



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107714** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)
C12C 3/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 00498	(72) Винахідник(и):	Мертенс Паскаль (BE), де Вос Дірк (BE), Стенакерс Барт (BE)
(22) Дата подання заявки:	14.06.2011	(73) Власник(и):	ІФАСТ НВ, Innovative Flavor & Aroma Science & Technology, Koutergat 2, B-1760 Roosdaal, Belgium (BE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.02.2015	(74) Представник:	Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	1009873.9	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 6198004 B1, 06.03.2001 WO 2009/049381 A1, 23.04.2009 DE 19620171 A1, 27.11.1997
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	14.06.2010		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	GB		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.03.2013, Бюл.№ 6		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.02.2015, Бюл.№ 3		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/EP2011/059814, 14.06.2011		

(54) СПОСІБ ГІДРУВАННЯ ІЗО-АЛЬФА-КИСЛОТ ТА ТЕТРАГІДРО-ІЗО-АЛЬФА-КИСЛОТ ДО ГЕКСАГІДРО-ІЗО-АЛЬФА-КИСЛОТ

(57) Реферат:

Винахід належить до способу одержання гексагідро-ізо-альфа-кислот з ізо-альфа-кислот або тетрагідро-ізо-альфа-кислот, у якому ізо-альфа-кислоти або тетрагідро-ізо-альфа-кислоти змішують з гетерогенним рутенійвмісним каталізатором, який каталізує гідрування до гексагідро-ізо-альфа-кислот.

UA 107714 C2

Область техніки

Даний винахід стосується виробництва гексагідро-ізо-альфа-кислот (гексагідро-ізогумулонів чи гексагідро-ізогумулатів) шляхом гідрування ізо-альфа-кислот (ізогумулонів чи ізогумулатів) або тетрагідро-ізо-альфа-кислот (тетрагідро-ізогумулонів чи тетрагідро-ізогумулатів) з використанням гетерогенного рутеній-вмісного каталізатора, який каталізує гідрування ізо-альфа-кислот чи тетрагідро-ізо-альфа-кислот до гексагідро-ізо-альфа-кислот.

Відомий рівень техніки

Винахід стосується виробництва гексагідро-ізо-альфа-кислот, які є відновленими похідними ізо-альфа-кислот, здатними надавати гіркий смак та створювати піну у пиві. Ці гексагідро-ізо-альфа-кислоти є похідними гіркої кислоти хмелю, що мають чудову здатність стабілізувати піну, і є кращими за усі інші продукти ізо-альфа-кислоти за показниками стійкості до фотолітичної та окисної деградації (US 3552975).

Традиційно, гіркий смак пива спричинений альфа-кислотами, присутніми у шишках хмелю. На стадії кип'ятіння сусла звичайного процесу пивоваріння, альфа-кислоти екстрагуються з (порошкоподібних) шишок хмелю та частково перетворюються на відповідні гіркі ізо-альфа-кислоти. Однак, коефіцієнт використання хмелю (або вихід ізо-альфа-кислоти) у традиційному процесі пивоваріння становить усього лише приблизно 35 % (GB 1158697).

Стало зрозуміло, що коефіцієнт використання хмелю може бути поліпшений шляхом проведення ізомеризації альфа-кислоти поза процесом пивоваріння, більш конкретно, шляхом незалежної (off-line) попередньої ізомеризації альфа-кислот під впливом неорганічних основних сполук (US 3952061; US 4002683; US 4758445; US 5015491; US 5155276; US 5370897). Використання таких незалежно одержаних ізо-альфа-кислот поліпшує ступінь використання альфа-кислот хмелю у процесі пивоваріння до не більш ніж приблизно 70%.

Однак, ізо-альфа-кислоти мають ряд властивих їм недоліків. Однією такою негативною властивістю є їх чутливість до фотолітичної деградації, яка призводить до появи так званого "сонячного присмаку" (lightstruck flavor), що приписують утворенню 3-метил-2-бутен-1-тіолу (MBT), який також називають "смердючим тіолом" (skunky thiol). Виникнення фотолітичної реакції є наслідком присутності ізо-3-гексеноїльного бічного ланцюга в молекулах ізо-альфа-кислоти. Завдяки модифікації молекулярної структури ізо-альфа-кислот, наприклад, відновленням C=C та/або C=O зв'язків у цьому ізо-3-гексеноїльному бічному ланцюзі, можна запобігти утворенню значної кількості побічного продукту MBT, наприклад, у пиві, внаслідок фотолітичної деградації.

Внаслідок цього були запропоновані відновлені похідні ізо-альфа-кислоти, а саме, дигідро-ізо-альфа-кислоти, тетрагідро-ізо-альфа-кислоти та гексагідро-ізо-альфа-кислоти, які зараз використовуються багатьма пивоварами, звичайно, шляхом їх додавання після стадії первинної ферментації процесу пивоваріння. Дигідро-ізо-альфа-кислоти (також називані ро-ізо-альфа-кислотами) одержують шляхом відновлення карбонільної групи у вищезгаданому ізо-3-гексеноїльному ланцюзі до гідроксильної групи, звичайно, з використанням боргідриду лужного металу як відновника. Тетрагідро-ізо-альфа-кислоти одержують шляхом гідрування C=C зв'язків у вищезгаданому ізо-3-гексеноїльному бічному ланцюзі та ізопентенільному бічному ланцюзі. Гексагідро-ізо-альфа-кислоти одержують шляхом поєднання вищезгаданих процесів відновлення та гідрування.

Усі промислово застосовні процедури виробництва дигідро-ізо-альфа-кислот використовують відновлення ізо-альфа-кислот на основі боргідриду (US 3558326; US 4324810). Промислові способи виробництва тетрагідро-ізо-альфа-кислот звичайно використовують гетерогенні каталізатори на основі Pd (US 5013571; US 5600012).

Для утворення гексагідро-ізо-альфа-кислот були описані два підходи. Перший використовує тетрагідро-ізо-альфа-кислоти як прекурсор, і бажані гексагідро-ізо-альфа-кислоти одержують шляхом відновлення з використанням боргідриду лужного металу (US 3552975). Другий підхід починається з дигідро-ізо-альфа-кислот, які гідрують газоподібним воднем над Pd-каталізатором на носії (US 5013571).

US 3552975 описує одержання "стійких до утворення смердючого присмаку" (skunk-proof) гексагідро-ізо-альфа-кислот починаючи з тетрагідро-ізо-альфа-кислот, шляхом використання боргідриду лужного металу як відновника, води та/або спиртових розчинників як кращого інертного середовища протонної реакції, і слабо лужних умов pH. Після процесу відновлення, надлишок відновника розкладають шляхом додавання водного розчину HCl, і гексагідро-ізо-альфа-кислоти виділяють екстракцією незмішуваним з водою розчинником (наприклад, нижчими вуглеводнями або простими ефірами). Для одержання продукту гексагідро-ізо-альфа-кислоти з високим ступенем чистоти потрібна додаткова стадія випаровування розчинника.

US 6198004 описує спосіб перетворення ізо-альфа-кислот на тетрагідро-ізо-альфа-кислоти шляхом поступового або безперервного додавання до реакційної суміші каталізаторів на основі

благородного металу, краще, Pd-каталізаторів, які каталізують гідрування ізо-альфа-кислот до тетрагідро-ізо-альфа-кислот, що підтверджується експериментальними даними для каталізатора на основі Pd. Однак, US 6198004 також описує, що коли бажаними продуктами є гексагідро-ізо-альфа-кислоти, тетрагідро-ізо-альфа-кислоти мають потім бути відновлені на стадії відновлення, зокрема, з використанням відновника типу боргідриду лужного металу.

US 5013571 описує відновлення ізо-альфа-кислот до дигідро-ізо-альфа-кислот за допомогою сполук боргідридів лужних металів з подальшим гідруванням до гексагідро-ізо-альфа-кислот на Pd-каталізаторах, з використанням як матеріалу-носія вуглецю, карбонату барію, сульфату барію, карбонату кальцію або оксиду алюмінію. Цей патент також відзначає критичний характер цих процесів відновлення та гідрування, наводячи дані щодо відщеплення бічних ланцюгів у процесі відновлення внаслідок лужних умов рН та під час гідрування в результаті гідрогенолізу.

Підходи, що дозволяють уникнути утворення цих продуктів пергідрування, описані в US 5600012. Якщо продукт містить небажані побічні продукти, утворювані внаслідок гідрогенолітичної деградації, то потрібна додаткова стадія екстракції з використанням, наприклад, гексану, для видалення цих продуктів деградації з подальшою стадією випаровування розчинника для одержання очищених гексагідро-ізо-альфа-кислот.

US 7344746 описує виробництво гексагідро-ізо-альфа-кислот з дигідро-ізо-альфа-кислот за допомогою способу гідрування (без використання розчинника) із застосуванням каталізаторів на основі Pd та Pt, з можливим домішуванням діоксиду вуглецю, яке може здійснюватися у періодичний чи безперервний спосіб.

З вищенаведеного чітко зрозуміло, що перетворення ізо-альфа-кислот хмелю на гексагідро-ізо-альфа-кислоти, відоме з сучасного рівня техніки, потребує складних багатадійних процесів, включаючи реакції гідрування та відновлення (із застосуванням боргідриду лужного металу), часто, з небажаним утворенням побічних продуктів деградації (наприклад, відщеплення бічного ланцюга та гідрогенолізу), які мають бути видалені за допомогою процесів екстракції та випаровування. Таким чином, залишається потреба в удосконалених, більш простих способах одержання гексагідро-ізо-альфа-кислот з ізо-альфа-кислот або тетрагідро-ізо-альфа-кислот.

Суть винаходу

Даний винахід стосується способу одностадійного виробництва гексагідро-ізо-альфа-кислот (гексагідро-ізогумулонів чи гексагідро-ізогумулатів) з використанням гетерогенного рутеній-вмісного каталізатора, який каталізує гідрування ізо-альфа-кислоти чи тетрагідро-ізо-альфа-кислоти до гексагідро-ізо-альфа-кислоти, та композиції гексагідро-ізо-альфа-кислоти, яку отримують зазначеним способом.

Так, перший аспект даного винаходу передбачає спосіб гідрування ізо-альфа-кислоти або тетрагідро-ізо-альфа-кислоти до гексагідро-ізо-альфа-кислоти, який включає (i) введення в контакт або змішування реагенту ізо-альфа-кислоти (наприклад у формі ізо-альфа-кислоти, ізогумулату лужного металу чи ізогумулату лужноземельного металу) або реагенту тетрагідро-ізо-альфа-кислоти (наприклад, у формі тетрагідро-ізо-альфа-кислоти, тетрагідро-ізогумулату лужного металу чи тетрагідро-ізогумулату лужноземельного металу) з гетерогенним рутеній-вмісним каталізатором, який каталізує гідрування зазначеної ізо-альфа-кислоти чи зазначеної тетрагідро-ізо-альфа-кислоти до гексагідро-ізо-альфа-кислоти, без або в присутності розчинника (такого як діоксид вуглецю, вода, етанол чи інший органічний розчинник, або їх суміші), та без або в присутності інших сполук хмелю (таких як альфа-кислоти чи бета-кислоти), і (ii) витримування цієї суміші під водневмісною атмосферою. Водневмісна атмосфера може бути одержана шляхом створення тиску у реакційній суміші за допомогою чистого водню або водню, розбавленого іншим газом, краще, інертним газом, таким як азот, гелій, аргон, діоксид вуглецю, або їх суміш.

На відміну від відомого рівня техніки, спосіб за даним винаходом не включає додаткової реакції відновлення неорганічним відновником для одержання гексагідро-ізо-альфа-кислот, таким як відновник на основі боргідриду лужного металу (наприклад боргідрид натрію чи калію) або відновник на основі гідриду алюмінію (наприклад гідрид літію-алюмінію).

У кращому варіанті втілення даного винаходу реакцію гідрування проводять при температурі реакції щонайменше 293 K, краще, в інтервалі значень від 293 K до 398 K, ще краще, від 333 K до 373 K, і найкраще, від 343 K до 363 K. В іншому кращому варіанті втілення реакцію гідрування проводять з використанням парціального тиску водню від 0,02 МПа до 10,0 МПа, ще краще, від 0,1 МПа до 5,0 МПа, і найкраще, від 0,2 МПа до 2,0 МПа.

Час реакції гідрування є достатнім для досягнення більш ніж 99% конверсії ізо-альфа-кислот (або тетрагідро-ізо-альфа-кислот), як у формі вільної кислоти, так і в дисоційованій формі (наприклад, у вигляді ізогумулату чи тетрагідро-ізогумулату), з більш ніж 90% селективності по

відношенню до гексагідро-ізо-альфа-кислот (у формі вільної кислоти чи гексагідро-ізогумулату).

Спосіб за даним винаходом може додатково включати стадію ізомеризації альфа-кислоти до зазначеної ізо-альфа-кислоти (або тетрагідро-альфа-кислоти до зазначеної тетрагідро-ізо-альфа-кислоти), яку проводять перед, або в тому самому реакційному середовищі, що й реакцію гідрування.

Спосіб за даним винаходом може додатково включати стадію відокремлення гетерогенного рутеній-вмісного каталізатора від одержаної фази продукту гексагідро-ізо-альфа-кислоти після процесу гідрування, наприклад, шляхом центрифугування, фільтрації, декантації або іншої методики розділення твердих та рідких речовин.

У кращому варіанті втілення даного винаходу гетерогенний рутеній-вмісний каталізатор є гетерогенним каталізатором гідрування, який містить рутеній на матеріалі-носії, з вмістом рутенію щонайменше 0,1% мас. (в перерахунку на загальну вагу каталізатора, включаючи матеріал-носії) та щонайменше 5% мас. рутенію від ваги металів, де метали належать до групи, що складається з Ag, Au, Co, Cu, Ir, Ni, Pd, Pt, Rh та Ru. Матеріал-носії таких Ru-вмісних каталізаторів може бути матеріалом на основі вуглецю, оксидом чи гідроксидом, синтетичним полімером, біополімером, металевою структурою, гібридним органічно-неорганічним матеріалом, цеолітом, глинистим або сольовим матеріалом. Рутеній є присутнім у стані металу, гідроксиду або оксиду. Краще, гетерогенний рутеній-вмісний каталізатор є рутеній-вмісним каталізатором з вуглецем або оксидом алюмінію як матеріалом-носієм.

Крім рутенію, один чи декілька інших (благородних) металів, наприклад, Ag, Au, Co, Cu, Ir, Ni, Pd, Pt та Rh, можуть також бути частиною каталізатора гідрування, який дозволяє отримувати гексагідро-ізо-альфа-кислоти, і ці (благородні) метали можуть бути присутніми як окрема фаза чи змішана фаза з рутенієм, або як сплав. Також може бути застосована комбінація рутеній-вмісного каталізатора разом з іншим гетерогенним каталізатором гідрування, наприклад, комбінація Ru- та Pd-каталізаторів (з високою та селективною активністю гідрування C=C). Рутеній може бути присутнім в цих каталізаторах гідрування у своєму металевому стані або у вигляді гідроксиду чи оксиду.

Краще, середній розмір частинок фракції рутенію або рутенієвих кластерів, присутніх у рутеній-вмісних каталізаторах, становить щонайменше 1 нм, і не більш ніж 1000 нм, при вимірюванні методом просвічувальної електронної мікроскопії.

В іншому кращому варіанті втілення способу за даним винаходом молярне співвідношення ізо-альфа-кислоти чи тетрагідро-ізо-альфа-кислоти, у формі вільної кислоти чи у дисоційованій формі (як в ізогумулатах, так і в тетрагідро-ізогумулатах), до фракції рутенію каталізатора гідрування становить від 1 до 2000, краще, від 10 до 500, ще краще, від 20 до 200.

Інша мета даного винаходу передбачає композицію гексагідро-ізо-альфа-кислоти хмелю, одержувану у спосіб за даним винаходом. Зокрема, зазначена композиція гексагідро-ізо-альфа-кислоти хмелю містить щонайменше 50, 60, 70 або 80% мас., краще, щонайменше 85 чи 90% мас., гексагідро-ізо-альфа-кислоти (в перерахунку на загальну масу альфа-кислот, ізо-альфа-кислот та їх гідрованих та/або відновлених похідних), де зазначена композиція гексагідро-ізо-альфа-кислоти по суті не містить неорганічних сполук, що утворюються з неорганічного відновника, зокрема, відновника на основі боргідриду. Краще, зазначена композиція гексагідро-ізо-альфа-кислоти містить менш ніж 50 ppm (млн⁻¹) частинок бору при вимірюванні методом елементного аналізу. Гексагідро-ізо-альфа-кислота може перебувати у своїй формі вільної кислоти або в дисоційованій формі. Зазначена композиція гексагідро-ізо-альфа-кислоти хмелю може не містити розчинника, або гексагідро-ізо-альфа-кислота може бути розчинена у придатному розчиннику.

Детальний опис

Перелік фігур

Фігура 1 зображує реакцію гідрування ізо-альфа-кислоти хмелю до гексагідро-ізо-альфа-кислоти, каталізовану гетерогенними рутеній-вмісними каталізаторами, відповідно до даного винаходу. Загалом, R позначає нижчий алкіл, краще, C₁-C₆ алкіл.

R = -CH ₂ CH(CH ₃) ₂ :	н- ;
R = -CH(CH ₃) ₂ :	ко- (co-) ;
R = -CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃ :	ад- (ad-) ;
R = -CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂ :	пре- (pre-) ;
R = -CH ₂ CH ₃ :	пост- (post-) .

Фігура 2 показує гідрування дигідро-ізо-альфа-кислот та тетрагідро-ізо-альфа-кислот у воді з Ru/C-каталізатором, а саме, залежність конверсії реагенту від часу.

Опис

Несподівано, автори винаходу знайшли, що використання гетерогенних рутеній-вмісних

каталізаторів дозволяє використовувати одностадійну реакцію, більш конкретно, одностадійне гідрування ізо-альфа-кислот хмелю до гексагідро-ізо-альфа-кислот, без потреби у стадії відновлення неорганічним відновником, такої як з використанням боргідриду лужного металу. Так, гетерогенний рутеній-вмісний каталізатор є здатним каталізувати гідрування $C=C$ зв'язків ізо-3-гексеноїльного бічного ланцюга та ізопентенільного бічного ланцюга, а також $C=O$ зв'язку ізо-3-гексеноїльного бічного ланцюга. На відміну від нього, каталізатори гідрування, відомі з рівня техніки, такі як Pd-вмісні каталізатори, каталізують тільки гідрування $C=C$ зв'язків ізо-3-гексеноїльного бічного ланцюга та ізопентенільного бічного ланцюга. При використанні каталізаторів гідрування, відомих з рівня техніки (наприклад, Pd- та Pt-вмісного каталізатора), відновлення $C=O$ зв'язку ізо-3-гексеноїльного бічного ланцюга потребує додаткової стадії відновлення за допомогою неорганічного відновника, такого як боргідрид натрію чи калію.

Даний винахід пропонує удосконалений спосіб конверсії або гідрування ізо-альфа-кислот до гексагідро-ізо-альфа-кислот з використанням гетерогенних рутеній-вмісних каталізаторів, як схематично показано на Фігурі 1. Таким чином, даний винахід стосується способу гідрування ізо-альфа-кислот, який включає змішування сировини, що містить ізо-альфа-кислоту, та гетерогенного рутеній-вмісного каталізатора, у присутності газоподібного водню (чистого або в суміші з іншим газом), без або у присутності придатного розчинника, і без або у присутності інших сполук хмелю (таких як альфа-кислоти та бета-кислоти). При використанні гетерогенних рутеній-вмісних каталізаторів та альфа-кислот і бета-кислот у сировині процесу, альфа-кислоти та бета-кислоти гідруються до тетрагідро-альфа-кислот та гексагідро-бета-кислот, відповідно. Гетерогенний рутеній-вмісний каталізатор є здатним каталізувати гідрування зв'язків $C=C$ в ізопентенільних бічних ланцюгах альфа-кислот (з двома ізопентенільними бічними ланцюгами) та бета-кислот (з трьома ізопентенільними бічними ланцюгами).

В контексті даного винаходу, сировина, що містить ізо-альфа-кислоту, краще, є екстрактом попередньо ізомеризованої альфа-кислоти, одержаним шляхом ізомеризації екстракту хмелю, таким як збагачений альфа-кислотою екстракт хмелю, де зазначений екстракт хмелю краще одержують рідинною або надкритичною екстракцією діоксидом вуглецю. В іншому варіанті втілення даного винаходу, сировина, що містить ізо-альфа-кислоту, може також бути сумішшю, що містить ізогумулати, або розчином ізогумулатів (дисоційованих ізо-альфа-кислот), таких як ізогумулати лужних металів чи ізогумулати лужноземельних металів, у розчиннику, такому як вода, діоксид вуглецю, органічні розчинники (включаючи, без обмеження, метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол чи суміші таких спиртових розчинників), або їх суміші.

Винахід також стосується способу гідрування тетрагідро-ізо-альфа-кислот до гексагідро-ізо-альфа-кислот з використанням гетерогенних рутеній-вмісних каталізаторів, який включає змішування сировини, що містить тетрагідро-ізо-альфа-кислоту (тетрагідро-ізо-альфа-кислоти у недисоційованій формі чи в дисоційованій формі), та гетерогенного рутеній-вмісного каталізатора, у присутності газоподібного водню (чистого або в суміші з іншим газом), без або у присутності придатного розчинника, та без або у присутності інших сполук хмелю (таких як альфа-кислоти і бета-кислоти).

Винахід також стосується способу по суті одночасної ізомеризації та гідрування альфа-кислот до гексагідро-ізо-альфа-кислот (і тетрагідро-альфа-кислот до гексагідро-ізо-альфа-кислот). "По суті одночасно" означає, що ізомеризація та гідрування відбуваються в одному й тому самому реакційному середовищі, і каталізуються своїми відповідними каталізаторами, тобто, придатним каталізатором ізомеризації та гетерогенним рутеній-вмісним каталізатором гідрування. Краще, умови процесу вибирають так, щоб вони забезпечували протікання стадії ізомеризації перед реакцією гідрування у реакційному середовищі. Однак, якщо гідрування альфа-кислот буде відбуватися перед ізомеризацією альфа-кислоти, це буде призводити до утворення переважно тетрагідро-альфа-кислот, які будуть потім ізомеризуватися до тетрагідро-ізо-альфа-кислот. Згодом, ці тетрагідро-ізо-альфа-кислоти будуть гідруватися до гексагідро-ізо-альфа-кислот на гетерогенному рутеній-вмісному каталізаторі відповідно до даного винаходу. Придатні каталізатори ізомеризації для ізомеризації альфа-кислот хмелю є добре відомими кваліфікованому фахівцю в цій області техніки. Краще, зазначений каталізатор для ізомеризації альфа-кислот до ізо-альфа-кислот (або тетрагідро-альфа-кислот до тетрагідро-ізо-альфа-кислот) є сполукою на основі лужноземельного металу, що діє як гетерогенний каталізатор, яка по суті не розчиняється у сировині, що містить альфа-кислоту, або у фазі продукту (відновленої) ізо-альфа-кислоти. Ще краще, зазначений каталізатор ізомеризації є неорганічним матеріалом на основі лужноземельного металу типу алюмінату, титанату, силікату або гідроксіпатиту, який містить магній, кальцій, стронцій чи барій, або їх суміші.

У кращому варіанті втілення даного винаходу, зазначений спосіб додатково включає стадію витримання суміші під водневмісною атмосферою, причому зазначену атмосферу створюють

шляхом створення тиску у суміші за допомогою чистого газоподібного водню або водню, змішаного з іншим газом, краще, інертним газом, таким як азот, аргон, гелій, діоксид вуглецю, або їх суміш. Краще, зазначену реакційну суміш у присутності газоподібного водню піддають дії температури, при якій реакційне середовище, що містить ізо-альфа-кислоту або тетрагідро-ізо-альфа-кислоту, має достатньо низьку в'язкість, яка забезпечує можливість легкого змішування з каталізатором гідрування, краще, при перемішуванні. Краще, зазначена температура становить щонайменше 293 К. Ще краще, реакції гідрування дають протікати протягом часу, достатнього для досягнення більш ніж 95%, найкраще, більш ніж 99%, конверсії ізо-альфа-кислот (або тетрагідро-ізо-альфа-кислот) з більш ніж 90% селективності на гексагідро-ізо-альфа-кислоти (у недисоційованій або дисоційованій формі, у випадку гексагідро-ізогумулатів). Як зрозуміло пересічному фахівцю в цій області техніки, час реакції для одержання >90% виходу гексагідро-ізо-альфа-кислот, для даного конкретного співвідношення субстрату до рутенію і для даної конкретної сировини процесу, що містить ізо-альфа-кислоту або тетрагідро-ізо-альфа-кислоту, залежить від характеристик гетерогенного рутеній-вмісного каталізатора, включаючи, без обмеження, середній розмір частинок або розподіл за розміром частинок рутенієвих кластерів або фракції рутенію, присутніх у рутеній-вмісному каталізаторі, та типу матеріалу-носія, а також залежить від застосовуваних умов процесу, таких як температура реакції та тиск водню.

В контексті даного винаходу, гетерогенні рутеній-вмісні каталізатори є каталізаторами гідрування, які містять щонайменше 0,1% мас. рутенію (від загальної маси каталізатора, включаючи матеріал-носії), та щонайменше 5% мас. рутенію від ваги металів, де метали належать до групи, що складається з Ag, Au, Co, Cu, Ir, Ni, Pd, Pt, Rh та Ru. Носії таких рутеній-вмісних каталізаторів можуть бути матеріалами на основі вуглецю (наприклад, вугілля або активоване вугілля з різними розмірами пор та частинок, вуглецеві нанотрубки, матеріали типу графену), (гідр)оксидами (наприклад, монооксиди або змішані оксиди на основі Mg, Ca, Sr, Ba, Al, Ti, Si), синтетичними полімерами (наприклад, полівінілпіролідон), біополімерами (наприклад, хітозан), металевими структурами (наприклад, металева сітка), органічно-неорганічними гібридними матеріалами (наприклад, металоорганічні каркаси, координаційні полімери і т.д.), цеолітами (як природного, так і синтетичного походження), глинами (наприклад, бентоніт) або солями (наприклад, на основі карбонатів, сульфатів лужноземельних металів і т.д.). Слід розуміти, що цей перелік є необмежувальним. Гетерогенний означає, що жодного значного або суттєвого розчинення рутенію у фазі продукту не може бути виміряно методом елементного аналізу фази продукту гексагідро-ізо-альфа-кислоти. Більш конкретно, "жодного значного або суттєвого розчинення рутенієвого каталізатора" означає, що фаза продукту по суті не містить рутенію. Краще, менш ніж 0,01%, ще краще, менш ніж 0,001% рутенію, присутнього у каталізаторі, може знаходитись у фазі продукту гексагідро-ізо-альфа-кислоти, при вимірюванні методом елементного аналізу.

Крім рутенію, можуть бути присутніми також один чи декілька інших (благородних) металів, наприклад, Ag, Au, Co, Cu, Ir, Ni, Pd, Pt та Rh. Знов, слід розуміти, що цей перелік є необмежувальним. Ці додаткові (благородні) метали можуть бути присутніми як окрема фаза, або змішана фаза, або як сплав з рутенієм. Рутеній-вмісний каталізатор може також бути об'єднаний з іншим гетерогенним каталізатором гідрування на основі вищезгаданих (благородних) металів. Рутеній може бути присутнім у рутеній-вмісному каталізаторі гідрування в його металевому стані або як гідроксид чи оксид. Фракція або кластери рутенію, присутні у рутеній-вмісному каталізаторі гідрування (які знаходяться на матеріалі-носії) мають розподіл розмірів частинок в інтервалі значень від 1 нм до 1000 нм, краще, від 1,5 нм до 100 нм, ще краще, від 2 нм до 25 нм, при визначенні методом просвічувальної електронної мікроскопії.

Рутеній-вмісний каталізатор гідрування може бути використаний при молярному співвідношенні ізо-альфа-кислоти (або тетрагідро-ізо-альфа-кислоти) до фракції рутенію каталізатора гідрування в інтервалі значень 1 до 2000, ще краще, від 10 до 500, і найкраще, від 20 до 200.

У ще іншому варіанті втілення даного винаходу, гідрування ізо-альфа-кислот (або тетрагідро-ізо-альфа-кислот) до гексагідро-ізо-альфа-кислот, каталізоване гетерогенними рутеній-вмісними каталізаторами, відбувається при помірній температурі, що дорівнює щонайменше 293 К. Краще, реакційну суміш підтримують при температурі реакції в інтервалі значень від 293 К до 398 К, ще краще, від 333 К до 373 К, найкраще, від 343 К до 363 К. Реакційну суміш підтримують при кращій температурі протягом часу реакції в інтервалі значень від 0,1 до 48 годин, ще краще, в інтервалі значень від 0,5 до 24 годин, найкраще, в інтервалі значень від 1 до 12 годин. Під час реакції гідрування, над реакційною сумішшю підтримують атмосферу, що містить газоподібний водень. Може бути використаний або чистий газоподібний водень або, альтернативно, газоподібний водень, змішаний з іншим газом, зокрема, інертним

газом, таким як азот, гелій, аргон, діоксид вуглецю, або їх суміш. Парціальний тиск водню може змінюватися від 0,02 до 10,0 МПа. Ще краще, парціальний тиск водню має значення в інтервалі від 0,1 до 5,0 МПа, найкраще, від 0,2 до 2,0 МПа.

В іншому варіанті втілення, органічні молекули можуть бути використані як джерело водню у способі, добре відомому як гідрування з перенесенням, описаному у роботі "Гетерогенне каталітичне гідрування з перенесенням та його зв'язок з іншими способами відновлення органічних сполук" (Heterogeneous Catalytic Transfer Hydrogenation and Its Relation to Other Methods for Reduction of Organic Compounds, R.A.W. Johnstone et al., Chemical Reviews 85 (1985), 129-170).

Гетерогенний рутеній-вмісний каталізатор може бути використаний в умовах без використання розчинника. Альтернативно, як реакційне середовище можуть бути використані вода, діоксид вуглецю та органічні розчинники (наприклад, метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол чи суміші таких спиртових розчинників), або їх суміш.

Крім того, гетерогенний рутеній-вмісний каталізатор може бути відокремлений від реакційного середовища за допомогою простого центрифугування, фільтрації, декантації або інших методик розділення рідких та твердих фаз, забезпечуючи можливість рециркуляції каталізатора.

Спосіб гідрування може здійснюватись у реакторі періодичної дії, причому рутеній-вмісний каталізатор та сировину, що містить ізо-альфа-кислоту (або тетрагідро-ізо-альфа-кислоту) завантажують в реактор періодичної дії на початку реакції гідрування. В іншому варіанті втілення, каталізатор гідрування використовують як нерухомий шар у трубчастому реакторі, і сировину, що містить ізо-альфа-кислоту (або тетрагідро-ізо-альфа-кислоту) прокачують помпою через реактор, що дозволяє безпосередньо збирати продукт гексагідро-ізо-альфа-кислоти на виході реактора. Також можуть бути використані інші схеми реакторів та процесів, загальновідомі кваліфікованим фахівцям в області гетерогенного каталізу. Необмежувальний перелік таких конструкцій реакторів можна знайти у книзі Applied Heterogeneous Catalysis (J.-F. Lepage et al., Institut Français du Pétrole, Editions Technip, 1987).

Після високого ступеня конверсії реагенту ізо-альфа-кислоти (або тетрагідро-ізо-альфа-кислоти) в умовах без використання розчинника, продукт гексагідро-ізо-альфа-кислоти може бути виділений у вигляді органічної рідкої фази за допомогою будь-якої типової допоміжної операції, придатної для розділення твердих та рідких фаз. Кращими методиками є центрифугування або фільтрація гетерогенного рутеній-вмісного каталізатора, або декантація шару рідини. У випадку, коли реакцію гідрування проводять у присутності розчинників, розділення твердих та рідких фаз дозволяє одержувати розчини продукту гексагідро-ізо-альфа-кислоти у воді та/або органічних розчинниках, таких як етанол. Перевагою даного винаходу є те, що у випадку способу гідрування без використання розчинника, не потрібні жодні додаткові операції доопрацювання, такі як процеси екстракції та випаровування, для одержання фази продукту гексагідро-ізо-альфа-кислоти високої чистоти.

Зрозуміло, що реакція гідрування відповідно до даного винаходу проводиться без потреби у додатковій стадії відновлення для одержання гексагідро-ізо-альфа-кислот, такої як у випадку способів одержання гексагідро-ізо-альфа-кислот з ізо-альфа-кислот, описаних у відомому рівні техніки. Конкретніше, у відомому рівні техніки гексагідро-ізо-альфа-кислоти одержують або (i) шляхом відновлення ізо-альфа-кислот боргідром лужного металу з утворенням дигідро-ізо-альфа-кислот, з подальшим (наприклад, Pd-каталізованим) гідруванням зазначених дигідро-ізо-альфа-кислот до гексагідро-ізо-альфа-кислот, або (ii) шляхом (наприклад, Pd-каталізованого) гідрування ізо-альфа-кислот до тетрагідро-ізо-альфа-кислот, з подальшим відновленням зазначених тетрагідро-ізо-альфа-кислот боргідром лужного металу з утворенням гексагідро-ізо-альфа-кислот. Таким чином, перевагою даного винаходу є те, що одержані гексагідро-ізо-альфа-кислоти по суті не містять неорганічних сполук, утворених з неорганічного відновника, такого як відновники на основі боргідриду чи гідриду алюмінію. Зокрема, одержані гексагідро-ізо-альфа-кислоти по суті не містять частинок бору, які утворюються у реакції відновлення з використанням боргідриду.

Іншою метою даного винаходу є композиція гексагідро-ізо-альфа-кислоти, яка може бути одержана способом за даним винаходом без застосування реакції відновлення неорганічним відновником, таким як боргідрид лужного металу (наприклад, боргідрид натрію чи калію) або гідрид лужного металу-алюмінію (наприклад, боргідрид літію-алюмінію). причому зазначена композиція гексагідро-ізо-альфа-кислоти містить щонайменше 50, 60, 70, 80, 85 або 90% мас. гексагідро-ізо-альфа-кислот, від загальної маси альфа-кислот, ізо-альфа-кислот та їх (гідрованих та/або відновлених) похідних, і по суті не містить неорганічних сполук, утворених з неорганічного відновника. Ще краще, зазначена композиція гексагідро-ізо-альфа-кислоти по

суті не містить частинок бору, які утворюються в результаті реакцій відновлення з використанням боргідриду. Більш конкретно, “по суті не містить частинок бору” означає, що зазначена композиція містить менш ніж 50, 40, 30, 20, 10 або 5 ppm бору, при вимірюванні методом елементного аналізу.

5 Деталі винаходу будуть пояснені нижче з посиланнями на Приклади:

Приклад 1. Гідрування ізо-альфа-кислот Ru/C-каталізатором без використання розчинника

Усі експерименти з гідрування проводять з трьома паралельними вимірами для статистичної надійності. Вихідна композиція реагенту ізо-альфа-кислоти містила >96% ізо-альфа-кислот; сировина процесу по суті не містила відновлених ізо-альфа-кислот, вміст альфа-кислоти становив <1% і вміст бета-кислоти становив <3%. Додають 0,04 г 5% Ru/C-каталізатора (приблизно 0,02 ммоль Ru), із середнім розміром частинок Ru 2 нм (при визначенні методом просвічувальної електронної мікроскопії) до 0,36 г сировини ізо-альфа-кислоти (приблизно 1 ммоль ізо-альфа-кислоти). Потім реакційну суміш перемішують та нагрівають до 333 К, 348 К або 363 К протягом різних часів реакції. В усіх реакційних посудинах створювали тиск 0,8 МПа за допомогою газоподібного водню. Після реакції гідрування, порошкоподібні каталізatori відокремлюють від реакційної суміші шляхом центрифугування.

Аналізи зразків проводили за допомогою приладу для ВЕРХ (HPLC), обладнаного бінарною помпою, вакуумним дегазатором, автоматичним пробовідбірником, термостатом колонки та детектором з діодною матрицею. Використовували дві послідовно з'єднані колонки Zorbax Extend C18 (довжина 150 мм × внутрішній діаметр 4,6 мм, набиті частинками розміром 5 мкм). Рухомі фази складалася з 5 mM ацетату амонію у 20% (об./об.) етанолі, доведеному до pH 9,95 за допомогою аміаку (розчинник А), та суміші, що складається з 60% ацетонітрилу (об./об.) та 40% етанолу (об./об.) (розчинник В). Швидкість потоку встановлюють рівною 0,4 мл/хв і проводять елювання з градієнтом розчинника: 0-12 хв.: 0-16% В, 12-14 хв.: 16-25% В, 14-44 хв.: 25-40% В, 44-54 хв.: 40-60% В, 54-64 хв.: 60-90% В, 64-70 хв.: 90-100% В. Температуру колонки підтримують рівною 308 К. Вводять проби фільтрованих зразків об'ємом 100 мкл. Здійснюють УФ-детектування при 256 нм для реагенту ізо-альфа-кислот та похідних продуктів відновлених ізо-альфа-кислот, зокрема, дигідро-ізо-альфа-кислот, тетрагідро-ізо-альфа-кислот та гексагідро-ізо-альфа-кислот. Зразки з експериментів гідрування без використання розчинника аналізують після додавання 1 мл етанолу.

При температурі реакції 333 К, 0,36 г ізо-альфа-кислот перетворюють з використанням 0,04 г 5% Ru/C-каталізатора (молярне співвідношення реагент:рутений = 50) на гексагідро-ізо-альфа-кислоти з виходом гексагідро-ізо-альфа-кислоти >90% після 24 год. (Таблиця 1, рядок 1). В контрольному експерименті, який проводили при 333 К без додавання 5% Ru/C-каталізатора, <1% реагенту ізо-альфа-кислоти перетворювалося після 24 год. реакції (Таблиця 1, рядок 2). В експерименті, ідентичному описаному у рядку 1, але який проводився протягом 20 год. при 348 К, також був одержаний вихід >90% гексагідро-ізо-альфа-кислоти (Таблиця 1, рядок 3). При температурі реакції 363 К, вихід гексагідро-ізо-альфа-кислоти становив >90% після 16 год. (Таблиця 1, рядок 5). Контрольні експерименти, які проводили без 5% Ru/C-каталізатора при 348 або 363 К, давали <1% конверсії реагенту ізо-альфа-кислоти (Таблиця 1, рядки 4 та 6).

Були також досліджені інші Ru/C-каталізatori, з більшими розмірами частинок Ru. Було знайдено, що 5% Ru/C-каталізatori характеризувалися більшими середніми розмірами кластерів частинок Ru (3 нм - 9 нм), потребуючи довшого часу реакції для одержання рівня виходу гексагідро-ізо-альфа-кислоти >90%, але для цих Ru-каталізаторів спостерігали таку саме високу селективність по відношенню до гексагідро-ізо-альфа-кислот.

Було також помічено, що при використанні 5% Ru/C-каталізатора, альфа-кислоти та бета-кислоти, присутні у низькій концентрації у сировині, що містить ізо-альфа-кислоту, гідрувалися до тетрагідро-альфа-кислот та гексагідро-бета-кислот, відповідно.

Таблиця 1

Гідрування ізо-альфа-кислот за допомогою Ru/C-каталізатора без використання розчинника

	Температура реакції	Час реакції	Каталізатор	Конверсія ізо-альфа-кислот	Селективність по відношенню до гексагідро-ізо-альфа-кислот
1	333 K	24 год.	5% Ru/C	> 99%	>90%
2	333 K	24 год.	/	< 1%	/
3	348 K	20 год.	5% Ru/C	> 99%	>90%
4	348 K	20 год.	/	< 1%	/
5	363 K	16 год.	5% Ru/C	> 99%	>90%
6	363 K	16 год.	/	< 1%	/

Умови реакції: молярне співвідношення реагент:рутений = 50; 0,36 г реагенту; 0,04 г каталізатора.

Приклад 2. Гідрування ізо-альфа-кислот за допомогою Ru/Al₂O₃ каталізатора без використання розчинника

5 Експерименти з гідрування проводили, як описано у Прикладі 1, за винятком типу та кількості Ru-вмісного каталізатора. В цих дослідках використовували 0,08 г 5% Ru/Al₂O₃ із середнім розміром частинок Ru 3 нм, замість 0,04 г 5% Ru/C, як у Прикладі 1.

Аналізи зразків проводили, як описано у Прикладі 1.

10 При температурі реакції 333 K, 0,36 г ізо-альфа-кислот перетворювали з використанням 0,08 г 5% Ru/Al₂O₃ каталізатора (молярне співвідношення реагент:рутений = 25) на гексагідро-ізо-альфа-кислоти з виходом гексагідро-ізо-альфа-кислот >90% після 24 год. (Таблиця 2, рядок 1). Використання більш високих температур (348 K та 363 K замість 333 K) дозволяє скоротити час реакції, потрібний для досягнення >90% виходу гексагідро-ізо-альфа-кислоти, як зазначено у рядках 2 та 3 Таблиці 2.

15 Було помічено, що при використанні каталізатора 5% Ru/Al₂O₃, альфа-кислоти та бета-кислоти, присутні у низькій концентрації в сировині процесу, гідрувалися, відповідно, до тетрагідро-альфа-кислот та гексагідро-бета-кислот.

Таблиця 2,

Гідрування ізо-альфа-кислот за допомогою Ru/Al₂O₃ каталізатора без використання розчинника

	Температура реакції	Час реакції	Каталізатор	Конверсія ізо-альфа-кислот	Селективність по відношенню до гексагідро-ізо-альфа-кислот
1	333 K	24 год.	5% Ru/Al ₂ O ₃	> 99%	>90%
2	348 K	20 год.	5% Ru/Al ₂ O ₃	> 99%	>90%
3	363 K	16 год.	5% Ru/Al ₂ O ₃	> 99%	>90%

Умови реакції: молярне співвідношення реагент:рутений = 25; 0,36 г реагенту; 0,08 г каталізатора.

20 Приклад 3. Гідрування ізо-альфа-кислот у воді за допомогою Ru/C-каталізатора

Вихідна композиція сировини ізо-альфа-кислоти містила 5% мас. ізо-альфа-кислоти (присутньої у вигляді калієвих ізогумулатних солей), розчиненої у воді; сировина процесу по суті не містила відновлених ізо-альфа-кислот, вміст альфа-кислоти становив <1% і вміст бета-кислоти становив <1% в перерахунку на вагу (альфа-кислота + ізо-альфа-кислота + бета-кислота). Додавали 0,08 г 5% Ru/C-каталізатора (приблизно 0,04 ммоль Ru) до 0,36 г ізо-альфа-кислот (приблизно 1 ммоль ізо-альфа-кислот), розчинених у воді. Потім, реакційну суміш перемішують та нагрівають до 333 K, 348 K або 363 K протягом різного часу реакції. В усіх реакційних посудинах створювали тиск 1,6 МПа за допомогою газоподібного водню. Після реакції гідрування, порошкоподібні каталізатори відокремлювали від реакційної суміші
30 фільтрацією за допомогою фільтрів 5 мкм.

Аналізи зразків проводили, як описано у Прикладі 1, за винятком доопрацювання зразка. Зразки реакцій аналізують як такі, без розведення в етанолі.

При температурі реакції 333 К, 0,36 г ізо-альфа-кислот, розчинених у воді, перетворюють з використанням 0,08 г 5% Ru/C-каталізатора (молярне співвідношення реагент:рутеній = 25) на гексагідро-ізо-альфа-кислоти з виходом гексагідро-ізо-альфа-кислоти >90% через 24 год. (Таблиця 3, рядок 1). В експериментах, ідентичним описаним в рядку 1, але проведених при

5

температурах 348 К та 363 К, був також одержаний вихід >90% гексагідро-ізо-альфа-кислоти після 20 год. та 16 год., відповідно (Таблиця 3, рядки 3 та 5). В контрольних експериментах, проведених при 333 К, 348 К та 363 К без додавання 5% Ru/C-каталізатора, перетворювалося <1% реагенту ізо-альфа-кислоти, розчиненого у воді (Таблиця 3, рядки 2, 4 та 6).

10

Також здійснювали гідрування способами, аналогічними рядкам 1, 3 та 5 Таблиці 3, з 5% Ru/C-каталізатора, попередньо обробленого шляхом витримування каталізатора під потоком газоподібного водню при 363 К протягом 1 год. перед використанням у способі гідрування. Каталітичні властивості попередньо обробленого 5% Ru/C-каталізатора були подібними до необробленого Ru-каталізатора.

Таблиця 3

Гідрування ізо-альфа-кислот у воді з використанням Ru/C-каталізатора

	Температура реакції	Час реакції	Каталізатор	Конверсія ізо-альфа-кислот	Селективність по відношенню до гексагідро-ізо-альфа-кислоти
1	333 К	24 год.	5% Ru/C	> 99%	>90%
2	333 К	24 год.	/	<1%	/
3	348 К	20 год.	5% Ru/C	> 99%	>90%
4	348 К	20 год.	/	<1%	/
5	363 К	16 год.	5% Ru/C	> 99%	>90%
6	363 К	16 год.	/	<1%	/

Умови реакції: молярне співвідношення реагент:рутеній = 25; 0,36 г реагенту; 0,08 г каталізатора.

15

Приклад 4. Гідрування ізо-альфа-кислот у воді за допомогою Ru/Al₂O₃ каталізатора

Експерименти з гідрування та аналізи зразків проводили, як описано у Прикладі 3, за винятком типу та кількості Ru-каталізатора. В цих дослідках ми використовували 0,16 г 5% Ru/Al₂O₃.

20

При температурі реакції 333 К, 0,36 г ізо-альфа-кислот, розчинених у воді, перетворюють з використанням 0,16 г 5% Ru/Al₂O₃ каталізатора (молярне співвідношення реагент:рутеній = 12,5) на гексагідро-ізо-альфа-кислоти з виходом гексагідро-ізо-альфа-кислоти >90% через 24 год. (Таблиця 4, рядок 1). В аналогічних експериментах, проведених при температурах реакції 348 К та 363 К, також був одержаний вихід >90% гексагідро-ізо-альфа-кислоти після, відповідно,

25

20 год. та 16 год. (Таблиця 4, рядки 2 та 3).

Таблиця 4

Гідрування ізо-альфа-кислот у воді за допомогою Ru/Al₂O₃ каталізатора

	Температура реакції	Час реакції	Каталізатор	Конверсія ізо-альфа-кислоти	Селективність по відношенню до гексагідро-ізо-альфа-кислоти
1	333 К	24 год.	5% Ru/Al ₂ O ₃	> 99%	>90%
2	348 К	20 год.	5% Ru/Al ₂ O ₃	> 99%	>90%
3	363 К	16 год.	5% Ru/Al ₂ O ₃	> 99%	>90%

Умови реакції: молярне співвідношення реагент:рутеній = 12,5; 0,36 г реагенту; 0,16 г каталізатора.

Приклад 5. Гідрування ізо-альфа-кислот в етанолі за допомогою Ru/C-каталізатора

Вихідна композиція сировини ізо-альфа-кислоти містила 25% мас. ізо-альфа-кислот, розчинених в етанолі; сировина процесу по суті не містила відновлених ізо-альфа-кислот, вміст альфа-кислоти становив <1% і вміст бета-кислоти становив <3% в перерахунку на вагу (альфа-кислота + ізо-альфа-кислота + бета-кислота). Додавали 0,04 г 5% Ru/C-каталізатора (приблизно

30

0,02 ммоль Ru) до 0,36 г ізо-альфа-кислот (приблизно 1 ммоль ізо-альфа-кислот), розчинених в етанолі. Потім, реакційну суміш перемішують та нагрівають до 333 К або 348 К протягом різного часу реакції. В усіх реакційних посудинах створювали тиск 2,0 МПа за допомогою газоподібного водню. Після реакції гідрування, порошкоподібні каталізатори відокремлювали від реакційної суміші шляхом центрифугування.

Аналізи зразків проводили, як описано у Прикладі 1, за винятком обробки зразка перед аналізом методом ВЕРХ. Зразки реакції аналізують як такі, без додаткового розведення в етанолі.

При 333 К, 0,36 г ізо-альфа-кислот, розчинених в етанолі, перетворюють з використанням 0,04 г 5% Ru/C-каталізатора (молярне співвідношення реагент:рутений = 50) на гексагідро-ізо-альфа-кислоти з виходом гексагідро-ізо-альфа-кислоти >90% після 28 год. (Таблиця 5, рядок 1). В експерименті, ідентичному описаному в 1, але проведеному при 348 К, був одержаний вихід >90% гексагідро-ізо-альфа-кислоти, відповідно, після 24 год. (Таблиця 5, рядок 3). В контрольних експериментах, проведених при 333 К та 348 К без додавання Ru/C-каталізатора, перетворювалося <1% реагенту ізо-альфа-кислоти (Таблиця 5, рядки 2 та 4).

Таблиця 5

Гідрування ізо-альфа-кислот в етанолі з використанням Ru/C-каталізатора

	Температура реакції	Час реакції	Каталізатор	Конверсія ізо-альфа-кислоти	Селективність по відношенню до гексагідро-ізо-альфа-кислоти
1	333 К	28 год.	5% Ru/C	> 99%	>90%
2	333 К	28 год.	/	<1%	/
3	348 К	24 год.	5% Ru/C	> 99%	>90%
4	348 К	24 год.	/	<1%	/

Умови реакції: молярне співвідношення реагент:рутений = 50; 0,36 г реагенту; 0,04 г каталізатора.

Приклад 6. Гідрування ізо-альфа-кислот в етанолі з використанням Ru/Al₂O₃ каталізатора

Експерименти з гідрування та аналізи зразків проводили, як описано у Прикладі 5, за винятком типу та кількості Ru-вмісного каталізатора. В цих дослідях ми використовували 0,08 г 5% Ru/Al₂O₃.

При температурі реакції 333 К, 0,36 г ізо-альфа-кислот, розчинених в етанолі, перетворюють з використанням 0,08 г 5% Ru/Al₂O₃ каталізатора (молярне співвідношення реагент:рутений = 25) на гексагідро-ізо-альфа-кислоти з виходом гексагідро-ізо-альфа-кислоти >90% після 28 год. (Таблиця 6, рядок 1). В аналогічних експериментах, проведених при температурі реакції 348 К, був одержаний вихід >90% гексагідро-ізо-альфа-кислоти через 24 год. (Таблиця 6, рядок 2).

Таблиця 6

Гідрування ізо-альфа-кислот в етанолі за допомогою Ru/Al₂O₃ каталізатора

	Температура реакції	Час реакції	Каталізатор	Конверсія ізо-альфа-кислоти	Селективність по відношенню до гексагідро-ізо-альфа-кислоти
1	333 К	28 год.	5% Ru/Al ₂ O ₃	> 99%	>90%
2	348 К	24 год.	5% Ru/Al ₂ O ₃	> 99%	>90%

Умови реакції: молярне співвідношення реагент:рутений = 25; 0,36 г реагенту; 0,08 г каталізатора.

Приклад 7. Гідрування ізо-альфа-кислот за допомогою Ru/C та Pd/C каталізаторів без використання розчинника

Вихідна композиція реагенту ізо-альфа-кислоти містила >96% ізо-альфа-кислот; сировина процесу по суті не містила відновлених ізо-альфа-кислот, вміст альфа-кислоти становив <1% і вміст бета-кислоти становив <3%. Додавали 0,04 г 5% Ru/C-каталізатора (приблизно 0,02 ммоль Ru) до 0,36 г сировини ізо-альфа-кислоти (приблизно 1 ммоль ізо-альфа-кислот) для

експериментів з гідрування ізо-альфа-кислоти, каталізованого Ru. Додавали 0,04 г 5% Pd/C (приблизно 0,02 ммоль Pd) до 0,36 г сировини ізо-альфа-кислоти (приблизно 1 ммоль ізо-альфа-кислот) для Pd-каталізованого гідрування ізо-альфа-кислоти. Потім, реакційну суміш перемішують та нагрівають до 348 K протягом часу реакції 20 год. для експериментів з гідрування за допомогою Ru-вмісного каталізатора та протягом 16 год. для експериментів з гідрування з каталізатором на основі Pd. В усіх реакційних посудинах створювали тиск 0,8 МПа за допомогою газоподібного водню. Після реакції гідрування, порошкоподібні каталізatori відокремлювали від реакційної суміші шляхом центрифугування.

Аналізи зразків проводили, як описано у Прикладі 1.

Таблиця 7

Гідрування ізо-альфа-кислот за допомогою
Ru/C та Pd/C каталізаторів без використання розчинника

	Час реакції	Каталізатор	Конверсія ізо-альфа-кислоти	Селективність по відношенню до гексагідро-ізо-альфа-кислоти
1	20 год.	5% Ru/C	> 99%	>90%
2	16 год.	5% Pd/C	> 99%	<1%

Умови реакції: молярне співвідношення реагент:рутений = 50; молярне співвідношення реагент:паладій = 50; 0,36 г реагенту; 0,04 г каталізатора; 348 K.

При температурі реакції 348 K, 0,36 г ізо-альфа-кислот перетворюють з використанням 0,04 г 5% Ru/C-каталізатора (молярне співвідношення реагент:рутений = 50) на гексагідро-ізо-альфа-кислоти з виходом гексагідро-ізо-альфа-кислоти >90% після 20 год. (Таблиця 7, рядок 1). При такій самій температурі реакції, таку ж саму кількість реагентів ізо-альфа-кислот перетворюють з використанням 0,04 г 5% Pd/C каталізатора (молярне співвідношення реагент:паладій = 50) зі ступенем конверсії >99% і виходом гексагідро-ізо-альфа-кислоти нижче 1% та виходом тетрагідро-ізо-альфа-кислоти вище 90% після 16 год. (Таблиця 7, рядок 2).

Приклад 8. Гідрування ізо-альфа-кислот за допомогою комбінації Ru/C та Pd/C каталізаторів без використання розчинника

Вихідна композиція реагенту ізо-альфа-кислоти містила >96% ізо-альфа-кислот; сировина процесу по суті не містила відновлених ізо-альфа-кислот, вміст альфа-кислоти становив <1% і вміст бета-кислоти становив <3%. Додавали 0,04 г 5% Ru/C-каталізатора (приблизно 0,02 ммоль Ru) та 0,04 г 5% Pd/C (приблизно 0,02 ммоль Pd) до 0,36 г сировини ізо-альфа-кислоти (приблизно 1 ммоль ізо-альфа-кислот). Потім, реакційну суміш перемішують та нагрівають до 333 K, 348 K або 363 K протягом різного часу реакції. В усіх реакційних посудинах створювали тиск 0,8 МПа за допомогою газоподібного водню. Після реакції гідрування, порошкоподібні каталізatori відокремлювали від реакційної суміші шляхом центрифугування.

Аналізи зразків проводили, як описано у Прикладі 1.

Таблиця 8

Гідрування ізо-альфа-кислот комбінацією
Ru/C та Pd/C каталізаторів без використання розчинника

	Температура реакції	Час реакції	Каталізатор	Конверсія ізо-альфа-кислот	Селективність по відношенню до гексагідро-ізо-альфа-кислот
1	333 K	16 год.	5% Ru/C + 5% Pd/C	> 99%	>90%
2	348 K	12 год.	5% Ru/C + 5% Pd/C	> 99%	>90%
3	363 K	8 год.	5% Ru/C + 5% Pd/C	> 99%	>90%

Умови реакції: молярне співвідношення реагент:(рутений+паладій) = 25; 0,36 г реагенту; 0,04 г Ru/C-каталізатора + 0,04 г Pd/C-каталізатора.

При температурі реакції 333 К, 0,36 г ізо-альфа-кислот перетворюють з використанням 0,04 г 5% Ru/C та 0,04 г 5% Pd/C (молярне співвідношення реагент:(рутений+паладій) = 25) на гексагідро-ізо-альфа-кислоти з виходом гексагідро-ізо-альфа-кислоти >90% після 16 год. (Таблиця 8, рядок 1). В експериментах з гідруванням, ідентичних до рядка 1, але проведених при 348 К та 363, також було одержано >90% виходу гексагідро-ізо-альфа-кислот після 12 год. та 8 год., відповідно (Таблиця 8, рядки 2 та 3).

Приклад 9. Гідрування ізо-альфа-кислот, дигідро-ізо-альфа-кислот та тетрагідро-ізо-альфа-кислот у воді за допомогою Ru/C-каталізатора

Вихідна композиція реагенту містила 5% мас. ізо-альфа-кислот, або 5% мас. дигідро-ізо-альфа-кислот, або 5% мас. тетрагідро-ізо-альфа-кислот (усі присутні у формі похідних калієвих солей), розчинених у воді; сировина процесу по суті не містила інших (відновлених) ізо-альфа-кислот, крім гаданих реагентів (відповідно, ізо-альфа-кислот, дигідро-ізо-альфа-кислот та тетрагідро-ізо-альфа-кислот), вміст альфа-кислоти становив <1% і вміст бета-кислоти становив <1% від маси (альфа-кислота + (відновлена) ізо-альфа-кислота + бета-кислота). Додавали 0,08 г 5% Ru/C-каталізатора (приблизно 0,04 ммоль Ru) до 0,36 г ізо-альфа-кислот (приблизно 1 ммоль ізо-альфа-кислот), або до 0,36 г дигідро-ізо-альфа-кислот (приблизно 1 ммоль дигідро-ізо-альфа-кислот), або до 0,36 г тетрагідро-ізо-альфа-кислот (приблизно 1 ммоль тетрагідро-ізо-альфа-кислот), розчинених у воді. Потім, реакційну суміш перемішували та нагрівали до 348 К протягом різного часу реакції. В усіх реакційних посудинах створювали тиск 1,6 МПа за допомогою газоподібного водню. Після реакції гідрування, порошкоподібні каталізатори відокремлювали від реакційної суміші шляхом фільтрації.

Аналізи зразків проводили, як описано у Прикладі 1, за винятком доопрацювання зразка. Зразки реакції аналізують як такі, без розведення в етанолі.

При температурі реакції 348 К, 0,36 г ізо-альфа-кислот, розчинених у воді, перетворюють з використанням 0,08 г 5% Ru/C-каталізатора (молярне співвідношення реагент:рутений = 25) на гексагідро-ізо-альфа-кислоти з виходом гексагідро-ізо-альфа-кислоти >90% після 20 год. (Таблиця 9, рядок 1). При температурі реакції 348 К, 0,36 г дигідро-ізо-альфа-кислот, розчинених у воді, перетворюють з використанням 0,08 г 5% Ru/C-каталізатора (молярне співвідношення реагент:рутений = 25) на гексагідро-ізо-альфа-кислоти з виходом гексагідро-ізо-альфа-кислоти >90% після 12 год. (3). В контрольному експерименті без 5% Ru/C-каталізатора перетворювалося <1% реагенту дигідро-ізо-альфа-кислоти (4). При температурі реакції 348 К, 0,36 г тетрагідро-ізо-альфа-кислот, розчинених у воді, перетворюють з використанням 0,08 г 5% Ru/C-каталізатора (молярне співвідношення реагент:рутений = 25) на гексагідро-ізо-альфа-кислоти з виходом гексагідро-ізо-альфа-кислоти >90% після 16 год. (5). В контрольному експерименті без 5% Ru/C-каталізатора, було перетворено <1% реагенту тетрагідро-ізо-альфа-кислоти (6).

Залежність конверсії дигідро-ізо-альфа-кислот та тетрагідро-ізо-альфа-кислот від часу реакції, які приводять обидві до продуктів гексагідро-ізо-альфа-кислот, наведена на Фігурі 2.

Таблиця 9

Гідрування ізо-альфа-кислот, дигідро-ізо-альфа-кислот
та тетрагідро-ізо-альфа-кислот у воді за допомогою Ru/C-каталізатора

	Реагент	Час реакції	Каталізатор	Конверсія реагенту	Селективність по відношенню до гексагідро-ізо-альфа-кислоти
1	ізо-альфа-кислота	20 год.	5% Ru/C	> 99%	>90%
2	ізо-альфа-кислота	20 год.	/	<1%	/
3	дигідро-ізо-альфа-кислота	12 год.	5% Ru/C	> 99%	>90%
4	дигідро-ізо-альфа-кислота	12 год.	/	<1%	/
5	тетрагідро-ізо-альфа-кислота	16 год.	5% Ru/C	> 99%	>90%
6	тетрагідро-ізо-альфа-кислота	16 год.	/	<1%	/

Умови реакції: молярне співвідношення реагент:рутений = 25; 0,36 г реагенту; 0,08 г каталізатора; 348 К.

Приклад 10. Рециркуляція Ru/C-каталізатора при гідруванні ізо-альфа-кислот без використання розчинника

Експерименти з гідрування та аналізу зразків проводили, як описано у Прикладі 1. Після відокремлення порошку Ru/C-каталізатора від реакційної суміші шляхом центрифугування, Ru/C-каталізатор повторно використовують для подальшого гідрування ізо-альфа-кислоти.

При температурі реакції 333 K, 0,36 г ізо-альфа-кислот перетворюють з використанням 0,04 г 5% Ru/C-каталізатора (молярне співвідношення реагент:рутений = 50) на гексагідро-ізо-альфа-кислоти з виходом гексагідро-ізо-альфа-кислоти >90% після 24 год. (Таблиця 10, рядок 1). При такій самій температурі реакції, 0,36 г ізо-альфа-кислот перетворюють з використанням 0,04 г рециркульованого 5% Ru/C-каталізатора (молярне співвідношення реагент:рутений = 50) на гексагідро-ізо-альфа-кислоти з виходом гексагідро-ізо-альфа-кислоти >90% через 24 год. (Таблиця 10, рядок 2). У випадку більш високих температур реакції (348 K та 363 K) характеристики 5% Ru/C-каталізатора виявилися стабільними після рециркуляції за показниками як активності гідрування, так і селективності, як видно з Таблиці 10, рядки 3-6.

Таблиця 10

Рециркуляція Ru/C-каталізатора при гідруванні ізо-альфа-кислот без використання розчинника

	Температура реакції	Час реакції	Використовуваний каталізатор	Конверсія ізо-альфа-кислоти	Селективність по відношенню до гексагідро-ізо-альфа-кислоти
1	333 K	24 год.	№ 1	> 99%	>90%
2	333 K	24 год.	№ 2	> 99%	>90%
3	348 K	20 год.	№ 1	> 99%	>90%
4	348 K	20 год.	№ 2	> 99%	>90%
5	363 K	16 год.	№ 1	> 99%	>90%
6	363 K	16 год.	№ 2	> 99%	>90%

Умови реакції: молярне співвідношення реагент:рутений = 50; 0,36 г реагенту; 0,04 г 5% Ru/C-каталізатора.

Приклад 11. Гідрування ізо-альфа-кислот за допомогою Ru/C-каталізатора: елементний аналіз продуктів реакції

Елементні аналізи зразків реакцій проводять за допомогою приладу ICP-AES (атомний емісійний спектрометр з емісійно зв'язаною плазмою). Для детектування Ru використовували спектральну лінію 240,272 нм. Перед елементним аналізом реакційних зразків визначають калібрувальну криву для встановлення співвідношення між концентрацією Ru та інтенсивністю детектованого сигналу. Зразки з експериментів з гідрування без використання розчинника, експериментів з гідрування у воді та експериментів з гідрування в етанолі аналізують після 100-кратного розведення у воді.

За умов експериментів з гідрування в умовах без використання розчинника, у водному середовищі та в етанольному середовищі, жодного вилугування Ru з Ru/C-каталізатора в реакційне середовище не було детектовано методом ICP-AES. В усіх випадках спостерігали менш ніж 0,01% Ru, що розчинявся з 5% Ru/C-каталізатора у фазі продукту під час експериментів з гідрування.

Інші варіанти втілення винаходу будуть очевидними для кваліфікованих фахівців в цій області техніки на основі розгляду опису та практики розкритого тут винаходу. Передбачається, що опис винаходу та приклади повинні розглядатися лише як ілюстративні, а справжній обсяг та суть винаходу визначаються наведеною далі формулою винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб гідрування ізо-альфа-кислоти до гексагідро-ізо-альфа-кислоти, який включає стадії (i) введення в контакт або змішування сировини, що містить ізо-альфа-кислоту, з гетерогенним рутенійвмісним каталізатором, у якому зазначений гетерогенний рутенійвмісний каталізатор каталізує гідрування ізо-альфа-кислоти до гексагідро-ізо-альфа-кислоти, та (ii) витримування

реакційного середовища або суміші під атмосферою, що містить водень, для проведення реакції гідрування.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначений спосіб не включає реакції відновлення неорганічним відновником, таким як відновник на основі боргідриду або відновник на основі гідриду алюмінію.

3. Спосіб за пп. 1 або 2, у якому зазначена ізо-альфа-кислота знаходиться у формі вільної кислоти або у дисоційованій формі.

4. Спосіб гідрування тетрагідро-ізо-альфа-кислоти до гексагідро-ізо-альфа-кислоти, який включає стадії (i) введення в контакт або змішування сировини, що містить тетрагідро-ізо-альфа-кислоту, з гетерогенним рутенійвмісним каталізатором, у якому зазначений гетерогенний рутенійвмісний каталізатор каталізує гідрування зазначеної тетрагідро-ізо-альфа-кислоти до гексагідро-ізо-альфа-кислоти, та (ii) витримання реакційного середовища або суміші під атмосферою, що містить водень, для проведення реакції гідрування.

5. Спосіб за п. 4, у якому зазначена тетрагідро-ізо-альфа-кислота знаходиться у формі вільної кислоти або у дисоційованій формі.

6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, який додатково включає стадію ізомеризації альфа-кислоти до зазначеної ізо-альфа-кислоти або тетрагідро-альфа-кислоти до зазначеної тетрагідро-ізо-альфа-кислоти, яку проводять перед або в тому самому реакційному середовищі, що й реакцію гідрування.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, у якому зазначену атмосферу, що містить водень, одержують шляхом створення тиску у зазначеному реакційному середовищі або суміші за допомогою чистого водню або водню, розбавленого іншим газом, таким як інертний газ, наприклад азот, гелій, аргон, діоксид вуглецю або їх суміш.

8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, у якому реакцію гідрування проводять при температурі щонайменше 293 К.

9. Спосіб за п. 8, у якому реакцію гідрування проводять при температурі від 333 К до 373 К.

10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, у якому реакцію гідрування проводять в умовах без використання розчинника або в діоксиді вуглецю, воді, етанолі, іншому органічному розчиннику або їх суміші.

11. Спосіб за будь-яким з пп. 1-10, у якому реакцію гідрування проводять з використанням парціального тиску водню в інтервалі значень від 0,02 МПа до 10,0 МПа.

12. Спосіб за будь-яким з пп. 1-11, який додатково включає стадію відокремлення гетерогенного рутенійвмісного каталізатора від одержаного продукту гексагідро-ізо-альфа-кислоти після реакції шляхом центрифугування, фільтрації або іншої методики розділення рідких та твердих фаз.

13. Спосіб за будь-яким з пп. 1-12, у якому гетерогенний рутенійвмісний каталізатор є гетерогенним каталізатором, що включає рутеній на матеріалі-носії, який містить щонайменше 0,1 % мас. рутенію, в перерахунку на загальну вагу каталізатора, включаючи матеріал-носії, та щонайменше 5 % мас. рутенію від маси металів, де метали належать до групи, яка складається з Ag, Au, Co, Cu, Ir, Ni, Pd, Pt, Rh та Ru.

14. Спосіб за п. 13, у якому матеріал-носії рутенійвмісного каталізатора є вуглицем, оксидом або гідроксидом, синтетичним полімером, біополімером, металевою структурою, органічно-неорганічним гібридним матеріалом, цеолітом, глинистим матеріалом або сольовим матеріалом.

15. Спосіб за п. 13 або 14, у якому рутеній є присутнім у стані металу, гідроксиду або оксиду.

16. Спосіб за будь-яким з пп. 13-15, у якому рутеній є присутнім разом з одним чи декількома іншими (благородними) металами, вибраними з групи Ag, Au, Co, Cu, Ir, Ni, Pd, Pt та Rh.

17. Спосіб за п. 16, у якому рутеній утворює окрему фазу від іншого (благородного) металу або металів.

18. Спосіб за п. 16, у якому рутеній утворює змішану або сплавлену фазу з іншими (благородними) металами.

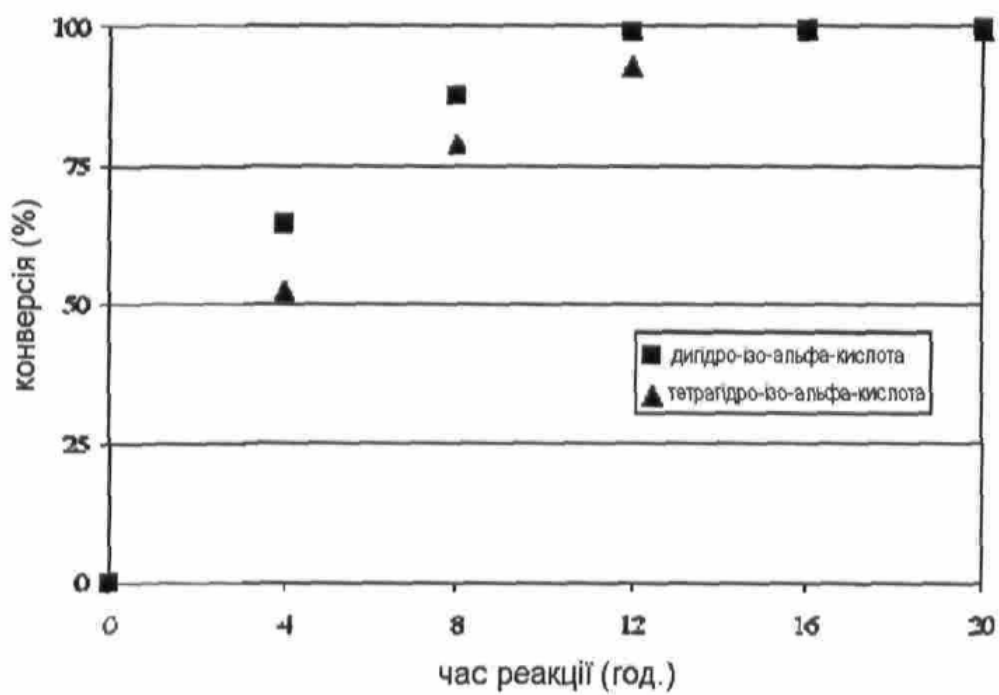
19. Спосіб за будь-яким з пп. 13-15, у якому каталізатор є рутенієм на вуглецевому носії або рутенієм на носії з оксиду алюмінію.

20. Спосіб за будь-яким з пп. 13-19, у якому фракція рутенію, присутнього у каталізаторі, має середній розмір частинок від 1 нм до 1000 нм при вимірюванні методом просвічуальної електронної мікроскопії.

21. Спосіб за будь-яким з пп. 1-20, у якому молярне співвідношення ізо-альфа-кислоти до рутенію або тетрагідро-ізо-альфа-кислоти до рутенію, відповідно, має значення в інтервалі від 1 до 2000.



ФІГ. 1



ФІГ. 2

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601