

УДК 544.478+665.658.2
DOI 10.26456/vtchem2020.4.2

СРАВНЕНИЕ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ ОСНОВ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ РЕАКЦИИ ПОЛУЧЕНИЯ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗИМИНА

С.П. Михайлов, М.Г. Сульман, В.Ю. Долуда, В.Г. Матвеева

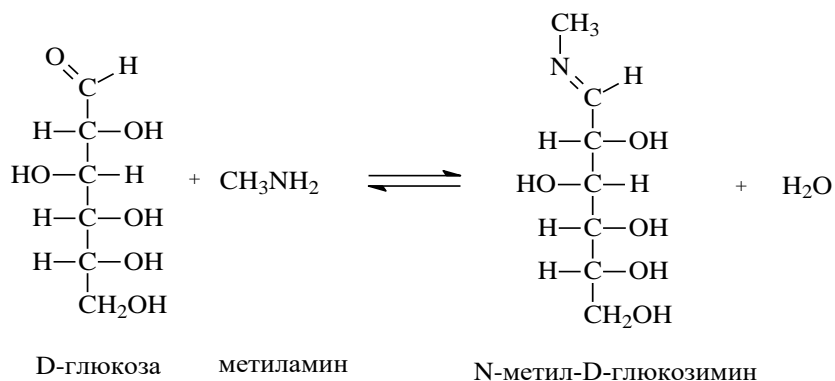
ФГБОУ ВО Тверской государственный технический университет, Тверь

Представленная статья посвящена сравнительному анализу теоретических основ синтеза N-метилглюкамина (основание Шиффа) и экспериментальных данных. N-метил-D-глюкозимин, это промежуточный продукт получения N-метил-D-глюкозамина, широко используемого в фармацевтике, в качестве балластного вещества или противоиона, улучшающего биодоступность основного лекарственного средства. Проведена оценка кинетических параметров синтеза, рассчитан максимальный достигаемый выход. Применение термодинамических расчетов позволяет оценить влияния условий проведения химических процессов на выход целевых продуктов, а это способствует более глубокому пониманию механизмов протекания химических реакций. В представленной статье приводятся результаты термодинамических расчётов реакции синтеза N-метил-D-глюкозимина методом Ван-Кравлена – Черемнова. Рассчитаны энергия Гиббса, константы равновесия и конверсия глюкозы при единичной активности реагирующих веществ. Показано, что увеличение температуры реакционной массы с 20 до 160°C способствует увеличению конверсии глюкозы с 3 до 32%, в связи с чем можно рекомендовать проведение этой реакции при повышенных температурах.

Ключевые слова: N-метилглюкозимин, методом Ван-Кравлена, синтез.

Синтез N-метил-D-глюкозимина, это первый этап синтеза N-метил-D-глюкозамина, широко применяемый в фармацевтическом производстве в качестве балластного вещества и противоиона, улучшающего биодоступность основного лекарственного средства.

N-метил-D-глюкозимин получается в результате взаимодействия D-глюкозы с метиламином в среде органических растворителей, эта реакция является обратимой, а выход вещества полностью зависит от условий проведения процесса (рис. 1). В статье представлено сравнение теоретических данных синтеза N-метилглюкамина и результаты термодинамических расчётов реакции синтеза N-метил-D-глюкозимина методом Ван-Кравлена – Черемнова [1].



Р и с . 1 . Реакция получения N-метил-D-глюкозимина

Реакция получения N-метилглюкамина (основание Шиффа) осуществляют в органических растворителях. Процессе возможно провести с избытком амина в качестве растворителя. Типичными примерами растворителей являются метиламин, этиламин и гидроксипропиламин, хотя, метиламин является предпочтительным [2].

При получении N-метилглюкамина время реакции зависит от температуры и варьируется между 0,5-20 часов. Более низкие температуры реакции потребуют больше времени, и наоборот. Предпочтительный диапазон температур реакции составляет 30-60 °С, при этом высокий выход продукта достигается за 1-10 часов. Концентрации реагентов могут меняться. Молярные соотношения амин:сахар должны быть не больше, чем 7:1. Вообще хороший выход продукта достигается при соотношении 1:1, предпочтительно использовать некоторый избыток амина и, например, мольное отношение 1,05:1; 1,1:1; 2:1. Концентрации реагента в спирте должны быть в диапазоне 10-60% (масс.). Синтез продукта может быть проведен при атмосферном или повышенном давлении [3].

Получение N-метилглюкамина [2] – Стандартно протекающий процесс, в котором около 420г примерно 55% раствора глюкозы (кукурузный сироп – около 231г глюкозы) имеющего цвет по шкале Гарднера <1 реагирует с ~119 г ~50% водного раствора метиламина (59,5г метиламина). Раствор монометиламина продувают N₂ охлаждают до ~10°С или меньше. Кукурузный сироп очищают N₂ при температуре ~10–20°С. Кукурузный сироп медленно добавляют к метиламину при указанной температуре реакции (табл. 1).

Таблица 1

Зависимость цвета основания Шиффа по шкале Гарднера от температуры и времени проведения процесса

Время, мин	10	30	60	120	180	240
Температура, °С	Цвет по шкале Гарднера					
0	1	1	1	1	1	1
20	1	1	1	1	1	1
30	1	1	2	2	4	5
50	4	6	10	–	–	–

Как видно из приведенных выше данных, цвет основания Шиффа значительно ухудшается при повышении температуры выше 30–50°С, а время при котором основание Шиффа имеет цвет ниже 7 составляет лишь около 30 минут. Для более длительной реакции, температура должна быть менее 20°С. Для синтеза N-метилглюкамина хорошего качества цвет его должен быть меньше ~7, и предпочтительней менее 4.

Для получения основания Шиффа при более низких температурах, время достижения равновесной концентрации основания Шиффа сокращается за счет использования большего количества амина по отношению к глюкозе. При мольном соотношении амина к сахару 1,5:1 равновесие достигается через ~2 часа при температуре около 30°С. При той же температуре и мольном соотношении 1,2:1 времени потребовалось около трех часов.

Использование в процессе при температуре реакции менее 20°С кукурузных сиропов различного цвета по шкале Гарднера, цвет основания Шиффа (после достижения равновесия в течение 2 часов) указан в таблице 2.

Таблица 2

Зависимость цвета основания Шиффа от цвета кукурузного сиропа

	Цвет по шкале Гарднера						
Кукурузный сироп	1	1	1	1+	0	0	0+
Основание Шиффа	3	4/5	7/8	7/8	1	2	1

Как видно из вышеизложенного, исходный сахарный материал должен быть очень близок к бесцветному для того, чтобы было возможно добиться получения приемлемого цвета основания Шиффа.

Увеличение начальной концентрации D-глюкозы (рис.3) с 0.3 до 38 моль/л способствовало увеличению скорости накопления N-метилимина.

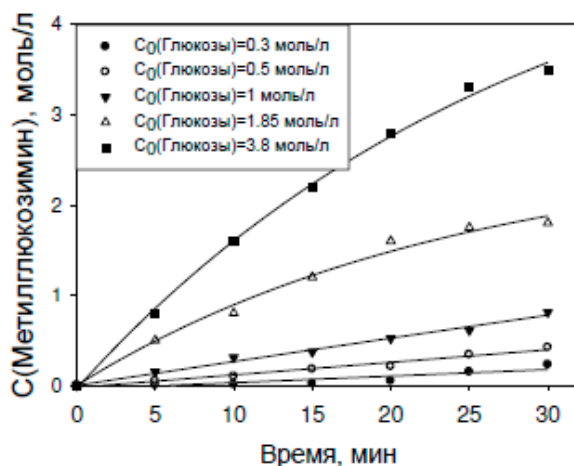


Рис. 2. Влияние начальной концентрации D-глюкозы на накопление N-метилглюкозими́на (C_0 (глюкозы)=0.3-3.8 моль/л, C_0 (метиламин)=3.8 моль/л, растворитель – этанол 96 мас. %, $t=120^\circ\text{C}$)

Построение зависимости скорости накопления N-метилглюкозими́на от начальной концентрации D-глюкозы в логарифмических координатах (рис. 3), позволило определить порядок реакции по N-метилглюкозими́ну. При этом вычисленный частный порядок реакции по глюкозе составил 1.08.

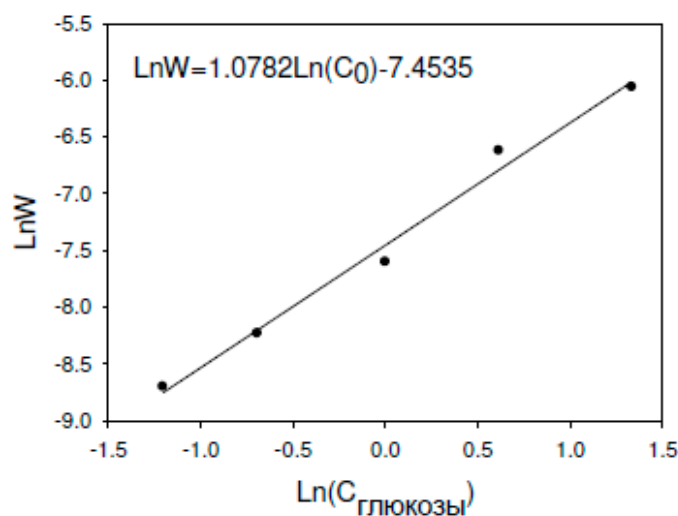
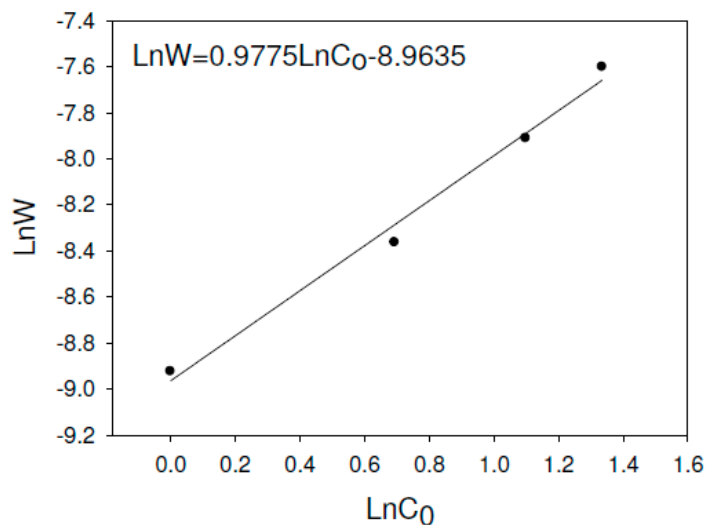


Рис. 3. Влияние логарифма начальной концентрации D-глюкозы на логарифм скорости накопления N-метилглюкозими́на (C_0 (глюкозы)=0.3-3.8 моль/л, C_0 (метиламин)=3.8 моль/л, растворитель – этанол 96 мас. %, $t=120^\circ\text{C}$)

Увеличение начальной концентрации метиламина приводит к увеличению скорости накопления N-глюкозметилимина. При построении зависимости скорости накопления N-метилглюкозими́на от

начальной концентрации метиламина в логарифмических координатах (рис.4) установлено значение частного порядок реакции по метиламину, который составил 0.98.



Р и с . 4 . Влияние логарифма начальной концентрации метиламина на логарифм скорости накопления N-метилглюкозимида (C_0 (глюкозы)=1 моль/л, C_0 (метиламин)=1-3.8 моль/л, растворитель – этанол 96 мас. %, $t=120^\circ\text{C}$)

Определенные частные порядки реакции по глюкозе и метиламину близки к единице, а общий порядок реакции возможно принять равный двум. Основываясь на данных температурной зависимости концентрации N-метилимина были установлены энергии активации и предэкспоненциальные множители уравнения Аррениуса для прямой и обратной реакции (рис. 1, табл. 3).

Т а б л и ц а 3 .
Предэкспоненциальные множители и энергии активации для прямой и обратной реакции синтеза N-метилимина

k_0 л/(моль с)	σ	$E_{\text{акт}}$, кДж/моль	σ
Прямая реакция			
128945	3240	54	5.2
Обратная реакция			
21920	684	65	6.8

Основываясь на полученной энергии активации и предэкспоненциальных множителях была поучена зависимость селективности метилимина от начальной концентрации воды (рис. 5), из

которого определена максимальная конверсия N-глюкозметилимина в 92%, которая в свою очередь, может быть достигнута только при отсутствии таковой в исходных растворах. Увеличение концентрации воды в исходных реагентах приводит к значительному уменьшению конверсии N-метилглюкозамина, так при начальном содержании воды в реакционном растворе 5.5 моль/л (10 мас. %) выход N-метилглюкозамина уменьшается до 76% [4].

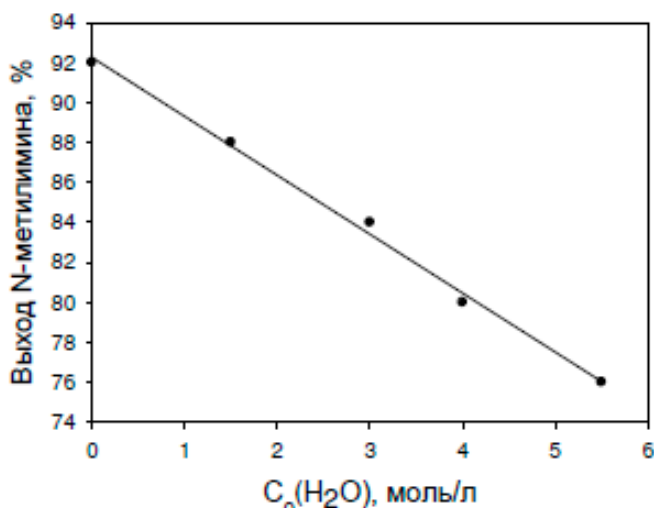


Рис. 5. Влияние начальной концентрации воды на выход N-метилглюкозамина (C_0 (глюкозы)=1 моль/л, C_0 (метиламин)=3.8 моль/л, $t=120^\circ\text{C}$)

Методы исследования

Расчет $\Delta G_T^{\circ \text{обр}}$ методом Ван-Кравлена – Черемнова

Эмпирический метод расчёта $\Delta G_T^{\circ \text{обр}}$ Ван-Кравлена – Черемнова основан на использовании уравнения 1 [5-6],

$$\Delta G_T^{\circ \text{обр}} = \Sigma A + \Sigma B T, \quad (1)$$

где ΣA , ΣB – суммы эмпирических коэффициентов групповых составляющих, на которые разбивается данное соединение.

Эмпирические коэффициенты являются справочными и/или вычисляются методами статистической термодинамики.

Для расчета константы равновесия использовалось уравнение (2)

$$\Delta G_T^{\circ \text{обр}} = -RT \ln(K_a), \quad (2)$$

где $\Delta G_T^{\circ \text{обр}}$ – энергия Гиббса для соответствующей реакции, Дж/(моль*К)

R- газовая постоянная, 8.314 Дж/(моль*К),

T – температура, °К

K_a – константа равновесия реакции

В свою очередь константа равновесия реакции может быть использована для вычисления конверсии целевых веществ или продуктов реакции, в соответствии с уравнением (3).

$$K_a = \frac{a_0^{\text{Глю}}(\alpha) a_0^{\text{МеАм}}(\alpha)}{a_0^{\text{Глю}}(1-\alpha)(a_0^{\text{МеАм}} - a_0^{\text{Глю}}(\alpha))}, \quad (3)$$

где $a_0^{\text{Глю}}$ - активность исходного раствора глюкозы, моль/л

$a_0^{\text{МеАм}}$ – активность исходного раствора метиламина, моль/л

Для реакции получения основания Шиффа групповые составляющие уравнения Ван-Кравлена – Черемнова представлены в таблице 4.

Таблица 4

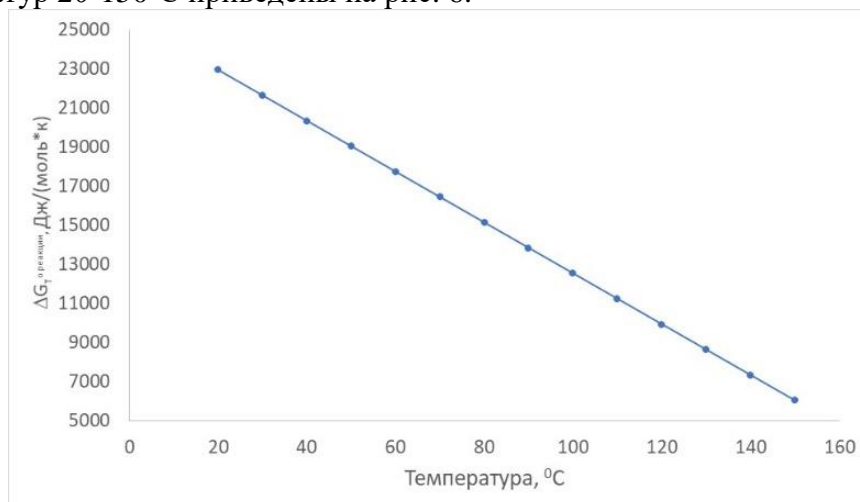
Результаты вычисления групповых коэффициентов соединений по методу Ван-Кравлена – Черемнова

Группа	Групповая составляющая		Рассматриваемое соединение	
	А, ккал/моль	В*10 ⁻² , ккал/моль	А, ккал/моль	В*10 ⁻² , ккал/моль
H ₂ O				
H ₂ O	-58,076	1,154	-58,076	1,154
Глюкоза (C ₆ H ₁₂ O ₆)				
-CH ₂ -	-5,283	2,443	-5,283	2,443
-CH-	-0,756	2,942	-3,024	11,768
-C=O	-29,16	0,663	-29,16	0,663
Н				
-ОН (первичная)	-42,959	1,134	-42,959	1,134
-ОН (вторичная)	-44,538	1,18	-178,152	4,72
ИТОГО			-258,578	20,728
Метиламин (CH ₃ NH ₂)				
-CH ₃	-10,833	2,176	-10,833	2,176
-NH ₂	2,82	2,71	2,82	2,71
ИТОГО			-8,013	4,886
N-метил-D-глюкозимин (C ₇ H ₁₅ N)				
-CH ₂ -	-5,283	2,443	-5,283	2,443
-CH-	-0,756	2,942	-3,024	11,768
-N=C-	46,32	-0,89	46,32	-0,89
-ОН (первичная)	-42,959	1,134	-42,959	1,134
-ОН (вторичная)	-44,538	1,18	-178,152	4,72
-CH ₃	-10,833	2,176	-10,833	2,176
ИТОГО			-193,931	21,351

С учетом общего вида уравнения Ван-Кравлена – Черемнова (1) и реакции получения N-метил-D-глюкозимины (2), ΔG_T° реакции может быть выражено уравнением (3).

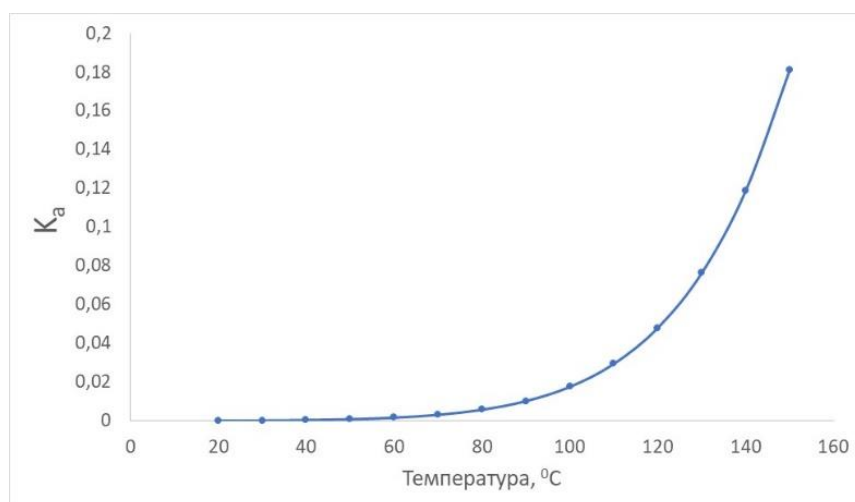
$$\Delta G_T^{\circ} \text{ реакции} = \sum \Delta G_{\text{прод.}}^{\circ \text{обр.}} - \sum \Delta G_{\text{исх.}}^{\circ \text{обр.}} = 14,585 - 3,109 \times 10^{-2} T \quad (3)$$

Графическая зависимость ΔG_T° реакции от температуры в диапазоне температур 20-150°C приведены на рис. 6.



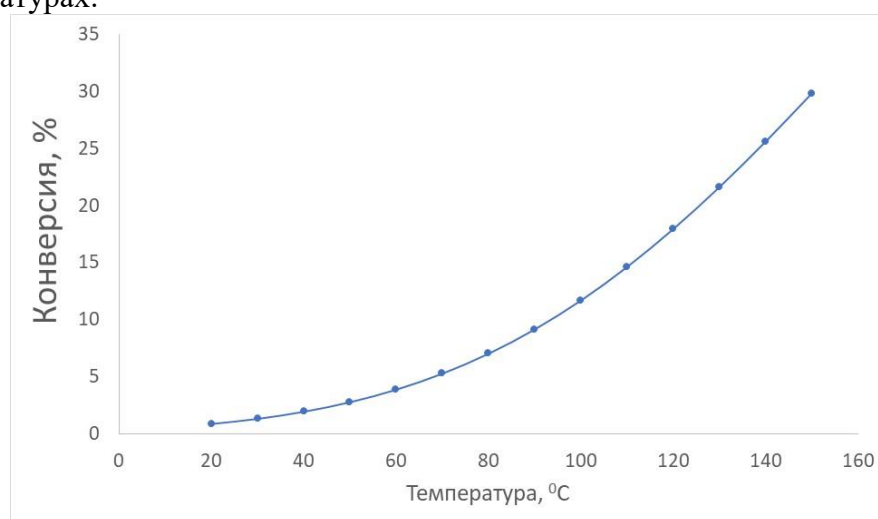
Р и с . 6 . Зависимость энергии Гиббса от температуры для реакции получения N-метил-D-глюкозимины

Мы видим, что энергия Гиббса реакции находится в области с положительными значения, на основании чего можно сделать вывод о смещении равновесия процесса влево. Хотя, тенденция уменьшения энергии Гиббса при увеличении температуры с 20 до 160°C, с 23кДж/(моль*к) до 6 кДж/(моль*л) указывает на возможность смещения равновесия реакции вправо, но при более высокой температуре. Полученные при помощи уравнения 2 константы равновесия были сведены на график (Рис. 7) зависимости константы равновесия от температуры. К тому-же рост температуры реакции от 20 до 160°C способствует увеличению константы равновесия реакции образования N-метил-D-глюкозимины с 0.001 до 0.18.



Р и с . 7 . Зависимость константы равновесия от температуры для реакции получения N-метил-D-глюкозимины

В случае единичных значений начальных активностей D-глюкозы и метиламина возможно провести оценку конверсии реагентов (рис.8). К тому-же рост температуры реакционной смеси с 20 до 160°C способствует увеличению конверсии глюкозы с 3 до 32%, в связи с чем можно рекомендовать проведение этой реакции при повышенных температурах.



Р и с . 8 . Зависимость равновесной конверсии от температуры для реакции получения N-метил-D-глюкозимины при единичных начальных активностях реагирующих веществ

Вывод: N-метил-D-глюкозимины, это промежуточный продукт получения N-метил-D-глюкозамина, широко используемого в

фармацевтике, в качестве балластного вещества или противоиона, улучшающего биодоступность основного лекарственного средства. Для увеличения конверсии N-метилглюкозамина требуется отсутствие воды в исходных реагентах или химическое связывание образующейся воды в процессе реакции. Проведенные термодинамические расчёты процесса синтеза N-метил-D-глюкозими́на методом Ван-Кравлена – Черемнова позволили получить значения энергии Гиббса, константы равновесия и конверсии исходных соединений при единичной активности реагирующих веществ. Представлено что рост температуры реакционной смеси с 20 до 160°C способствует росту конверсии глюкозы с 3 до 32%, на основании чего можно рекомендовать проведение процесса при повышенных температурах.

Проведённое исследование выполнено в рамках проекта РНФ № 18-19-00240

Список литературы

1. Михайлов С. П., Определение термодинамических характеристик реакции получения N-метил-D-глюкозими́на // Бюллетень науки и практики, Т. 6. №11. 2020
2. Shumate P.R., Burdsall D., Scheibel J.J., Connor D., Process for preparing N-alkyl polyhydroxy amines in amine and amine/water solvents and fatty acid amides therefrom.: WO 92/08687, - Pub. 29.05.1992.
3. Scheibel J.J., Connor D., Shumate P.R., Laurent J., Process for preparing N-alkyl polyhydroxy amines and fatty acid amides therefrom in hydroxy solvents. Pat.: WO 92/06984. - Pub. 30.04.1992.
4. Михайлов С.П., Сульман А.М., Сульман М.Г. Исследование синтеза N-метилглюкозамина. // Вестник ТвГУ. Серия "Химия". 2020. № 1 (39). - С. 40–46.
5. Liu Z.K., Wang Y., Computational Thermodynamics of Materials Cambridge// University Press, 2016, P.251.
6. Liu Z.K., Li B., Lin H., Multiscale entropy and its implications to critical phenomena, emergent behaviors, and information // J. Phase Equilibria Diffus., 2019, 40, P. 508-521.

Об авторах:

МИХАЙЛОВ Степан Петрович – аспирант 4 года обучения кафедры физической химии Тверского государственного университета, e-mail: science@science.tver.ru

СУЛЬМАН Михаил Геннадьевич – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой Биотехнологии, химии и стандартизации Тверского государственного технического университета, e-mail: sulmanmikhail@yandex.ru

ДОЛУДА Валентин Юрьевич – доктор химических наук, профессор кафедры Биотехнологии, химии и стандартизации Тверского государственного технического университета, e-mail: doludav@yandex.ru

МАТВЕЕВА Валентина Геннадьевна – доктор химических наук, профессор кафедры Биотехнологии, химии и стандартизации Тверского государственного технического университета, e-mail: matveeva@science.tver.ru

COMPARISON OF THEORETICAL FOUNDATIONS AND EXPERIMENTAL DATA OF THE REACTION FOR OBTAINING N-METHYL-D-GLUCOSIMINE

S.P. Mikhailov, M.G. Sulman, V.Yu. Doluda, V.G. Matveeva
Tver State Technical University, Tver

The presented article is devoted to a comparative analysis of the theoretical foundations of the synthesis of N-methylglucamine (Schiff's base) and experimental data. N-methyl-D-glucosimine is an intermediate in the preparation of N-methyl-D-glucosamine, which is widely used in pharmaceuticals, as a ballast or counter-ion to improve the bioavailability of the main drug. The kinetic parameters of the synthesis were estimated, and the maximum attainable yield was calculated. The use of thermodynamic calculations makes it possible to evaluate the influence of the conditions of chemical processes on the yield of target products, and this contributes to a deeper understanding of the mechanisms of chemical reactions. This article presents the results of thermodynamic calculations of the reaction for the synthesis of N-methyl-D-glucosimine by the Van Cravlen - Cheremnov method. The Gibbs energy, equilibrium constants, and glucose conversion were calculated for a single activity of the reacting substances. It was shown that an increase in the temperature of the reaction mixture from 20 to 160 ° C promotes an increase in the conversion of glucose from 3 to 32%, and therefore it is possible to recommend carrying out this reaction at elevated temperatures.

Key words: N-methylglucosimine, Van Cravlen method, synthesis