

*На правах рукописи*

Михайлов Степан Петрович

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ПОЛУЧЕНИЯ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗАМИНА**

Специальность 1.4.4. Физическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Тверь – 2023

Работа выполнена на кафедре биотехнологии, химии и стандартизации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный технический университет»

**Научный руководитель** доктор химических наук, доцент  
**Долуда Валентин Юрьевич**

**Официальные оппоненты:** **Красных Евгений Леонидович,**  
доктор химических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный технический университет», заведующий кафедрой «Технология органического и нефтехимического синтеза»

**Голубина Елена Владимировна,**  
кандидат химических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», доцент кафедры физической химии

**Ведущая организация** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Защита состоится «01» июня 2023 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.2.411.02 при ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет» по адресу: 170002, г. Тверь, Садовый переулок, 35, ауд. 226.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет» по адресу: 170100, г. Тверь, ул. Трехсвятская, 16/31 и на сайте ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет»: <http://dissertations.tversu.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Е.В. Барабанова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Получение фармацевтических субстанций, препаратов и адьювантов является важной научно-технической задачей, успешное решение которой тесно связано с определением физико-химических характеристик протекающих процессов и всесторонним использованием современных физических и физико-химических методов. N-метил-D-глюкозамин (МГА) - широко используемое в медицинской химии средство как противоион для повышения солюбилизации и стабилизации биологически активных соединений, применяемых при лечении сердечно-сосудистых заболеваний и обладающих противоэпилептическими, болеутоляющими, антибактериальными, противовирусными и противоопухолевыми свойствами. Методы получения МГА основываются на двухэтапном процессе с первичным получением основания Шиффа и последующим каталитическим или некаталитическим гидрированием, при этом совокупный выход конечного продукта варьируется в пределах 60-70% от теоретического. В опубликованных работах не приводится физико-химическое и термодинамическое обоснование протекающих процессов, а также не рассматриваются возможные механизмы образования как основных, так и побочных продуктов, что в свою очередь не позволяет теоретически обоснованно подходить к вопросам улучшения эффективности процесса. Таким образом, определение основных термодинамических величин процессов получения МГА на основе экспериментальных данных является актуальной задачей физической химии, решение которой может способствовать созданию современных, конкурентоспособных методов получения биологически активных веществ.

**Степень разработанности.** На сегодняшний день проблемам получения фармацевтических компонентов уделяется большое внимание, особенно ввиду растущего числа хронических и онкологических заболеваний - однако, вопросу получения МГА посвящено не более пятидесяти статей и патентов. При этом большая часть опубликованных научно-исследовательских работ по проблеме получения N-метилглюкозамина проводилась в период 60-80 годов прошлого века и базировалась на эмпирических и полуэмпирических подходах, не позволяющих произвести оценку достижения максимально возможного, теоретически обоснованного, выхода.

**Цель работы** – определение физико-химических характеристик процесса получения МГА из D-глюкозы.

Для достижения поставленной цели должны быть решены следующие задачи:

1. Расчет термодинамических характеристик ( $\Delta G$ ,  $\Delta H$ ,  $K$ ) процесса получения N-метил-D-глюкозамина и N-метил-D-глюкозамина (МГИ);
2. Расчёт максимальных равновесных концентраций, продуктов реакции и исходных соединений, выхода продукта;
3. Определение растворимости МГИ и МГА в водном растворе этилового спирта при различной концентрации воды и различной температуре;
4. Определение кинетических закономерностей получения МГИ в различных спиртах;

5. Определение кинетических закономерностей получения МГА путем гидрирования МГИ водородом и боргидридом натрия;

6. Использование методов физико-химического анализа для полученных результатов по синтезу МГА с применением катализатора и боргидрида натрия.

7. Определение оптимальных условий реакции синтеза МГА.

**Научная новизна.** Впервые проведены термодинамические расчёты процессов получения МГИ и МГА, позволившие определить возможность достижения выхода до 90% для МГИ и МГА. Впервые определено влияние температуры на растворимость МГИ и МГА в водно-спиртовом растворе этилового спирта. Впервые определены кинетические характеристики получения МГИ и МГА. Предложен механизм протекания процессов синтеза МГИ и МГА. Проведено сравнение методов восстановления МГИ до МГА с использованием гидразина, боргидрида натрия, а также каталитического восстановления водородом.

**Практическая значимость.** Полученные физико-химические данные, результаты термодинамических расчетов, а также кинетические закономерности образования МГИ и МГА могут быть использованы для разработки промышленных методов получения МГА из D-глюкозы.

**Методология и методы исследования.** Для проведения исследований применялись современные методы физико-химического анализа в том числе: жидкостная хроматография, газовая хроматография, ИК-спектроскопия, рентгенофлуоресцентный анализ, метод БЭТ анализа, хемосорбция МГИ и МГА. Для проведения исследований использовалось аттестованное в установленном порядке лабораторное оборудование, что обеспечивает достоверность полученных данных.

**Положения, выносимые на защиту.**

1. Рассчитаны термодинамические характеристики ( $\Delta G$ ,  $\Delta H$ ) процесса синтеза МГИ, они указывают на существенный сдвиг химического равновесия в сторону образования исходных соединений. При этом сдвиг равновесия в сторону образования целевого продукта возможен в случае уменьшения концентрации воды в реакционном объеме.

2. Использование хлорида кальция в качестве водосвязывающего агента способствует существенному увеличению выхода МГИ.

3. Рассчитаны термодинамические характеристики ( $\Delta G$ ,  $\Delta H$ ) процесса восстановления МГИ до МГА, они указывают на существенный сдвиг химического равновесия в сторону образования целевого продукта.

4. Проведение процесса восстановления МГИ до МГА возможно как с использованием химического восстановителя (боргидрида натрия, гидразина), так и каталитическим восстановлением водородом.

5. Каталитическое восстановление МГИ водородом в присутствии никелевого катализатора характеризуется высокой скоростью и селективностью образования целевого продукта – МГА, что обусловлено высокой дисперсностью активной фазы катализатора.

6. Совместное проведение реакции получения МГИ и МГА приводит к образованию побочного продукта D-сорбита вследствие протекания побочного процесса гидрирования D-глюкозы.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность полученных результатов была обеспечена использованием современных методов физико-химического анализа, воспроизводимостью проводимых экспериментов, применением поверенного в установленном порядке лабораторного оборудования. Полученные в ходе диссертационного исследования результаты не противоречат существующим положениям физической химии и современным концепциям научного познания.

**Апробация работы.** Результаты диссертационного исследования докладывались и обсуждались на следующих международных и российских научных конференциях: VII International Scientific School-Conference for Young Scientists «Catalysis: From Science to Industry», (Томск, 2022); XXVII Каргинские чтения (Тверь, 2021); IV Российский конгресс по катализу «РОСКАТАЛИЗ» (Казань, 2021); Современное состояние экономических систем: экономика и управление (Тверь, 2020); Физика, химия и новые технологии (Тверь, 2020); 20th International Multidisciplinary Scientific Geoconference SGEM 2020 (Energy And Clean Technologies) (Albena, 2020); 23rd International Congress Of Chemical And Process Engineering, CHISA 2018 And 21ST Conference On Process Integration, Modelling And Optimisation For Energy Saving And Pollution Reduction, PRES 2018 (Prague, 2018); Energy And Clean Technologies (Albena, 2018); 17th International Multidisciplinary Scientific Geoconference SGEM 2017 (Albena, 2017).

Работа выполнена при грантовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-38-90050), Совета по грантам Президента Российской Федерации (договор № МД-903.2021.4), Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (программа «УМНИК», договор № 16436ГУ/2021 от 28.05.2021).

**Личный вклад автора.** Автором проведены обзор литературных данных по теме диссертации, подбор условий и синтез каталитических систем для проведения реакции получения МГА методом осаждения. Автором диссертационного исследования выполнен основной объем работ по кинетическим и физико-химическим исследованиям процесса получения МГА, а также проведены термодинамические расчёты. Также автор принимал участие в разработке планов и задач исследований, в обработке полученных результатов и в подготовке публикаций, а также в представлении результатов на российских и международных конференциях в форме устных и стендовых докладов.

**Публикации.** Основные результаты по теме диссертации опубликованы в 7 печатных работах, включая 5 статей в журналах, входящих в перечень ВАК или индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, получен 1 патент на изобретение.

**Структура и объем работы.** Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, выводов, списка цитируемой литературы из 161 наименования. Работа изложена на 165 страницах, содержит 80 рисунков, 15 таблиц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Во **введении** обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и основные задачи, отмечена научная новизна полученных результатов,

продемонстрирована их практическая значимость, а также приведены положения, выносимые на защиту, и представлено описание апробации полученных результатов.

В первой главе «Обзор литературы» представлен раздел о термодинамических расчётах, а также проведён анализ литературы о процессах получения иминов с последующим их восстановлением до аминов. Рассмотрены каталитические и реагентные методы получения аминов с использованием альдегидов, спиртов и сахаров в качестве исходных соединений. На основании литературных данных были сделаны выводы о целесообразности изучения физико-химических аспектов получения глюкозамина (рис. 1).

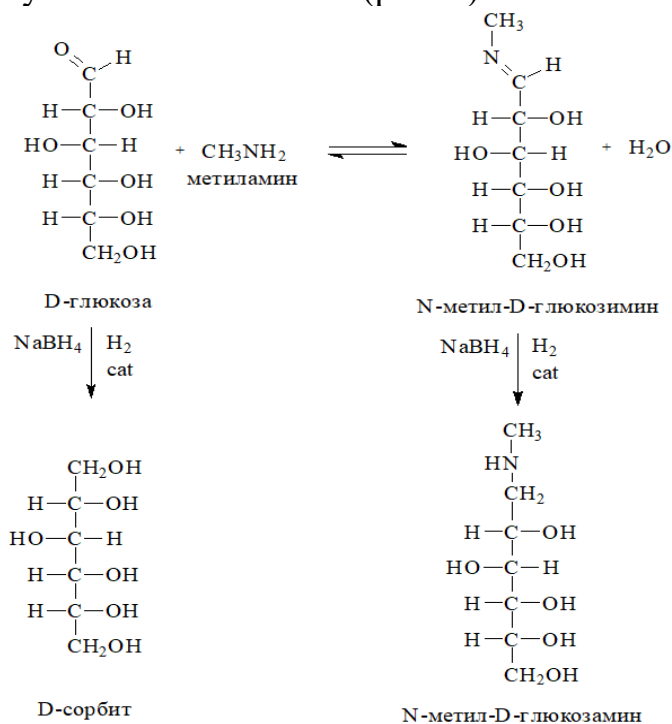


Рисунок 1 - Реакция получения МГА протекает в две стадии: получение МГИ с его последующим восстановлением

Во второй главе «Материалы и методы» представлены методики получения МГИ и МГА, представлен обзор материалов и методик приготовления катализатора,

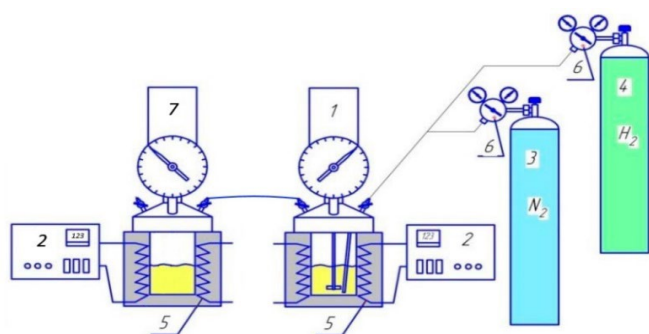


Рисунок 2 - Реактор для синтеза МГИ и МГА: 1 - реактор высокого давления, 2 - регулятор, 3 – баллон с азотом, 4 – баллон с водородом, 5 - нагреватель, 6 - редуктор, 7 - испаритель метиламина

используемого в исследовании, и физико-химические методы исследований с указанием конкретного используемого оборудования.

В рамках диссертационного исследования была разработана схема экспериментальной установки (рис. 2) для проведения каталитической реакции одностадийного синтеза МГА без выделения и защиты функциональной группы. По разработанной схеме был собран

действующий опытный образец реакционной установки. На этой установке были проведены эксперименты диссертационного исследования.

Для осуществления анализа жидкой органической фазы применялся газовый хроматограф Кристаллюкс 4000М (ООО «НПФ «Мета-хром», Россия). Определение содержания химических элементов выполнено на спектрометре СПЕКТРОСКАН МАКС (ООО «НПО «Спектрон», Россия). Для выявления числа и силы Бренстедовских кислотных центров, находящихся на поверхности синтезированных катализаторов, была выполнена термопрограммируемая десорбция аммиака, определение активных металлических центров проводилось путем хемосорбции водорода и монооксида углерода на анализаторе хемосорбции газов Chemosorb 4580 (Micrometrics, USA). Определение удельной поверхности образцов катализаторов осуществлялось методом низкотемпературной адсорбции азота. Для этого был использован анализатор площади поверхности и распределения пор по размерам Beckman Coulter SA 3100, (Coulter Corporation, USA) и прибор подготовки образцов Beckman Coulter SA-PREP (Coulter Corporation, USA).

В третьей главе «Результаты экспериментов и их обсуждение» представлены результаты термодинамических расчётов, а также расчёты растворимости и энтальпии растворения МГИ и МГА. Приведены данные экспериментальных исследований процессов получения МГИ и МГА как каталитическим методом, так и методом с использованием боргидрида натрия. Определены оптимальные условия проведения процесса одностадийного получения МГА. Методом Ван-Кравлена – Чермена был выполнен расчет энергии Гиббса МГИ и МГА. Зависимость  $\Delta G_T^\circ$  реакции получения МГИ от температуры была вычислена по уравнению (1).

$$\Delta G_T^\circ \text{ реакции} = \sum \Delta G_{\text{прод.}}^{\circ \text{обр.}} - \sum \Delta G_{\text{исх.}}^{\circ \text{обр.}} = 14,585 - 3,109 \times 10^{-2} T \quad (1)$$

На основании полученных данных была построена графическая зависимость  $\Delta G_T^\circ \text{ реакции}$  от температуры в диапазоне 20-150°C, приведенная на рисунке 3.

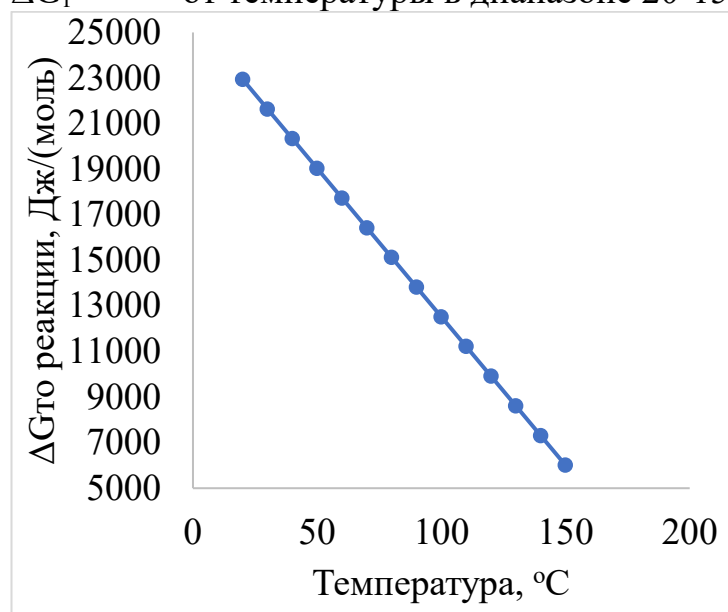


Рисунок 3 - Зависимость энергии Гиббса от температуры для реакции получения МГИ

Рассчитанные значения энергии Гиббса для процесса синтеза МГИ составляют 5 - 23 кДж/моль и находится в положительной области значений, что указывает на сдвиг равновесия вышеуказанной реакции влево.

На основании рассчитанных значений энергии Гиббса была получена зависимость константы равновесия реакции образования МГИ от температуры в диапазоне 20-150°C (рис. 4). При равенстве исходных концентраций глюкозы и метиламина константа равновесия реакции образования МГИ может быть выражена уравнением (2).

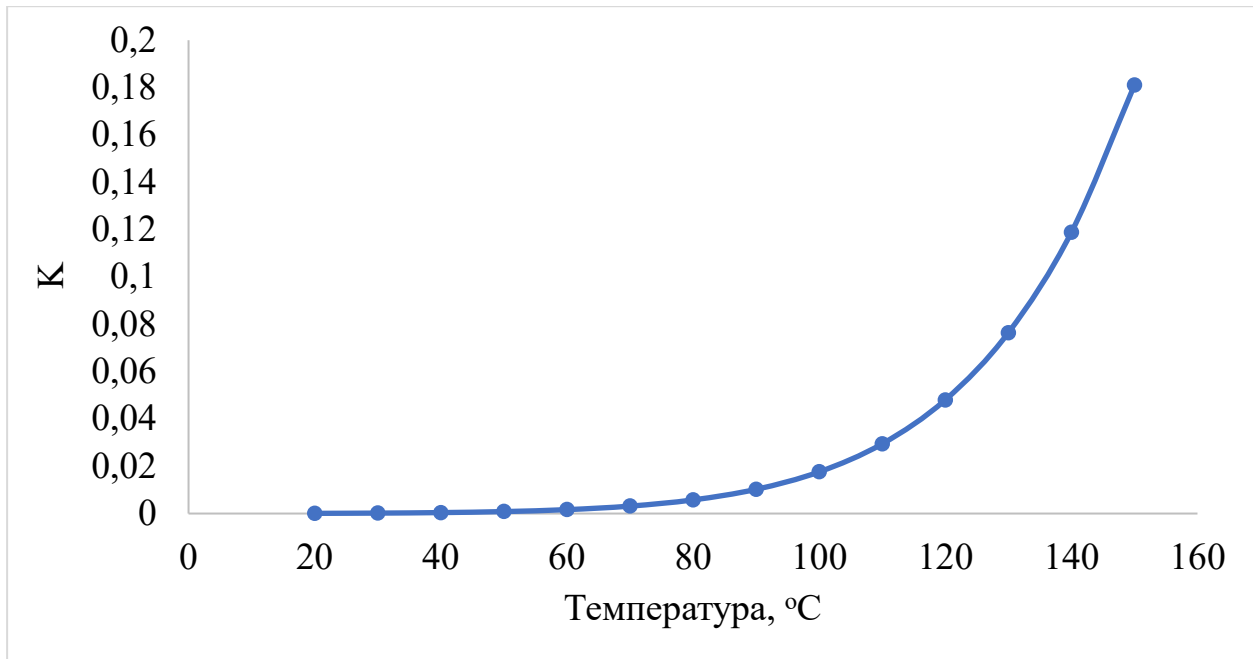


Рисунок 4 - Зависимость константы равновесия от температуры для реакции получения МГИ

$$K = \frac{\alpha C(H_2O)}{(1-\alpha)^2 C(Гл_H)} \quad (2)$$

где  $\alpha$  – конверсия исходных соединений;

$C(H_2O)$  – стационарная концентрация воды, моль/л;

$C(Гл_H)$  – начальная концентрация глюкозы, моль/л.

Решение вышеуказанного уравнения (2) позволило построить график (рис. 5) зависимости равновесной конверсии от температуры.

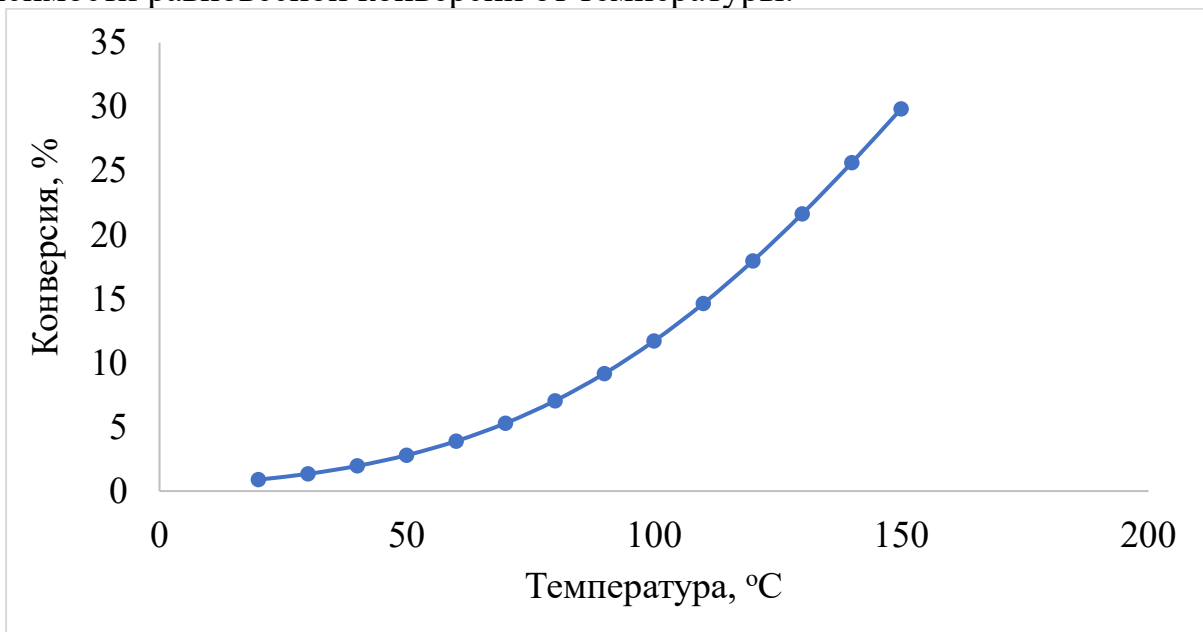


Рисунок 5 - Зависимость равновесной конверсии от температуры для реакции получения МГИ при единичных начальных активностях реагирующих веществ ( $C_H(Глю)=1$  моль/л,  $C_H(МеАм)=1$  моль/л)



При этом конверсия исходных веществ не превышает 5 % при температуре до 80°C и повышается до 30 % при увеличении температуры до 140°C. Достижимая 30 % конверсия исходных соединений не является высокой и требует дальнейшего увеличения для обеспечения приемлемых технологических показателей.

Из уравнения для определения константы равновесия можно сделать вывод о возможности увеличения конверсии глюкозы за счет вывода одного из продуктов реакции (воды) из реакционной смеси (уравнения 3-5). Вывод воды может осуществляться за счет стандартных обезвоживающих реагентов нейтральной или щелочной природы.



При этом возможно поддержание псевдостационарной концентрации воды за счет ее постоянного вывода из реакционного объема.

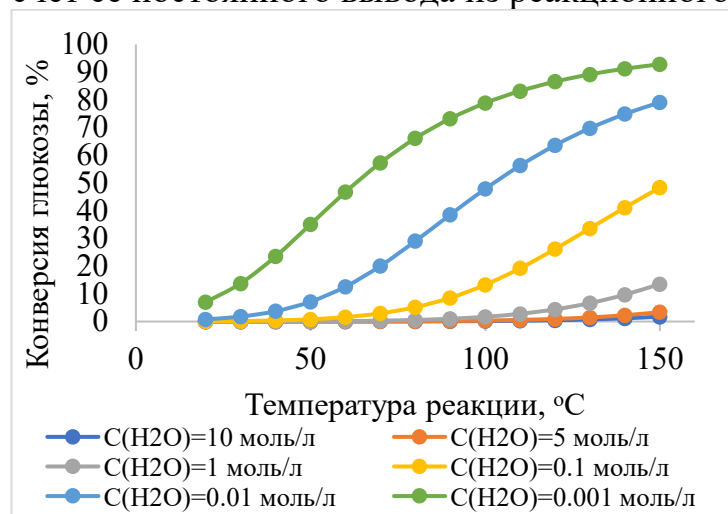
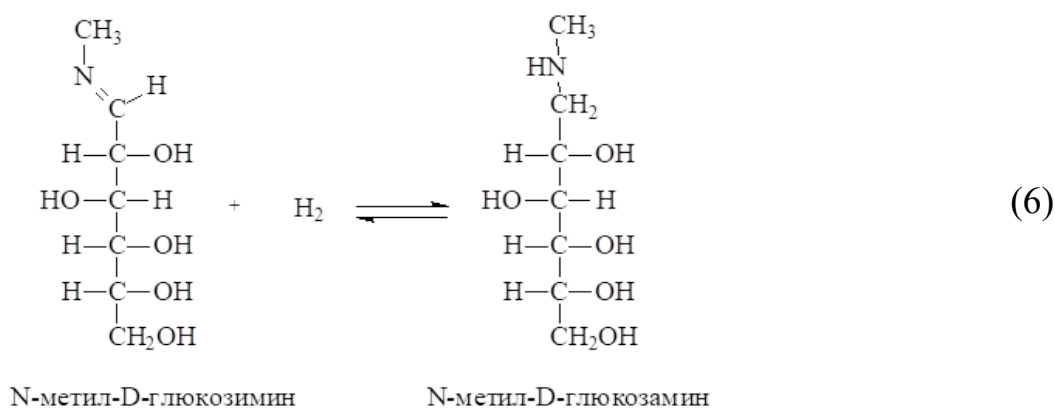


Рисунок 6 - Зависимость равновесной конверсии глюкозы от температуры при различном стационарном содержании воды для реакции получения МГИ ( $C_{\text{H}}(\text{Глю})=1$  моль/л,  $C_{\text{H}}(\text{MeAm})=1$  моль/л)

Из полученного рисунка 6 видно, что равновесная концентрация воды является ключевым параметром, обеспечивающим возможность высокой конверсии глюкозы. Так, увеличение равновесной концентрации воды до 10 моль/л приводит к уменьшению конверсии глюкозы до 1,7 %, а уменьшение равновесной концентрации воды до 0,001 моль/л способствует достижению равновесной конверсии глюкозы в 92,8 %.

Таким образом, применение водосодержащих растворителей на стадии получения МГИ является крайне нежелательным, в связи с чем в качестве возможных растворителей можно выделить безводные спирты. Наиболее подходящим растворителем на стадии получения МГА можно считать этанол, что обусловлено его низкой токсичностью и достаточно высокой растворимостью реагентов и продуктов реакции. Кроме того, в качестве возможного способа повышения начальной конверсии глюкозы можно выделить выведение из реакционного раствора продукта реакции в виде кристаллов, что может быть достигнуто методом непрерывной реакционной кристаллизации.

Были определены термодинамические характеристики процесса образования МГА. Реакция синтеза МГА может протекать с использованием молекулярного водорода, боргидрида натрия или гидразина, при этом общее уравнение будет иметь вид (6).



С учетом общего вида уравнения Ван-Кравлена – Чермена и реакции получения МГА (6)  $\Delta G_T^\circ$  реакции может быть выражено уравнением (7).

$$\Delta G_T^\circ \text{ реакции} = \sum \Delta G_{\text{прод.}}^{\circ \text{обр.}} - \sum \Delta G_{\text{исх.}}^{\circ \text{обр.}} = -69,883 + 6,598 \times 10^{-2} T \quad (7)$$

Графическая зависимость  $\Delta G_T^\circ$  реакции от температуры в диапазоне температур 20-150°C приведены на рисунке 7.

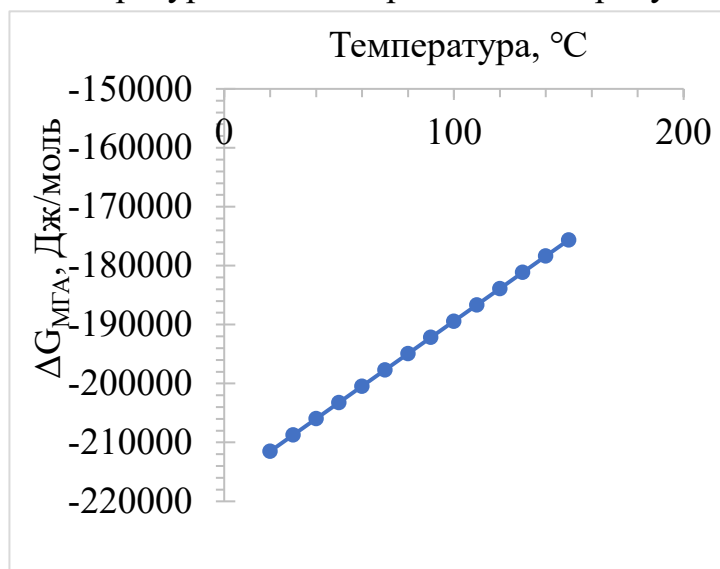


Рисунок 7 - Зависимость энергии Гиббса от температуры для реакции получения МГА

Рассчитанные значения энергии Гиббса для процесса получения МГА составляют -270-180 кДж/моль (рис. 7), они лежат в отрицательной области значений, что указывает на сдвиг равновесия вышеуказанной реакции вправо. Увеличение температуры приводит к некоторому сдвигу энергии Гиббса в менее отрицательную область, однако, сами значения остаются в отрицательной области. Вычисление константы равновесия реакции позволило определить ее зависимость от температуры (20 - 150°C), из которой выявлено, что во всем диапазоне температур

константа равновесия реакции образования МГА имеет высокие значения ( $10^{21}$  -  $10^{37}$ ), в связи с чем можно говорить о серьезном сдвиге реакции вправо.

Из полученной зависимости равновесной конверсии МГИ от температуры для реакции получения МГА выявлено, что реакция жёстко сдвинута вправо, конверсия, близкая к полной, достигается уже при температуре выше 50°C. Таким образом, можно сделать вывод о возможности гидрирования МГИ до МГА в широком интервале температур.

Основной побочной реакцией получения МГА можно считать реакцию образования D-сорбита в результате прямого гидрирования остаточной глюкозы. С учетом общего вида уравнения Ван-Кравлена – Чермена (7) и реакции получения D-сорбита (рис. 1)  $\Delta G_T^\circ$  реакции может быть выражено уравнением (8).

$$\Delta G_T^{\circ \text{ реакции}} = \sum \Delta G_{\text{прод.}}^{\circ \text{ обр.}} - \sum \Delta G_{\text{исх.}}^{\circ \text{ обр.}} = -50,292 + 3,019 \times 10^{-2} T \quad (8)$$

Графическая зависимость  $\Delta G_T^{\circ \text{ реакции}}$  от температуры в диапазоне температур 20-150°C приведена на рисунке 8.

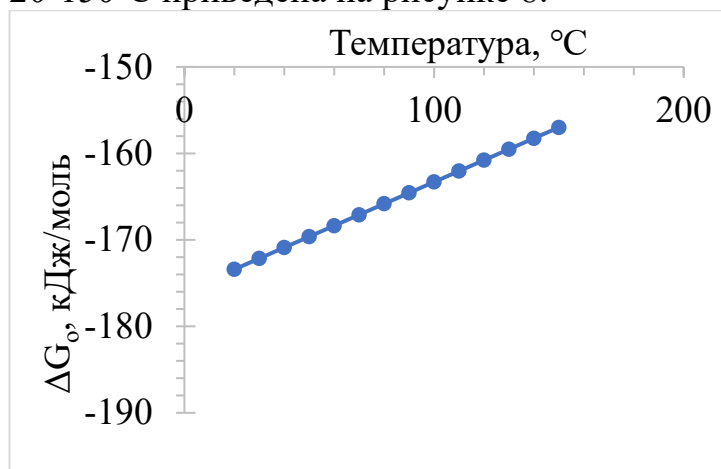


Рисунок 8 - Зависимость энергии Гиббса от температуры для реакции получения D-сорбита

Энергия Гиббса (рис. 8) находится в отрицательной области значений, что указывает на сдвиг реакции образования D-сорбита вправо. Увеличение температуры приводит к сдвигу энергии Гиббса в менее отрицательную область, однако, значения остаются в отрицательном диапазоне. При этом необходимо отметить, что полученные значения энергии Гиббса при равной температуре больше значений энергии Гиббса для реакции синтеза МГА.

При совместном анализе зависимостей констант равновесия от температуры для реакций синтеза МГИ, МГА и сорбита были получены значения конверсий D-глюкозы и МГИ по реакциям трансформации глюкозы в МГИ, МГИ в МГА и D-глюкозы в D-сорбит в зависимости от температуры (рис. 9). Оптимальным температурным интервалом для преимущественного синтеза МГА можно считать диапазон 80-100°C, увеличение температуры до 150°C способствует существенному увеличению конверсии D-глюкозы в D-сорбит.

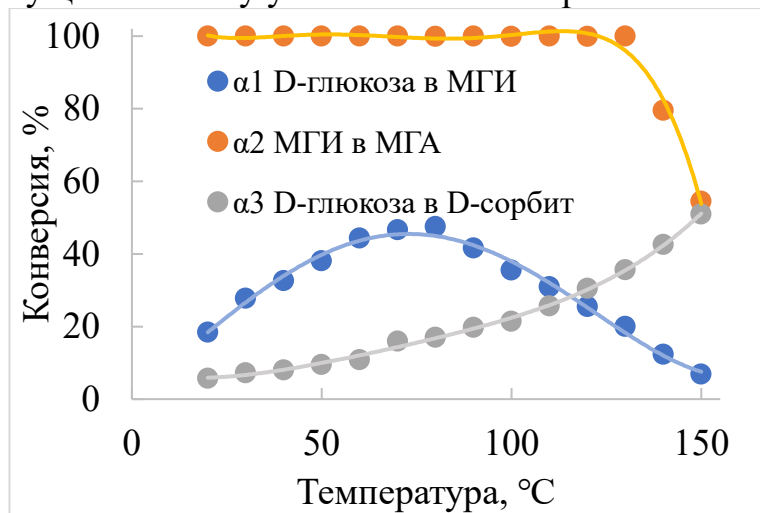


Рисунок 9 - Зависимость конверсии D-глюкозы и МГИ по реакциям трансформации глюкозы в МГИ, МГИ в МГА и D-глюкозы в сорбит ( $x_{\text{Гл}}^{\text{H}}=0,3$ ,  $x_{\text{MeAm}}^{\text{H}}=0,3$ ,  $x_{\text{Водород}}^{\text{H}}=0,4$ )

Зависимость растворимости вещества в исследуемом диапазоне может быть выражена моделью Апелъблата (9)

$$\ln m = A + BT + C \ln T, \quad (9)$$

где A, B, C - эмпирические коэффициенты уравнения.

При этом теплота растворения может быть определена по уравнению (10)

$$-\frac{\Delta_{\text{раств}} H_m}{R} = \left[ \frac{\partial \ln x}{\partial \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{T_r} \right)} \right], \quad (10)$$

где x - мольная доля растворенного вещества;  $T_r$  - средняя гармоническая температура.

В свою очередь молярная доля может быть определена по формуле (11)

$$x = \frac{\frac{m_{\text{в-ва}}}{M_{\text{r}_{\text{в-ва}}}}}{\frac{m_{\text{в-ва}}}{M_{\text{r}_{\text{в-ва}}} + \frac{m_{\text{р-ля}}}{M_{\text{r}_{\text{р-ля}}}}}, \quad (11)$$

где  $m_{\text{в-ва}}$  – масса растворенного вещества, г;

$M_{\text{r}_{\text{в-ва}}}$  – молярная масса вещества, г/моль;

$m_{\text{р-ля}}$  – масса растворителя, г;

$M_{\text{r}_{\text{р-ля}}}$  – молярная масса растворителя, г/моль.

По результатам экспериментов были построены зависимости молярной растворимости МГИ при разной температуре в зависимости от концентрации этилового спирта в водно-спиртовом растворителе (рис. 10).

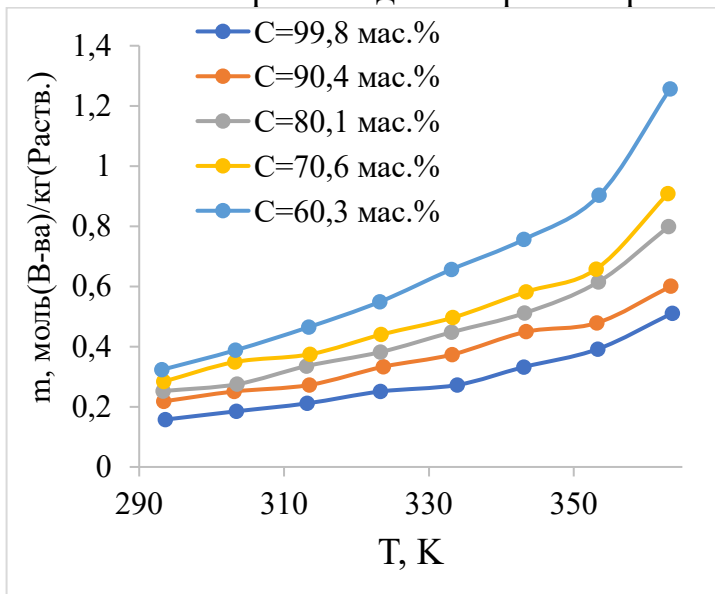


Рисунок 10 - Зависимость молярной растворимости МГИ от температуры при различной концентрации этанола в растворителе

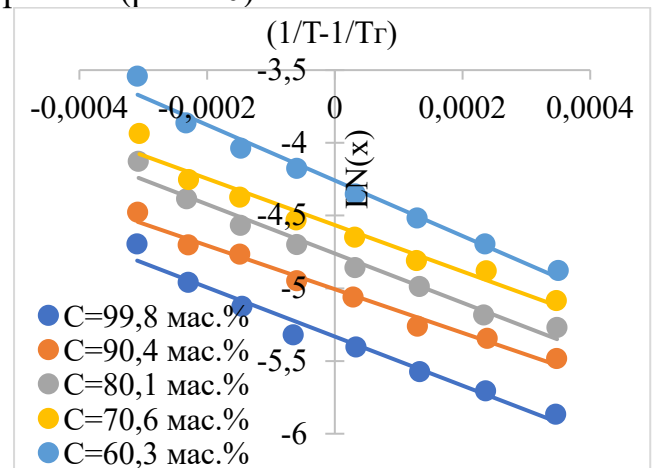


Рисунок 11 - Зависимость натурального логарифма молярной доли растворенного МГИ от приведенной обратной температуры при различной концентрации этанола

Увеличение температуры способствует закономерному увеличению растворимости МГИ (рис. 10). Также увеличение концентрации воды в растворителе способствует увеличению растворимости МГИ. Обнаруженная по результатам экспериментов зависимость логарифма молярной доли от приведенной обратной температуры (рис. 11) позволила построить группу линейных графиков для разных концентраций спирта. Тангенс угла наклона полученных прямых равен кажущейся энтальпии растворения МГИ, деленной на газовую постоянную (11).

Полученные значения кажущихся энтальпий растворения для МГИ и МГА находятся в интервале от 13,3 до 15,9 кДж/моль и от 19,7 до 29,0 кДж/моль, соответственно, что ниже, чем типичные значения энтальпии растворения для глюкозы (30-34 кДж/моль). Это может быть объяснено влиянием иминной группы на гидратную оболочку молекулы и, следовательно, на процесс ее растворения в водно-спиртовых растворах. Также необходимо отметить увеличение значений кажущейся энтальпии растворения при увеличении содержания воды в растворителе. Исследование влияния начальной концентрации воды проводилось

при концентрации D-глюкозы и метиламина 0,12 моль/л при 80°C и скорости перемешивании 300 об/мин. Начальная концентрация воды варьировалась от 0,002 моль/л до 0,22 моль/л. Зависимости концентрации МГИ от времени реакции приведены на рисунке 12.

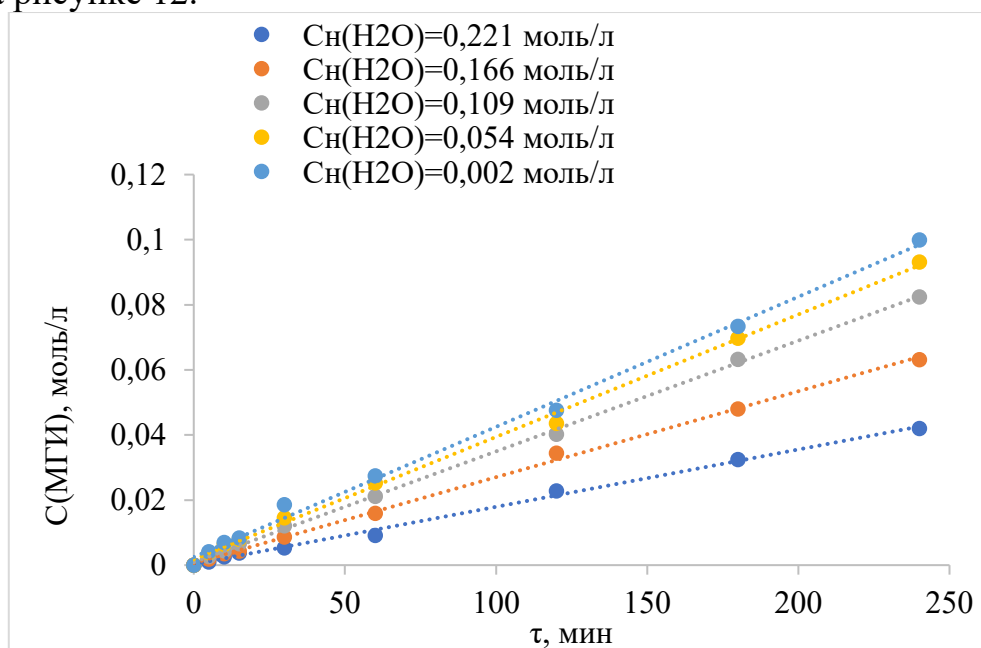


Рисунок 12 - Зависимость концентрации МГИ от времени при различной начальной концентрации воды в растворе

Увеличение содержания воды в растворе способствует существенному уменьшению скорости образования МГИ, что является следствием увеличения скорости его гидролиза при наличии воды в растворе. На основании экспериментальных данных и полученных зависимостей сделан вывод, что конверсия D-глюкозы и метиламина не является полной. Для определения возможности ее увеличения были проведены эксперименты с добавлением оксида кальция в качестве водопоглощающего агента (рис. 13).

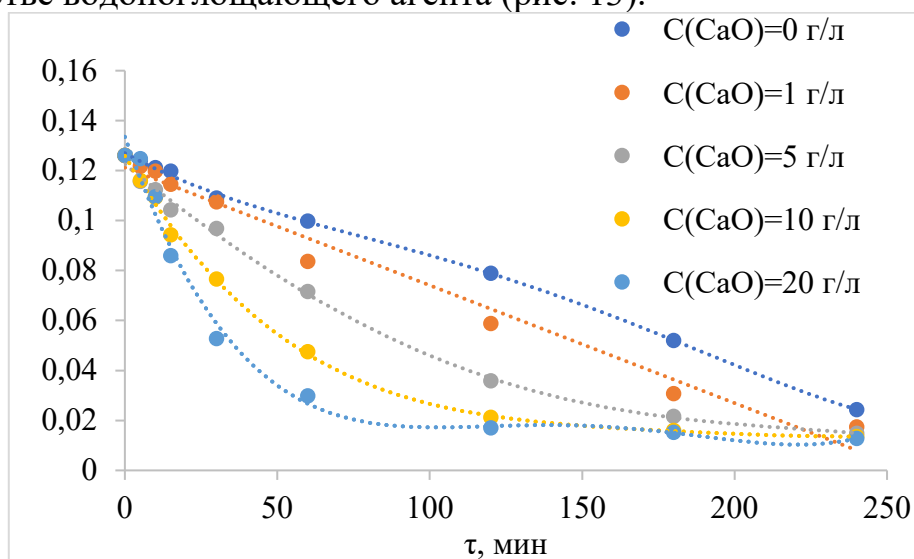


Рисунок 13 - Зависимость концентрации метиламина от времени при различном начальном содержании оксида кальция в растворе,  $C_n(\text{D-глюкозы})=0,12$  моль/л,  $C_n(\text{MeAm})=0,126$  моль/л,  $C_n(\text{H}_2\text{O})=0,002$  моль/л

Увеличение содержания оксида кальция в растворе также приводит к существенному увеличению скорости расходования металамина, что является результатом уменьшения скорости обратной реакции гидролиза МГИ в случае наличия водосвязывающего компонента (рис. 13). Таким образом, уменьшение содержания воды в реакционной системе является важнейшим способом увеличения выхода МГИ и МГА, способным обеспечить высокие технико-экономические показатели.

Увеличение концентраций реагирующих веществ оказывает существенное влияние на скорость образования продуктов реакции и скорость трансформации исходных соединений. Так, увеличение концентрации D-глюкозы с 0,03 до 0,36 моль/л способствует увеличению скорости трансформации D-глюкозы. Скорость образования МГИ (рис. 14) также увеличивается с увеличением начальной концентрации D-глюкозы.

Построение зависимости натурального логарифма скорости образования МГИ от натурального логарифма начальной концентрации дало возможность определить эффективный порядок реакции образования МГИ. Найденный эффективный порядок реакции по D-глюкозе равен 1,4, что может быть объяснено параллельным протеканием обратной реакции гидролиза МГИ. Увеличение температуры способствует значительному ускорению реакции образования МГИ (рис. 15). Так, при температуре реакции 100°C практически полная конверсия достигается в первый час реакции.

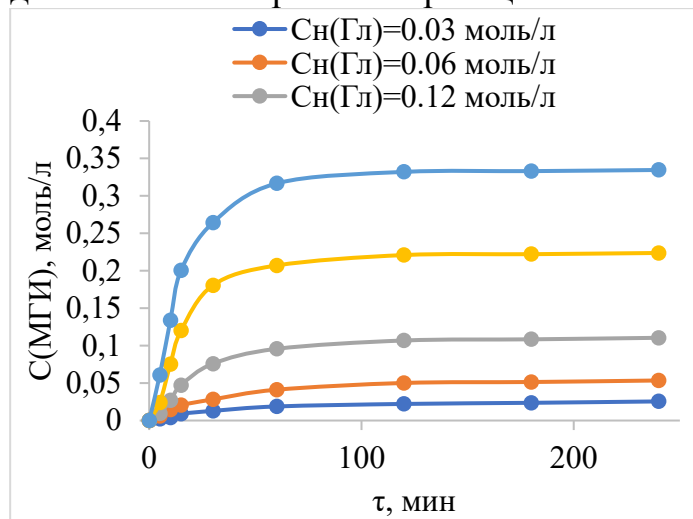


Рисунок 14 - Зависимость концентрации МГИ от времени при различной начальной концентрации D-глюкозы в растворе,  $C_n(\text{D-глюкозы})=0,03-0,36$  моль/л,  $C_n(\text{MeAm})=0,4$  моль/л,  $C_n(\text{CaO})=20$  г/л

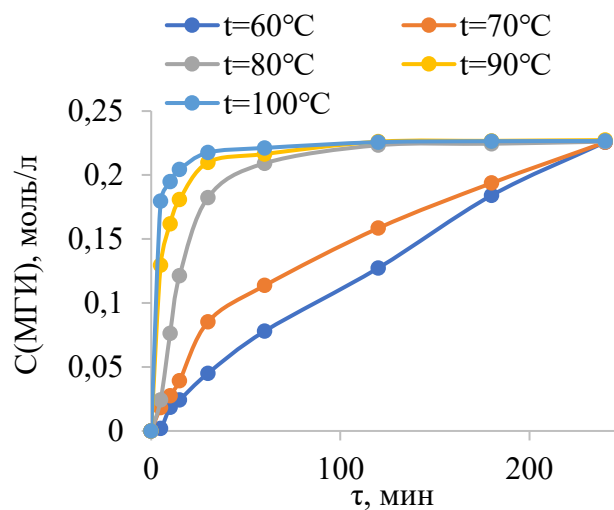


Рисунок 15 - Зависимость концентрации МГИ от времени при различной температуре реакции,  $C_n(\text{D-глюкозы})=0,24$  моль/л,  $C_n(\text{MeAm})=0,25$  моль/л,  $C_n(\text{CaO})=20$  г/л

Исследование влияния температуры на процесс образования МГИ позволило построить зависимости натурального логарифма скорости образования МГИ от обратной температуры. Полученные зависимости позволили определить значение кажущейся энергии активации, которая составила  $114 \pm 5$  кДж/моль, что является типовым значением для гомогенных реакций, происходящих в растворе.



Увеличение концентраций реагирующих веществ оказывает существенное влияние на скорость образования продуктов реакции и скорость трансформации исходных соединений. Скорость образования МГА (рис. 16) также увеличивается с увеличением начальной концентрации МГИ.

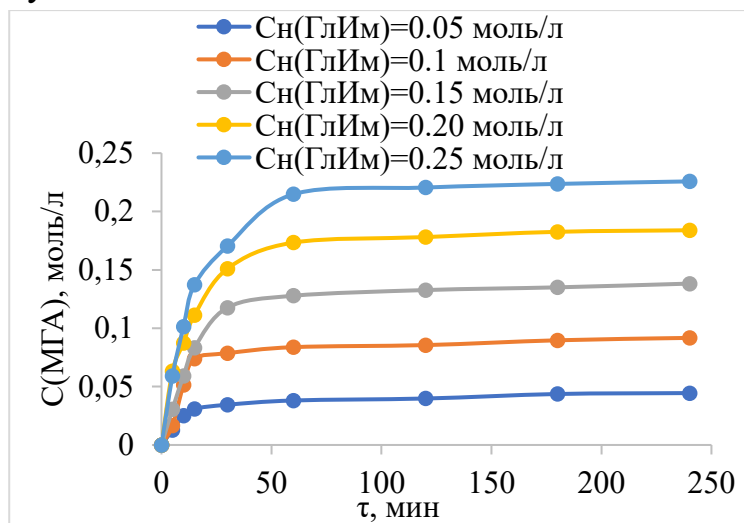


Рисунок 16 - Зависимость концентрации МГА от времени при различной начальной концентрации МГИ в растворе,  $C_n(\text{МГИ})=0,05-0,3$  моль/л,  $C_n(\text{МеАм})=0,35$  моль/л

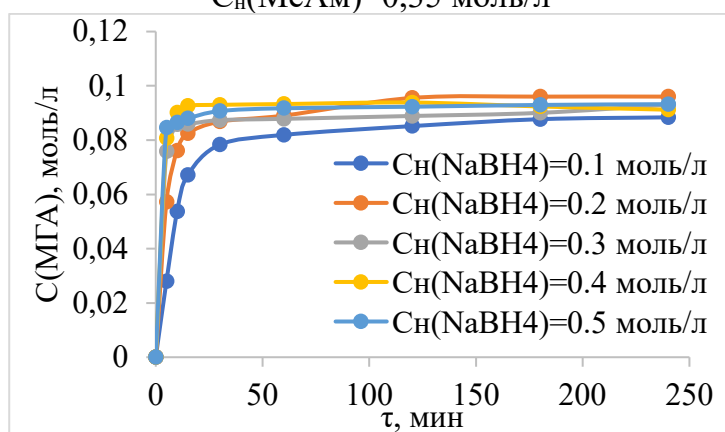


Рисунок 17 - Зависимость концентрации МГА от времени при различной начальной концентрации боргидрида натрия в растворе,  $C_n(\text{МГИ})=0,1$  моль/л,  $C_n(\text{NaBH}_4)=0,1-0,5$  моль/л

Для проведения прямого процесса получения МГА методом восстановительного аминирования был синтезирован катализатор Ni-СПС(20%), основные характеристики которого представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Физико-химические характеристики катализатора Ni-СПС(20%)

$C(\text{Ni})$ , мас. % <sup>а</sup>	$S_{\text{БЭТ}}$ , м <sup>2</sup> /г <sup>б</sup>	$D_{\text{частиц}}$ , мкм	$C(\text{Ni})_{\text{акт}}$ , ммоль/г <sup>в</sup>
18,4	254	50-70	1,16

а – по результатам рентгенофлуоресцентного анализа;

б – по результатам низкотемпературной адсорбции азота;

в – по результатам хемосорбции монооксида углерода.

По графику зависимости натурального логарифма скорости образования МГА от натурального логарифма начальной концентрации был определен эффективный порядок реакции образования МГА, значение которого составило 0,75.

Увеличение концентраций реагирующих веществ оказывает существенное влияние на скорость образования продуктов реакции и скорость трансформации исходных соединений. Скорость образования МГА (рис. 17) также увеличивается с увеличением начальной концентрации боргидрида натрия.

По графику зависимости натурального логарифма скорости образования МГА от натурального логарифма начальной концентрации боргидрида натрия был определен эффективный порядок реакции образования МГА по боргидриду натрия. Найденный эффективный порядок реакции по боргидриду натрия равен 0,97.

Температура проведения реакции оказывает существенное влияние на скорость образования продуктов реакции. Так, увеличение температуры способствует значительному ускорению реакции образования МГА (рис. 18). При температуре реакции в 140°C практически полная конверсия достигается в первый час реакции.

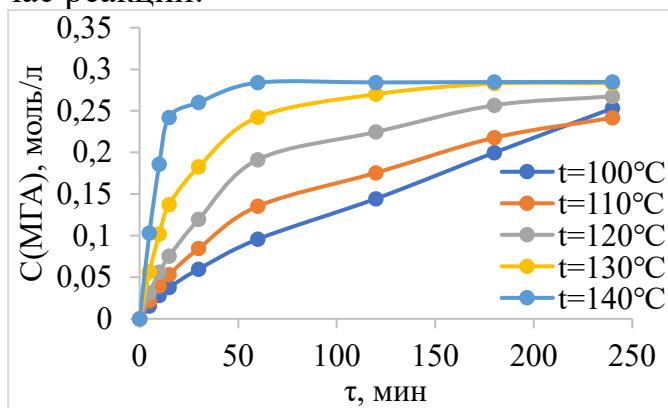


Рисунок 18 - Зависимость концентрации МГА от времени при различной температуре реакции,  $C_n(\text{МГИ})=0,3$  моль/л,  $p_{\text{общ}}=70$ ,  $t=100-140^\circ\text{C}$ ,  $C_k=10$  г/л

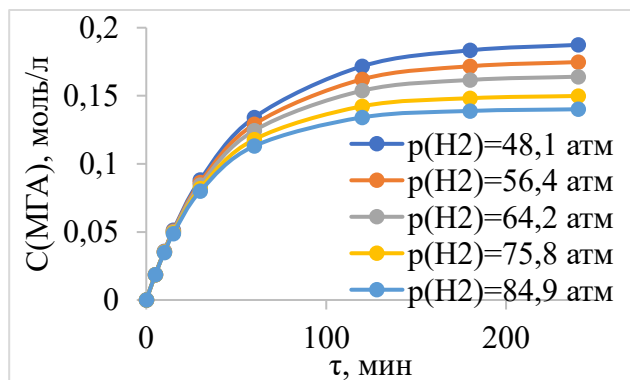


Рисунок 19 - Зависимость концентрации МГА от времени при различном давлении водорода,  $C_n(\text{D-глюкозы})=0,3$  моль/л,  $C_n(\text{Метиламина})=0,31$  моль/л,  $C_k=10$  г/л,  $p_{\text{H}_2}=48,1-84,9$  атм,  $t=120^\circ\text{C}$ .

Исследование влияния температуры на процесс образования МГА позволило построить график зависимости натурального логарифма скорости образования МГА от обратной температуры. По данному графику определено значение кажущейся энергии активации, которая составила  $61 \pm 5$  кДж/моль, что является типичным значением для каталитических реакций восстановления в растворе.

Увеличение давления реагирующих веществ оказывает существенное влияние на скорость образования продуктов реакции и скорость трансформации исходных соединений. Концентрация МГА (рис. 19) также увеличивается с ростом парциального давления водорода. Температура проведения реакции оказывает существенное влияние на скорость образования продуктов реакции. Увеличение температуры способствует значительному ускорению реакции образования МГА (рис. 20). Также увеличение температуры способствует значительному ускорению реакции образования основного побочного продукта D-сорбита, селективность по которому достигает 52 %.

Увеличение концентраций реагирующих веществ оказывает существенное влияние на скорость образования продуктов реакции и скорость трансформации исходных соединений. Так, увеличение начальной концентрации D-глюкозы способствует увеличению концентрации основного побочного продукта D-сорбита (рис. 21), селективность по которому достигает 45 %.



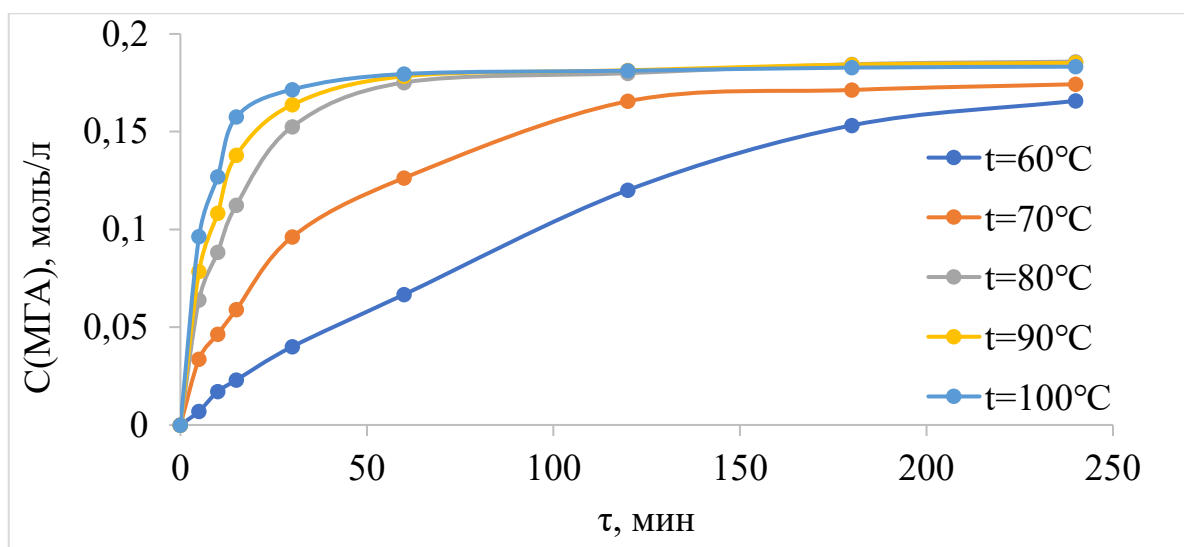


Рисунок 20 - Зависимость концентрации МГА от времени при различной температуре реакции,  $C_H(\text{D-глюкозы})=0,3$  моль/л,  $C_H(\text{Метиламина})=0,31$  моль/л,  $C_K=10$  г/л,  $P_{H_2}=84,9$  атм, 100-140°C

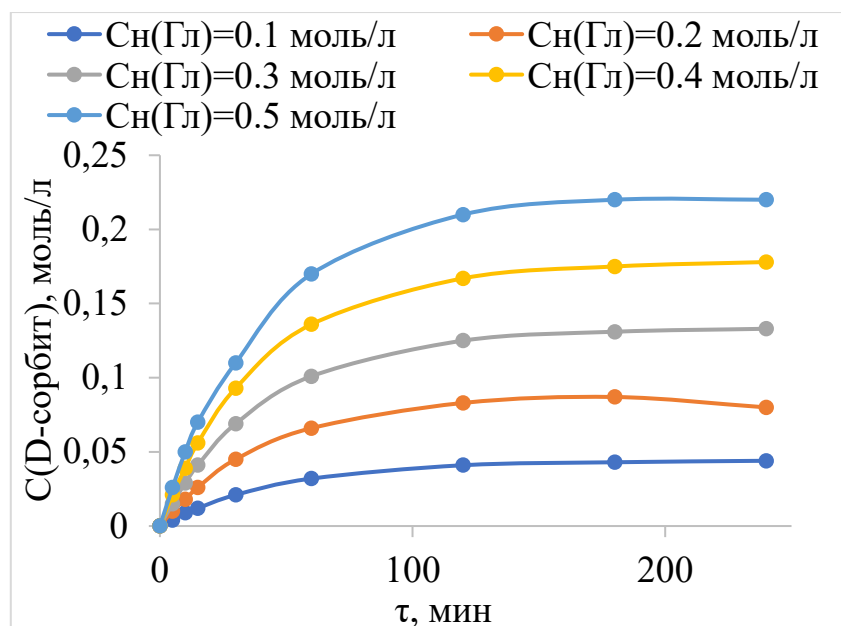


Рисунок 21 - Зависимость концентрации D-сорбита от времени при различной начальной концентрации D-глюкозы в растворе,  $C_H(\text{D-глюкозы})=0,1-0,5$  моль/л,  $C_H(\text{Метиламина})=0,11-0,51$  моль/л,  $C_K=10$  г/л,  $P_{H_2}=64,2$  атм, 120°C

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ ПО ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ

Согласно поставленной цели данной диссертационной работы были проведены физико-химические исследования процесса получения МГА, разработан и синтезирован катализатор для процесса восстановительной конденсации на полимерном носителе – сверхсшитом полистироле (СПС). Посредством комплекса проведённых исследований выявлены закономерности протекания процесса синтеза МГА в присутствии синтезированного катализатора Ni-СПС и боргидрида натрия и проведено их сравнение. По результатам работы можно сделать следующие **выводы**:

1. Рассчитанные значения энергии Гиббса для процесса синтеза МГИ составляют 5-23 кДж/моль, что показывает существенный сдвиг равновесия реакции влево, в связи с чем для смещения равновесия в сторону образования продукта требуется постоянное удаление образующихся веществ из реакционной среды.

2. Расчёт констант равновесий и выхода МГИ показал возможность достижения выхода более 90 % в случае уменьшения количества воды или её полного удаления из реакционной массы.

3. Рассчитанные значения энергии Гиббса для стадии получения МГА составляют -270-180 кДж/моль, что показывает существенное смещение равновесия в сторону образования продуктов реакции.

4. Расчёт констант равновесий и выхода продуктов для процесса совместного гидроаминирования D-глюкозы с прямым получением МГА показывает возможность образования существенных количеств побочных продуктов.

5. На основании полученных данных произведён расчёт растворимости и энтальпии растворения методом Апельблата, термодинамических характеристик процесса получения МГИ 13-16 кДж/моль и МГА 20-29 кДж/моль.

6. По результатам теоретических расчётов проведены лабораторные эксперименты по синтезу МГИ, подтвердившие обоснованность полученных результатов о влиянии воды, температуры, концентрации реагирующих веществ.

7. Проведены исследования процесса восстановления МГИ боргидридом натрия, а именно выявлено: влияние концентрации МГИ, влияние концентрации боргидрида натрия, влияние температуры на процесс образования МГА, рассчитаны порядки реакции по МГИ 0,97 и боргидриду натрия 0,97, энергия активации 70 кДж/моль.

8. Проведены исследования процесса восстановления МГИ водородом, а именно выявлено: влияние концентрации МГИ, влияние давления водорода на процесс образования МГА, рассчитаны порядки реакции по МГИ 1,3 и водороду 0,6, энергия активации 61 кДж/моль.

9. Проведено исследование процесса гидроаминирования D-глюкозы с целью прямого получения МГИ, которое показало образование большого числа побочных продуктов (D-сорбит).

10. На основании полученных данных установлены оптимальные условия реакции синтеза МГА: температура  $t=120$  °С, давление водорода  $P_{H_2}=50$  атм, концентрация глюкозы 0,36 моль/л.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

*А. Работы, включенные в международные реферативные базы данных Scopus, Web of Science, и работы, опубликованные в научных журналах из рекомендованного перечня ВАК Минобрнауки РФ:*

1. Mikhailov S. Ni impregnated into hypercrosslinked polystyrene for N-methyl-D-glucosamine synthesis / S. Mikhailov, V. Matveeva, V. Doluda, E. Sulman, N. Lakina, M. Sulman // Chemical Engineering Transactions. - 2019. - Volume 76. - P. 865–870;

2. Михайлов С.П. Исследование синтеза N-метилглюкозимиона / С.П. Михайлов, А.М. Сульман, М.Г. Сульман, О.В. Гребенникова, Э.М. Сульман, В.Ю. Долуда, В.Г. Матвеева // Вестник ТвГУ. Серия «Химия». - 2020. - № 1 (39). – С. 40–46;

3. Михайлов С.П. Сравнение теоретических основ и экспериментальных данных реакции получения N-метил-D-глюкозимиона / С.П. Михайлов, М.Г. Сульман, В.Ю. Долуда, В.Г. Матвеева // Вестник ТвГУ. Серия «Химия». - 2020. - № 4 (42). - С. 16–26;

4. Михайлов С.П. Современное состояние восстановительного аминирования / В.Ю. Долуда, М.Г. Сульман, В.Г. Матвеева // Вестник ТвГУ. Серия «Химия». - 2022. - № 1 (47). - С. 24–36;

5. Михайлов С.П. Модификация никелевых катализаторов восстановительного аминирования на основе полимерных носителей / С.П. Михайлов, В.Ю. Долуда, М.Г. Сульман, В.Г. Матвеева // Вестник ТвГУ. Серия «Химия». - 2022. - № 2 (48). – С. 32–38.

### **Б. Публикации в других изданиях:**

6. Михайлов, С.П. Процесс каталитической гидроконденсации сахаров и аминов / С.П. Михайлов, А.М. Сульман, В.Г. Матвеева, В.Ю. Долуда // Бюллетень науки и практики. - 2019. – Т. 5. - № 11. - С. 45–49.

7. Михайлов, С.П. Определение термодинамических характеристик реакции получения N-метил-D-глюкозимиона / С.П. Михайлов, Р.В. Бровко, Л.С. Мушинский, М.Г. Сульман // Бюллетень науки и практики. - 2020. - Т. 6. - № 11. - С. 40–46.

### **В. Патент:**

8. Патент РФ (Роспатент) №2791235. МПК С07Н 5/06, С07С 215/10. «Способ получения N-метилглюкозамина реакцией восстановительной конденсации с использованием Ni-Ru катализатора на основе сверхсшитого полистирола» № Заявки: 2022126307 от 07.10.2022; опубликован 06.03.2023. / Михайлов С.П., Лакина Н.В., Долуда В.Ю., Сульман М.Г., Лакина М.Е.

Подписано в печать 30.03.2023 г.  
Бумага офсетная. Печать цифровая  
Печ. л. 1,25. Тираж 100 экз.  
Отпечатано в ООО «Научные технологии»  
Центр инженерной печати  
170026, г. Тверь, наб. Афанасия Никитина, д. 24