

УДК 544.478+665.658.2  
DOI 10.26456/vtchem2020.1.5

## ИССЛЕДОВАНИЕ СИНТЕЗА N-МЕТИЛГЛЮКОЗИМИНА

С.П. Михайлов, А.М. Сульман, М.Г. Сульман, О.В. Гребенникова,  
Э.М. Сульман, В.Ю. Долуда, В.Г. Матвеева

ФГБОУ ВО Тверской государственный технический университет, Тверь

Работа посвящена изучению получения N-метилглюкозимина в различных условиях. Проведена оценка кинетических параметров синтеза, рассчитан максимальный достигаемый выход.

**Ключевые слова:** N-метилглюкозимин, оксимы, синтез, кинетика.

N-метилглюкозимин является полупродуктом синтеза N-метилглюкозамина, который широко применяется в медицинской и фармацевтической химии для повышения солюбилизации и стабилизации биологически активных соединений фармацевтических препаратов. N-метилглюкозамин традиционно синтезируется методом восстановительной конденсации (Рис. 1) [1-4] глюкозы и метиламина с использованием никеля Ренея в качестве катализатора.

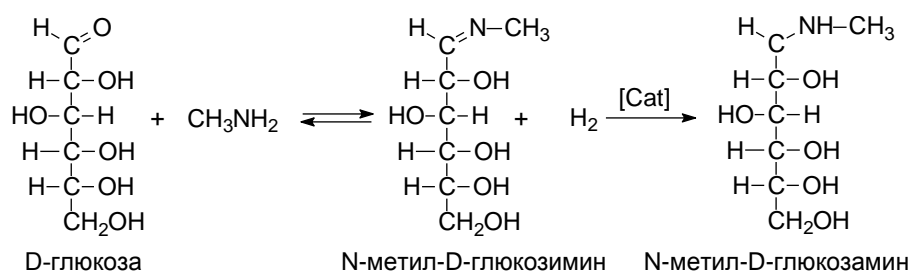


Рис. 1 – Схема получения N-метил-D-глюкозамина

При этом реакция проводится в диапазоне температур 50-120°C и давлений 90-120 атм в присутствии безводных спиртов, выход продукта составляет 60-80% от теоретически возможного. В связи, с чем для увеличения выхода целевого продукта требует всестороннее изучение химических и физических особенностей протекания процесса.

Для синтеза N-диметил-D-глюкозимина в реактор 1 вносилось 50-100 г глюкозы, 45-100 мл 38 мас.% метиламина и 50-100 мл этилового спирта с концентрацией 96 мас.%.

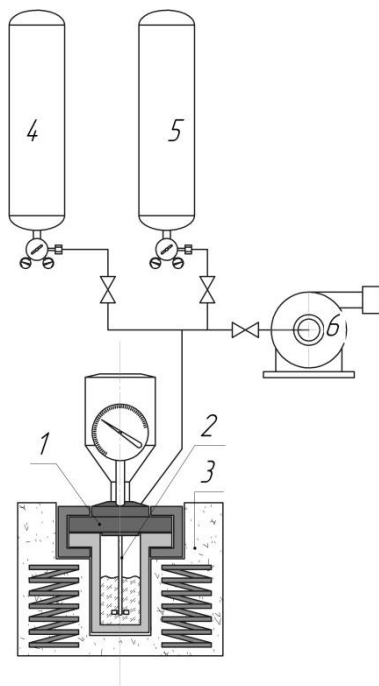


Рис. 2. Установка для проведения процесса синтеза N-метил-D-глюкозамина (1 – реактор, 2 – мешалка, 3 – нагреватель, 4 – баллон с азотом, 5 – баллон с водородом, 6 – вакуумный насос)

После чего реактор продувался азотом из баллона 4, для удаления следов кислорода и нагревался до 60-120°C. В течение часа производилось перемешивание реакционной массы со скоростью 300 об/мин. Также в процессе эксперимента проводился отбор проб для анализа полноты протекания реакции. Анализ полупродуктов реакции проводился методом газовой хроматографии с предварительной дериватизацией пробы. Пробу для анализа готовят следующим образом: 0.01 мл исследуемого раствора упаривают под вакуумом на водяной бане при  $t$  55 – 65 °С до сухого остатка, который растворяют в 0.4 мл пиридина, после чего к раствору образца добавляют 0.35 мл гексаметилдисилазана и 0.2 мл триметилхлорсилана. Пробе дают отстояться в течение часа и анализируют жидкую фазу.

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

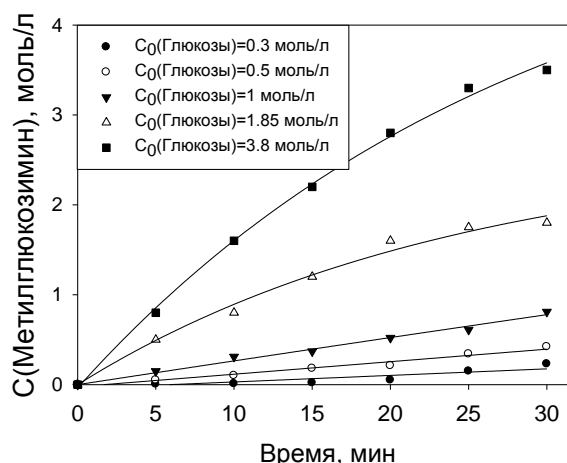


Рис. 3. Влияние начальной концентрации D-глюкозы на накопление N-метилглюкозими́на ( $C_0(\text{глюкозы})=0.3\text{-}3.8$  моль/л,  $C_0(\text{метиламин})=3.8$  моль/л, растворитель – этанол 96 мас.%,  $t=120^\circ\text{C}$ )

Построение зависимости скорости накопления N-метилглюкозими́на от начальной концентрации D-глюкозы в логарифмических координатах (Рисунок 4), позволило определить порядок реакции по N-метилглюкозими́ну. При этом вычисленный частный порядок реакции по глюкозе составил 1.08.

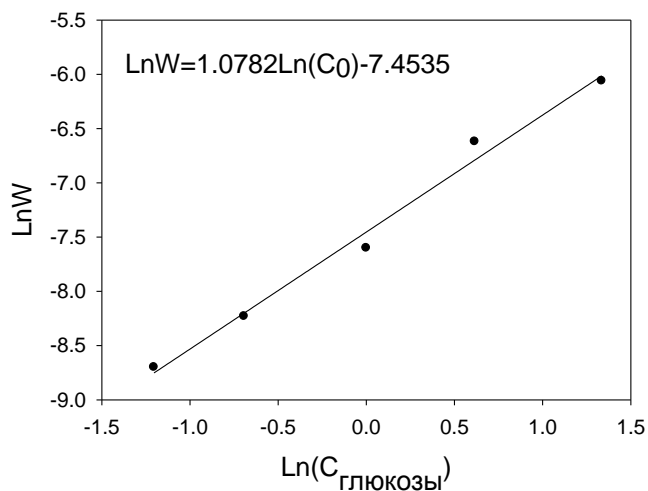


Рис. 4. Влияние логарифма начальной концентрации D-глюкозы на логарифм скорости накопления N-метилглюкозими́на ( $C_0(\text{глюкозы})=0.3\text{-}3.8$  моль/л,  $C_0(\text{метиламин})=3.8$  моль/л, растворитель – этанол 96 мас.%,  $t=120^\circ\text{C}$ )

Также увеличение начальной концентрации метиламина способствует увеличению скорости накопления N-глюкозаметилина (Рисунок 5).

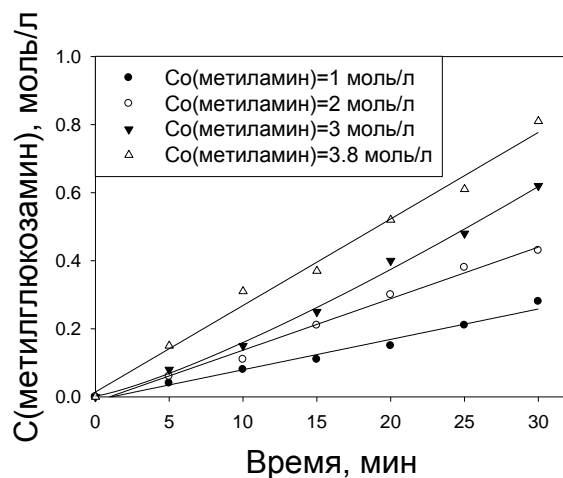


Рис. 5. Влияние начальной концентрации метиламина на накопление N-метилглюкозамина ( $C_0(\text{глюкозы})=1$  моль/л,  $C_0(\text{метиламин})=1-3.8$  моль/л, растворитель – этанол 96 мас.%,  $t=120^\circ\text{C}$ )

При построении зависимости скорости накопления N-метилглюкозамина от начальной концентрации метиламина в логарифмических координатах (Рисунок 6) установлено значение частного порядок реакции по метиламину, который составил 0.98.

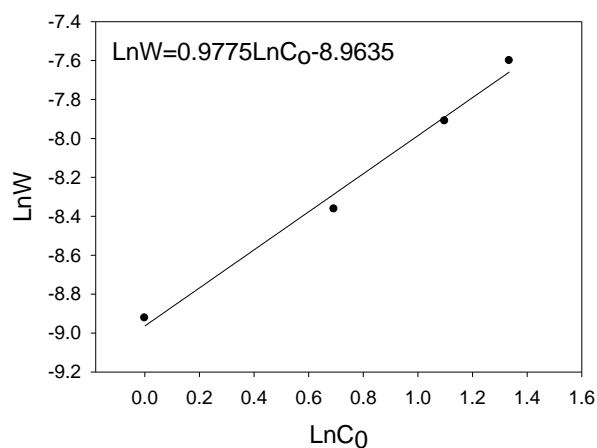


Рис. 6. Влияние логарифма начальной концентрации метиламина на логарифм скорости накопления N-метилглюкозамина ( $C_0(\text{глюкозы})=1$  моль/л,  $C_0(\text{метиламин})=1-3.8$  моль/л, растворитель – этанол 96 мас.%,  $t=120^\circ\text{C}$ )

Определенные частные порядки реакции по глюкозе и метиламину близки к единице, а общий порядок реакции возможно принять равный двум. На основании температурной зависимости концентрации N-метилимина были определены энергии активации и предэкспоненциальные множители уравнения Аррениуса для прямой и обратной реакции (Рисунок 1, таблица 1).

Таблица 1.  
Предэкспоненциальные множители и энергии активации для прямой и обратной реакции синтеза N-метилимина

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

Общее кинетическое уравнение реакции синтеза метилимина может быть представлено уравнением (1).

$$\frac{d(C)}{t} = k_1[A][B] - k_2[C][H_2O] \quad (1)$$

Где А – концентрация глюкозы, моль/л;  
В – концентрация метиламина, моль/л;  
С – концентрация N-глюкозметилимина, моль/л  
[H<sub>2</sub>O] – концентрация воды, моль/л

В условии равновесия скорость накопления N-метилглюкозимиона равна нулю, в результате чего возможно получить уравнение (2) для оценки максимально возможного выхода N-метилглюкозимиона.

$$[C] = \frac{k_1[A][B]}{k_2[H_2O]} \quad (2)$$

Исходя из полученных энергий активации и предэкспоненциальных множителей была получена зависимость выхода метилимина от начальной концентрации воды (Рисунок 7), из которого установлена максимальный выход N-глюкозметилимина в 92% может быть достигнут только при отсутствии таковой в исходных растворов. Увеличение содержания воды в исходных реагентах способствует

значительному уменьшению выхода N-метилглюкозамина, так при начальной концентрации воды в реакционном растворе 5.5 моль/л (10 мас.%) выход N-метилглюкозамина уменьшается до 76%.

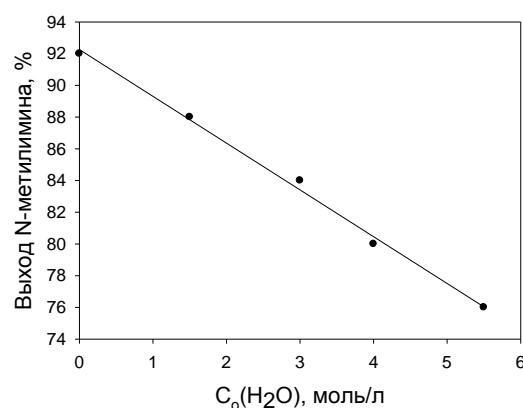


Рис. 7. Влияние начальной концентрации воды на выход N-метилглюкозамина ( $C_0(\text{глюкозы})=1$  моль/л,  $C_0(\text{метиламин})=3.8$  моль/л,  $t=120^\circ\text{C}$ )

Таким образом, для увеличения выхода N-метилглюкозамина требуется отсутствие воды в исходных реагентах или химическое связывание образующейся воды в процессе реакции.

Проведенное исследование выполнено в рамках проектов РФФИ 18-08-00489, [19-38-90050](#).

### Список литературы

1. Practical Catalytic Hydrogenation: Techniques and Applications. / Freifelder M.: Wiley-Interscience, 1971.
2. Harrington P. J., Lodewijk E. Twenty Years of Naproxen Technology // Organic Process Research & Development. 1997. Т. 1, № 1. С. 72-76.
3. Holton P. G. Process for the resolution of d,1 2-(6-methoxy-2-naphthyl)propionic acid // Book Process for the resolution of d,1 2-(6-methoxy-2-naphthyl)propionic acid / Editor. – US: Syntex Corporation (Panama, PA), 1985.
4. Radisson J. Process for the preparation of N-(2-chloro-benzyl)(2-thienyl)-2-ethyl amine. // Book Process for the preparation of N-(2-chloro-benzyl)(2-thienyl)-2-ethyl amine. / Editor. – FR: Sanofi SA. (FR), 1988.

Об авторах:

Михайлов Степан Петрович – аспирант регионального технологического центра, ФГБОУ ВПО Тверской государственной университет, e-mail: [stefan.oblivion@mail.ru](mailto:stefan.oblivion@mail.ru)

Сулман Александрина Михайловна – аспирант кафедры Биотехнологии, химии и стандартизации, ФГБОУ ВПО Тверской государственный технический университет, e-mail: alexsulman@mail.ru.

Сулман Михаил Геннадьевич, д.х.н., профессор, заведующий кафедрой Биотехнологии, химии и стандартизации, Тверской государственный технический университет, химико-технологический факультет, e-mail: [sulman@online.tver.ru](mailto:sulman@online.tver.ru).

Гребенникова Ольга Валентиновна – к.х.н., доцент кафедры Биотехнологии химии и стандартизации, ФГБОУ ВПО Тверской государственный технический университет, e-mail: [sulman@online.tver.ru](mailto:sulman@online.tver.ru).

Сулман Эсфирь Михайловна – д.х.н., профессор кафедры Биотехнологии химии и стандартизации, ФГБОУ ВПО Тверской государственный технический университет, e-mail: [sulman@online.tver.ru](mailto:sulman@online.tver.ru).

Матвеева Валентина Геннадьевна – д.х.н., профессор кафедры Биотехнологии химии и стандартизации, ФГБОУ ВПО Тверской государственный технический университет, e-mail: [valenmatveeva@yandex.ru](mailto:valenmatveeva@yandex.ru).

Долуда Валентин Юрьевич – д.х.н., доцент кафедры Биотехнологии химии и стандартизации, ФГБОУ ВПО Тверской государственный технический университет, e-mail: [doludav@yandex.ru](mailto:doludav@yandex.ru).

#### **N-METHYLGLUCOSEIMINE SYNTHESIS STUDY**

**С.Р. Mikchailov, А.М.'Sulman, M.G. Sulman, O.V. Grebennikova,  
GЮ 0Sulman, V.Yu. Doluda, V.G. Matveeva**

Tver State Technical University, Tver

The work is devoted to the study of the preparation of N-methylglucosimine under various conditions. The kinetic parameters of the synthesis were estimated, and the maximum of possible achieved yield was calculated.

**Keywords:** *N-methylglucosimine, oximes, synthesis, kinetics.*