

УДК 544.4  
AGRIS P33

<https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/05>

## ПРОЦЕСС КАТАЛИТИЧЕСКОЙ ГИДРОКОНДЕНСАЦИИ САХАРОВ И АМИНОВ

©**Михайлов С. П.**, Тверской государственный университет,  
г. Тверь, Россия, [stefan.oblivion@mail.ru](mailto:stefan.oblivion@mail.ru)

©**Сульман А. М.**, Тверской государственный технический университет,  
г. Тверь, Россия, [alexsulman@mail.ru](mailto:alexsulman@mail.ru)

©**Матвеева В. Г.**, д-р хим. наук, Тверской государственный технический университет,  
г. Тверь, Россия, [valen-matveeva@yandex.ru](mailto:valen-matveeva@yandex.ru)

©**Долуда В. Ю.**, канд. хим. наук, Тверской государственный технический университет,  
г. Тверь, Россия, [doludav@yandex.ru](mailto:doludav@yandex.ru)

## THE PROCESS OF CATALYTIC HYDROCONDENSATION OF SUGARS AND AMINES

©**Mikhailov S.**, Tver State University, Tver, Russia, [stefan.oblivion@mail.ru](mailto:stefan.oblivion@mail.ru)

©**Sulman A.**, Tver State Technical University, Tver, Russia, [alexsulman@mail.ru](mailto:alexsulman@mail.ru)

©**Matveeva V.**, Dr. habil., Tver State Technical University,  
Tver, Russia, [valen-matveeva@yandex.ru](mailto:valen-matveeva@yandex.ru)

©**Doluda V.**, Ph.D., Tver State Technical University, Tver, Russia, [doludav@yandex.ru](mailto:doludav@yandex.ru)

**Аннотация.** N-метилглюкамин (МГА, торговое название меглумин) — производное соединение D-сорбита, широко применяемое в медицинской химии для высокоэффективного повышения солюбилизации и стабилизации биологически активных соединений, применяемых при сердечнососудистых заболеваниях, обладающих противоэпилептическим, болеутоляющим, антимикробным, антибактериальным, противоопухолевым и многими другими действиями. N-метилглюкамин способствует переходу к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных). Данная технология может быть востребована фармацевтическими компаниями и пищевой промышленностью.

**Abstract.** N-methylglucamine (MGA, trade name meglumin) is a derivative of D-sorbitol, widely used in medical chemistry to highly solubilize and stabilize biologically active compounds used in cardiovascular diseases, which have antiepileptic, analgesic, antimicrobial, antibacterial, antitumor and many other actions. N-methylglucamine promotes the transition to personalized medicine, high-tech healthcare and health-saving technologies, including through the rational use of drugs (primarily antibacterial ones). This technology may be in demand by pharmaceutical companies and the food industry.

**Ключевые слова:** восстановительная конденсация, амины, глюкоза, катализатор, основания Шиффа.

**Keywords:** reductive condensation, amines, glucose, catalyst, Schiff bases.

В последние годы многие авторы уделяют большое внимание совершенствованию ресурсосберегающих технологий восстановительного аминирования для получения биологически активных веществ.

Данная технология может быть востребована фармацевтическими компаниями и пищевой промышленностью.

В настоящее время изучено большое число катализаторов восстановительного аминирования карбонильных соединений.

Данный способ характеризуется использованием основных металлов в качестве катализаторов, однако никель предпочтительнее других металлов, таких как медь, кобальт, меднохромовый и т.д. [1-3].

Во многих работах по получению аминов из алифатических карбонильных соединений использованы никелевые катализаторы. При использовании в качестве катализатора никеля Ренея выход аминов зависит от строения карбонильного соединения, а от строения взятого субстрата зависит также и скорость реакции. 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.

Эффективным катализатором аминирования карбонильных соединений оказался никель, нанесенный на окись алюминия. Анализ литературных данных показывает, что условия применения  $\text{Ni}/\text{Al}_2\text{O}_3$ , как правило, близки к условиям применения никеля Ренея, но в отличие от последнего он в обсуждаемой реакции более активен и стабилен [4-7].

В некоторых случаях при проведении аминирования в присутствии  $\text{Ni}/\text{Al}_2\text{O}_3$  в реакционной смеси могут присутствовать нитрилы. Скорее всего, аминирование протекает через образование нитрилов по следующему механизму реакции. Далее первичный амин переходит во вторичный, а вторичный – в третичный.

Из других носителей широко использовался кизельгур. Так, значительные количества этиламинов получены при аминировании этаналя в присутствии катализатора, содержащего 52,2% Ni, 14% Cu, 2% Mo и 31,5% кизельгура [3].

Кобальтовые катализаторы восстановительного аминирования дают высокий выход аминов, но работают в более жестких условиях, чем никелевые. В ряде работ использовались медные катализаторы. Катализаторы на основе платины работают в более мягких условиях (20–100° С,  $\text{pH}=1\text{--}4$  атм), но выход аминов, как правило, незначителен (10–65%). С повышением давления водорода до 50–125 атм применение  $\text{PtO}_2$ , так же, как и  $\text{Pd/C}$  и  $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ , дает 81–95% вторичных аминов [8-9].

Восстановительное аминирование возможно при взаимодействии карбонильного соединения с амином при  $\text{pH } 6\text{--}8$  в присутствии  $\text{NaCNBH}_3$ . Это объясняется тем, что иминогруппа восстанавливается много быстрее карбонильной. Предложено наряду с  $\text{NaCNBH}_3$  использовать для восстановительного аминирования  $\text{LiCNBH}_3$  в метиловом спирте при  $\text{pH } 5\text{--}6$  и 25° С. Однако цианборогидрид лития оказался более мягким восстановителем, чем  $\text{NaBH}_4$ , и восстановительное аминирование в его присутствии протекало не до конца. Возможно, это связано с выбором растворителя. Так  $\text{NaBH}_4$  легче восстанавливает связь  $>\text{C}=\text{N}$  – в диметилсульфоксиде, чем в спиртах.

Такой способ позволяет синтезировать первичные, вторичные и третичные амины при комнатной температуре и атмосферном давлении. Вместе с тем в связи с высокой стоимостью борогидридов крупнотоннажное промышленное производство аминов этим способом мало перспективно.

В литературе имеются данные о том, что имины могут подвергаться фотовосстановлению при облучении в растворителях, являющихся донором водорода.

Реакционную смесь, содержащую метиламин (10,73 г), глюкозу (25 г) и этанол (100 мл) получают при комнатной температуре, оставляют на ночь, а затем кипятят при 40 °C на роторном испарителе. 21,56 г продукта смешивают с 110 мл метанола и 2 г Ni/SiO<sub>2</sub> в кипящем автоклаве и гидрируют при 50 °C в течение 28 часов при давлении водорода 250 psi. Продукт реакции затем удаляют из автоклава и горячим фильтруют через стеклянный фильтр из микроволокна для удаления никеля. (Слабый желтовато-зеленоватый оттенок раствора или продукта может указывать на наличие следовых количеств никеля; окончательные следы никеля могут быть удалены, например, фильтрацией через нейтральный силикагель или обесцвечиванием). N-метилглюкамин может быть получен в виде белого твердого вещества, например, путем испарения метанола, предпочтительно в вакууме [10].

В заключении можно сказать, что уже существующие методы получения N-метилглюамина и других подобных соединений являются технологически приемлемыми.

Улучшить процесс можно путем проведения его по непрерывному способу и/или подбором катализаторов, которые могут позволить проводить процесс при более низком давлении. Рекомендуется:

- непрерывный способ;
- катализаторы: никель Ренея, никель на подложке SiO<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, и использование промоторов (около 2%), таких как титан, хром, железо, кобальт, медь, молибден, tantal, цирконий или другие металлы, которые улучшают их активность и/или их селективность;
- использование сплавных катализаторов (Pt-Pd, Pt-Ru, Pd-Ru, Pt-Pd-Ru);
- растворители реагентов водно-спиртовые и спиртовые;
- использование коммерческих реагентов: глюкоза, метиламин.
- использование электролизеров нового поколения;
- использование процесса восстановительного аминирования, предпочтительно по непрерывному способу.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ 19-38-90050, 18-08-00489.*

#### *Список литературы:*

1. Sanfilippo D., Rylander P. N. Hydrogenation and dehydrogenation // Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. 2000. [https://doi.org/10.1002/14356007.a13\\_487.pub2](https://doi.org/10.1002/14356007.a13_487.pub2)
2. Wang C., Pettman A., Bacsa J., Xiao J. A versatile catalyst for reductive amination by transfer hydrogenation // Angewandte Chemie International Edition. 2010. V. 49. №41. P. 7548-7552. <https://doi.org/10.1002/anie.201002944>
3. Yan N., Xiao C., Kou Y. Transition metal nanoparticle catalysis in green solvents // Coordination Chemistry Reviews. 2010. V. 254. №9-10. P. 1179-1218. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.02.015>
4. Mitts E., Hixon R. M. The reaction of glucose with some amines // Journal of the American Chemical Society. 1944. V. 66. №3. P. 483-486. <https://doi.org/10.1021/ja01231a055>
5. Zaini E., Fitriani L., Sari R. Y., Rosaini H., Horikawa A., Uekusa H. Multicomponent Crystal of Mefenamic Acid and N-Methyl-d-Glucamine: Crystal Structures and Dissolution Study // Journal of pharmaceutical sciences. 2019. V. 108. №7. P. 2341-2348. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.02.003>

6. Stjerndahl M., Lundberg D., Chauhan V., Bordes R., Holmberg K. Cleavable Surfactants: A Comparison between Ester, Amide, and Carbonate as the Weak Bond // *Journal of Surfactants and Detergents*. 2019. <https://doi.org/10.1002/jsde.12247>
7. Loughlin W. A., Jenkins I. D., Karis N. D., Schweiker S. S., Healy P. C. 2-Oxo-1, 2-dihydropyridinyl-3-yl amide-based GPa inhibitors: Design, synthesis and structure-activity relationship study // *European journal of medicinal chemistry*. 2016. V. 111. P. 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.01.031>
8. Hong J. B., Davidson J. P., Jin Q., Lee G. R., Matchett M., O'Brien E. et al. Development of a Scalable Synthesis of a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor via C–N and C–C Bond Couplings as an End Game Strategy // *Organic Process Research & Development*. 2013. V. 18. №1. P. 228-238. <https://doi.org/10.1021/op4001077>
9. Long J. Luminescent Schiff-Base Lanthanide Single-Molecule Magnets: the Association Between Optical and Magnetic Properties // *Frontiers in chemistry*. 2019. V. 7. P. 63. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00063>
10. Zhao J., Niu Y., Ren B., Chen H., Zhang S., Jin J., Zhang Y. Synthesis of Schiff base functionalized superparamagnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> composites for effective removal of Pb (II) and Cd (II) from aqueous solution // *Chemical Engineering Journal*. 2018. V. 347. P. 574-584. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.04.151>

*References:*

1. Sanfilippo, D., & Rylander, P. N. (2000). Hydrogenation and dehydrogenation. Ullmann's *Encyclopedia of Industrial Chemistry*. [https://doi.org/10.1002/14356007.a13\\_487.pub2](https://doi.org/10.1002/14356007.a13_487.pub2)
2. Wang, C., Pettman, A., Bacsa, J., & Xiao, J. (2010). A versatile catalyst for reductive amination by transfer hydrogenation. *Angewandte Chemie International Edition*, 49(41), 7548-7552. <https://doi.org/10.1002/anie.201002944>
3. Yan, N., Xiao, C., & Kou, Y. (2010). Transition metal nanoparticle catalysis in green solvents. *Coordination Chemistry Reviews*, 254(9-10), 1179-1218. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.02.015>
4. Mitts, E., & Hixon, R. M. (1944). The reaction of glucose with some amines. *Journal of the American Chemical Society*, 66(3), 483-486. <https://doi.org/10.1021/ja01231a055>
5. Zaini, E., Fitriani, L., Sari, R. Y., Rosaini, H., Horikawa, A., & Uekusa, H. (2019). Multicomponent Crystal of Mefenamic Acid and N-Methyl-d-Glucamine: Crystal Structures and Dissolution Study. *Journal of pharmaceutical sciences*, 108(7), 2341-2348. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.02.003>
6. Stjerndahl, M., Lundberg, D., Chauhan, V., Bordes, R., & Holmberg, K. (2019). Cleavable Surfactants: A Comparison between Ester, Amide, and Carbonate as the Weak Bond. *Journal of Surfactants and Detergents*. <https://doi.org/10.1002/jsde.12247>
7. Loughlin, W. A., Jenkins, I. D., Karis, N. D., Schweiker, S. S., & Healy, P. C. (2016). 2-Oxo-1, 2-dihydropyridinyl-3-yl amide-based GPa inhibitors: Design, synthesis and structure-activity relationship study. *European journal of medicinal chemistry*, 111, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.01.031>
8. Hong, J. B., Davidson, J. P., Jin, Q., Lee, G. R., Matchett, M., O'Brien, E., ... & Sarma, K. (2013). Development of a Scalable Synthesis of a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor via C–N and C–C Bond Couplings as an End Game Strategy. *Organic Process Research & Development*, 18(1), 228-238. <https://doi.org/10.1021/op4001077>

9. Long, J. (2019). Luminescent Schiff-Base Lanthanide Single-Molecule Magnets: the Association Between Optical and Magnetic Properties. *Frontiers in chemistry*, 7, 63. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00063>

10. Zhao, J., Niu, Y., Ren, B., Chen, H., Zhang, S., Jin, J., & Zhang, Y. (2018). Synthesis of Schiff base functionalized superparamagnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> composites for effective removal of Pb (II) and Cd (II) from aqueous solution. *Chemical Engineering Journal*, 347, 574-584. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.04.151>

*Работа поступила  
в редакцию 18.10.2019 г.*

*Принята к публикации  
23.10.2019 г.*

*Ссылка для цитирования:*

Михайлов С. П., Сульман А. М., Матвеева В. Г., Долуда В. Ю. Процесс каталитической гидроконденсации сахаров и аминов // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №11. С. 45-49. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/05>

*Cite as (APA):*

Mikhailov, S., Sulman, A., Matveeva, V., & Doluda, V. (2019). The Process of Catalytic Hydrocondensation of Sugars and Amines. *Bulletin of Science and Practice*, 5(11), 45-49. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/05> (in Russian).