应商 :Alfa Aesar

[0985] 纯度 :99%

[0986] 全氟辛酸

[0987] 供应商 :Alfa Aesar

[0988] 纯度 :95%

[0989] 甲酸

[0990] 供应商 :Alfa Aesar

[0991] 纯度 :97%

[0992] 硫酸

[0993] 供应商 :Sigma-Aldrich

[0994] 纯度 :95%至 98%

[0995] 乙酰丙酸

[0996] 供应商 :Sigma Aldrich

[0997] 纯度 :98%

[0998] 实施例 184

[0999] (a) 水溶液中装有 40%硫酸、8%乙酰丙酸 (LA) 和 3%甲酸 (FA)。将 20mL 离心管装入 5g 所述水溶液和作为萃取溶剂的 5g 全氟辛醇。将离心管振荡 30 秒以彻底混合各层。允许离心管静置过夜以分离各层。经由移液管将样品层分离到闪烁管中。

[1000] (b) 与实施例 184(a) 相同，但使用 3- 氯苯酚作为萃取溶剂。

[1001] (c) 与实施例 184(a) 相同，但使用 2- 乙基己酸作为萃取溶剂。

[1002] (d) 与实施例 184(a) 相同，但使用全氟辛酸作为萃取溶剂。

[1003] 对于实施例 184a 至 184d, 通过溶剂相中的 LA 的质量分数除以水相中的 LA 的质量分数来计算分布系数 (K_d)。水相中的 LA 的质量是通过使用以上所描述的 HPLC 方法 2 对 LA 进行 HPLC 分析来获得。将 (重量%) 乘以分离后的水相的质量。将初始水溶液中的 LA 初始质量 (萃取前) 减去分离后水相中的 LA 质量 (通过 HPLC 测定) 以获得溶剂相中的 LA 质量。

[1004] 表 24

[1005]

实施例	K_d (LA)
184a	0.35
184b	15.32
184c	0.13
184d	1.7

[1006] 使用 3-氯苯酚的实施例 1b 显示了非常良好的 LA 分布系数 (K_d)。这可能是关于 LA 进入萃取溶剂中所报告的最高的分布系数。使用全氟辛酸的实施例 184d 也显示了 LA 进入溶剂相中的良好分布系数。

[1007] 这些实施例显示了通过酸洗涤方法从含有乙酰丙酸的二甲苯酚混合物中选择性地去除低含量的硫酸。

[1008] 试剂

[1009] 甲酸

[1010] 供应商: Alfa Aesar

[1011] 纯度: 97%

[1012] 硫酸

[1013] 供应商: Sigma-Aldrich

[1014] 纯度: 95-98%

[1015] 乙酰丙酸

[1016] 供应商: Sigma Aldrich

[1017] 纯度 = 98%

[1018] LBX-98

[1019] 供应商: Merisol

[1020] 66.9% 2,4-二甲苯酚与 30.6% 2,5-二甲苯酚的混合物

[1021] LBX-98 混合物 (组合物 A)

[1022] 10.7% 乙酰丙酸

[1023] 1.1% 甲酸

[1024] 0.6% 硫酸

[1025] 87.6% LBX-98

[1026] LBX-98 混合物 (组合物 B)

[1027] 12.0% 乙酰丙酸

[1028] 1.2% 甲酸

[1029] 0.6% 硫酸

[1030] 86.2% LBX-98

[1031] 实施例 185a

[1032] 将 20mL 离心管装入 9.5g 组合物 A 和 0.5g 含 2.5 重量% H_2SO_4 的 DI 水。将离心管振荡 30 秒以混合两个层。使样品在室温 (17°C 至 23°C) 下静置 60 分钟以允许层分离。每 15 分钟检查样品的分离情况。随后在室温下将样品静置过夜以允许分离继续进行。对分离层评分且振荡样品。随后将样品放在 50°C 烘箱内的砂浴中 25 分钟。每 5 分钟检查样品的分离情况。使样品在烘箱中静置过夜以允许分离继续进行。从烘箱中取出样品且放回室温,随后经由移液管分离各层。

[1033] 实施例 185b

[1034] 与实施例 185a 相同,但利用 5.4g 组合物 B 和 0.6g 含 5 重量% H_2SO_4 的 DI 水,且在室温下允许样品沉降 15 至 30 分钟,随后进行分析。

[1035] 实施例 185c

[1036] 与实施例 185a 相同,但利用 5.4g 组合物 B 和 0.6g 含 8 重量% H_2SO_4 的 DI 水,且在室温下允许样品沉降 15 至 30 分钟,随后进行分析。

[1037] 实施例 185d

[1038] 与实施例 185a 相同,但利用 5.4g 组合物 B 和 0.6g 含 10 重量% H_2SO_4 的 DI 水,且在室温下允许样品沉降 15 至 30 分钟,随后进行分析。

[1039] 通过自动滴定器分析所分离的层,以确定萃取前后溶剂相中的硫酸的量。表 24 呈现了结果。

[1040] 表 24

[1041]

实施例	萃取前溶剂组合物 A 或 B 中的初始[H_2SO_4] (重量%)	萃取后溶剂组合物 A 或 B 中的最终[H_2SO_4] (重量%)
185a	0.5	0.15
185b	0.5	0.06
185c	0.5	0.065
185d	0.5	0.07

[1042] 数据显示使用稀酸洗涤方法从含有 LA 的二甲苯酚萃取溶剂混合物中选择性地去除硫酸杂质。去除硫酸达到这些较低含量将有助于防止由于副反应和 LA 与萃取溶剂的酸催化降解过程导致 LA 产率和溶剂损失。因而,使用 5 重量% 酸洗涤方法是用于从含有 LA 的烷基苯酚萃取溶剂中去除硫酸的有效且新颖的方法。

[1043] 关于从含有水、乙酰丙酸和甲酸的酸性反应混合物中去除烷基苯酚的连续方法的实施例

[1044] 进行了一系列实验以测定含 LBX98 (66.9% 2,4- 二甲苯酚和 30.6% 2,5- 二甲苯酚;Merisol Inc.) 的 5M H_2SO_4 在有或无 1.3 重量% FA 和 0.5 重量% LA 的情况下的流出曲线。将所收集的数据用来确定用于在反应再循环之前从再循环的萃余液物流中去除 LBX-98 的试验装置中所需的吸附柱尺寸。

[1045] 诸如 LBX-98 (66.9% 2,4-二甲苯酚和 30.6% 2,5-二甲苯酚; Merisol Inc.) 之类的烷基苯酚可能对糖 (果糖 / 葡萄糖) 生成乙酰丙酸 (LA) 和甲酸 (FA) 的 H^+ 催化分解反应造成重大挑战。大于 400ppm 的 2,4-二甲苯酚 (LBX-98) 可以导致反应期间所形成的炭粘着于反应器组件。粘着于反应器内件的炭使得所述方法不具可操作性。除炭特点以外, 由糖产生 LA 的产率有所降低, 这是因为 LBX-98 将与糖分解成 LA 和 FA 期间所形成的含有醛和酮官能团的化合物反应。

[1046] 以下这些实施例概述了在连续法中用活性碳去除 LBX-98 的方法。第一个实验是用含 0.1 重量% LBX-98 的 5M H_2SO_4 混合物来进行。下一个实验是用 0.1 重量% LBX-98、1.3 重量% FA 和 0.5 重量% LA 来进行。最后一个实验是用 0.1 重量% LBX-98、1.3 重量% FA 和 0.5 重量% LA 在 50℃ 下进行。

[1047] 实施例 186: 将绝缘玻璃柱装入 9.02g 已经用 DI 水洗涤以去除大多数细粉的 DARCO 12×20 活性碳 (Cabot, Inc.)。一旦对管柱进行填充后, 就通过用 DI 水冲洗管柱来洗去更多细粉。一旦所有细粉都已经被冲出后, 就用 5M 硫酸溶液冲洗管柱。制备 1L 含 0.1 重量% LBX-98 的 5M 硫酸溶液且通过 HPLC 测定含 0.096% 二甲苯酚。将循环流体冷却至 20℃ 以维持柱温, 且一旦温度已经达到 20℃ 后, 就将泵设定至设定 6 (约 1.4 至 1.6mL/min) 且将含有二甲苯酚的混合物连续经由活性碳床泵出。每 30 分钟在柱出口处取出样品且通过 HPLC 进行分析, 使用以上所描述的方法 3 来测定退出管柱的混合物中的二甲苯酚的量。10h 的运行时间之后, 使泵停止。在 10h 运行期间未测量到可检测的二甲苯酚 (<0.001%)。

[1048] 实施例 187. 将绝缘玻璃柱装入 9.03g 已经用 DI 水洗涤以去除大多数细粉的 DARCO 12×20 活性碳。一旦对管柱进行填充后, 就通过用 DI 水冲洗管柱来洗去更多细粉。一旦所有细粉都已经被冲出后, 就用 5M 硫酸溶液冲洗管柱。制备 1L 含 0.1 重量% LBX-98、1.3 重量% FA 和 0.5 重量% LA 的 5M 硫酸溶液且通过 HPLC 测定含 0.092% 二甲苯酚、1.24% FA 和 0.40% LA。将循环流体加热至 50℃ 的温度且同时将管柱加热至所需温度, 通过超声波处理 30 分钟同时用氦气鼓泡对进料溶液进行脱气。进料瓶在整个运行期间进行恒定的氦气吹扫。一旦进料溶液进行过脱气且管柱上升到 50℃ 的温度后, 就将泵设定至设定 6 (约 1.4 至 1.6mL/min) 并且启动。在 30 分钟后取出第一份样品之后, 管柱中出现大量气泡。45 分钟之后, 所存在的气泡的量相当显著, 所以将循环器温度下调至 20℃。随着柱温下降, 气泡逸散且最终消失。每 30 分钟在柱出口处取出样品且通过 HPLC 进行分析, 使用以上所描述的方法 3 来测定退出管柱的混合物中的二甲苯酚的量。11h 的运行时间之后, 使泵停止。8.5h 之后未测量到可检测的二甲苯酚 (<0.001%) 且在 11h 结束时, 二甲苯酚的量是 0.006%。FA 和 LA 的量在整个 11h 运行期间保持在 1.3 重量% 和 0.5 重量%, 显示二甲苯酚选择性吸附于碳床而不是 LA 或 FA 上。

[1049] 实施例 188. 将绝缘玻璃柱装入 9.04g 已经用 DI 水洗涤以去除大多数细粉的 DARCO 12×20 活性碳, 并且还通过施加真空最少 1 小时进行脱气。周期性地对含有活性碳的真空瓶进行漩涡以确保碳中没有俘获空气。一旦对管柱进行填充后, 就通过用 DI 水冲洗管柱来洗去更多细粉。一旦所有细粉都已经被冲出后, 就用 5M 硫酸溶液冲洗管柱。制备 1L 含 0.1 重量% LBX-98、1.3 重量% FA 和 0.5 重量% LA 的 5M 硫酸溶液且通过 HPLC 使用以上所描述的方法 3, 测定为含 0.093% 二甲苯酚、1.29% FA 和 0.51% LA。将循环流体加热至 50℃ 且同时将管柱加热至所需温度, 通过超声波处理 30 分钟同时用氦气鼓泡对进料溶

液进行脱气。进料瓶在整个运行期间进行恒定的氦气吹扫。一旦进料溶液进行过脱气且管柱上升到 50℃ 的温度后,就将泵设定至设定 6 (约 1.4 至 1.6 mL/min) 并且启动。每 30 分钟在柱出口处取出样品且通过 HPLC 进行分析,使用以上所描述的方法 3 来测定退出管柱的混合物中的二甲苯酚的量。10.42h 的运行时间之后,使泵停止。连续运行 10.42h 之后管柱出口处未测量到可检测的二甲苯酚 (<0.001%)。FA 和 LA 的量在整个 10.42h 运行期间保持在 1.3 重量%和 0.5 重量%,显示二甲苯酚选择性吸附于碳床而不是 LA 或 FA 上。

[1050] 活性碳看似对 FA 和 LA 不具亲和力,这是因为在实施例 2 至 3 中,FA 和 LA 的含量在整个运行期间保持相同。

[1051] 虽然已经参考优选的实施方案描述了本发明,但本领域技术人员应认识到,可以在不脱离本发明的精神和范围的情况下在形式和细节方面进行改变。贯穿本说明书所引用的所有参考文献,包括发明背景中的参考文献,以全文引用的方式并入本文中。本领域技术人员应认识到或仅使用常规实验就能够确定本文中明确描述的本发明具体实施方案的许多等效物。这些等效物意图涵盖在以下权利要求书的范围内。

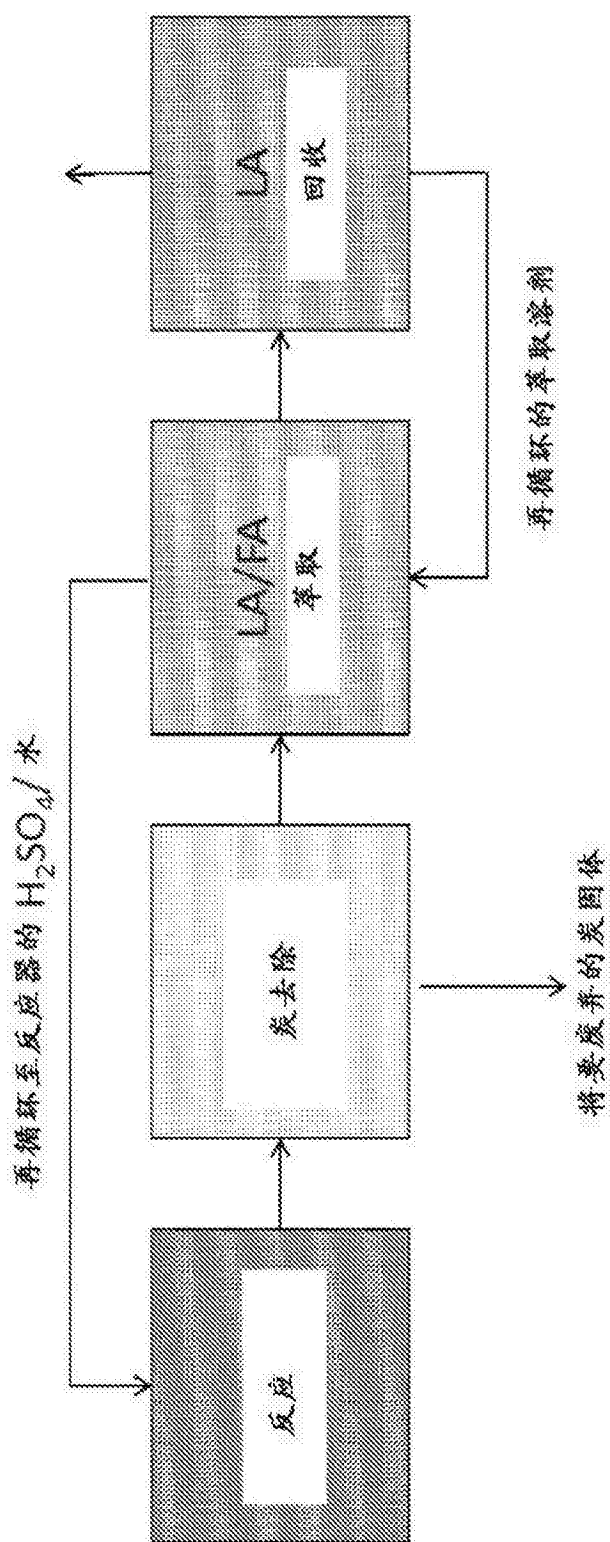


图 1a

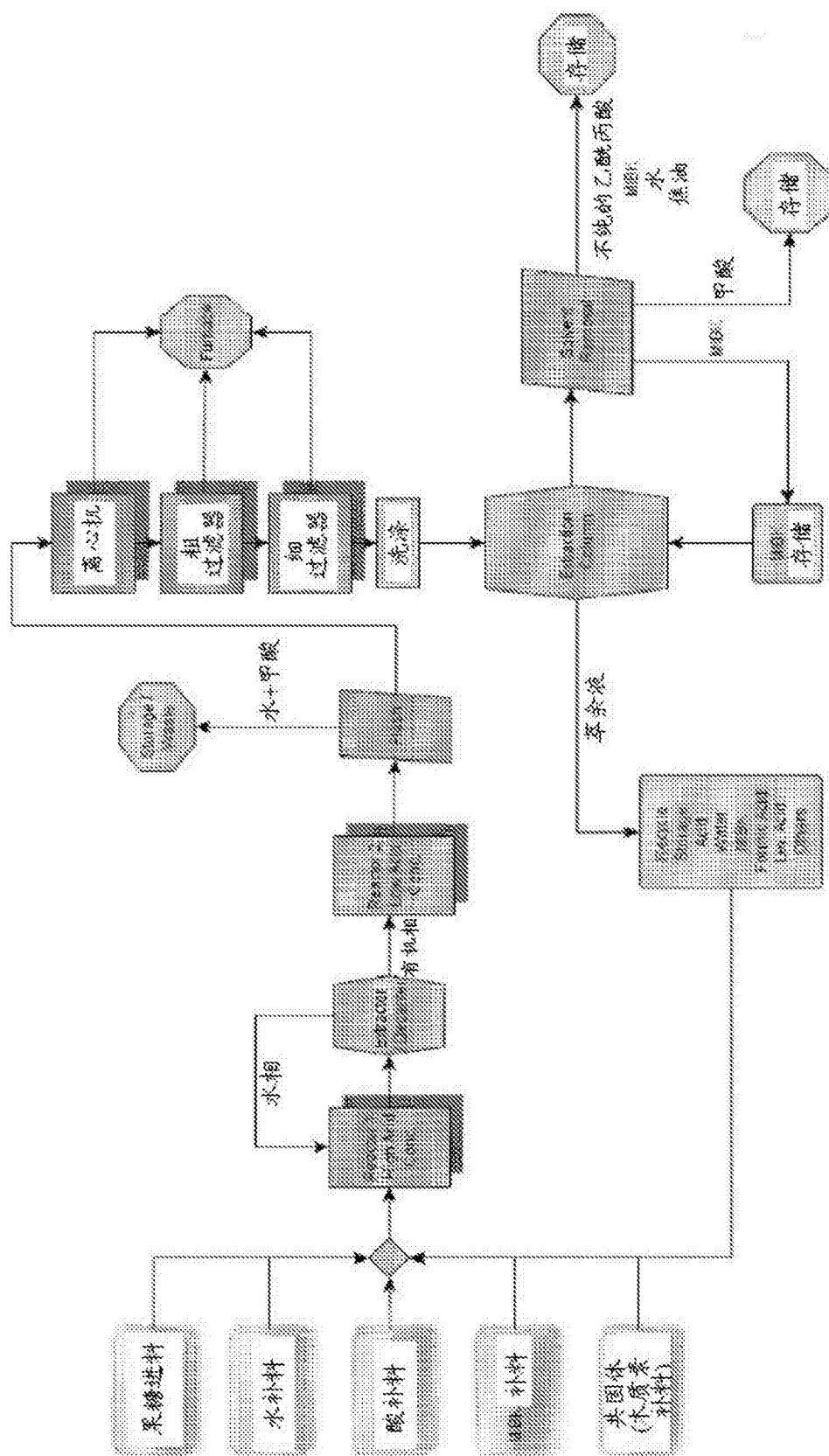


图 1b

样品制备

● 溶剂萃取

- 加入大约 250 mg 至闪烁瓶 + 5 至 10 mL “良好”溶剂
- 去除可溶性馏分且干燥不溶性馏分
- 对可溶性馏分的 ^1H NMR 分析
- 不溶性馏分的 TGA

图 2a

炭-可溶性馏分和不溶性馏分

样品	炭质量 (g)	溶剂	溶剂 质量(g)	不溶物 质量(g)	不溶物%	可溶物%*
A	0.2974	DMF	13.2 g	0.1690 g	56.8 %	43.2 %
B	0.3256	DMSO	13.3 g	0.2177	66.9 %	33.1 %
C†	0.2799	MEK	6.4 g	0.1977	70.6 %	29.4 %
D	0.2796	环己酮	6.4	0.2243	80.2 %	19.8 %

*计算值。未直接测量。
†利用DMSO的第二萃取萃取了另外的
5 % (以原始质量计)

图 2b

炭-第一 DMSO 可溶性组分 SEC

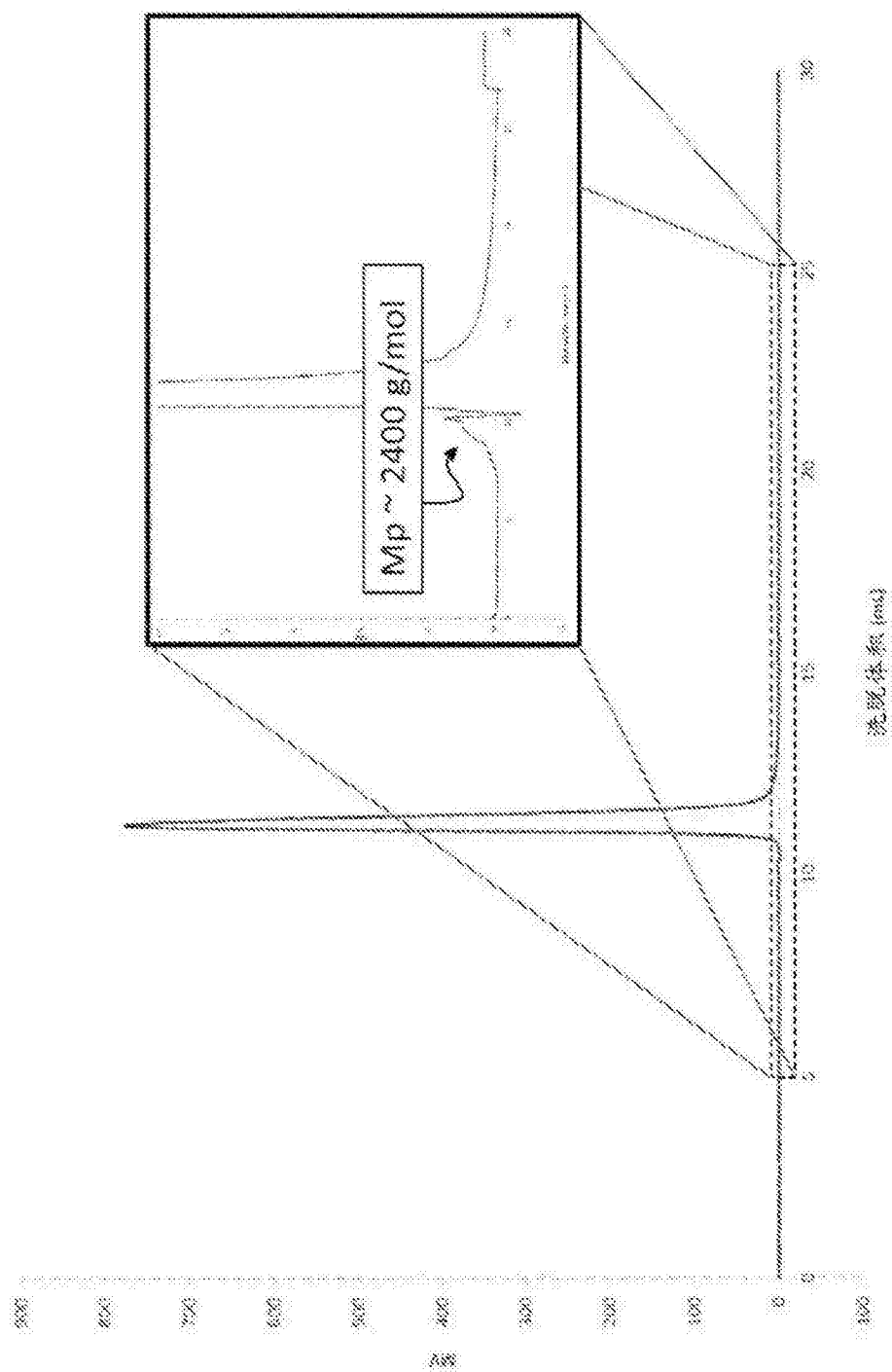


图 2c

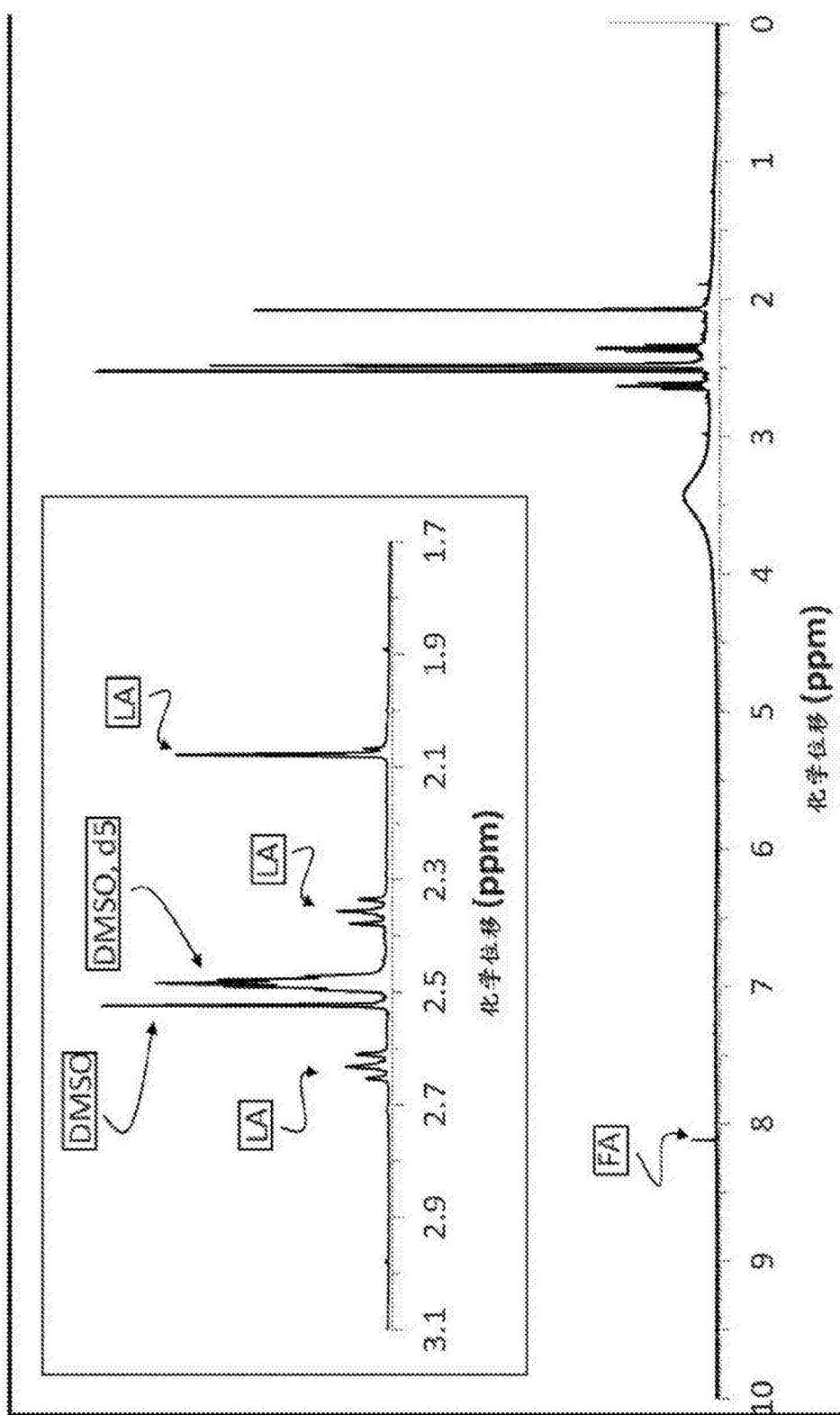
炭- ^1H NMR (DMSO- d_6)

图 2d

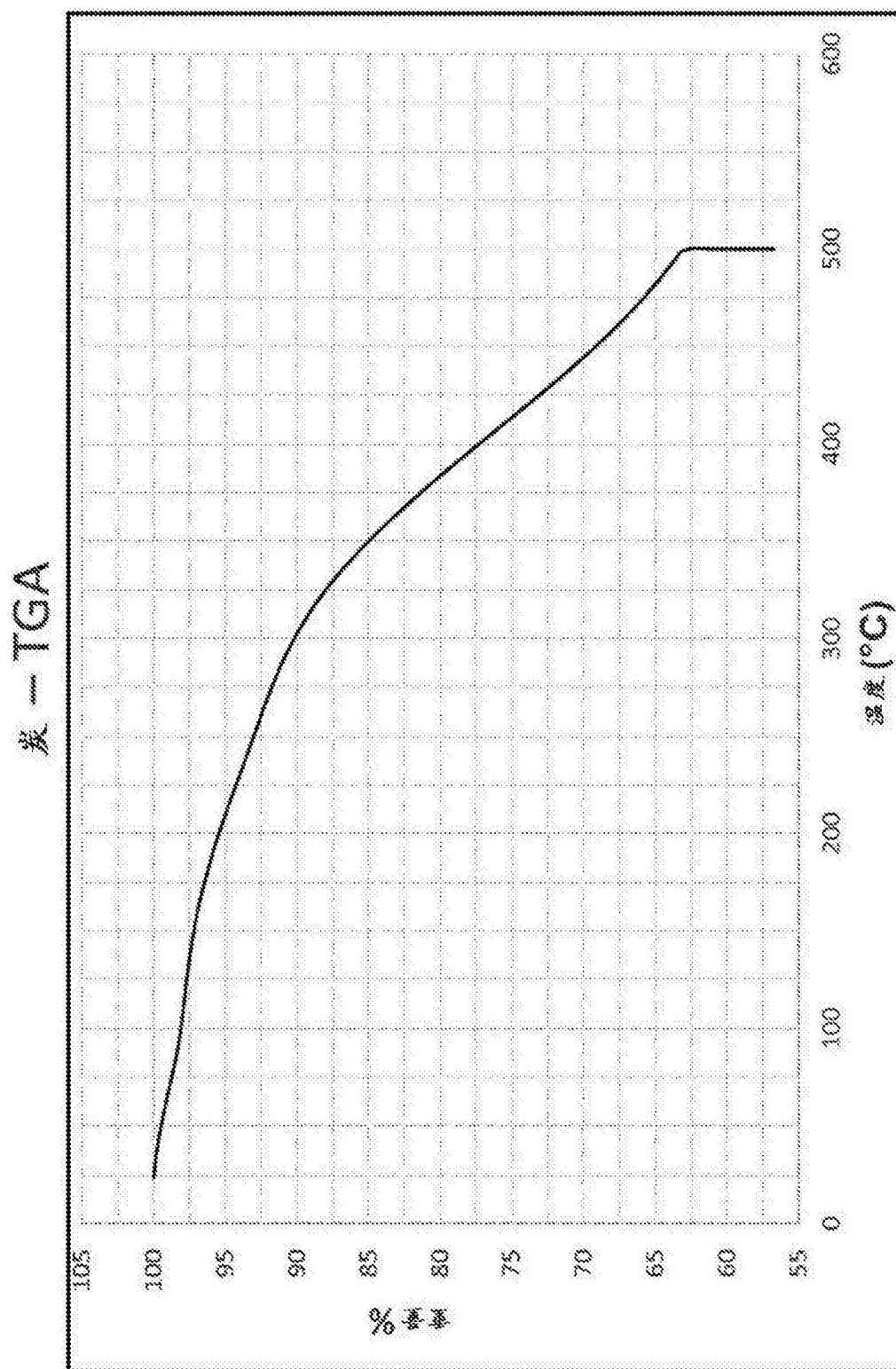


图 2e

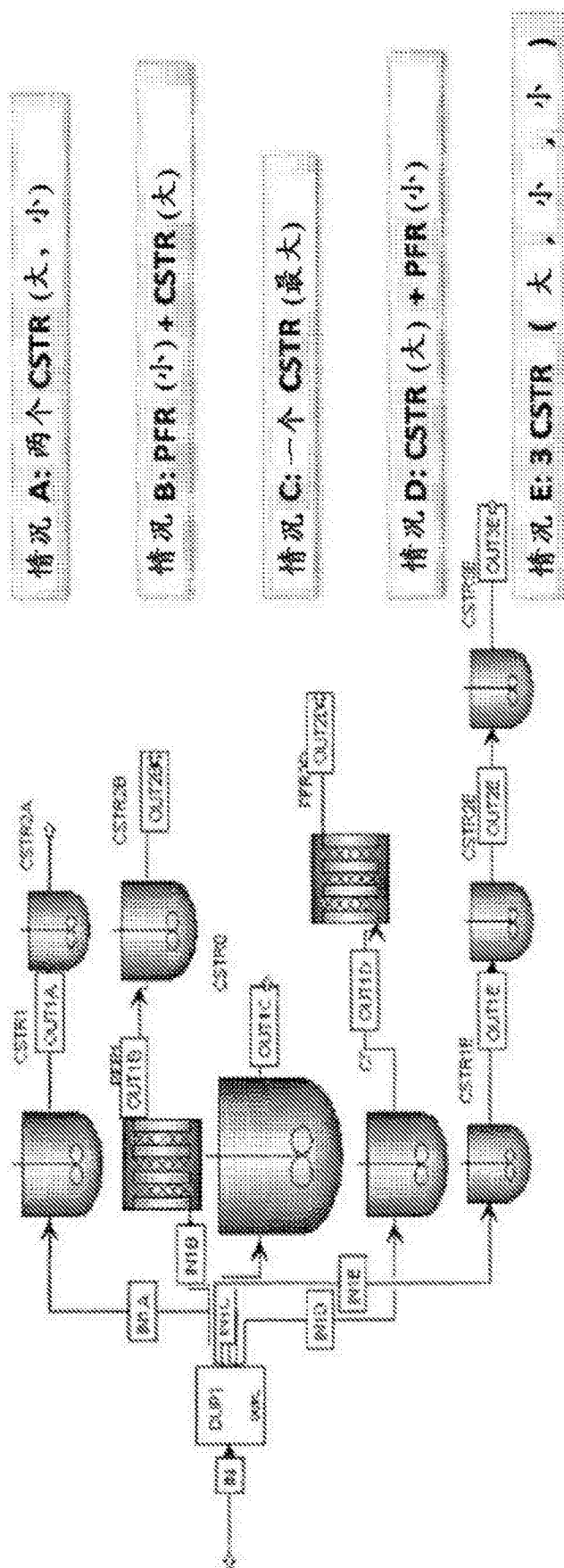


图 3- 用于建模研究的 Aspen 流程图。

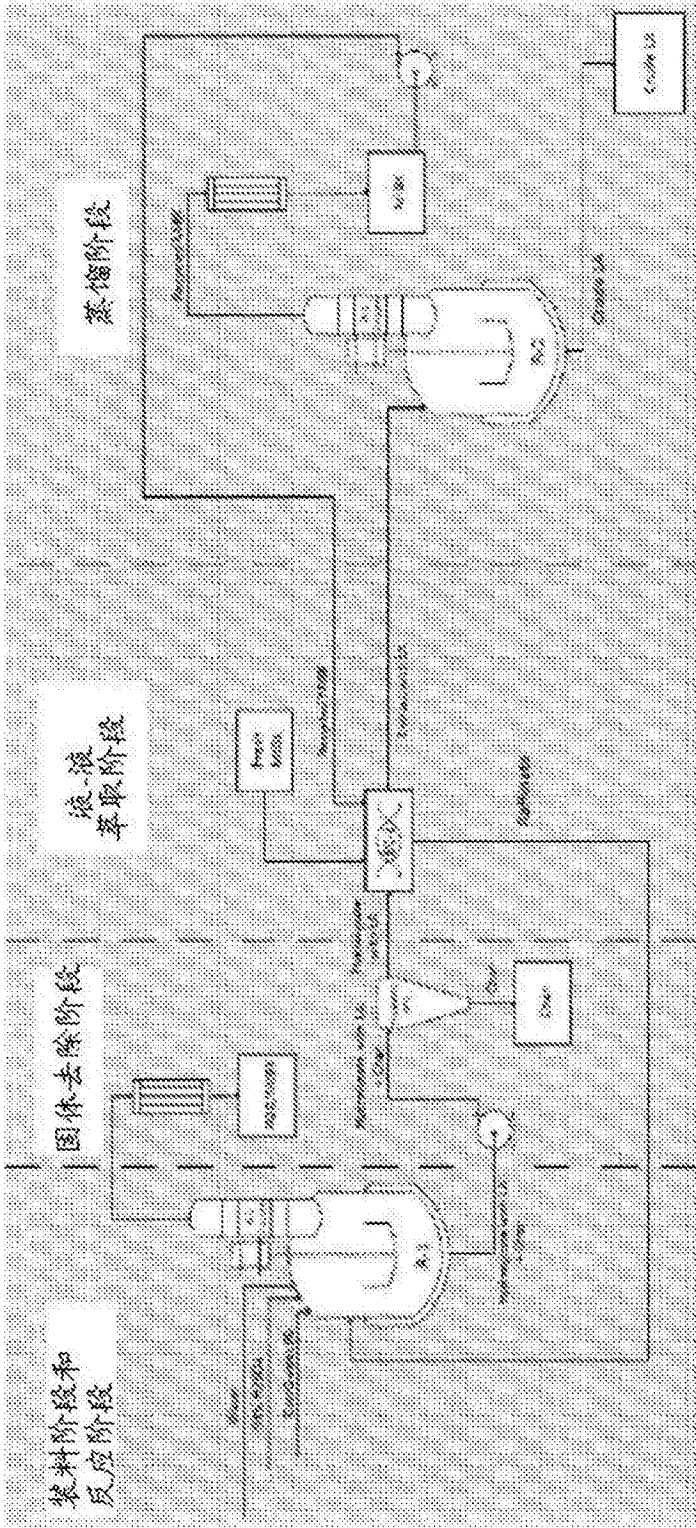


图 4

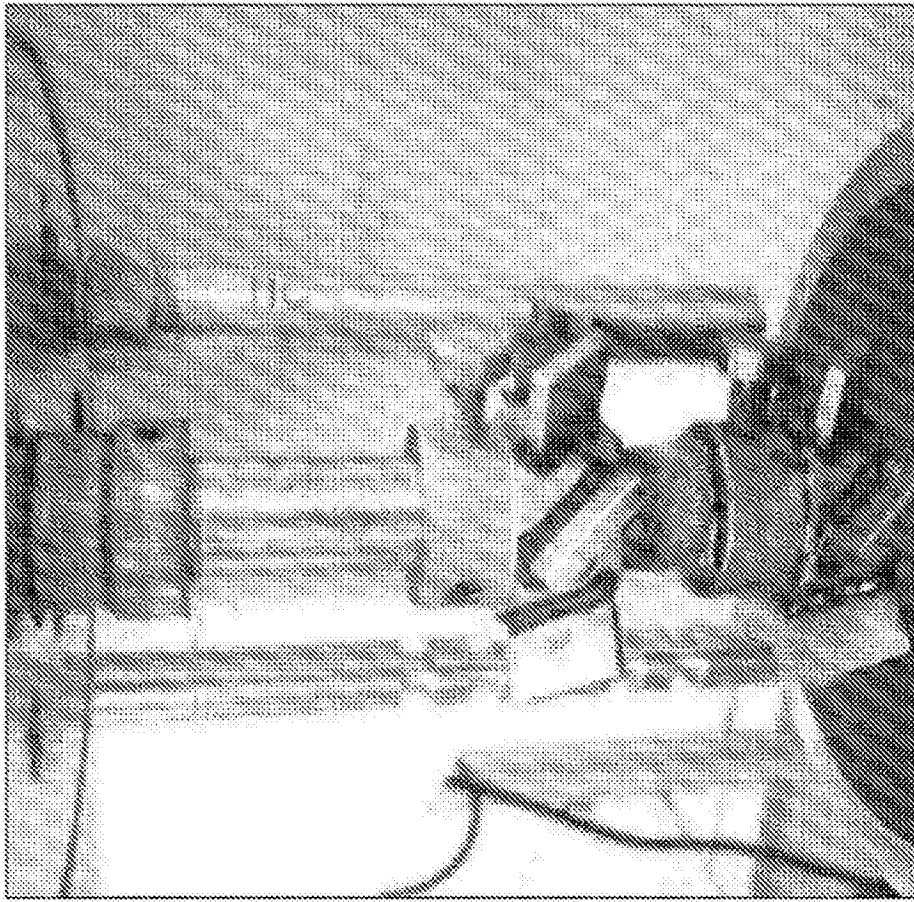


图 5a

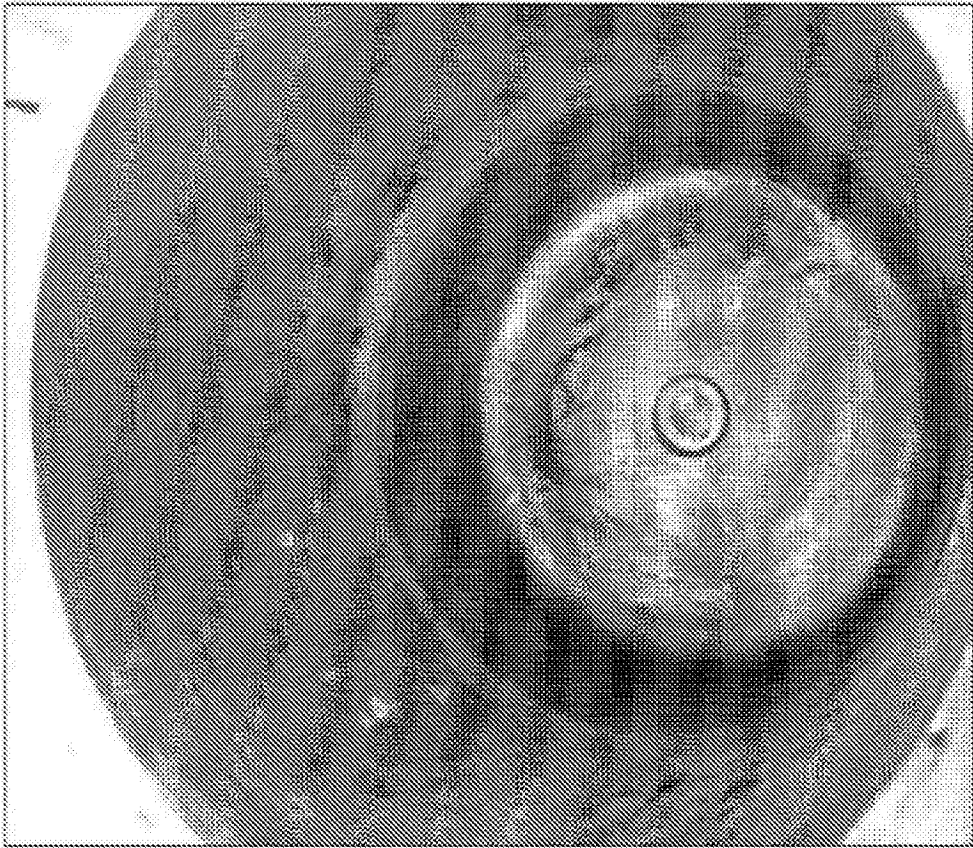


图 5b

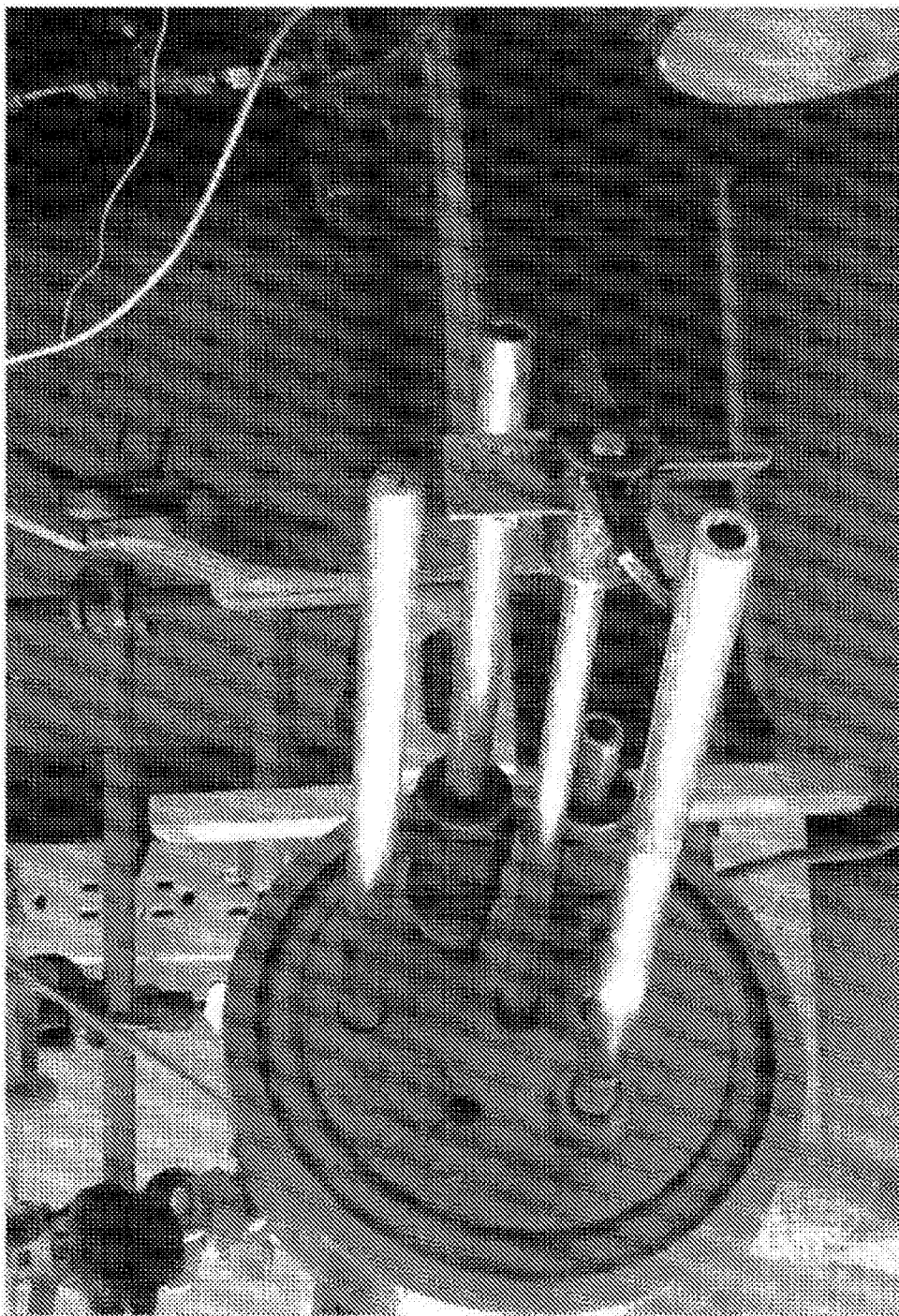


图 5c

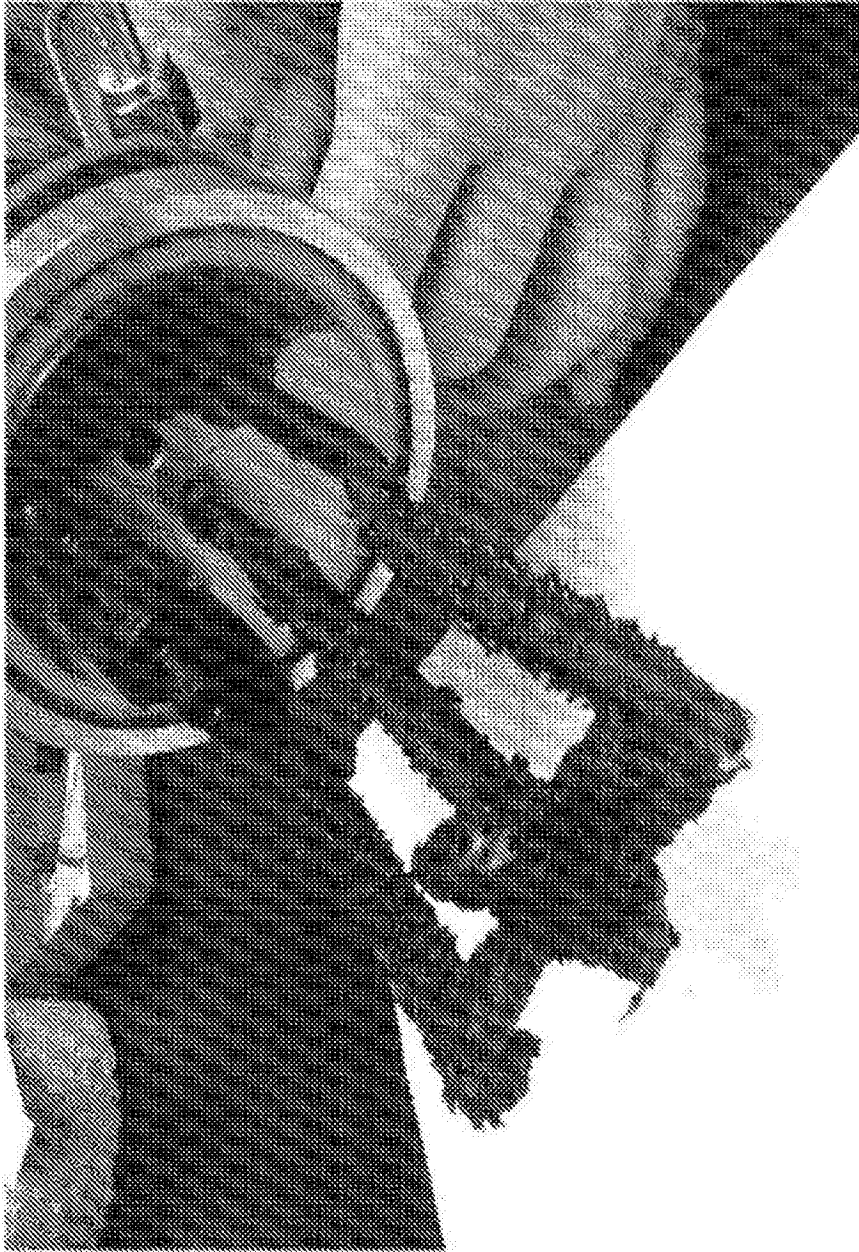


图 5d



图 5e



图 5f

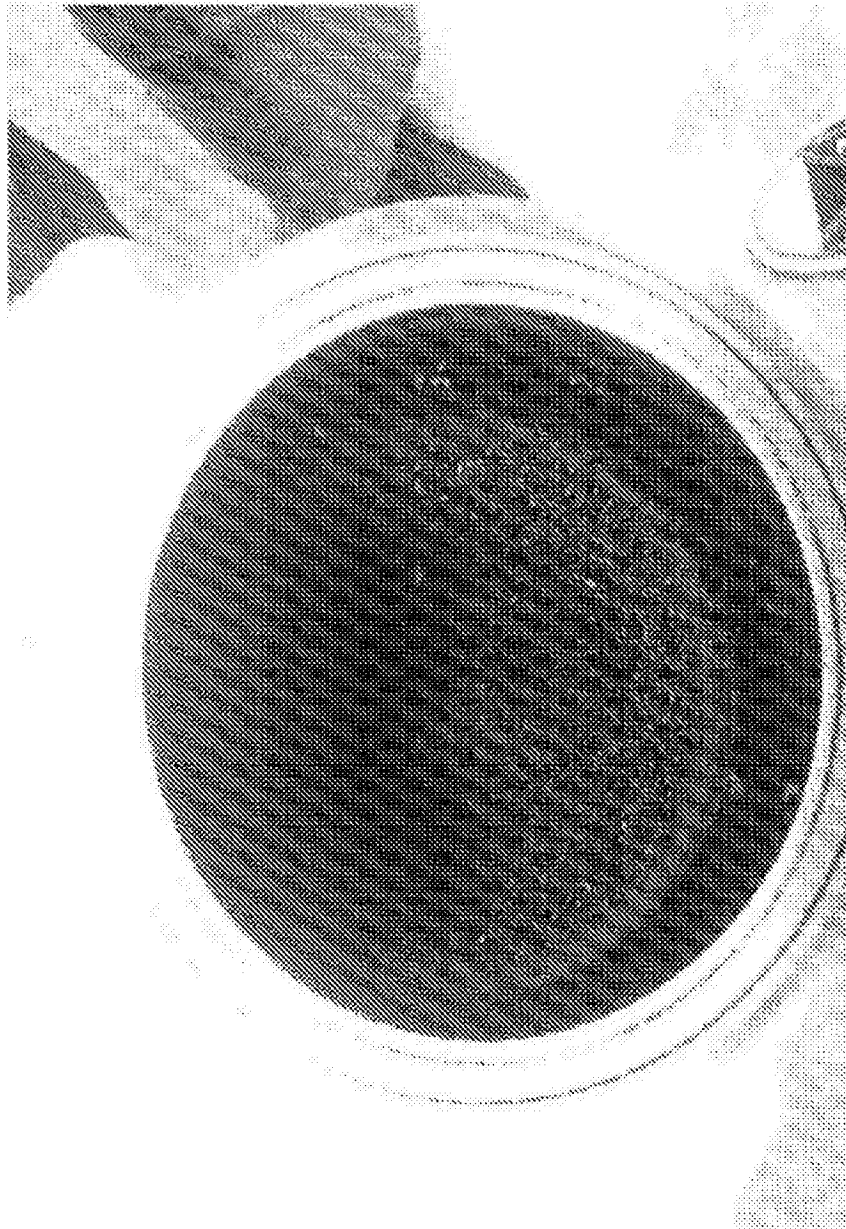


图 5g

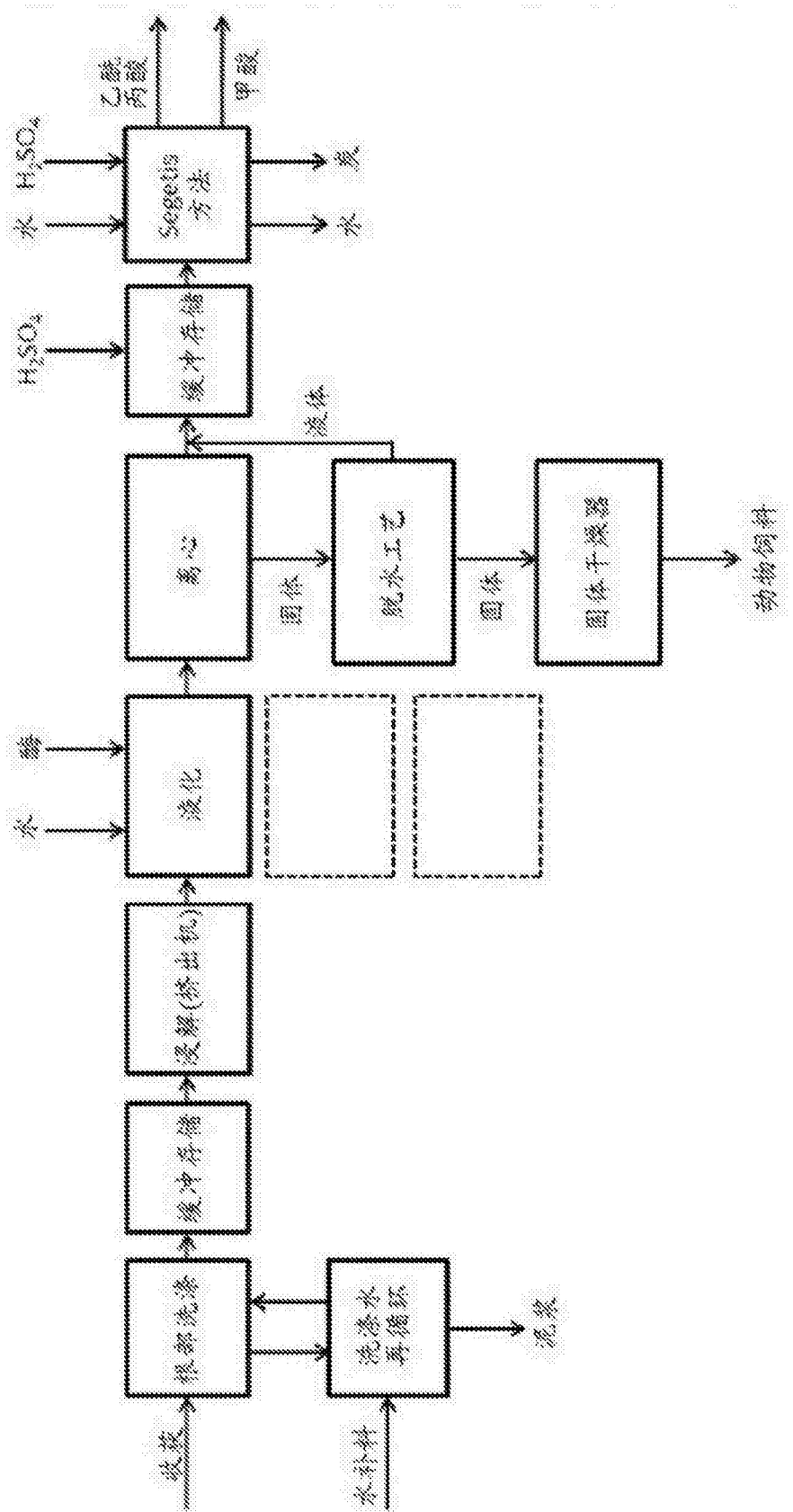


图 6