

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи



Хохлова Елена Александровна

**РАЗРАБОТКА НОВОГО ПОДХОДА СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР ДЛЯ
ИЗУЧЕНИЯ КОНВЕРСИИ УГЛЕВОДОВ В
5-ГИДРОКСИМЕТИЛФУРФУРОЛ В СРЕДЕ ИОННЫХ ЖИДКОСТЕЙ**

02.00.04 – физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2013

Работа выполнена в Лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Научный руководитель:

Анаников Валентин Павлович

член-корреспондент РАН

(ИОХ РАН)

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор **Кустов Леонид Модестович**

(ИОХ РАН)

доктор химических наук, профессор **Васильев Александр Викторович**

(ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет имени С.М. Кирова)

Ведущая организация:

ФГБОУ ВПО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
химический факультет

Защита состоится «3» декабря 2013 г. в 11:00 на заседании Диссертационного совета Д 002.222.02 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН) по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д.47

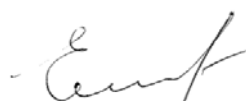
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН

Автореферат разослан «1» ноября 2013 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

Д 002.222.02 при ИОХ РАН,

Кандидат химических наук



О.Л. Елисеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Вероятность истощения мировых запасов топлива, а также ухудшение экологической ситуации в мире заставляют задуматься о переходе на альтернативные виды топлива, способные заменить нефть и газ. Помимо использования таких возобновляемых источников энергии, как солнечная, ветровая, геотермальная и энергия Мирового океана, в последние годы активно проводятся исследования по разработке эффективных каталитических систем для переработки биомассы. Развитие технологии переработки биомассы имеет большое практическое значение. Это обусловлено возможностью получения из нее не только различных химических полупродуктов, ценных для производства биотоплива, но и целого ряда 2,5-дизамещенных фурановых производных, активно востребованных в тонком органическом синтезе.

В последние десятилетия ведутся исследования по поиску эффективных систем конверсии биомассы, среди которых особое внимание привлекают ионные жидкости. Этот выбор обусловлен, в первую очередь, очевидными преимуществами данных растворителей перед классическими органическими растворителями. Ионные жидкости остаются в жидком состоянии в очень широком интервале температур, нелетучи, не воспламеняются, кроме того, их можно подвергать регенерации и повторному использованию в замкнутых технологических циклах.

В настоящее время уже достигнуты определенные успехи в разработке каталитических систем конверсии углеводной биомассы в ионных жидкостях. Однако дальнейший прогресс в этой области и практическое использование разработанных каталитических процессов осложняется отсутствием надежных данных о природе химических реакций. Ключевым вопросом в разработке высокоэффективных процессов конверсии биомассы на данном этапе является понимание механизмов химических реакций на молекулярном уровне. Для создания практически значимых технологий по переработке углеводов необходимо знать особенности состояния моно- и полисахаридов в среде ионной жидкости, а также понимать взаимодействия в подобных каталитических системах на молекулярном уровне. Для этой цели необходимо разработать эффективные экспериментальные методы для физико-химического исследования систем на основе ионной жидкости. До выполнения настоящей работы не было описано удобных экспериментальных подходов в изучении химических реакций в среде ионных жидкостей методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Цель работы

Разработка нового подхода к изучению химических процессов на молекулярном уровне в среде ионных жидкостей на основе спектроскопии ЯМР и применение разработанного подхода для создания эффективных каталитических систем конверсии углеводов.

При выполнении диссертационной работы были поставлены следующие задачи:

- Разработка ЯМР-реактора для проведения реакций в среде ионной жидкости и регистрации одномерных и двумерных спектров ЯМР высокого разрешения.
- Анализ ЯМР-спектров высокого разрешения для идентификации циклических и открытых форм моно- и дисахаридов и исследование механизма каталитической дегидратации углеводов в среде ионной жидкости.
- Разработка подхода и проведение прямого масс-спектрометрического анализа систем на основе ионной жидкости.
- Изучение проблемы селективности процесса конверсии углеводов и определение структуры образующихся побочных продуктов.
- Разработка новых каталитических систем конверсии углеводов и оптимизация условий проведения процесса, методов выделения и очистки целевого продукта.

Научная новизна

1) В рамках исследования был разработан универсальный ЯМР-реактор, позволяющий регистрировать одномерные и двумерные ЯМР-спектры высокого разрешения для систем на основе ионных жидкостей без добавления дейтерированных растворителей. Разработанный ЯМР-реактор полностью совместим со стандартным ЯМР-оборудованием.

2) Впервые идентифицированы и описаны все сигналы циклических и открытых форм моносахаридов в среде ионной жидкости на основе иона имидазолия и проведено сопоставление с известными данными для водного раствора.

3) Продемонстрирована эффективность разработанного ЯМР-реактора для исследования механизма реакции *in situ* в среде ионной жидкости без какой-либо предварительной обработки системы. Методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения исследованы причины снижения выхода 5-гидроксиметилфурфурола (5-ГМФ) при каталитической трансформации углеводов. С целью получения количественных выходов целевого продукта разработана новая каталитическая система и продемонстрирована эффективность микроволнового нагрева.

Практическая значимость работы

1) Применение разработанного ЯМР-реактора позволяет регистрировать одномерные спектры ^1H , ^{13}C , ^{11}B , ^{31}P и двумерные спектры HMQC, COSY, NOESY ЯМР высокого разрешения непосредственно в среде ионной жидкости и добиться воспроизводимости спектральных измерений. ЯМР-методика эффективна не только для характеристики молекулярных систем, но и для проведения прямого ЯМР-мониторинга химических процессов в среде ионной жидкости.

2) Разработана эффективная каталитическая система конверсии углеводов, позволяющая при мягких условиях получить выход 5-ГМФ до 94 % при полной конверсии фруктозы. В случае менее реакционноспособного углевода (глюкозы) продемонстрирована эффективность микроволнового нагрева, что способствовало получению высокого выхода 5-ГМФ (85 %) при значительном сокращении времени реакции (до 2,5 мин).

3) Установлена природа побочных продуктов при конверсии углеводов в 5-ГМФ. Показано, что в результате дальнейшей дегидратации 5-ГМФ имеет место образование олигомерных соединений.

4) Понимание механизма конверсии углеводов в 5-ГМФ имеет принципиальное значение для дальнейшего развития данной области, создания эффективных каталитических систем с целью повышения селективности реакции и устранения побочных процессов.

Публикации и апробация работы

По теме диссертации опубликованы 3 статьи и 6 тезисов докладов на Всероссийских и Международных конференциях. Основные материалы диссертационной работы докладывались на конференциях: Международный конгресс по органической химии им. А. Бутлерова (Россия, Казань, 2011), "Molten Salts and Ionic Liquids" (Великобритания, Ньюпорт, 2012), "Catalysis in Organic Synthesis" (Россия, Москва, 2012), конгресс "Ionic liquids" (Португалия, Алгарве, 2013), кластер конференций по органической химии (Россия, Санкт-Петербург, 2013), Nuclear Magnetic Resonance in Condensed Matter: "NMR in Life Sciences" (Россия, Санкт-Петербург, 2013).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Текст диссертации изложен на 125 страницах, список литературы включает 213 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. ЯМР-спектроскопия высокого разрешения для систем на основе ионной жидкости

Регистрация ЯМР-спектров высокого разрешения в среде ионных жидкостей сталкивается с проблемами широких спектральных линий, плохого разрешения и низкой чувствительности, невозможности точного измерения химических сдвигов вследствие высокой вязкости раствора, ионного характера среды и поглощения радиочастот в условиях эксперимента ЯМР (рисунок 1а). Детальное исследование системы показало, что микрогетерогенная природа образца является основной проблемой наблюдения ЯМР-сигналов в ионной жидкости. С целью регистрации ЯМР-спектров высокого разрешения был разработан специальный ЯМР-реактор, который способствует устранению микрогетерогенного характера среды до уровня, не оказывающего влияния на качество спектров ЯМР (рисунок 1б).

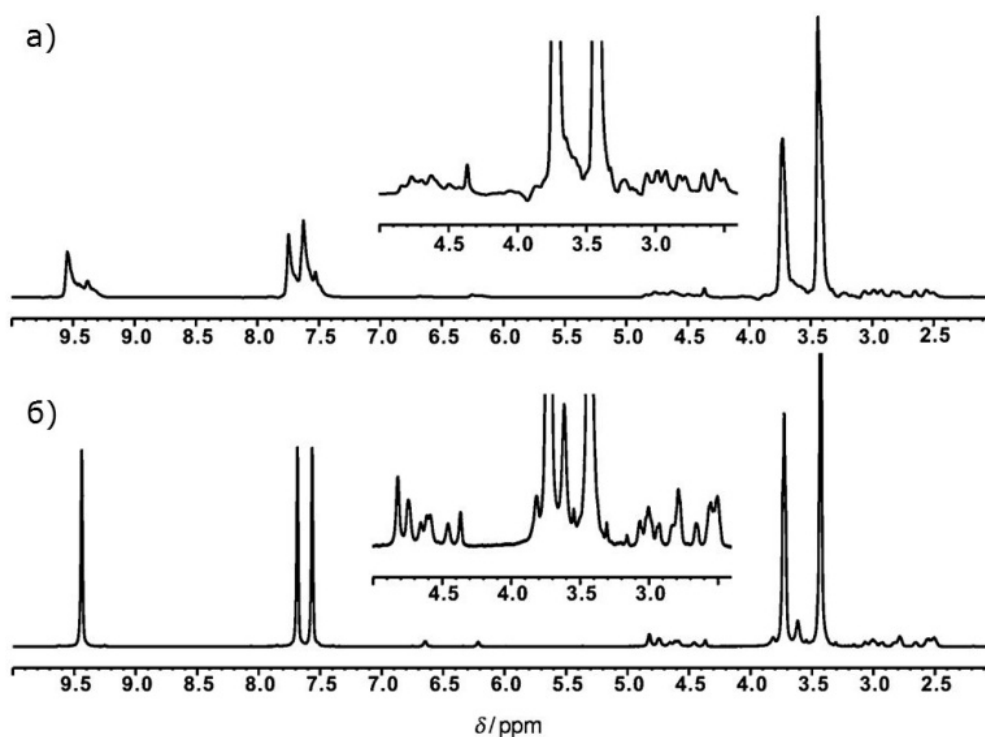


Рисунок 1. ^1H ЯМР-спектр глюкозы в ионной жидкости [BMIM][Cl] (хлорид 1-бутил-3-метилимидазолия) со стандартным приготовлением образца (а); тот же самый образец, приготовленный с помощью разработанного ЯМР-реактора (б); (80°C, 600 МГц).

Перемешивание образца, содержащего ионную жидкость, в ЯМР-ампуле имело ключевое значение для улучшения качества ЯМР-спектров, в то время как приготовление образцов стандартными методами приводило к регистрации ЯМР-спектров неприемлемого качества. Для

эффективного устранения микрогетерогенности образца специально приготовленная стеклянная мешалка (рисунок 2а-в) соединялась с верхнеприводной механической мешалкой с плавным регулированием частоты вращения (рисунок 2г).

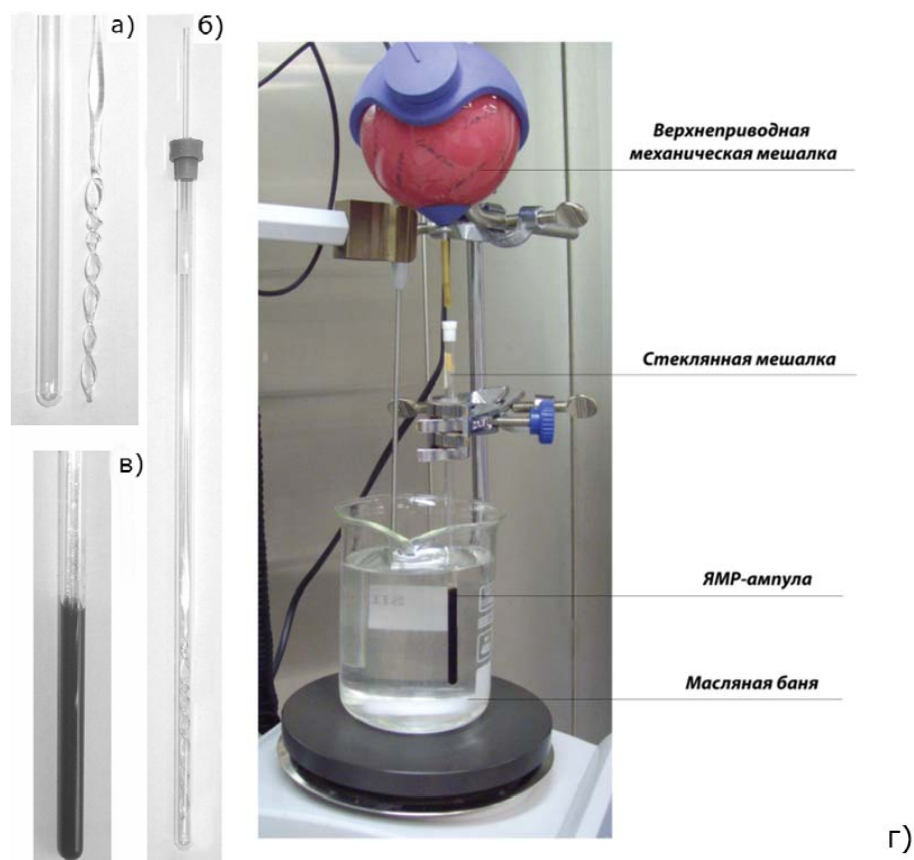


Рисунок 2. Изображение стеклянной мешалки и ЯМР-ампулы (а); мешалка внутри ампулы ЯМР (б); пример образца для ЯМР-мониторинга в ионной жидкости (в); система ЯМР-реактора в сборе (г).

Методика оказалась универсальной и была применена не только для проведения одномерных ЯМР-экспериментов, но и для двумерных экспериментов, включая гетероядерные корреляции ^1H - ^{13}C HMBSC, ^1H - ^{13}C HSQC и гомоядерную корреляцию ^1H - ^1H COSY, что способствовало однозначному отнесению сигналов исследуемых соединений. При условии поддержания постоянного температурного режима, регистрация спектров ЯМР может проводиться в течение нескольких часов после перемешивания без заметного ухудшения спектральных параметров.

2. Определение аномального состава углеводов в среде ионных жидкостей

Разработанная ЯМР методика была применена для установления строения конфигураций моносахаридов, образующихся в среде ионной жидкости (схема 1). Были зарегистрированы

спектры ЯМР высокого разрешения в среде ионных жидкостей, в которых четко наблюдались сигналы индивидуальных аномеров. Применение разработанного ЯМР-реактора позволило добиться высокого качества спектров и воспроизводимости спектральных измерений.

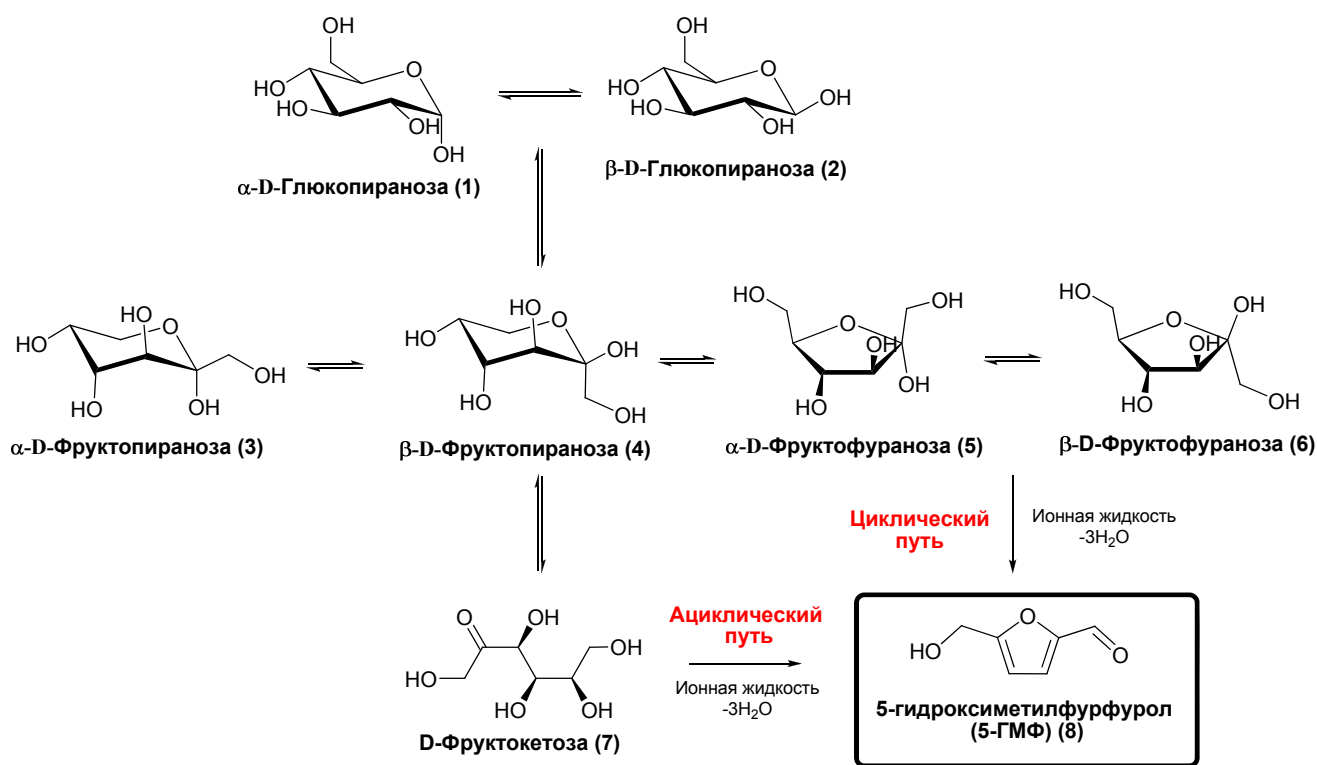


Схема 1. Конверсия углеводов и образование 5-ГМФ.

Впервые были полностью идентифицированы все формы моносахаридов в среде ионной жидкости (рисунки 3-4) и выполнено отнесение сигналов в спектрах ЯМР (схема 1, 1-7). Примечательно, что растворение фруктозы в хлориде 1-бутил-3-метилимидазолия ([BMIM][Cl]) приводило к значительному изменению процентного содержания форм данного моносахарида по сравнению с водным раствором. В случае ионной жидкости углеводный состав представлялся соотношением $3:4:5:6:7 = 1:55:14:24:6$ (таблица 1, рисунок 3), в то время как для водного раствора данное соотношение составляло $1:50:8:40:1$ (таблица 1). При переходе от водного раствора к ионной жидкости в системе было зафиксировано появление фруктокетозы, а также отмечено увеличение процентного содержания α -фруктофуранозы на фоне уменьшения содержания β -фруктофуранозы.

В случае растворения глюкозы процентное соотношение циклических форм данного углевода не изменялось при переходе от водного раствора к ионной жидкости (таблица 1). Более того, при изменении характера аниона путем растворения глюкозы в смеси ионных жидкостей [BMIM][Cl]/[BMIM][BF₄] (1/1) также не наблюдалось значительных изменений в распределении циклических форм данного моносахарида (таблица 1). В рамках проведенной

работы было выполнено полное отнесение сигналов и определены данные по химическим сдвигам ядер ^1H и ^{13}C для соединений *1-7* (схема 1) в $[\text{BMIM}][\text{Cl}]$ при 353К.

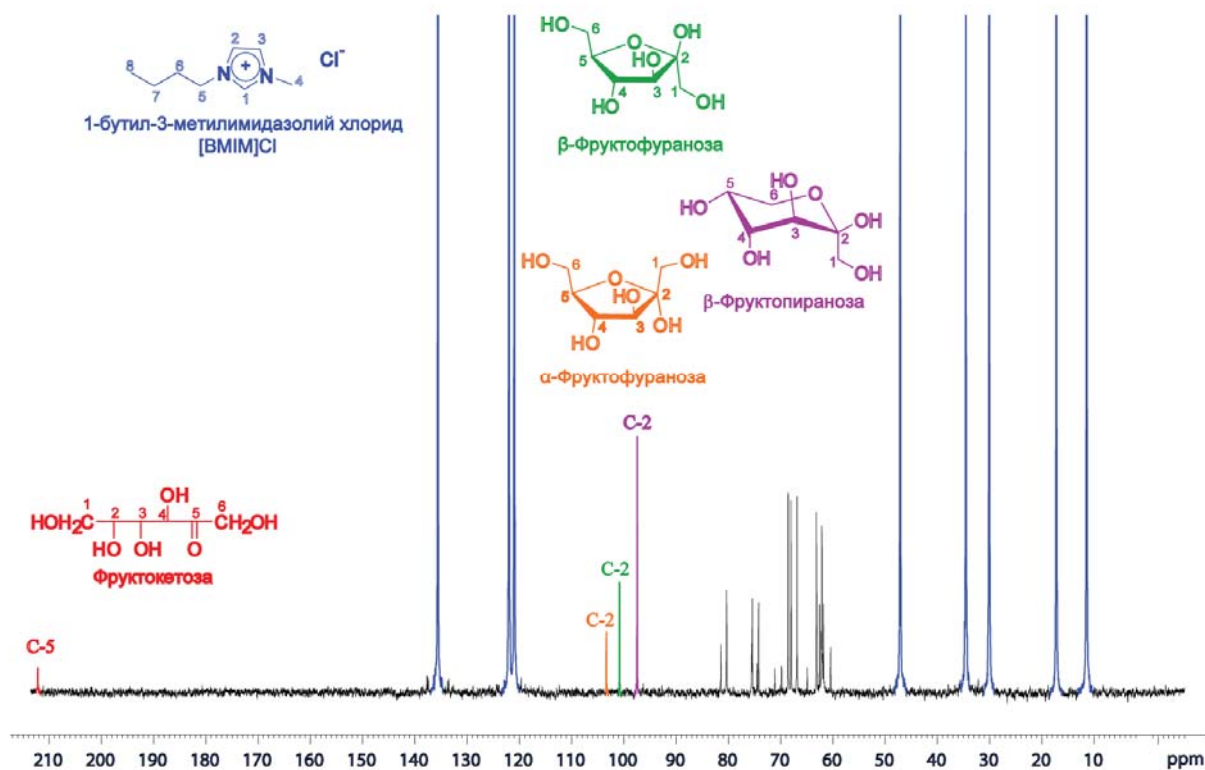


Рисунок 3. ^{13}C ЯМР спектр фруктозы в $[\text{BMIM}][\text{Cl}]$ (353К) и обозначение характеристичных сигналов.

Таблица 1. Распределение циклических и открытых форм моносахаридов в среде $[\text{BMIM}][\text{Cl}]$ и D_2O .

Углевод	Форма моносахарида	Содержание в $[\text{BMIM}][\text{Cl}]$ (353К), %	Содержание в D_2O (353К), %
Глюкоза	α -D-глюкопираноза (1)	35 (38)*	39
	β -D-глюкопираноза (2)	65 (62)*	61
Фруктоза	α -D-фруктопираноза (3)	1	1
	β -D-фруктопираноза (4)	55	50
	α -D-фруктофураноза (5)	14	8
	β -D-фруктофураноза (6)	24	40
	D-фруктокетоза (7)	6	1

* В скобках указано распределение циклических форм глюкозы в смеси ионных жидкостей $[\text{BMIM}][\text{Cl}]/[\text{BMIM}][\text{BF}_4]$ (1/1).

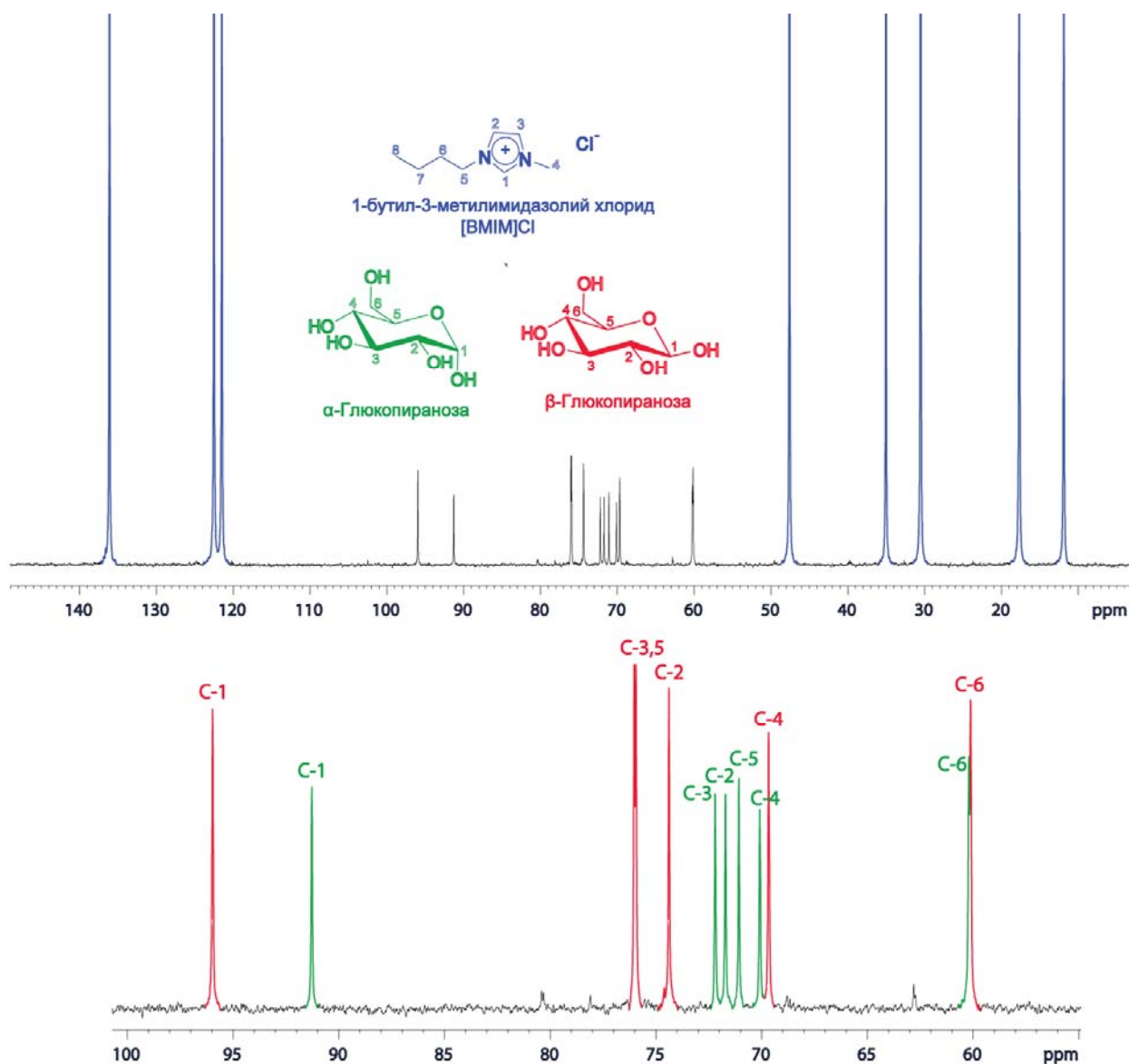


Рисунок 4. ^{13}C ЯМР спектр глюкозы в $[\text{BMIM}][\text{Cl}]$ (353К) и отнесение сигналов.

3. ЯМР-мониторинг конверсии углеводов в 5-ГМФ

Разработанная ЯМР-методика была эффективна не только для характеристики молекулярных систем, но и для проведения прямого мониторинга химических реакций. В качестве модельной реакции была исследована каталитическая конверсия углеводов в 5-ГМФ (схема 1). Было показано, что процесс дегидратации фруктозы в среде ионной жидкости может проходить при нагревании без дополнительных добавок. При растворении фруктозы в ионной жидкости при 353К в системе наблюдался процесс образования 5-ГМФ в отсутствие катализатора, который характеризовался медленным образованием целевого продукта и невысокими выходами.

ЯМР-мониторинг процесса позволил зафиксировать в системе накопление фруктокетозы, после чего наблюдалось образование 5-ГМФ. В случае глюкозы процесс конверсии оказался

более сложным, поскольку на начальном этапе имело место каталитическое образование фруктозы из глюкозы (схема 1). Значительное изменение состава углеводов при использовании ионной жидкости обуславливало возможность протекания процесса дегидратации сахаров в 5-ГМФ как по циклическому, так и по ациклическому пути (схема 1).

Применение ЯМР-реактора обеспечивало непрерывное перемешивание реакционной системы, а регистрация ЯМР-спектров высокого разрешения позволяла эффективно контролировать ее состав, в том числе регистрировать сигналы исходных реагентов, продуктов и промежуточных соединений (рисунок 5).

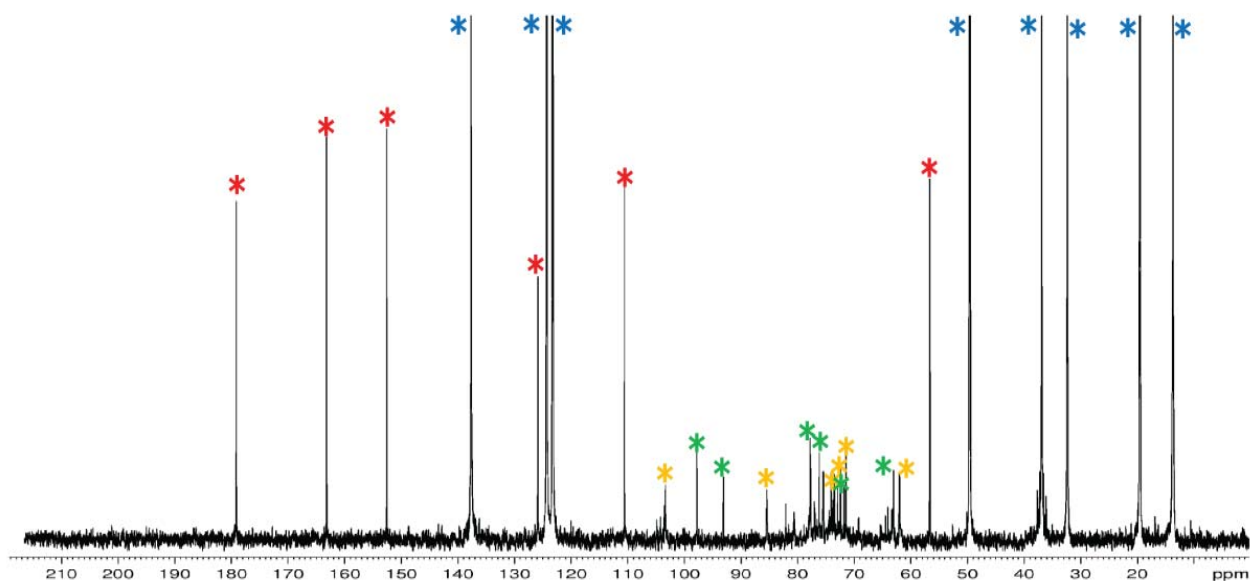


Рисунок 5. $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр (150 МГц, 80°C) реакционной смеси с отмеченными сигналами: [BMIM][Cl] (*), глюкозы(*), 5-ГМФ (*) и 1,2-бората α -D-глюкопиранозы (9) (*).

В рамках исследования с применением разработанного ЯМР-подхода был успешно проведен ЯМР-мониторинг процесса дегидратации углеводов, катализируемого соединениями бора. Каталитическая система на основе борной кислоты $\text{B}(\text{OH})_3$ продемонстрировала следующую зависимость относительной реакционной способности углеводов: фруктоза > сахароза > глюкоза (№№ 1-3, таблица 2). При использовании в качестве исходного реагента фруктозы, при времени реакции 2 ч и температуре 100°C, конверсия фруктозы составила 90 % (№ 1, таблица 2), в то время как конверсия глюкозы составила 61 % (№ 3, таблица 2).

Следует отметить, что фенолбороновая кислота $\text{PhB}(\text{OH})_2$ также демонстрировала умеренную активность в этой реакции; при введении ее в реакцию дегидратации сахарозы

конверсия не превышала 70 %, в то время как для глюкозы наблюдались низкие величины конверсии (42 %) (№№ 4-5; таблица 2).

Примечательно, что оксид бора B_2O_3 обладал высокой активностью в процессе образования 5-ГМФ (№№ 6-8, таблица 2). Процессы дегидратации всех исследуемых углеводов характеризовались высокими значениями конверсии (98-99 %) (рисунок 6). Было обнаружено, что процесс образования 5-ГМФ сильно зависит от природы аниона (№№ 8-10, таблица 2). Замена аниона $[Cl]^-$ на $[BF_4]^-$ и $[PF_6]^-$ полностью подавляла реакцию (№№ 10-11, таблица 2). Важно отметить, что применение $[BF_4]^-$ совместно с $[Cl]^-$ приводило к полной конверсии глюкозы (№ 12, таблица 2). Смесь $[BMIM][Cl]$ и $[BMIM][BF_4]$ является менее вязкой по сравнению с $[BMIM][Cl]$, в связи с чем может с успехом использоваться в целом ряде практически важных приложений.

Таблица 2. Мониторинг процесса дегидратации углеводов в 5-ГМФ с использованием разработанного ЯМР-реактора.

№	Ионная жидкость	Углевод	Условия	Конверсия, %
1	$[BMIM][Cl]$	фруктоза	$B(OH)_3$, 100°C, 2ч	90
2	$[BMIM][Cl]$	сахароза	$B(OH)_3$, 120°C, 3ч	85
3	$[BMIM][Cl]$	глюкоза	$B(OH)_3$, 120°C, 5ч	61
4	$[BMIM][Cl]$	сахароза	$PhB(OH)_2$, 120°C, 1ч	69
5	$[BMIM][Cl]$	глюкоза	$PhB(OH)_2$, 120°C, 1ч	42
6	$[BMIM][Cl]$	фруктоза	B_2O_3 , 100°C, 1ч	98
7	$[BMIM][Cl]$	сахароза	B_2O_3 , 120°C, 2ч	99
8	$[BMIM][Cl]$	глюкоза	B_2O_3 , 120°C, 5ч	99
9	$[BMIM][PF_6]$	глюкоза	B_2O_3 , 120°C, 5ч	0
10	$[BMIM][BF_4]$	глюкоза	B_2O_3 , 120°C, 5ч	0
11	$[BMIM][Cl]/$ $[BMIM][PF_6]$ (1/1)	глюкоза	B_2O_3 , 120°C, 5ч	0
12	$[BMIM][Cl]/$ $[BMIM][BF_4]$ (1/1)	глюкоза	B_2O_3 , 120°C, 5ч	99
13	$[BMIM][Cl]$	сахароза	BF_3 , 90°C, 0,5ч	98
14	$[BMIM][Cl]$	глюкоза	BF_3 , 90°C, 0,5ч	93

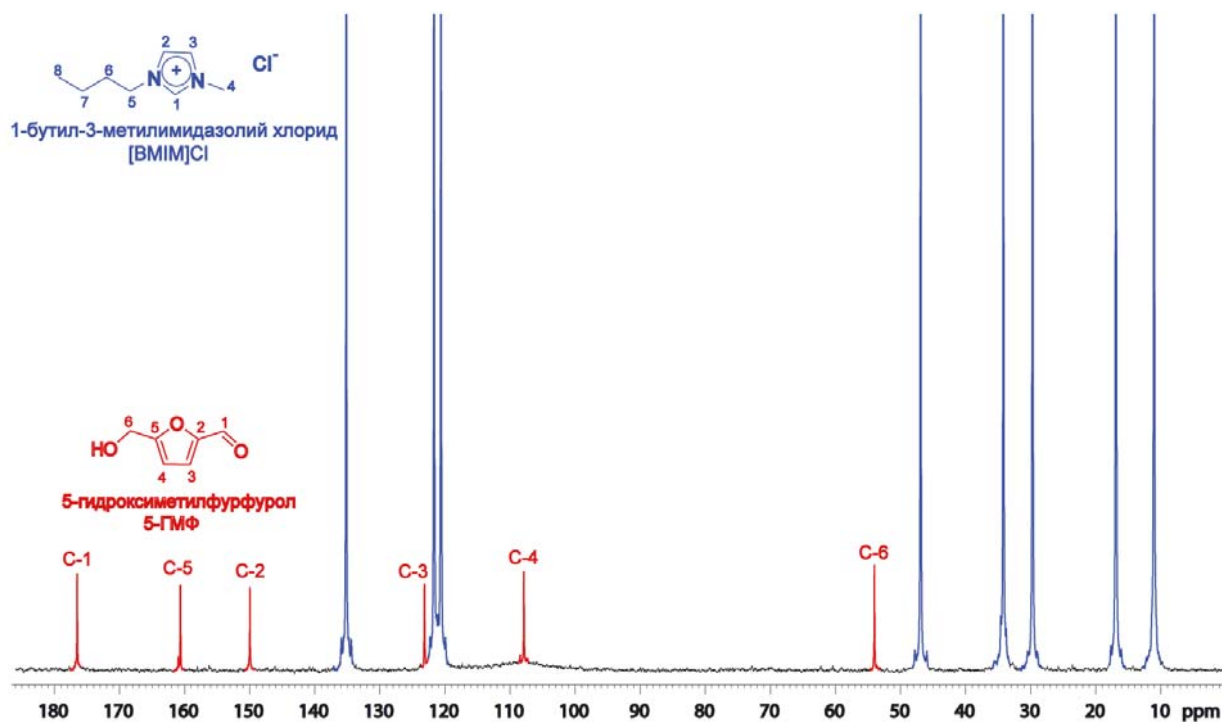


Рисунок 6. Спектр ^{13}C ЯМР 5-гидроксиметилфурфуrola в $[\text{BMIM}][\text{Cl}]$ при 353 К (после реакции) и отнесение сигналов.

Проведенные для сравнения опыты с $\text{VF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ как более эффективной кислотой Льюиса, показали 93-98 % конверсию в превращении углеводов (№№ 13-14, таблица 2). Однако данный промотор характеризуется высокой степенью токсичности, вследствие чего необходимы дополнительные исследования с целью оценки его потенциала и области применения для процесса образования 5-ГМФ.

4. Изучение механизма конверсии углеводов в 5-ГМФ в присутствии $\text{V}(\text{OH})_3$ и V_2O_3

Высокую значимость разработанного ЯМР-подхода обуславливает возможность проведения эффективной оценки качественного и количественного состояния системы, содержащей ионную жидкость, в ходе реакции и по окончании реакции. Исследование механизма конверсии углеводов было выполнено методами ^1H , ^{11}B , ^{13}C ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии (схема 2).

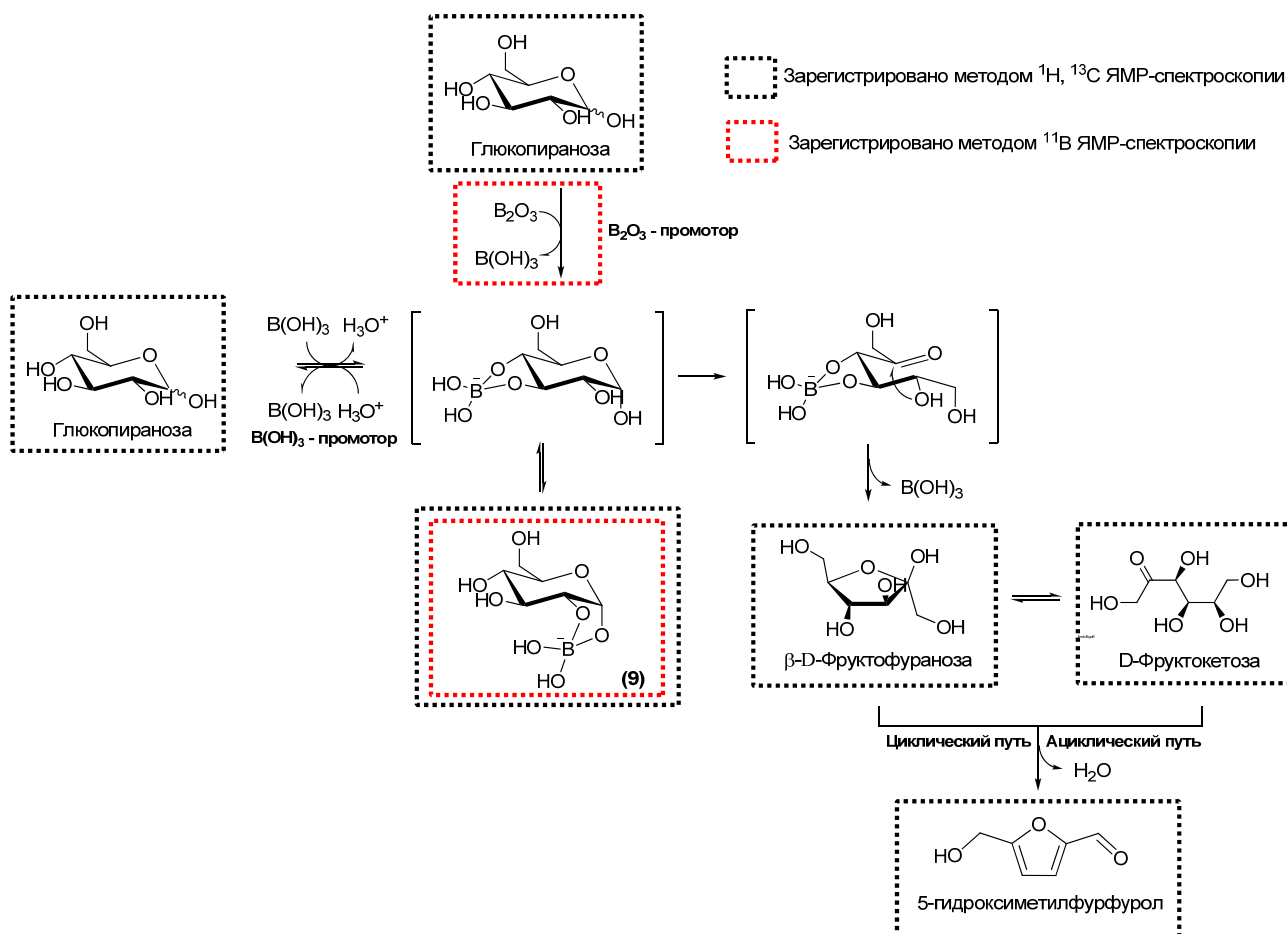


Схема 2. ЯМР-исследование процесса конверсии глюкозы в 5-ГМФ с использованием ЯМР-реактора (на рисунке представлены только две формы фруктозы из пяти регистрируемых в среде ионной жидкости).

Было показано, что процесс трансформации глюкозы во фруктозу в присутствии соединения бора сопровождался образованием углеводно-боратного комплекса. Один из таких комплексов бора с глюкозой (**9**) был идентифицирован посредством ^1H , ^{11}B и ^{13}C ЯМР-исследования.

1,2-борат α -D-глюкопиранозы (**9**) предположительно является стабильным промежуточным соединением в исследуемой системе. После достижения полной конверсии глюкозы (фруктозы) в 5-ГМФ в системе было зафиксировано остаточное количество комплекса (**9**) и наблюдался медленный процесс его перехода в 5-ГМФ. Спад комплекса (**9**) приводил к образованию $\text{B}(\text{OH})_3$, что также было подтверждено методом ЯМР-спектроскопии.

Определение структуры (**9**) было выполнено с помощью серии одномерных (^1H , ^{13}C , 1D NOESY, 1D TOCSY) (рисунки 5, 7) и двумерных (HSQC, COSY) (рисунок 8) ЯМР-экспериментов. При определении структуры комплекса важную роль играет гетероядерная корреляционная спектроскопия ЯМР ^1H - ^{13}C HSQC, которая дает

корреляционные пики между атомами углерода и связанными с ними протонами, позволяя выполнить взаимное отнесение сигналов в ^1H и ^{13}C спектрах (рисунок 8).

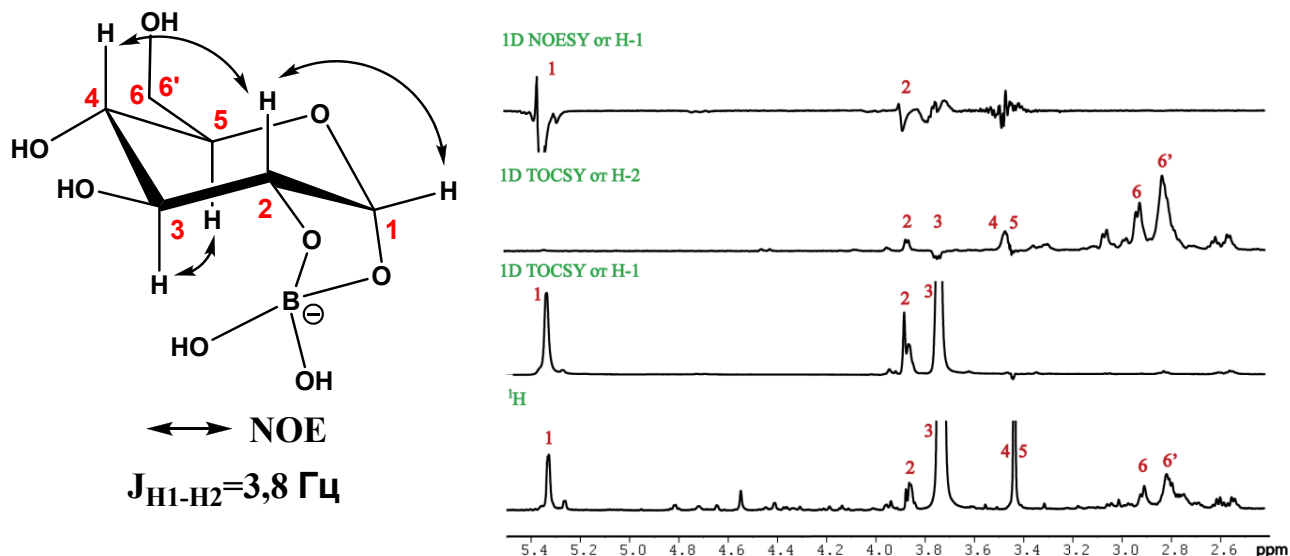


Рисунок 7. 1D спектры ЯМР 1,2-бората α -D-глюкопиранозы (9).

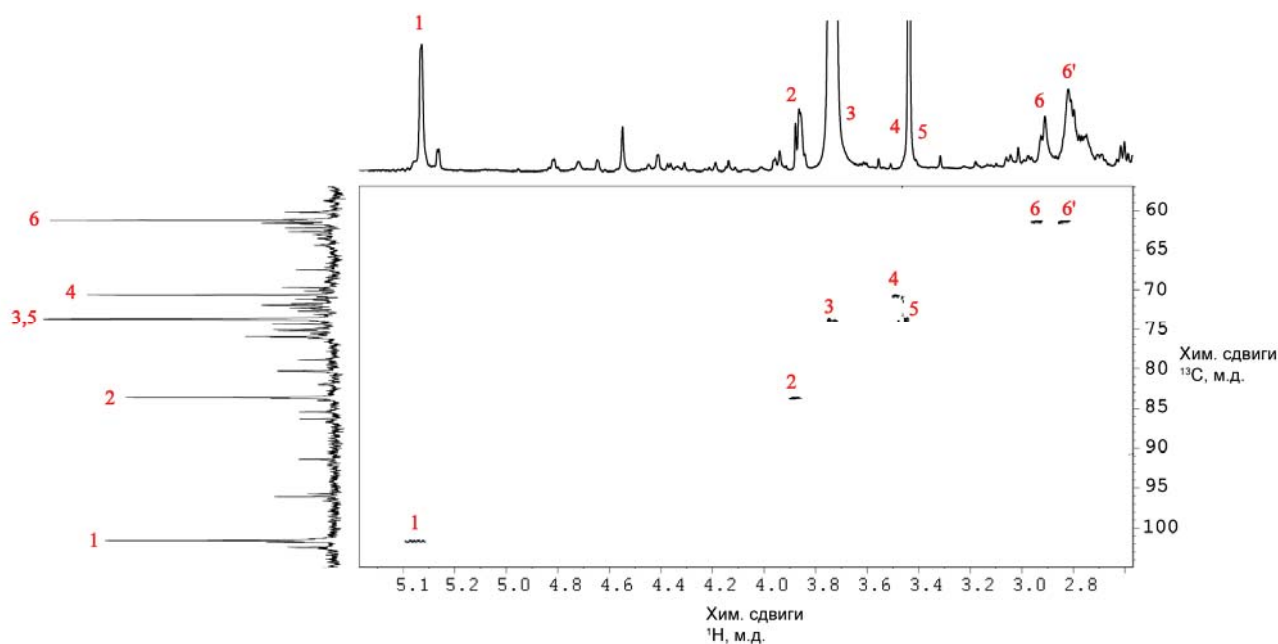


Рисунок 8. ^1H - ^{13}C HSQC спектр ЯМР 1,2-бората α -D-глюкопиранозы.

Сигналы протонов Н-1 и Н-2 и атомов углерода С-1 и С-2 углеводно-боратного комплекса в ЯМР-спектрах были сдвинуты в слабое поле по сравнению со свободной α -глюкозой, растворенной в ионной жидкости. Изменение химических сдвигов Н-1, С-1 и Н-2, С-2 свидетельствовало о присоединении заместителя с образованием пятичленного цикла. Вследствие перекрывания сигналов протонов ионной жидкости с протонами глюкозы Н-3, Н-4

и Н-5, сигналы были идентифицированы с помощью 1D NOESY спектров (рисунок 7), что способствовало определению следующих взаимодействий: Н-2 и Н-4, Н-3 и Н-5, Н-1 и Н-2. Корреляция последней пары протонов и их КССВ $J_{H1-H2}=3,8$ Гц свидетельствовали об α -аномерной форме глюкозы в составе боратного комплекса (рисунок 7). В настоящей работе выполнено полное отнесение сигналов и определены химические сдвиги ядер ^1H , ^{13}C и ^{11}B для исследуемого комплекса в $[\text{BMIM}][\text{Cl}]$.

5. Сравнение эффективности известных каталитических систем конверсии моносахаридов, их усовершенствование и разработка процедуры выделения и очистки 5-ГМФ

По результатам оптимизации условий каталитической реакции и ЯМР-исследования были проведены сравнение и оценка эффективности ряда катализаторов для процесса образования 5-ГМФ из углеводов (таблица 3). Высокая активность катализаторов $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, H_2SO_4 и Amberlyst-15 позволила провести реакцию дегидратации глюкозы в мягких условиях (№№ 1-2, 5; таблица 3). Для этих процессов характерны высокие значения конверсии (99 %) и хороший выход 5-ГМФ (63-65 %). Наиболее эффективно процесс конверсии фруктозы протекает при измельчении катализатора Amberlyst-15 с помощью механической мельницы со свободными мелющими телами непосредственно перед реакцией (№ 6, таблица 3). В этом случае удалось добиться полной конверсии углевода (99 %) и высокого выхода продукта (82 %), что существенно превосходит показатели для известных каталитических систем. Применение V_2O_5 также приводило к количественной конверсии, но с заметно меньшими выходами продукта реакции (30 %) (№ 7, таблица 3). Меньшая эффективность каталитической конверсии была отмечена в случае глюкозы, где конверсия углевода составила 61-99 %, а выход продукта – 15-57 % (№№ 8-10, 12-13; таблица 3). К сожалению, при полной конверсии глюкозы были зафиксированы довольно низкие выходы продукта реакции 18-21 % (№№ 9-10, таблица 3). В частности, плохие показатели были определены для BF_3 , который являлся весьма эффективным промотором конверсии глюкозы: реакция полностью проходила за 30 мин. при 90°C .

Для понимания природы побочных реакций и причины уменьшения выделенных выходов было выполнено специальное исследование. Было показано, что снижение выхода 5-ГМФ в процессе конверсии углеводов обусловлено дальнейшей дегидратацией целевого продукта и образованием олигомеров. Посредством растворения системы в воде и дальнейшего фильтрования было выделено темно-коричневое твердое вещество, состоящее из олигомеров, которые очень плохо растворимы в большинстве обычных органических растворителей. Анализ смеси по окончании реакции методом масс-спектрометрии ESI-MS позволил идентифицировать сигналы олигомеров с массой 1400-2700 Да. При нагревании и ультразвуковой обработке

выделенного твердого вещества коричневого цвета наблюдалось образование 5-ГМФ, который был выделен последующей процедурой повторной экстракции органическим растворителем. Данный факт может указывать на наличие слабой координации или обратимого связывания с участием 5-ГМФ и полимерных продуктов. Возможно в системе имеет место медленное разложение олигомеров, приводящее к образованию 5-ГМФ.

Таблица 3. Каталитическая конверсия углеводов в 5-ГМФ в условиях ЯМР-мониторинга.

Углевод	№	Ионная жидкость	Катализатор	T (°C)	t (мин)	Конверсия углевода (%)	Выход 5-ГМФ (%) ^a
Фруктоза	1	[EMIM][Cl]	CrCl ₃ ·6H ₂ O	80	180	99	63
	2	[BMIM][Cl]	H ₂ SO ₄	120	30	99	65
	3	[BMIM][Cl]	H ₂ SO ₄	80	30	56	49
	4	[BMIM][Cl]	H ₂ SO ₄ ^б	80	30	99	94 ^б
	5	[BMIM][Cl]	Amberlyst-15	80	10	99	65
	6	[BMIM][Cl]	Amberlyst-15 (измельченный) ^г	80	10	99	82
	7	[BMIM][Cl]	B ₂ O ₃	100	60	98	30
Глюкоза	8	[BMIM][Cl]	CrCl ₃ ·6H ₂ O	90	180	84	57
	9	[BMIM][Cl]	B ₂ O ₃	120	300	99	21
	10	[BMIM][Cl]	BF ₃	90	30	99	18
	11	[BMIM][Cl]	CrCl ₃ ·6H ₂ O	80	2,5 ^д	93	85
	12	[BMIM][Cl]	Amberlyst-15	90	120	61	21
	13	[BMIM][Cl]	Amberlyst-15 (измельченный) ^г	90	120	75	15

^a Выход 5-ГМФ после хроматографической очистки; ^б Добавка этиленгликоля ([фруктоза]:[этиленгликоль]= 1:1); ^в Выход 5-ГМФ после процедуры экстракции; ^г Измельчение катализатора с помощью механической мельницы со свободными мелющими телами в течение 2 мин.; ^д Микроволновый нагрев.

Элементный анализ побочного продукта не выявил азота, что говорит об отсутствии компонентов ионной жидкости в составе олигомерного соединения. Элементный состав олигомеров свидетельствовал о большем структурном сходстве с продуктом реакции, чем с исходным углеводом. Хорошую сходимость дало сравнение данных элементного анализа с рассчитанными значениями для частично дегидратированного олигомера 5-ГМФ (степень

дегидратации 25 %): ошибка экспериментального определения составляла около 0,2 %. Наличие гидроксиметильной и альдегидных групп в составе 5-ГМФ позволило предположить возможность протекания олигомеризации и дегидратации. Отсутствие идентифицированных сигналов в спектрах ЯМР выделенных полимерных продуктов свидетельствовало о нерегулярном строении полимерной цепи.

Впервые была обнаружена эффективность применения добавки этиленгликоля для конверсии фруктозы в присутствии H_2SO_4 в мягких условиях (№№ 2-4, таблица 3). В результате чего выход 5-ГМФ был увеличен до 94 % при конверсии 99 % (№ 4, таблица 3).

В рамках работы предложена эффективная процедура выделения и очистки целевого продукта (5-ГМФ) методом экстракции, что позволило повторно использовать ионную жидкость в 5-7 циклах и не влияло на масштабирование загрузок реагентов (№ 4, таблица 3). В основе метода лежит обработка экстракта 9 % раствором $NaHCO_3$ (устранение следов ионной жидкости и нейтрализация серной кислоты) и фильтрование через колонку с силикагелем (удерживание растворимых в органических растворителях олигомеров на колонке).

Известно, что замена обычного нагрева на микроволновый позволяет контролировать процессы побочной олигомеризации за счет иного распределения зон нагрева в системе. Поскольку в исследуемом процессе именно образование олигомеров препятствует получению хороших выходов 5-ГМФ, применение микроволнового нагрева является вполне обоснованным. Действительно, в условиях микроволнового облучения реакция протекала наиболее эффективно для менее реакционноспособного углевода (глюкозы): выход 5-ГМФ составил 85 % при конверсии глюкозы 93 % (№ 11, таблица 3). Для реакции с участием глюкозы 85 % выделенный выход 5-ГМФ является показателем высокой эффективности разработанной системы.

6. Масс-спектрометрическое исследование каталитической системы конверсии углеводов в 5-ГМФ

Ввиду того, что ионная жидкость при комнатной температуре полностью состоит из ионов, в масс-спектрах (как в режимах положительных, так и отрицательных ионов) преобладают чрезвычайно интенсивные сигналы ионной жидкости, что сильно затрудняет детектирование сигналов веществ, растворенных в ионной жидкости. Кроме того, это приводит к загрязнению модулей масс-спектрометра и риску ухудшения чувствительности детектора. Необходимо отметить, что даже при концентрации $[BMIM]^+ < 0,5$ пмоль/мкл можно столкнуться с серьезным загрязнением масс-спектрометра, которое требует прерывания эксплуатации прибора и очистки системы.

Применяемые в настоящее время методы выделения и очистки (хроматография, экстракция и др.) требуют значительных затрат времени, использования большого количества органических растворителей и, как правило, могут применяться только для стабильных соединений. Данный подход неприменим для исследования механизмов реакций вследствие невозможности идентификации реакционноспособных и неустойчивых промежуточных соединений. Для решения этой проблемы был разработан подход для проведения прямого ESI-MS анализа систем на основе ионной жидкости, тестирование которого проводилось на примере процесса конверсии глюкозы в 5-ГМФ в среде [BMIM][Cl] в присутствии В₂О₃ (№ 8, таблица 2).

Аликвоту (0,6 мг) растворяли в 1,5 мл MeCN и разбавляли в 10000 раз тем же растворителем. Концентрации растворенных веществ (глюкоза, 5-ГМФ) составляли 10⁻¹⁴- 10⁻¹⁵ моль/мкл, а концентрация [BMIM]⁺ – 10⁻¹³-10⁻¹⁴ моль/мкл. Типичный масс-спектр, зарегистрированный в режиме MS, показан на рисунке 9а, где наблюдался сигнал иона [BMIM]⁺ ($m/z = 139,1233$), интенсивность которого превышает 60000 единиц, в то время как сигнал 5-ГМФ (рисунок 9б) был зарегистрирован как низкоинтенсивный сигнал (<400 единиц, $m/z = 149,0228$ для [C₆H₆O₃ + Na]⁺). Еще более сложной задачей являлось обнаружение непрореагировавшего остатка глюкозы (рисунок 9г), сигнал которой был неотличим от фонового шума (интенсивность: 30-35 единиц).

Для решения этой проблемы измерения были проведены в режиме MS/MS, что позволило эффективно проанализировать реакционную смесь и детектировать сигналы глюкозы и 5-ГМФ с высокой интенсивностью и малой погрешностью определения m/z . Режим MS/MS работает благодаря аналитическому квадруполью, который может быть настроен на пропускание только определенного иона(ов). Именно "фильтрация" иона [BMIM]⁺ в MS/MS режиме дало возможность регистрировать целевые сигналы с хорошей интенсивностью и, как следствие, малой погрешностью определения m/z . Отметим, что сигнал глюкозы, который в режиме MS был неотличим от фонового шума, в режиме MS/MS был успешно зарегистрирован с интенсивностью >1500 единиц и погрешностью в определении m/z , равной всего лишь 1,5 м.д. (рисунок 9д). Сигнал продукта (5-ГМФ) в режиме MS/MS (рисунок 9в) также характеризовался высокой интенсивностью около 30000 единиц (погрешность $\Delta < 0,1$ м.д) по сравнению с 400 единицами в MS режиме.

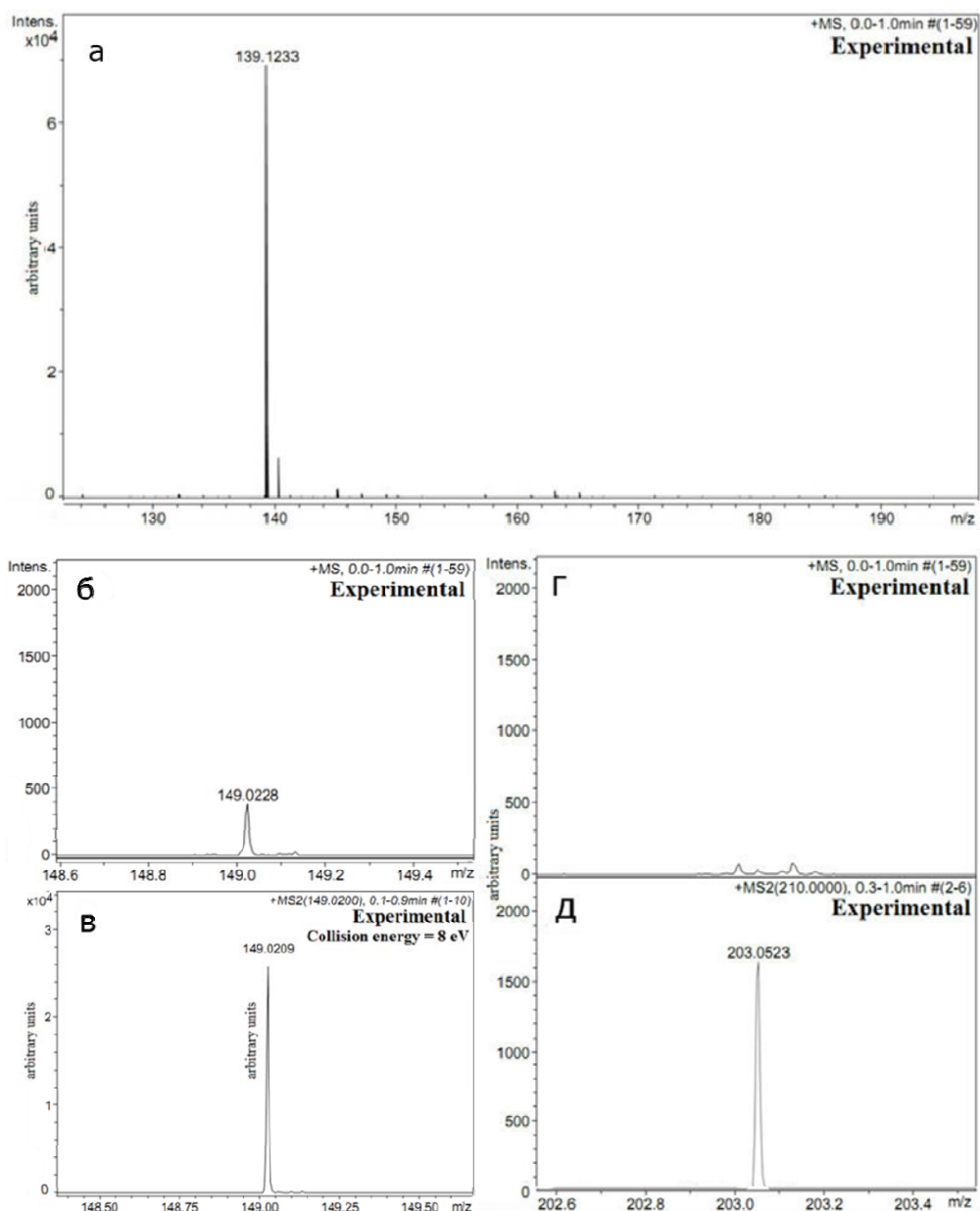


Рисунок 9. Масс-спектр реакционной смеси в режиме MS (а); сигнал 5-ГМФ в масс-спектре в режимах MS (б) и MS/MS (в); сигнал глюкозы в масс-спектре в режимах MS (г) и MS/MS (д).

ВЫВОДЫ

1. Разработан эффективный подход для изучения химических процессов на молекулярном уровне в среде ионной жидкости, который позволяет регистрировать не только одномерные, но и двумерные спектры ЯМР высокого разрешения.

2. С помощью разработанного подхода выполнено отнесение сигналов в спектрах ЯМР и определено содержание циклических и открытых форм растворенных углеводов в среде

ионных жидкостей и их смесях. Показано существенное повышение содержания α -фруктокетозы до 6 % в среде ионной жидкости [BMIM][Cl] и изменение соотношения α -D- и β -D-фруктофураноз.

3. Предложен эффективный подход для регистрации масс-спектров высокого разрешения для систем на основе ионной жидкости в режиме MS/MS, с помощью которого исследовано явление снижения выхода 5-ГМФ при каталитической трансформации углеводов.

4. С помощью одномерной и двумерной ЯМР-спектроскопии исследован механизм конверсии углеводов непосредственно в ионной жидкости и найден не содержащий металла бифункциональный промотор (B_2O_3), являющийся эффективным дегидратирующим агентом.

5. Разработана новая каталитическая система на основе $H_2SO_4/HOCH_2CH_2OH$, в которой выход 5-ГМФ составил 94 % при конверсии фруктозы 99 %. Была обнаружена эффективность микроволнового облучения в реакции дегидратации глюкозы в 5-ГМФ в присутствии $CrCl_3 \cdot 6H_2O$ (выход 5-ГМФ составил 85 %).

Основные положения диссертационной работы изложены в следующих публикациях:

1. **Е.А. Khokhlova**, V.V. Kachala, V.P. Ananikov, The First Molecular Level Monitoring of Carbohydrate Conversion to 5-Hydroxymethylfurfural in Ionic Liquids. B_2O_3 – An efficient Dual-Function Metal-Free Promoter for Environmentally Benign Applications, *ChemSusChem*, **2012**, V. 5, P. 783-789.

2. **Е.А. Хохлова**, В.В. Качала, В.П. Анаников, Природа наблюдаемого снижения селективности и эффект микроволнового облучения при конверсии углеводов в 5-гидроксиметилфурфурол, *Изв. АН, Сер. хим.*, **2013**, № 3, С. 829-834.

3. L.L. Khemchyan, **Е.А. Khokhlova**, М.М. Seitkhalieva, V.P. Ananikov, Efficient Sustainable Tool for Monitoring Chemical Reactions and Structure Determination in Ionic Liquids by ESI-MS, *ChemistryOpen*, **2013**, DOI: 10.1002/open.201300022.

4. **Е.А. Khokhlova**, V.V. Kachala, V.P. Ananikov, Chemical Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy for Mechanistic and Structural Studies in Native Imidazolium-based Ionic Liquids, International Congress on Organic Chemistry dedicated to A. Butlerov (the Butlerov's Congress), Russia, Kazan, 18-23 September, **2011**, P. 284.

5. **Е.А. Khokhlova**, V.P. Ananikov, The first molecular level monitoring of metal-free carbohydrates conversion to 5-hydroxymethylfurfural ionic liquid, EUCHEM Conference on Molten Salts and Ionic Liquids, UK, Wales, Newport, 5-10 August, **2012**, P. 35. (*устный доклад*)

6. **Е.А. Khokhlova**, V.V. Kachala, V.P. Ananikov, NMR-Studies of the Mechanism of

Carbohydrates Conversion to 5-hydroxymethylfurfural in Native-Imidazolium Ionic Liquids. International Congress "Catalysis in Organic Synthesis" (ICCOS 2012), Russia, Moscow, 15-20 September, **2012**, P. 216.

7. **Е.А. Khokhlova**, V.V. Kachala, V.P. Ananikov, Spectroscopy Identification of Reactants, Intermediates and Product in the Biomass Conversion in Ionic Liquids, 5th International Congress on Ionic Liquids (COIL-5), Portugal, Vilamoura, Algarve, 21-25 April, **2013**. (*устный доклад*)

8. **Е.А. Хохлова**, В.В. Качала, В.П. Анаников, ЯМР-исследование каталитической дегидратации углеводов в 5-гидроксиметилфурфурол в среде ионных жидкостей на основе иона имидазолия, Кластер конференций по органической химии ОргХим-2013, Санкт-Петербург, 17-21 Июня, **2013**, С. 431. (*устный доклад*)

9. V.V. Kachala, **Е.А. Khokhlova**, V.P. Ananikov, High-resolution NMR studies in Ionic Liquids, Nuclear Magnetic Resonance in Condensed Matter: "NMR in Life Sciences", 8-12 July, **2013**, Saint Petersburg, Russia, P. 39.