

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный технический университет»

На правах рукописи

Михайлов Степан Петрович

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

1.4.4 - физическая химия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:

д.хим.н., доцент
Долуда Валентин Юрьевич

Тверь – 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	11
1.1 Термодинамическое колесо состояний.....	11
1.2 Восстановительное аминирование.....	19
1.3 Синтез иминов.....	21
1.4 Восстановление иминов.....	27
1.5 Реагентная восстановительная конденсация с получением аминов.....	31
1.6 Каталитическая восстановительная конденсация альдегидов с получением аминов	33
1.7 Каталитическая восстановительная конденсация спиртов с получением аминов.....	46
1.8 Каталитическая восстановительная конденсация сахаров	50
Заключение по литературному обзору.....	53
2. Методы и методики экспериментов.....	54
2.1 Метод Ван-Кравлена, Чермена.....	54
2.2 Метод определения функций Левенберга - Марквардта. метод наименьших квадратов.....	55
2.3 Определение растворимости и энтальпии растворения методом Апельблата.....	58
2.4 Материалы.....	58
2.5 Реакция синтеза N-метил-D-глюкозимиона	59

2.5.1 Реактор для синтеза N-метил-D-глюкозимины и N-метил-D-глюкозамина	59
2.5.2 Методика проведения реакции синтеза N-метил-D-глюкозимины.....	61
2.6 Методика проведения реакции синтеза N-метил-D-глюкозамина.....	62
2.7 Методика проведения реакции синтеза N-метил-D-глюкозамина в одном реакторе без защиты и выделения функциональной группы.....	63
2.7.1 Методика получения Ni-СПС.....	64
2.7.2 Методика восстановления катализатора	65
2.8 Методика хроматографического анализа	67
2.9 Методика определения Ni рентгенфлуоресцентным анализом.....	67
2.10 Хемосорбция активных газов.....	68
2.11 Методика низкотемпературной адсорбции азота.....	69
3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	70
3.1 Определение термодинамических характеристик реакций	70
3.1.1 Определение термодинамических характеристик процесса образования N-метил-D-глюкозимины.....	70
3.1.2 Определение термодинамических характеристик процесса образования N-метил-D-глюкозамина.....	76
3.1.3 Определение термодинамических характеристик побочно протекающих реакций.....	81
3.1.4 Определение равновесных концентраций системы химических превращений протекающих в процессе получения N-метил-D-глюкозамина.....	86

3.2	Определение растворимости и энтальпии растворения методом Апельблата.....	89
3.2.1	Определение растворимости и энтальпии растворения методом Апельблата для N-метил-D-глюкозимиона в этаноле	91
3.2.2	Определение растворимости и энтальпии растворения методом Апельблата для N-метил-D-глюкозамина в этаноле.....	93
3.3	Исследование процесса получения N-метил-D-глюкозимиона	96
3.3.1	Определение влияния содержания воды на процесс образования N-метил-D-глюкозимиона.....	97
3.3.2	Определение влияния концентрации D-глюкозы	102
3.3.3	Определение влияния концентрации метиламина	105
3.3.4	Определение влияния температуры на процесс образования N-метил-D-глюкозамина.....	108
3.3.5	Кристаллизация N-метил-D-глюкозимиона из реакционного раствора.....	111
3.4	Исследование процесса получения N-метил-D-глюкозамина восстановлением N-метил-D-глюкозимиона боргидридом натрия.....	112
3.4.1	Определение влияния концентрации N-метил-D-глюкозимиона.....	113
3.4.2	Определение влияния концентрации боргидрида натрия.....	116
3.4.3	Определение влияния температуры на процесс образования N-метил-D-глюкозамина.....	119
3.5	Исследование процесса получения N-метил-D-глюкозамина восстановлением N-метил-D-глюкозимиона водородом	123
3.5.1	Определение влияния концентрации N-метил-D-глюкозимиона.....	124

3.5.2	Определение влияния давления водорода на процесс образования N-метил-D-глюкозамина.....	127
3.5.3	Определение влияния температуры на процесс образования N-метил-D-глюкозамина восстановлением N-метил-D-глюкозимиона водородом.....	129
3.6	Исследование прямого процесса получения N-метил-D-глюкозамина методом восстановительного аминирования D-глюкозы.....	132
3.6.1	Определение влияния концентрации D-глюкозы на процесс восстановительного аминирования.....	133
3.6.2	Определение влияния давления водорода на получение N-метил-D-глюкозамина методом восстановительного аминирования D-глюкозы.....	136
3.6.3	Определение влияния температуры прямого получение N-метил-D-глюкозамина методом восстановительного аминирования D-глюкозы.....	140
3.7	Исследование процесса кристаллизации N-метил-D-глюкозамина.....	143
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	145
	СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ.....	147
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Получение фармацевтических субстанций, препаратов и адъювантов 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 [1]. N-метил-D-глюкозамин - широко используемое в медицинской химии средство, как противоион для повышения сольубилизации и стабилизации биологически активных соединений, применяемых при лечении сердечнососудистых заболеваний [2], обладающих противозепилептическими [3], болеутоляющими [4], антибактериальными [5], противовирусными [6] и противоопухолевыми свойствами [7]. Методы получения N-метил-D-глюкозамина основываются на двухэтапном процессе с первичным получением основания Шиффа и последующим каталитическим или некаталитическим гидрированием, при этом его 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 обосновано подходить к вопросам улучшения эффективности процесса. Таким образом, определение основных термодинамических величин процессов получения N-метил-D-глюкозамина на основе экспериментальных данных является актуальной задачей физической химии, решение которой может способствовать созданию современных, конкурентноспособных методов получения биологически активных веществ.

Степень разработанности. На сегодняшний день проблемам получения фармацевтических компонентов уделяется большое внимание, особенно в виду растущего числа хронических и онкологических заболеваний - однако, вопросу получения N-метил-D-глюкозамина 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 N-метил-D-глюкозамина из D-глюкозы.

Для достижения поставленной цели должны быть решены следующие **задачи**:

1. Расчет термодинамических характеристик (ΔG , ΔH , K) процесса получения N-метил-D-глюкозимиона и N-метил-D-глюкозамина;
2. Расчёт максимальных равновесных концентраций, продуктов реакции и исходных соединений, выхода продукта;
3. Определение растворимости N-метил-D-глюкозимиона и N-метил-D-глюкозамина в водном растворе этилового спирта при различной концентрации воды и различной температуре;
4. Определение кинетических закономерностей получения N-метил-D-глюкозимиона в различных спиртах;
5. Определение кинетических закономерностей получения N-метил-D-глюкозамина путем гидрирования N-метил-D-глюкозимиона водородом и боргидридом натрия;
6. Использование методов физико-химического анализа для полученных результатов по синтезу N-метил-D-глюкозамина с использованием катализатора и боргидриданатрия.
7. Определение оптимальных условий реакции синтеза N-метил-D-глюкозамина.

Научная новизна. Впервые проведены термодинамические расчёты процессов получения N-метил-D-глюкозимиона и N-метил-D-глюкозамина, позволившие определить возможность достижения выхода до 90% для N-метил-D-

глюкозими́на и N-метил-D-глюкозамина. Впервые определено влияние температуры на растворимость N-метил-D-глюкозими́на и N-метил-D-глюкозамина в водно-спиртовом растворе этилового спирта. Впервые определены кинетические характеристики получения N-метил-D-глюкозими́на и N-метил-D-глюкозими́на. Предложен механизм протекания процессов синтеза N-метил-D-глюкозими́на и N-метил-D-глюкозими́на. Проведено сравнение методов восстановления N-метил-D-глюкозими́на до N-метил-D-глюкозими́на с использованием гидразина, боргидрида натрия, а также каталитического восстановления водородом.

Практическая значимость. Полученные физико-химические данные, результаты термодинамических расчетов, а также кинетические закономерности образования N-метил-D-глюкозими́на и N-метил-D-глюкозими́на могут быть использованы для разработки промышленных методов получения N-метил-D-глюкозамина 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 N-метил-D-глюкозими́на и N-метил-D-глюкозамина. Для проведения исследований использовалось аттестованное в установленном порядке лабораторное оборудование, что обеспечивает достоверность полученных данных.

Положения, выносимые на защиту.

1. Рассчитаны термодинамические характеристики (ΔG , ΔH) процесса синтеза N-метил-D-глюкозими́на, 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 N-метил-D-глюкозими́на.

3. Рассчитаны термодинамические характеристики (ΔG , ΔH) процесса восстановления N-метил-D-глюкозимины до N-метил-D-глюкозамина, они указывают на существенный сдвиг химического равновесия в сторону образования целевого продукта.

4. Проведение процесса восстановления N-метил-D-глюкозимины до N-метил-D-глюкозамина возможно как с использованием химического восстановителя (боргидрида натрия, гидразина), так и каталитическим восстановлением водородом.

5. Каталитическое восстановление N-метил-D-глюкозимины водородом в присутствии никелевого катализатора характеризуется высокой скоростью и селективностью образования целевого продукта – N-метил-D-глюкозамина, что обусловлено высокой дисперсностью активной фазы катализатора.

6. Совместное проведение реакции получения N-метил-D-глюкозимины и N-метил-D-глюкозамина 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 проект (договор № МД-903.2021.4), Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (программа «УМНИК», договор 16436ГУ/2021от 28.05.2021).

Личный вклад автора. Автором проведены обзор литературных данных по теме диссертации, подбор условий и синтез каталитических систем для проведения реакции получения N-метил-D-шлюкозамина методом осаждения. Автором диссертационного исследования выполнен основной объем работ по кинетическим и физико-химическим исследованиям процесса получения N-метил-D-Глюкозамина, 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 опубликовано 7 печатных работ, 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 наименований. Работа изложена на 165 страницах, содержит 80 рисунков, 15 таблиц.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В последние годы всё больше исследователей уделяют внимание изучению реакции синтеза аминов для получения биологически активных веществ, используемых фармацевтикой и сельским хозяйством [8–10].

Шифф впервые получил аниlid глюкозы во время своего исследования производных салицина - так был предложен базовый тип основания Шиффа [7-8].

Реакции соединения анилина и о-карбокснианилина с различными сахарами и их тетраметильными производными была изучена в 90% пиридине, этаноле, метаноле. Результаты были почти такими же, как и для глюкозанилида [9].

В настоящее время изучено большое число катализаторов восстановительного аминирования карбонильных соединений. Обычно в этом процессе используются металлы в качестве катализаторов, однако никель показал себя лучше других металлов, таких как медь, кобальт и т.д. Во многих работах по получению аминов из алифатических карбонильных соединений использованы никелевые катализаторы. При использовании в качестве катализатора никеля Ренея выход аминов, а также и скорость реакции зависит от строения карбонильного соединения. Достоинствами никеля Ренея как катализатора являются доступность, возможность работы в мягких условиях и достаточно высокая селективность, а главными его недостатками – большой расход и небезопасность. Эти недостатки могут быть устранены при использовании катализаторов, содержащих никель на различных носителях [11].

1.1 Термодинамическое колесо состояний

Применение термодинамических расчетов позволяет оценить влияния условий проведения химических процессов на выход целевых продуктов, что в

свою очередь способствует более глубокому пониманию механизмов протекания химических процессов [11]. Термодинамика — это наука о состоянии системы, стабильной, метастабильной или нестабильной, при её взаимодействии с окружающей средой [11]. Взаимодействия могут включать обмен любыми комбинациями тепла, работы и массы между системой и окружающей средой, определяемый граничными условиями [12]. Типичная работа включает в себя воздействие внешних механических, электрических и магнитных полей [13]. Первый закон термодинамики описывает эти взаимодействия, утверждая, что чистое изменение энергии окружающей среды должно уравниваться противоположным изменением внутренней энергии системы [14]. В то время как второй закон термодинамики управляет эволюцией состояния внутри системы при заданных взаимодействиях между системой и окружающей средой [15]. Вторым законом термодинамики заявлено, что любые внутренние процессы, если они происходят случайно, то есть необратимо, должны приводить к положительным значениям энтропии [16]. Комбинация первого и второго законов термодинамики была впервые получена Гиббсом [17] и названа им фундаментальным термодинамическим уравнением, на основании которого Максвелл построил модель её поверхности [18]. Комбинированный закон термодинамики представляет собой интеграцию внешних и внутренних переменных системы и, очевидно, включает как равновесные, так и неравновесные состояния системы [11,19].

В работе [20] был достигнут значительный прогресс в теоретическом моделировании и характеристике состояния материи от атомов и молекул, от полимерных и твердых промежуточных продуктов до монолитных и композитных материалов. В этой работе основные соотношения между частными производными внутренней энергии, энтальпией, энергиями Гельмгольца и Гиббса (свободными) были представлены в сжатом и самосогласованном «термодинамическом колесе связей» (ТКС).

В своей статье исследователи приводят внутреннюю энергию (U) как ключевую базовую функцию состояния, после получают энтальпию (H), энергию Гельмгольца (F) и энергию Гиббса (G) с точки зрения внутренней

энергии. Выражая в виде интегральных функций, приведенных в учебнике [20], с последующим их дифференцированием получим выражение для определения внутренней энергии:

$$dU = TdS + SdT - PdV - VdP \quad (1)$$

Таким образом, дифференцированная внутренняя энергия приводится по условию Гиббса-Дюгема [21],

$$SdT - VdP = 0 \quad (2)$$

Приведенная дифференцированная внутренняя энергия принимает вид:

$$dU = TdS - PdV \quad (3)$$

Дифференцирование других функций состояния требует использования приведенной дифференцированной внутренней энергии (3) для получения правильных выражений [20]. Ключевую роль играет правильное определение внутренней энергии. Первый закон термодинамики рассматривает сохранение энергии. Проинтегрировав уравнение внутренней энергии, видно, что в замкнутой системе она состоит из теплоты (Q), обмениваемой с окружающей средой, и работы (W), совершаемой самой системой или над системой:

$$\Delta U = Q + W \quad (4)$$

Та часть ΔU , которая не превращается в полезную работу, рассеивается в виде тепла. Уравнение (4) относится как к обратимым, так и к необратимым процессам. Учитывая бесконечно малое количество (δ) тепла и работы, отдаваемой системе (4) может быть выражено как дифференциал:

$$\delta U = \delta Q + \delta W \quad (5)$$

$(d)U$ является функцией состояния, а $(\delta)Q$ и $(\delta)W$ — нет. Термодинамическая формулировка второго закона термодинамики исторически предшествует статистической формулировке. Он связывает изменение энтропии с отношением $\delta Q/T$ между теплотой, поглощаемой системой, и абсолютной температурой окружающей среды. Таким образом выявлено различие между самопроизвольными (естественными) процессами, для которых $dS > \delta Q/T$, и обратимыми процессами, для которых $dS = \delta Q/T$. В общем случае энтропия системы изменяется как

внешними, так и внутренними изменениями, $dS=d^eS+d^iS$. Для обратимого процесса $d^eS=\delta Q/T$ и $d^iS=0$ [19]. Для изолированных (адиабатических) систем $Q=0$ и $dS>0$. Согласно второму закону термодинамики энтропия изолированной системы возрастает при любом естественном процессе. Основываясь на (3) получаем $\delta W=-PdV$, где P — внешнее давление, а V — объем системы. Отрицательный знак следует из выражения $dV<0$, что приводит к положительной работе, совершаемой над системой ($\delta W>0$). Можно сказать, что термодинамическая эффективность тем больше, чем выше склонность реакции к обратимости. Это относится к уравнениям (5) и (3), а также первому и второму закону термодинамики.

Изменения функций состояния исследуются путем добавления изменений, представляемых как функция двух независимых обобщенных переменных состояния ($I=X, Y$). Дифференциация функции зависимого состояния приводит к:

$$dD(X, Y) = D_Y' dX + D_X' dY \quad (6)$$

Коэффициенты D_Y' и D_X' выражают, насколько чувствительно $D(X, Y)$ зависит от бесконечно малых изменений X и Y соответственно.

Поправочные коэффициенты D_Y' и D_X' представляют собой частные производные от $D(X, Y)$ по отношению к одной переменной состояния, в то время как другая поддерживается постоянной. Дифференциация $D(X, Y)$ также может быть записана как:

$$dD(X, Y) = \left(\frac{\partial D}{\partial X}\right)_Y dX + \left(\frac{\partial D}{\partial Y}\right)_X dY \quad (7)$$

уравнения, приведённые в статье, связывают частные молярные производные с внутренней энергией и энтальпией как энергии Гельмгольца и Гиббса (свободные) [20,21]

$$dU = \left(\frac{\partial U}{\partial S}\right)_V dS + \left(\frac{\partial U}{\partial V}\right)_S dV = TdS - PdV \quad (8)$$

$$dF = \left(\frac{\partial F}{\partial T}\right)_V dT + \left(\frac{\partial F}{\partial V}\right)_S dV = -SdT - PdV \quad (9)$$

$$dH = \left(\frac{\partial H}{\partial S}\right)_V dS + \left(\frac{\partial H}{\partial P}\right)_S dP = TdS + PdV \quad (10)$$

$$dG = \left(\frac{\partial G}{\partial T}\right)_P dT + \left(\frac{\partial G}{\partial P}\right)_T dP = -SdT + VdP \quad (11)$$

Проверка этих частных производных показывает [21,22] что:

$$\left(\frac{\partial U}{\partial S}\right)_V = T = \left(\frac{\partial H}{\partial S}\right)_P; \left(\frac{\partial U}{\partial V}\right)_S = -P = \left(\frac{\partial F}{\partial V}\right)_T \quad (12)$$

$$\left(\frac{\partial H}{\partial P}\right)_S = V = \left(\frac{\partial H}{\partial S}\right)_T; \left(\frac{\partial F}{\partial T}\right)_V = -S = \left(\frac{\partial G}{\partial T}\right)_P \quad (13)$$

Важно, чтобы переменные состояния могли быть получены двумя или более способами. Однако эти переменные состояния различаются, поскольку они получены при изохорных, изотермических, изобарических или изоэнтропических условиях процесса.

Чтобы продолжить построение сети ТКС, были сделаны частичные дифференцирования переменных состояния первого порядка. Нижний индекс указывает, какая переменная состояния остается постоянной, когда функции состояния дифференцируются по отношению к другой переменной состояния. Для непрерывной функции D , полностью определяемой X и Y , порядок дифференцирования не имеет значения. Применяя перекрестные частные дифференцирования на уравнениях (8), (11) приводят к соотношениям Максвелла:

$$D''_{Y,X} = \left[\left(\frac{\partial}{\partial Y} \right) \left(\frac{\partial}{\partial X} \right)_Y \right]_X \quad (14)$$

$$D''_{X,Y} = \left[\left(\frac{\partial}{\partial X} \right) \left(\frac{\partial}{\partial Y} \right)_X \right]_Y \quad (15)$$

где $D''_{Y,X} = D''_{X,Y}$ позволяет определять экспериментально недоступные частные производные по альтернативным частным производным.

Для продолжения построения сети ТКС вводятся известные правила дифференцирования частных производных [20].

$$\text{Inversion, } \left(\frac{\partial Y}{\partial X} \right)_Z = \frac{1}{\left(\frac{\partial X}{\partial Y} \right)_Z} \quad (16)$$

$$\text{Permutation: } \left(\frac{\partial X}{\partial Y} \right)_Z \left(\frac{\partial Y}{\partial Z} \right)_X \left(\frac{\partial Z}{\partial X} \right)_Y = -1 \Leftrightarrow \left(\frac{\partial Y}{\partial X} \right)_Z = - \left(\frac{\partial Y}{\partial Z} \right)_X \left(\frac{\partial Z}{\partial X} \right)_Y \quad (17)$$

где X , Y и Z являются переменными состояния. Во-первых, получаются симметричные частные производные второго порядка соответствующих частных производных первого порядка [22,23].

Поскольку два последовательных несимметричных частных дифференцирования не зависят от порядка дифференцирования, перекрестные

частные производные в уравнениях должны быть равны, и поэтому их нижний индекс можно опустить. Международный союз теоретической и прикладной химии (IUPAC) утвердил [24] названия и единицы измерения только для следующих переменных состояния, α - коэффициент кубического расширения, (E/V) , κ_T - коэффициент изотермической сжимаемости, (K_T/V) , B - коэффициент давления или $(\alpha/\kappa_T)=(E/K_T)$.

Все дифференцированные функции состояния, переменные состояния (частные производные первого порядка) и частные производные второго порядка взаимосвязаны с термодинамическим колесом связей (ТКС).

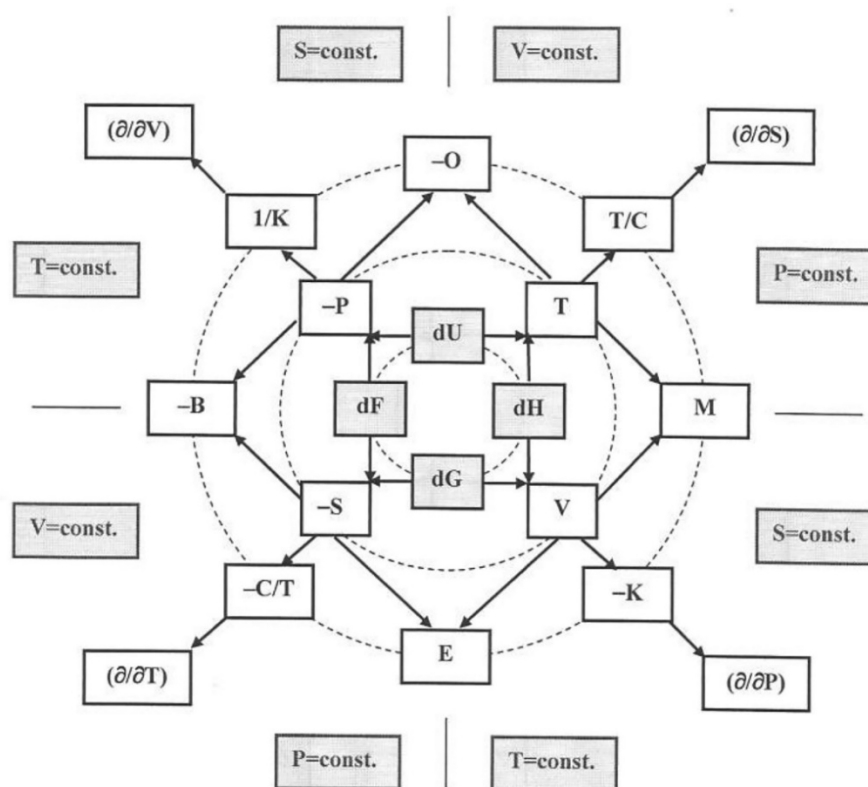


Рисунок 1 - Термодинамическое колесо связей (ТКС). Частные производные первого и второго порядка дифференцированной внутренней энергии (dU), свободной энергии Гельмгольца (dF), энтальпии (dH) и свободной энергии Гиббса (dG). Направление стрелок определяет частичное происхождение. Переменные состояния первого порядка (T, P, S, V), частные производные второго порядка (K, C) и перекрестные частные производные (O, B, M, E) получаются при изоэнтропическим, изохорных, изобарических, и изотермических условиях процесса

Частные производные первого порядка представляют каждую переменную состояния. Последовательные частные производные второго порядка представлены простыми свойствами (C/T или $K=\kappa V$), а кросс-производные (O , B , M и E) являются комплексными отношениями этих последовательных производных.

ТКС показывает, что экспериментально недоступные частные производные можно заменить на альтернативные измеримые частные производные. Поэтому может быть полезно перечислить все частные производные первого и второго порядка всех функций состояния. Для их расчета в дополнение к уравнениям полезны следующие соотношения для частных производных [21]:

$$\left(\frac{\partial D}{\partial X}\right)_Z = \left(\frac{\partial D}{\partial Y}\right)_Z \left(\frac{\partial Y}{\partial X}\right)_Z \quad (18)$$

$$\left(\frac{\partial D}{\partial X}\right)_Z = \left(\frac{\partial D}{\partial X}\right)_Y + \left(\frac{\partial D}{\partial Y}\right)_X \left(\frac{\partial Y}{\partial X}\right)_Z \quad (19)$$

Поскольку частные производные могут быть рассчитаны различными способами, то они приведены без модельных расчетов.

Отмечается, что $(dX/dX)_Y=1$ и $(dX/dY)_X=0$. Как показано, частные производные первого порядка U , F , H и G приводят к переменным состояния T , P , V и S .

Таким образом, большое количество частных производных не подчиняется правилам основных термодинамических производных первого и второго порядка. В частности, частные производные функций состояния (U , F , H и G), которые приводят к сумме (или разнице между) частных производных первого и второго порядка, не являются частью сети простых последовательных частных производных ТКС. Однако с экспериментальной точки зрения такие отношения могут сделать доступными неизмеримые свойства. Для экспериментальных целей соотношения [25].

Экспериментально полученные симметричные частные производные второго порядка (C и K) были определены как функция частных производных первого порядка (переменные состояния, T , P и V), но IUPAC не предпринимал никаких попыток идентифицировать их с помощью символа и единицы измерения.

Газы являются подходящими модельными системами, поскольку они обладают простыми термодинамическими свойствами и предоставляют

прекрасную возможность для экспериментальной оценки ТКС. Разбавленные газы (вакуум) представляют собой предельное эталонное состояние для процессов, характеризующихся термодинамическими функциями состояния. Закон идеального газа для одного моля ($n=1$) одного чрезвычайно разбавленного газа предсказывает, что $PV=nRT \Leftrightarrow PV_n=RT$. Поскольку объем делится на один моль вещества ($\text{м}^3/\text{моль}$), все переменные состояния являются интенсивными. Теперь можно получить следующие ключевые частные производные второго порядка K_T , B (степень сжатия) и E (расширяемость) как:

$$K_T = - \left(\frac{\partial V}{\partial P} \right)_T = \frac{RT}{P^2} = \frac{V}{P} \Leftrightarrow k_T = \frac{K_T}{V} = \frac{1}{P} \quad (20)$$

$$B = - \left(\frac{\partial P}{\partial T} \right)_V = \frac{R}{V} = \frac{E}{K_T} \Leftrightarrow \beta = \frac{E}{K_T} = \frac{V/T}{V/P} = \frac{P}{T} = \frac{R}{V} \quad (21)$$

где нижний индекс $V_n \rightarrow V$ опущен для простоты. IUPAC рекомендует α - коэффициент кубического расширения, k_T - коэффициент изотермической сжимаемости и β - коэффициент давления. Эти уравнения дают возможность выразить переменные состояния первого порядка через частные производные второго порядка следующим образом:

$$P = \frac{1}{K_T} = \frac{V}{K_T} \quad (22)$$

$$V = \frac{R}{\beta} = \frac{R}{B} \quad (23)$$

$$T = \frac{1}{\alpha} = \frac{V}{E} \quad (24)$$

Все основные термодинамические функции состояния могут быть получены из внутренней энергии (U). Это единственная базовая функция состояния, полностью подчиняющаяся формальному правилу, согласно которому можно дифференцировать только обширные переменные состояния пар сопряженных функций состояния. По правилу Гиббса-Дюгема сумма дифференцированных интенсивных переменных полагается равной нулю. Однако по экспериментальным причинам были введены еще три взаимосвязанные функции состояния: энтальпия (H), энергия Гельмгольца (F) и энергия Гиббса (G). При дифференцировании по переменным состояния температура (T), давление (P), объем (V) и энтропия (S) эти

переменные состояния восстанавливаются при изохорных, изотермических и изобарических условиях. Последующее частичное дифференцирование переменных состояния при тех же условиях приводит к частным производным второго порядка сжимаемости (K) и теплоемкости (C). Ранее они были собраны в виде сети первого и второго порядка из свободных энергий Гельмгольца (F) и Гиббса (G), обозначенных как термодинамическое семейство три (TFT) [25]. Схемы перекрестной частичной дифференциации производят, кроме того, четыре сложных отношения, обозначаемых $O(=TE/CK)$, отношение давлений ($B=E/K$), $M(=TE/C)$ и коэффициент расширения (E). С помощью этих частных производных первого и второго порядка была построена полностью интегрированная круговая сеть из основных функций состояния (U, F, H, G), которая обозначается как термодинамическое колесо связей (ТКС). Показано, что большое количество комплексных частных производных не подчиняется правилам основных термодинамических производных первого и второго порядка. Однако они могут быть полезны для определения экспериментально недоступных частных производных.

1.2 ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ АМИНИРОВАНИЕ

Реакция восстановительного аминирования является одним из наиболее распространенных способов введения атома азота в органические соединения путем превращения карбонильной группы [26,27]. Реакция восстановительного аминирования (рисунок 2) является двухстадийной, включающая в себя сначала конденсацию аммиака, первичного или вторичного амина с карбонильным соединением (альдегидом или кетоном) с образованием иминов или промежуточных ионов иминия (в равновесии с енаминными формами) [26,26]. Последние, восстанавливаются подходящим восстановителем с образованием первичного, вторичного или третичного амина (рисунок 2) [28]. Первая стадия

конденсации является обратимой, и ее лучше всего проводить в слабокислых условиях (pH 4-5), которые повышают электрофильные свойства карбонильного соединения. Однако, если раствор слишком кислый, аминовый нуклеофил полностью превращается в его ненуклеофильную сопряженную кислоту, и никакой реакции не происходит. Добавление дегидратирующего агента для адсорбции воды, образующейся в результате реакции конденсации, повышает выход иминов, которые образуются медленно [29].

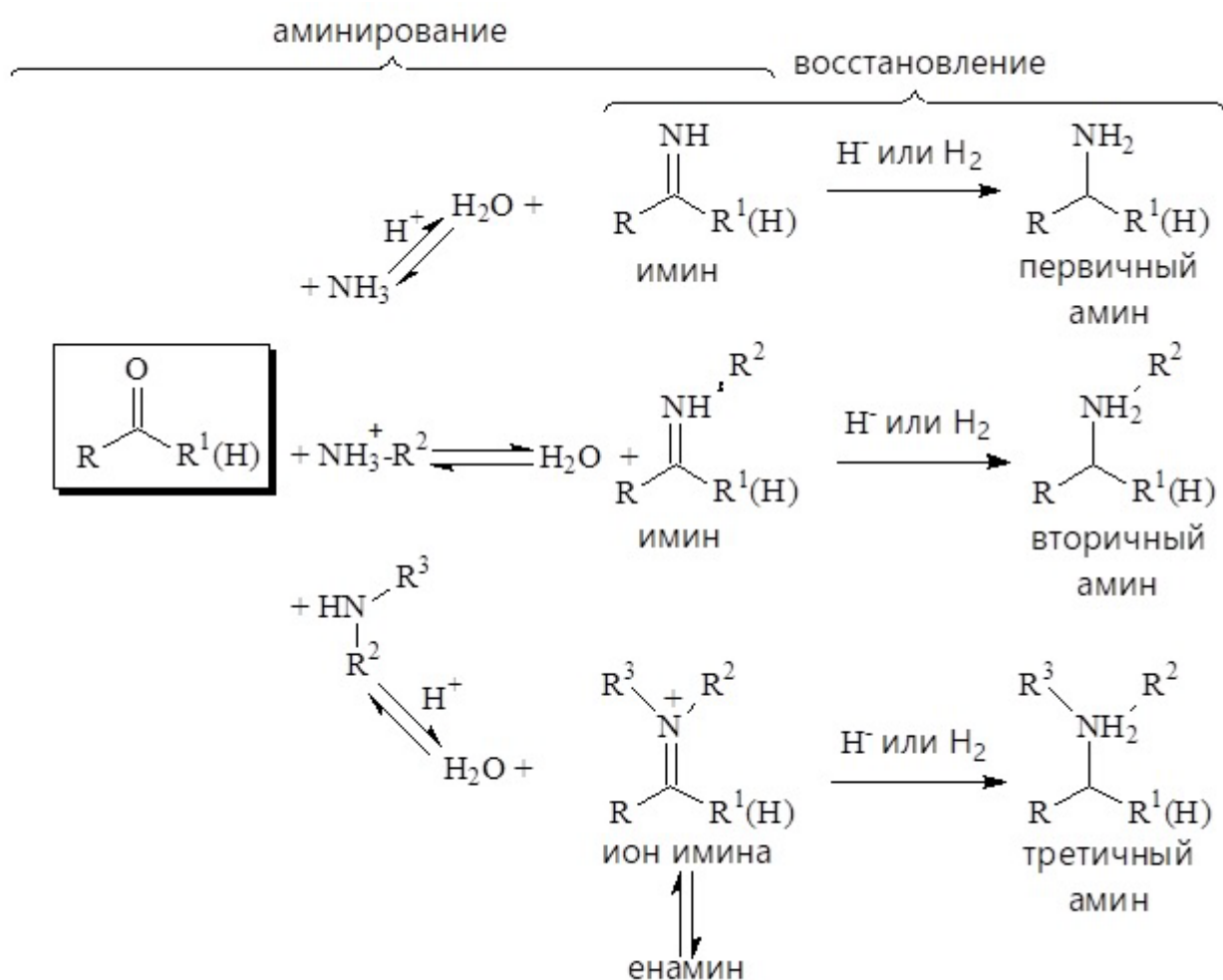


Рисунок 2 - Схема процесса восстановительного аминирования органических соединений

Две стадии можно проводить в одном реакторе, что сводит к минимуму использование растворителей для промежуточной очистки. При использовании аммиака в качестве реагента процесса восстановительного аминирования это условие является решающим из-за низкой стабильности иминов. Реакция *in situ*

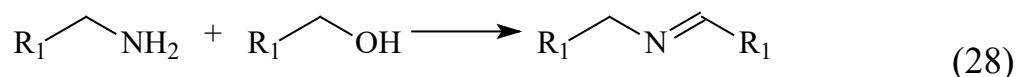
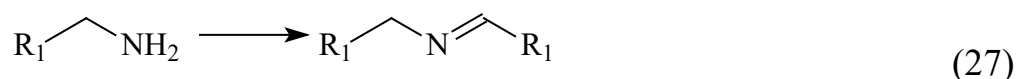
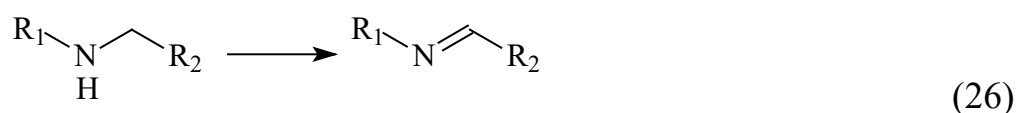
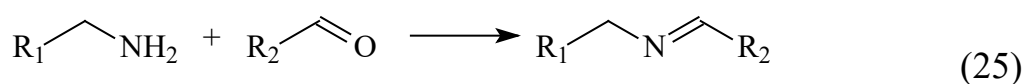
может быть достигнута путем образования первичного промежуточного имина перед добавлением восстанавливающего агента или, в качестве альтернативы, с использованием реагентов, селективных по отношению к связи C=N (по сравнению с связью C=O), таких как цианоборгидрид натрия (NaBH_3CN) или натрий триацетоксиборгидрид ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) или H_2 в присутствии подходящего катализатора [28]. Преимущество использования таких реагентов [30,31] заключается в том, что они недостаточно производительны для восстановления альдегидов и кетонов (в отличие от NaBH_4 или LiAlH_4), но могут восстанавливать имины или иминиевые ионы. Таким образом, все реагенты добавляются в начале реакции в тандемном процессе. При этом восстановители NaBH_3CN [31] и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ [31] являются селективными по отношению к иминам, а каталитическое гидрирование является широко используемой процедурой восстановления многих азотсодержащих функциональных групп до соответствующих аминов [32–35]. Это еще больше расширяет возможности широкого использования восстановительного аминирования за счет увеличения методов его проведения.

В свете вышеизложенного определение физико-химических параметров получения N-метил-D-глюкозамина является актуальной задачей физической химии, решение которой может способствовать созданию высокоэффективной технологии синтеза иминов.

1.3 СИНТЕЗ ИМИНОВ

Высокоэффективные каталитические реакции селективного синтеза иминов из легкодоступных и недорогих исходных материалов особенно важны для разработки устойчивых химических процессов, тем более что имины и их производные являются важными промежуточными продуктами в синтезе различных биологически активных N-гетероциклических соединений,

используемых в сельскохозяйственных и фармацевтических производствах, тонких химикатов и материалов [36,37]. В настоящее время имины преимущественно получают конденсацией первичных аминов и альдегидов или кетонов в присутствии кислотного катализатора посредством термодинамического контроля (уравнение 25) [38,39]. Многие каталитические и некаталитические процессы, такие как окислительное дегидрирование вторичных аминов с использованием O_2 (уравнение 26), самоконденсация аминов (уравнение 3) и конденсация из спиртов и аминов (уравнение 28), также широко исследовались для получения иминов более эффективным способом [40–45]. Стоит отметить, что нитроарены являются недорогими и распространенными строительными блоками для построения различных органических соединений [46,47], которые могут быть легко восстановлены до аминов в восстановительных средах [48–51]. В связи с этим более экологичным и экономичным было бы использование нитроаренов вместо аминов в качестве исходных материалов для получения иминов однореакторным каскадным восстановительным иминированием, в котором вода является единственным побочным продуктом.

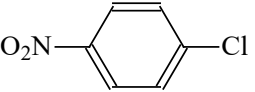
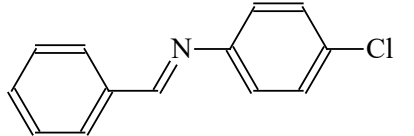
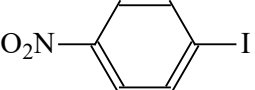
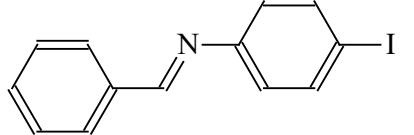
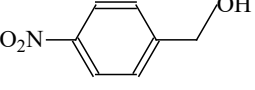
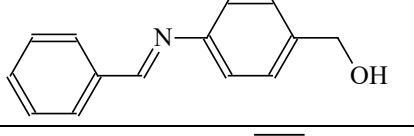
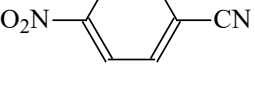
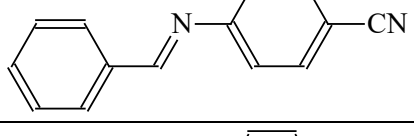
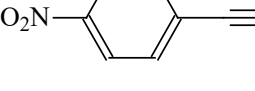
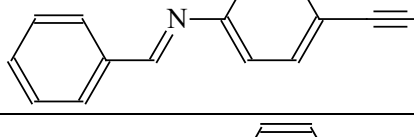
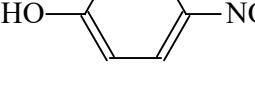
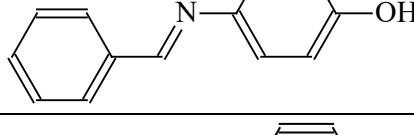
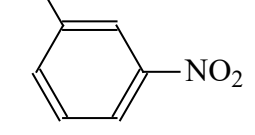
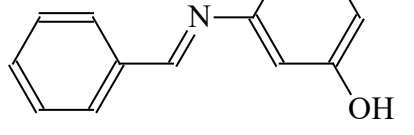
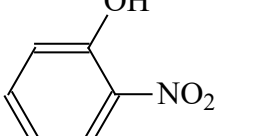
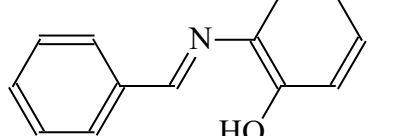


В работе [52] приведена реакция каталитического синтеза иминов из нитроаренов и альдегидов. Реакция была дополнительно расширена для различных замещенных нитроаренов и альдегидных соединений, включая соединения с различными восстанавливаемыми группами, для проверки объема, активности и хемоселективности каскадных реакций восстановительного иминирования,

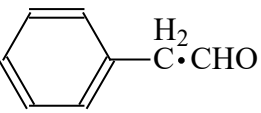
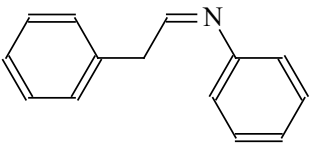
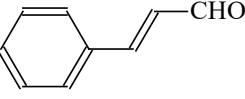
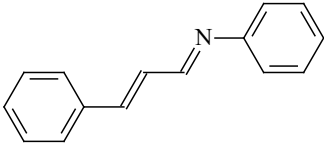
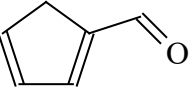
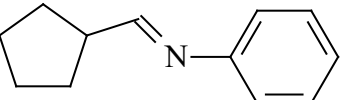
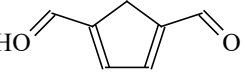
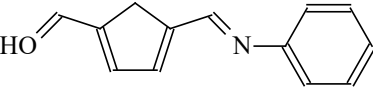
протекающих в присутствии катализатора PtCo/CoVO_x (таблица 1). В явном виде, когда химические вещества нитроаренов были заменены группами -Cl и -I, конверсии 93,6% и 89,6% были получены после 1,5 ч и 2 ч реакции соответственно (таблица 1, запись 1 и 2). Кроме того, селективность образования соответствующего имина будет достигать 98,3% и 99,5% соответственно. Для субстратов 4-нитробензилового спирта, 4-нитробензонитрила и 4-нитрофенилацетилена были получены конверсии 98,6 %, 91,8 % и 83,2 % при селективности 93,5 %, 99,1 % и 88,6 % по иминам соответственно (таблица 1, запись 3–5). В течение 6 часов реакции селективность образования 4-, 3- и 2-бензилиденаминофенола превышала 98,5 % с конверсиями 83,2 %, 78,6 % и 75,6 % для 4-, 3- и 2-нитрофенола в указанном порядке (таблица 1, записи 6–8). Между тем, бензальдегидное соединение может быть заменено другими альдегидными соединениями. Для фенилацетальдегида селективность иминов составила 99,1%, когда конверсия составила 95,3% после 1,5 ч реакции (таблица 1, запись 9). При использовании транс-коричного альдегида C=C-связь также сохраняется в полученных иминных продуктах с селективностью 95,3% при конверсии 89,6% через 2 ч реакции (таблица 1, запись 10). Важно отметить, что селективность целевых иминных продуктов также может достигать 98,7% и 99,1%, когда превращения фурфурола и 5-гидроксиметилфурфурола составляют 99,2% и 98,9% после 2,5 ч реакции соответственно (таблица 1, записи 11–12). Адсорбция реагентов и продуктов реакции на поверхности катализаторов PtCo/CoVO позволила высокоэффективно и селективно получать имины за счет каскадного восстановительного иминирования нитроаренов альдегидами. Дополнительные расчеты DFT (теория функциональной плотности) и экспериментальные исследования убедительно свидетельствуют о том, что составы и физико-химические свойства поверхности катализаторов играют важную роль в контроле процессов межфазной молекулярной адсорбции. Ослабление адсорбции иминов, конкурентная адсорбция нитроаренов с альдегидами на обогащенном гидроксидом CoVO_x, а также кинетически более выгодное восстановление нитроаренов позволяют гидрированию альдегидов и гидрирование иминов проходить более

эффективно, что приводит к значительному повышению селективности по отношению к имидам.

Таблица 1 - Область применения PN-CeO₂ для каталитического гидрирования алкинов [51]

№	Субстрат	Основной продукт	Время, ч	Конверсия, %	Селективность, %
1			1,5	93,6	98,3
2			2	89,6	99,5
3			3	98,6	93,5
4			4	95,6	99,1
5			3	91,8	88,6
6			6	83,2	98,5
7			6	78,6	99,3
8			6	75,6	99,2

Продолжение таблицы 1

№	Субстрат	Основной продукт	Время, ч	Конверсия, %	Селективность, %
9			1,5	95,3	99,1
10			2	86,6	95,3
11			2,5	99,2	98,7
12			2,5	98,9	99,1

Ещё одна группа исследователей [53] изучила действие различных катализаторов на основе Pt на селективность иминов в реакции каскадного превращения нитробензола и бензальдегида, также дала оценку каталитической эффективности. В работе отмечается, что селективный синтез иминов все еще остается проблемой в случае гидрирования. Использование CO или метанола вместо H_2 для восстановления нитроаренов предлагает реальный подход, позволяющий избежать чрезмерного гидрирования образующихся иминов [49,54]. В работе демонстрируется, что эффекты электронного взаимодействия металла с подложкой (ЭВМП) между наночастицами Pt и носителями могут регулировать активность иминов, или вторичных аминов для каскадного превращения нитроаренов и альдегидов. Электронная плотность наночастиц Pt может варьироваться с помощью трех типов функциональных носителей, а именно двухслойного гидроксида CoFe (CoFe-LDH), диоксида кремния (SiO_2) и сажи (C). На основе экспериментального и кинетического анализа, благодаря ЭВМП, наночастицы Pt на CoFe-LDH с увеличенной электронной плотностью отлично подходят для активации водорода, и участвуют в слабых взаимодействиях с имином, что выгодно для высокоселективного синтеза иминов. И наоборот,

наночастицы Pt на C с низкой электронной плотностью проявляют сильную адсорбцию иминов, что приводит к образованию вторичных аминов [53]. Адсорбция реагентов и продуктов реакции на поверхности катализаторов PtCo/CoVO позволила высокоэффективно и селективно получать имины за счет каскадного восстановительного иминирования нитроаренов альдегидами. Дополнительные расчеты DFT и экспериментальные исследования убедительно свидетельствуют о том, что составы и физико-химические свойства поверхности катализаторов играют важную роль в контроле процессов межфазной молекулярной адсорбции. Ослабление адсорбции иминов, конкурентная адсорбция нитроаренов с альдегидами на обогащенном гидроксидом CoVO_x, а также кинетически преимущественное восстановление нитроаренов подавляют гидрированию альдегидов и гидрирование иминов проходит более эффективно, что приводит к значительному повышению селективности по отношению к имиnam.

Ещё в работе [52] был исследован биметаллический катализатор, который использовался в двойной каталитической реакционной системе, где гидрирование ароматических нитросоединений с последующим соединением с ароматическими альдегидами было реализовано для селективного синтеза иминов или вторичных аминов путем подбора условий реакции в одном реакторе. Для каталитической реакции с участием водорода был выбран никелевый (Ni) катализатор из-за низкой стоимости, легкодоступности и достаточно высокой активности Ni. Несмотря на то, что активность металлического кобальта не так заметна, как у никеля, это обычно проявляет превосходную селективность в каталитической системе. В исследовании продемонстрировано, что биметаллический Ni/Co, нанесенный на оксид металла, проявляет каталитические свойства, зависящие от состава Ni/Co, в реакции гидрирования-конденсации в двойной реакционной системе. Катализатор NiCo₅ обычно содержал 2,5 мас.% НЧ металлов (Ni+Co) с молярным соотношением 5 (Co/Ni) на основе измерения масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP).

В реакционной системе со смесью нитробензола, бензальдегида и водорода, кроме реакции гидрирования с участием имиnam, протекают и другие типы реакций,

такие как гидрирование бензальдегида, гидрирование нитробензола и гидрирование имида с образованием вторичного амина. Все эти реакционные системы оказались реакциями первого порядка, протекающими при 70°C и 90°C, как показано зависимостью конверсии между логарифмом Напьера и времени реакции. Наклон кривой – константа скорости реакции k (ч^{-1}). На основании этого были рассчитаны k_1 (0,011 ч^{-1}), E_a (93,1 кДж/моль) и k_2 при 70°C (0,167 ч^{-1}), E_a (52,3 кДж/моль). Легко понять, что гидрирование нитробензола происходит с большей вероятностью, чем гидрирование бензальдегида. Нитробензол сначала восстанавливался, а затем осуществлялось взаимодействие $\text{C}=\text{N}$ с восстановленным бензальдегидом, что сказывается на времени в потоке и приводит к высоким значениям скорости k_3 , k и температуры T . Энергия активации была дополнительно рассчитана на основе уравнения Аррениуса. Реакция гидрирования и сочетания $\text{C}=\text{N}$ показали наименьшее значение E_a (19,8 кДж/моль) среди рассматриваемых видов реакций, хотя биметаллический катализатор NiCo_5 обладал хорошей активностью при превращении нитробензола и бензальдегида в имины. Биметаллический катализатор NiCo_5 одnoreакторного гидрирования ароматических нитро- и альдегидных соединений, обеспечивающий селективный синтез иминов или вторичных аминов продемонстрировал хорошие свойства. Тесты на стабильность дали хороший результат, что позволяет масштабировать процесс. Более того, мягкие условия двойной реакции также могут быть применены к различным замещенным ароматическим нитро- и альдегидным соединениям и демонстрируют хороший выход соответствующих иминов, что делает процесс чрезвычайно экономичным и практичным.

1.4 ВОССТАНОВЛЕНИЕ ИМИНОВ

Комплексы щелочноземельных металлов с анионом AlH_4^- были получены метатезисом солей между NaAlH_4 и AlCl_3 в ТГФ и могут быть выделены как

$\text{Mg}(\text{AlH}_4)_2 \cdot (\text{THF})_4$, $\text{Ca}(\text{AlH}_4)_2 \cdot (\text{THF})_4$ и $\text{Sr}(\text{AlH}_4)_2 \cdot (\text{ТГФ})_5$ [55]. Кристаллическая структура аланатного комплекса Mg показывает связь AlH_4^- с одним мостиковым гидридом, $\text{H}_3\text{Al}(\mu\text{-H})\text{Me}$, в то время как аланаты Ca и Sr демонстрируют комбинацию $\text{H}_3\text{Al}(\mu\text{-H})\text{Me}$ и мостиковое соединение $\text{H}_2\text{Al}(\mu\text{-H})_2\text{Al}$. Гетеролитические β -дикетиминные комплексы были получены реакцией соответствующих комплексов гидрида Al с AlH_3 . Кристаллические структуры показывают мостики $\text{H}_2\text{Al}(\mu\text{-H})_2\text{Al}$ [54]. Комплекс Ca разлагается при комнатной температуре за счет восстановления аниона β -дикетимината. По сравнению с LiAlH_4 , аланаты Al являются очень эффективными катализаторами гидрирования иминов, явно расширяя область применения субстратов. Наибольшая активность обнаружена у гетеробиметаллических аланатов Ca и Sr [55].

Восстановление иминов до вторичных аминов представлено в работе [56] в мягких условиях реакции с использованием восстанавливающего комплекса на основе железа $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li-DTBV}$. Наиболее заметной особенностью этой системы является высокая диастереоселективность, достигаемая при восстановлении циклических кетонов, она больше, чем у солей $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Кроме того, простота в сочетании с коммерческой доступностью и низкой токсичностью соли железа (намного ниже, чем у ранее изученных аналогичных солей никеля или меди) делает эту новую систему очень привлекательной альтернативой другим восстановителям.

Гидрирование асимметричных иминов [57], с использованием иридиевых катализаторов, широко применяется как в лабораторной практике, так и в промышленном получении ценных химических агентов. При этом основным направлением дальнейшего развития этого направления является уменьшение содержания активного металла, а также замена на более дешевые аналоги, такими как железо, никель, медь. Несимметричный железосодержащий катализатор содержащий $(S,S)\text{-PPh}_2\text{CHPhCHPhNHCH}_2\text{CH}_2\text{P}i\text{Pr}_2$ лиганд показал высокую активность в гидрировании иминов различного строения.

Одним из возможных методов восстановления иминов для получения аминов является каталитическое гидрирование с переносом водорода от химических

доноров [58]. Разработан метод гидрирования Pd/Zn системой асимметричным переносом водорода для трифторметилированных иминов с их превращением в хиральные α -трифторметилированные амины с использованием метанола в качестве источника водорода. Реакция показала отличный выход продуктов (до 99%) с высокой энантиоселективностью. Этот метод был использован для синтеза дейтерированных хиральных α -трифторметилированных аминов. При использовании CD_3OD в качестве источника тяжелого водорода наблюдалось включение дейтерия до 98% без уменьшения скорости реакции.

В работе [59] представлено исследование восстановления N-бензилиденанилина в присутствии титана с использованием реактива Гриньяра, фенилсилана и цинка. При восстановлении N-бензилиденанилина с использованием $\text{Ti}(\text{OiPr})_4/\text{EtMgBr}$ и $\text{Ti}(\text{OiPr})_4/\text{TiCl}_4/\text{Zn}$ в присутствии тяжелой воды было подтверждено наличие промежуточных соединений, ведущих к образованию восстановленного имиона по традиционному пути. Восстановление иминов цинком до соответствующего амина возможно только при использовании хлороформа или дихлорметана в качестве растворителя. В случае восстановления фенилсиланом наблюдается прямой перенос водорода на имин с образованием амина, что было подтверждено использованием дейтерированного фенилсилана. Таким образом, был подтвержден прямой перенос водорода в присутствии титановых промоторов.

В работе [59] приведен синтез и характеристика соединений Ru(II) общей формулы $\text{cis-C1-cis-P cis-N-RuCl}_2(\text{PN})_2$ (где PN представляет собой гетеробидентатный хелатный лиганд) и их применение в качестве катализаторов в гидрировании иминов посредством реакции переноса водорода с использованием пропанол-2 в качестве источника водорода. Дифракционный анализ монокристаллов всех синтезированных комплексов рутения показывает неправильную октаэдрическую координацию вокруг металла. Все синтезированные комплексы Ru(II) показали высокую конверсию для N-бензилиденанилина. Было обнаружено, что электронные, структурные и стерические свойства лигандов оказывают существенное влияние на каталитические характеристики.

Каталитическая активность бидентатной системы $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ была исследована в работе [61] при гидрировании иминов в соответствующий амин. Полученные *in situ* трехкомпонентные бидентатные соли количественно катализируют трансферное гидрирование иминов в мягких условиях реакции. Результаты показывают, что бидентатные бензимидазолиевые соли более активны в восстановлении иминов.

Хемоселективное восстановление иминов гидридом хлорида цирконоцена приведено в работе [62]. Реакция хорошо протекает с ароматическими и енолизуемыми алифатическими альдимидами. Возможно наличие N-защитных групп и различных функциональных групп в структуре имиона. Соответствующие амины были получены с высокими выходами (до 65 %). Гидрид хлорида цирконоцена (реактив Шварца) может восстанавливать ароматические и алифатические альдимины за время не более 20 минут.

Каталитическая активность ряда карбониллов металлов $[\text{M}(\text{CO})_6]$ и соответствующих NHC-замещенных $[\text{M}(\text{CO})_5(\text{NHC})]$, (M=Cr, Mo, W) комплексов в восстановлении N-бензилиденанилина и ацетофенона с использованием силилгидридов и изопропанола/КОН в качестве восстановителей исследована в работе [63]. Было изучено использование различных добавок и ультрафиолетового облучения для ускорения восстановления иминов с использованием силилгидридов в качестве восстановителей. Из сравнения реакционной способности $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$, $[\text{Mo}(\text{CO})_5(\text{NHC})]$ и $[\text{Mo}(\text{CO})_4(\text{бис-NHC})]$ был сделан вывод, что электронная плотность на металлическом центре играет важную роль.

Гидрирование иминов с получением аминов с использованием комплекса $(\text{NHC})\text{Fe}(\text{CO})_4$ в мягких условиях представлено в работе [64]. Простой способ восстановления иминов в мягких условиях позволил продемонстрировать возможность получения дорогостоящих коммерческих аминов и биологически важных N-алкилированных сахаров.

1.5 РЕАГЕНТНАЯ ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ С ПОЛУЧЕНИЕМ АМИНОВ

Реагентное восстановительное аминирование альдегидов может осуществляться в соответствии со схемой на рисунке 3, с использованием цианоборгидрида натрия в качестве источника водорода [64].

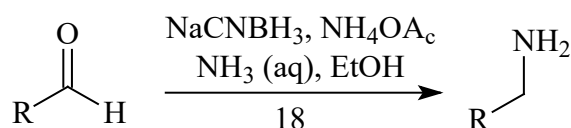


Рисунок 3 - Восстановительное аминирование альдегидов

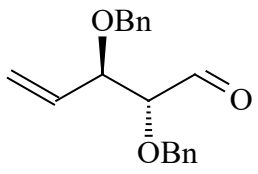
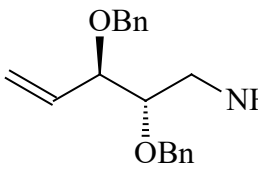
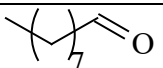
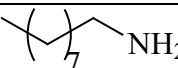
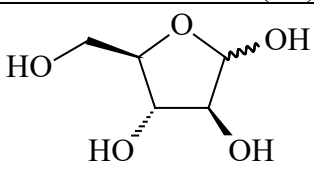
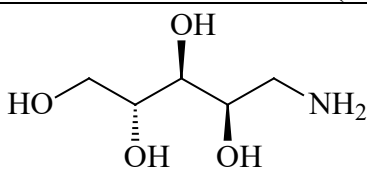
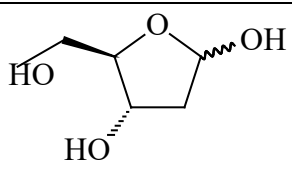
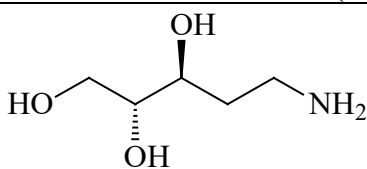
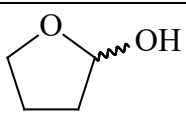
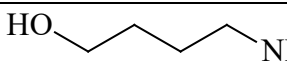
Проведение реагентного восстановительного аминирования различных альдегидов приведено в таблице 2. Соединение 24 с защищенными химическими группами подвергали восстановительному аминированию с получением продукта 19 в эквимольном отношении, при этом полученная селективность составила 98% [64]. При этом в случае отсутствия химической защиты гидроксильных групп, селективность по целевому компоненту будет значительно ниже. Также восстановительное аминирование нонаналь (таблица 2, запись 25), в котором отсутствуют активные группы, кроме альдегидной протекало с высокой селективностью до 98% из первичного амина 26 при соотношении субстратов 20 к 1. Необходимо отметить, что при уменьшении соотношения субстратов до 1 к 1 возможно значительное уменьшение выхода целевых продуктов [65].

Также был исследован фуранозный ряд полуацеталей 27, 29 и 31 (таблица 2). Восстановительное аминирование D-ксилозы (27) и 2-дезоксид-рибозы (29) дало соответствующие первичные амины 28 и 30 с выходом до 85%. Также было исследовано восстановительное аминирование фуранозида 31 при соотношении реагентов 11:1, при этом выход целевого продукта значительно уменьшился до 60%. Гидроксибутиламин 32 и его димер были единственными наблюдаемыми

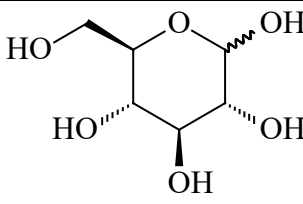
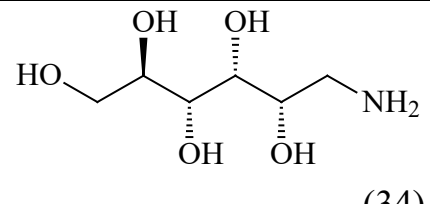
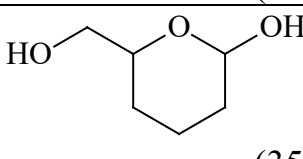
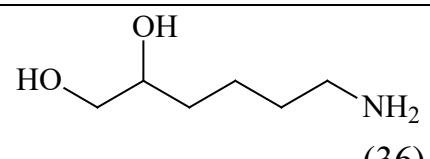
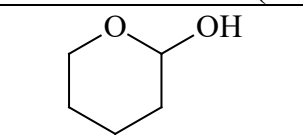
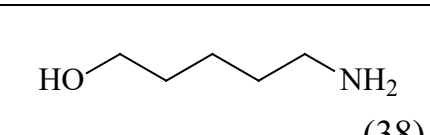
продуктами, что позволяет предположить, что снижение выхода для этой реакции было связано с образованием неаминных побочных продуктов.

При исследовании процесса восстановительной конденсации D-глюкозы (33) была достигнута селективность 87%, при соотношении субстратов 20 к 1. При восстановительной конденсации гидроксиметилпиранозы 35 был получен соответствующий амин 36 с выходом 65% при соотношении реагентов 8:1. Таким образом, можно отметить, что наличие дополнительных активных гидроксильных групп существенно снижает выход целевых продуктов реакции. Отсутствие гидроксиметильной группы для гидроксипиранозы привело к существенному увеличению выхода целевого продукта до 87%, что показывает необходимость защиты гидроксильных групп при проведении реагентного восстановительного аминирования альдегидов [65; 66].

Таблица 2. Реагентное восстановительное аминирование альдегидов различного строения

Субстрат	Основной продукт	Соотношение	Выход, %
 <p>(24)</p>	 <p>(19)</p>	1:1	97%
 <p>(25)</p>	 <p>(26)</p>	>20:1	98%
 <p>(27)</p>	 <p>(28)</p>	>20:1	85%
 <p>(29)</p>	 <p>(30)</p>	>20:1	86%
 <p>(31)</p>	 <p>(32)</p>	11:1	60%

Продолжение таблицы 2

Субстрат	Основной продукт	Соотношение	Выход, %
 (33)	 (34)	>20:1	87%
 (35)	 (36)	8:1	65%
 (37)	 (38)	7:1	81%

1.6 КАТАЛИТИЧЕСКАЯ ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ АЛЬДЕГИДОВ С ПОЛУЧЕНИЕМ АМИНОВ

В работе [65] представлены результаты исследования восстановительного аминирования глюкозы с использованием диметиламина. Реакция проводилась в следующих условиях: температура 383 - 398 К, общее давление от 6–7.5 МПа, соотношение катализатора к глюкозе 9-31 г(кат)/моль, общее отношение диметиламина к глюкозе 12-24 моль/моль и общее отношение водорода к глюкозе 5–10 моль/моль. В качестве основных продуктов реакции были зарегистрированы диметиламиноэтанол и тетраметилэтилендиамин при этом максимальная селективность по вышеуказанным продуктам составила 15% и 60% соответственно. Ретроальдольное расщепление после аминирования протекает при более низких температурах, о чем свидетельствует низкое значение энергии активации в 60 кДж/моль, (140 кДж/моль без аминирования). Более высокое отношение катализатора к глюкозе приводит к большему количеству параллельных побочных продуктов, таких как N,N-диметилглюкамин и 4-диметиламино-1,2,3-

бутантриол. Была использована кинетическая модель с использованием известных гомогенных объемно-фазовых и гетерогенно-катализируемых реакций, обладающая статистической и физико-химической значимостью, удовлетворительно описывающей результаты экспериментов. Рассматриваемая цепочка реакций включает гомогенные процессы, а также гетерогеннокатализируемые кинетические стадии. Это позволяет описать образование N,N-диметилглюкамина и 4-диметиламино-1,2,3-бутантриола в качестве целевых продуктов (рисунок 4), а также N,N-диметилглюкамина и продуктов распада в качестве побочных продуктов. Созданная модель способна точно воспроизводить выход основных продуктов в экспериментально исследованном диапазоне рабочих условий.

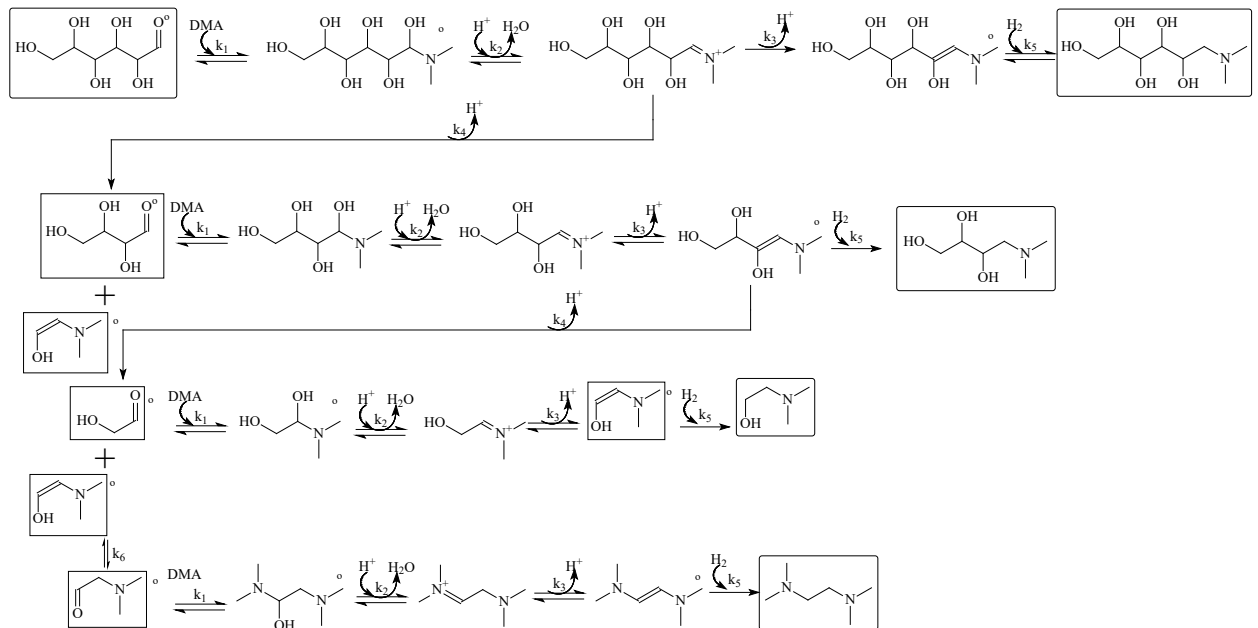


Рисунок 4 - Схема реакции, участвующая в восстановительном аминоллизе глюкозы диметиламином. Молекулы, выделенные сплошными линиями, похожи на молекулу исходного материала и претерпевают ту же последовательность реакций. Молекулы, выделенные прямоугольниками с чёткими краями, всегда одни и те же, но могут быть образованы разными способами. Молекулы, отмеченные знаком, подвержены деградации

Восстановительное аминирование D-глюкозы было изучено в работе [67] с точки зрения исследования и разработки процесса синтеза N-алкилглюкаминов, которые в последнее время используются в качестве разделяющего агента для рацемических модификаций продуктов, содержащих карбоновые кислоты. В качестве аминирующего агента использовались различные амины, такие как метиламин, этиламин и бутиламин, а в качестве катализатора использовался никель Ренея. При температуре 85°C и давлении водорода 95 атм достигнута селективность 97% при степени конверсии глюкозы 92%. Однако, использование воды в качестве растворителя, вызывает существенные сомнения в достижимости полученных результатов, в связи с гидролизом оснований Шиффа водой [68].

Сообщалось об использовании как гомогенных, так и гетерогенных катализаторов (обычно наночастицы металлов на нерастворимом носителе) для жидкофазного восстановительного аминирования левулинов до 5 МПа с использованием алкильных и арилпервичных аминов и различных источников водорода. В промышленности явно предпочитают гетерогенные катализаторы из-за более легкого разделения катализатора и продукта, повторного использования катализатора, интеграции в существующее реакторное оборудование и сокращения отходов [69,70]. Обычные условия реакции для гетерогенно-катализируемого синтеза 5 МПа: 90–150°C, давление водорода 0,3–8,6 МПа, почти стехиометрическое молярное соотношение амин/левулинат. Условия и характеристики для наиболее значимых гетерогенных катализаторов, описанных в литературе, приведены в таблице 3, где производительность катализаторов указана в ммоль(в-ва)г кат.⁻¹ ч⁻¹. Механизм восстановительного аминирования в гетерогенной фазе был объяснен Кормой, Иборрой и сотрудниками с использованием катализатора с наночастицами Pt (0,2% масс.), нанесенного на TiO₂, субстрата из этиллевулината и среде без использования растворителя (таблица 3) [71]. Процесс включает в себя трехэтапную последовательность реакций. Первая стадия представляет собой катализируемое кислотой аминирование γ -карбонила левулината первичным амином с получением соответствующего основания Шиффа, за которым следует катализируемое металлом гидрирование иминной группы до вторичного амина.

Третий этап представляет собой катализируемое кислотой образование внутримолекулярной амидной связи с удалением воды в случае левулиновой кислоты или спирта в случае сложных эфиров левулиновой кислоты с получением желаемых продуктов. На основе пошагового исследования реакции было продемонстрировано, что определяющей скоростью стадией является образование имина, тогда как внутримолекулярная циклизация происходит настолько быстро, что промежуточный аминокэфир не обнаруживается. Несмотря на то, что образование основания Шиффа не требует присутствия кислот, было показано, что добавление кислотного катализатора увеличивает скорость образования имина, что предполагает ключевую роль бифункциональных катализаторов в прямом превращении левулинов. Действительно, использование бифункционального гетерогенного катализатора [72,73], т. е. «комбинации четко определенных нанесенных кислотных и металлических центров, действующих в одинаковых условиях» [74,75], и особенно металлических катализаторов на твердых кислотах, позволяют осуществить процесс без необходимости добавления растворимых кислотных сокатализаторов или использования механических смесей нерастворимых кислот и металлов на носителе [76,77]. В рассматриваемом случае была выдвинута гипотеза о том, что центры протонной кислоты образуются на поверхности Pt@TiO₂ за счет диссоциации водорода на Pt и распространения, как и для других частиц, нанесенных на металл, которые вносят вклад в кислотность катализатора [78,79].

Положительное воздействие кислоты в увеличении скорости стадии аминирования было подтверждено дальнейшими исследованиями с использованием бифункциональных катализаторов, содержащих металлические центры на материалах, содержащих кислотные центры Бренстеда или Льюиса. В частности, наночастицы Ir на сульфированном диоксиде кремния [80] и катализатор Pd@ZrO₂ (таблица 3) [81] показали высокую активность. Следует отметить, что предложенный механизм реакции аналогичен общепринятому в отсутствие аминов на бифункциональных гетерогенных катализаторах [82,83].

Также был предложен альтернативный путь восстановительного аминирования левулиновой кислоты с использованием бензиламина на катализаторе Ni на углеродных нанотрубках (таблица 3) [84]. В этом случае первой стадией является образование не имина, а амида с последующей внутримолекулярной циклизацией, дегидратацией и гидрированием до пирролидона. Таким образом, можно предположить преимущественное протекание этого механизма для гетерогенных бифункциональных катализаторов. Однако, следует учитывать, что сравнение различных твердокислотных катализаторов имеет смысл только в том случае, если проводятся эксперименты, в которых все остальные параметры идентичны (например, морфология), чего обычно трудно достичь [85]. По этой причине в отсутствии систематических исследований вклад кислотного катализатора не был полностью выяснен по сравнению с бифункциональными гетерогенными катализаторами.

Общими недостатками использования гетерогенных катализаторов для восстановительного аминирования левулиноватов являются необходимость высоких температур реакции и давлений водорода, использование органических растворителей, длительное время реакции, стабильность катализатора и, в некоторых случаях, образование побочных продуктов. Скрининг каталитически активных металлов показал, что молибден обладает наибольшей активностью [86]. На основании высокой Льюисовской кислотности оксидов молибдена [87] это связано с активацией γ -карбонила левулината за счет кислотно-основного взаимодействия с кислотными центрами катализатора. Тем не менее, не сообщалось о связи между измеримыми кислотными свойствами и каталитической активностью. Чен и др. описали рутениевый катализатор [88], нанесенный на полимерные углеродные нанотрубки, функционализированные порфирином (Ru-PP@CNT), что приводит к умеренному выходу целевого продукта, в достаточно жестких условиях (30 атм H_2 , 120°C, ТГФ) [88].

Интенсификация процесса восстановительного аминирования может быть обеспечена проведением каталитической стадии в непрерывном режиме [89]. По сравнению с обычными установками периодического действия, системы с

непрерывным потоком предлагают значительные преимущества с точки зрения повышения безопасности и объемной производительности реактора, лучшей теплопередачи, упрощения последующей обработки, меньших объемов задержки газа, более легкого масштабирования и улучшенного управления процессом [90]. Ингибирование активного центра также может быть уменьшено благодаря постоянному обновлению поверхности катализатора [91]. Перевод упомянутого выше катализатора Pt@TiO₂ [90] с периодического режима на поточный привел к увеличению производительности до 1,4 ммоль/(г*ч) [92]. Катализатор показал замечательную стабильность в течение 10 часов непрерывной работы. Система на основе нанесенных на углерод наночастиц FeNi [93] показала селективность до 99% при конверсии 91% в довольно жестких условиях (150°C, 85 бар H₂) и с использованием избытка реагентов [94], однако это позволило обеспечить каталитическую высокую селективность в течение 52 часов.

Таблица 3 - Восстановительная конденсация левулилатов с использованием гетерогенных каталитических систем

Кат.	Ист. Н	Суб	Отн	Ус т.	t, °C	pH	Рас т.	Вых. %	W _{обр} ммоль /(г*ч)	Ссы лка
Pt@Ti O ₂	H ₂	ЭЛ	1:0,1	Ем	120	10	–	26- 98	0.9-10	[92]
Pt@Ti O ₂	H ₂	ЭЛ	1:0,1	Пр	150	5	–	77	1.4	[92]
Ir@SiO ₂ -SO ₃ H	H ₂	ЛК	1:0,2	Ем	100	34	Ас ОEt	63	3.9	[95]
Pd@Zr O ₂	H ₂	ЛК	1:0,1	Ем	90	5	–	80- 94	9-16	[96]
Ni@C NT	H ₂	ЛК	1:0,1	Ем	130	30	ГВ Л	99	55	[84]
Pt- MoO _x @TiO ₂	H ₂	ЛК	1:0,1	Ем	100	3	–	77- 96	9-13	[86]
	H ₂	ЛК	1:11	Ем	110	7	–	72- 92	0.8- 1.0	[97]

Продолжение таблицы 3

Ru-PP@CNT	H ₂	ЭЛ	1:1,2	Ем	120	30	ТГ Ф	32-99	0.3-0.8	[87]
FeNi@C	H ₂	ЛК	2:0,1	Пр	150	85	2-МТ ГФ	90	0.7	[93]
Au@ZrO ₂	Муравьиная кислота	ЛК	1:0,1	Ем	130	–	H ₂ О	85-97	3.7-8.2	[98]
Ni-Raney	Муравьиная кислота	ЛК	1:0,1	Ем	180	–	H ₂ О	90-95	7.5-16	[99]

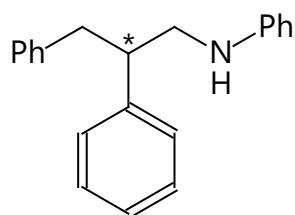
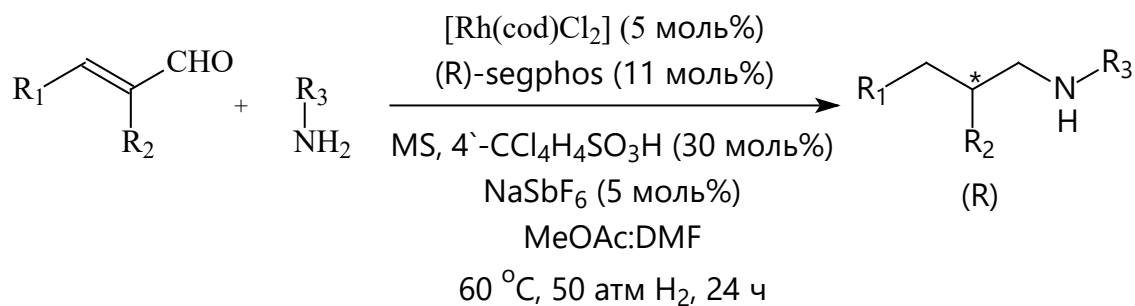
Применение гомогенных катализаторов для восстановительного аминирования является менее распространенным (таблица 4) [100]. Как правило, гомогенные системы демонстрируют более высокую активность [101] по сравнению с гетерогенными. Хотя и со значительными трудностями, связанными с разделением и повторным использованием катализатора, использованием в непрерывном потоке, необходимостью использования сложных лигандов и требующих последующей обработкой [102]. Были получены высокие выходы продуктов [100] аминирования с использованием либо ароматических, либо алифатических аминов, соответственно, и цвиттер-ионного комплекса иридия, содержащего 2,2'-дипиридиламиновый и пентаметилциклопентадиенильный лиганды, в относительно жёстких условиях без растворителя (таблица 4). Так же смесь HCOOH/HCOONa в воде использовалась в качестве источника водорода в сочетании с комплексом иридий-циклоароматический кетимин, где реакции происходили только при pH около 3,5 с использованием избытка амина [101]. Использовался Ru комплекс, генерируемый *in situ* при взаимодействии [Ru(пцимол)Cl₂]₂ с три-трет-бутилфосфинтетрафторборной кислотой (таблица 4) [100], или [Ru₃(CO)₁₂] с избытком реагентов (таблица 4) [103]. Также был использован фенилсилан PhSiH₃ (3:1) в качестве восстановителя вместе с катализаторами In(CH₃CO₂)₃ [104] или AlCl₃ [105]. Однако эти методы обладают значительными

недостатками с точки зрения использования органического растворителя, избытка силанового реагента и удаления образующихся силоксановых продуктов.

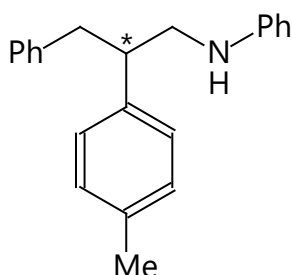
Таблица 4 - Восстановительная конденсация левулилатов с использованием гомогенных систем

Кат.	Ист. Н	Суб	Отн	t, °C	pH	Вых. %	W _{обр} ммоль/(г*ч)	Ссылка
Ir-комп	H ₂	ЛК	1:0,1	110	5	53-97	66-121	[100]
Ir-комп	МК	ЛК	1:2,7	80	-	73-96	78-940	[101]
Ru-комп	МК	ЛК	1:0,1	80-120	-	58-94	5-16	[102]
Ru ₃ (CO) ₁₂	МК	ЛК	2:0,1	120	-	11-97	5-40	[103]
In(OAc) ₃	PhSiH ₃	ЛК	1:0,1	120	-	42-98	2-98	[104]
AlCl ₃	PhSiH ₃	ЛК	1:0,1	30	-	44-96	0.4-1.6	[105]

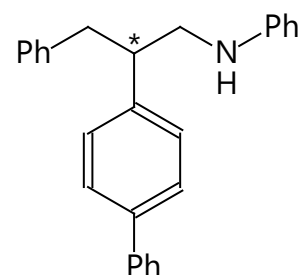
Чанг [106] и его коллеги в своей работе описали прямое восстановительное аминирование альдегидов с использованием родия с лигандами типа сигфос одностадийным способом [106]. Альдегиды хорошо реагировали и давали желаемый продукт с высоким выходом и энантиоселективностью. Более того, пара- или мета-замещенные субстраты, несущие электроноакцепторную или электронодонорную группу, давали желаемые продукты с выходом более чем 95% и энантиомерным избытком в 90% (рисунок 5) [106].



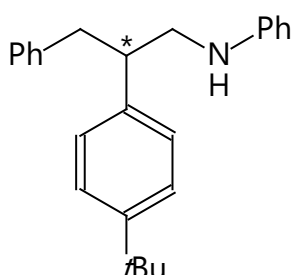
98%
98% ee



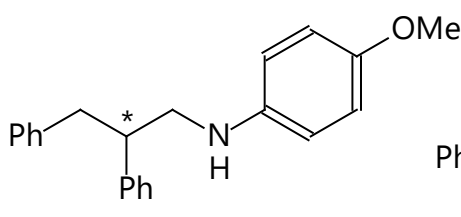
95%
99% ee



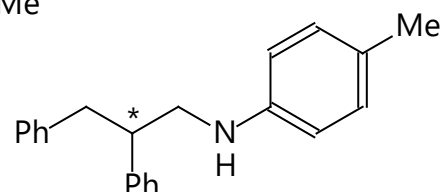
94%
97% ee



97%
97% ee



93%
98% ee



96%
97% ee

Рисунок 5 - Восстановительное аминирование с использованием родиевых катализаторов с лигандами типа сигфос

Фогт и его коллеги впервые продемонстрировали восстановительное аминирование в термоморфной многофазной системе [107]. Были оптимизированы условия реакции, используя 1-деканаль и диэтиламин в качестве модельного субстрата с 0,25 мол.% Rh(АсАс)(СОD) в качестве катализатора и PPh₃ в качестве лиганда при 30 атм водорода при 100°C в течение 90 часов.

В своей работе Кларк и соавторы сообщили о новом протоколе синтеза третичных аминов с помощью Rh-катализируемого восстановительного

аминирования 3-арилциклогексанонов с использованием три(2-фурил)фосфина в качестве лиганда [108]. Описанный метод включает в себя энантиоселективное и диастереоселективное восстановительное аминирование (рисунок 6) [108]. Диастереоселективное восстановительное аминирование происходит в присутствии 1,4 экв. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и дихлорэтане при 25°C .

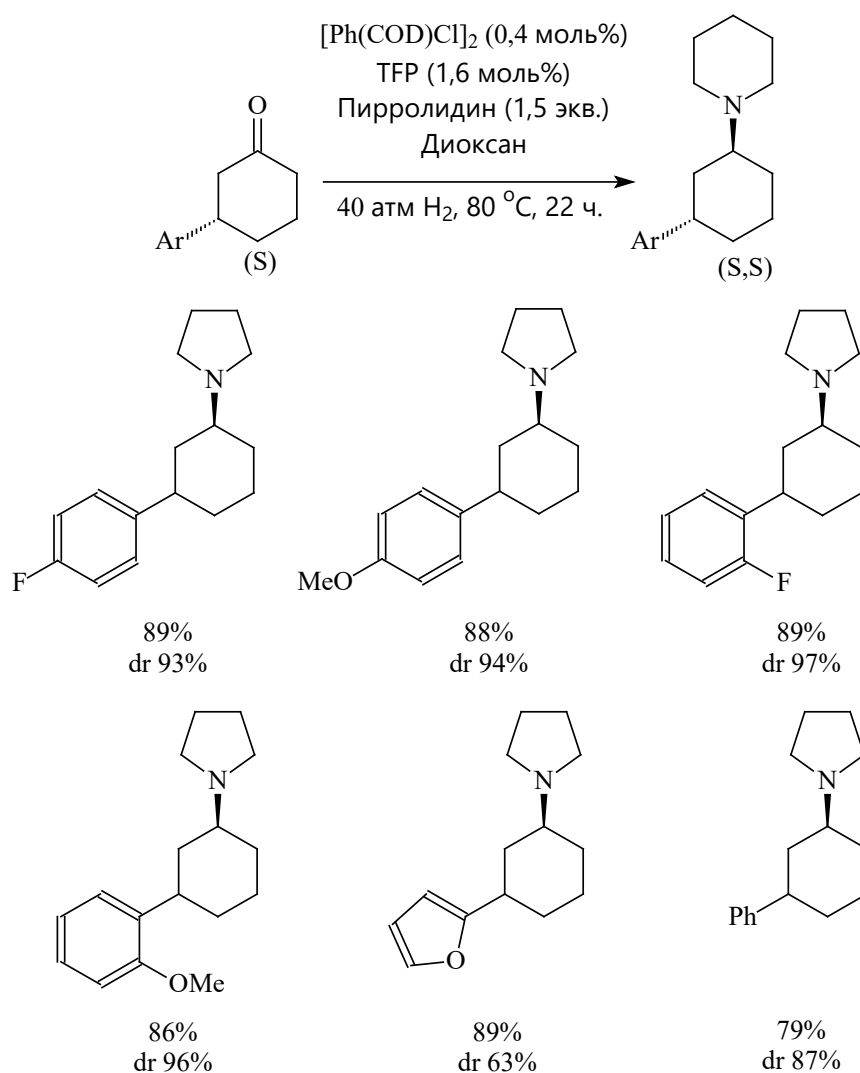


Рисунок 6 - Синтез третичных аминов посредством Rh-катализируемого восстановительного аминирования 3-арилциклогексанонов с (2-фурил)фосфиновым лигандом

Чусов и коллеги [109] разработали новый тип катализатора ($[(\text{C}_4\text{Et}_4)\text{Rh}(\text{п-ксилол})]\text{PF}_6$) и установили, что этот катализатор эффективен в селективном восстановительном аминировании в присутствии монооксида углерода в мягких

условиях. Стабильность катализатора приписывается высокой химической устойчивости циклобутadiенового лиганда. В то же время активность обусловлена лабильным лигандом п-ксилола, который можно легко заменить другими лигандами, такими как карбонил или амин. В этом методе приведен пример синтеза и получены различные функционализированные амины с выходом 70-90% (рисунок 7) [109].

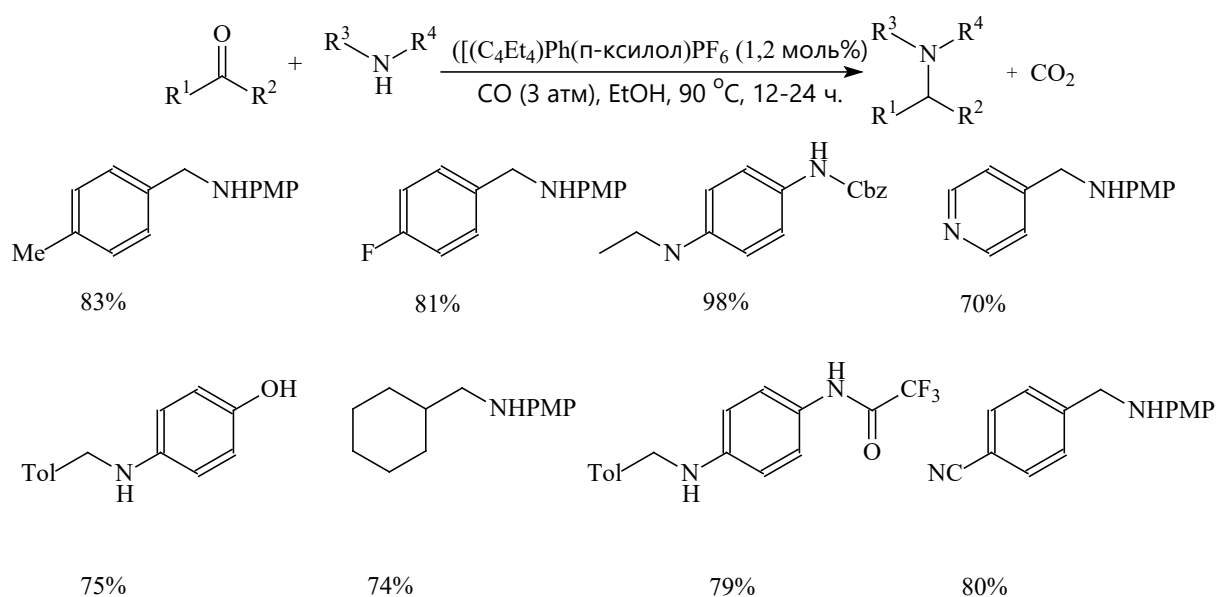


Рисунок 7 - Синтез различных функционализированных аминов посредством селективного восстановительного аминирования, катализируемого $[(C_4Et_4)Rh(p\text{-ксилол})]PF_6$

Также показан метод восстановительного аминирования, катализируемый комплексом родия $[(\text{циклооктадиен})Rh(C_{10}H_4Me_2(OMe)_4)]$ (рисунок 8) [110]. Оптимизированные условия включают использование 0,5-1 мол. % катализатора, 30 атм CO в качестве восстановителя при $40^\circ C$ в течение 21 часа. Различные карбонильные субстраты с амином давали продукты сочетания с выходом 60–95%, при этом пирролидин подвергался восстановлению при $40^\circ C$ [110].

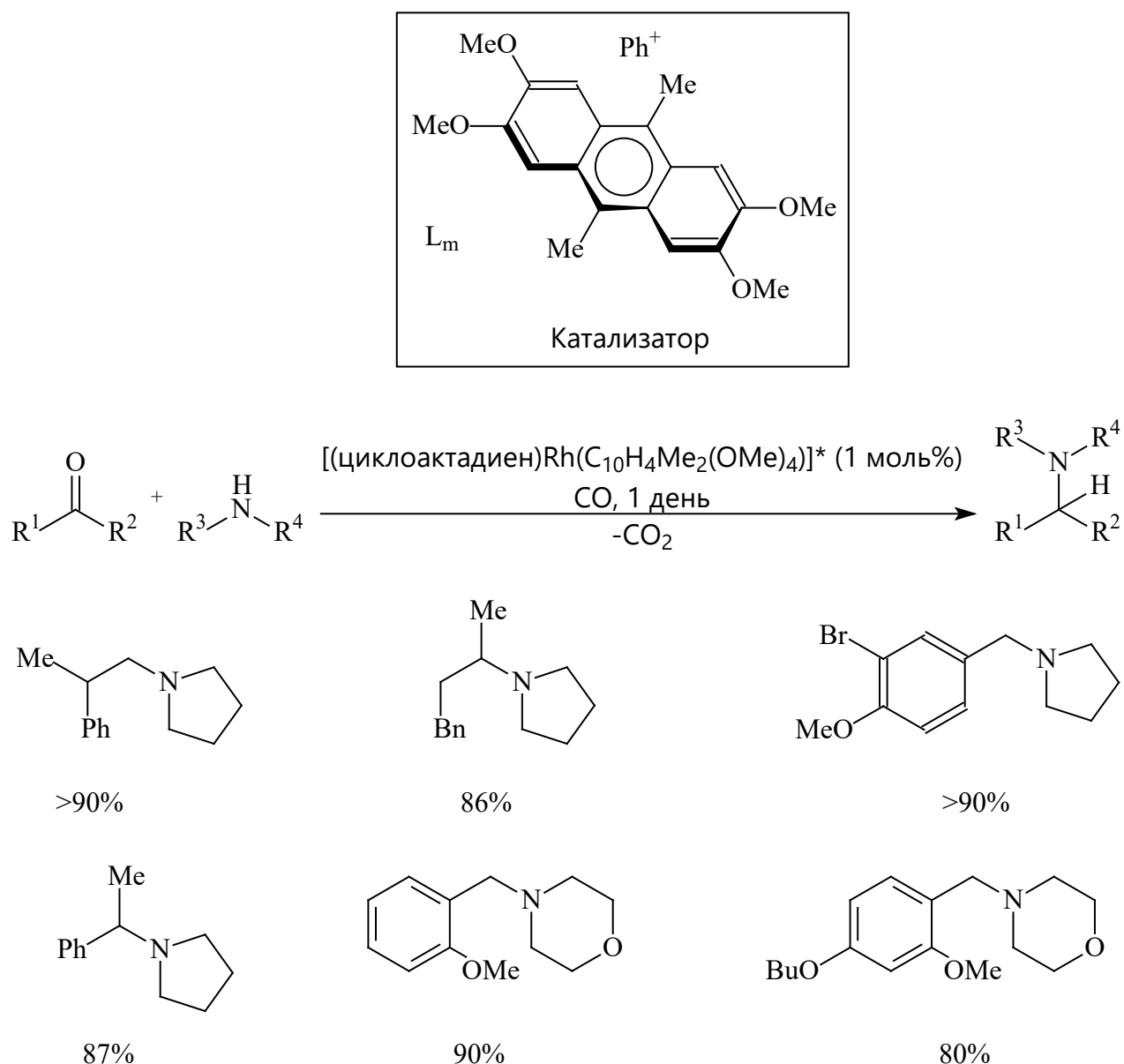


Рисунок 7 - Восстановительное аминирование карбонильных соединений, катализируемых комплексом [(циклооктадиен)Rh(C₁₄H₄Me₂(OMe)₄)]

Проблемы селективности при восстановительном аминировании обычно ограничиваются наличием восстанавливаемых/чувствительных к водороду функциональных групп в аминсодержащем реагенте (таблица 5). Так, при использовании нефункционализированных линейных алкиламинов (пропил, бутил, гексил, октил) обычно наблюдается высокая селективность к продуктам реакции (86–100%) [81,88,111,112]. Разветвленные [114] и циклические (пентил, гексил, гептил, октил, додецил) [111–113] алкиламины обеспечивают селективность в пределах 77-82 % и 56–97 % соответственно.

Таблица 5 - Гетерогенные катализаторы восстановительного аминирования левулиновой кислоты бензиламином

Кат.	t, °C	p(H ₂), атм	Конв. %	Селек. %	Ссылка
Pt@TiO ₂	120	10	99	91	[111]
Ni@CNT	130	30	100	99	[114]
Pt-MoO _x @TiO ₂	100	3	100	94	[112]
Ru-PP@CNT	120	30	57	64	[113]

Наличие заместителей в ароматическом кольце обычно также хорошо сказывается на скорости реакции восстановительного аминирования [111,113], при этом побочные реакции гидродегалогенирования происходят лишь в ограниченной степени [114]. Имеющиеся данные по восстановительному аминированию с использованием 4-хлоранилина приведены в таблице 5, показывая, что требуемый галогенированный пирролидон может быть получен с селективностью до 94% при конверсии 96%.

В некоторых случаях наблюдалась высокая селективность, что связано со стерическими затруднениями заместителей в ароматическом кольце, например для 2-алкил по сравнению с 4-алкиланилином [111]. Поэтому ясно, что металл на носителе может играть решающую роль в определении общей селективности катализатора. На основании приводимых в литературе продуктов реакции можно утверждать, что, выбранный металл должен быть менее эффективным в гидрировании других функциональных групп. Предварительно это можно объяснить сродством к C=C связи (например, Ir), а не к связи >C=O (Pt, Ru) или -N=O (Pd, Rh) [114,115].

В некоторых случаях также подчеркивалась роль материала носителя в определении селективности катализатора по отношению к функциональным группам, например в реакции этиллевулината (ЭЛ) с 4-виниланилином на нанесенных платиновых катализаторах [111]. Использование наночастиц Pt в концентрации 0.2% (мас.) на ZrO₂, непрокаленном и прокаленном TiO₂ показало селективность 37%, 60% и 94 % по отношению к винилпирролидону (таблица 6). Этот результат был объяснен предпочтительной адсорбцией промежуточного

соединения иминовой группы по сравнению с винильной группой на поверхности прокаленного катализатора [111].

Таблица 6 - Гетерогенные катализаторы восстановительного аминирования левулиновой кислоты хлорбензиламином

№	Кат.	t, °C	p(H ₂)	Конв. %	Селек. %	Ссылка
1	Pt@TiO ₂	120	10	95	91	[111]
2	Pd@ZrO ₂	90	5	96	94	[96]
3	Pt-MoO _x @TiO ₂	100	3	100	84	[112]

1.7 КАТАЛИТИЧЕСКАЯ ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ СПИРТОВ С ПОЛУЧЕНИЕМ АМИНОВ

В связи с наличием в составе глюкозы активных гидроксильных групп необходимо рассмотреть возможность протекания побочных реакций по вышеуказанным группам, в связи с чем рассмотрен вопрос о восстановительной конденсации спиртов с получением аминов.

Еще в 1901 году Неф сообщил о первом сочетании аминов со спиртами, и алкилирование анилина было успешно проведено с использованием различных алкоксидов натрия (рисунок 9) [118]. После работы Нефа исследования аминирования спиртов были в основном сосредоточены на реакции аминов с алкоксидными соединениями и аминированием спиртов [119].

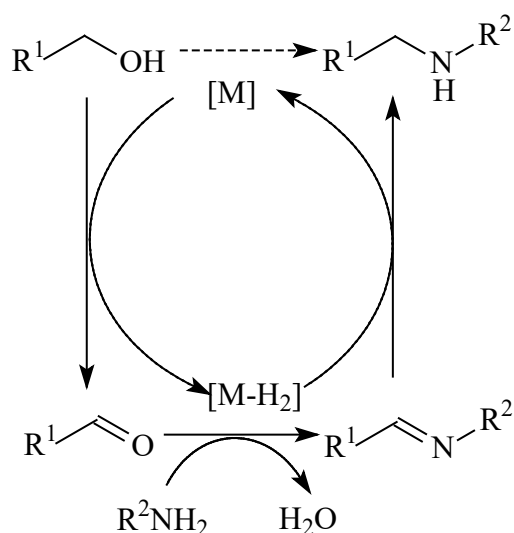


Рисунок 9 - Схема реакции восстановительного аминирования спиртов [118,119]

К сожалению, эти превращения обычно требуют жестких условий реакции, таких как высокие температуры ($>200\text{ }^\circ\text{C}$), высокое давление, длительное время реакции и добавление избытка основания [120]. В 1981 году Григг и Ватанабе последовательно сообщили о гомогенном аминировании спирта, катализируемом переходным металлом, и аминирование спиртов начало привлекать внимание всего мира [120,121]. С тех пор различные переходные металлы, такие как Ru, Ir, Rh, Pt, Pd, Au, Ag, Co, Mn, Ni, Cu и Fe, использовались в качестве гомогенных или гетерогенных катализаторов при аминировании спирта и давали хорошие результаты. Кроме того, в последние годы были получены углеродные материалы путём аминирования спиртов, катализируемые органическими молекулами, и их каталитические характеристики были сопоставимы с катализаторами на основе переходных металлов.

В дальнейшем использование катализатора $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ было распространено на ряд реакций аминирования спиртов, включая реакции N-метилирования алифатических аминов метанолом [122], N-алкилирования симметричных вторичных аминов длинноцепочечными спиртами [123] и N-диалкилирование анилина первичными спиртами [124], N-алкилирование аминов диолами [125] и т.д..

Катионный комплекс рутения $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{MeCN})]\text{BPh}_4$ в сочетании с основанием был использован для катализа N-метилирования анилина метанолом в условиях отсутствия растворителя [126] с достижением выхода 50-80%. В отличие от приведенных выше результатов, полусэндвич-комплекс рутения(II) $[\text{RuCl}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{PPh}_3)_2]$ [127] показал более высокую активность в отношении N-метилирования алифатических первичных и вторичных алкиламинов метанолом.

В работе [128] выявлено промотирующее действие аммиака для газофазного аминирования изопропанола. Ru обладает способностью диссоциировать аммиак на частицы NH_x ($x=1,2$), которые синергетически способствуют активации спирта на поверхности Ru, обеспечивая более эффективный путь расщепления одинарной связи O и H-связи [128].

Аминирование природных монотерпеновых спиртов [129] было изучено на катализаторе Au/ZrO₂ с упором на структурный эффект субстратов, выбранных на основе их фармацевтической значимости. Была обнаружена хорошая корреляция между структурой субстрата и реакционной способностью с использованием уравнения Гаммета. Предварительно предполагалось, что на скорость потребления спиртов влияет доступность $\text{Au}^{\delta+}$, необходимая для дегидрирования спирта. Пропанол-2, введенный в качестве донора водорода, повышал выход целевого амина.

Ru/HBEA(Si/Al=25) с 5 мас.% [130] Ru обеспечивал конверсию более 90 % и 90 % селективность в отношении 1-октиламина в реакции жидкофазного аминирования октанола-1 аммиаком при 180°C в реакторе периодического действия. Высокая селективность Ru/HBEA (Si/Al=25) может быть объяснена наличием кислотных центров Бренстеда/Льюиса средней силы вблизи наночастиц рутения. В этих условиях была достигнута стабильная селективность по октиламину 92 % при конверсии октанол-1 87% в течение 120 ч на водяном паре. Катализатор сохранял свою целостность во время реакции.

Каталитическое аминирование бензилового спирта бензиламином с использованием рутениево-цимолловых производных в качестве катализаторов

характеризуется высокой конверсией реагентов [131]. Обнаружено два продукта: $\text{PhCH=NCH}_2\text{Ph}$ и $\text{HN}(\text{CH}_2\text{Ph})_2$, причем $\text{PhCH=NCH}_2\text{Ph}$ является основным.

Металлы Ni и Co широко используются в каталитическом аминировании спиртов, и Ni более предпочтителен из-за его лучших каталитических характеристик [130]. Результаты DFT расчета показали, что энергетические барьеры для диссоциации связей O-H и C-H в молекуле этиленгликоля меньше на плоскости Co (0001), что объясняет более высокую конверсию этиленгликоля и выход первичного амина на металлическом Co-катализаторе. Диссоциация связи C-C в молекуле гликолевого альдегида (промежуточного продукта дегидрирования этиленгликоля) имеет значительно более низкий энергетический барьер на плоскости Ni (111), что согласуется с более низкой селективностью первичного амина на металлическом Ni-катализаторе [132].

Смешанные оксиды Zn-Al различной кислотной и основной природы были синтезированы при различных условиях pH (8,0–9,5) и применены для аминирования метанола [133], при этом достигнутая конверсия составила 98%. Конверсия MeOH увеличивалась по мере увеличения pH. Смешанный оксидный катализатор Zn-Al легко регенерировался путем простого прокаливания.

Аминирование циклогексанола [134] исследовали в паровой фазе на медных катализаторах, нанесенных на мезопористый SBA-15. Среди нескольких катализаторов, протестированных в процессе восстановительного аминирования, 5% Cu, нанесенный на SBA-15, продемонстрировал лучшую каталитическую эффективность, чем другие катализаторы, с 36% селективностью по отношению к циклогексиламину при 80% конверсии циклогексанола. Оптимальные условия реакции, использованные для достижения наилучших характеристик катализатора, были 250 °C, 0,1 МПа H_2/NH_3 , TOS-10h.

Серия катализаторов $\text{Cu}/\text{ZnO}/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ была приготовлена методом соосаждения и применена в производстве N,N,N',N'-тетраметил-1,6-гександиамина [135]. Частицы Cu рассматривались как активные центры, и введение ZnO могло эффективно улучшить дисперсию Cu для повышения каталитических характеристик, что можно было объяснить сильным

взаимодействием между Cu и ZnO. Каталитическая активность Cu/ZnO/ γ -Al₂O₃-20 была сравнима с активностью коммерческого образца. Экспериментальные результаты показали, что давление водорода мало влияло на каталитическую активность. Эксперименты по стабильности показали, что конверсия субстрата сохраняется на уровне около 95% с небольшим снижением селективности.

1.8 КАТАЛИТИЧЕСКАЯ ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ САХАРОВ

Восстановительное аминирование сахаров широко применяется при получении фармацевтических субстратов [136]. Так С-3-Аллил- α -D-рибофуранодиальдозу получали в пять стадий, начиная с D-глюкозы, методом восстановительного аминирования с бензиламином в присутствии NaBH₃CN в метаноле с последующей защитой амином [136]. Снятие защиты, образование шестичленного циклического иминиевого иона и восстановление происходило в одном реакторе с высоким выходом (81%) (рисунок 10).

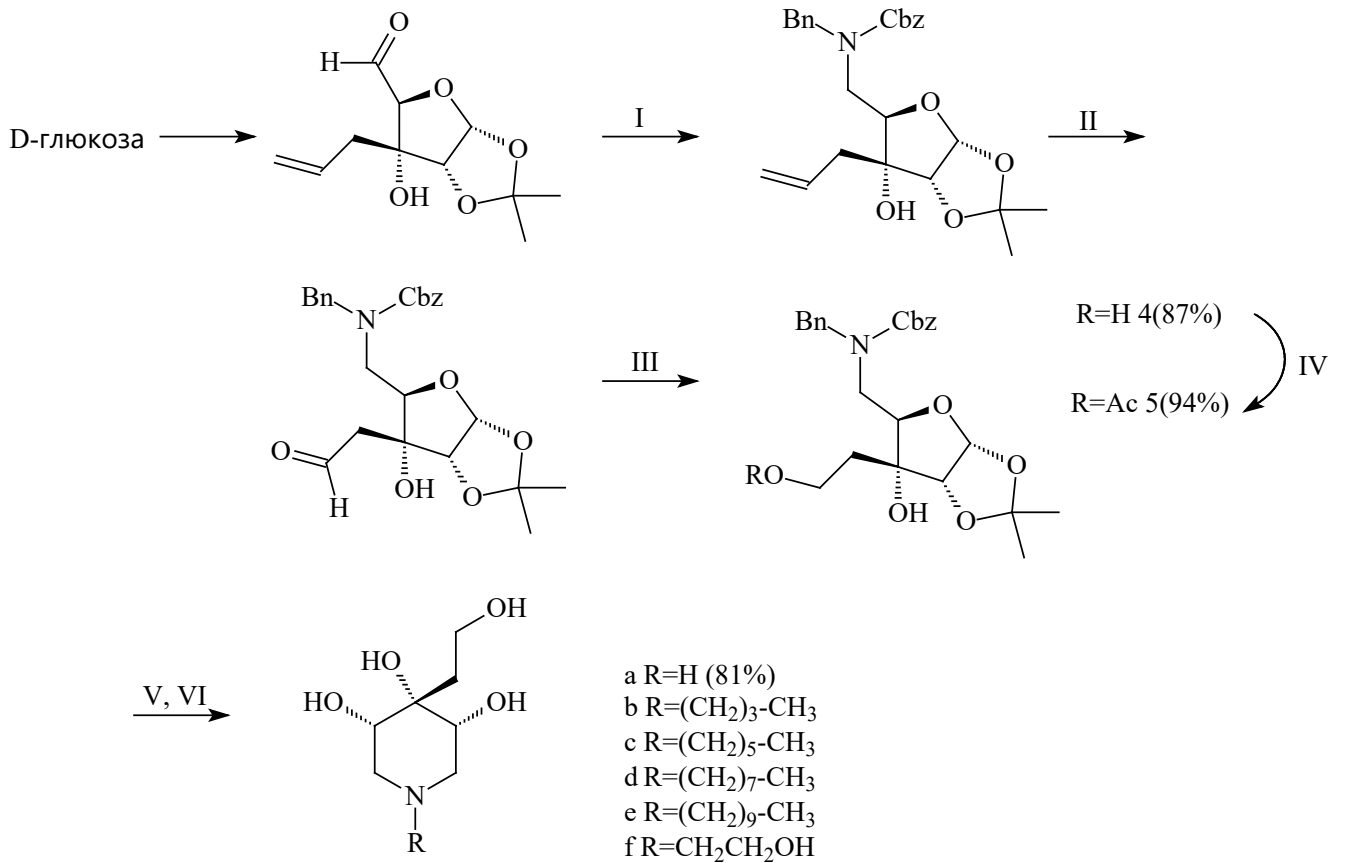


Рисунок 10 - Условия реакций получения С-3-аллил- α -D-рибофуранодиаальдозы I)
 (a) BnNH₂, NaBH₃CN, MeOH, -20°C до r.t., (b) CbzCl, NaHCO₃, MeOH:H₂O, r.t., II)
 (a) K₂OsO₄ 2H₂O, N-метилморфолин N-оксид, ацетон:H₂O, 0°C до r.t., (b) NaIO₄,
 ацетон:H₂O, 0°C до r.t., III) NaBH₄, THF:H₂O, 0°C до r.t., IV) Ac₂O, Py, 0°C до r.t.,
 V) (a) TFA:H₂O, 0°C до r.t., (b) H₂, Pd/C, 200 psi, r.t., vi) R-Br, K₂CO₃, DMF, 80°C

Реакция получения N-метил-D-глюкозамина протекает в две стадии [137]:
 получение основания Шиффа и его восстановление (рисунок 11).

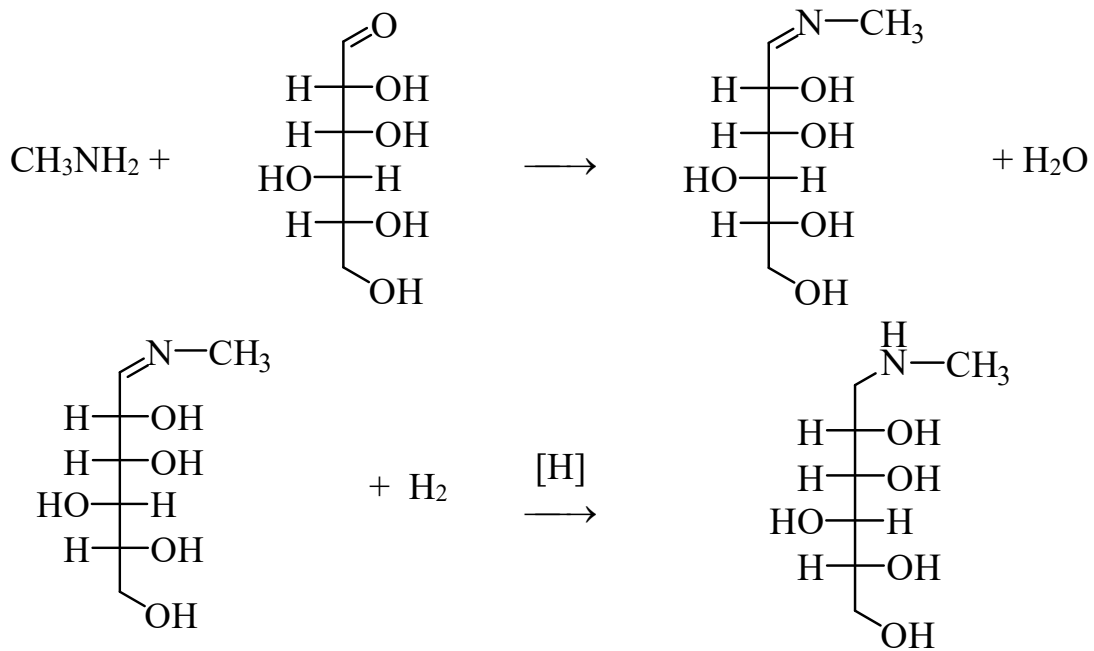


Рисунок 11 - Схема получения N-метил-D-глюкозамина

Синтез N-метил-D-глюкозамина осуществляют в различных растворителях [138]. Так процесс можно проводить с использованием избытка амина в качестве растворителя. Избыток амина также используется в последующей реакции с водородом. Типичными примерами растворителей являются метиламин, этил амин и гидроксиэтиламин, однако, метиламин является предпочтительным [139]. В реакции гидрирования можно использовать разнообразные катализаторы. Чаще всего используют такие катализаторы, как никель, платина, палладий, родий, рутений, железо, кобальт, вольфрам, различные сплавы и т.п. [140]. Комбинацию этих или других веществ используют для увеличения активности, селективности и стабильности. Выбор катализатора зависит от его стоимости и стоимости затрат на проведение процесса при использовании того или иного катализатора [141].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ЛИТЕРАТУРНОМУ ОБЗОРУ

На основании обзора литературных источников можно сделать следующие выводы:

1. Восстановительное аминирование альдегидов является сложным химическим процессом, состоящим из последовательного образования иминов с их последующим восстановлением до соответствующих аминов.
2. Получение N-метил-D-глюкозамина является одним из типичных примеров получения аминов восстановительным аминированием.
3. Получение N-метил-D-глюкозамина протекает в две стадии с образованием N-метил-D-глюкозимины, с последующим его восстановлением до N-метил-D-глюкозамина.
4. Первая стадия процесса осуществляется при взаимодействии глюкозы с метиламином, вторая стадия восстановления может осуществляться как реагентным восстановлением, так и восстановлением водородом с использованием различных катализаторов.
5. Физико-химические аспекты синтеза N-метил-D-глюкозамина в научной литературе отсутствуют, что делает актуальным их изучение с целью увеличения выхода целевого продукта.

2. МЕТОДЫ И МЕТОДИКИ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

2.1 МЕТОД ВАН-КРАВЛЕНА И ЧЕРМЕНА

Существует несколько эмпирических методов расчета $\Delta G^{\text{обр}}$ соединений с результатом различной степени точности. В рамках проведенного исследования был выбран метод, предложенный Ван-Кревеленом и Черменом (уравнение 29) [142]. Формула имеет вид

$$\Delta G_T^{\text{обр}} = A + BT \quad (29)$$

Величины A и B находят суммированием групповых составляющих, на которые разбивается данное соединение, с учетом поправки на симметрию σ и поправок на образование колец и боковых ответвлений основной структуры молекулы. С целью повышения точности метода значения A и B даются для двух интервалов температур 300-600 К и 600-1500 К. Число симметрии σ соответствует числу идентичных пространственных ориентаций, которые может иметь молекула, если допустить, что она жесткая и вращается вокруг любой своей оси или вокруг любой оси молекулярной структуры [141].

Величины A и B для групповых составляющих и поправок для интервалов температур 300-600 К и 600-1500 К являются табличными значениями и были взяты из справочника. При подсчете числа структурных групп в бензольном кольце или у алкадиена с сопряженными связями принимают равномерность электронных пар между соседними углеродными атомами или углеродом и гетероатомом, что условно обозначают знаком \leftrightarrow ; таким образом, бензольное кольцо следует рассматривать состоящим из шести равноценных групп HC_6^{\uparrow} .

Таким образом, искомая величина $\Delta G_T^{\text{обр}} = \Sigma$ групповых составляющих плюс Σ поправок плюс $RT \ln \sigma$.

Рассмотренный метод дает наибольшее отклонение $\pm 3-5$ ккал/моль при расчете $\Delta G_T^{\text{обр}}$ не углеводородных соединений и до ± 1 ккал/моль для углеводородов.

2.2 МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФУНКЦИЙ ЛЕВЕНБЕРГА - МАРКВАРДА. МЕТОД НАИМЕНЬШИХ КВАДРАТОВ

Метод наименьших квадратов является общеизвестным и наиболее распространенным методом оценивания параметров и проверки гипотез в математической статистике, используется при оценке параметров физических процессов по результатам косвенных измерений, в управлении различными объектами, процессами и т.п.

Решение линейной задачи оценивания с помощью м. н. к. в предположении о её корректности не представляет сложностей и эквивалентно линейному преобразованию совокупности входных величин. Решение же нелинейной задачи не является тривиальным и требует разработки соответствующих численных процедур, которые, в особенности для задач реального времени, должны характеризоваться высокой оперативностью при сохранении глобальной сходимости алгоритма и точности решения. Представленный ниже алгоритм может быть использован для решения задач диссертационного исследования.

Пусть $F: R^n \rightarrow *R^m$ непрерывно дифференцируема и нелинейной задачей наименьших квадратов является нахождение локального решения \hat{x} :

$$\min_x \left\{ \Psi(x); \Psi(x) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^m f_i^2(x) = \frac{1}{2} \|F(x)\|^2 \right\} \quad (30)$$

где $\|\cdot\|$ есть j_2 -норма, $f_i(x)$ — нелинейные функции.

Имея в виду, что $F(x)$ — нелинейная функция x и решение (30) возможно лишь с помощью последовательных приближений начиная с x_0 , записываем (30) в виде

$$\min_x \{ \Psi(p); \Psi(p) = \|F(x_0 + p)\| \} \quad (31)$$

где $x_0, p \in R^n$

Будем искать решение (32), применяя линеаризацию $F(x)$:

$$\Psi(p) \approx \Psi^*(p) = \|F(x_0) + Jp\| \quad (32a)$$

$$J = \partial F / \partial p \quad (32b)$$

Для обеспечения сходимости алгоритма решения (8) подход Левенберга — Марквардта [143,144] предполагает решение на каждой итерации «ограниченной» задачи вида

$$\min\{\Psi^*(p); \|Dp\| \leq \delta\} \quad (33)$$

Неравенство в (33) определяет доверительную область для величины шага p , D — масштабирующая матрица. Анализ влияния вида матрицы D на точность решения и сходимость алгоритма в дальнейшем не проводится. Определим D в виде

$$D = \text{diag}(d_i, i = 1, 2, \dots, n)$$

$$d_i = \|J_i\|, J_i \text{ есть } i\text{-й столбец матрицы} \quad (32б)$$

Решение (33), на основании леммы 6.4.1 из [145], записывается в виде

$$p(a) = -(J^T J + aD^T D)^{-1} J^T F(x) \quad (34а)$$

$$\|Dp(a)\| \simeq \delta, \quad a > 0 \quad (34б)$$

где штрих — операция транспонирования

Параметр a является параметром Левенберга — Марквардта (пЛМ), а параметр δ — параметром доверительной области.

При нахождении p в соответствии с (34) возможны два варианта:

а) $\|Dp(a=0)\| \leq \delta$, в этом случае, очевидно, используется ньютоновский шаг

$$p = -(J^T J)^{-1} J^T F(x) \quad (35)$$

б) $\|Dp(a=0)\| > \delta$, здесь требуется решение (116), определение \hat{a} и затем p в соответствии с (34а).

Существенным при решении нелинейной задачи наименьших квадратов является контроль сходимости алгоритма и коррекция параметра до верительной области на каждой итерации. Для этого в соответствии с [146] будем определять коэффициент линейности шага p в виде

$$p = \frac{\|F(x)\|^2 - \|F(x+p)\|^2}{\|F(x)\|^2 - \|F(x)+Jp\|^2} \quad (36)$$

С учетом величины ρ корректируется параметр доверительной области δ для следующей итерации:

$$\delta_+ = \delta k_\delta \quad (37a)$$

где

$$k_\delta = \begin{cases} 0,5 & \text{при } \rho < r_1 \\ 1 & \text{при } r_1 \leq \rho < r_2 \\ 2 & \text{при } \rho \geq r_2 \end{cases} \quad (37b)$$

Если ρ отрицательно или близко к нулю ($\rho < 10^{-4}$), то такой шаг считается неприемлемым и $x_{k+1} = x_k$ (k — номер текущей итерации). При этом выполняется (37a) при $k_\delta = 0,5$. Коэффициенты r_1 и r_2 могут быть определены на основе анализа процесса сходимости. Проведение подобного анализа позволяет автору считать значения $r_1 = 0,2$ и $r_2 = 0,9$ предпочтительными.

Попутно отметим, что в [143] приведена иная форма записи (38), а именно

$$\rho = z^{-1} \left[1 - \frac{\|F(x+p)\|^2}{\|F(x)\|^2} \right], \quad z = \frac{\|Jp\|^2}{\|F(x)\|^2} + 2 \left[\frac{a^{1/2} \|Dp\|}{F(x)} \right] \quad (38)$$

что позволяет избежать ошибок переполнения при вычислении (36). Эту форму записи нетрудно получить, используя равенства

$$\|Jp\|^2 + a \|Dp\|^2 = -F'(x) Jp \quad (39)$$

$$J'(Jp + F(x)) = -a D' Dp \quad (40)$$

вытекающие непосредственно из (34a).

На каждой итерации при условии $\rho > 10^{-4}$ будем корректировать масштабирующую матрицу

$$d_i^{(k+1)} = \max \left(d_i^{(k)}, \|J_i^{(k+1)}\| \right) \quad (41)$$

а также проверять условие остановки алгоритма

$$\max_i \left(p_i^{(k)} / x_i^{(k)} \right) \leq 10^l \quad (42)$$

где l — число требуемых верных значащих цифр. При необходимости может быть также введено ограничение на максимальное число итераций, при превышении которого процесс решения заканчивается.

2.3 ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ И ЭНТАЛЬПИИ РАСТВОРЕНИЯ МЕТОДОМ АПЕЛЬБЛАТА

Для количественного описания зависимости экспериментальной растворимости от температуры были использованы модифицированное уравнение Апельблата и уравнение Вант-Гоффа. Модифицированное уравнение Апельблата [144] широко применяется для получения данных по растворимости различных веществ и выражается уравнением:

$$\ln x = A + \frac{B}{T/K} + C \ln(T/K) \quad (43)$$

где x – мольная доля растворенного вещества, T – абсолютная температура, A , B и C – параметры эмпирической модели, полученные в результате оптимизации [20].

Согласно модели Вант-Гоффа, растворимость соединения в исследуемых растворителях рассчитывается по уравнению [145]:

$$\ln x = A + \frac{B}{T/K} \quad (44)$$

где x – мольная доля растворенного вещества, A и B – константы модели, рассчитанные с использованием метода наименьших квадратов.

2.4 МАТЕРИАЛЫ

Таблица 7 – Список использованных реактивов

Наименование	Формула	Содержание основного вещества, марка или тип
1	2	3
Источники металла-катализатора		
Нитрат никеля	$\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$	ГОСТ 4168-79, 99,8%
Восстановители		
Боргидрид натрия	NaBH_4	ТУ 1-92-162-90, 95%
Водород	H_2	ГОСТ Р 51673-2000

Растворители		
Перекись водорода	H_2O_2	ГОСТ 10929-76, 35%
Вода дистиллированная	H_2O	ГОСТ-2458-02, чда
Этанол	C_2H_5OH	ГОСТ Р 56389-2015, 96%
Метанол	CH_3OH	ГОСТ-27341-91, 99%, чда
Реагенты		
D-Глюкоза моногидрат	$C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$	ГОСТ-975-88, чда
Метиламин	CH_5N	ТУ 20.14.41-052-98592386-2022, 38%
Носитель		
Сверхсшитый полистирол		MN 270
Сверхсшитый полистирол		MN 100
Вспомогательные реактивы		
Азот	N_2	ГОСТ 92-93-68, 99%
Водород	H_2	ГОСТ 6709-72, 99.8%
Воздух	-	-
D-Сорбит	$C_6H_{14}O_6$	ТУ 6-09-1588-72, ч
Гидроксид натрия	$NaOH$	ГОСТ 4328-77, 99%

2.5 РЕАКЦИЯ СИНТЕЗА N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗИМИНА

2.5.1 РЕАКТОР ДЛЯ СИНТЕЗА N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗИМИНА И N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗАМИНА

В рамках диссертационного исследования была разработана схема реакционной установки (рисунок 12) для проведения каталитической реакции одностадийного синтеза N-метил-D-глюкозамина без выделения и защиты функциональной группы. По разработанной схеме реакционной установки был собран действующий опытный образец, состоящий из реактора, испарителя метиламина, регуляторов, баллонов с газами (рисунок 13). На этой установке были проведены эксперименты диссертационного исследования.

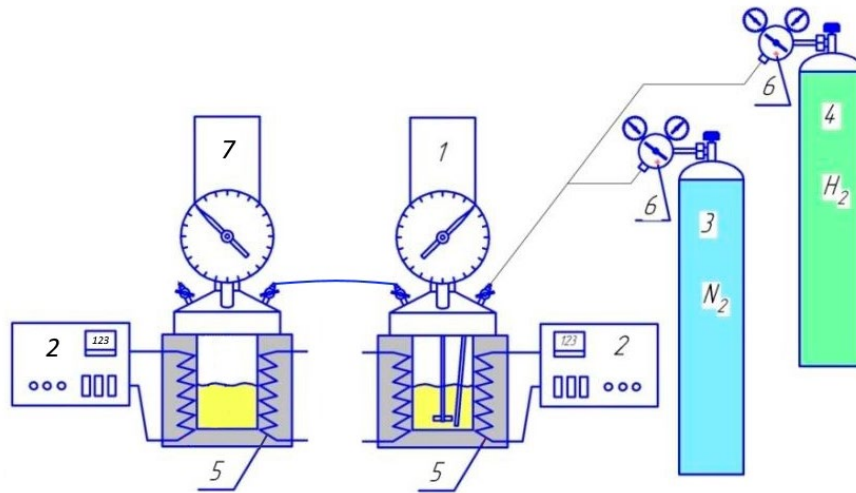


Рисунок 12 - Реактор для синтеза N-метил-D-глюкозими́на и N-метил-D-глюкозамина: 1 - реактор высокого давления, 2 - регулятор, 3 – баллонс азотом, 4 – баллон с водородом, 5 - нагреватель, 6 - редуктор, 7 - испаритель метиламина



Рисунок 13 - Фото действующей экспериментальной установки для синтеза N-метил-D-глюкозими́на и N-метил-D-глюкозамина

2.5.2 МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ РЕАКЦИИ СИНТЕЗА N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗИМИНА

Моногидрат D-глюкозы массой 40 г загружали в металлическую колбу реактора (1) (рисунок 12), вместе с растворителем, в качестве которого выступал этанол объёмом 120 мл. А водный раствор метиламина объёмом 18 мл в сосуд для испарения метиламина (7). Реактор для синтеза (1) продувается несколько раз азотом (3), для удаления воздуха из объёма реактора.

Далее сосуд для испарения метиламина (7) нагревался до $t=80^{\circ}\text{C}$, с целью выделения газовой фазы метиламина, а сам реактор для проведения синтеза N-метил-D-глюкозимина (1) нагревался до требуемых значений, в диапазоне 20-150 $^{\circ}\text{C}$.

Процесс нагрева сосуда (7) и реактора (1) проводится при помощи нагревательных элементов (5), а значения требуемых температур установлены при помощи контроллера температуры (2). Так же для реактора (1) контроллер (2) выполняет функции регулировки оборотов лопастной мешалки реактора (1).

После достижения заданных значений температур для испарителя (7) и реактора (1) осуществляется перекачка газовой фазы метиламина в реактор (1) при помощи вентиля и магистрали, соединяющих эти сосуды. По достижению равновесного давления в обоих сосудах вентили перекрываются. При помощи контроллера (2) внутри реактора (1) устанавливаются обороты лопастной мешалки на значении 300 об/мин, и начинается процесс синтеза N-метил-D-глюкозимина. Процесс протекает в течение 2 ч.

После завершения процесса синтеза, полученную массу переносили в сушильный шкаф и сушили до полного высыхания и кристаллизации при температуре не выше 60 $^{\circ}\text{C}$.

2.6 МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ РЕАКЦИИ СИНТЕЗА N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗАМИНА

Навеска N-метил-D-глюкозимины массой 40 г и катализатора Ni-СПС 4 г загружается в металлическую колбу реактора (1), вместе с растворителем, в качестве которого выступает этанол объёмом 120 мл. Реактор для синтеза (1) продувается несколько раз азотом (3), для удаления воздуха из объёма реактора.

Далее реактор для проведения синтеза N-метил-D-глюкозамина (1) нагревался до требуемых значений, в диапазоне 20-150°C.

Процесс нагрева реактора (1) проводится при помощи нагревательного элемента (5), а значения требуемых температур установлены при помощи контроллера температуры и оборотов лопастной мешалки реактора (2).

После достижения заданных значений температур реактора (1) осуществляется подача водорода с постоянным потоком 50 мл/мин при помощи вентилей и магистрали, соединяющих реактор и баллон (4). По показаниям манометра (6) устанавливается требуемое значение давления газа внутри реактора (1), в диапазоне с 48.6 до 84.7 атм., а при помощи контроллера (2) устанавливаются обороты мешалки на значении 300 об/мин, и начинается процесс синтеза N-метил-D-глюкозамина. Процесс протекает в течение 2 ч.

После завершения процесса синтеза, полученную массу перенесли в сушильный шкаф и сушили до полного высыхания и кристаллизации при температуре не выше 60°C.

2.7 МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ РЕАКЦИИ СИНТЕЗА N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗАМИНА В ОДНОМ РЕАКТОРЕ БЕЗ ЗАЩИТЫ И ВЫДЕЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГРУППЫ

Моногидрат D-глюкозы массой 40 г и навеску катализатора Ni-СПС массой 4 г загружали в металлическую колбу реактора (1) (рисунок 12), вместе с растворителем, в качестве которого выступал этанол объемом 120 мл. А водный раствор метиламина объемом 18 мл в сосуд для испарения метиламина (7). Реактор для синтеза (1) продувается несколько раз азотом (3), для удаления воздуха из объема реактора.

Далее сосуд для испарения метиламина (7) нагревался до $t=80^{\circ}\text{C}$, с целью выделения газовой фазы метиламина, а сам реактор для проведения синтеза N-метил-D-глюкозамина (1) нагревался до требуемых значений, в диапазоне 20-150 $^{\circ}\text{C}$.

Процесс нагрева сосуда (7) и реактора (1) проводится при помощи нагревательных элементов (5), а значения требуемых температур установлены при помощи контроллера температуры (2). Так же для реактора (1) контроллер (2) выполняет функции регулировки оборотов лопастной мешалки реактора (1).

После достижения заданных значений температур для испарителя (7) и реактора (1) осуществляется перекачка газовой фазы метиламина в реактор (1) при помощи вентиля и магистрали, соединяющих эти сосуды. По достижению равновесного давления в обоих сосудах вентили перекрываются, после чего в реактор осуществляется подача водорода с постоянным потоком 50 мл/мин при помощи вентиля и магистрали, соединяющих реактор и баллон (4). По показаниям манометра (6) устанавливается требуемое значение давления газа внутри реактора (1), в диапазоне с 48.6 до 84.7 атм, а при помощи контроллера (2) устанавливаются обороты мешалки на значении 300 об/мин, и начинается процесс синтеза N-метил-D-глюкозамина. Процесс протекает в течение 2 ч.

После завершения процесса синтеза, полученную массу перенесли в сушильный шкаф и сушили до полного высыхания и кристаллизации при температуре не выше 60°C.

2.7.1 МЕТОДИКА ПОЛУЧЕНИЯ Ni-СПС

Синтез Ni-СПС проходит при помощи пропитки наноструктурированной сетки сверхсшитого полистирола, используемого как носитель катализатора.

Навеска нитрата никеля $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ 19,8 г и носителя 20 г (вычисляется исходя из необходимого процентного соотношения этого металла в порах носителя) растворяется в 20 мл воды и 20 мл метанола, и 50 мл тетрагидрофурана (ТГФ). Представлена (рисунок 14) установка для проведения синтеза Ni-СПС катализатора.

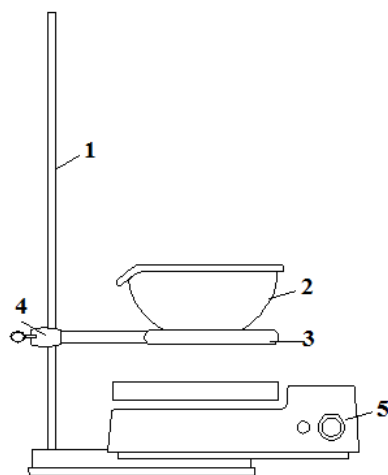


Рисунок 14 – Установка для проведения синтеза катализатора 1 - штатив, 2- выпарительная чашка, 3 - кольцо, 4- держатель, 5- плитка нагревательная

Полученная масса перемешивается в течение 10 минут, после чего ставится в сушильный шкаф и сушится при t 80°C, и иногда помешивается, до полного высыхания.

Затем высушенная субстанция переносится в стакан и растворяется водой, и перемешивается до тех пор, пока значение рН не будет постоянным. Далее показатель рН доводится до значения 9, путём добавления раствора NaOH в смесь. Полученная смесь кипятится на электрической плитке 10 минут, после чего добавляется в раствор 20 мл H₂O₂ (35%) и далее кипятится до установления значения рН на одном показателе. Далее показатель рН доводим до 8, при помощи NaOH.

После этого даём получившейся смеси возможность отстояться до осаждения катализатора на дно стакана. Затем катализатор хорошо промывается дистиллированной водой и сушится при t 80 °С до полного высыхания.

2.7.2 МЕТОДИКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ КАТАЛИЗАТОРА

Навеску катализатора (около 6г) вносят на стеклоткань, растирают по поверхности для разрушения образовавшихся комков катализатора при сушке и завязывают. Восстановление ведется на установке по проведению восстановления катализатора (рисунок 15).

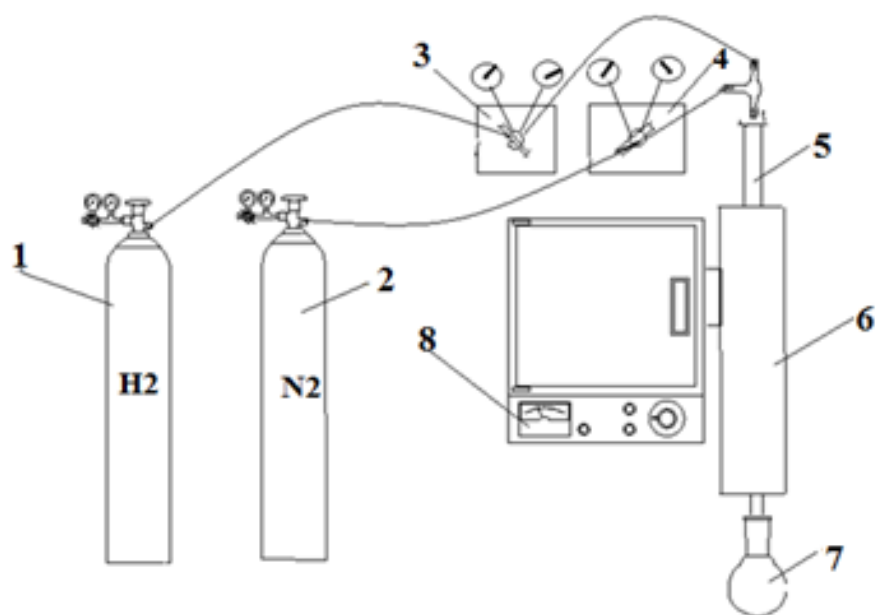


Рисунок 15 – Установка для проведения восстановления катализатора
 1-баллон с водородом, 2 - баллон с азотом, 3 и 4 – редуктора, 5 – стеклянная
 трубка, 6 – печь, 7 – круглодонная колба, 8 – измеритель-регулятор
 программный ТРМ251

Стеклоткань с катализатором переносится в трубчатый реактор. Реактор продувают азотом для удаления воздуха, после чего в него подают водород со скоростью 100 мл/мин. Затем реактор ступенчато разогревают до 300°C. Температурная последовательность нагрева: 1 – 100°C, 2 – 150°C, 3 – 200°C, 4 – 250°C, 5 – 300°C. На каждой из ступеней нагрева катализатор выдерживается в течение 20 мин.

По достижению 300 °С проводилось восстановление катализатора в течение 5 часов. По истечении этого времени нагрев прекращается и катализатор остывает в токе водорода до температуры 40°C, после чего продувается азотом. Восстановленный катализатор хранится в бьюксе.

2.8 МЕТОДИКА ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Для осуществления анализа жидкой органической фазы применялся газовый хроматограф Кристаллюкс 4000М оснащенный пламенно ионизационным детектором. Анализ проб производился с использованием капиллярной колонки ZB-1, $l=30\text{м}$, $d=0.32\text{ мм}$, $T_{\text{max}}=310^{\circ}\text{C}$. Температура испарителя 300°C , температура пламенно ионизационного детектора и детектора по теплопроводности 250°C . Температура колонки поддерживалась на уровне 40°C в течение первых пяти минут после ввода пробы в колонку, после чего со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ поднималась до 250°C и поддерживалась до окончания анализа. Расход газа носителя составил 20 мл/мин , расход водорода 25 мл/мин , расход воздуха 250 мл/мин . Продолжительность анализа составляла 3 ч . Качественное определение компонентов производилась по масс-спектрограмме на газовом хроматомасс-спектрометре PQ-2010s, полученной предыдущим методом, а также с применением стандартов. Количественное определение концентрации компонентов смеси осуществлялось по стандартным коэффициентам чувствительности в соответствии с ГОСТ Р 52714-2007.

2.9 МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ Ni РЕНТГЕНФЛУОРЕСЦЕНТНЫМ АНАЛИЗОМ

Определение содержания химических элементов выполнено на спектрометре СПЕКТРОСКАН МАКС. Метод РФА обеспечивает прямые определения содержания элементов. Диапазон выявляемого содержания определяется априорными данными. Если содержание какого-либо элемента или оксида в анализируемой пробе превышает верхнюю границу диапазона, то допускается разбавление пробы. Применяемый в данной методике метод РФА основан на

измерении интенсивности рентгеновского флуоресцентного (характеристического) излучения определяемых элементов. Флуоресцентное излучение возбуждается первичным излучением рентгеновской трубки. Под интенсивностью понимается поток квантов [квант/с] флуоресцентного излучения, проходящего через датчик системы регистрации этого излучения. Мерой интенсивности является аналитический сигнал, представляющий собой скорость счёта [имп/с] электрических импульсов датчика, которая для каждой линии флуоресцентного излучения пропорциональна его интенсивности. Содержание элементов определяют с помощью предварительно построенных градуировочных характеристик, которые для каждого элемента представляют собой экспериментально определённую зависимость его содержания от аналитических сигналов. Для построения ГХ используют измерения аналитических сигналов на градуировочных образцах, они представляют собой образцы с известным химическим составом.

2.10 ХЕМОСОРБЦИЯ АКТИВНЫХ ГАЗОВ

Для выявления числа и силы Бренстедовских кислотных центров находящихся на поверхности синтезированных катализаторов была выполнена термопрограммируемая десорбция водорода на анализаторе хемосорбции газов Chemosorb 4580 (Micrometrics, USA). Для осуществления анализа навеска катализатора 0,4 г была помещена в кварцевую кювету и продувалась гелием со скоростью 50 мл/мин, с последующим нагревом до температуры 250 °С со скоростью 5 °С/мин. Далее образец выдерживался при заданной температуре в течение одного часа и охлаждался до 100°С, затем образец продувался смесью водорода и гелия с содержанием аммиака 15 об. % на протяжении одного часа, после чего производилась отдувка образца гелием также в течение часа. Затем образец догревался до 250°С со скоростью 5°С/мин. В течение всего времени

производилась регистрация профиля десорбции водорода. Количество десорбированного водорода определялось при помощи катарометра и предварительно рассчитанной калибровочной прямой. Количество водорода было пересчитано в количество поверхностных кислотных центров.

2.11 МЕТОДИКА НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЙ АДСОРБЦИИ АЗОТА

Определение удельной поверхности образцов катализаторов осуществлялось методом низкотемпературной адсорбции азота. Для этого был использован анализатор площади поверхности и распределения пор по размерам: Весман coulter SA 3100, (Coulter corporation, Miami, Florida) и прибор подготовки образцов: Весман coulter SA-PREP (Coulter Corporation, Miami, Florida). Для осуществления анализа образец помещается в кварцевую, предварительно взвешенную кювету, которая далее устанавливается в прибор подготовки образца SA-PREP. Параметры пробоподготовки: температура 120 °С, продувочный газ – азот, время пробоподготовки - 60 мин. После окончания пробоподготовки кювета охлаждается до комнатной температуры и взвешивается, после чего переносилась в аналитический порт прибора. Производилось измерение адсорбированного на поверхности катализатора азота по показаниям датчика давления. Для анализа изотермы адсорбции использовались следующие модели: модель Ленгмюра [149], Брунауэра, Эммета и Теллера [150], Баррета, Джойнера и Халенду [151]. Для расчета распределения пор было использовано уравнение Харкинса-Юра [152].

3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОСУЖДЕНИЕ

3.1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РЕАКЦИЙ

3.1.1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПРОЦЕССА ОБРАЗОВАНИЯ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗИМИНА

Расчет энергии Гиббса - $\Delta G_T^{\circ \text{обр}}$ проводился методом Ван-Кравлена – Чермена. Эмпирический метод расчёта $\Delta G_T^{\circ \text{обр}}$ Ван-Кравлена – Чермена основан на использовании уравнения 46,

$$\Delta G_T^{\circ \text{обр}} = \Sigma A + \Sigma B T \quad (46)$$

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

Для реакции синтеза N-метил-D-глюкозимиона (47) групповые составляющие приведены в таблице 8.

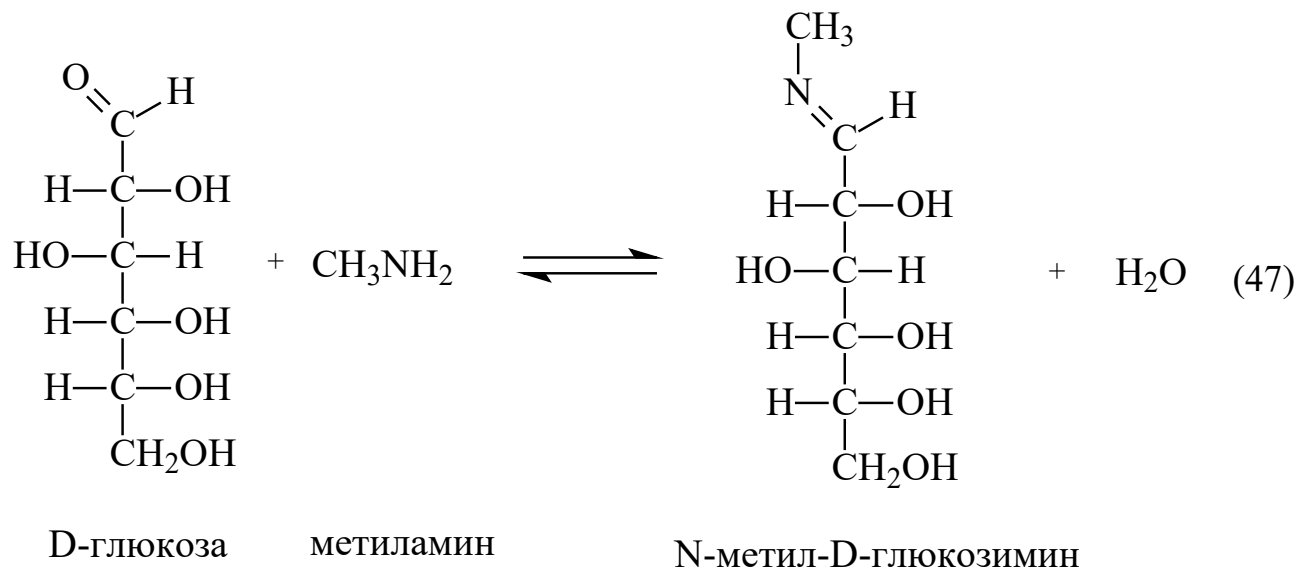


Таблица 8 - Результаты вычисления групповых коэффициентов соединений по методу Ван-Кравлена – Чермена

Группа	Групповая составляющая		Рассматриваемое соединение	
	А, кДж/моль	В*10 ⁻² , кДж/моль	А, кДж/моль	В*10 ⁻² , кДж/моль
H ₂ O				
H ₂ O	-13,88	0,28	-13,88	0,28
Глюкоза (C ₆ H ₁₂ O ₆)				
-CH ₂ -	-1,26	0,58	-1,26	0,58
-CH-	-0,18	0,70	-0,72	2,81
-C=O	-6,97	0,16	-6,97	0,16
-ОН (первичная)	-10,28	0,27	-10,28	0,27
-ОН (вторичная)	-10,64	0,28	-178,152	1,13
ИТОГО			-61,80	4,95
Метиламин (CH ₃ NH ₂)				
-CH ₃	-2,59	0,52	-2,59	0,52
-NH ₂	0,67	0,65	0,67	0,65
ИТОГО			-1,91	1,17
N-метил-D-глюкозимин (C ₇ H ₁₅ N)				
-CH ₂ -	-1,26	0,58	-1,26	0,58
-CH-	-0,18	0,70	-0,72	2,81
-N=C-	11,07	-0,21	11,07	-0,21
-ОН (первичная)	-10,27	0,27	-10,27	0,27
-ОН (вторичная)	-10,65	0,28	-42,58	1,13
-CH ₃	-2,59	0,52	-2,59	0,52
ИТОГО			-46,35	5,10

С учетом общего вида уравнения Ван-Кравлена – Чермена (46) и реакции получения N-метил-D-глюкозимины (47), ΔG_T° реакции может быть выражено уравнением 48.

$$\Delta G_T^\circ \text{ реакции} = \sum \Delta G_{\text{прод.}}^{\circ \text{обр.}} - \sum \Delta G_{\text{исх.}}^{\circ \text{обр.}} = 14,585 - 3,109 \times 10^{-2} T \quad (48)$$

Графическая зависимость $\Delta G_T^\circ \text{ реакции}$ от температуры в диапазоне температур 20-150°C приведены на рисунке 16.

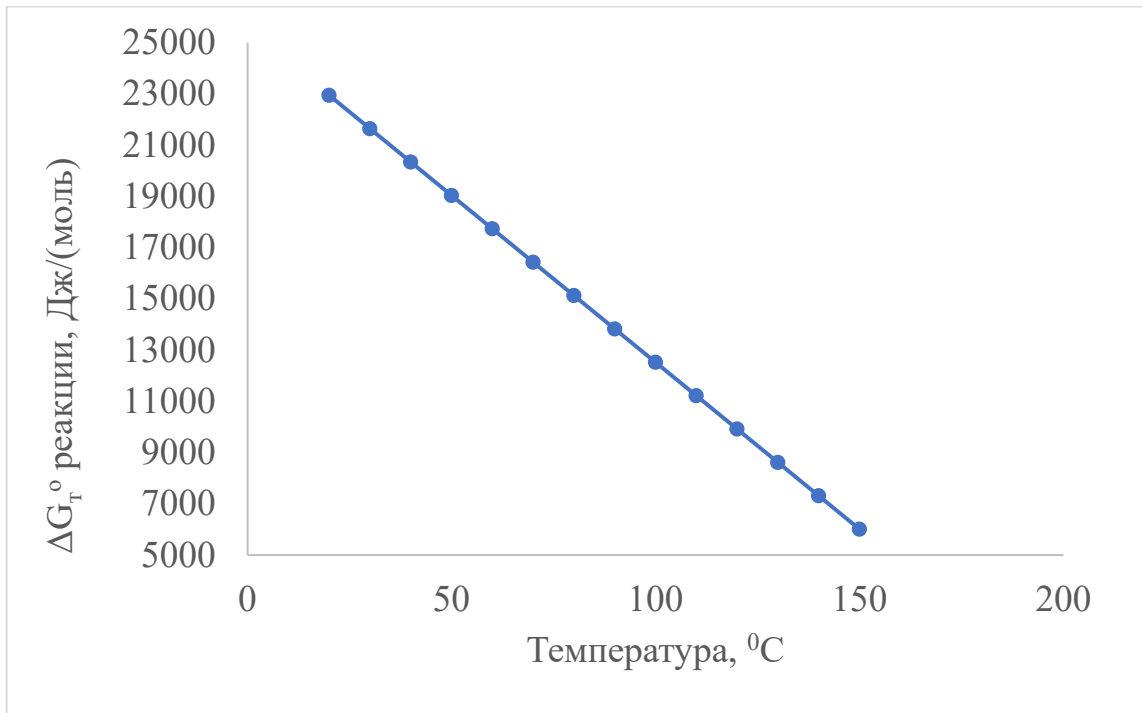


Рисунок 16 - Зависимость энергии Гиббса от температуры для реакции получения N-метил-D-глюкозимины

Энергия Гиббса (рисунок 16) находится в положительной области значений, что указывает на сдвиг равновесия вышеуказанной реакции влево. Вычисление константы реакции по уравнению 49, позволило построить график зависимости константы равновесия от температуры (рисунок 17) [156].

$$\Delta G_T^{\text{равн}} = -RT \ln(K) \quad (49)$$

Где: K – константа равновесия реакции,

R – газовая постоянная, 8.314 Дж/(моль*к);

T – температура, К.

Значения констант равновесия (рисунок 16) остаются крайне малы, до температуры 80°C, в связи с чем требуется проведение реакции при более высоких температурах.

Константа равновесия реакции 17 может быть выражена уравнением (50).

$$K = \frac{[\text{ГлИм}][\text{H}_2\text{O}]}{[\text{Гл}][\text{MeAM}]} \quad (50)$$

Где [ГлИм] – концентрация глюкозимины, моль/л;

[H₂O] – концентрация воды, моль/л;

[Гл] – концентрация глюкозы, моль/л

[MeAM] – концентрация метиламина, моль/л

Константа равновесия реакции является отношением произведений начальных и конечных концентраций исходных веществ и продуктов реакции. При равенстве исходных концентраций глюкозы и метиламина уравнение 20 может быть выражено в следующем виде (51).

$$K = \frac{\alpha^2}{(1-\alpha)^2} \quad (51)$$

Где α – конверсия исходных соединений.

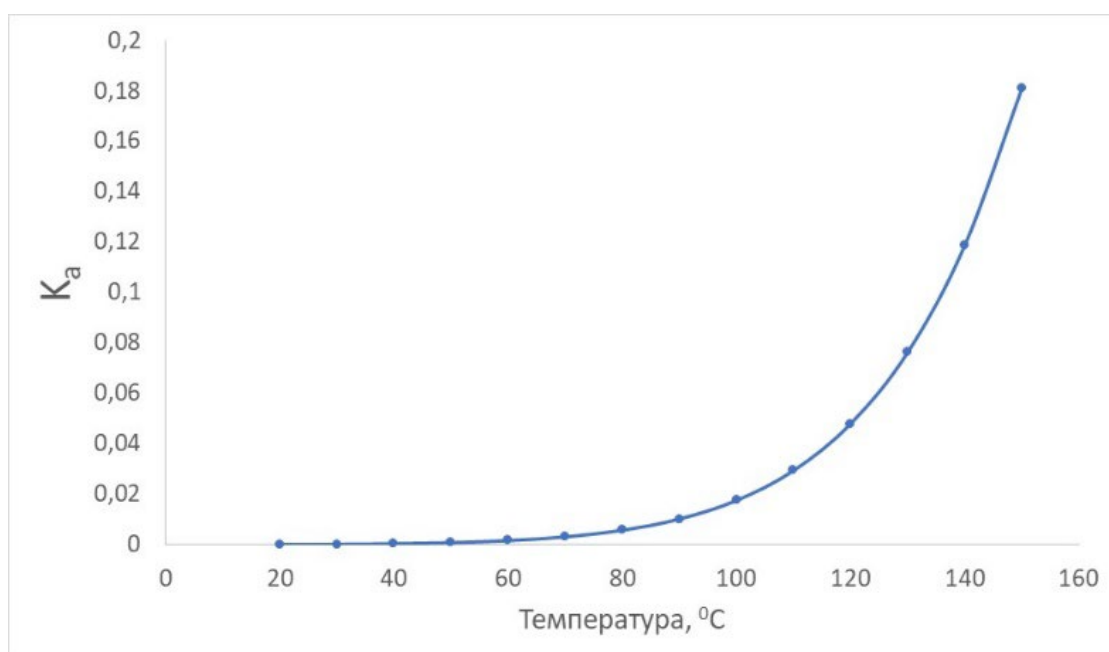


Рисунок 17 - Зависимость константы равновесия от температуры для реакции получения N-метил-D-глюкозимирина

Таким образом была построена зависимость равновесия конверсии исходных веществ от температуры (рисунок 18). При этом конверсия исходных веществ не превышает 5% при температуре до 80°C и повышается до 30% при увеличении температуры до 140°C. Достигаемая 30% конверсия исходных соединений не является высокой и требует дальнейшего увеличения, для обеспечения приемлемых технологических показателей.

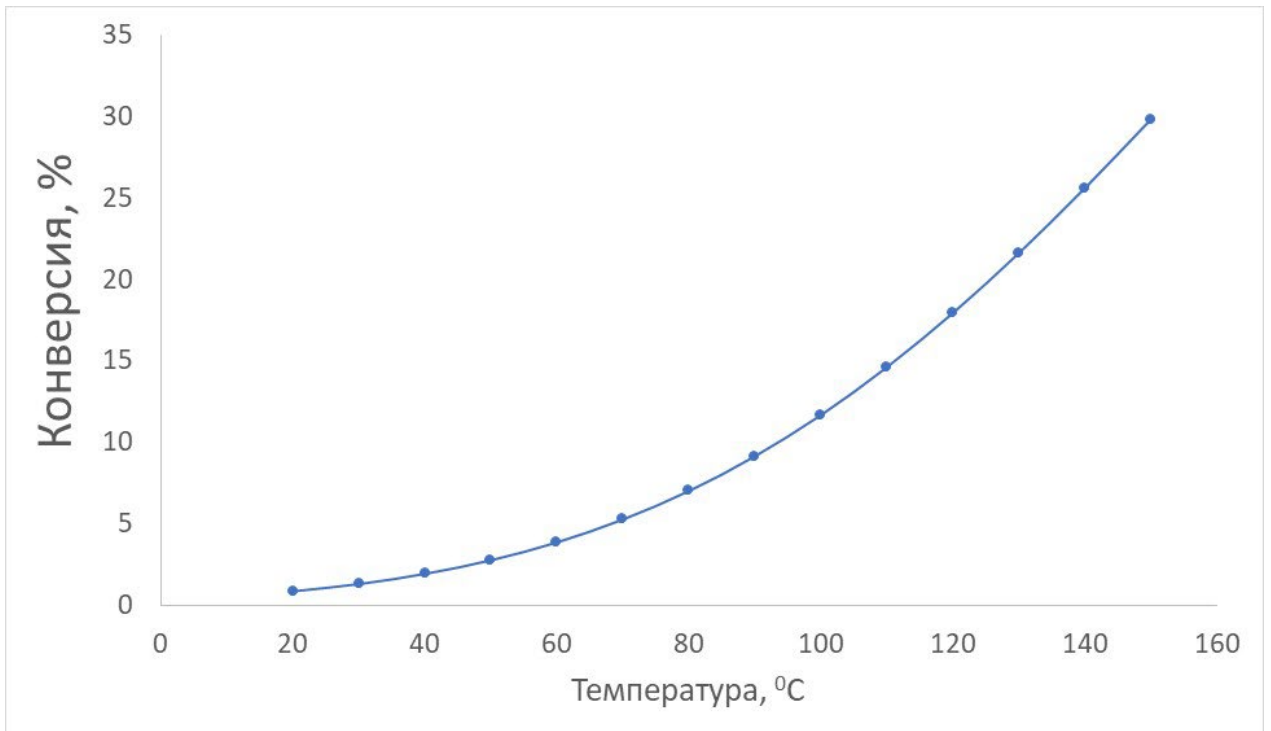


Рисунок 18 - Зависимость равновесной конверсии от температуры для реакции получения N-метил-D-глюкозимины при единичных начальных активностях реагирующих веществ ($C_{\text{H}}(\text{Глю})=1$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{МеАм})=1$ моль/л)

Рассматривая уравнение для константы равновесия 50, можно сделать вывод о возможности увеличения конверсии глюкозы за счет вывода одного из продуктов реакции - воды из реакционной смеси (уравнения 52-54). 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, при этом уравнение равновесия может быть выражено уравнением (55).

$$K = \frac{\alpha C(\text{H}_2\text{O})}{(1-\alpha)^2 C(\text{Гл}_\text{H})} \quad (55)$$

Где α – конверсия исходных соединений;

$C(\text{H}_2\text{O})$ – стационарная концентрация воды, моль/л;

$C(\text{Глн})$ – начальная концентрация глюкозы, моль/л;

Решение вышеуказанного уравнения 25, позволило построить систему графиков (рисунок 19) зависимости равновесной конверсии от температуры при различных значениях равновесной концентрации воды в системе.

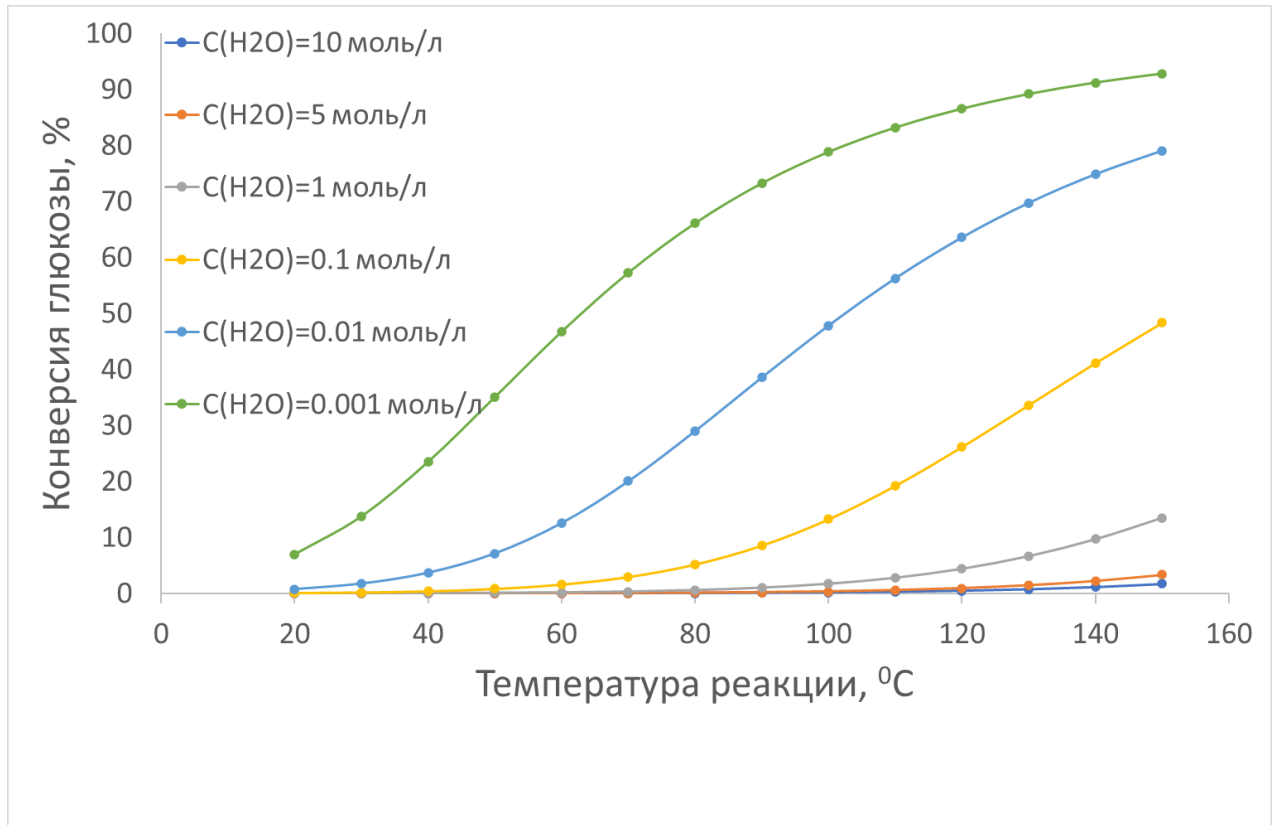


Рисунок 19 - Зависимость равновесной конверсии глюкозы от температуры при различном стационарном содержании воды для реакции получения N-метил-D-глюкозимины ($C_{\text{н}}(\text{Глю})=1$ моль/л, $C_{\text{н}}(\text{MeAm})=1$ моль/л)

Из полученного рисунка 19 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 N-метил-D-глюкозимины является крайне нежелательным, в связи с чем в качестве возможных растворителей можно выделить безводные спирты, в том числе метиловый, этиловый или изопропиловый. Однако, учитывая токсичность метилового и изопропилового спиртов наиболее подходящим растворителем на стадии получения N-метил-D-глюкозимины можно считать этанол. 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.

3.1.2 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПРОЦЕССА ОБРАЗОВАНИЯ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗАМИНА

Реакции синтеза N-метил-D-глюкозамина (56) может протекать с использованием молекулярного водорода, боргидрида натрия или гидразина, при этом общее будет иметь вид (56). Рассчитанные групповые составляющие приведены в таблице 2.

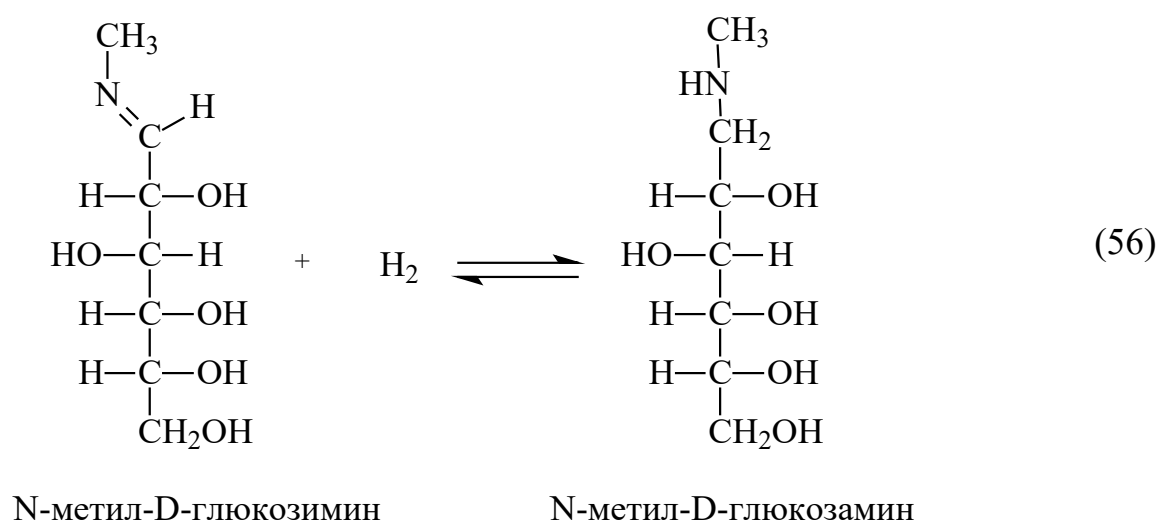


Таблица 9 - Результаты вычисления групповых коэффициентов соединений по методу Ван-Кравлена – Чермена

Группа	Групповая составляющая		Рассматриваемое соединение	
	А, кДж/моль	В*10 ⁻² , кДж/моль	А, кДж/моль	В*10 ⁻² , кДж/моль
N-метил-D-глюкозимин (C ₇ H ₁₅ N)				
-CH ₂ -	-1,26	0,58	-1,26	0,58
-CH-	-0,18	0,70	-0,72	2,81
-N=C-	11,07	-0,21	11,07	-0,21
-ОН (первичная)	-10,27	0,27	-10,27	0,27
-ОН (вторичная)	-10,64	0,28	-42,58	1,13
-CH ₃	-2,59	0,52	-2,59	0,52
ИТОГО			-46,35	5,10
N-метил-D-глюкозамин (C ₇ H ₁₇ N)				
-CH ₂ -	-1,26	0,58	-2,53	1,17
-CH-	-0,18	0,70	-0,72	2,81
-NH-	3,09	0,76	3,09	0,76
-ОН (первичная)	-10,27	0,27	-10,27	0,27
-ОН (вторичная)	-10,64	0,28	-42,58	1,13
-CH ₃	-2,59	0,52	-2,59	0,52
ИТОГО			-55,59	6,65
Водород (H ₂)				
H ₂	7,46	-0,03	7,46	-0,03
ИТОГО			7,46	-0,03

С учетом общего вида уравнения Ван-Кравлена – Чермена (48) и реакции получения N-метил-D-глюкозамина (56), ΔG_T° реакции может быть выражено уравнением 57.

$$\Delta G_T^\circ \text{ реакции} = \sum \Delta G_{\text{прод.}}^{\circ \text{обр.}} - \sum \Delta G_{\text{исх.}}^{\circ \text{обр.}} = -69,883 + 6,598 \times 10^{-2} T \quad (57)$$

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

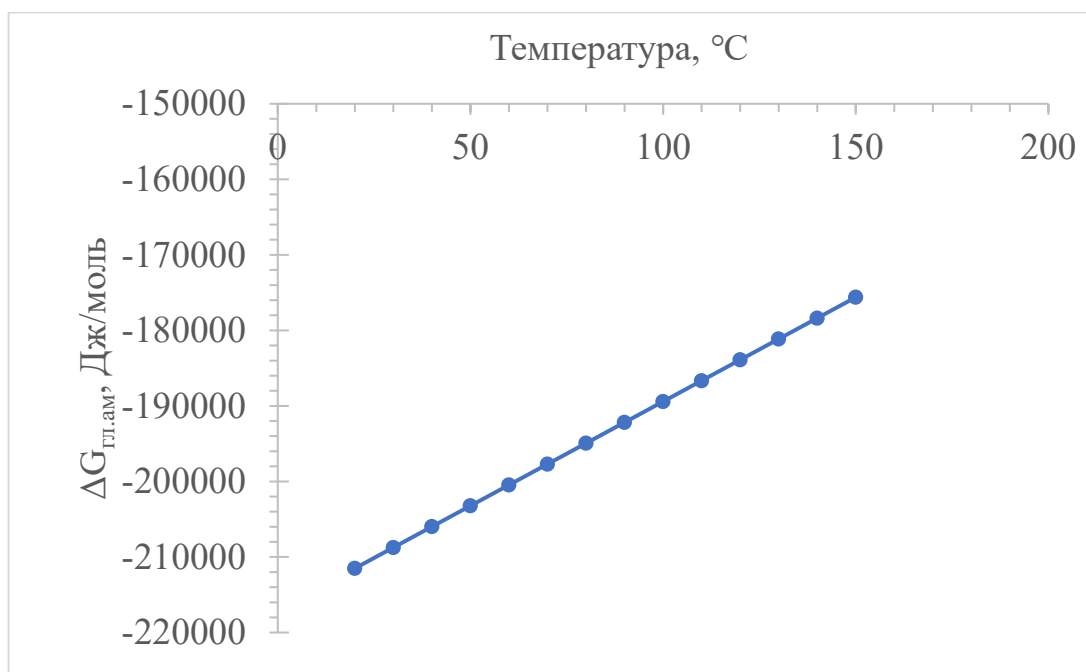


Рисунок 20 - Зависимость энергии Гиббса от температуры для реакции получения N-метил-D-глюкозамина

Энергия Гиббса (рисунок 21) находится в отрицательной области значений, что указывает на сдвиг равновесия вышеуказанной реакции вправо. Увеличение температуры приводит к некоторому сдвигу энергии Гиса в менее отрицательную область, однако сами значения остаются в отрицательной области. Вычисление константы реакции по уравнению 49, позволило построить график зависимости константы равновесия от температуры (рисунок 21), из которого видно, что во всем диапазоне температур константа равновесия реакции образования N-метил-D-глюкозамина имеет высокие значения в связи с чем можно утверждать о серьезном сдвиге реакции вправо.

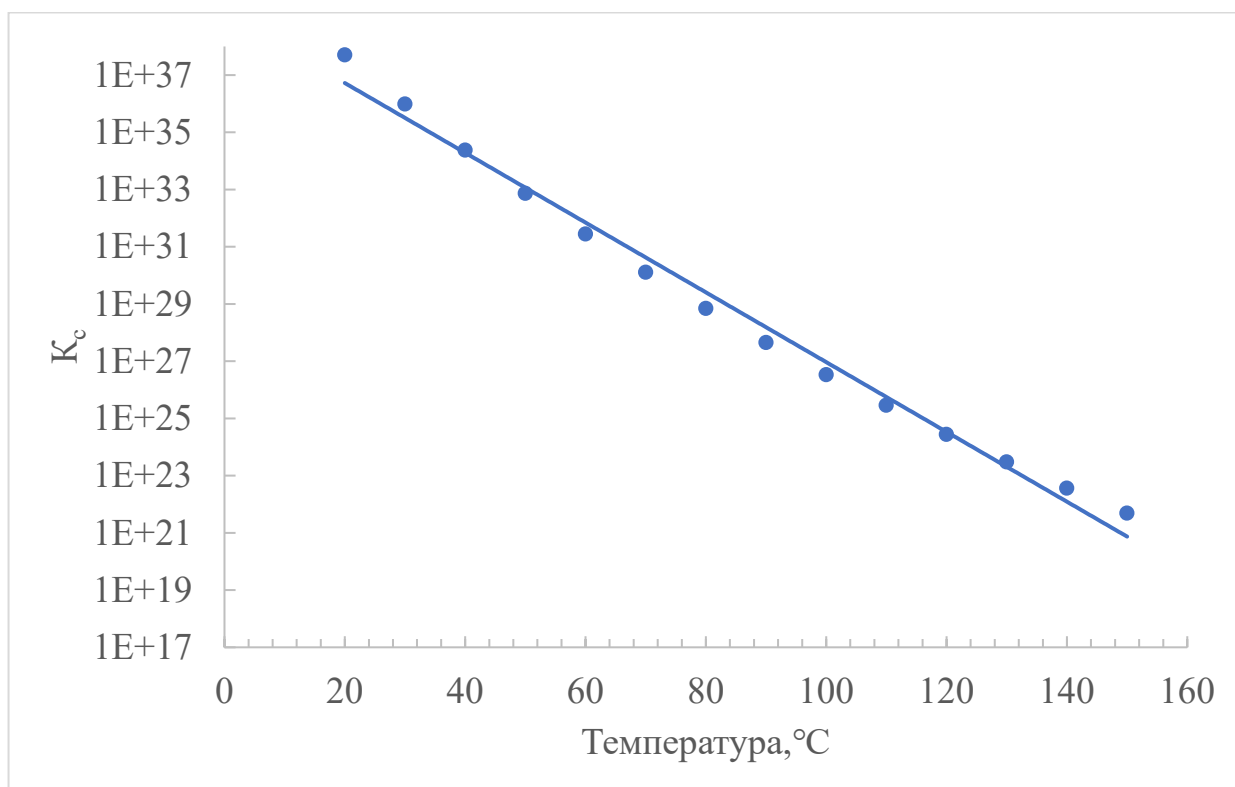


Рисунок 21 - Зависимость константы равновесия от температуры для реакции получения N-метил-D-глюкозамина

Константа равновесия реакции 26 может быть выражена уравнением (58).

$$K = \frac{[\text{ГлАм}]}{[\text{ГлИм}][\text{H}_2]} \quad (58)$$

Где [ГлИм] – объемная доля глюкозимины;

[ГлАм] – объемная доля глюкозамина;

[H₂] – объемная доля водорода.

Константа равновесия реакции является отношением произведений начальных и конечных концентраций исходных веществ и продуктов реакции. При выражении константы равновесия через мольную долю веществ и конверсию оно может быть приведено к форме (59).

$$K = \frac{\alpha(2-\alpha)}{(1-\alpha)^2} \quad (59)$$

Где α – конверсия исходных соединений.

Решение вышеуказанного уравнения 59, позволило построить систему графиков (рисунок 22) зависимости равновесной конверсии от температуры.

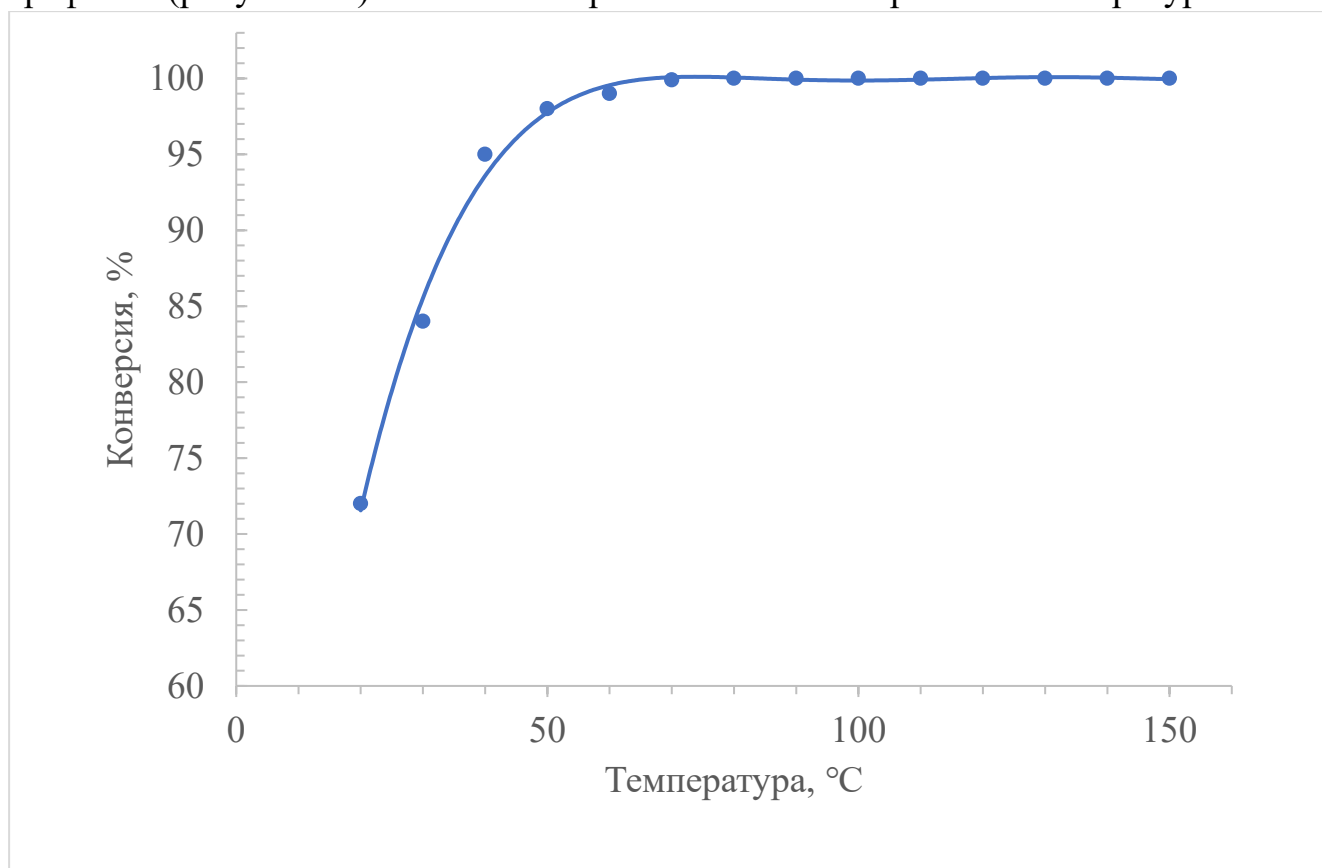
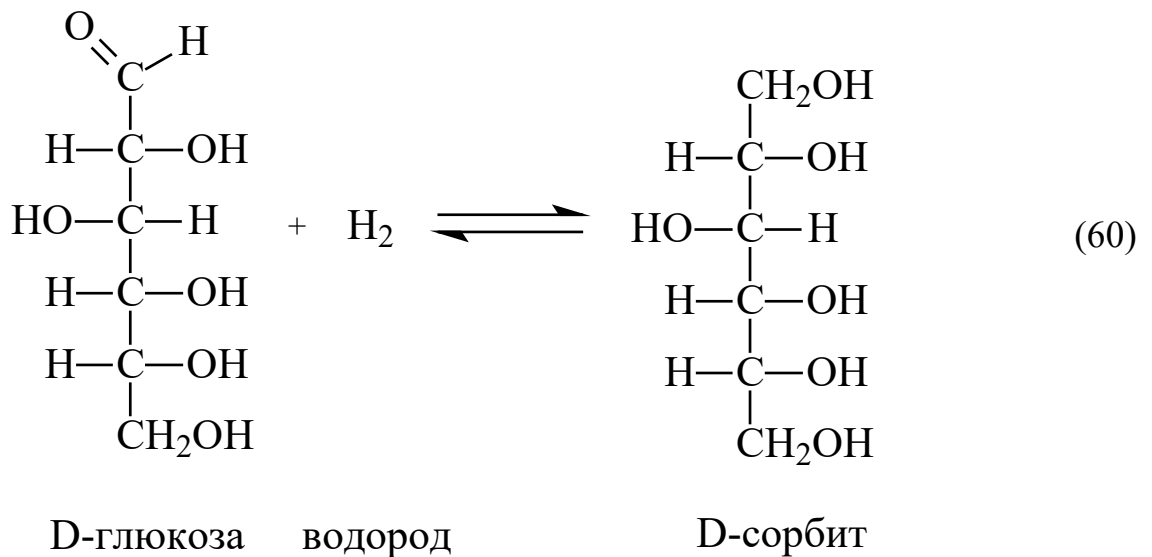


Рисунок 22 - Зависимость равновесной конверсии глюкозима от температуры для реакции получения N-метил-D-глюкозамина ($C_n(\text{Глю})=1$ моль/л, $C_n(\text{H}_2)=1$ моль/л)

Из полученной на рисунке 22 зависимости видно, что реакция жёстко смвинута вправо, конверсия близкая к полной достигается уже при температуре выше 50°C. Таким образом можно сделать вывод, о возможности гидрирования N-метил-D-глюкозима до соответствующего N-метил-D-глюкозамина в широком интервале температур.

3.1.3 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПОБОЧНО ПРОТЕКАЮЩИХ РЕАКЦИЙ

Основной побочной реакцией получения N-метил-D-глюкозамина можно считать реакцию образования D-сорбита, в результате прямого гидрирования остаточной глюкозы (60).



Для побочной реакции получения сорбита (60) групповые составляющие приведены в таблице 10.

Таблица 10 - Результаты вычисления групповых коэффициентов соединений по методу Ван-Кравлена – Чермена для реакции синтеза сорбита

Группа	Групповая составляющая		Рассматриваемое соединение	
	A, кДж/моль	B*10 ⁻² , кДж/моль	A, кДж/моль	B*10 ⁻² , кДж/моль
Глюкоза (C ₆ H ₁₂ O ₆)				
-CH ₂ -	-1,26	0,58	-1,26	0,58
-CH-	-0,18	0,70	-0,72	2,81
-C=O	-6,97	0,16	-6,97	0,16
-OH (первичная)	-10,28	0,27	-10,28	0,27

Группа	Групповая составляющая		Рассматриваемое соединение	
	А, кДж/моль	В*10 ⁻² , кДж/моль	А, кДж/моль	В*10 ⁻² , кДж/моль
-ОН (вторичная)	-10,64	0,28	-178,152	1,13
ИТОГО			-258,578	20,728
Сорбит (C ₆ H ₁₄ O ₆)				
-CH ₂ -	-1,26	0,58	-2,53	1,17
-CH-	-0,18	0,70	-0,72	2,81
-ОН (первичная)	-10,27	0,27	-20,53	0,54
-ОН (вторичная)	-10,64	0,28	-24,58	1,13
ИТОГО			-66,36	5,65
Водород(H ₂)				
H ₂	7,46	-0,03	7,46	-0,03
ИТОГО			31,21	-0,03

С учетом общего вида уравнения Ван-Кравлена – Чермена (48) и реакции получения D-сорита (60), ΔG_T° реакции может быть выражено уравнением 35.

$$\Delta G_T^{\circ} \text{ реакции} = \sum \Delta G_{\text{прод.}}^{\circ \text{обр.}} - \sum \Delta G_{\text{исх.}}^{\circ \text{обр.}} = -50,292 + 3,019 \times 10^{-2} T \quad (61)$$

Графическая зависимость ΔG_T° реакции от температуры в диапазоне температур 20-150°C приведены на рисунке 23.

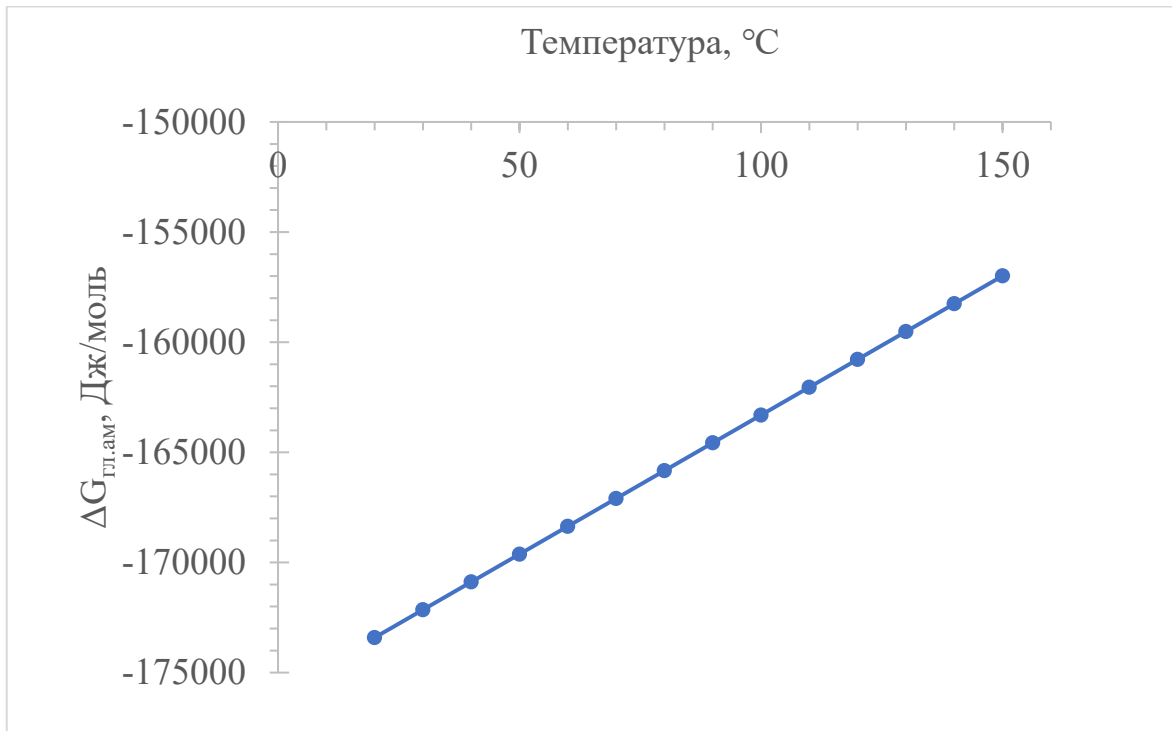


Рисунок 23 - Зависимость энергии Гиббса от температуры для реакции получения D-сорбита

Энергия Гиббса (рисунок 24) находится в отрицательной области значений, что указывает на сдвиг реакции образования D-сорбита вправо. Увеличение температуры приводит к некоторому сдвигу энергии Гиббса в менее отрицательную область, однако значения остаются в отрицательной области. При этом необходимо отметить, что полученные значения энергии Гиббса при равной температуре больше значений энергии Гиббса для реакции синтеза N-метил-D-глюкозамина. Вычисление константы реакции по уравнению 50, позволило построить график зависимости константы равновесия реакции синтеза D-сорбита от температуры (рисунок 24). Из которого видно, что во всем диапазоне температур константа равновесия реакции образования D-сорбита имеет высокие значения в связи с чем можно говорить о серьезном сдвиге реакции вправо.

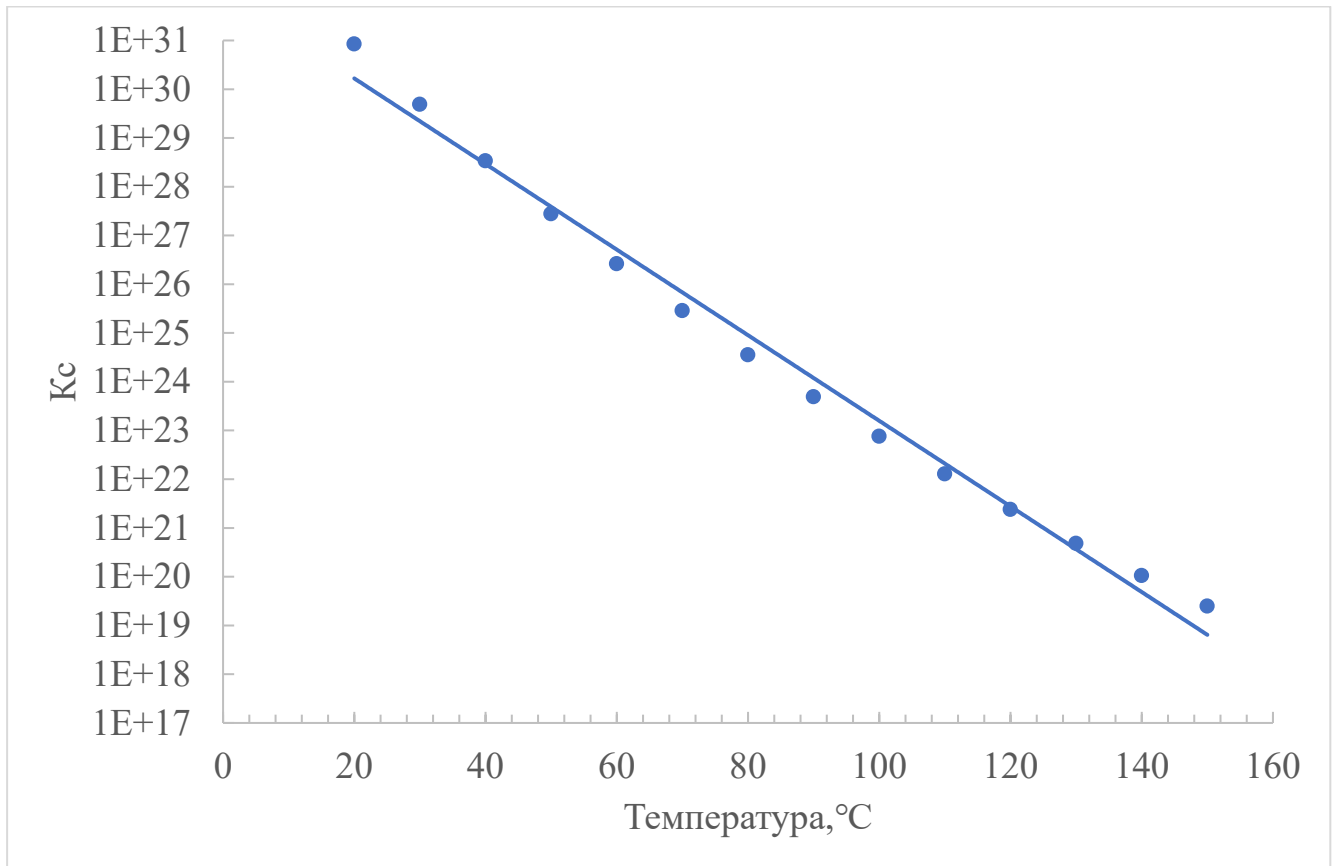


Рисунок 24 - Зависимость константы равновесия от температуры для реакции получения D-сорбита

Константа равновесия реакции 30 может быть выражена уравнением (62).

$$K = \frac{[\text{Сорб}]}{[\text{Глюк}][\text{H}_2]} \quad (62)$$

Где [Сорб] – мольная доля сорбита;

[Глюк] – мольная доля глюкозы;

[H₂] – мольная доля водорода.

Константа равновесия реакции является отношением произведений начальных и конечных концентраций исходных веществ и продуктов реакции. При выражении константы через мольную долю веществ и конверсию уравнение может быть приведено к форме (59). Решение вышеуказанного уравнения 59, позволило построить график (рисунок 25) зависимости равновесной конверсии глюкозы от температуры.

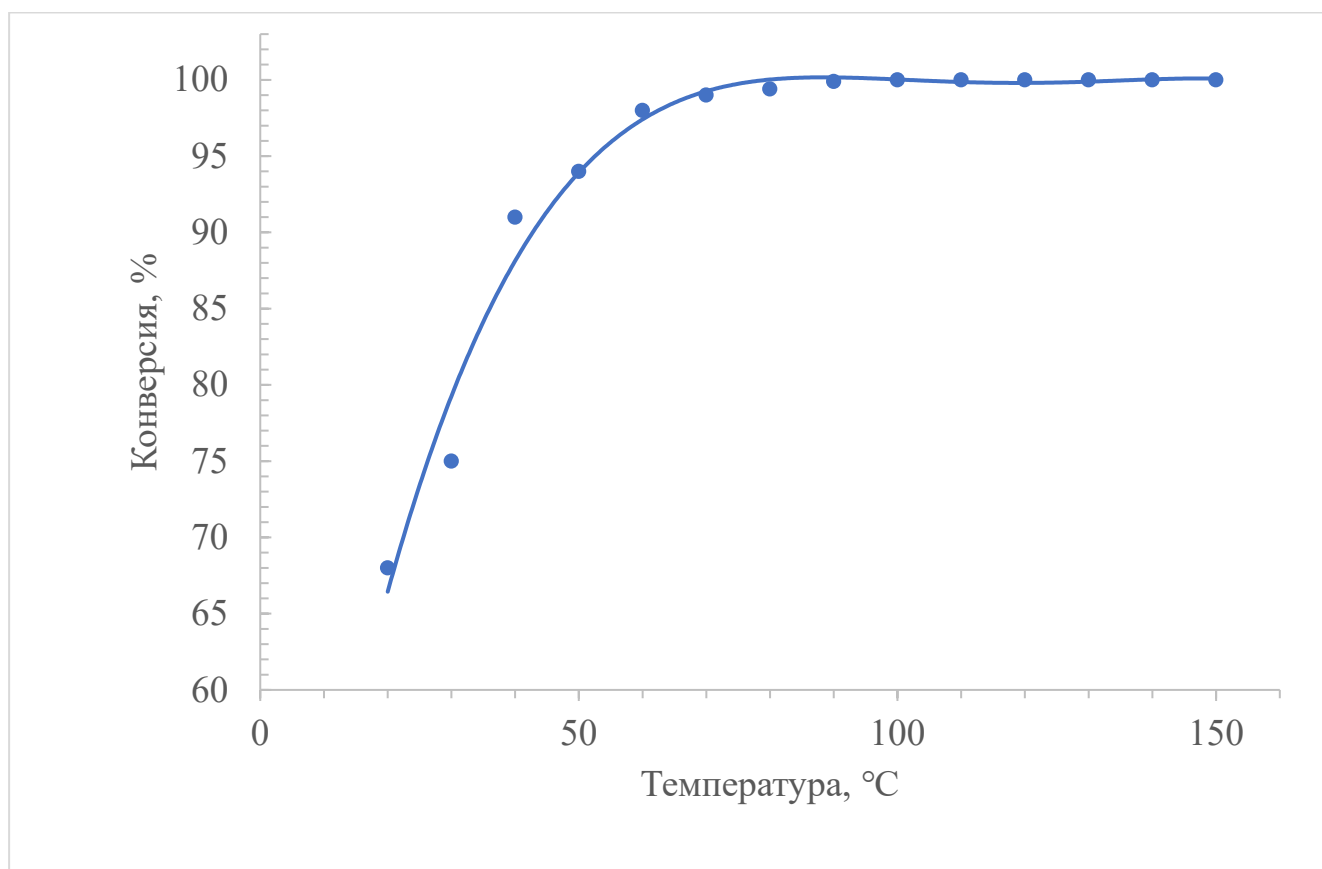


Рисунок 25 - Зависимость равновесной конверсии глюкозы с образованием D-сорбита ($C_n(\text{Глю})=1$ моль/л, $C_n(\text{H}_2)=1$ моль/л)

Из полученной на рисунке 25 зависимости видно, что реакция жестко смещена вправо конверсия близкая к полной достигается уже при температуре выше 80°C . Таким образом можно сделать вывод о параллельном протекании реакции образования N-метил-D-глюкозамина и реакции образования D-сорбита. Для уменьшения образования D-сорбита возможно: 1) проведение последовательного превращения D-глюкозы в N-метил-D-глюкозимин, с гидрированием последнего до N-метил-D-глюкозимин; 2) при совместном проведении реакций образования основания Шиффа и амина, следует использовать интервал температуры $50-80^\circ\text{C}$, при этом существуют значительные различия в энергиях Гиббса для основного и побочного процессов. 3) при совместном проведении реакций образования основания Шиффа и амина не дожидаться достижения состояния равновесия, так как в данном случае селективность

накопления продуктов будет преимущественно обусловлена скоростями процессов образования N-метил-D-глюкозимиона, N-метил-D-глюкозамина и D-сорита.

3.1.4 ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАВНОВЕСНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ СИСТЕМЫ ХИМИЧЕСКИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ ПРОТЕКАЮЩИХ В ПРОЦЕССЕ ПОЛУЧЕНИЯ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗАМИНА

Серия происходящих равновесных превращений в процессе синтеза N-метил-D-глюкозамина представлена на рисунке 26.

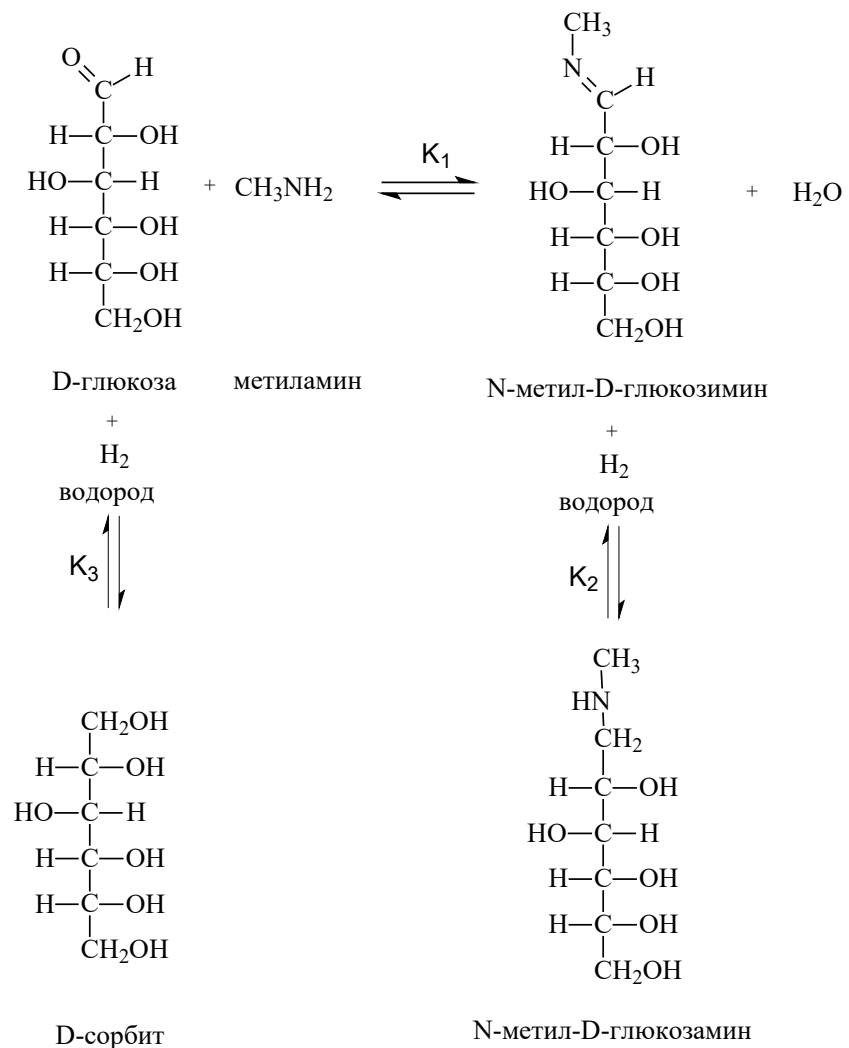


Рисунок 26 - Серия происходящих равновесных превращений в процессе синтеза N-метил-D-глюкозамина

В результате можно составить систему уравнений 63 описывающих общее равновесие системы.

$$\begin{cases} K_1 = \frac{x_{\text{ГЛИм}}^{\text{P}} x_{\text{Вода}}^{\text{P}}}{x_{\text{Гл}}^{\text{P}} x_{\text{МеАм}}^{\text{P}}} \\ K_2 = \frac{x_{\text{ГЛАм}}^{\text{P}}}{x_{\text{ГЛИм}}^{\text{P}} x_{\text{Водород}}^{\text{P}}} \\ K_3 = \frac{x_{\text{сорбит}}^{\text{P}}}{x_{\text{Гл}}^{\text{P}} x_{\text{Водород}}^{\text{P}}} \end{cases} \quad (63)$$

Где $x_{\text{ГЛИм}}^{\text{P}}$, $x_{\text{Вода}}^{\text{P}}$, $x_{\text{Гл}}^{\text{P}}$, $x_{\text{МеАм}}^{\text{P}}$, $x_{\text{ГЛАм}}^{\text{P}}$, $x_{\text{Водород}}^{\text{P}}$, $x_{\text{сорбит}}^{\text{P}}$ – равновесные мольные доли N-метил-D-глюкозимины, воды, глюкозы, метиламина, N-метил-D-глюкозамина, водорода и сорита.

В случае использования начальных мольных долей глюкозы, метиламина и водорода в качестве определяющих параметров и использования степени конверсии по целевым реакциям возможно выразить равновесные мольные доли по уравнениям 64-70.

$$x_{\text{Гл}}^{\text{P}} = x_{\text{Гл}}^{\text{H}} (1 - (\alpha_1 + \alpha_3)) \quad (64)$$

$$x_{\text{МеАм}}^{\text{P}} = x_{\text{МеАм}}^{\text{H}} (1 - (\alpha_1)) \quad (65)$$

$$x_{\text{Вода}}^{\text{P}} = x_{\text{Гл}}^{\text{H}} \alpha_1 \quad (66)$$

$$x_{\text{ГЛИм}}^{\text{P}} = x_{\text{Гл}}^{\text{H}} \alpha_1 (1 - \alpha_2) \quad (67)$$

$$x_{\text{Водород}}^{\text{P}} = x_{\text{Водород}}^{\text{H}} (1 - (\alpha_2 + \alpha_3)) \quad (68)$$

$$x_{\text{ГЛАм}}^{\text{P}} = x_{\text{Гл}}^{\text{H}} \alpha_1 \alpha_2 \quad (69)$$

$$x_{\text{сорбит}}^{\text{P}} = x_{\text{Гл}}^{\text{H}} \alpha_3 \quad (70)$$

Где α_1 – конверсия глюкозы до N-метил-D-глюкозимины;

α_2 – конверсия N-метил-D-глюкозимины до N-метил-D-глюкозамина;

α_3 – конверсия D-глюкозы до D-сорита;

$x_{\text{Гл}}^{\text{H}}$ – начальная мольная доля глюкозы;

$x_{\text{МеАм}}^{\text{H}}$ – начальная мольная доля метиламина;

$x_{\text{Водород}}^{\text{H}}$ – начальная мольная доля водорода;

Граничные и начальные условия вышеуказанных уравнений можно выразить следующим образом (71-78).

$$x_{\text{Гл}}^{\text{H}} + x_{\text{МеАм}}^{\text{H}} + x_{\text{Водород}}^{\text{H}} = 1 \quad (71)$$

$$x_{\text{Гл}}^{\text{H}} \in \{0 \dots 1\} \quad (72)$$

$$x_{\text{МеАм}}^{\text{H}} \in \{0 \dots 1\} \quad (73)$$

$$x_{\text{Водород}}^{\text{H}} \in \{0 \dots 1\} \quad (74)$$

$$\alpha_1 \in \{0 \dots 1\} \quad (75)$$

$$\alpha_2 \in \{0 \dots 1\} \quad (76)$$

$$\alpha_3 \in \{0 \dots 1\} \quad (77)$$

$$\alpha_1 + \alpha_3 = 1 \quad (78)$$

Система уравнений 64-78 была решена методом наименьших квадратов, путем итерационного перебора значений конверсии в принадлежащих им диапазонах в среде Matlab. В качестве оптимизационного параметра применялась сумма квадратов (79) отклонений рассчитанных и теоретических значений констант равновесия.

$$\text{СКО} = a_1(K_1^{\text{Теор}} - K_1^{\text{Расч}})^2 + a_2(K_2^{\text{Теор}} - K_2^{\text{Расч}})^2 + a_3(K_3^{\text{Теор}} - K_3^{\text{Расч}})^2 \quad (79)$$

Где $K^{\text{Теор}}$ – теоретические значения констант равновесия соответствующих реакций;

$K^{\text{Расч}}$ – расчетные значения констант равновесия соответствующих реакций;

a_1, a_2, a_3 – весовые значения констант соответствующих реакций;

Полученные значения конверсий D-глюкозы и N-метил-D-глюкозимины по реакциям трансформации глюкозы в N-метил-D-глюкозимин, N-метил-D-глюкозимины в N-метил-D-глюкозамин и D-глюкозы в сорбит в зависимости от температуры приведены на рисунке 27. Оптимальным температурным интервалом для преимущественного синтеза N-метил-D-глюкозамина можно считать диапазон 80-100°C, увеличение температуры до 150°C способствует существенному увеличению конверсии D - глюкозы в D - сорбит.

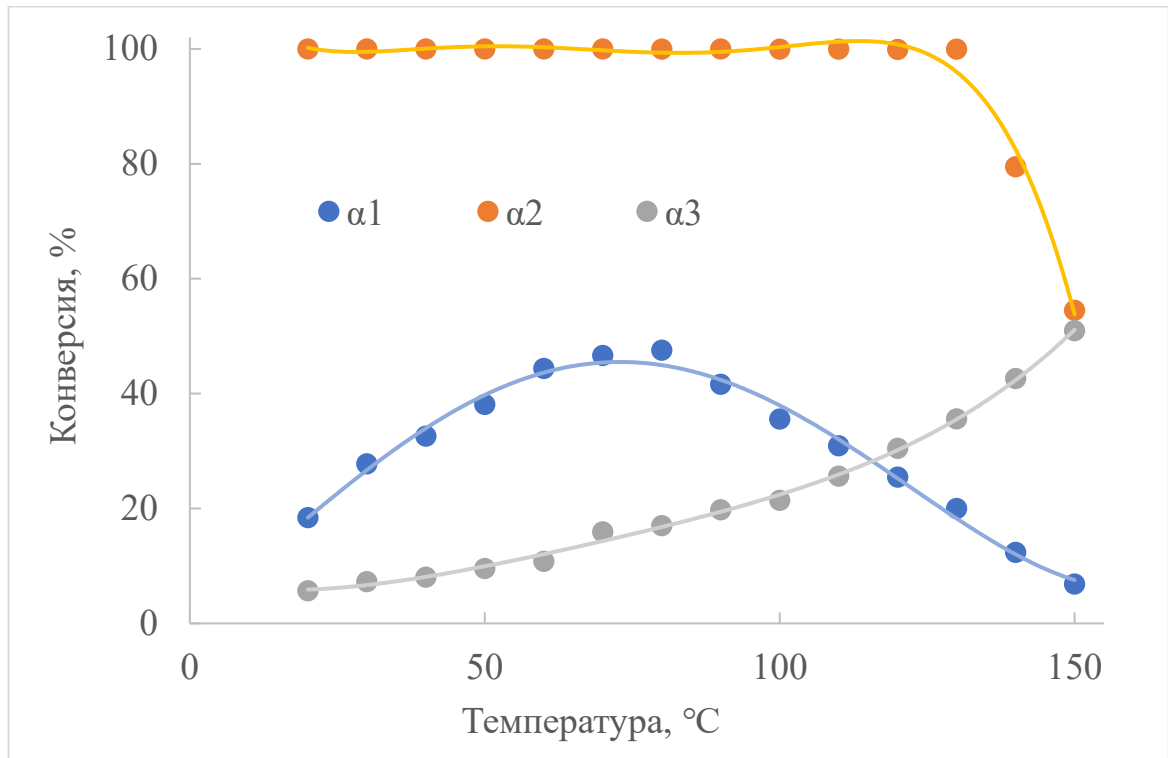


Рисунок 27 - Зависимость конверсии D-глюкозы и N-метил-D-глюкозимины по реакциям трансформации глюкозы в N-метил-D-глюкозимины, N-метил-D-глюкозимины в N-метил-D-глюкозамин и D-глюкозы в сорбит ($x_{Гл}^H=0,3$, $x_{MeAm}^H=0,3$, $x_{Водород}^H=0,4$)

3.2 ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ И ЭНТАЛЬПИИ РАСТВОРЕНИЯ МЕТОДОМ АПЕЛЬБЛАТА

Зависимость растворимости твердых веществ в жидкостях при постоянном давлении может быть представлена уравнением (80) [153,154].

$$\left\{ \frac{\partial (\ln m)}{\partial \left(\frac{1}{T}\right)} \right\} \left(1 + \frac{\partial \ln \gamma}{\partial \ln m} \right) = - \frac{\Delta_{\text{раств}} H_m}{R} \quad (80)$$

Где $\Delta_{\text{раств}} H_m$ – молярная энтальпия раствора, кДж/моль;

m – моляльность раствора, моль/кг;

γ – коэффициент активности;

T – абсолютная температура, К.

Для растворов, образующих кристаллогидраты, уравнение 80 может быть приведено к виду 81 [150].

$$\left\{ \frac{\partial (\ln m)}{\partial \left(\frac{1}{T}\right)} \right\} \left(1 + \frac{\partial \ln \gamma}{\partial \ln m} \right) = - \frac{\Delta_{\text{раств}} H_m}{R(1-hmM_{H_2O})} \quad (81)$$

Где h – число молекул воды в кристаллогидрате;

m – моляльность раствора, моль/кг;

M_{H_2O} – молярная масса воды;

При этом зависимость растворимости вещества в исследуемом диапазоне может быть выражена моделью Апельблата (82) [150,151].

$$\ln m = A + BT + C \ln T \quad (82)$$

Где A, B, C - эмпирические коэффициенты уравнения;

При этом теплота растворения может быть определена графически по уравнению 53 [158].

$$- \frac{\Delta_{\text{раств}} H_m}{R} = \left[\frac{\partial \ln x}{\partial \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_\Gamma}\right)} \right] \quad (83)$$

Где x – мольная доля растворенного вещества;

T_Γ – средняя гармоническая температура;

В свою очередь молярная доля может быть определена по формуле (84) [152].

$$x = \frac{\frac{m_{\text{в-ва}}}{Mr_{\text{в-ва}}}}{\frac{m_{\text{в-ва}}}{Mr_{\text{в-ва}}} + \frac{m_{\text{р-ля}}}{Mr_{\text{р-ля}}}} \quad (84)$$

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

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

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

$Mr_{\text{р-ля}}$ – молярная масса растворителя, г/моль;

3.2.1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ И ЭНТАЛЬПИИ РАСТВОРЕНИЯ МЕТОДОМ АПЕЛЬБЛАТА ДЛЯ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗИМИНА В ЭТАНОЛЕ

По результатам экспериментов были построены зависимости молярной растворимости N-метил-D-глюкозимирина при разной температуре в зависимости от концентрации этилового спирта в водно-спиртовом растворителе (рисунок 28).

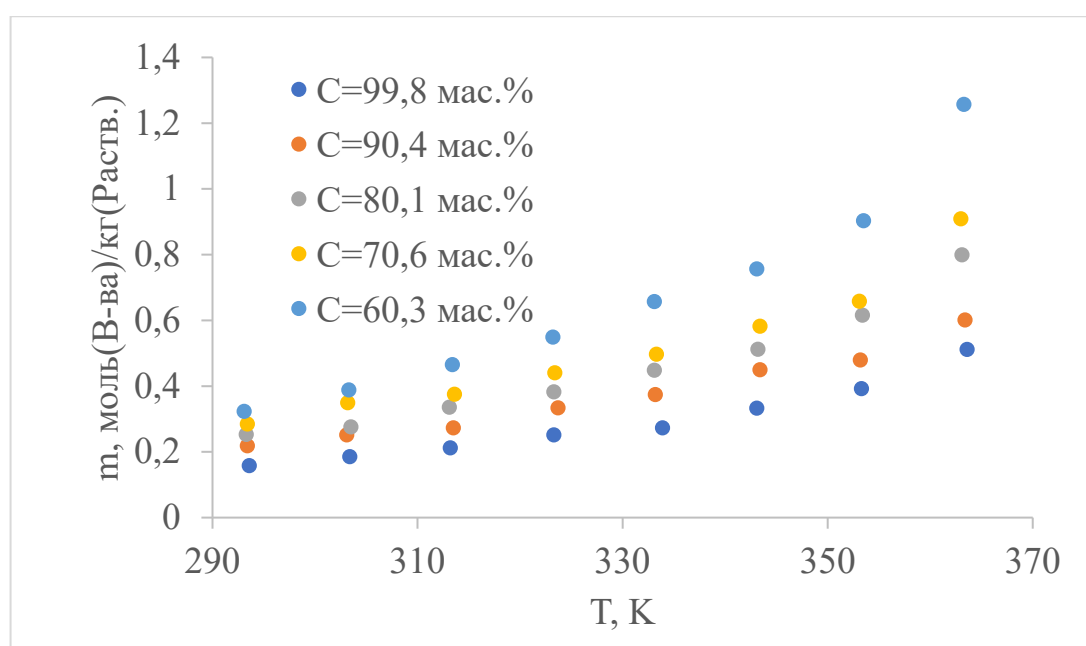


Рисунок 28 - Зависимость молярной растворимости N-Метил-D-глюкозимирина от температуры при различной концентрации этанола в растворителе

Увеличение температуры способствует закономерному увеличению растворимости N-метил-D-глюкозимирина (рисунок 28). Также увеличение концентрации воды в растворителе способствует увеличению растворимости N-метил-D-глюкозимирина.

Методом Левенберга-Маркварда с использованием пакета программ MathLab были найдены коэффициенты уравнения Апельблата (82),

полиномиальной логарифмической зависимости молярности от температуры (Таблица 11).

Таблица 11 - Найденные значения коэффициентов корреляции уравнения Апельблата для зависимости растворимости N-Метил-D-глюкозими́на от температуры при различной концентрации этанола в растворителе

C(C ₂ H ₅ OH), мас.%	A, кДж/моль	B, кДж/моль	C, кДж/моль
99,8	-6,37	$1,54 \cdot 10^{-2}$	$1,70 \cdot 10^{-7}$
90,4	-5,82	$1,45 \cdot 10^{-2}$	$7,79 \cdot 10^{-3}$
80,1	-6,76	$1,79 \cdot 10^{-2}$	$7,48 \cdot 10^{-3}$
70,6	-6,64	$1,79 \cdot 10^{-2}$	$7,00 \cdot 10^{-3}$
60,3	-6,33	$1,76 \cdot 10^{-2}$	$7,00 \cdot 10^{-3}$

Построенная зависимость логарифма мольной доли от приведенной обратной температуры (рисунок 29), позволило получить группу линейных зависимостей для разных концентраций спирта в водно-спиртовом растворителе. Тангенс угла наклона полученных прямых равен кажущейся энтальпии растворения N-метил-D-глюкозими́на деленной на газовую постоянную (83).

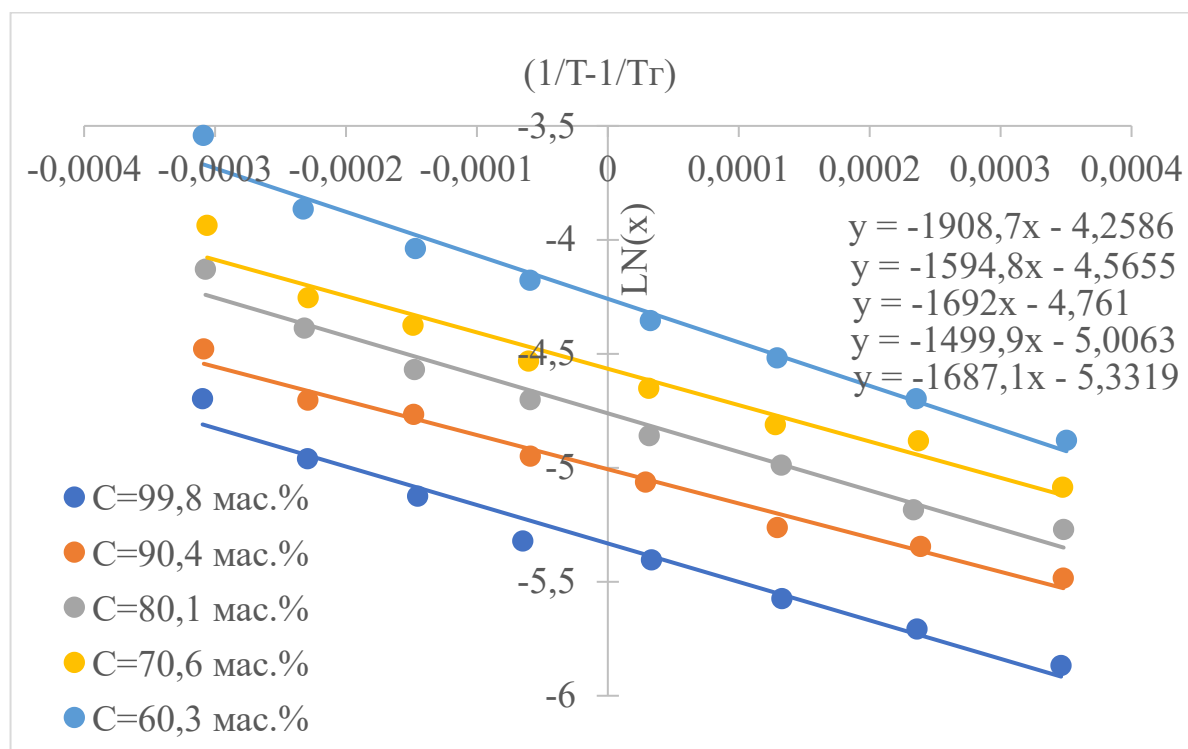


Рисунок 29 - Зависимость натурального логарифма моляльной доли растворенного N-метил-D-глюкозими́на от приведенной обратной температуры при различной концентрации этанола в растворителе

Полученные значения кажущейся энтальпии растворения для N-метил-D-глюкозими́на приведены в таблице 2. Величины значений находятся в интервале от 13,3 до 15,9 кДж/моль, что ниже, чем типичные значения энтальпии растворения для глюкозы 30-34 кДж/моль [155,157], что может быть объяснено влиянием иминной группы на кажущуюся энергию растворения.

Таблица 12 - Значения кажущейся энтальпии растворения N-метил-D-глюкозими́на

$C(C_2H_5OH)$, мас.%	$\Delta H_{\text{раств}}$ кДж/моль	$\pm\Delta$ кДж/моль
99,8	-14,0	0,7
90,4	-12,5	0,6
80,1	-14,1	0,7
70,6	-13,3	0,6
60,3	-15,9	0,8

3.2.2 ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ И ЭНТАЛЬПИИ РАСТВОРЕНИЯ МЕТОДОМ АПЕЛЬБЛАТА ДЛЯ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗАМИНА В ЭТАНОЛЕ

По результатам экспериментов были построены зависимости моляльной растворимости N-метил-D-глюкозамина при разной температуре в зависимости от концентрации этилового спирта в водно-спиртовом растворителе (рисунок 30).

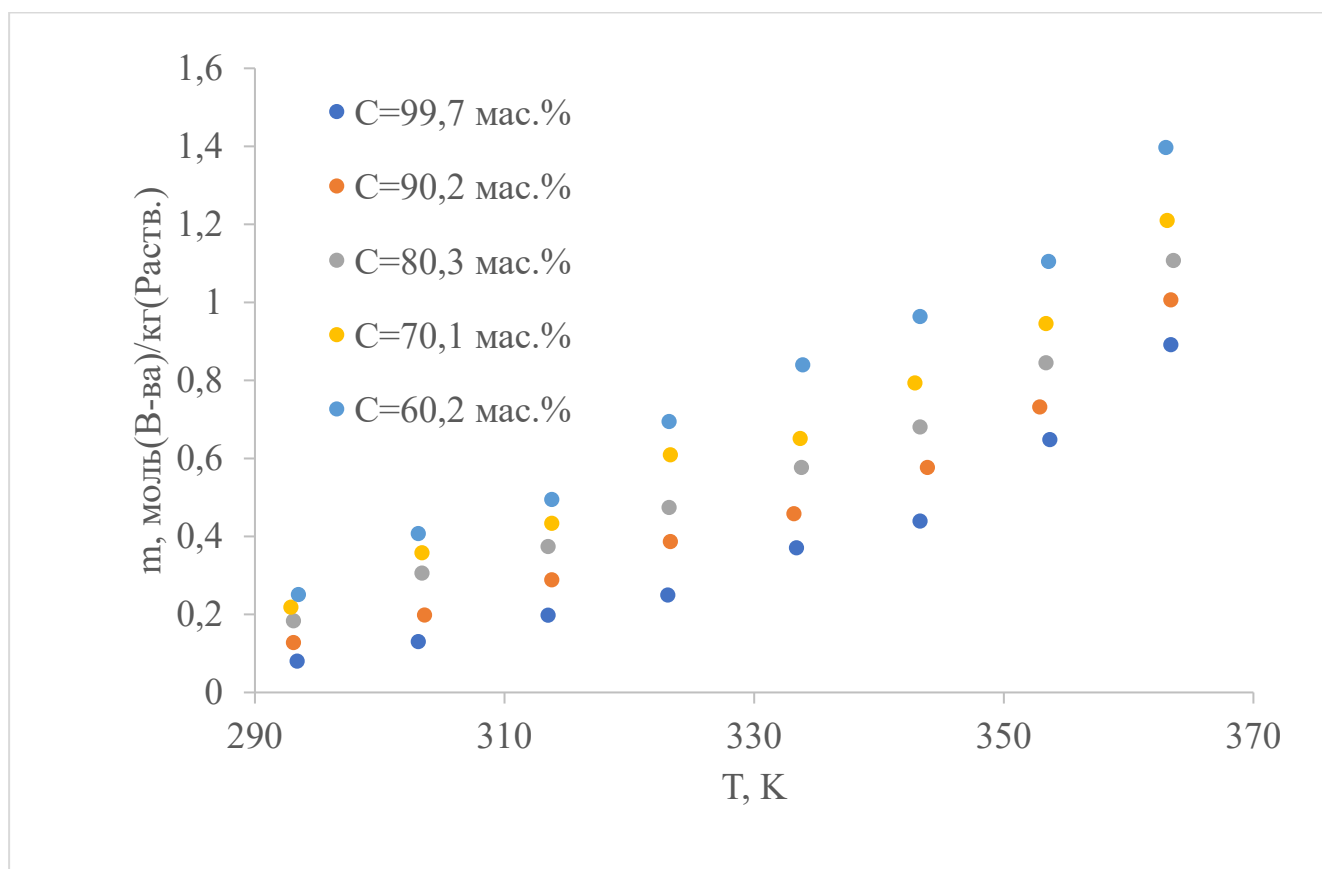


Рисунок 30 - Зависимость молярной растворимости N-Метил-D-глюкозамина от температуры при различной концентрации этанола в растворителе

Увеличение температуры способствует закономерному увеличению растворимости N-метил-D-глюкозамина (рисунок 31). Также увеличение концентрации воды в растворителе способствует увеличению растворимости N-метил-D-глюкозамина. Также необходимо отметить более высокие значения растворимости N-метил-D-глюкозамина по сравнению N-метил-D-глюкозимином в сходных условиях.

Методом Левенберга-Маркварда с использованием пакета программ MathLab были найдены коэффициенты уравнения Апельблата (82), полиномиальной логарифмической зависимости молярности от температуры (таблица 13).

Таблица 13 - Найденные значения коэффициентов корреляции уравнения Апельблата для зависимости растворимости N-Метил-D-глюкозамина от температуры при различной концентрации этанола в растворителе

C(C ₂ H ₅ OH), мас.%	A, кДж/моль	B, кДж/моль	C, кДж/моль
99,8	-8,12	$2,20 \cdot 10^{-2}$	$1,43 \cdot 10^{-3}$
90,4	-9,90	$2,71 \cdot 10^{-2}$	$7,76 \cdot 10^{-3}$
80,1	-7,96	$2,21 \cdot 10^{-2}$	$7,48 \cdot 10^{-3}$
70,6	-6,80	$1,90 \cdot 10^{-2}$	$7,00 \cdot 10^{-3}$
60,3	-7,83	$2,26 \cdot 10^{-2}$	$6,94 \cdot 10^{-3}$

Построенная зависимость логарифма мольной доли от приведенной обратной температуры (рисунок 31), позволило получить группу линейных зависимостей для разных концентраций спирта в водно-спиртовом растворителе для N-метил-D-глюкозамина. Тангенс угла наклона полученных прямых равен кажущейся энтальпии растворения N-метил-D-глюкозамина деленной на газовую постоянную (83).

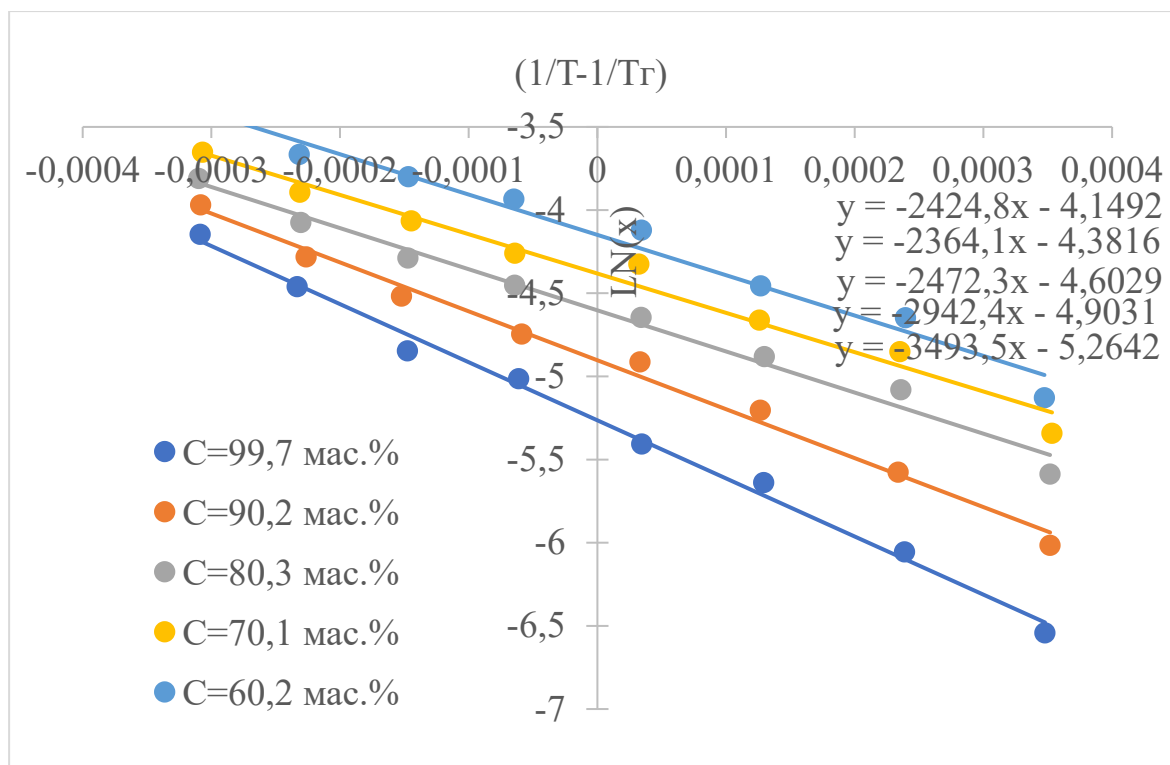


Рисунок 31 - Зависимость натурального логарифма молярной доли растворенного N-метил-D-глюкозамина от приведенной обратной температуры при различной концентрации этанола в растворителе

Полученные значения кажущейся энтальпии растворения для N-метил-D-глюкозамина приведены в таблице 14. Величины значений находятся в интервале от 19,7 до 29,0 кДж/моль, что ниже, чем типичные значения энтальпии растворения для глюкозы 30-34 кДж/моль [160,161], что может быть объяснено влиянием иминной группы на кажущуюся энергию растворения. Также необходимо отметить увеличение значений кажущейся энтальпии растворения при увеличении содержания воды в растворителе.

Таблица 14 - Значения кажущейся энтальпии растворения N-метил-D-глюкозамина

C(C ₂ H ₅ OH), мас.%	$\Delta H_{\text{раств}}$ кДж/моль	$\pm\Delta$ кДж/моль
99,7	-20,2	1,0
90,2	-19,7	1,0
80,3	-20,5	1,0
70,1	-24,9	1,2
60,2	-29,0	1,4

3.3 ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА ПОЛУЧЕНИЯ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗИМИНА

Для проведения исследования процесса получения N-метил-D-глюкозимина были проведены эксперименты по изучению влияния содержания воды, концентрации D-глюкозы, концентрации метиламина и температуры. Эксперименты проводились на установке периодического действия, для получения безводного спирта использовался оксид кальция.

3.3.1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ВОДЫ НА ПРОЦЕСС ОБРАЗОВАНИЯ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗИМИНА

Исследование влияния начальной концентрации воды проводилось при концентрации D-глюкозы и метиламина 0,12 моль/л растворителя при 80°C и скорости перемешивании 300 об/мин. Начальная концентрация воды варьировалась от 0,002 моль/л до 0,22 моль/л. Кривые зависимости концентрации глюкозы от времени реакции приведены на рисунке 32.

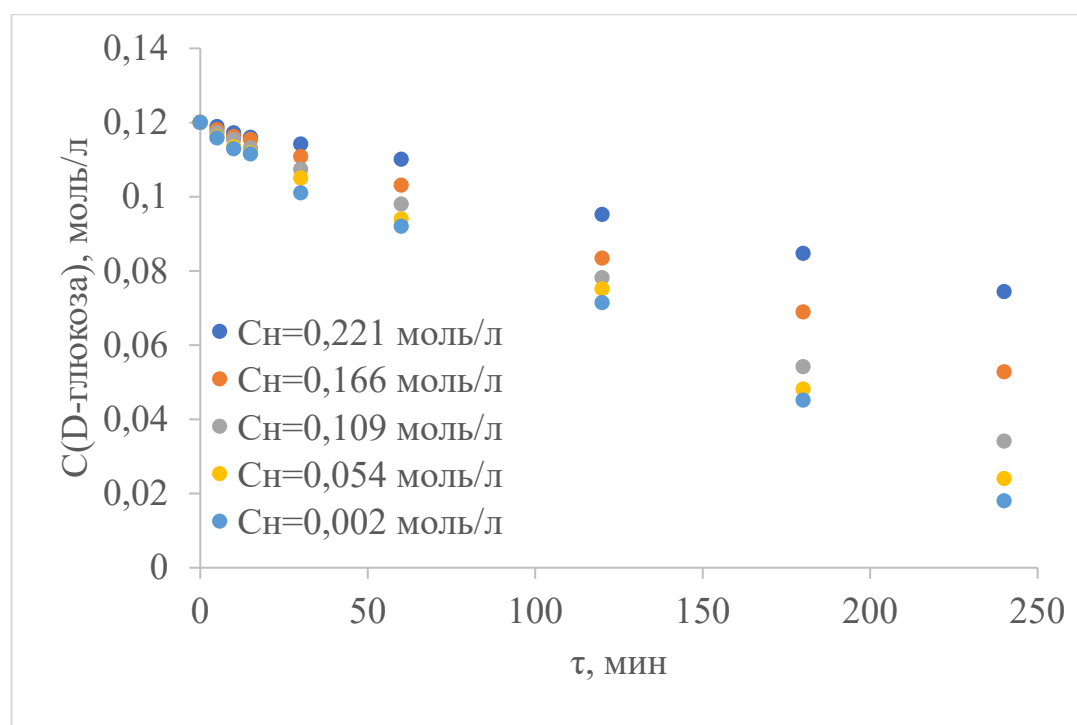


Рисунок 32 - Зависимость концентрации D-глюкозы от времени при различной начальной концентрации воды в растворе, $C_{\text{H}}(\text{D-глюкозы})=0,12$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{MeAm})=0,126$ моль/л, при 80°C и скорости перемешивании 300 об/мин.

Увеличение содержания воды в растворе приводит к существенному замедлению скорости расходования D-глюкозы, что является следствием увеличения скорости гидролиза N-метил-D-глюкозамина при высоком содержании воды в растворе.

Зависимости концентрации метиламина от времени реакции приведены на рисунке 33.

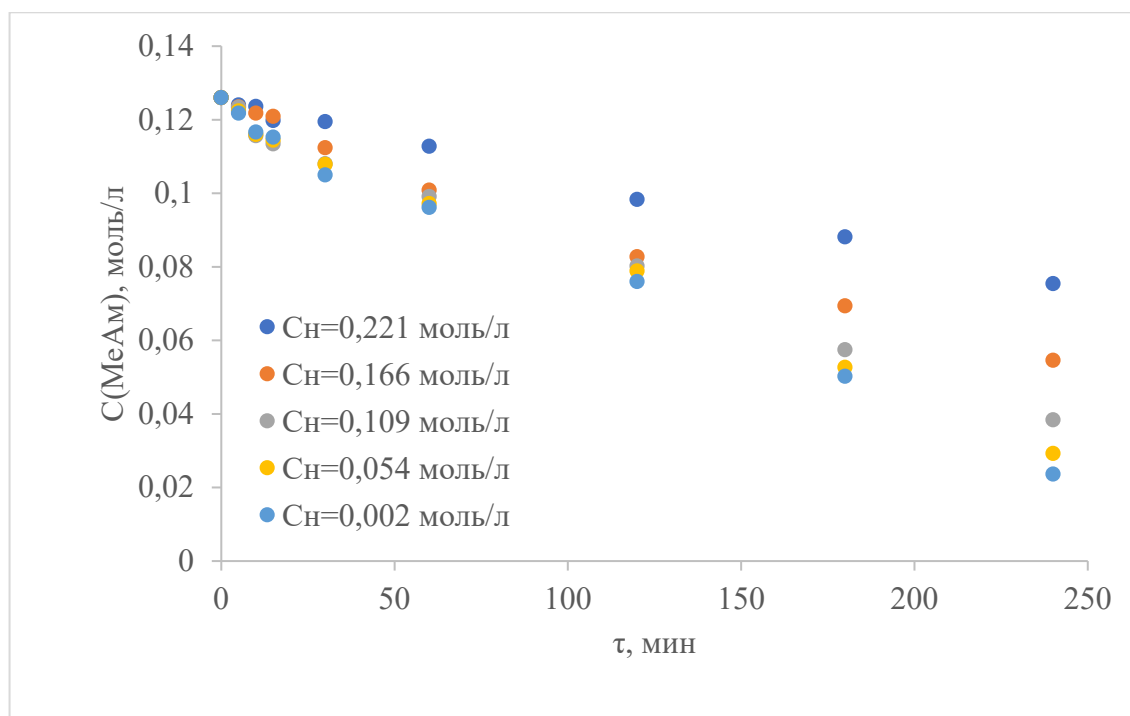


Рисунок 33 - Зависимость концентрации метиламина от времени при различной начальной концентрации воды в растворе, $C_n(\text{D-глюкозы})=0,12$ моль/л, $C_n(\text{МеАм})=0,126$ моль/л, при 80°C и скорости перемешивания 300 об/мин

Увеличение содержания воды в растворе приводит к существенному замедлению скорости расходования метиламина, что также является следствием увеличения скорости гидролиза N-метил-D-глюкозамина при высоком содержании воды в растворе.

Зависимости концентрации N-метил-D-глюкозамина от времени реакции приведены на рисунке 34.

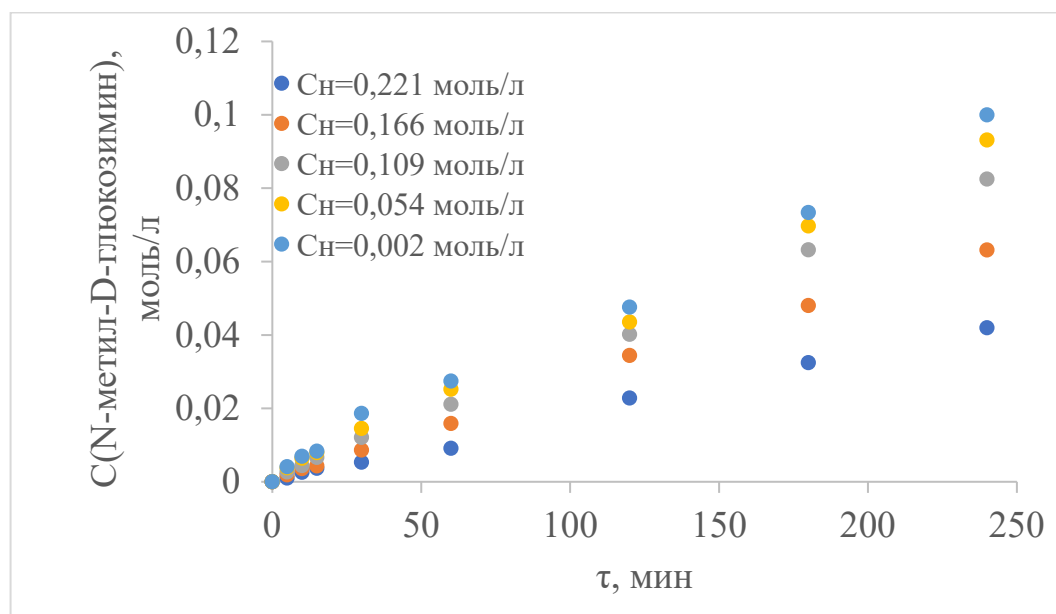


Рисунок 34 - Зависимость концентрации N-метил-D-глюкозима от времени при различной начальной концентрации воды в растворе, $C_{\text{H}}(\text{D-глюкозы})=0,12$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{MeAm})=0,126$ моль/л, при 80°C и скорости перемешивания 300 об/мин

Увеличение содержания воды в растворе способствует существенному уменьшению скорости образования N-метил-D-глюкозима, что является следствием увеличения скорости его гидролиза при наличии воды в растворе.

Как видно из графиков 31-32 конверсия D-глюкозы и метиламина не является полной, для определения возможности ее увеличения были проведены эксперименты с добавлением оксида кальция в качестве водопоглощающего агента (рисунки 35-37). Увеличение начального содержания оксида кальция с 0 до 20 г/л способствует как увеличению скорости конверсии D-глюкозы, так и ее глубины (рисунок 35).

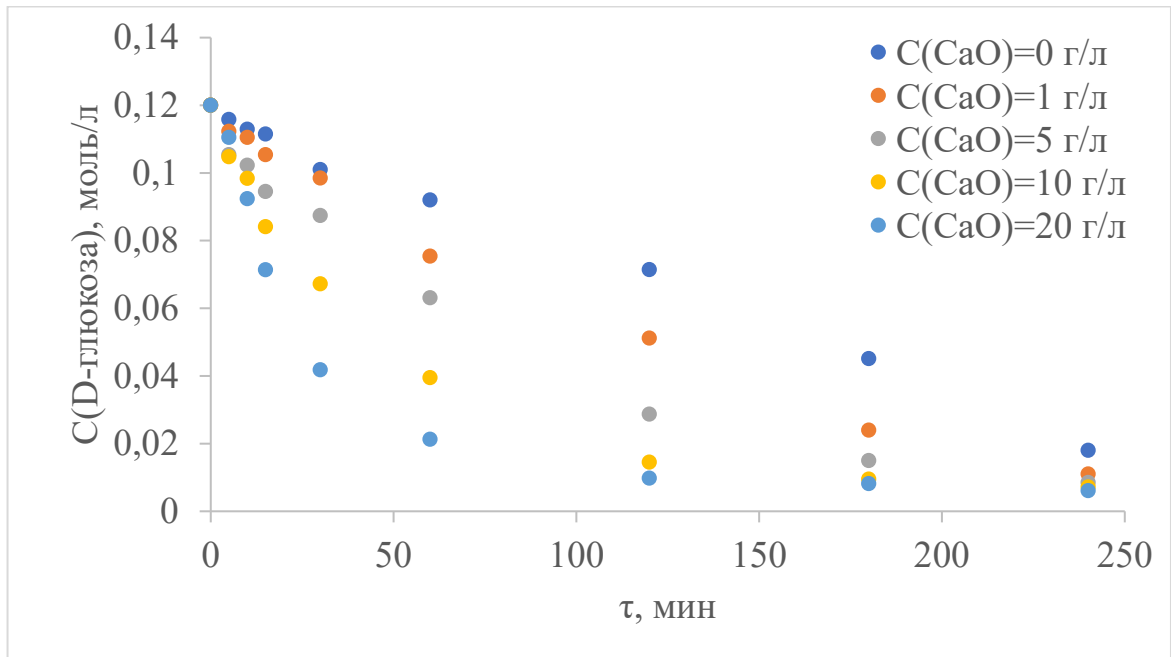


Рисунок 35 - Зависимость концентрации D-глюкозы от времени при различной начальном содержании оксида кальция в растворе, $C_{\text{H}}(\text{D-глюкозы})=0,12$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{MeAm})=0,126$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{H}_2\text{O})=0,002$ моль/л при 80°C и скорости перемешивания 300 об/мин

В случае метиламина (рисунок 36) увеличение начального содержания оксида кальция с 0 до 20 г/л способствует увеличению скорости конверсии метиламина и глубины конверсии метиламина.

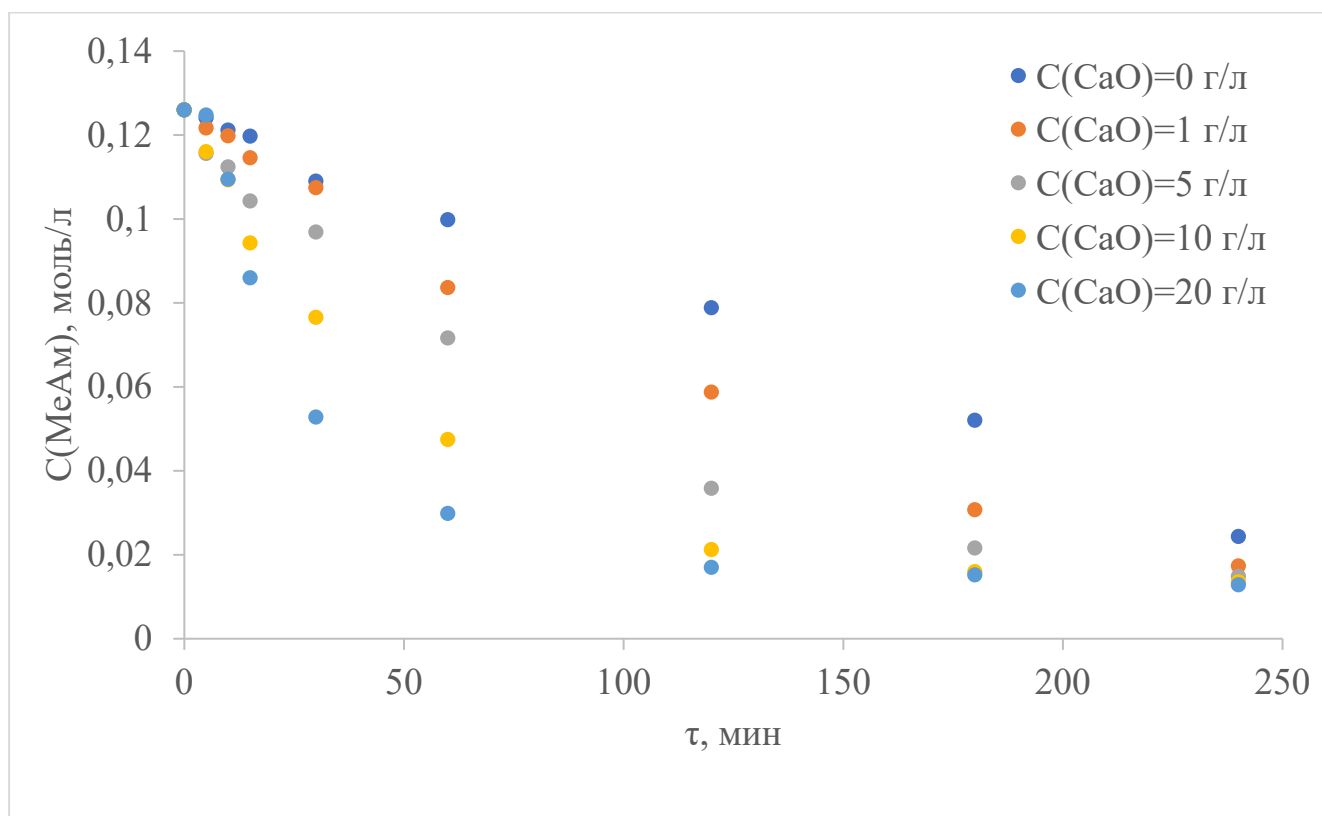


Рисунок 37 - Зависимость концентрации метиламина от времени при различной начальном содержании оксида кальция в растворе, $C_{\text{H}}(\text{D-глюкозы})=0,12 \text{ моль/л}$, $C_{\text{H}}(\text{MeAm})=0,126 \text{ моль/л}$, $C_{\text{H}}(\text{H}_2\text{O})=0,002 \text{ моль/л}$ при 80°C и скорости перемешивания 300 об/мин.

Увеличение содержания оксида кальция в растворе также приводит к существенному увеличению скорости образования N-метил-D-глюкозимирина, что является результатом уменьшения скорости обратной реакции гидролиза N-метил-D-глюкозимирина в случае наличия водосвязывающего компонента (рисунок 37).

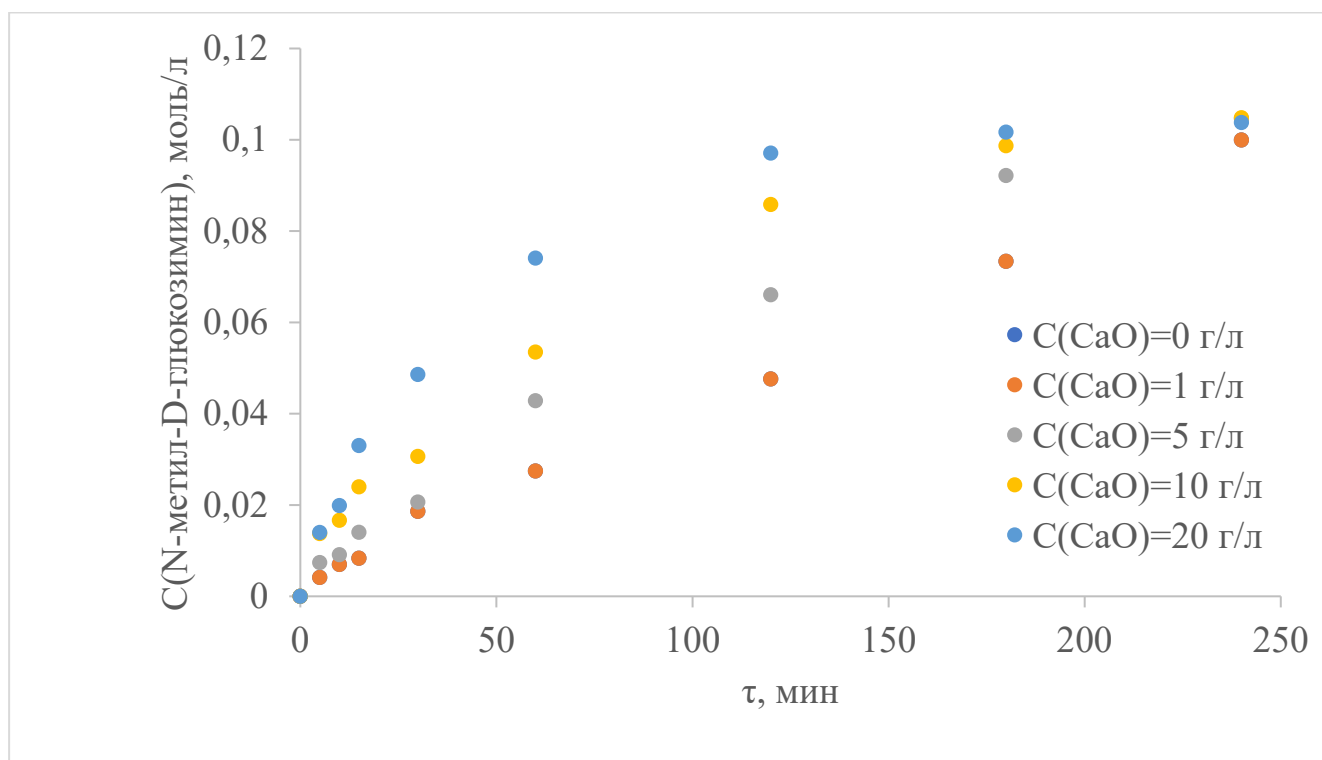


Рисунок 37 - Зависимость концентрации N-метил-D-глюкозима от времени при различной начальном содержании оксида кальция в растворе, $C_n(\text{D-глюкозы})=0,12$ моль/л, $C_n(\text{MeAm})=0,126$ моль/л, $C_n(\text{H}_2\text{O})=0,002$ моль/л при 80°C и скорости перемешивании 300 об/мин

Таким образом уменьшение содержания воды в реакционной системе является важнейшим способом увеличения выхода N-метил-D-глюкозима, способным обеспечить высокие технико-экономические показатели.

3.3.2 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ D-ГЛЮКОЗЫ

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 (рисунок 38) способствует увеличению скорости трансформации D-ГЛЮКОЗЫ.

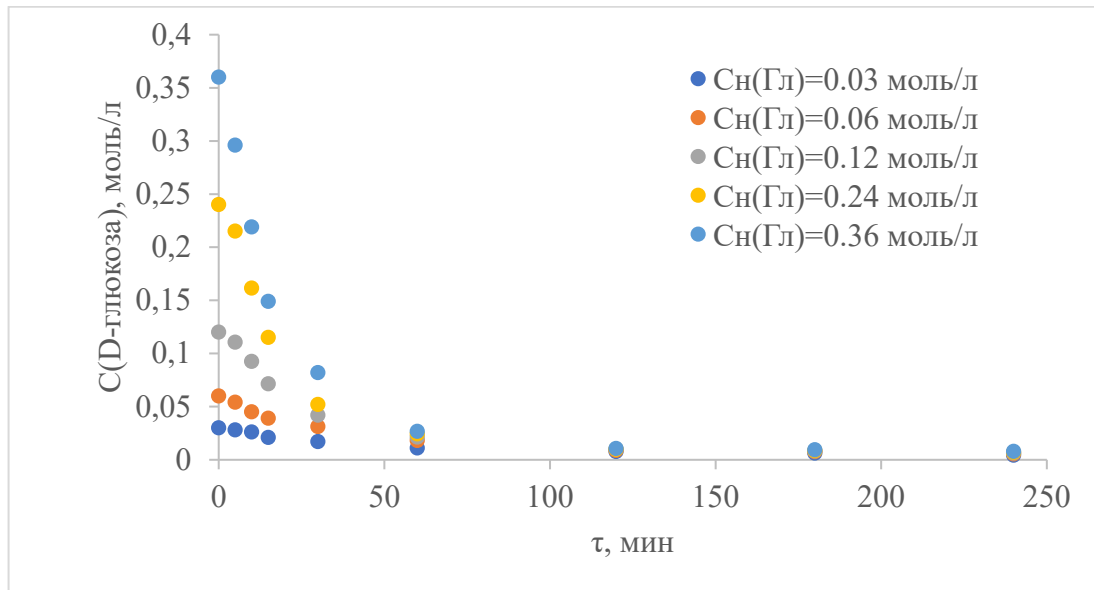


Рисунок 38 - Зависимость концентрации D-глюкозы от времени при различной начальной концентрации D-глюкозы в растворе, $C_{\text{H}}(\text{D-глюкозы})=0,03-0,36$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{MeAm})=0,4$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{CaO})=20$ г/л 80°C и скорости перемешивания 300 об/мин

Скорость образования N-метил-D-глюкозимирина (рисунок 39) также увеличивается с увеличением начальной концентрации D-глюкозы.

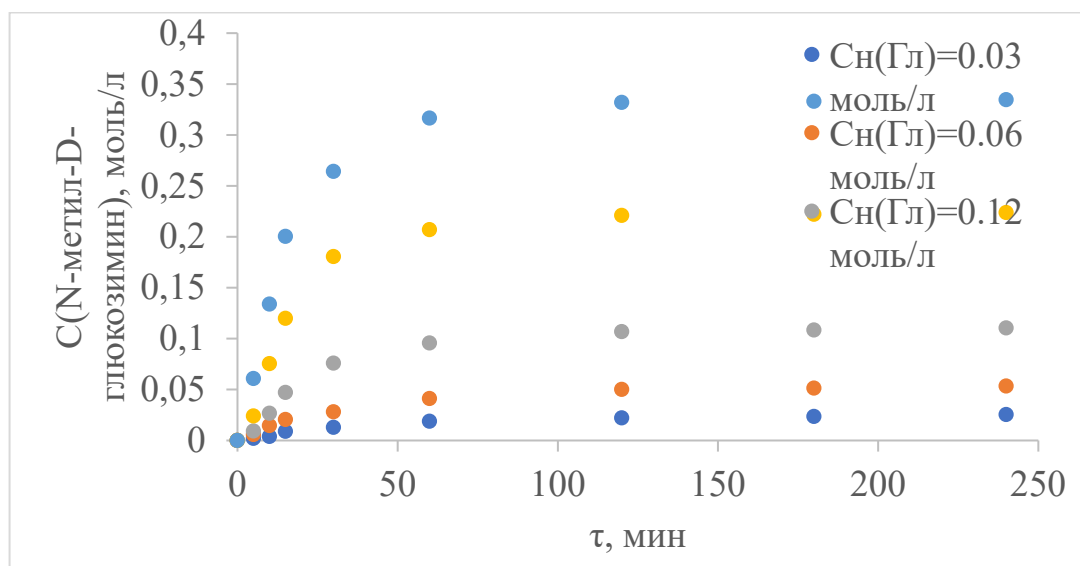


Рисунок 39 - Зависимость концентрации N-метил-D-глюкозимина от времени при различной начальной концентрации D-глюкозы в растворе, $C_n(\text{D-глюкозы})=0,03-0,36$ моль/л, $C_n(\text{MeAm})=0,4$ моль/л, $C_n(\text{CaO})=20$ г/л 80°C и скорости перемешивания 300 об/мин

Построение зависимости натурального логарифма скорости образования N-метил-D-глюкозимина от натурального логарифма начальной концентрации дало возможность определить эффективный порядок реакции образования N-метил-D-глюкозимина (рисунок 40). Найденный эффективный порядок реакции по D-глюкозе равен 1,37, что может быть объяснено параллельным протеканием обратной реакции гидролиза N-метил-D-глюкозимина.

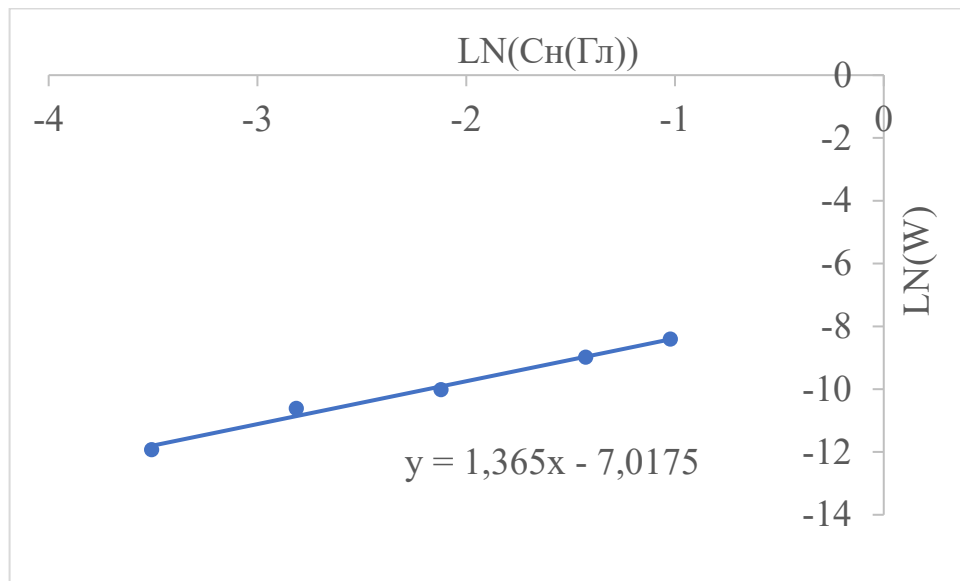


Рисунок 40 - Зависимость логарифма скорости образования N-метил-D-глюкозимины от логарифма начальной концентрации D-глюкозы в растворе, $C_n(\text{D-глюкозы})=0,03-0,36$ моль/л, $C_n(\text{MeAm})=0,4$ моль/л, $C_n(\text{CaO})=20$ г/л 80°C и скорости перемешивания 300 об/мин

3.3.3 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ МЕТИЛАМИНА

Увеличение концентраций реагирующих веществ оказывает существенное влияние на скорость образования продуктов реакции и скорость трансформации исходных соединений. Так увеличение концентрации метиламина с 0,04 до 0,3 моль/л (рисунок 41) способствует увеличению скорости трансформации метиламина.

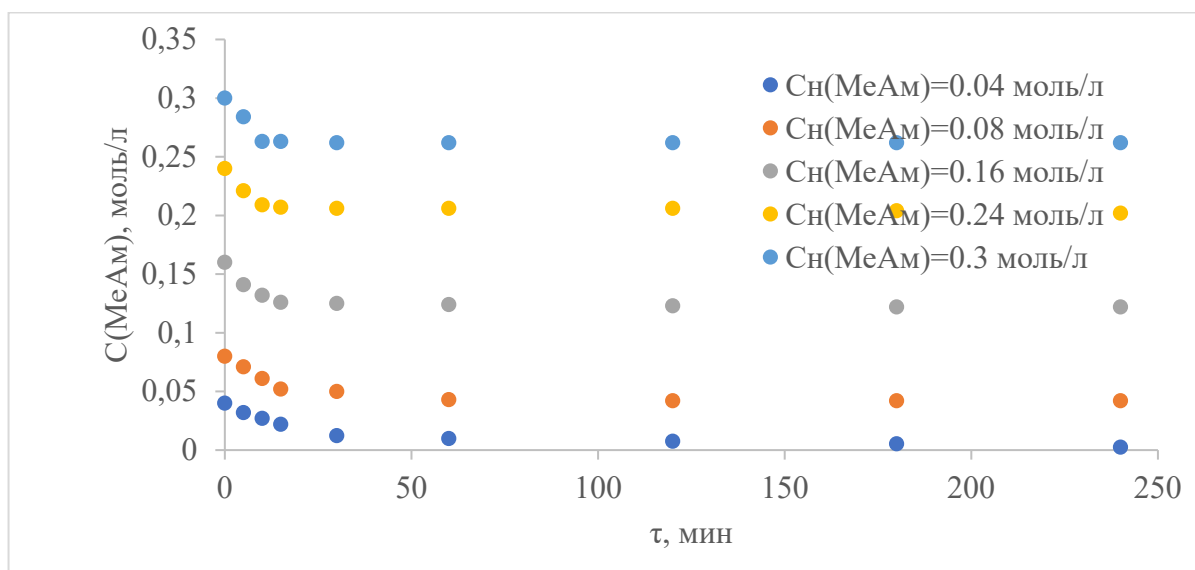


Рисунок 41 - Зависимость концентрации метиламина от времени при различной начальной концентрации метиламина в растворе, $C_{\text{H}}(\text{D-глюкозы})=0,038$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{MeAm})=0,04-0,3$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{CaO})=20$ г/л 80°C и скорости перемешивании 300 об/мин

Скорость образования N-метил-D-глюкозимины (рисунок 42) также увеличивается с увеличением начальной концентрации метиламина.

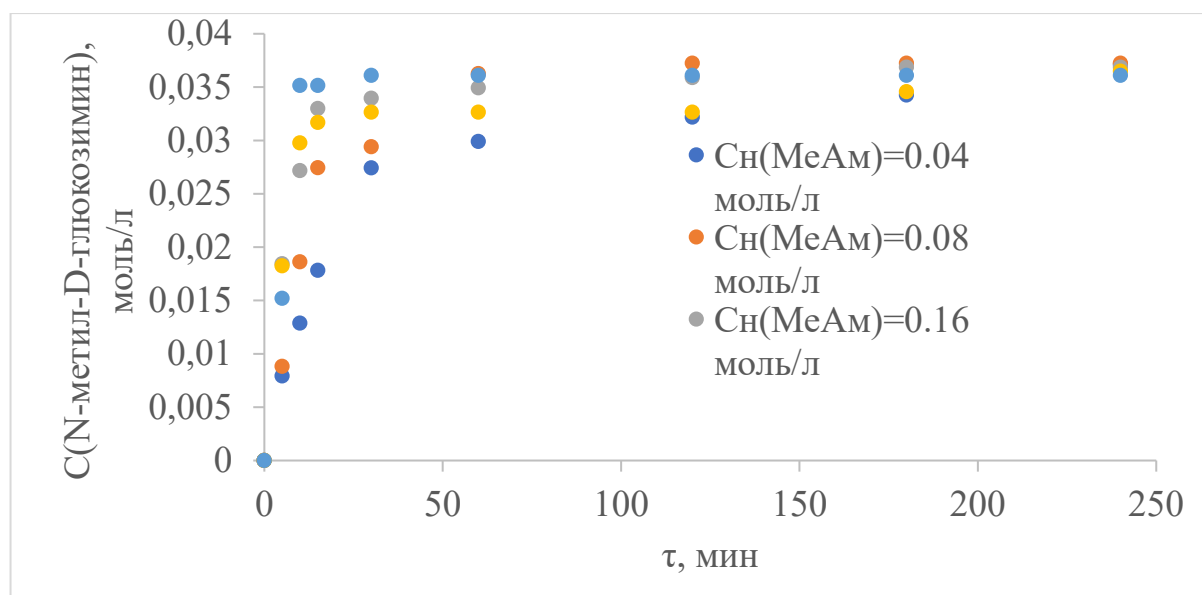


Рисунок 42 - Зависимость концентрации N-метил-D-глюкозимины от времени при различной начальной концентрации метиламина в растворе, $C_{\text{H}}(\text{D-глюкозы})=0,038$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{MeAm})=0,04-0,3$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{CaO})=20$ г/л 80°C и скорости перемешивании 300 об/мин

Построение зависимости натурального логарифма скорости образования N-метил-D-глюкозимины от натурального логарифма начальной концентрации метиламина дало возможность определить эффективный порядок реакции образования N-метил-D-глюкозимины (Рисунок 43) по метиламину. Найденный эффективный порядок реакции по метиламину равен 0,5, что может быть объяснено параллельным протеканием обратной реакции гидролиза N-метил-D-глюкозимины.

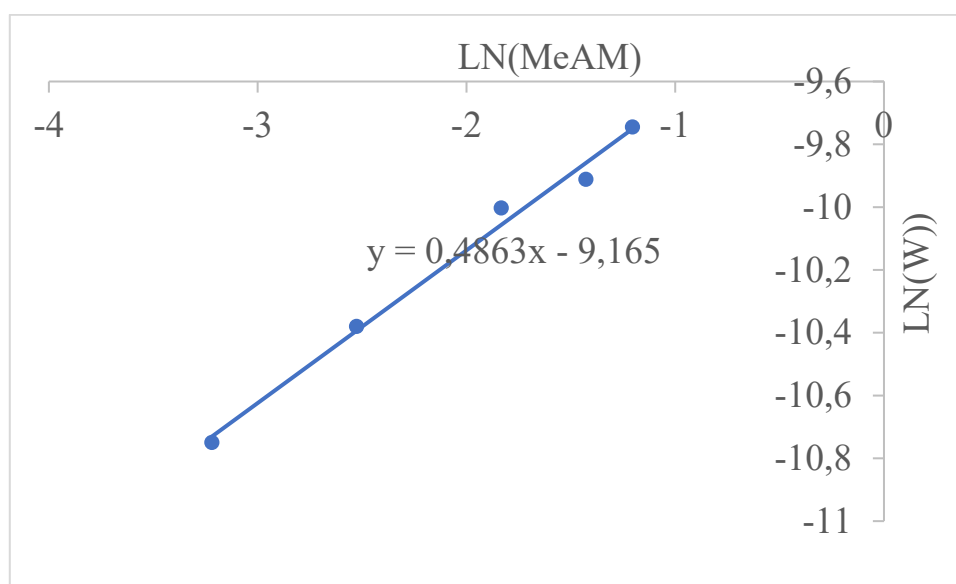


Рисунок 43 - Зависимость логарифма скорости образования N-метил-D-глюкозимины от логарифма начальной концентрации метиламина в растворе, $C_{\text{H}}(\text{D-глюкозы})=0,038$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{MeAm})=0,04-0,3$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{CaO})=20$ г/л 80°C и скорости перемешивании 300 об/мин

3.3.4 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ НА ПРОЦЕСС ОБРАЗОВАНИЯ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗАМИНА

Температура проведения реакции оказывает существенное влияние на скорость образования продуктов реакции. Так увеличение температуры с 60 до 100°C способствует увеличению скорости расходования D-глюкозы (рисунок 44).

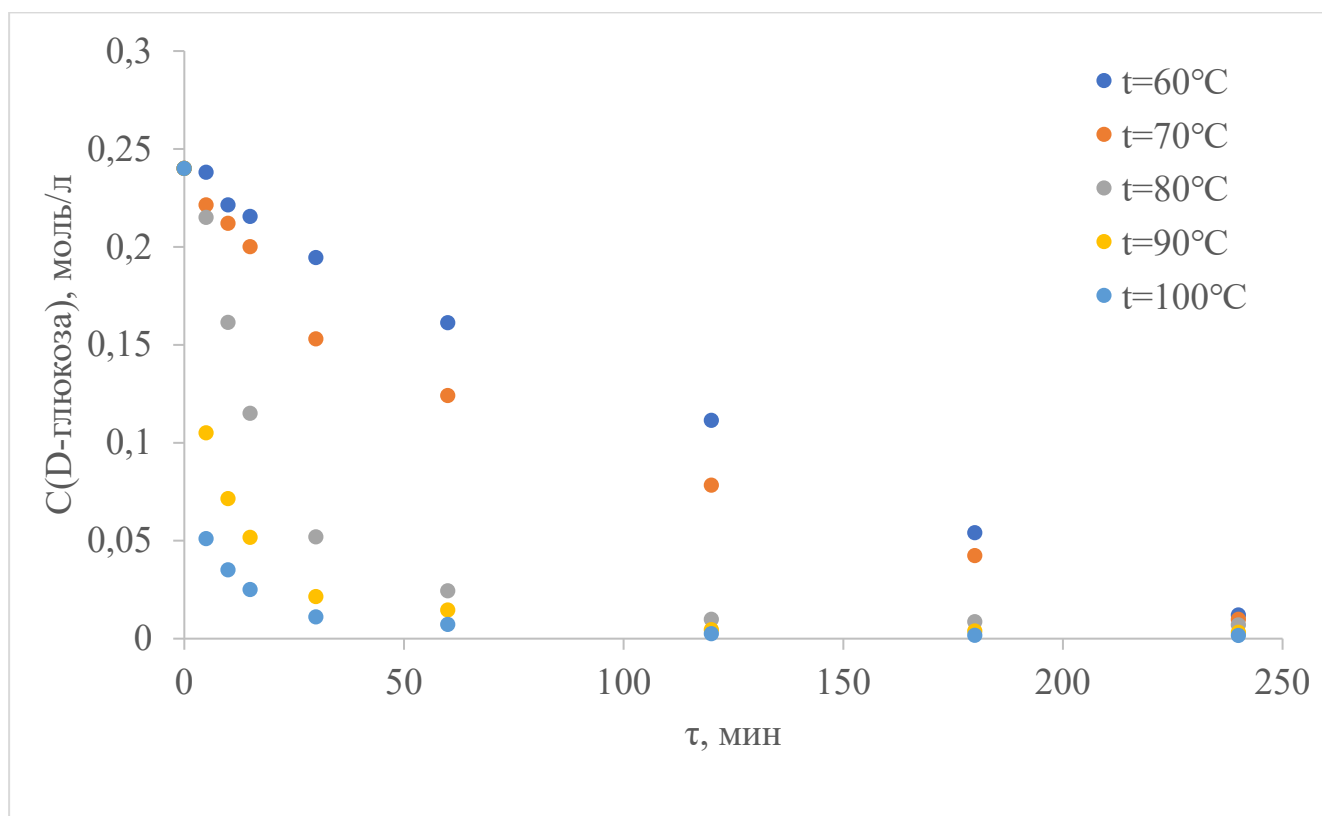


Рисунок 44 - Зависимость концентрации D-глюкозы от времени при различной температуре реакции, $C_n(\text{D-глюкозы})=0,24$ моль/л, $C_n(\text{MeAm})=0,25$ моль/л, $C_n(\text{CaO})=20$ г/л 80 °C и скорость перемешивания 300 об/мин, $t=60-100$ °C

Увеличение температуры с 60 до 100°C проведения реакции также способствует увеличению скорости расходования метиламина (рисунок 45).

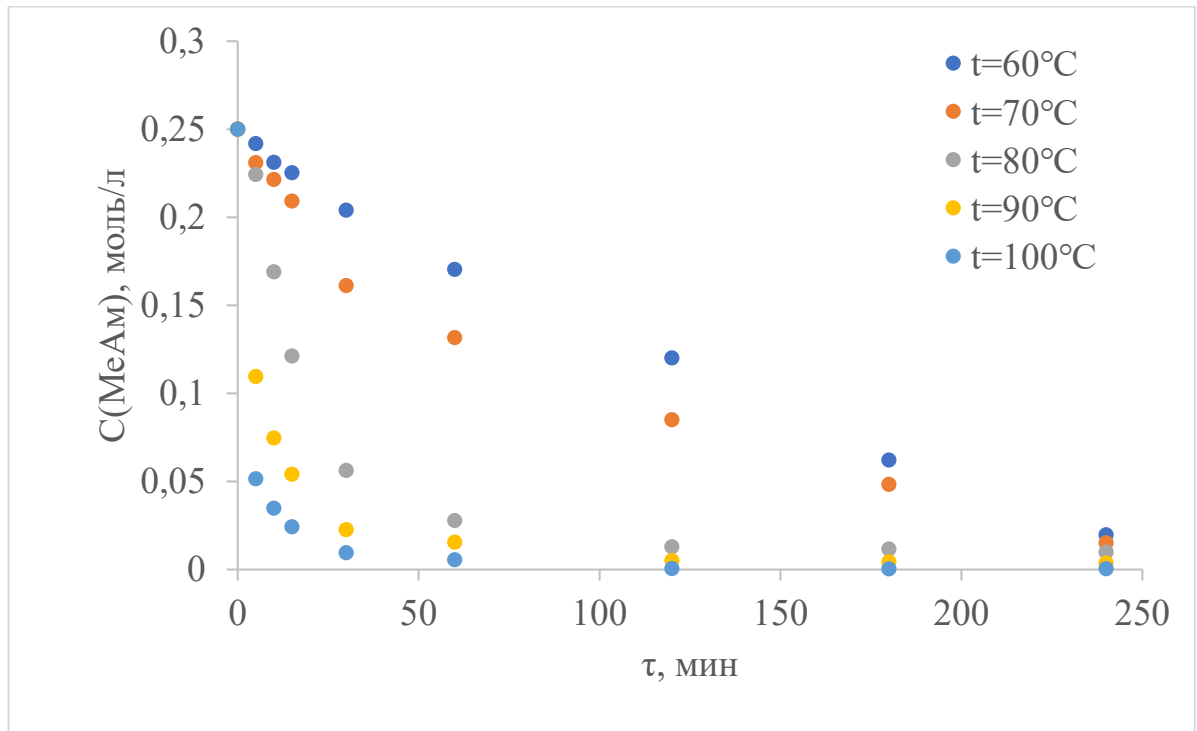


Рисунок 45 - Зависимость концентрации метиламина от времени при различной температуре реакции, $C_{\text{H}}(\text{D-глюкозы})=0,24$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{МеАм})=0,25$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{CaO})=20$ г/л 80°C и скорость перемешивания 300 об/мин, $t=60-100^{\circ}\text{C}$

Также увеличение температуры способствует значительному ускорению реакции образования N-метил-D-глюкозими́на (рисунок 46). Так при температуре реакции в 100°C практически полная конверсия достигается в первый час реакции.

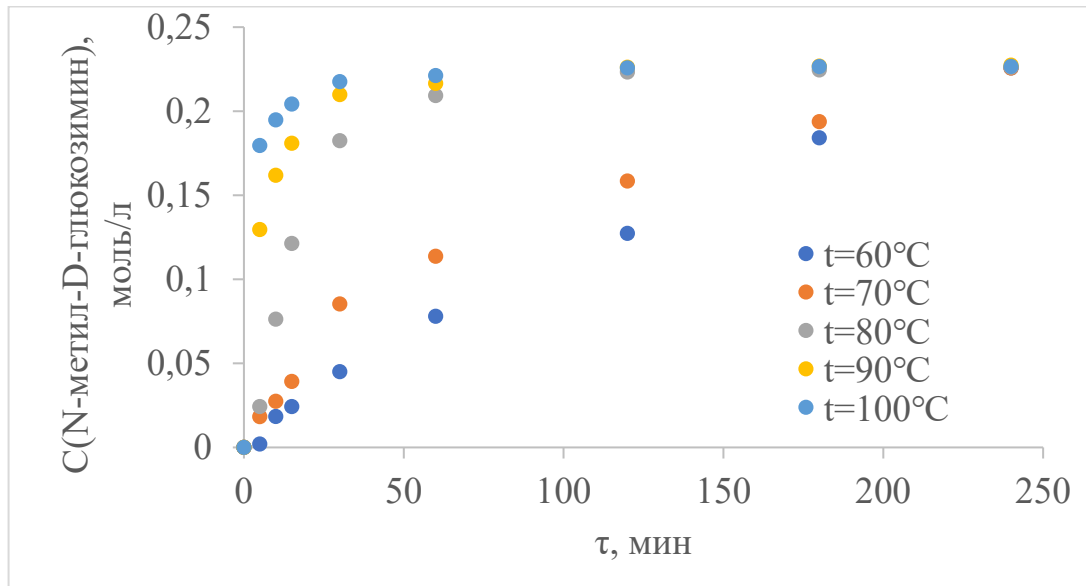


Рисунок 46 - Зависимость концентрации N-метил-D-глюкозимина от времени при различной температуре реакции, $C_{\text{H}}(\text{D-глюкозы})=0,24$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{MeAm})=0,25$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{CaO})=20$ г/л 80°C и скорость перемешивания 300 об/мин, $t=60-100^{\circ}\text{C}$

Исследование влияния температуры на процесс образования N-метил-D-глюкозимина позволило построить график зависимости натурального логарифма скорости образования N-метил-D-глюкозимина от обратной температуры (рисунок 47).

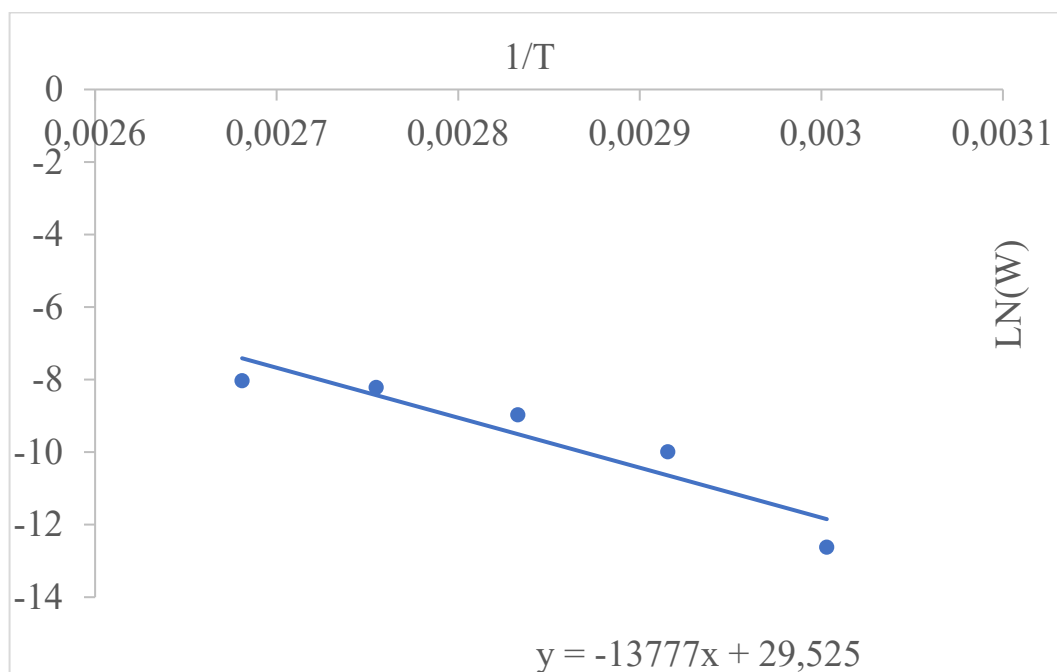


Рисунок 47 - Зависимость концентрации логарифма скорости образования N-метил-D-глюкозимины от обратной температуры $C_H(\text{D-глюкозы})=0,24$ моль/л, $C_H(\text{MeAm})=0,25$ моль/л, $C_H(\text{CaO})=20$ г/л 80°C и скорость перемешивания 300 об/мин, $t=60-100^\circ\text{C}$

Построение зависимости позволило определить значение кажущейся энергии активации, которая составила 114 ± 5 кДж/моль, что является типовым значением для гомогенных реакций, происходящих в растворе.

3.3.5 КРИСТАЛЛИЗАЦИЯ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗИМИНА ИЗ РЕАКЦИОННОГО РАСТВОРА

Кристаллизация N-метил-D-глюкозимины является важной стадией его выделения и очистки для последующего использования в синтезе N-метил-D-глюкозамина. Для определения закономерностей кристаллизации N-метил-D-глюкозимины была проделана серия экспериментов, позволившая построить

кинетическую кривую зависимости скорости кристаллизации от времени для реакционных растворов различной концентрации (рисунок 48).

Кривые кристаллизации имеют выраженный индукционный период в первые 18 часов кристаллизации, что является результатом образования первичных центров кристаллизации N-метилимина. Степень извлечения кристаллов увеличивается с 61% до 84% при увеличении начальной концентрации растворов N-метил-D-глюкозимины с 6 до 70 г/л.

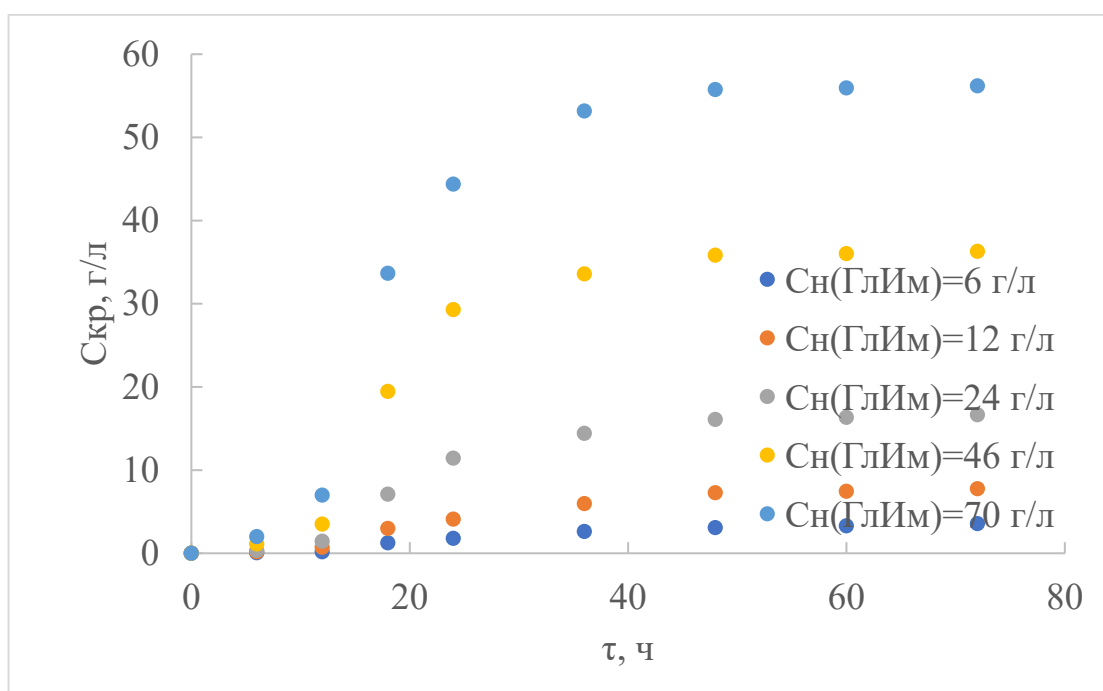


Рисунок 48 - Кривые кристаллизации растворов N-метил-D-глюкозимины от времени $C(N\text{-метил-D-глюкозимины})=6\text{-}70$ г/л, $t=-18$ °С.

3.4 ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА ПОЛУЧЕНИЯ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗАМИНА ВОССТАНОВЛЕНИЕМ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗИМИНА БОРГИДРИДОМ НАТРИЯ

Процесс восстановления N-метил-D-глюкозимины до N-метил-D-глюкозамина может осуществляться различными технологическими способами, в

том числе с использованием реагентных восстановителей. Среди имеющегося перечня восстановителей наибольший интерес представляет боргидрид натрия, как промышленно выпускаемый крупнотонажный продукт, широко применяемый для восстановления карбонильных, карбоксильных соединений и соединений, содержащих двойные связи. При этом образующиеся в результате процесса бораты могут быть отделены как осаждением, так и ионным обменом, что делает возможным использование этого метода для в пищевой и фармацевтической промышленности.

3.4.1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗИМИНА

Увеличение концентраций реагирующих веществ оказывает существенное влияние на скорость образования продуктов реакции и скорость трансформации исходных соединений. Так увеличение концентрации N-метил-D-глюкозимина с 0,05 до 0,3 моль/л (рисунок 48) способствует увеличению скорости его трансформации.

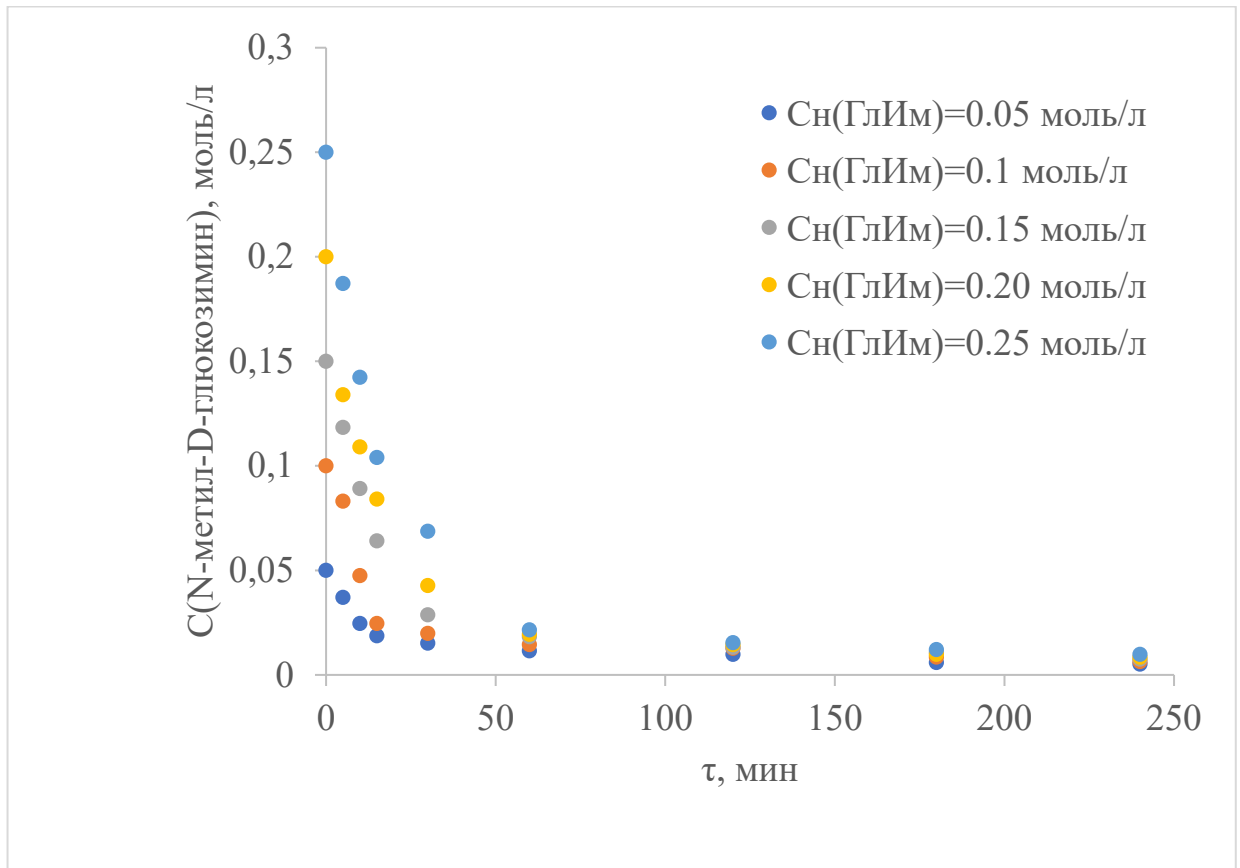


Рисунок 49 - Зависимость концентрации N-метил-D-глюкозимиона от времени при различной начальной концентрации N-метил-D-глюкозимиона в растворе, $C_n(\text{N-метил-D-глюкозимиона})=0,05-0,3$ моль/л, $C_n(\text{MeAm})=0,35$ моль/л, 80 °С и скорости перемешивания 300 об/мин

Скорость образования N-метил-D-глюкозамина (рисунок 50) также увеличивается с увеличением начальной концентрации N-метил-D-глюкозимиона.

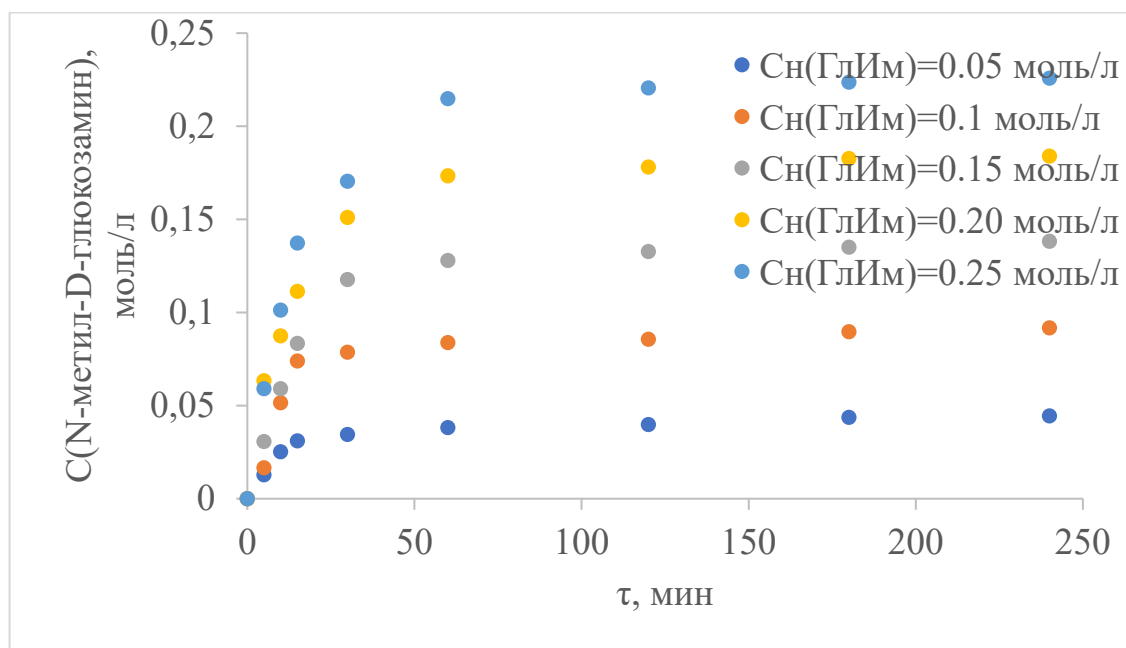


Рисунок 50 - Зависимость концентрации N-метил-D-глюкозамина от времени при различной начальной концентрации N-метил-D-глюкозимины в растворе, $C_n(\text{N-метил-D-глюкозимины})=0,05-0,3$ моль/л, $C_n(\text{MeAm})=0,35$ моль/л, 80°C и скорости перемешивания 300 об/мин

Построение зависимости натурального логарифма скорости образования N-метил-D-глюкозамина от натурального логарифма начальной концентрации был определен эффективный порядок реакции образования N-метил-D-глюкозамина (рисунок 51). Найденный эффективный порядок реакции по N-метил-D-глюкозиминому равен 0.75.

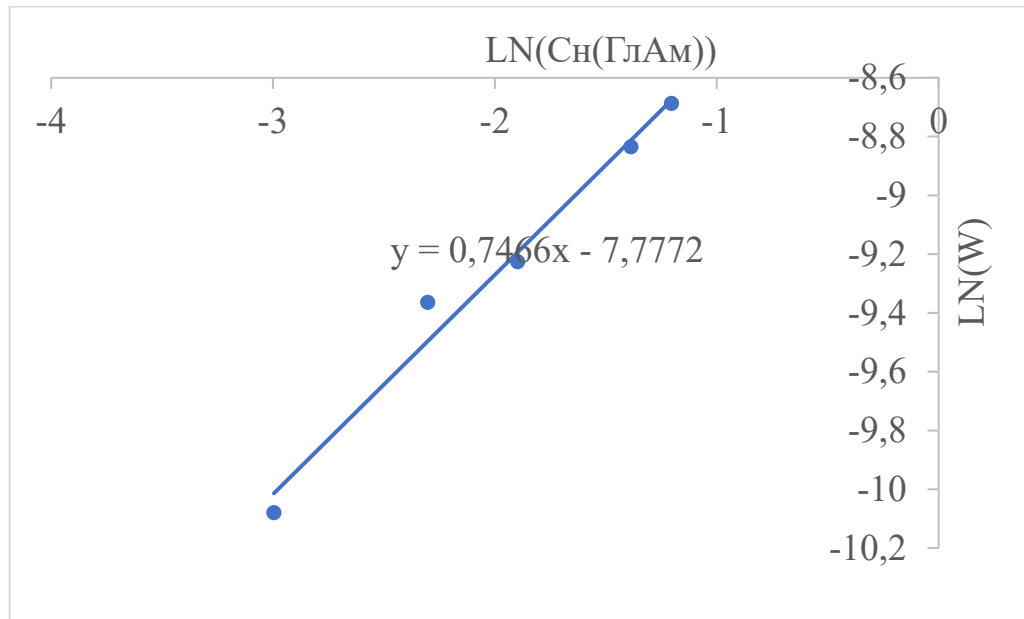


Рисунок 51 - Зависимость логарифма скорости образования N-метил-D-глюкозамина от логарифма начальной концентрации N-метил-D-глюкозимиона в растворе, $C_n(\text{N-метил-D-глюкозимиона})=0,05-0,3$ моль/л, $C_n(\text{MeAm})=0,35$ моль/л, 80°C и скорости перемешивании 300 об/мин

3.4.2 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ БОРГИДРИДА НАТРИЯ

Увеличение концентраций реагирующих веществ оказывает существенной влияние на скорость образования продуктов реакции и скорость трансформации исходных соединений. Так увеличение концентрации боргидрида натрия с 0,1 до 0,5 моль/л (рисунок 52) способствует увеличению скорости его трансформации.

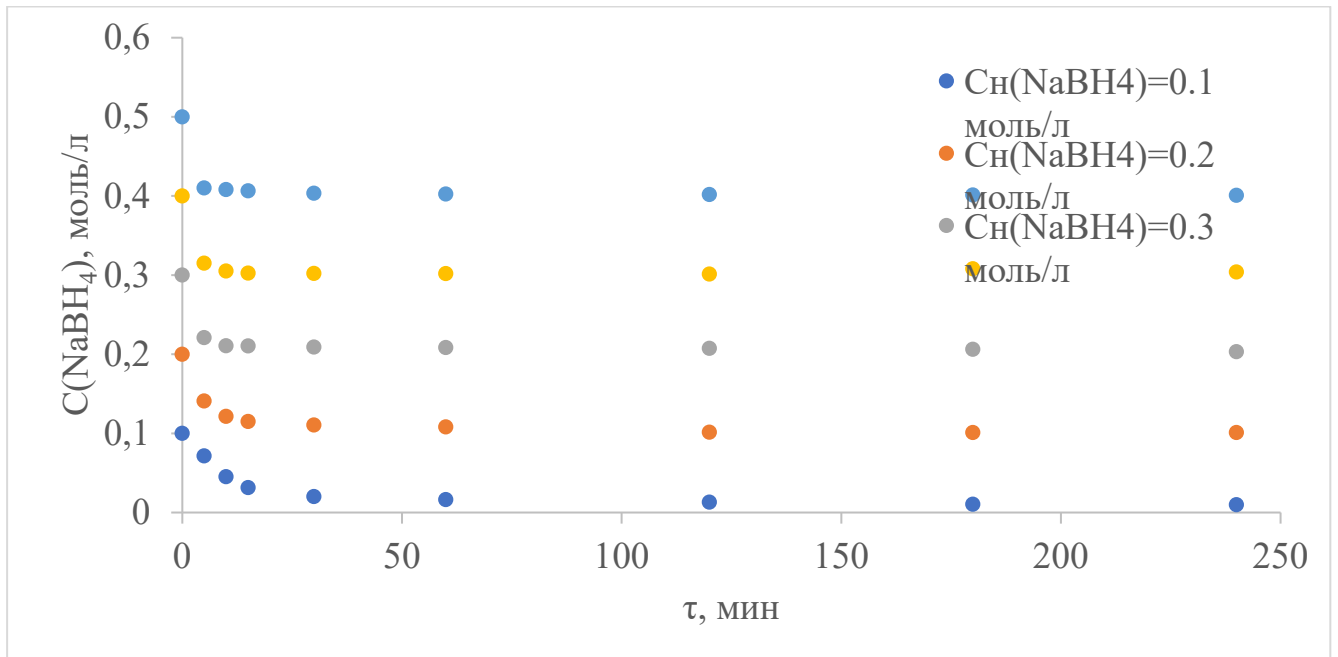


Рисунок 52 - Зависимость концентрации боргидрида натрия от времени при различной начальной концентрации боргидрида натрия в растворе, $C_{\text{H}}(\text{N-метил-D-глюкозими́на})=0,1$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{NaBH}_4)=0,1-0,5$ моль/л, $t=80^\circ\text{C}$ и скорости перемешивания 300 об/мин

Скорость образования N-метил-D-глюкозамина (рисунок 53) также увеличивается с увеличением начальной концентрации боргидрида натрия.

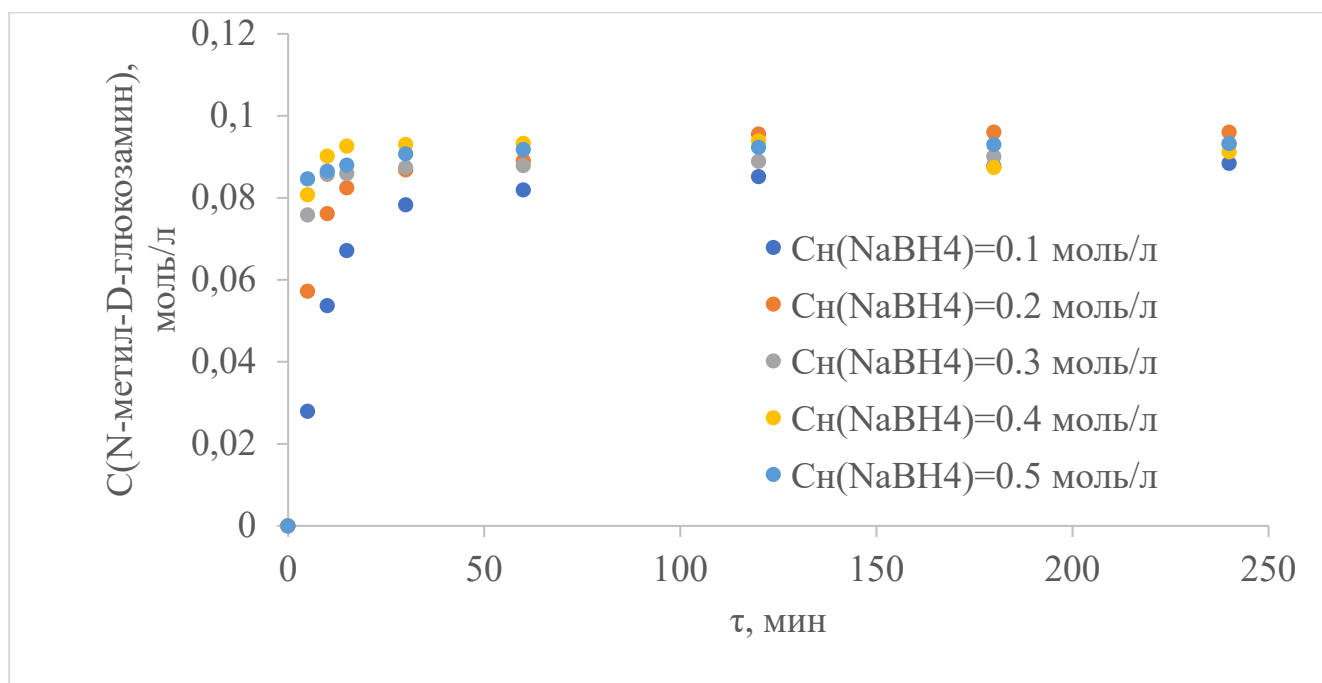


Рисунок 53 - Зависимость концентрации N-метил-D-глюкозимиана от времени при различной начальной концентрации боргидрида натрия в растворе, $C_{\text{н}}(\text{N-метил-D-глюкозимиана})=0,1$ моль/л, $C_{\text{н}}(\text{NaBH}_4)=0,1-0,5$ моль/л, $t=80^\circ\text{C}$ и скорости перемешивания 300 об/мин

Построением зависимости натурального логарифма скорости образования N-метил-D-глюкозамина от натурального логарифма начальной концентрации боргидрида натрия был определен эффективный порядок реакции образования N-метил-D-глюкозамина (рисунок 54) по боргидриду натрия. Найденный эффективный порядок реакции по боргидриду натрия равен 0,97.

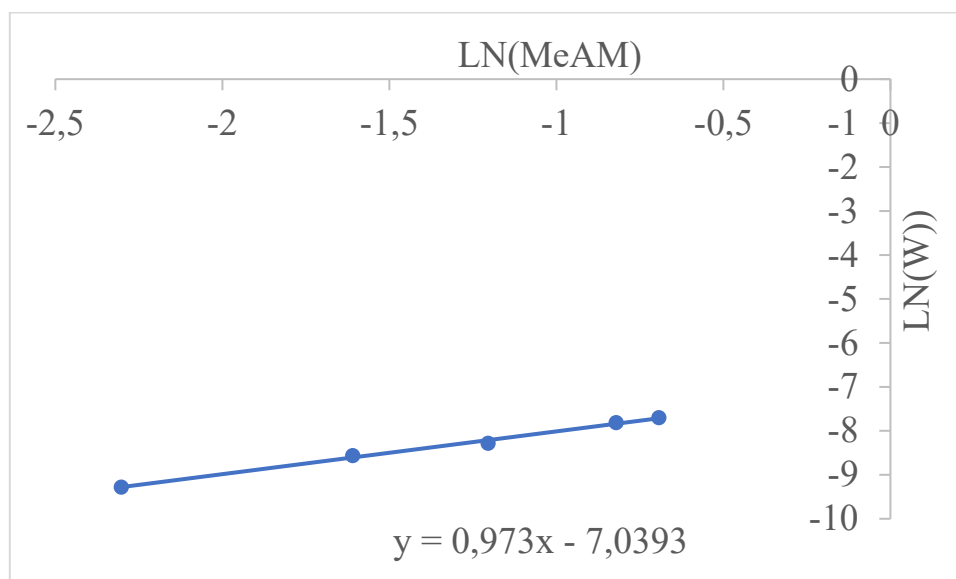


Рисунок 54 - Зависимость логарифма скорости образования N-метил-D-глюкозамина от логарифма начальной концентрации боргидрида натрия при различной начальной концентрации боргидрида натрия в растворе, $C_{\text{H}}(\text{N-метил-D-глюкозимина})=0,1$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{NaBH}_4)=0,1-0,5$ моль/л, $t=80$ °C и скорости перемешивания 300 об/мин

3.4.3 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ НА ПРОЦЕСС ОБРАЗОВАНИЯ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗАМИНА

Температура проведения реакции оказывает существенное влияние на скорость образования продуктов реакции. Так увеличение температуры с 60 до 100°C способствует увеличению скорости расходования N-метил-D-глюкозима (рисунок 55).

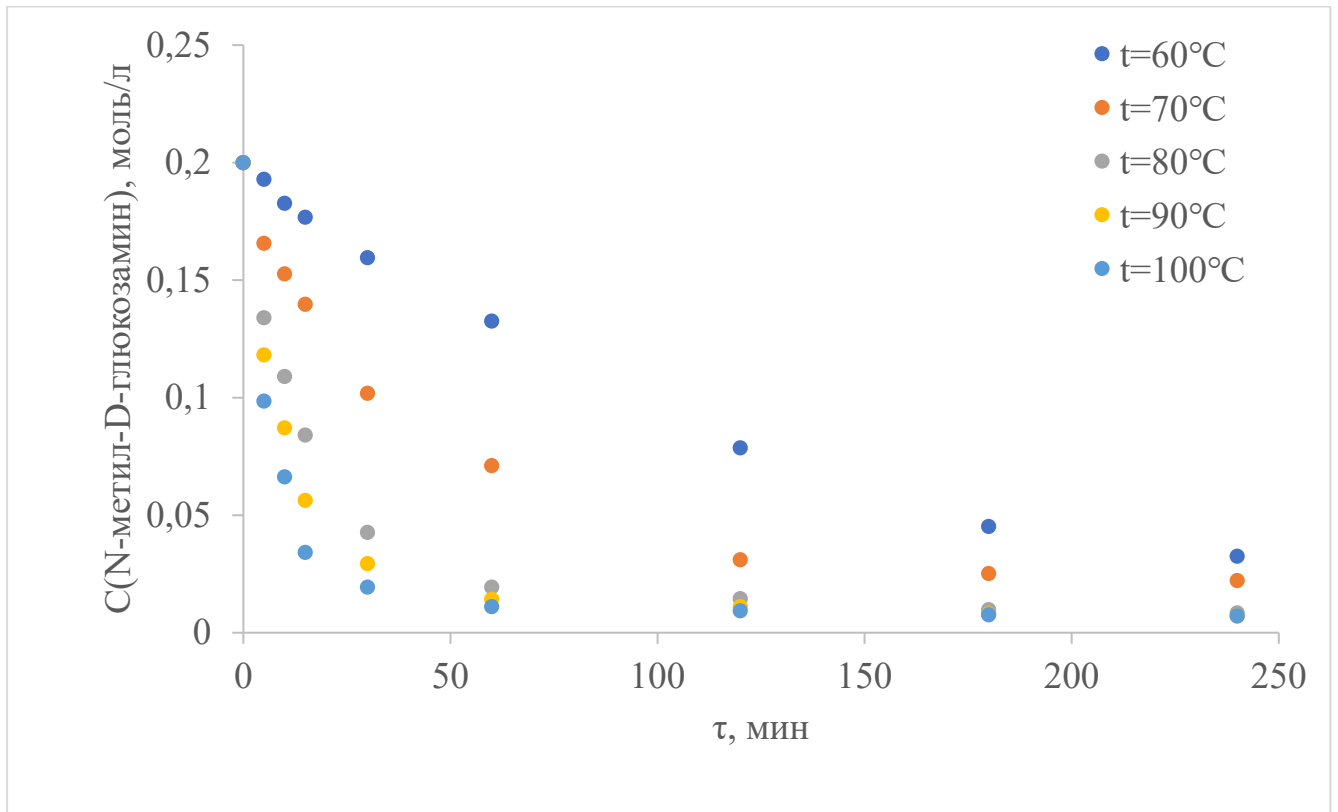


Рисунок 55 - Зависимость концентрации N-метил-D-глюкозимиона от времени при различной температуре реакции, $C_{\text{H}}(\text{N-метил-D-глюкозамина})=0,2$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{NaBH}_4)=0,21$ моль/л, $t= 60-100^\circ\text{C}$ и скорость перемешивания 300 об/мин

Увеличение температуры с 60 до 100°C проведения реакции также способствует увеличению скорости расходования боргидрида натрия (рисунок 56).

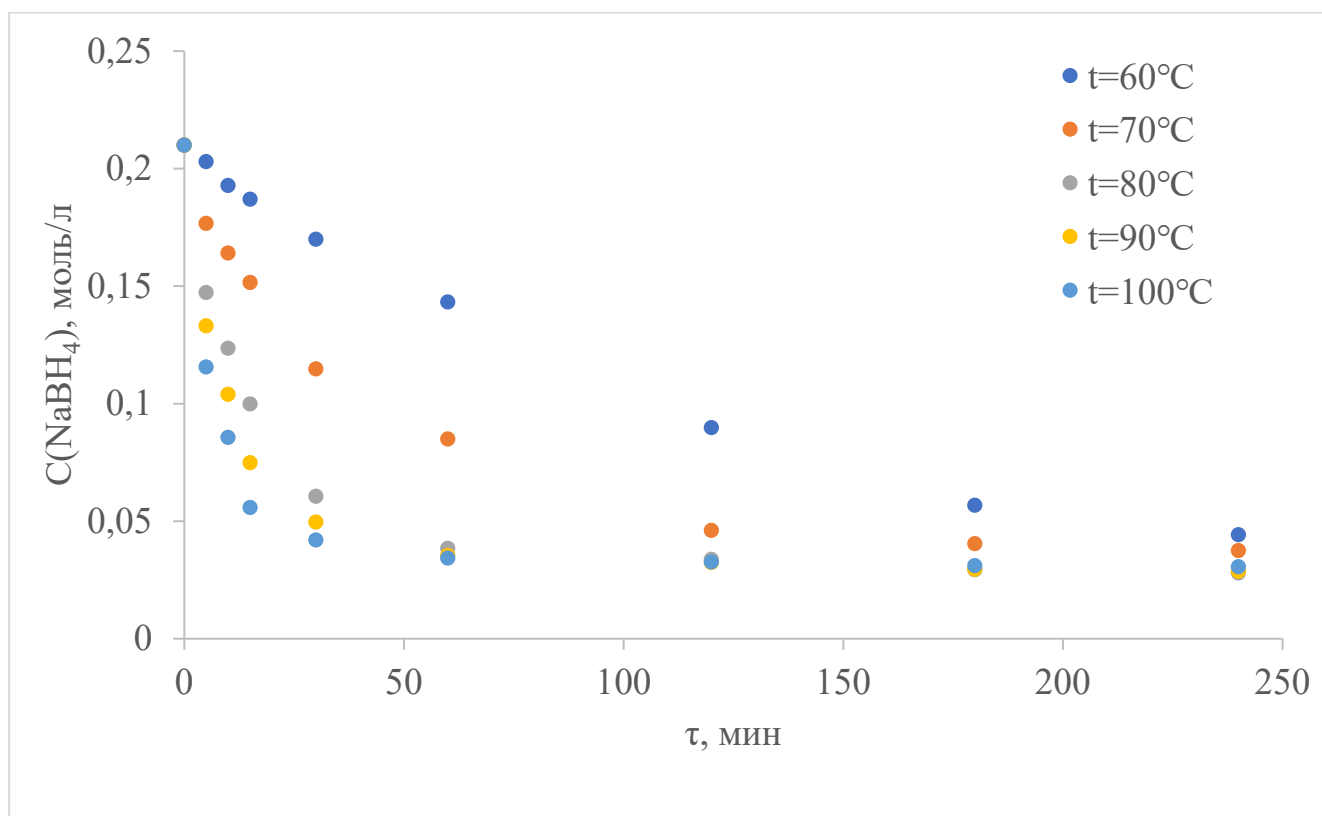


Рисунок 56 - Зависимость концентрации боргидрида натрия от времени при различной температуре реакции, $C_{\text{н}}(\text{N-метил-D-глюкозамина})=0,2$ моль/л, $C_{\text{н}}(\text{NaBH}_4)=0,21$ моль/л, $t=60-100^\circ\text{C}$ и скорость перемешивания 300 об/мин

Также увеличение температуры способствует значительному ускорению реакции образования N-метил-D-глюкозамина (рисунок 57). Так при температуре реакции в 100°C практически полная конверсия достигается в первый час реакции.

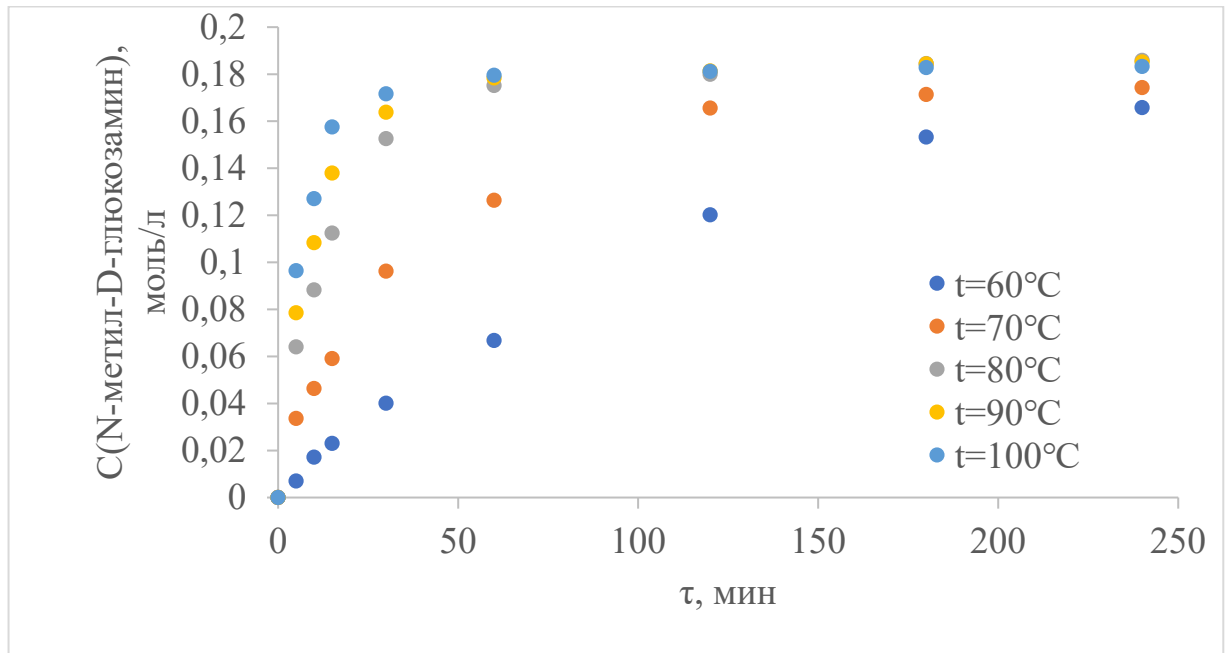


Рисунок 57 - Зависимость концентрации N-метил-D-глюкозамина от времени при различной температуре реакции, $C_{\text{H}}(\text{N-метил-D-глюкозамина})=0,2$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{NaBH}_4)=0,21$ моль/л, $t= 60\text{-}100^\circ\text{C}$ и скорость перемешивания 300 об/мин

Исследование влияния температуры на процесс образования N-метил-D-глюкозамина позволило построить график зависимости натурального логарифма скорости образования N-метил-D-глюкозамина от обратной температуры (рисунок 58).

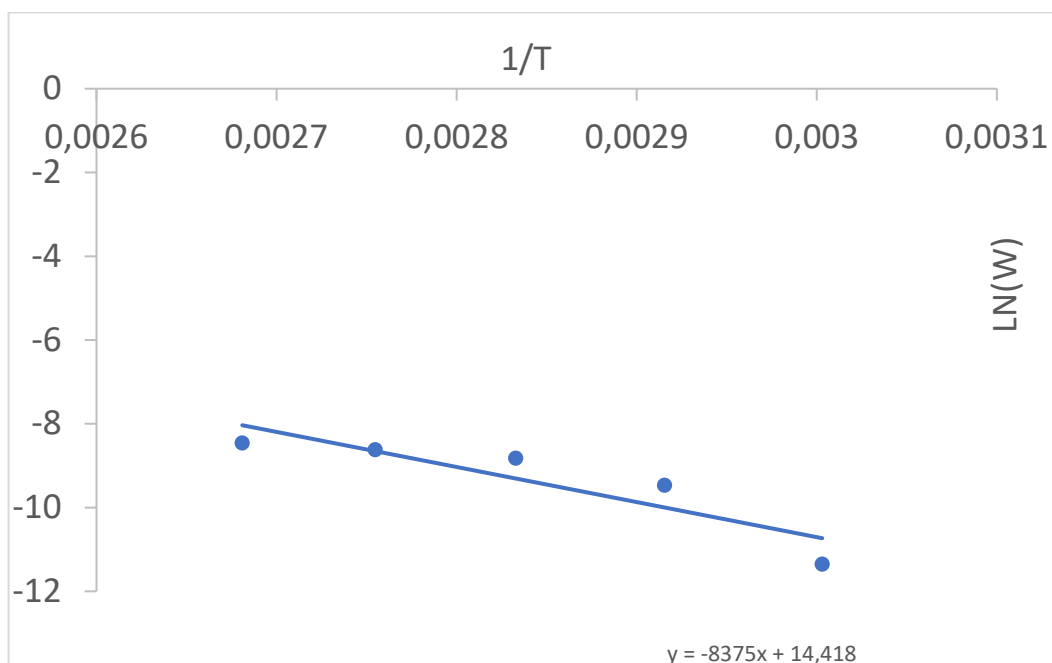


Рисунок 58 - Зависимость концентрации логарифма скорости образования N-метил-D-глюкозамина от обратной температуры $C_N(\text{N-метил-D-глюкозамина})=0,2$ моль/л, $C_N(\text{NaBH}_4)=0,21$ моль/л, $t=60-100$ °C и скорость перемешивания 300 об/мин

Построение прямой зависимости позволило определить значение кажущейся энергии активации, которая составила 70 ± 5 кДж/моль, что является типичным значением для гомогенных реакций происходящих в растворе.

3.5 ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА ПОЛУЧЕНИЯ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗАМИНА ВОССТАНОВЛЕНИЕМ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗИМИНА ВОДОРОДОМ

Процесс восстановления N-метил-D-глюкозимина до N-метил-D-глюкозамина так же может быть осуществлен с использованием водорода в качестве восстановителя с использованием катализаторов различных типов. Наиболее часто используемым типом катализаторов для промышленного

гидрирования двойной связи являются никелевые катализаторы, что обусловлено их приемлемой активностью и низкой стоимостью. В процессе проведения экспериментов был использован никельсодержащий сверхсшитый полистирол, характеристики которого приведены в таблице 15.

Таблица 15 - Физико-химические характеристики катализатора Ni-СПС

C(Ni), мас. % ^а	S _{БЭТ} , м ² /г ^б	S _{Ленг} , м ² /г ^б	D _{частиц} , мкм	C(Ni) _{акт} , ммоль/г ^в
18.4	254	235	50-70	1.16

а – по результатам рентгенфлуорисцентного анализа;

б – по результатам низкотемпературной адсорбции азота;

в – по результатам хемосорбции монооксида углерода.

3.5.1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗИМИНА

Увеличение концентраций реагирующих веществ оказывает существенной влияние на скорость образования продуктов реакции и скорость трансформации исходных соединений. Так увеличение концентрации N-метил-D-глюкозимина с 0,1 до 0,5 моль/л (рисунок 59) способствует увеличению скорости трансформации N-метил-D-глюкозимина.

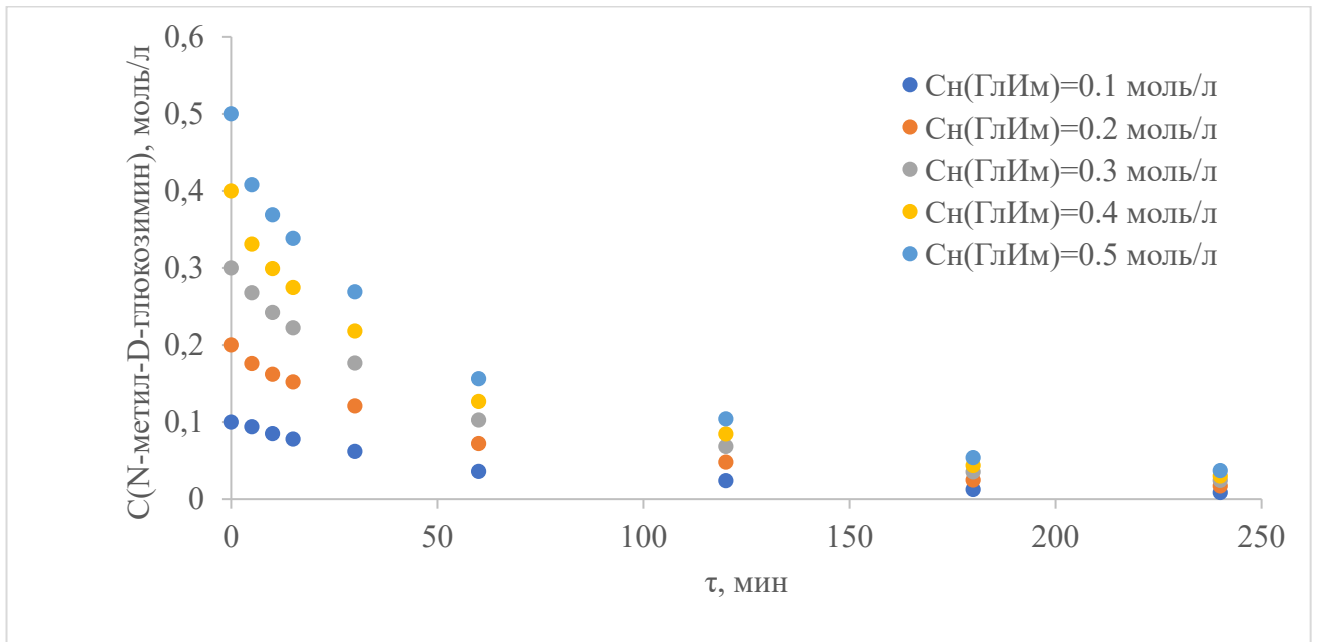


Рисунок 59 - Зависимость концентрации N-метил-D-глюкозимиона от времени при различной начальной концентрации N-метил-D-глюкозимиона в растворе, $C_n(\text{N-метил-D-глюкозимиона})=0,1-0,5$ моль/л, $C_k=10$ г/л, $P_{\text{общ}}=70$ атм, 120 °С и скорости перемешивания 300 об/мин.

Скорость образования N-метил-D-глюкозамина (рисунок 60) также увеличивается с увеличением начальной концентрации N-метил-D-глюкозимиона.

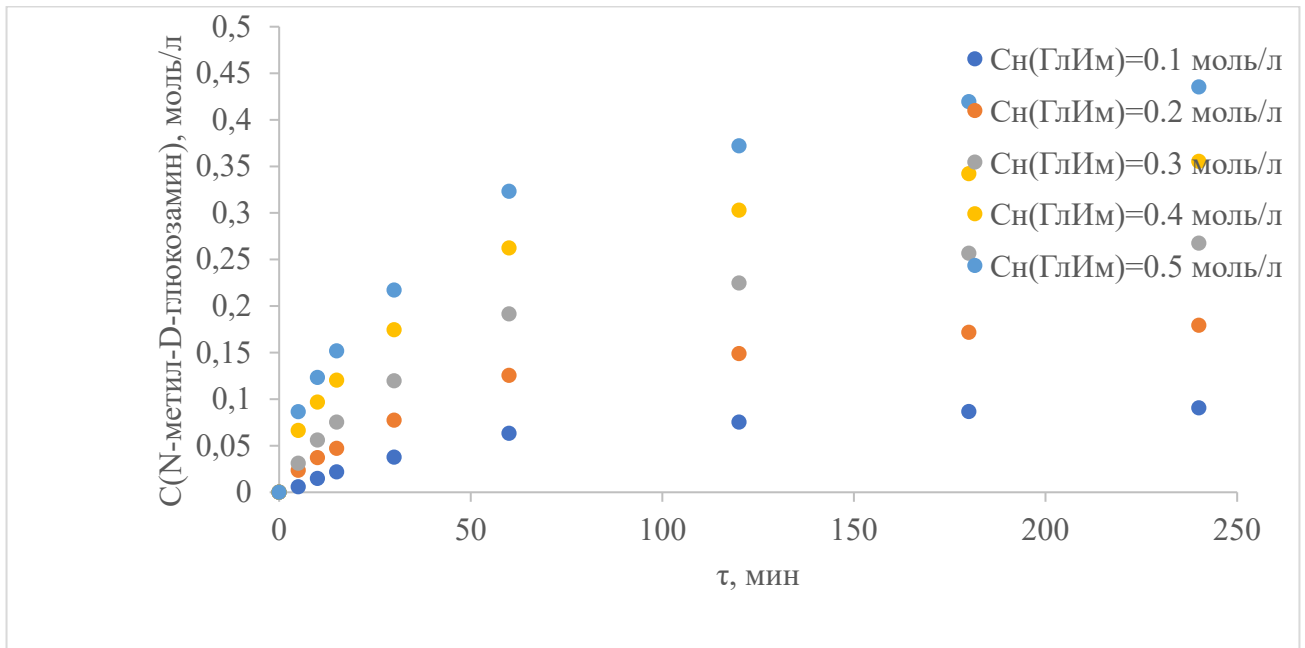


Рисунок 60 - Зависимость концентрации N-метил-D-глюкозамина от времени при различной начальной концентрации N-метил-D-глюкозамина в растворе, $C_n(\text{N-метил-D-глюкозамина})=0,1-0,5$ моль/л, $C_k=10$ г/л, $P_{\text{общ}}=70$ атм, 120 °С и скорости перемешивания 300 об/мин

Построение зависимости натурального логарифма скорости образования N-метил-D-глюкозамина от натурального логарифма начальной концентрации был определен эффективный порядок реакции образования N-метил-D-глюкозамина (рисунок 61). Найденный эффективный порядок реакции по N-метил-D-глюкозамину равен 1,3.

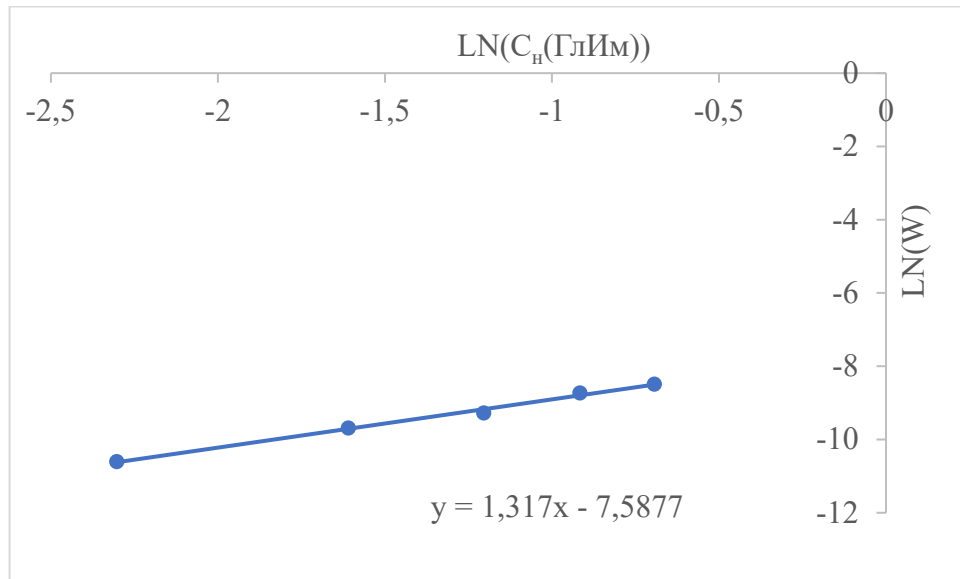


Рисунок 61 - Зависимость логарифма скорости образования N-метил-D-глюкозамина от логарифма начальной концентрации N-метил-D-глюкозимины $C_n(\text{N-метил-D-глюкозимины})=0,1-0,5$ моль/л, $P_{\text{общ}}=70$ атм, $C_k=10$ г/л, 120 °C и скорости перемешивании 300 об/мин

3.5.2 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ДАВЛЕНИЯ ВОДОРОДА НА ПРОЦЕСС ОБРАЗОВАНИЯ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗАМИНА

Увеличение давления реагирующих веществ оказывает существенной влияние на скорость образования продуктов реакции и скорость трансформации исходных соединений. Так увеличение давления водорода с $48,6$ до $84,7$ атм (рисунок 62) способствует увеличению скорости трансформации N-метил-D-глюкозимины.

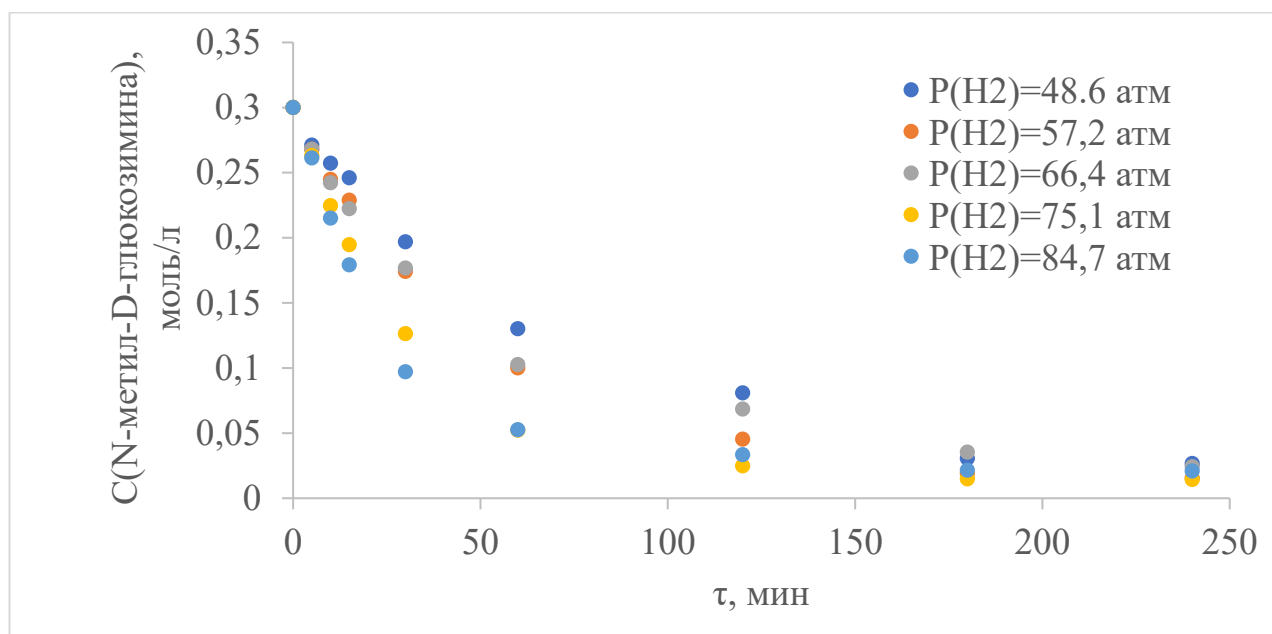


Рисунок 62 - Зависимость концентрации N-метил-D-глюкозими́на от времени при различной давлении водорода, $C_n(\text{N-метил-D-глюкозими́на})=0,3$ моль/л, $C_k=10$ г/л, 120°C и скорости перемешивания 300 об/мин

Скорость образования N-метил-D-глюкозамина (рисунок 63) также увеличивается с увеличением парциального давления водорода.

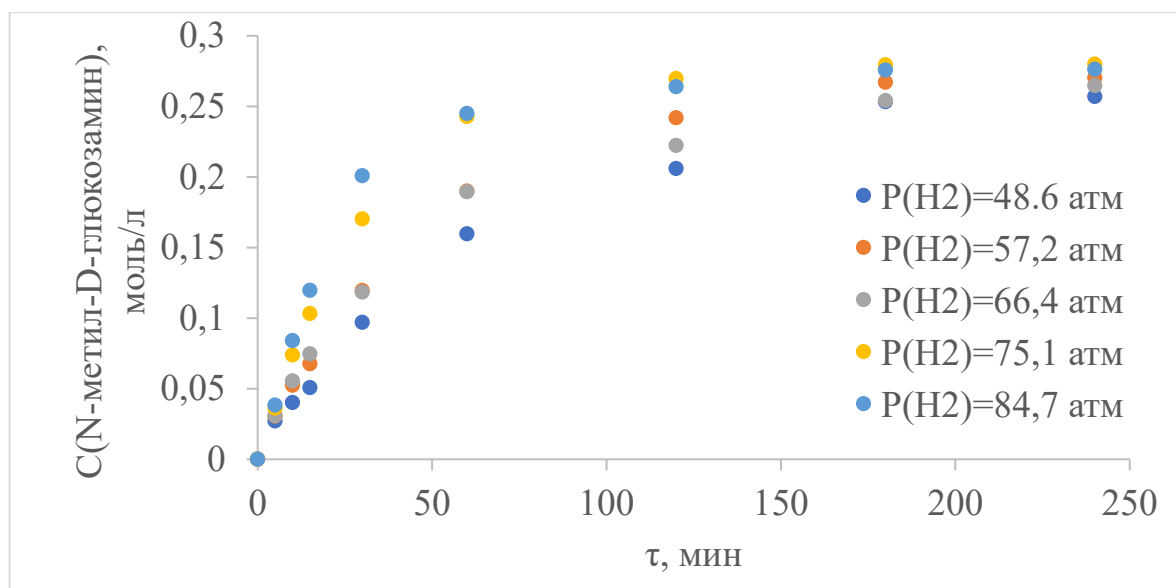


Рисунок 63 - Зависимость концентрации N-метил-D-глюкозими́на от времени при различной давлении водорода, $C_n(\text{N-метил-D-глюкозими́на})=0,3$ моль/л, 120°C , $C_k=10$ г/л, и скорости перемешивания 300 об/мин

Построением зависимости натурального логарифма скорости образования N-метил-D-глюкозамина от натурального логарифма парциального давления водорода был определен эффективный порядок реакции образования N-метил-D-глюкозамина (рисунок 64) по водороду. Найденный эффективный порядок реакции по водороду равен 0,62.

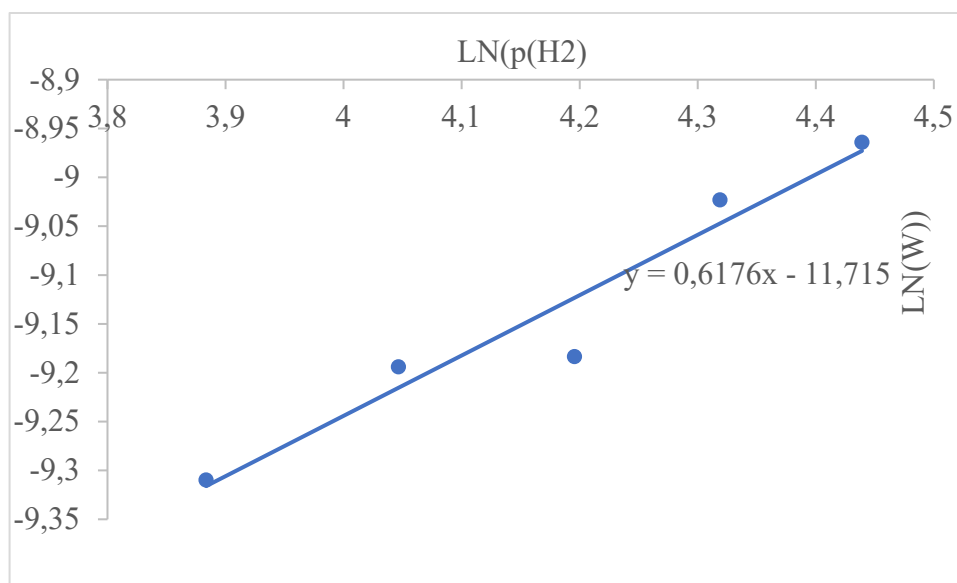


Рисунок 64 - Зависимость логарифма скорости образования N-метил-D-глюкозамина от логарифма парциального давления водорода C_H (N-метил-D-глюкозамина)=0,3 моль/л, 120°C, $C_K=10$ г/л, и скорости перемешивания 300 об/мин

3.5.3 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ НА ПРОЦЕСС ОБРАЗОВАНИЯ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗАМИНА ВОССТАНОВЛЕНИЕМ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗИМИНА ВОДОРОДОМ

Температура проведения реакции оказывает существенное влияние на скорость образования продуктов реакции. Так увеличение температуры с 100 до

140°C способствует увеличению скорости расходования N-метил-D-глюкозими́на (рисунок 65).

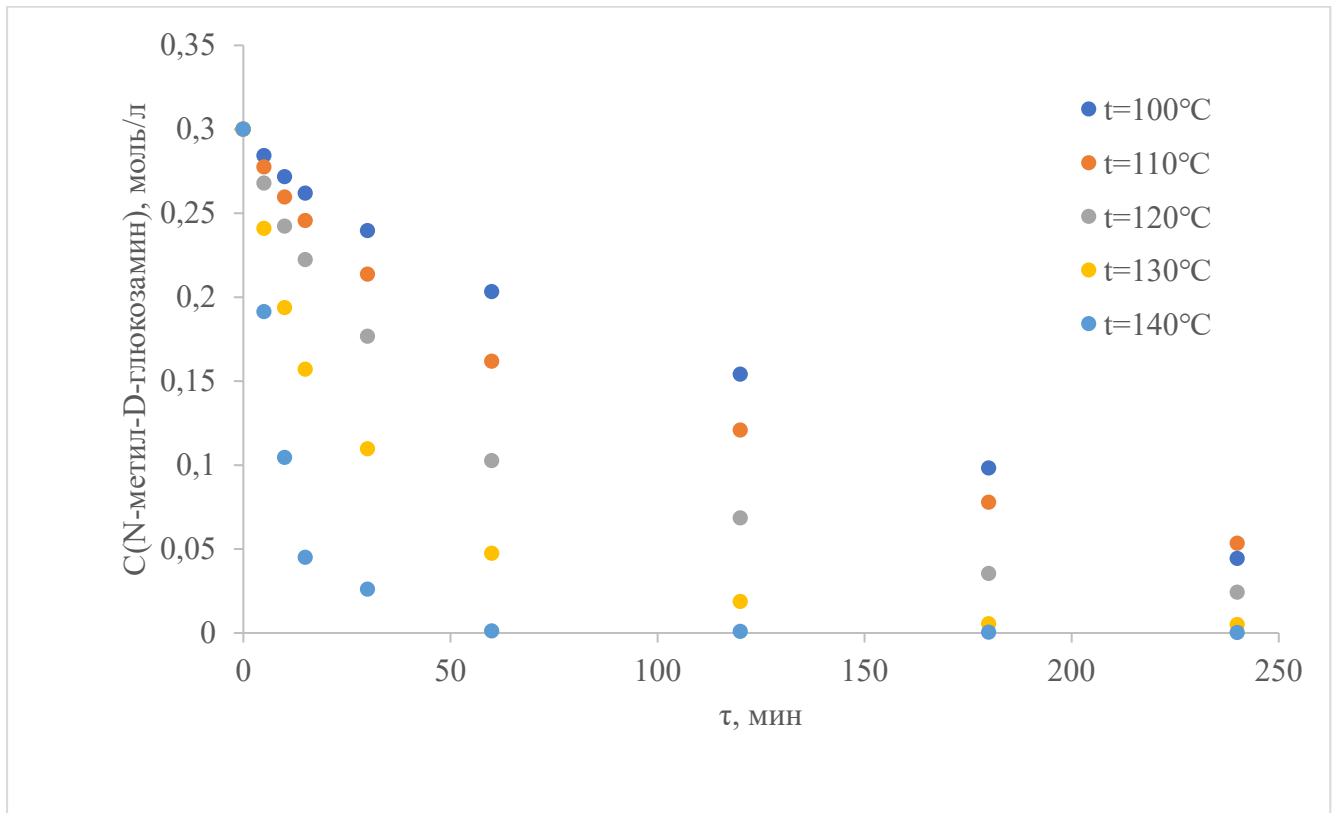


Рисунок 65 - Зависимость концентрации N-метил-D-глюкозими́на от времени при различной температуре реакции, $C_{\text{н}}(\text{N-метил-D-глюкозими́на})=0,3$ моль/л, $\rho_{\text{общ}}=70$, $t=100-140^{\circ}\text{C}$, $C_{\text{к}}=10$ г/л, и скорость перемешивания 300 об/мин

Также увеличение температуры способствует значительному ускорению реакции образования N-метил-D-глюкозамина (рисунок 66). Так при температуре реакции в 140°C практически полная конверсия достигается в первый час реакции.

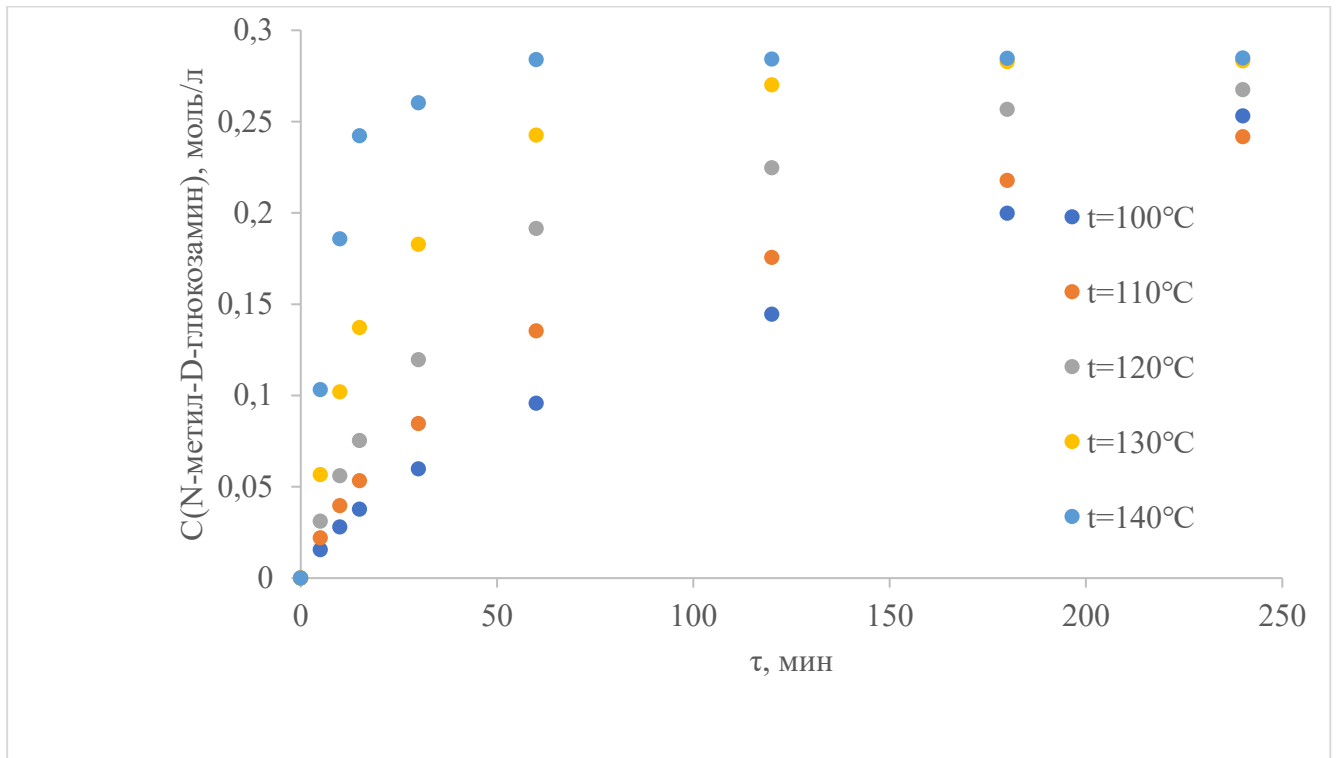


Рисунок 66 - Зависимость концентрации N-метил-D-глюкозамина от времени при различной температуре реакции, $C_n(\text{N-метил-D-глюкозамина})=0,3$ моль/л, $\rho_{\text{общ}}=70$, $t=100-140^\circ\text{C}$, $C_k=10$ г/л, и скорость перемешивания 300 об/мин

Исследование влияния температуры на процесс образования N-метил-D-глюкозамина позволило построить график зависимости натурального логарифма скорости образования N-метил-D-глюкозамина от обратной температуры (рисунок 67).

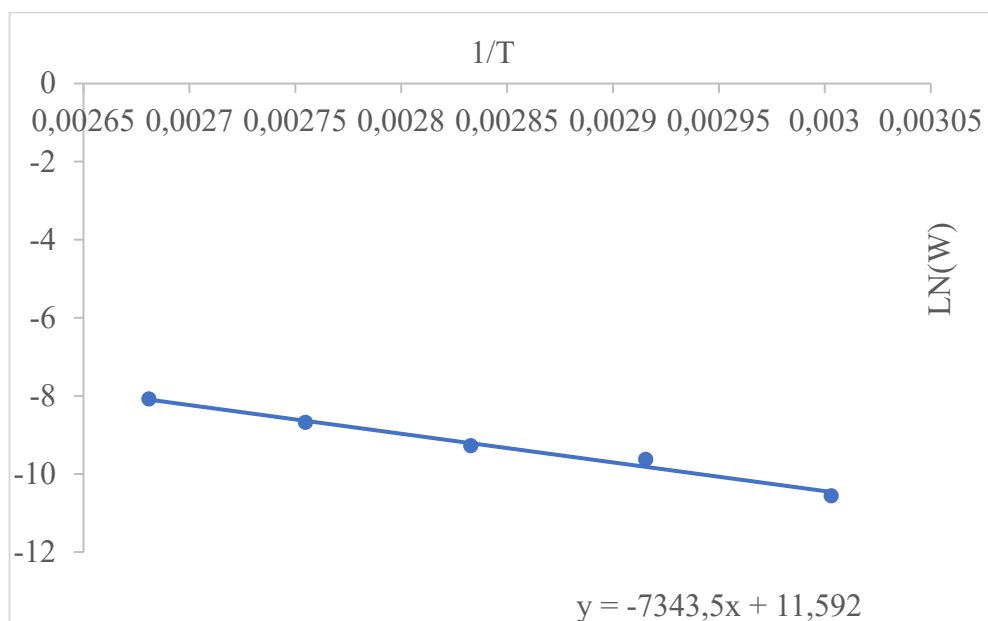


Рисунок 67 - Зависимость концентрации логарифма скорости образования N-метил-D-глюкозамина от обратной температуры $C_n(\text{N-метил-D-глюкозамина})=0,3$ моль/л, $p_{\text{общ}}=70$, $t=100-140^\circ\text{C}$, $C_k=10$ г/л, и скорость перемешивания 300 об/мин

Построение прямой зависимости позволило определить значение кажущейся энергии активации, которая составила 61 ± 5 кДж/моль, что является типичным значением для каталитических реакций восстановления в растворе.

3.6 ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЯМОГО ПРОЦЕССА ПОЛУЧЕНИЯ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗАМИНА МЕТОДОМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО АМИНИРОВАНИЯ ГЛЮКОЗЫ

Получение N-метил-D-глюкозамина также возможно непосредственным восстановительным аминированием D-глюкозы с использованием водорода в качестве восстановителя с использованием катализаторов различных типов [159] в том числе никелевым катализатором, что обусловлено их приемлемой активностью и низкой стоимостью [160]. В процессе проведения экспериментов был

использован никельсодержащий сверхсшитый полистирол, характеристики которого приведены в разделе 3.5.

3.6.1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ D-ГЛЮКОЗЫ НА ПРОЦЕСС ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО АМИНИРОВАНИЯ

Увеличение концентраций реагирующих веществ оказывает существенное влияние на скорость образования продуктов реакции и скорость трансформации исходных соединений. Так увеличение концентрации D-глюкозы с 0,1 до 0,5 моль/л (рисунок 68) способствует увеличению скорости её трансформации.

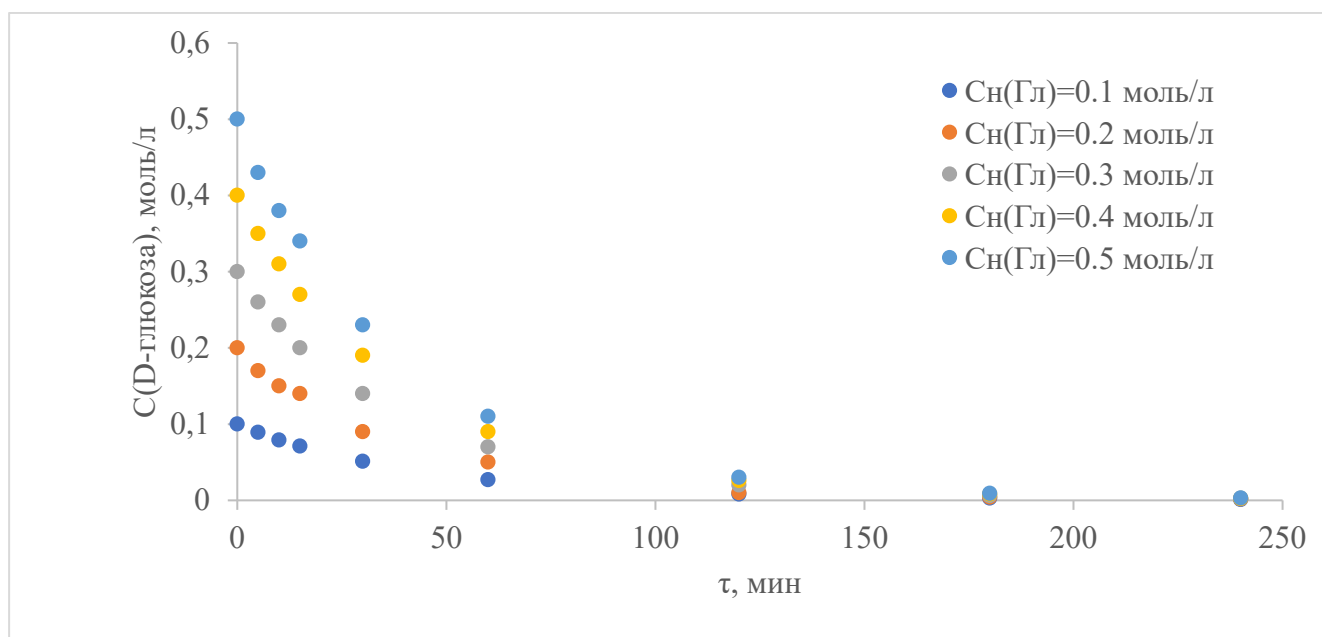


Рисунок 68 - Зависимость концентрации D-глюкозы от времени при её различной начальной концентрации в растворе, $C_{\text{H}}(\text{D-глюкозы})=0,1-0,5$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{Метиламина})=0,11-0,51$ моль/л, $C_{\text{K}}=10$ г/л, $P_{\text{H}_2}=64,2$ атм, 120°C и скорости перемешивания 300 об/мин

Скорость образования N-метил-D-глюкозими́на (рисунок 69) также увеличивается с увеличением начальной концентрации D-глюкозы, при этом к окончанию реакции его концентрация уменьшается до минимальных значений.

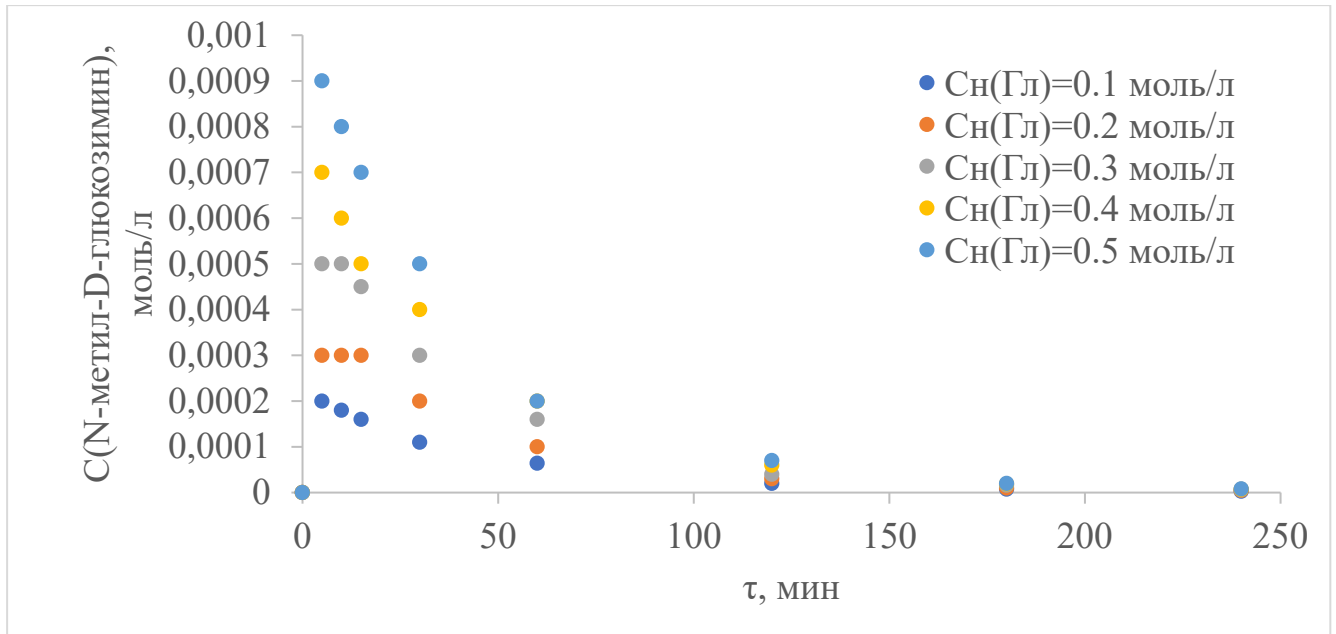


Рисунок 69 - Зависимость концентрации N-метил-D-глюкозими́на от времени при различной начальной концентрации D-глюкозы в растворе, $C_n(\text{D-глюкозы})=0,1-0,5$ моль/л, $C_n(\text{Метиламина})=0,11-0,51$ моль/л, $C_k=10$ г/л, $P_{H_2}=64,2$ атм, 120°C и скорости перемешивания 300 об/мин

Скорость образования N-метил-D-глюкозамина (рисунок 70) также увеличивается с увеличением начальной концентрации D-глюкозы.

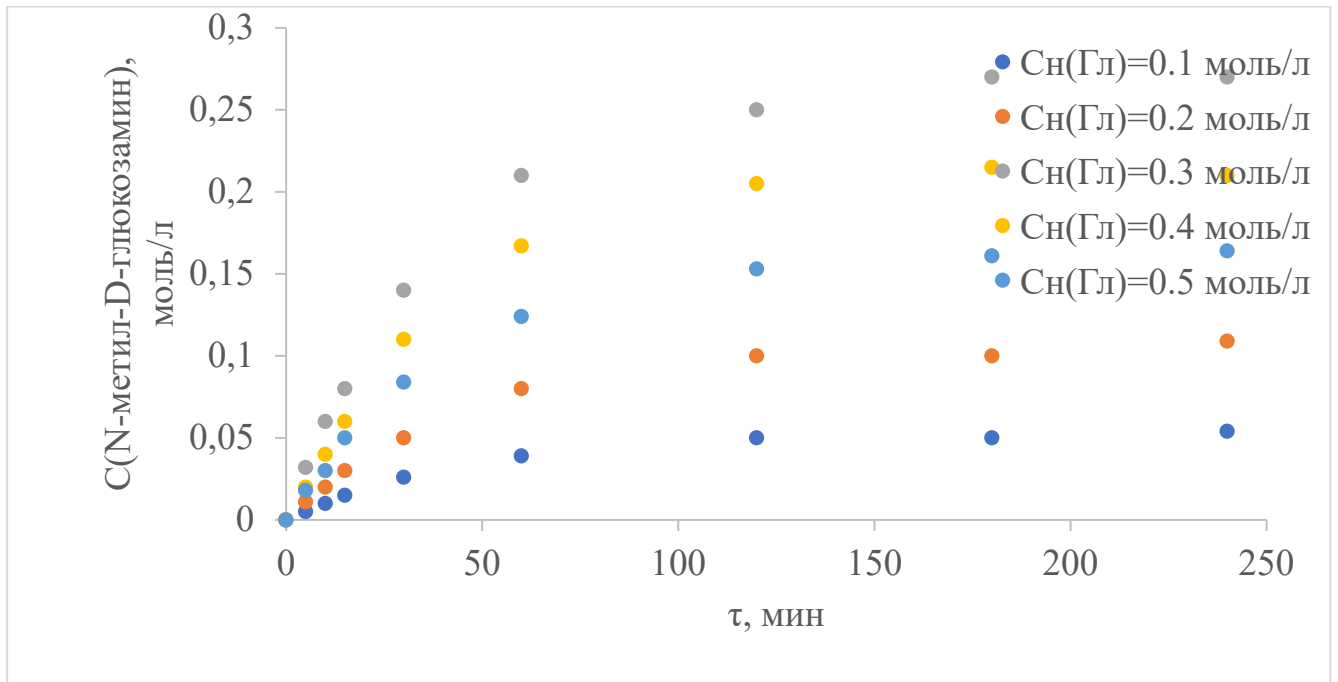


Рисунок 70 - Зависимость концентрации N-метил-D-глюкозамина от времени при различной начальной концентрации D-глюкозы в растворе, $C_n(\text{D-глюкозы})=0,1-0,5$ моль/л, $C_n(\text{Метиламина})=0,11-0,51$ моль/л, $C_k=10$ г/л, $P_{H_2}=64,2$ атм, 120°C и скорости перемешивании 300 об/мин

Так же увеличение начальной концентрации D-глюкозы способствует увеличению концентрации основного побочного продукта D-сорбита (рисунок 71), селективность по которому достигает 45% [161].

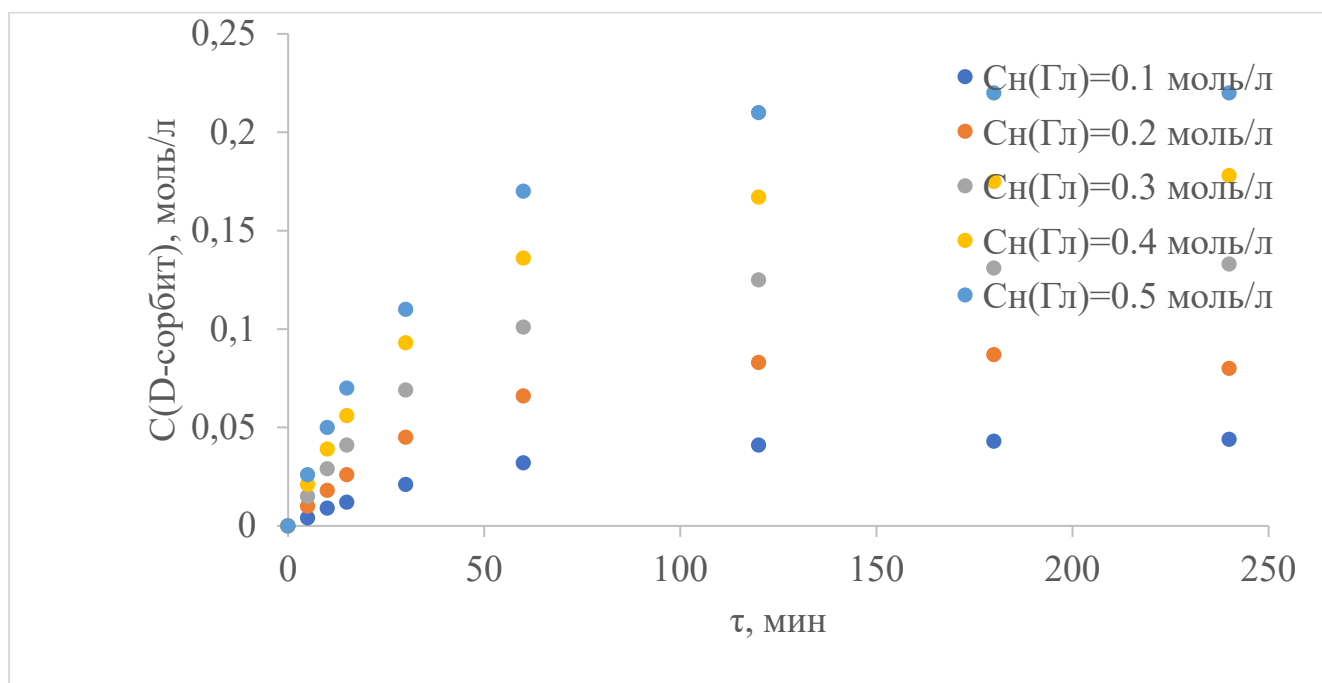


Рисунок 71 - Зависимость концентрации D-сорбита от времени при различной начальной концентрации D-глюкозы в растворе, $C_n(\text{D-глюкозы})=0,1-0,5$ моль/л, $C_n(\text{Метиламина})=0,11-0,51$ моль/л, $C_k=10$ г/л, $P_{H_2}=64,2$ атм, 120°C и скорости перемешивания 300 об/мин

3.6.2 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ДАВЛЕНИЯ ВОДОРОДА НА ПОЛУЧЕНИЕ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗАМИНА МЕТОДОМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО АМИНИРОВАНИЯ D-ГЛЮКОЗЫ

Увеличение давления реагирующих веществ оказывает существенное влияние на скорость образования продуктов реакции и скорость трансформации исходных соединений. Так увеличение давления водорода с 48,1 до 84,9 атм (рисунок 72) способствует увеличению скорости трансформации D-глюкозы.

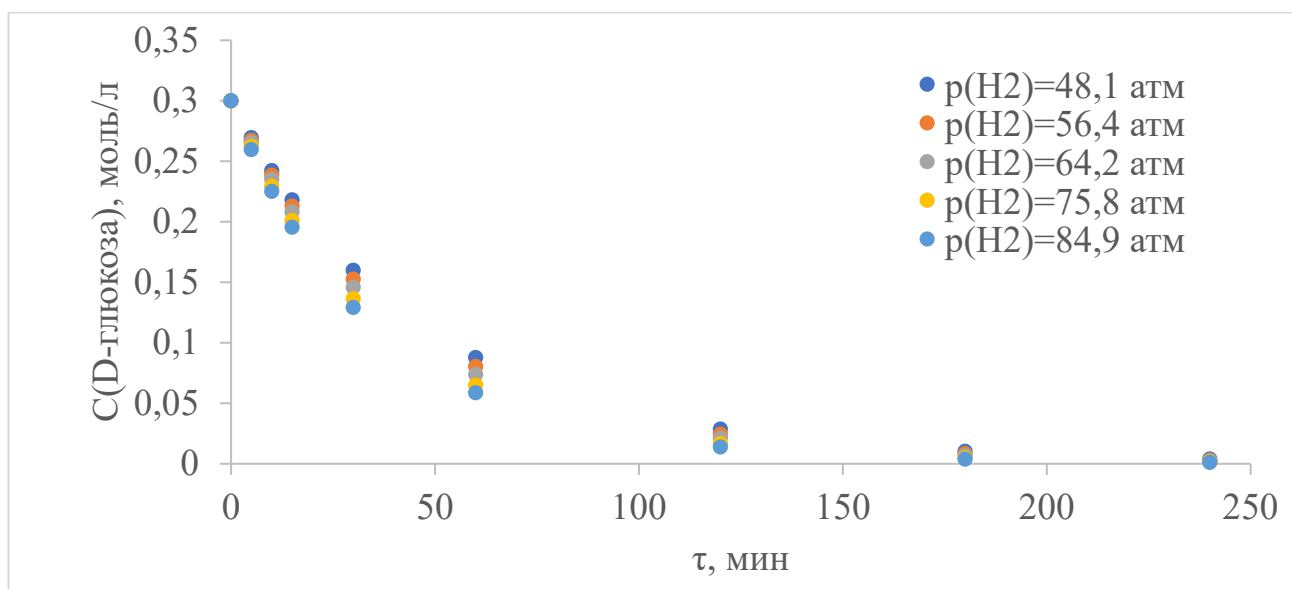


Рисунок 72 - Зависимость концентрации D-глюкозы от времени при различном давлении водорода, $C_n(\text{D-глюкозы})=0,3$ моль/л, $C_n(\text{Метиламина})=0,31$ моль/л, $C_k=10$ г/л, $p_{\text{H}_2}=48,1-84,9$ атм, 120°C и скорости перемешивания 300 об/мин

Скорость образования N-метил-D-глюкозимины (рисунок 73) также увеличивается с увеличением парциального давления водорода. При этом ко второму часу реакции наблюдается практически полная конверсия N-метил-D-глюкозимины.

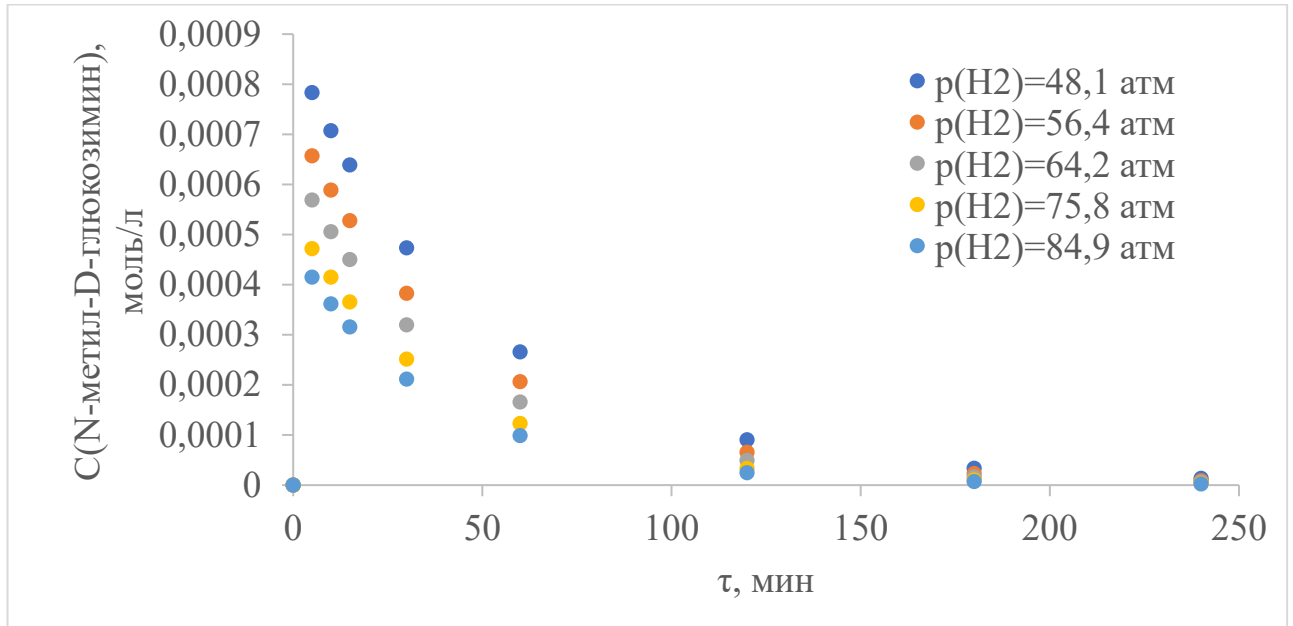


Рисунок 73 - Зависимость концентрации N-метил-D-глюкозамана от времени при различном давлении водорода, $C_H(\text{D-глюкозы})=0,3$ моль/л, $C_H(\text{Метиламина})=0,31$ моль/л, $C_K=10$ г/л, $p_{H_2}=48,1-84,9$ атм, 120°C и скорости перемешивания 300 об/мин

Концентрация N-метил-D-глюкозамина (рисунок 74) также увеличивается с увеличением парциального давления водорода.

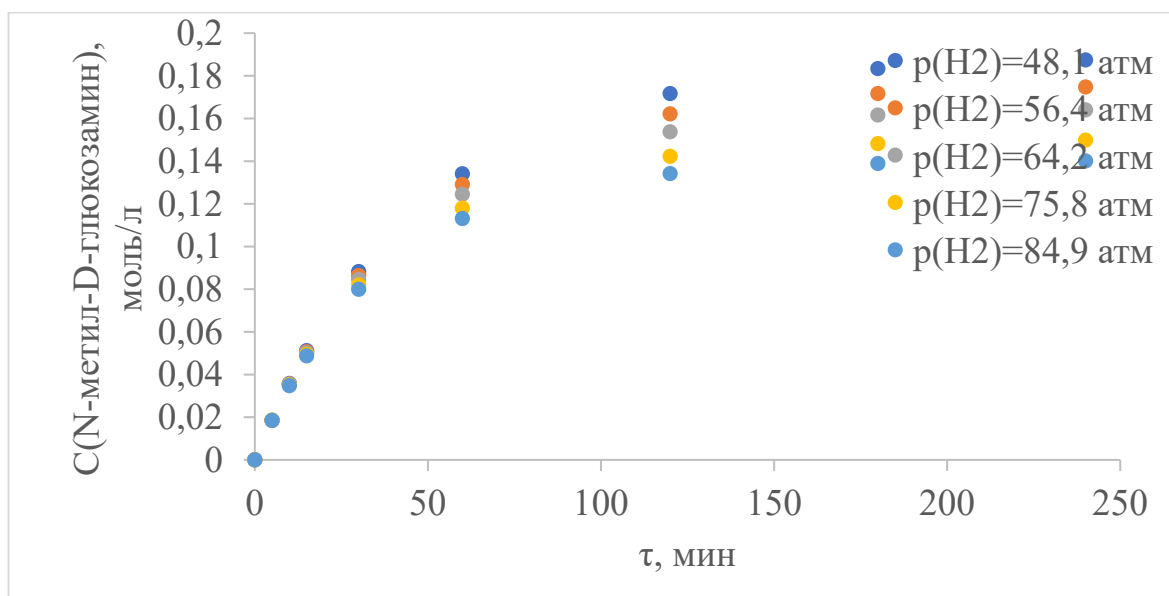


Рисунок 74 - Зависимость концентрации N-метил-D-глюкозамина от времени при различном давлении водорода, $C_{\text{H}}(\text{D-глюкозы})=0,3$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{Метиламина})=0,31$ моль/л, $C_{\text{K}}=10$ г/л, $P_{\text{H}_2}=48,1-84,9$ атм, 120°C и скорости перемешивания 300 об/мин

Также наблюдается увеличение скорости образования основного побочного продукта D-сорбита с увеличением парциального давления водорода (рисунок 75).

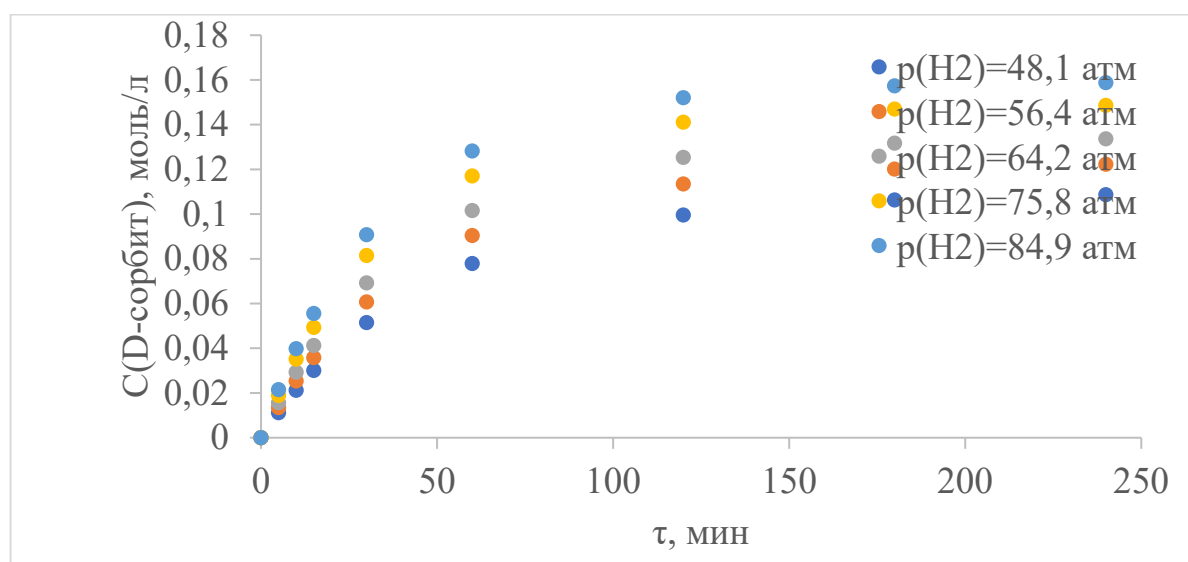


Рисунок 75 - Зависимость концентрации D-сорбита от времени при различном давлении водорода, $C_{\text{H}}(\text{D-глюкозы})=0,3$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{Метиламина})=0,31$ моль/л, $C_{\text{K}}=10$ г/л, $P_{\text{H}_2}=48,1-84,9$ атм, 120°C и скорости перемешивания 300 об/мин

3.6.3 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ ПРЯМОГО ПОЛУЧЕНИЯ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗАМИНА МЕТОДОМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО АМИНИРОВАНИЯ D-ГЛЮКОЗЫ

Температура проведения реакции оказывает существенное влияние на скорость образования продуктов реакции. Так увеличение температуры с 100 до 140°C способствует увеличению скорости расходования D-глюкозы (рисунок 76).

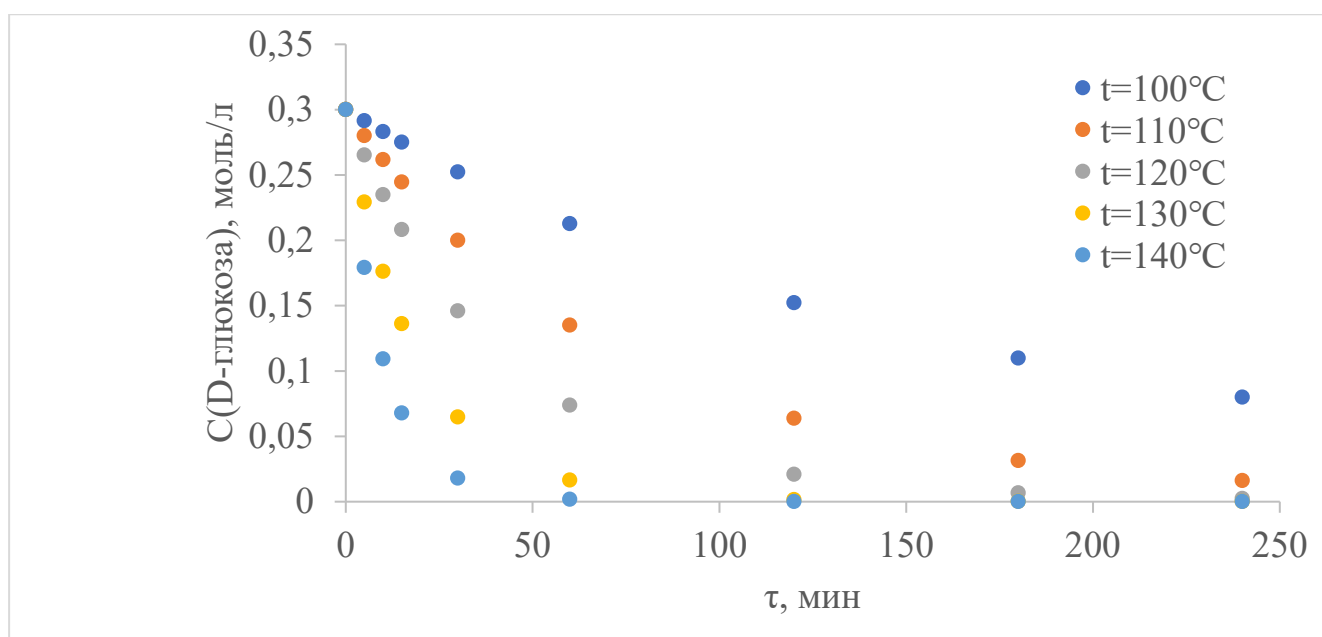


Рисунок 76 - Зависимость концентрации D-глюкозы от времени при различной температуре реакции, $C_n(\text{D-глюкозы})=0,3$ моль/л, $C_n(\text{Метиламина})=0,31$ моль/л, $C_k=10$ г/л, $P_{H_2}=84.9$ атм, 100-140°C и скорости перемешивания 300 об/мин

Также увеличение температуры способствует значительному ускорению реакции образования N-метил-D-глюкозимирина (рисунок 77). Так при температуре реакции в 140 °C практически полная конверсия достигается в первый час реакции.

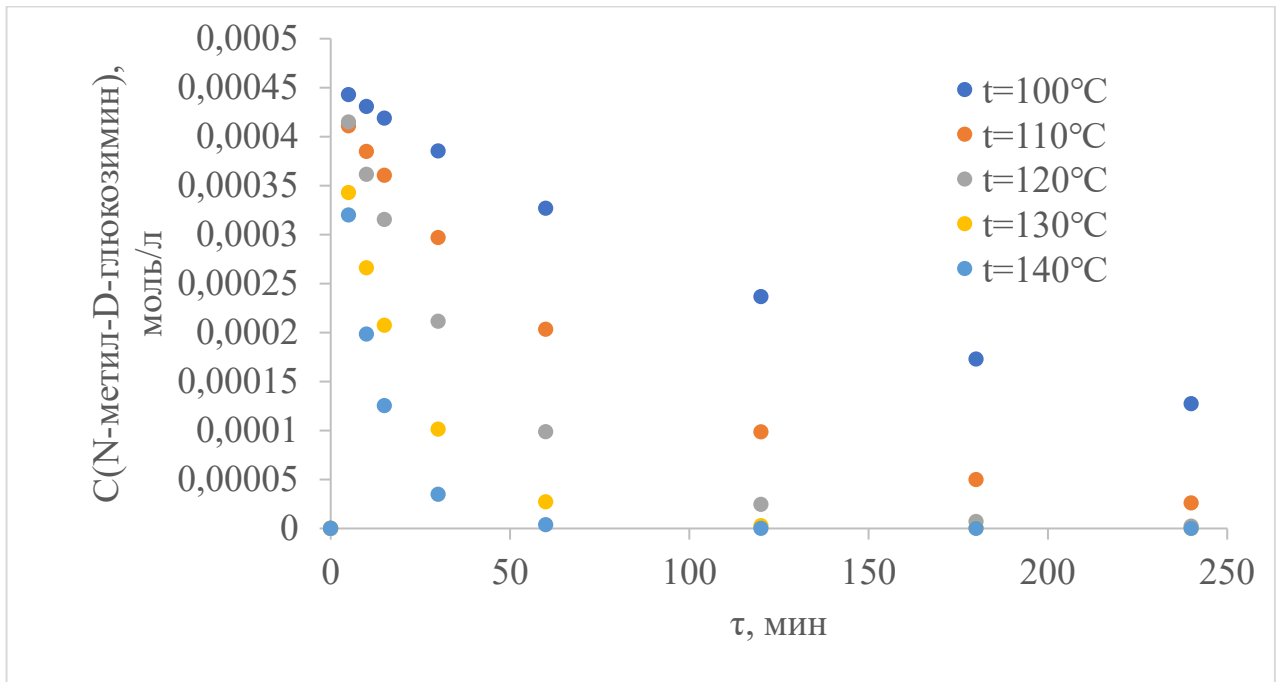


Рисунок 77 - Зависимость концентрации N-метил-D-глюкозима от времени при различной температуре реакции, $C_{\text{H}}(\text{D-глюкозы})=0,3$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{Метиламина})=0,31$ моль/л, $C_{\text{K}}=10$ г/л, $P_{\text{H}_2}=84,9$ атм, 100-140°C и скорости перемешивания 300 об/мин

Также увеличение температуры способствует значительному ускорению реакции образования N-метил-D-глюкозамина (рисунок 78).

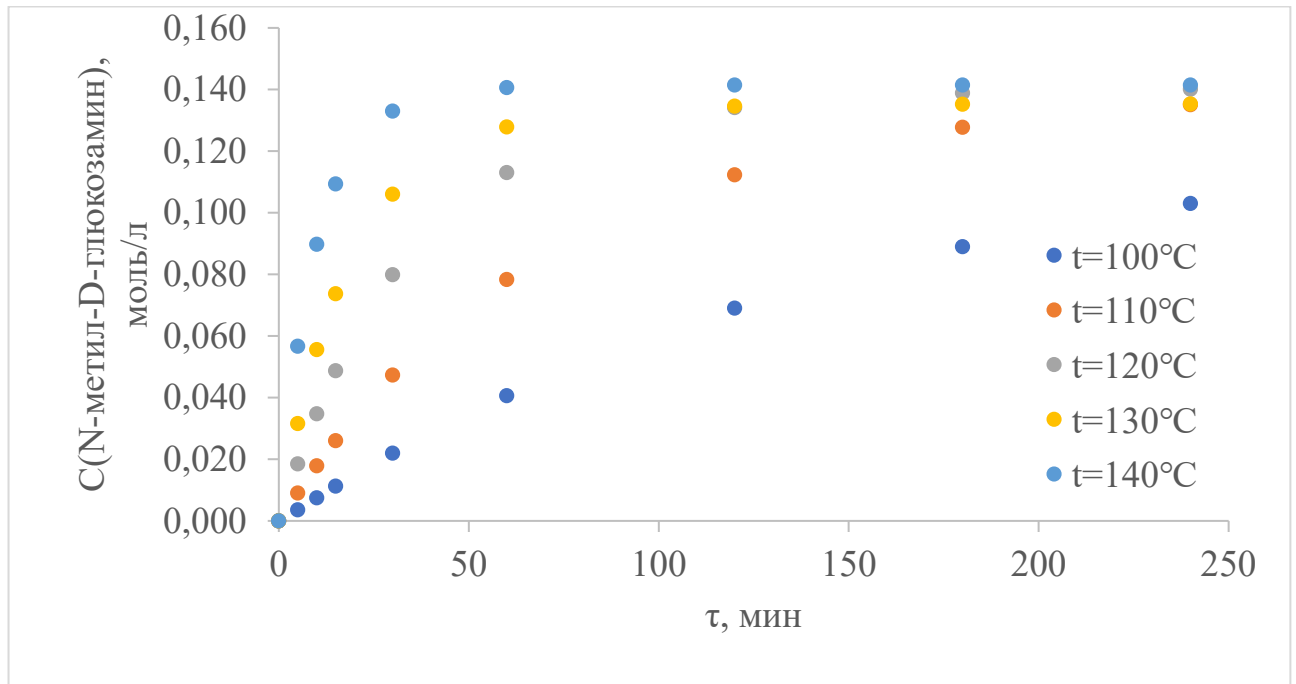


Рисунок 78 - Зависимость концентрации N-метил-D-глюкозамина от времени при различной температуре реакции, $C_{\text{H}}(\text{D-глюкозы})=0,3$ моль/л, $C_{\text{H}}(\text{Метиламина})=0,31$ моль/л, $C_{\text{K}}=10$ г/л, $P_{\text{H}_2}=84,9$ атм, 100-140°C и скорости перемешивания 300 об/мин

Также увеличение температуры способствует значительному ускорению реакции образования основного побочного продукта D-сорбита (рисунок 79), селективность по которому достигает 52%.

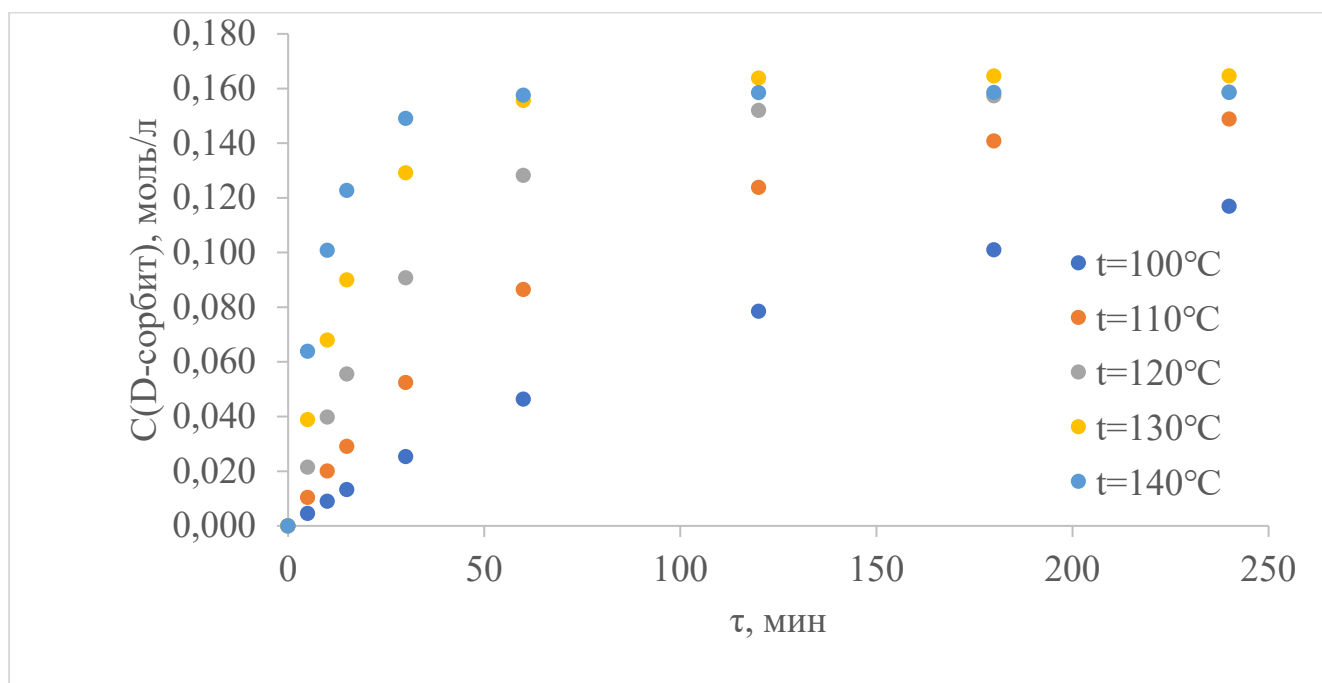


Рисунок 79 - Зависимость концентрации D-сорбита от времени при различной температуре реакции, $C_n(\text{D-глюкозы})=0,3$ моль/л, $C_n(\text{Метиламина})=0,31$ моль/л, $C_k=10$ г/л, $P_{H_2}=84,9$ атм, 100-140°C и скорости перемешивании 300 об/мин

3.7 ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА КРИСТАЛЛИЗАЦИИ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗАМИНА

Кристаллизация N-метил-D-глюкозамина является важной стадией его выделения и очистки для последующего использования в фармацевтической промышленности. Для определения закономерностей кристаллизации N-метил-D-глюкозамина была проделана серия экспериментов, позволившая построить кинетическую кривую зависимости скорости кристаллизации от времени для реакционных растворов различной концентрации (рисунок 80).

Кривые кристаллизации имеют выраженный длительный индукционные период в первые 60 часов кристаллизации, что является результатом образования первичных центров кристаллизации N-метил-D-глюкозамина. Степень извлечения

кристаллов увеличивается с 50% до 80% при увеличении начальной концентрации растворов N-метил-D-глюкозамина с 6 до 70 г/л.

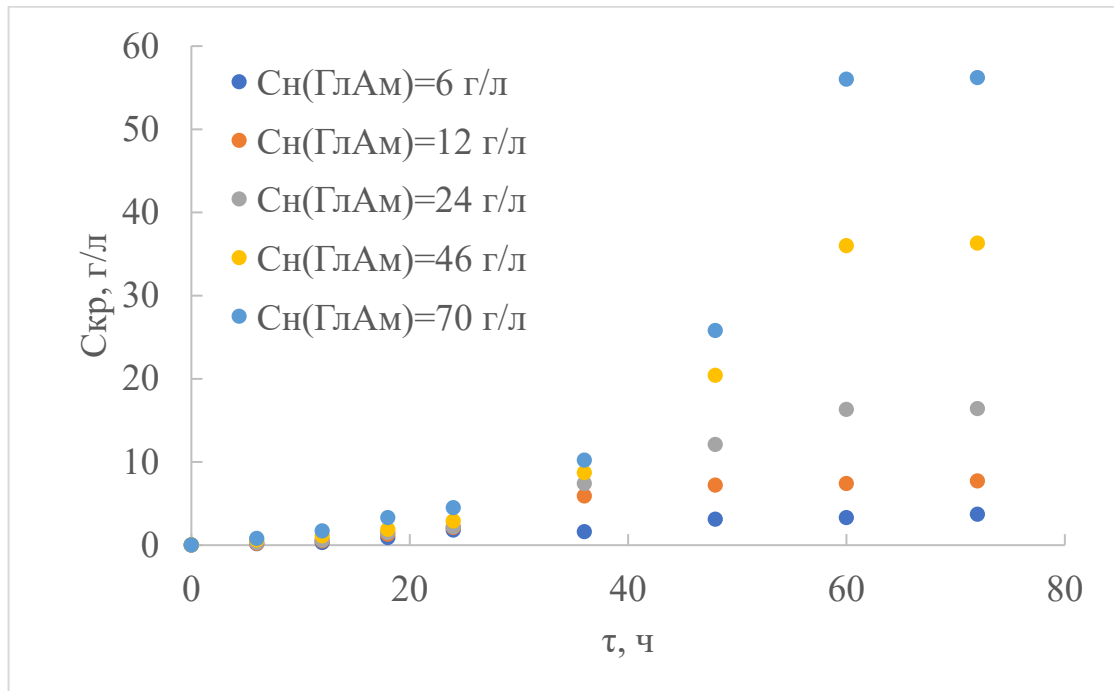


Рисунок 80 - Кривые кристаллизации растворов N-метил-D-глюкозамина от времени $C(N\text{-метил-D-глюкозамина})=6\text{-}70$ г/л, $t=-18^{\circ}\text{C}$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно поставленной цели данной диссертационной работы были проведены физико-химическое исследование процесса получения N-метил-D-глюкозамина, разработан и синтезирован катализатор для процесса восстановительной конденсации на полимерном носителе – сверхсшитом полистироле. Посредством комплекса проведённых исследований выявлены закономерности протекания процесса синтеза N-метил-D-глюкозамина 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. Расчёт 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

Работы, включенные в международные реферативные базу 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 / С.П. 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.

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-глюкозимины / С.П. Михайлов, Р.В. Бровко, Л.С. Мушинский, М.Г. Сульман // Бюллетень науки и практики. - 2020. - Т. 6. - № 11. - С. 40–46.

Панетн:

8. Патент РФ (Роспатент) №2791235. МПК C07H 5/06, C07C 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. / Михайлос С.П., Лакина Н.В., Долуда В.Ю., Сульман М.Г., Лакина М.Е..

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Михайлов, С.П. Современное состояние восстановительного аминирования / С.П. В.Ю. Долуда, М.Г. Сульман, В.Г. Матвеева // Вестник ТвГУ. Серия «Химия». - 2022. - № 1 (47). - С. 24–36;
2. Bandurco V.T. et al. 5,6-Dialkoxy-3,4-optionally substituted-2(1H)quinazolinones, composition and method of use. 1982.
3. Meek P.D. et al. Guidelines for nonemergency use of parenteral phenytoin products: proceedings of an expert panel consensus process. Panel on Nonemergency Use of Parenteral Phenytoin Products // Arch Intern Med. Arch Intern Med, 1999. Vol. 159, № 22. P. 2639–2644.
4. Gebert U., Musil J., Weber R. Novel derivatives of imidazole and pharmaceutical compositions containing them and method of use. 1980.
5. Sampaio R.N.R., Lucas Í.C., da Costa Filho A.V. The use of azythromycin and N-methyl glucamine for the treatment of cutaneous Leishmaniasis caused by *Leishmania (Leishmania) amazonensis* in C57BL6 mice // An Bras Dermatol. An Bras Dermatol, 2009. Vol. 84, № 2. P. 125–128.
6. Stoddart C.A. et al. Potent activity of the HIV-1 maturation inhibitor bevirimat in SCID-hu Thy/Liv mice // PLoS One. PLoS One, 2007. Vol. 2, № 11.
7. Deutsch H.M. et al. Synthesis of congeners and prodrugs. 3. Water-soluble prodrugs of taxol with potent antitumor activity // J Med Chem. J Med Chem, 1989. Vol. 32, № 4. P. 788–792.
8. Jia W. et al. Efficient supercritical carbon dioxide promoted reductive amination of furfural using water as hydrogen donor over Ni/CaCO₃ // J Clean Prod. Elsevier, 2022. Vol. 345. P. 131029.
9. Lin C. et al. An efficient approach to biomass-based tertiary amines by direct and consecutive reductive amination of furfural // J Catal. Academic Press, 2022. Vol. 410. P. 164–179.

10. Zou H., Chen J. Efficient and selective approach to biomass-based amine by reductive amination of furfural using Ru catalyst // *Appl Catal B. Elsevier*, 2022. Vol. 309. P. 121262.
11. Hillert M. Phase equilibria, phase diagrams and phase transformations: Their thermodynamic basis, second edition // *Phase Equilibria, Phase Diagrams and Phase Transformations: Their Thermodynamic Basis, Second Edition*. Cambridge University Press, 2007. Vol. 9780521853514. P. 1–510.
12. Onsager L. Reciprocal Relations in Irreversible Processes. I. // *Physical Review*. American Physical Society, 1931. Vol. 37, № 4. P. 405.
13. Liu Z.K., Li B., Lin H. Multiscale Entropy and Its Implications to Critical Phenomena, Emergent Behaviors, and Information // *J Phase Equilibria Diffus*. Springer New York, 2019. Vol. 40, № 4. P. 508–521.
14. Prigogine Ilya. Introduction to thermodynamics of irreversible processes. (1961 edition) | Open Library. nterscience Publishers, 1961.
15. de Groot S.R. Thermodynamics of Irreversible Processes: De Groot, S. R.: Amazon.com: Books. North Holland Publishing, 1952.
16. Müller I., Ruggeri T. Rational Extended Thermodynamics // undefined. New York, NY: Springer New York, 1993. Vol. 37.
17. Gibbs J.W. The collected works of J. Willard Gibbs. Yale: New Haven: Yale Univ. Press, 1948.
18. Jou D., Casas-Vazquez J., Lebon G. Extended irreversible thermodynamics // *Reports on Progress in Physics*. IOP Publishing, 1988. Vol. 51, № 8. P. 1105.
19. Liu Z.-K., Wang Y. Computational Thermodynamics of Materials // *Computational Thermodynamics of Materials*. Cambridge University Press, 2016.
20. Rosenholm J.B. A rational approach to basic equilibrium thermodynamics // *Adv Colloid Interface Sci*. Elsevier, 2021. Vol. 294. P. 102433.
21. Atkins P., Paula J. de. Physical Chemistry for the Life Sciences - Peter Atkins; Julio de Paula - Oxford University Press. Oxford University Press, 2015. P. 209–225.

22. Rosenholm J.B. Characterization of van der Waals type bimodal,- lambda,- meta- and spinodal phase transitions in liquid mixtures, solid suspensions and thin films // *Adv Colloid Interface Sci.* Elsevier B.V., 2018. Vol. 253. P. 66–116.
23. Rosenholm J.B. Critical evaluation of models for self-assembly of short and medium chain-length surfactants in aqueous solutions // *Adv Colloid Interface Sci.* Elsevier B.V., 2020. Vol. 276.
24. McGlashan M.L. Manual of symbols and terminology for physicochemical quantities and units // *Pure and Applied Chemistry.* De Gruyter, 1970. Vol. 21, № 1. P. 1–44.
25. Kosmulski M. et al. Synthesis and characterization of goethite and goethite-hematite composite: experimental study and literature survey // *Adv Colloid Interface Sci.* Elsevier, 2003. Vol. 103, № 1. P. 57–76.
26. Tripathi R. et al. Recent Development on Catalytic Reductive Amination and Applications // *Curr Org Chem.* Bentham Science Publishers Ltd., 2008. Vol. 12, № 13. P. 1093–1115.
27. Claver C. et al. Reduction of imines and reductive amination of aldehydes and ketones // *Science of Synthesis.* Georg Thieme Verlag, 2017. Vol. 2017, № 6. P. 287–330.
28. Baxter E.W., Reitz A.B. Reductive Aminations of Carbonyl Compounds with Borohydride and Borane Reducing Agents // *Organic Reactions.* John Wiley & Sons, Ltd, 2002. P. 1–714.
29. Borch R.F., Bernstein M.D., Durst H.D. The Cyanohydrinborate Anion as a Selective Reducing Agent // *J Am Chem Soc.* American Chemical Society, 1971. Vol. 93, № 12. P. 2897–2904.
30. Podyacheva E. et al. Hitchhiker's Guide to Reductive Amination // *Synthesis (Stuttg).* © Georg Thieme Verlag, 2019. Vol. 51, № 13. P. 2667–2677.
31. Paquette L.A. et al. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, 14 Volume Set. Wiley, 2009.
32. Kim J.E. et al. Electrochemical C–N Bond Formation for Sustainable Amine Synthesis // *Trends Chem.* Cell Press, 2020. Vol. 2, № 11. P. 1004–1019.

33. Zorba L.P., Vougioukalakis G.C. The Ketone-Amine-Alkyne (KA₂) coupling reaction: Transition metal-catalyzed synthesis of quaternary propargylamines // *Coord Chem Rev.* Elsevier, 2021. Vol. 429. P. 213603.
34. Deng Q. et al. A theoretical review for novel Lewis base amine/imine-catalyzed reactions // *Org Biomol Chem.* Royal Society of Chemistry, 2020. Vol. 18, № 35. P. 6781–6800.
35. Dai X., Shi F. Green synthesis of N-alkylamines and amides via the building and transformation of carbonyl-containing molecules // *Curr Opin Green Sustain Chem.* Elsevier, 2020. Vol. 22. P. 1–6.
36. Senthamarai T. et al. Simple ruthenium-catalyzed reductive amination enables the synthesis of a broad range of primary amines // *Nature Communications* 2018 9:1. Nature Publishing Group, 2018. Vol. 9, № 1. P. 1–12.
37. Jagadeesh R. v. et al. MOF-derived cobalt nanoparticles catalyze a general synthesis of amines // *Science* (1979). American Association for the Advancement of Science, 2017. Vol. 358, № 6361. P. 326–332.
38. Pattabiraman V.R., Bode J.W. Rethinking amide bond synthesis // *Nature*. 2011. Vol. 480, № 7378. P. 471–479.
39. Wei Y., Deb I., Yoshikai N. Palladium-catalyzed aerobic oxidative cyclization of N-aryl imines: Indole synthesis from anilines and ketones // *J Am Chem Soc.* American Chemical Society, 2012. Vol. 134, № 22. P. 9098–9101.
40. Yuan H. et al. Discovery of a metalloenzyme-like cooperative catalytic system of metal nanoclusters and catechol derivatives for the aerobic oxidation of amines // *J Am Chem Soc.* 2012. Vol. 134, № 34. P. 13970–13973.
41. Su C. et al. Tandem catalysis of amines using porous graphene oxide // *J Am Chem Soc.* American Chemical Society, 2015. Vol. 137, № 2. P. 685–690.
42. Chakraborty S., Leitus G., Milstein D. Iron-Catalyzed Mild and Selective Hydrogenative Cross-Coupling of Nitriles and Amines To Form Secondary Aldimines // *Angewandte Chemie.* Wiley, 2017. Vol. 129, № 8. P. 2106–2110.

43. Tamura M., Tomishige K. Redox Properties of CeO₂ at Low Temperature: The Direct Synthesis of Imines from Alcohol and Amine // *Angewandte Chemie*. Wiley, 2015. Vol. 127, № 3. P. 878–881.
44. Dai W. et al. Synthesis of a Two-Dimensional Covalent Organic Monolayer through Dynamic Imine Chemistry at the Air/Water Interface // *Angewandte Chemie - International Edition*. Wiley-VCH Verlag, 2016. Vol. 55, № 1. P. 213–217.
45. Huang F., Liu Z., Yu Z. C-alkylation of ketones and related compounds by alcohols: Transition-metal-catalyzed dehydrogenation // *Angewandte Chemie - International Edition*. Wiley-VCH Verlag, 2016. Vol. 55, № 3. P. 862–875.
46. Yadav M.R. et al. The Suzuki-Miyaura Coupling of Nitroarenes // *J Am Chem Soc*. American Chemical Society, 2017. Vol. 139, № 28. P. 9423–9426.
47. Yang Y. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Nitroarenes // *Angewandte Chemie - International Edition*. Wiley-VCH Verlag, 2017. Vol. 56, № 50. P. 15802–15804.
48. Zhang S. et al. High Catalytic Activity and Chemoselectivity of Subnanometric Pd Clusters on Porous Nanorods of CeO₂ for Hydrogenation of Nitroarenes // *J Am Chem Soc*. American Chemical Society, 2016. Vol. 138, № 8. P. 2629–2637.
49. Huang J. et al. Direct one-pot reductive imination of nitroarenes using aldehydes and carbon monoxide by titania supported gold nanoparticles at room temperature // *Green Chemistry*. 2011. Vol. 13, № 10. P. 2672–2677.
50. Jagadeesh R. v. et al. Nanoscale Fe₂O₃-based catalysts for selective hydrogenation of nitroarenes to anilines // *Science* (1979). 2013. Vol. 342, № 6162. P. 1073–1076.
51. Zhang S. et al. High Catalytic Activity and Chemoselectivity of Subnanometric Pd Clusters on Porous Nanorods of CeO₂ for Hydrogenation of Nitroarenes // *J Am Chem Soc*. American Chemical Society, 2016. Vol. 138, № 8. P. 2629–2637.
52. Chen C. et al. Tunable synthesis of imines and secondary-amines from tandem hydrogenation-coupling of aromatic nitro and aldehyde over NiCo₅ bi-metallic catalyst // *Appl Catal B*. Elsevier, 2021. Vol. 280. P. 119448.

53. Han X. et al. Electronic state regulation of supported Pt catalysts dictates selectivity of imines/secondary amines from the cascade transformation of nitroarenes and aldehydes // *Appl Catal B*. Elsevier, 2020. Vol. 268. P. 118451.

54. Xiang Y. et al. In situ hydrogen from aqueous-methanol for nitroarene reduction and imine formation over an Au-Pd/Al₂O₃ catalyst // *Chemical Communications*. Royal Society of Chemistry, 2010. Vol. 46, № 32. P. 5918–5920.

55. Elsen H. et al. Alkaline Earth Metal Aluminates as Catalysts for Imine Hydrogenation // *Organometallics*. American Chemical Society, 2020. Vol. 39, № 23. P. 4238–4246.

56. Moglie Y. et al. New active-iron based reducing system for carbonyl compounds and imines. Stereoselective reduction of cyclic ketones // *Tetrahedron*. Pergamon, 2006. Vol. 62, № 12. P. 2812–2819.

57. Seo C.S.G. et al. Enantioselective Hydrogenation of Activated Aryl Imines Catalyzed by an Iron(II) P-NH-P' Complex // *J Org Chem*. American Chemical Society, 2019. Vol. 84, № 18. P. 12040–12049.

58. Wang Z. et al. Asymmetric Transfer Hydrogenation of Trifluoromethylated Imines to Chiral α -Trifluoromethylated Amines With Alcohol as The Hydrogen Source // *Asian J Org Chem*. John Wiley and Sons Inc, 2021. Vol. 10, № 6. P. 1530–1535.

59. Kumar A., Pandiakumar A.K., Samuelson A.G. Titanium promoted reduction of imines with Grignards, silanes, and zinc: identification of a new mechanism with silanes // *Tetrahedron*. Pergamon, 2014. Vol. 70, № 19. P. 3185–3190.

60. Aranda B. et al. Hydrogenation of imines catalyzed by ruthenium(II) complexes containing phosphorus-nitrogen ligands via hydrogen transfer reaction // *Molecular Catalysis*. Elsevier, 2022. Vol. 526. P. 112374.

61. Karaca E.Ö. et al. Reduction hydrogenation of imines by in situ generated rhodium NHC complexes // *J Mol Struct*. Elsevier, 2020. Vol. 1216. P. 128351.

62. Vargová D. et al. Reductions of Imines Using Zirconocene Chloride Hydride // *European J Org Chem*. Wiley-VCH Verlag, 2019. Vol. 2019, № 46. P. 7606–7612.

63. Reshi N.U.D., Kathuria L., Samuelson A.G. Reduction of imines catalysed by NHC substituted group 6 metal carbonyls // *Inorganica Chim Acta*. Elsevier, 2019. Vol. 486. P. 119–128.
64. Bhunia M. et al. A Highly Efficient Base-Metal Catalyst: Chemoselective Reduction of Imines to Amines Using An Abnormal-NHC–Fe(0) Complex // *Organometallics*. American Chemical Society, 2016. Vol. 35, № 17. P. 2930–2937.
65. Dangerfield E.M. et al. Protecting-group-free synthesis of amines: Synthesis of primary amines from aldehydes via reductive amination // *Journal of Organic Chemistry*. American Chemical Society, 2010. Vol. 75, № 16. P. 5470–5477.
66. Михайлов, С.П. Сравнение теоретических основ и экспериментальных данных реакции получения N-метил-D-глюкозимирина / С.П. Михайлов, М.Г. Сульман, В.Ю. Долуда, В.Г. Матвеева // *Вестник ТвГУ. Серия «Химия»*. - 2020. - № 4 (42). - С. 16–26;
67. Poissonnier J. et al. Kinetics of homogeneous and heterogeneous reactions in the reductive aminolysis of glucose with dimethylamine // *Appl Catal B*. Elsevier, 2018. Vol. 227. P. 161–169.
68. Mukhopadhyay S., Gandi G.K., Chandalia S.B. Synthesis of cheaper resolving agent, *N*-alkyl glucamines: Some aspects of process development // *IJCT* Vol.06(2) [March 1999]. NISCAIR-CSIR, India, 1999. Vol. 6. P. 107–111.
69. *Catalyst Separation, Recovery and Recycling* / ed. Cole-Hamilton D.J., Tooze R.P. Dordrecht: Springer Netherlands, 2006. Vol. 30.
70. Sheldon R.A., Bekkum H. van. *Fine chemicals through heterogeneous catalysis*. Wiley-VCH, 2001. P. 611.
71. Vidal J.D. et al. Chemicals from Biomass: Chemoselective Reductive Amination of Ethyl Levulinate with Amines // *ACS Catal*. American Chemical Society, 2015. Vol. 5, № 10. P. 5812–5821.
72. Sartipi S. et al. Catalysis engineering of bifunctional solids for the one-step synthesis of liquid fuels from syngas: a review // *Catal Sci Technol*. The Royal Society of Chemistry, 2014. Vol. 4, № 4. P. 893–907.

73. Barbaro P. et al. Heterogeneous Bifunctional Metal/Acid Catalysts for Selective Chemical Processes // *Eur J Inorg Chem*. John Wiley & Sons, Ltd, 2012. Vol. 2012, № 24. P. 3807–3823.
74. Climent M.J., Corma A., Iborra S. Heterogeneous catalysts for the one-pot synthesis of chemicals and fine chemicals // *Chem Rev*. American Chemical Society, 2011. Vol. 111, № 2. P. 1072–1133.
75. Luo W. et al. Ruthenium-catalyzed hydrogenation of levulinic acid: Influence of the support and solvent on catalyst selectivity and stability // *J Catal*. Academic Press, 2013. Vol. 301. P. 175–186.
76. Li H. et al. One-pot transformation of polysaccharides via multi-catalytic processes // *Catal Sci Technol*. The Royal Society of Chemistry, 2014. Vol. 4, № 12. P. 4138–4168.
77. Barbaro P., Liguori F., Moreno-Marrodan C. Selective direct conversion of C5 and C6 sugars to high added-value chemicals by a bifunctional, single catalytic body // *Green Chemistry*. The Royal Society of Chemistry, 2016. Vol. 18, № 10. P. 2935–2940.
78. Hattori H., Shishido T. Molecular hydrogen-originated protonic acid site as active site on solid acid catalyst // *Catalysis Surveys from Asia* 1997 1:2. Springer, 1997. Vol. 1, № 2. P. 205–213.
79. Yan Z.P., Lin L., Liu S. Synthesis of γ -Valerolactone by Hydrogenation of Biomass-derived Levulinic Acid over Ru/C Catalyst // *Energy and Fuels*. American Chemical Society, 2009. Vol. 23, № 8. P. 3853–3858.
80. Martínez J.J. et al. Reductive amination of levulinic acid to different pyrrolidones on Ir/SiO₂-SO₃H: Elucidation of reaction mechanism // *Catal Today*. Elsevier, 2017. Vol. 296. P. 118–126.
81. Zhang J. et al. Zirconium Oxide Supported Palladium Nanoparticles as a Highly Efficient Catalyst in the Hydrogenation–Amination of Levulinic Acid to Pyrrolidones // *ChemCatChem*. John Wiley & Sons, Ltd, 2017. Vol. 9, № 14. P. 2661–2667.

82. Liguori F., Moreno-Marrodan C., Barbaro P. Environmentally friendly synthesis of γ -valerolactone by direct catalytic conversion of renewable sources // ACS Catal. American Chemical Society, 2015. Vol. 5, № 3. P. 1882–1894.
83. Wright W.R.H., Palkovits R. Development of Heterogeneous Catalysts for the Conversion of Levulinic Acid to γ -Valerolactone // ChemSusChem. John Wiley & Sons, Ltd, 2012. Vol. 5, № 9. P. 1657–1667.
84. Gao G. et al. Highly Stable Porous-Carbon-Coated Ni Catalysts for the Reductive Amination of Levulinic Acid via an Unconventional Pathway // ACS Catal. American Chemical Society, 2017. Vol. 7, № 8. P. 4927–4935.
85. Wang Z. et al. Influence of support acidity on the performance of size-confined Pt nanoparticles in the chemoselective hydrogenation of acetophenone // Catal Sci Technol. The Royal Society of Chemistry, 2015. Vol. 5, № 5. P. 2788–2797.
86. Touchy A.S. et al. Heterogeneous Pt catalysts for reductive amination of levulinic acid to pyrrolidones // ACS Catal. American Chemical Society, 2014. Vol. 4, № 9. P. 3045–3050.
87. Busca G. Acid catalysts in industrial hydrocarbon chemistry // Chem Rev. American Chemical Society, 2007. Vol. 107, № 11. P. 5366–5410.
88. Zhang T. et al. Polymeric Ruthenium Porphyrin-Functionalized Carbon Nanotubes and Graphene for Levulinic Ester Transformations into γ -Valerolactone and Pyrrolidone Derivatives // ACS Omega. American Chemical Society, 2017. Vol. 2, № 7. P. 3228–3240.
89. Wiles C., Watts P. Continuous process technology: a tool for sustainable production // Green Chemistry. The Royal Society of Chemistry, 2013. Vol. 16, № 1. P. 55–62.
90. Ricciardi R., Huskens J., Verboom W. Nanocatalysis in Flow // ChemSusChem. John Wiley & Sons, Ltd, 2015. Vol. 8, № 16. P. 2586–2605.
91. Anderson N.G. Using continuous processes to increase production // Org Process Res Dev. American Chemical Society, 2012. Vol. 16, № 5. P. 852–869.

92. Vidal J.D. et al. Chemicals from Biomass: Chemoselective Reductive Amination of Ethyl Levulinate with Amines // ACS Catal. American Chemical Society, 2015. Vol. 5, № 10. P. 5812–5821.
93. Chieffi G., Braun M., Esposito D. Continuous reductive amination of biomass-derived molecules over carbonized filter paper-supported FeNi alloy // ChemSusChem. Wiley-VCH Verlag, 2015. Vol. 8, № 21. P. 3590–3594.
94. Chieffi G., Braun M., Esposito D. Continuous Reductive Amination of Biomass-Derived Molecules over Carbonized Filter Paper-Supported FeNi Alloy // ChemSusChem. John Wiley & Sons, Ltd, 2015. Vol. 8, № 21. P. 3590–3594.
95. Martínez J.J. et al. Reductive amination of levulinic acid to different pyrrolidones on Ir/SiO₂-SO₃H: Elucidation of reaction mechanism // Catal Today. Elsevier B.V., 2017. Vol. 296. P. 118–126.
96. Zhang J. et al. Zirconium Oxide Supported Palladium Nanoparticles as a Highly Efficient Catalyst in the Hydrogenation–Amination of Levulinic Acid to Pyrrolidones // ChemCatChem. Wiley Blackwell, 2017. Vol. 9, № 14. P. 2661–2667.
97. Manzer L.E. Production of 5-methyl-N-(methyl aryl)-2-pyrrolidone, 5-methyl-N-(methyl cycloalkyl)-2-pyrrolidone and 5-methyl-N-alkyl-2-pyrrolidone by reductive amination of levulinic acid with cyano compounds. 2004.
98. Du X.L. et al. Hydrogen-independent reductive transformation of carbohydrate biomass into γ -valerolactone and pyrrolidone derivatives with supported gold catalysts // Angewandte Chemie - International Edition. 2011. Vol. 50, № 34. P. 7815–7819.
99. Amarasekara A.S., Lawrence Y.M. Raney-Ni catalyzed conversion of levulinic acid to 5-methyl-2-pyrrolidone using ammonium formate as the H and N source // Tetrahedron Lett. Elsevier Ltd, 2018. Vol. 59, № 19. P. 1832–1835.
100. Wang S. et al. Selective and Efficient Iridium Catalyst for the Reductive Amination of Levulinic Acid into Pyrrolidones // ChemSusChem. John Wiley & Sons, Ltd, 2017. Vol. 10, № 21. P. 4150–4154.

101. Wei Y. et al. Highly efficient transformation of levulinic acid into pyrrolidinones by iridium catalysed transfer hydrogenation // *Chemical Communications*. The Royal Society of Chemistry, 2013. Vol. 49, № 47. P. 5408–5410.
102. Huang Y.B. et al. Ruthenium-Catalyzed Conversion of Levulinic Acid to Pyrrolidines by Reductive Amination // *ChemSusChem*. John Wiley & Sons, Ltd, 2011. Vol. 4, № 11. P. 1578–1581.
103. Ortiz-Cervantes C., Flores-Alamo M., García J.J. Synthesis of pyrrolidones and quinolines from the known biomass feedstock levulinic acid and amines // *Tetrahedron Lett*. Pergamon, 2016. Vol. 57, № 7. P. 766–771.
104. Ogiwara Y., Uchiyama T., Sakai N. Reductive Amination/Cyclization of Keto Acids Using a Hydrosilane for Selective Production of Lactams versus Cyclic Amines by Switching of the Indium Catalyst // *Angewandte Chemie International Edition*. John Wiley & Sons, Ltd, 2016. Vol. 55, № 5. P. 1864–1867.
105. Liu Z. et al. Reductive amination/cyclization of levulinic acid to pyrrolidones versus pyrrolidines by switching the catalyst from $AlCl_3$ to $RuCl_3$ under mild conditions // *Green Chemistry*. The Royal Society of Chemistry, 2017. Vol. 19, № 15. P. 3525–3529.
106. Yuan S. et al. The combination of asymmetric hydrogenation of olefins and direct reductive amination // *Nat Commun*. Nature Research, 2020. Vol. 11, № 1.
107. Künnemann K.U. et al. Process Development for the Rhodium-Catalyzed Reductive Amination in a Thermomorphic Multiphase System // *Org Process Res Dev*. American Chemical Society, 2020. Vol. 24, № 1. P. 41–49.
108. Gilbert S.H., Viseur V., Clarke M.L. A consecutive process for C-C and C-N bond formation with high enantio- and diastereo-control: Direct reductive amination of chiral ketones using hydrogenation catalysts // *Chemical Communications*. Royal Society of Chemistry, 2019. Vol. 55, № 45. P. 6409–6412.
109. Afanasyev O.I. et al. Cyclobutadiene Metal Complexes: A New Class of Highly Selective Catalysts. An Application to Direct Reductive Amination // *ACS Catal*. American Chemical Society, 2016. Vol. 6, № 3. P. 2043–2046.

110. Kuchuk E. et al. Anthracene-rhodium complexes with metal coordination at the central ring—a new class of catalysts for reductive amination // *Org Biomol Chem*. Royal Society of Chemistry, 2019. Vol. 17, № 1. P. 83–87.
111. Vidal J.D. et al. Chemicals from Biomass: Chemoselective Reductive Amination of Ethyl Levulinate with Amines // *ACS Catal*. American Chemical Society, 2015. Vol. 5, № 10. P. 5812–5821.
112. Touchy A.S. et al. Heterogeneous Pt catalysts for reductive amination of levulinic acid to pyrrolidones // *ACS Catal*. American Chemical Society, 2014. Vol. 4, № 9. P. 3045–3050.
113. Zhang T. et al. Polymeric Ruthenium Porphyrin-Functionalized Carbon Nanotubes and Graphene for Levulinic Ester Transformations into γ -Valerolactone and Pyrrolidone Derivatives // *ACS Omega*. American Chemical Society, 2017. Vol. 2, № 7. P. 3228–3240.
114. Wang Z. et al. Influence of support acidity on the performance of size-confined Pt nanoparticles in the chemoselective hydrogenation of acetophenone // *Catal Sci Technol*. The Royal Society of Chemistry, 2015. Vol. 5, № 5. P. 2788–2797.
115. Alonso F., Beletskaya I.P., Yus M. Metal-mediated reductive hydrodehalogenation of organic halides // *Chem Rev*. American Chemical Society, 2002. Vol. 102, № 11. P. 4009–4091.
116. Roucoux A., Nowicki A., Philippot K. Rhodium and Ruthenium Nanoparticles in Catalysis // *Nanoparticles and Catalysis*. John Wiley & Sons, Ltd, 2008. P. 349–388.
117. Michel C., Gallezot P. Why Is Ruthenium an Efficient Catalyst for the Aqueous-Phase Hydrogenation of Biosourced Carbonyl Compounds? // *ACS Catal*. American Chemical Society, 2015. Vol. 5, № 7. P. 4130–4132.
118. Nef J.U. Dissociationsvorgänge bei den einatomigen Alkoholen, Aethern und Salzen // *Justus Liebigs Ann Chem*. John Wiley & Sons, Ltd, 1901. Vol. 318, № 2–3. P. 137–230.

119. Guillena G., Ramón D.J., Yus M. Hydrogen autotransfer in the N-alkylation of amines and related compounds using alcohols and amines as electrophiles // *Chem Rev. Chem Rev*, 2010. Vol. 110, № 3. P. 1611–1641.

120. Watanabe Y., Tsuji Y., Ohsugi Y. The ruthenium catalyzed N-alkylation and N-heterocyclization of aniline using alcohols and aldehydes // *Tetrahedron Lett. Pergamon*, 1981. Vol. 22, № 28. P. 2667–2670.

121. Grigg R. et al. Transition metal-catalysed N-alkylation of amines by alcohols // *J Chem Soc Chem Commun. The Royal Society of Chemistry*, 1981. Vol. 61, № 12. P. 611–612.

122. Arcelli A., Bui-The-Khai, Porzi G. Selective conversion of primary amines into N,N-dimethylalkyl- or N,N-dialkylmethyl-amines with methanol and $\text{RuCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_3$ // *J Organomet Chem. Elsevier*, 1982. Vol. 235, № 1. P. 93–96.

123. Ganguly S., Roundhill D.M. Conversion of long-chain terminal alcohols and secondary amines into tertiary amines using ruthenium(II) tertiary phosphine complexes as homogeneous catalysts // *Polyhedron. Pergamon*, 1990. Vol. 9, № 20. P. 2517–2526.

124. Sakano T. et al. Preparation and characterization of various N-substituted-2-aza-[3]-ferrocenophanes and their chemical and electrochemical properties // *Inorganica Chim Acta. Elsevier*, 1999. Vol. 296, № 1. P. 176–182.

125. Marsella J.A. Ruthenium catalyzed reactions of ethylene glycol with primary amines: steric factors and selectivity control // *J Organomet Chem. Elsevier*, 1991. Vol. 407, № 1. P. 97–105.

126. Naskar S., Bhattacharjee M. Selective N-monoalkylation of anilines catalyzed by a cationic ruthenium(II) compound // *Tetrahedron Lett. Pergamon*, 2007. Vol. 48, № 19. P. 3367–3370.

127. del Zotto A. et al. Cyclopentadienyl RuII Complexes as Highly Efficient Catalysts for the N-Methylation of Alkylamines by Methanol // *Eur J Inorg Chem. John Wiley & Sons, Ltd*, 2004. Vol. 2004, № 3. P. 524–529.

128. Fu X.P. et al. Insight into the roles of ammonia during direct alcohol amination over supported Ru catalysts // *J Catal. Academic Press*, 2021. Vol. 399. P. 121–131.

129. Demidova Y.S. et al. One-pot monoterpene alcohol amination over Au/ZrO₂ catalyst: Effect of the substrate structure // *J Catal.* Academic Press, 2018. Vol. 360. P. 127–134.

130. Fang L. et al. Highly selective Ru/HBEA catalyst for the direct amination of fatty alcohols with ammonia // *Appl Catal B.* Elsevier, 2021. Vol. 286. P. 119942.

131. Hsiao C.M. et al. Catalytic amination of benzyl alcohol using ruthenium cymene compounds containing bidentate N,O-donor ancillary ligands // *J Organomet Chem.* Elsevier, 2018. Vol. 861. P. 10–16.

132. Xie Z. et al. Catalytic activity of nickel and cobalt for amination of ethylene glycol: Which is better? // *Molecular Catalysis.* Elsevier, 2022. Vol. 522. P. 112243.

133. Kang D.C. et al. Amination of methanol for selective production of acetonitrile over Zn-Al mixed oxide catalysts synthesized at different pH // *Appl Catal A Gen.* Elsevier, 2022. Vol. 641. P. 118688.

134. Beepala S.K. et al. Reductive amination of cyclohexanol/cyclohexanone to cyclohexylamine using SBA-15 supported copper catalysts // *Journal of the Indian Chemical Society.* Elsevier, 2022. Vol. 99, № 6. P. 100451.

135. Cai X. et al. Efficient catalytic amination of diols to diamines over Cu/ZnO/ γ -Al₂O₃ // *Molecular Catalysis.* Elsevier, 2021. Vol. 508. P. 111608.

136. Markad P.R. et al. γ -Hydroxyethyl piperidine iminosugar and N-alkylated derivatives: A study of their activity as glycosidase inhibitors and as immunosuppressive agents // *Bioorg Med Chem.* Pergamon, 2014. Vol. 22, № 21. P. 5776–5782.

137. Gallas A. et al. Process for the preparation of N-alkylpolyhydroxyalkylamines from monoalkylamine and reducing sugar. 2002.

138. 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.

139. Усанова Н. et al. Жидкофазное каталитическое гидрирование оснований Шиффа // *ИЗВЕСТИЯ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ. СЕРИЯ: ХИМИЯ И ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ.* 2010. Vol. 53, № 1. P. 14–17.

140. Sanfilippo D., Rylander P.N. Hydrogenation and Dehydrogenation // Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. John Wiley & Sons, Ltd, 2009.
141. Van Krevelen, Dirk Willem | Encyclopedia.com [Electronic resource]. URL: <https://www.encyclopedia.com/science/dictionaries-thesauruses-pictures-and-press-releases/van-krevelen-dirk-willem> (accessed: 07.11.2022).
142. Poling B.E. et al. Properties of Gases and Liquids. McGraw-Hill Education, 2001.
143. Catalysis and electrocatalysis at nanoparticle surfaces. CRC Press, 2019.
144. Fendler J.H. Nanoparticles and nanostructured films: preparation, characterization and applications. Wiley-VCH, 1998. P. 468.
145. Somorjai G.A. et al. Clusters, surfaces, and catalysis // Proc Natl Acad Sci U S A. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. Vol. 103, № 28. P. 10577–10583.
146. ramezani soleyman. NANOPARTICLES, from theory to application (gunter schmid).
147. Apelblat A., Manzurola E. Solubilities of o-acetylsalicylic, 4-aminosalicylic, 3,5-dinitrosalicylic, and p-toluic acid, and magnesium-DL-aspartate in water from T = (278 to 348) K // Journal of Chemical Thermodynamics. Academic Press, 1999. Vol. 31, № 1. P. 85–91.
148. Gudiño A. Molecular Thermodynamics of Fluid Phase Equilibria Prausnitz J.
149. Langmuir I. The constitution and fundamental properties of solids and liquids. Part I. Solids // J Am Chem Soc. American Chemical Society, 1916. Vol. 38, № 11. P. 2221–2295.
150. Brunauer S., Emmett P.H., Teller E. Adsorption of Gases in Multimolecular Layers // J Am Chem Soc. American Chemical Society, 1938. Vol. 60, № 2. P. 309–319.
151. Barrett E.P., Joyner L.G., Halenda P.P. The Determination of Pore Volume and Area Distributions in Porous Substances. I. Computations from Nitrogen Isotherms // J Am Chem Soc. American Chemical Society, 1951. Vol. 73, № 1. P. 373–380.
152. Harkins W.D., Jura G. Surfaces of Solids. XIII. A Vapor Adsorption Method for the Determination of the Area of a Solid without the Assumption of a Molecular Area,

and the Areas Occupied by Nitrogen and Other Molecules on the Surface of a Solid // *J Am Chem Soc. American Chemical Society*, 1944. Vol. 66, № 8. P. 1366–1373.

153. 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.

154. Apelblat A., Manzurola E. Solubility of oxalic, malonic, succinic, adipic, maleic, malic, citric, and tartaric acids in water from 278.15 to 338.15 K // *J Chem Thermodyn. Academic Press*, 1987. Vol. 19, № 3. P. 317–320.

155. Apelblat A., Manzurola E. Solubilities of L-aspartic, DL-aspartic, DL-glutamic, p-hydroxybenzoic, o-anisic, p-anisic, and itaconic acids in water from $T=278$ K to $T=345$ K // *J Chem Thermodyn. Academic Press*, 1997. Vol. 29, № 12. P. 1527–1533.

156. Yang X., Wang J., Fang Y. Solubility and solution thermodynamics of glucose and fructose in three asymmetrical dicationic ionic liquids from 323.15 K to 353.15 K // *J Chem Thermodyn. Academic Press*, 2019. Vol. 139. P. 105879.

157. Bockstanz G.L., Buffa M., Lira C.T. Solubilities of α -Anhydrous Glucose in Ethanol/Water Mixtures // *J Chem Eng Data*. 1989. Vol. 34, № 4. P. 426–429.

158. Peres A.M., Macedo E.A. Phase equilibria of d-glucose and sucrose in mixed solvent mixtures: Comparison of UNIQUAC 1-based models // *Carbohydr Res. Elsevier*, 1997. Vol. 303, № 2. P. 135–151.

159. 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.

160. Mikhailov S. et al. Ni impregnated into hypercrosslinked polystyrene for N-methyl-D-glucosamine synthesis // *Chem Eng Trans. Italian Association of Chemical Engineering - AIDIC*, 2019. Vol. 76. P. 865–870.

161. 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.