

**УСТАНОВЛЕНИЕ СООТНОШЕНИЯ ИЗОМЕРНЫХ МЕТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
ГЛИКОЛУРИЛА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УСЛОВИЙ СИНТЕЗА**

Д.А. Кургачев, Н.Б. Дементьева, В.Р. Кушербаява

Научный руководитель: профессор, д. хим. н. А.А. Бакибаев

Национальный исследовательский Томский государственный университет,

Россия, г. Томск, пр. Ленина, 36, 634050,

Национальный исследовательский Томский политехнический университет,

Россия, Томск, пр. Ленина, 30, 634050

E-mail: [daemond91@mail.ru](mailto:daemond91@mail.ru)

**ESTABLISHING RELATION OF FRACTIONS METHYLATED DERIVED GLYCOLURIL  
ACCORDING TO SYNTHESIS CONDITIONS**

D. Kurgachev, N. Demetjeva, V. Kusherbaeva

Scientific Supervisor: Prof., Dr. A. Bakibaev

Tomsk State University, 634050, 36 Lenin str., Tomsk, Russia

Tomsk Polytechnic University, 634050, 30 Lenin str., Tomsk, Russia

E-mail: [daemond91@mail.ru](mailto:daemond91@mail.ru)

***Abstract.** Different isomers of dimethylglycoluril are produced by synthesis from monomethylurea and glyoxal. Symmetric isomers have psychotropic activity and asymmetric isomers are hard-separable. Methods of chromatographic separation and analysis were developed to provide control synthesis derived glycoluril. This methods allows establishing relation of fractions methylated derived glycoluril according to synthesis conditions. In the formic acid solution with the addition of sulfuric acid produced only asymmetric isomers. In other solutions produced mixture of isomers in different proportions.*

Ряд изомеров N,N-дизамещённых производных гликолурила обладает выраженной психотропной активностью. В частности, 2,6-дизамещённые изомеры в значительно большей степени, чем 2,4-дизамещённые, проявляют анксиолитическую и антипсихотическую активность, обладая при этом несколько меньшей токсичностью[1].

В настоящее время в медицинской практике применяются только тетразамещённые гликолурилы (*tetramethyltetraazobicyclooctandionum*, *diethyldimethyltetraazobicyclooctandionum*); это связано со сложностью разделения дизамещённых изомеров. Например, 2,6-диметил-4,8-диэтилгликолурил на сегодняшний день не производится ни одним фармацевтическим предприятием ввиду высокой стоимости производства, и трудоёмкости процесса удаления пространственных фармакологически неактивных изомеров.

Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии для анализа и очистки N,N-дизамещённых производных гликолурила ранее применялся весьма ограниченно. В первую очередь это было связано с низкой эффективностью используемых сорбентов и отсутствием отработанных методик.

В связи с возрастающим интересом к химии производных гликолурила, разработка методик хроматографического разделения изомеров N,N-дизамещённых производных является актуальной задачей. Актуальность обусловлена получением готовых продуктов высокой степени чистоты для дальнейшего исследования и применения. В то же время, с фундаментальной точки зрения, разделение и идентификация дизамещённых производных гликолурила позволит выявить зависимость между соотношением долей изомеров в готовом продукте и условиями синтеза.

В процессе синтеза из монометилмочевины и глиоксаля, по литературным данным, образуется смесь 2,4-диметилгликолурила и 2,6-диметилгликолурила[2]. Синтез диметилгликолурилов, проведенный в различных системах органических растворителей с применением в качестве катализаторов сильных минеральных кислот, показал различие в соотношении изомеров при проведении анализа.

Из синтезированных в разных условиях образцов диметилгликолурилов были приготовлены 1 % водные растворы, очищенные от посторонних примесей с помощью шприцевых фильтров. Полученные растворы были проанализированы методом ВЭЖХ на колонке Luna PFP (2) 4,6 × 150 мм, размер частиц сорбента 5 мкм (Phenomenex), при температуре 28 °С, объем вводимой пробы – 1 мкл. Анализ проводился в режиме градиентного элюирования при скорости потока 0,5 мл/мин. В качестве подвижной фазы использовали смесь воды и ацетонитрила в различном соотношении. Программа элюирования представлена на рисунке 1:

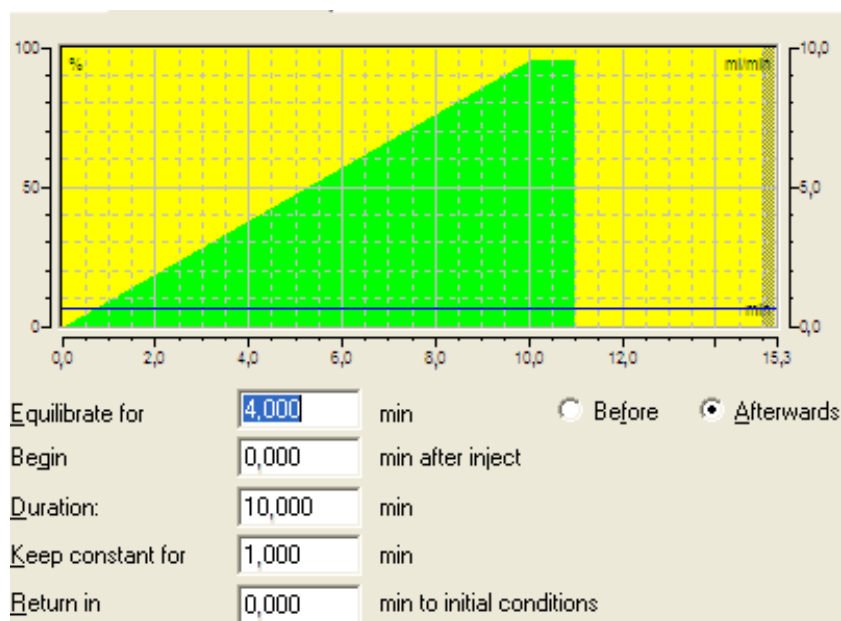


Рис. 1. Условия градиентного элюирования N,N-дизамещённых производных гликолурила

По результатам анализа, время удерживания исследуемых соединений соответствует  $t_r = 6,79$  минут для 2,6-диметилгликолурила,  $t_r = 6,98$  минут для 2,4-диметилгликолурила. Таким образом, вышеназванные изомеры могут быть удовлетворительно разделены в данных условиях.

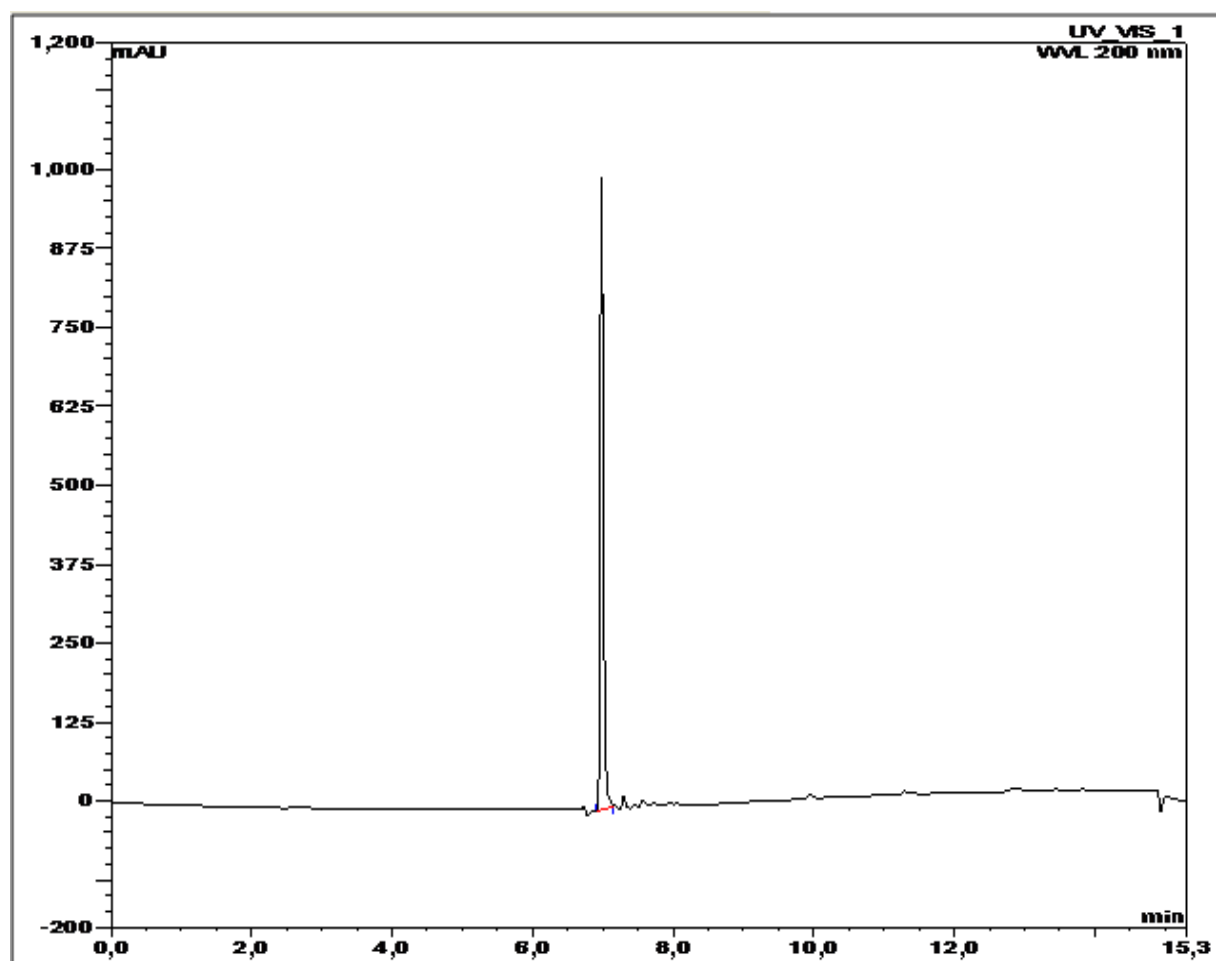


Рис. 2. Хроматограмма образца *N,N*-диметилгликолурила

По результатам анализа получены данные о зависимости соотношений содержания изомеров диметилгликолурила от условий синтеза. В среде уксусной кислоты или метанола с добавлением хлорной или серной кислот, образуются 2,6-диметилгликолурил и 2,4-диметилгликолурил в соотношениях 10:1. В среде уксусной кислоты и метанола с добавлением соляной кислоты, образуются 2,6-диметилгликолурил и 2,4-диметилгликолурил в соотношениях 2:1. В среде муравьиной кислоты с добавлением соляной кислоты образуются 2,6-диметилгликолурил и 2,4-диметилгликолурил в соотношениях 4:1. В среде муравьиной кислоты с добавлением серной кислоты образуется только один изомер – 2,4-диметилгликолурил.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Прокопов А. А. Экспериментальная фармакокинетика альбикара // Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – № 3. – С. 13–16
2. Кравченко А. Н. Бициклические бисмочевины, их предшественники и аналоги: синтез, стереохимические особенности и свойства: диссертация... д-ра хим. наук: Москва, 2007. – 313 с.