

На правах рукописи



Куксёнок Вера Юрьевна

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ МОЧЕВИН, СОДЕРЖАЩИХ
БЕНЗГИДРИЛЬНЫЕ И УРЕИДНЫЕ ФАРМАКОФОРЫ. ПЕРВЫЙ ПРИМЕР
ПОЛУЧЕНИЯ ЭНАНТИОМЕРНО ОБОГАЩЁННЫХ ФОРМ ПРЕПАРАТА
ГАЛОДИФ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Томск – 2016

Работа выполнена на кафедре биотехнологии и органической химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Филимонов Виктор Дмитриевич

Официальные оппоненты: Волчо Константин Петрович,
доктор химических наук, профессор,
Новосибирский институт органической
химии им. Н. Н. Ворожцова, лаборатория
физиологически активных веществ,
главный научный сотрудник

Горностаев Леонид Михайлович,
доктор химических наук, профессор,
Красноярский государственный
педагогический университет им.
В. П. Астафьева, кафедра химии,
заведующий кафедрой

Ведущая организация: Институт проблем химико-энергетических
технологий СО РАН (г. Бийск)

Защита состоится 14 декабря 2016 г. в 14:30 на заседании диссертационного совета Д.212.269.04 при ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634050, г. Томск пр. Ленина, 43а, 2-й корпус ТПУ, Малая химическая аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в Научно-технической библиотеке ФГАОУ ВО НИ ТПУ по адресу: 634050, г. Томск, ул. Белинского, 55 и на сайте <http://portal.tpu.ru/council/911/worklist>

Автореферат разослан «__» октября 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Д.212.269.04

Т. М. Гиндуллина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Бензгидрилмочевины $\text{Ar}(\text{Ar}')\text{CHNHCONH}_2$ (БГМ) являются соединениями, проявляющими противосудорожную и антиалкогольную активность. Так, известен препарат Галодиф (*мета*-хлорбензгидрилмочевина), обладающий выраженным противосудорожным действием и по ряду показателей специфической активности, широте терапевтического действия и низкой токсичности превосходящий известные антиконвульсанты. Также недавно обнаружено, что данный препарат эффективен при снятии алкогольной интоксикации, лечении алкоголизма даже в осложнённых формах.

Однако до настоящего времени бензгидрилмочевины были синтезированы и испытаны только в рацемической форме, а современные требования к созданию новых фармпрепаратов включают в себя проведение биологических испытаний для отдельных энантиомеров рацемических лекарственных препаратов. Кроме того, существующие методы синтеза даже рацемического Галодифа обладают рядом недостатков и нуждаются в усовершенствовании.

Таким образом, разработка методов получения как рацематов, так и энантиомеров бензгидрилмочевин является актуальной задачей современной органической и медицинской химии.

Работа выполнялась в рамках Государственных заданий Минобразования РФ «Наука» № 2387 и № 4.1991. 2014/К 2014–2016 г.г., а также хоздоговора с ООО «Синтегал».

Цель работы:

Разработка эффективных методов синтеза бензгидрилмочевин, ряда производных и полупродуктов, а также получение и исследование их энантиомерно обогащённых форм. Для достижения указанной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Разработка новых эффективных методов синтеза рацемических БГМ, их полупродуктов, в первую очередь бензгидриламинов, и производных, приемлемых для будущей промышленной реализации в химико-фармацевтической промышленности.
2. Разработка методов получения ранее неизвестных энантиомерно обогащённых форм БГМ и (или) их полупродуктов, методов анализа, экспериментального и теоретического изучения их структуры и физико-химических свойств.
3. Определение ранее неизвестных противосудорожных свойств энантиомерно обогащённых форм препарата Галодиф.

Научная новизна

1. С использованием ряда методов расщепления рацематов бензгидриламинов впервые получены и исследованы энантиомерно обогащённые до *e.e.* 75–90% формы бензгидрилмочевин, в том числе известного антиконвульсанта Галодиф.
2. Впервые подобраны условия для определения энантиомерного состава бензгидриламинов и бензгидрилмочевин с использованием методов поляриметрии, ЯМР спектроскопии и ВЭЖХ на хиральном сорбенте.
3. Квантово-химическими расчётами с использованием методов теории функционала

плотности в базисе aug-cc-pVDZ в газовой фазе и в растворителе определена абсолютная конфигурация энантиомеров галодифа, их удельное вращение и конформационный состав.

4. Разработан новый кислотный наноразмерный магнитоуправляемый хиральный расщепляющий реагент для рацематов бензгидриламинов, представляющий собой наночастицы Fe_2O_3 с закреплёнными на поверхности остатками L-(–)-диацетилвинной кислоты.
5. Установлена различная реакционная способность энантимеров *мета*-хлорбензгидриламина в реакции образования диастереомеров с оптически активной винной кислотой в условиях отсутствия растворителя.
6. Разработан новый метод получения ряда производных мочевины по реакции цианата натрия с магнитоуправляемыми аммонийными солями арил- или алкиламинов, закрепленных на сульфированных наночастицах Fe_2O_3 .

Практическая значимость

1. С использованием реакции Риттера и восстановления кетоксимов разработаны удобные препаративные методы получения бензгидриламинов как ключевых промежуточных продуктов в синтезе рацемических и энантимерно обогащенных БГМ, включая препарат Галодиф.
2. Предложен новый экономичный и ресурсоэффективный вариант расщепления рацемических бензгидриламинов через образование диастереомерной соли с L-(+)-винной кислотой в отсутствие растворителя.
3. Разработаны лабораторные регламенты на получение Галодифа рацемического и на получение энантимерно обогащённых форм Галодифа.
4. С целью получения потенциальных биологически активных соединений, несущих фармакофорные бензгидрильные и уреидные фрагменты, получен ряд ранее неизвестных конъюгатов бензгидрилмочевин с α -аминокислотами, а также семикарбазоны, тиосемикарбазоны и гуанилгидразоны.
5. Разработан новый эффективный метод очистки технических БГМ, включая препарат Галодиф, с использованием магнитоуправляемых сульфохлорированных наночастиц Fe_2O_3 .
6. Впервые проведено определение противосудорожной активности энантимерно обогащённых форм Галодифа в сравнении с рацематом и показано, что (S)-(+)-энантиомер обладает наибольшей активностью.
7. Предложен новый вариант перегруппировки Бекмана из кетонов без предварительного получения оксимов, представляющий общий интерес для препаративной органической химии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Методы получения бензгидриламинов – промежуточных продуктов в синтезе БГМ.
2. Методы получения и анализа энантимерно обогащённых форм бензгидриламинов и бензгидрилмочевин, в том числе, препарата Галодиф.
3. Результаты расчетов абсолютной конфигурации энантиомеров Галодифа, их удельного вращения и конформационного состава квантово-химическими методами функционала плотности в базисе aug-cc-pVDZ в газовой фазе и в растворителе.

4. Применение магнитоуправляемых сульфированных наночастиц в синтезе и очистке рацематов бензгидрилмочевин.
5. Новые синтетические методы получения потенциальных биологически активных соединений, несущих фармакофорные бензгидрильные и уреидные фрагменты: конъюгатов бензгидрилмочевин с α -аминокислотами, семикарбазонов, тиосемикарбазонов и гуанилгидразонов.
6. Новый одностадийный метод осуществления перегруппировки Бекмана из кетонов без использования кетоксимов.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на XIV Всероссийской, XV и XVII Международной научно-практических конференциях имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых с международным участием «Химия и химическая технология в XXI веке», г. Томск (2013, 2014, 2016 г.г.); Всероссийской молодежной конференции-школы с международным участием «Достижения и проблемы современной химии», г. Санкт-Петербург (2014); International Young Scientists Conference «Renewable Energy–Biotechnology–Nanotechnology», Tomsk (2014); XXIX Научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии», г. Новосибирск (2015); I Международной школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Биомедицина, материалы и технологии XXI века», г. Казань (2015 г.).

Публикации. Основное содержание диссертации изложено в 4 научных статьях (включая 2 статьи из списка ВАК), 3 патентах (включая 1 международный), 10 тезисах докладов на конференциях.

Объём и структура работы. Диссертация изложена на 178 страницах машиннописного текста, содержит 20 таблиц, 16 рисунков, состоит из введения, 3 глав, выводов и списка литературы, содержащего 201 наименований, 2 приложений. Первая глава представляет собой литературный обзор, посвящённый синтезу, свойствам бензгидрилмочевин и получению энантиомерных форм бензгидриламинов, вторая глава посвящена обсуждению результатов исследования, третья – экспериментальной части.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Введение

В настоящее время существует два основных подхода к получению оптически активных соединений – расщепление рацемата и асимметрический синтез. Поскольку целью настоящей работы являлось получение обеих энантиомерно обогащённых форм бензгидрилмочевин, наиболее подходящим методом было расщепление рацемата. Однако попытки расщепления рацемических БГМ хиральными кислотными агентами ожидаемо оказались безуспешными вследствие низкой основности атомов азота и удалённости NH_2 -группы от хирального центра. Поэтому было предложено осуществить расщепление *мета*-хлорбензгидриламина – полупродукта в синтезе БГМ с дальнейшим превращением полученных оптических антиподов в энантиомеры бензгидрилмочевин в реакции с цианатом натрия.

1 Новые подходы к получению бензгидрилмочевин и синтез производных бензгидрилмочевин, содержащих бензгидрильные и уреидные фармакофоры

1.1 Получение бензгидриламинов восстановлением оксимов бензофенонов

Удобным методом получения БГА мог бы стать синтез оксимов бензофенонов с их дальнейшим восстановлением.

В литературе практически отсутствует информация о доступных методах восстановления оксимов бензофенонов, применимых для промышленного использования. Мы апробировали ряд реагентов для восстановления бензофеноноксимов ($\text{NaBH}_4/i\text{-PrOH}$, $\text{NaBH}_4/\text{TiCl}_3$, $\text{NaBH}_4/\text{AlCl}_3$, SnCl_2/HCl , $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}/\text{MeOH}$, Zn/AcOH) и нашли, что приемлемые выходы бензгидриламинов (48–50%) достигаются с использованием металлического натрия в EtOH, или *i*-PrOH). С целью активации оксима, а также для внесения в молекулу элемента хиральности был получен сложный эфир оксима *мета*-хлорбензофенона с ангидридом L-(–)-диацетилвинной кислоты. Полученное производное $\text{Ph}(m\text{-ClPh})\text{C}=\text{NOOCOCH}(\text{OAc})\text{CH}(\text{OAc})\text{CO}_2\text{H}$ было восстановлено в системе $\text{Na}/i\text{-PrOH}$ до целевого БГА, с выходом 72%. Однако, полученный амин обладал *e.e.* <5%, что указывает на небольшую энантиомерную селективность процесса.

Поэтому был разработан метод синтеза рацематов БГА восстановлением оксимов бензофенонов в системе $\text{Zn}/\text{HCO}_2\text{H}$. Реакция давала полное восстановление оксимов с образованием смеси двух продуктов: ~ 80% бензгидриламина формиата и 20% бензгидрилформамида (схема 1), из которой обработкой концентрированной HCl получены соли целевых БГА **1–4** с высокими выходами.

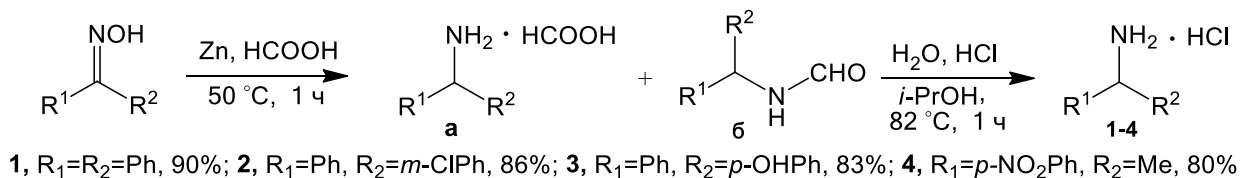


Схема 1 – Синтез БГА восстановлением оксимов бензофенонов

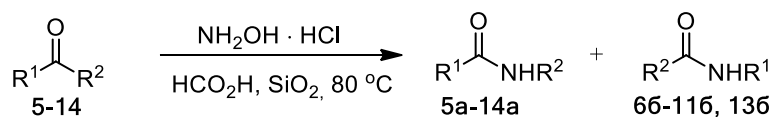
Таким образом, был разработан новый эффективный метод синтеза БГА с высокими выходами в относительно мягких условиях и с использованием легкодоступных реагентов.

1.2 Перегруппировка Бекмана в среде муравьиной кислоты

В ходе исследования восстановления оксима бензофенона замечено, что в отсутствие цинка оксим в среде HCO_2H перегруппировывается по Бекману, давая бензанилид **5a** с выходом 80%. Поскольку перегруппировка Бекмана имеет важное самостоятельное значение, мы посчитали целесообразным более подробно изучить возможности обнаруженного варианта ее осуществления.

Показано, что перегруппировка Бекмана происходит за 2.5 ч при нагревании бензофенона **5** с гидроксиламином в HCO_2H в присутствии силикагеля (1 г силикагеля на 10 ммоль субстрата) с почти количественным выходом бензанилида **5a**. В отсутствие силикагеля та же реакция проходит в течение 4 ч с выходом амида **5a** 80%. Ускоряющий реакцию эффект силикагеля связан, по-видимому, с его

водоотнимающими свойствами. Найденные оптимальные условия были использованы для проведения перегруппировки Бекмана в ряду кетонов (схема 4).



$\text{R}^1=\text{Ph}$, $\text{R}^2=\text{Ph}$ (**5**, **5a** 98%), *o*-ClC₆H₄ (**6**, **6a,6** 85% (а:б 5.2:1)), *m*-ClC₆H₄ (**7**, **7a,6** 97% (а:б 1:9)), *p*-ClC₆H₄ (**8**, **8a,6** 87%, (а:б 1.7:1)), *m*-BrC₆H₄ (**9**, **9a,6** 90% (а:б 3:7)), *p*-HO₂C₆H₄ (**10**, **10a,6** 92%, (а:б 9:1)); $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Ph}$ (**11**, **11a,6** 95% (а:б 7:3)), *p*-NO₂C₆H₄ (**12**, **12a** 90%), C₆H₁₃ (**13**, **13a,6** 82% (а:б 2.5:7.5)); $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{C}_5\text{H}_{10}$ (**14**, **14a** 79%)

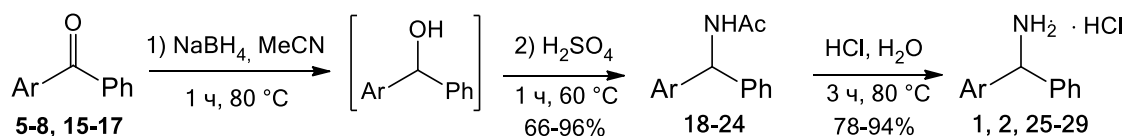
Схема 4 – Одностадийный метод осуществления перегруппировки Бекмана из кетонов в среде гидроксиламина и муравьиной кислоты

Известно, что при перегруппировке Бекмана кетоксимонов к атому азота переходит группа, находящаяся в *E*-положении к ОН-группе оксима. Полученное нами соотношение амидов а/б в ряде случаев отвечает изомерному составу промежуточных кетоксимонов (для соединений **6**, **11–13**), а в других нет (соединения **7**, **8**), что, вероятно, связано с тем, что *E/Z*-изомерный состав оксимонов, образующийся в условиях реакции в НСО₂Н, отличается от изомерного состава, который образуется в стандартных условиях оксимирования.

Таким образом, предложен простой одностадийный метод осуществления перегруппировки кетонов по Бекману из гидроксиламина в муравьиной кислоте с добавлением силикагеля. Реакция реализуется в относительно мягких условиях, обеспечивает высокие выходы амидов, не требует использования токсичных и опасных компонентов.

1.3 Получение бензгидриламинов через реакцию Риттера

В результате исследования был предложен метод получения БГА через реакцию между бензгидролами – продуктами восстановления бензофенонов, и ацетонитрилом в присутствии Н₂SO₄ (метод «one pot») с последующим гидролизом образующегося амида (схема 2).



Ar = Ph (**5**, **18** (96%), **1** (94%)), *o*-Cl-Ph (**6**, **19** (87%), **25** (85%)), *m*-Cl-Ph (**7**, **20** (90%), **2** (87%)), *p*-Cl-Ph (**8**, **21** (88%), **26** (83%)), *o*-Br-Ph (**15**, **22** (75%), **27** (78%)), *m*-Br-Ph (**16**, **23** (81%), **28** (85%)), *p*-Br-Ph (**17**, **24** (66%), **29** (90%))

Схема 2 – Синтез ацетамидов **18–24** из кетонов и их гидролиз до аминов **1, 2, 25–29**

Метод позволил получить ряд хлор- и бромзамещённых бензгидриламинов **1, 2, 25–29** с высокими выходами.

1.4 Получение замещённых мочевины с использованием магнитоуправляемых сульфированных наночастиц Fe₂O₃

Нами впервые показано, что сульфированные магнитные наночастицы γ-

$\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{SO}_3\text{H}$ образуют магнитоуправляемые соли с аминами, которые могут быть использованы в качестве субстрата в реакции с цианатом натрия, давая соответствующие замещённые мочевины.

Использованные в работе наночастицы $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ были получены к.х.н. А.И. Галановым на кафедре общей и неорганической химии ТПУ методом электроискровой эрозии стальных гранул в воде.

Частицы $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{SO}_3\text{H}$ были получены путём обработки наночастиц $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ хлорсульфоновой кислотой (схема 3), доказательство модификации проводилось методом ИК-спектроскопии. Количество сульфогрупп, привитых на нано- Fe_2O_3 , определялось методом кислотно-основного титрования и составляло 3,7–3,8 ммоль/г.

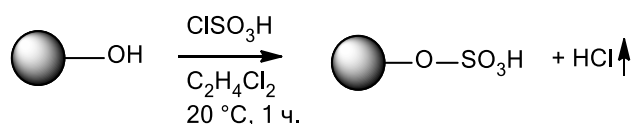
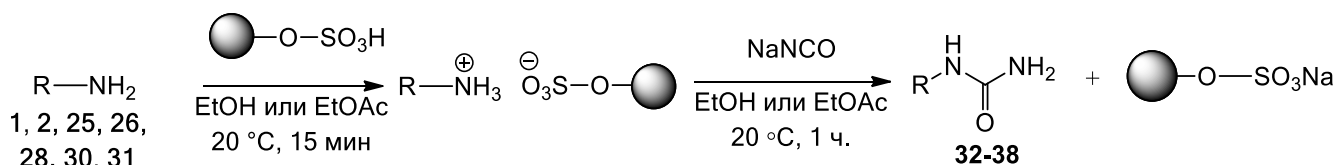


Схема 3 – Получение сульфированных магнитных наночастиц Fe_2O_3

Полученные сульфированные магнитные наночастицы были использованы в реакции солеобразования с аминами, после чего магнитоуправляемые соли обрабатывались цианатом натрия, давая соответствующие производные мочевины **32–38** с высокими выходами (схема 4).



$\text{R}=\text{Ph}_2\text{CH}$ (**1**, **32**, (92%)), $\text{R}=(o\text{-Cl-Ph})\text{PhCH}$ (**25**, **33** (90%)), $\text{R}=(m\text{-Cl-Ph})\text{PhCH}$ (**2**, **34** (92%)), $\text{R}=(p\text{-Cl-Ph})\text{PhCH}$ (**26**, **35** (93%)), $\text{R}=(m\text{-Br-Ph})\text{PhCH}$ (**28**, **36** (90%)), $\text{R}=\text{PhCH}_2$ (**30**, **37** (94%)), $\text{R}=\text{Ph}$ (**31**, **38** (89%))

Схема 4 – Синтез магнитоуправляемых солей аминов

После синтеза наночастицы легко выводились из сферы реакции при помощи магнита, после чего их регенерировали повторной обработкой хлорсульфоновой кислотой. Показано, что наночастицы могут быть использованы как минимум в течение пяти циклов регенерации.

1.5 Получение сульфохлорированных наночастиц и их использование для очистки Галодифа

Была проведена дальнейшая модификация сульфированных наночастиц, в частности, получение сульфохлорированных наночастиц (схема 5). Показано, что магнитоуправляемый хлорангидрид $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{SO}_2\text{Cl}$ ацилирует бензгидрилмочевины, позволяя закреплять их на поверхности магнитных наночастиц:

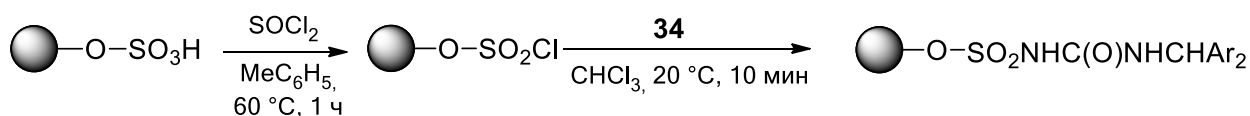


Схема 5 – Получение наночастиц $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{SO}_2\text{Cl}$ и ацилирование ими БГМ

Связывание БГМ с сульфохлорированными магнитоуправляемыми наночастицами позволило предложить новый метод очистки технических БГМ от примесей. Закрепленная на наноматериале БГМ может быть выведена из раствора при помощи магнитной сепарации, промыта растворителем и, таким образом, освобождена от примесей. Затем сульфамид гидролизуются 30%-ным раствором соды с получением исходной БГМ. Методом ВЭЖХ показано, что данный тип очистки позволяет удалить из технического Галодифа большинство примесей (рис. 1).

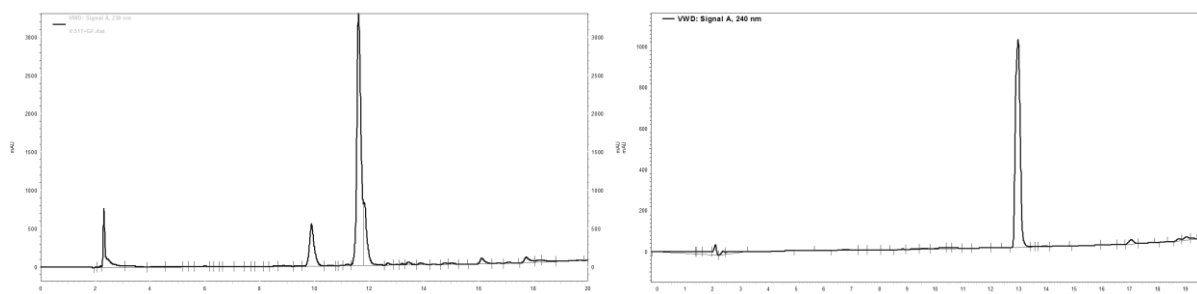


Рисунок 1 – ВЭЖХ технического Галодифа до (слева) и после (справа) проведения очистки наночастицами $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{SO}_3\text{Cl}$

1.6 Модификация БГМ аминокислотами

Перспективными модификаторами структуры БГМ могут быть аминокислоты – природные не токсичные для организма соединения, обладающие широким спектром биологической активности. Так, глицин применяют в неврологии в качестве средства, снимающего повышенный мышечный тонус. Кроме того, мы надеялись, что введение аминокислотного остатка в структуру БГМ может улучшить их растворимость в воде.

Мы впервые получили конъюгат Галодифа с глицином **39** по схеме 6.

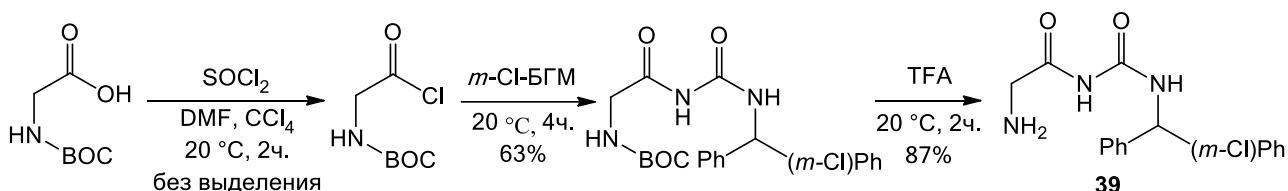


Схема 6 – Ацилирование Галодифа **1** глицином

Как оказалось, полученный продукт **39** не растворим в воде. Однако данное производное антиконвульсанта Галодиф может обладать потенциальной биоактивностью, исследования которой представляют большой интерес.

Другими структурно близкими к БГМ соединениями являются ранее неизвестные *N*-карбамоил-*N'*-бензгидриламиноокислоты **40–42**. Нами предложен подход к синтезу данных соединений, заключающийся в алкилировании *N*-карбамоиламинокислот бензгидролами в присутствии *p*-TsOH и силикагеля (схема 7). В отсутствие силикагеля наблюдалась низкая конверсия бензгидрола (20–25%), при добавлении SiO_2 (1 г на 5 ммоль гидрола), конверсия субстрата достигала 90–95%.

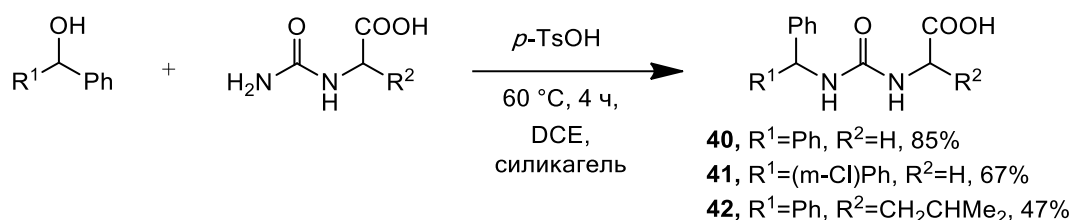


Схема 7 – Получение *N'*-бензгидрил-*N*-карбамоиламинокислот

При исследовании водорастворимости продуктов **40–42** было обнаружено, что соединение **40** растворяется в воде в соотношении 2.6 мг/1 мл при 60°C, полученный раствор остаётся стабильным при комнатной температуре как минимум в течение 24 часов. Остальные продукты оказались нерастворимыми в воде.

Таким образом, предложен удобный метод синтеза *N'*-бензгидрил-*N*-карбамоиламинокислот **40–42**, обладающих потенциальной биоактивностью.

1.7 Получение некоторых бензил- и бензгидрилгидразонов

В рамках решения одной из задач диссертации – получение новых потенциально биоактивных производных мочевины, несущих бензгидрильные и уреидные фармакофоры, мы исследовали новые пути синтеза ряда мочевины с азометиновой связью $\text{ArRC}=\text{NHCXNH}_2$ ($\text{R} = \text{H, Ar; X} = \text{O, S, NH}$) из карбонильных соединений. Эти классы соединений проявляют различные виды биоактивности, а восстановление таких азометинов позволит прийти к бензил- и бензгидрилпроизводным семикарбазида, тиосемикарбазида и аминогуанидина – структурно близких аналогов замещённых мочевины.

Обнаружено, что затирание в агатовой ступке бензальдегида с гидразидом **43–45** в присутствии каталитического количества H_2SO_4 («solvent-free» подход) приводит к получению соответствующих азометинов **46–48** с высокими выходами (схема 8).

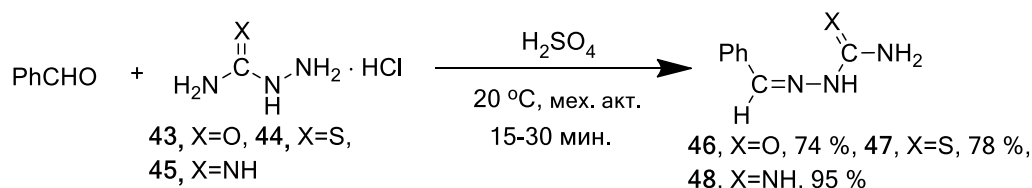


Схема 8 – Получение бензилгидразонов реакцией в пасте

Таким образом, был впервые разработан метод синтеза трёх классов бензилгидразонов в отсутствие растворителя, отличающийся экономичностью и простотой аппаратного оформления. Однако метод оказался неприменим для менее активных бензофенона и ацетофенона. Мы обнаружили, что присоединение гидразидов к карбонильной группе бензофенона и ацетофенона может эффективно катализироваться молекулярным иодом (схема 9). Найдено оптимальное соотношение карбонильный субстрат : I_2 (1:0,4 моль), которое было использовано для получения азометинов **46–54**. Доказано, что иодный катализ обеспечивает более высокие выходы гидразонов **46–53** за более короткое время, в сравнении с известными методами. Разработанный синтетический подход имеет общий характер, исключением являются безуспешные попытки синтеза гуанилгидразона **54** из

ацетофенона, что, вероятно, связано с конкурирующей реакцией енольного иодирования ацетофенона.

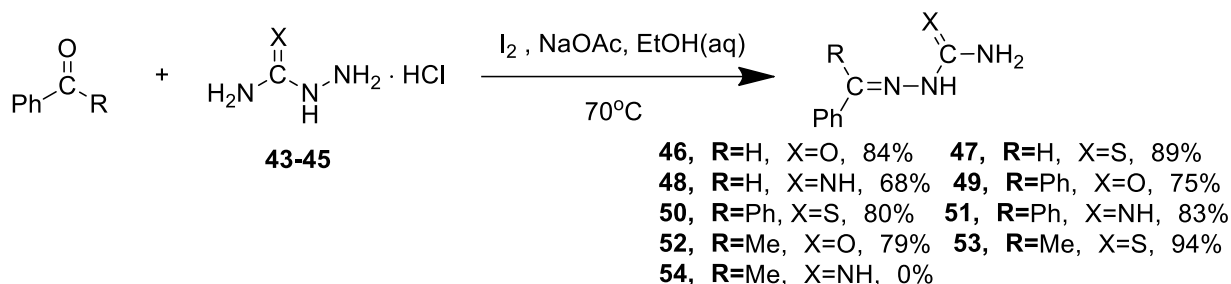


Схема 9 – Получение гидразонов в условиях иодного катализа

Каталитическое влияние I_2 , по-видимому, заключается в активации карбонильной группы субстратов к нуклеофильному присоединению за счет комплексообразования (схема 10).

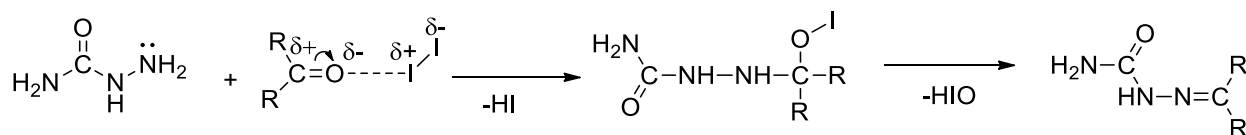


Схема 10 – Предполагаемый механизм реакции нуклеофильного присоединения карбонильных соединений с семикарбазидом в присутствии I_2

Разработан solvent-free вариант найденного каталитического метода в реакциях бензофенона с гидразинами **43**, **44** с выходами 65–80%. Достоинствами метода является сокращение времени реакции и использование комнатной температуры.

Таким образом, был разработан новый общий подход к получению семикарбазонов, тиосемикарбазонов и гуанилгидразонов в растворе и в отсутствие растворителя, позволяющий получать соответствующие азометины из альдегидов и кетонов в мягких условиях с высокими выходами.

2 Получение и исследование энантимерно обогащённых бензгидрилмочевин

2.1 Исследование рацематов бензгидрилмочевин и бензгидриламинов методами хиральной ВЭЖХ и ЯМР-спектроскопии

Мы провели исследования методом ВЭЖХ рацематов хлорзамещённых БГА и БГМ. В результате были подобраны условия хроматографирования с использованием хиральной колонки Agilent Ultron ES-OVM-C*, при которых удалось впервые наблюдать энантиомерное расщепление рацематов *мета*- и *пара*-хлорБГМ **33**, **34**. Времена удерживания (–)- и (+)-Галодифа **34** в используемых условиях составляют 11,7 и 13,7 мин. соответственно (рис. 2). Однако попытки разделения *орто*-хлорБГМ **35** и бензгидриламинов **2**, **25**, **26** не увенчались успехом.

* Эксперименты на данной колонке проводились в Новосибирском институте органической химии СО РАН в Лаборатории терпеновых соединений.

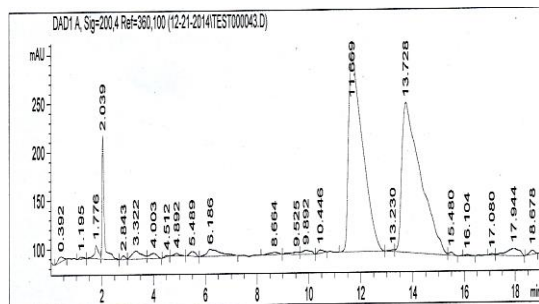


Рисунок 2 – ВЭЖХ рацемического Галодифа на хиральной колонке Ultron ES-OVM-C.

Условия хроматографирования: подвижная фаза – MeCN: фосфатный буфер (0,02 М, pH = 4,4) в соотношении 1:9; скорость потока 1 мл/мин; температура колонки 30 °С; объём и концентрация пробы 10 мкл 40%-ного раствора БГМ; УФ-детектирование при длине волны 200 нм.

Для установления энантиомерного состава БГА их обрабатывали цианатом натрия и анализировали на хиральной колонке в виде бензгидрилмочевин. Кроме того, мы нашли возможность определения энантиомерного состава БГА с помощью спектроскопии ЯМР. Нами были получены диастереомерные сульфамиды бензгидриламинов с D-(+)-камфарой сульфохлоридом **55** (табл. 2, схема 11).

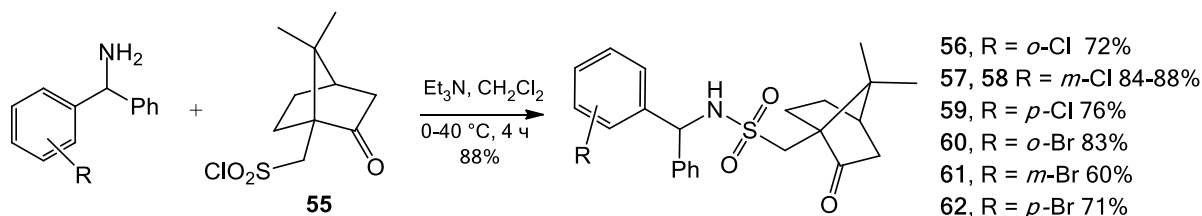


Схема 11 – Ацилирование бензгидриламинов сульфохлоридом камфары

Таблица 2 – Характеристики ЯМР ^1H спектров диастереомерных сульфамидов БГА с D-(+)-камфарой сульфохлоридом

Продукт	R	Данные ЯМР ^1H , 300 MHz, CDCl_3				Соотношение изомеров (+)-БГА: (-)-БГА ^a
		Сигналы протонов NH-группы, м.д.		Сигналы протонов CH ₃ -группы, м.д.		
		(R)(S)-(+) (+)- сульфамид	(S)(S)-(-) (+)- сульфамид	(R)(S)-(+) (+)- сульфамид	(S)(S)-(-) (+)- сульфамид	
56	<i>o</i> -Cl	6.50–6.52	6.65–6.68	0.61	0.61	а) 54:46 б) 48:52
57	<i>m</i> -Cl	6.66–6.69	6.75–6.78	0.59	0.47	а) 66:34 б) 37:63
58	<i>m</i> -Cl ^б	6.78–6.81	6.69–6.72	0.46	0.58	64:36
59	<i>p</i> -Cl	6.57–6.60	6.71–6.74	0.56	0.47	а) 80:20 б) 13:87
60	<i>o</i> -Br	6.49–6.52	6.63–6.66	0.63	0.61	50:50
61	<i>m</i> -Br	6.68–6.71	6.77–6.80	0.60	0.47	50:50
62	<i>p</i> -Br	6.59–6.62	6.72–6.75	0.57	0.47	50:50

^a Для хлорпроизводных БГА в случае а использовался (+)-энантиомерно обогащённый амин, в случае б – (–)-обогащённый амин, полученные по методу, описанному в разделе 2.1

^б Диастереомеры **59** получены с (L)-(-)-изомером камфары сульфохлорида. В таблице представлены данные для (R)(R)-(+)(-) и (S)(R)-(-)(-) сульфамида соответственно

При анализе спектра ЯМР ^1H продукта **57** было обнаружено, что сигналы протонов NH-группы разделяются, давая соотношения, близкие к соотношению энантиомеров в смеси исходных бензгидриламинов. Так, в спектре ЯМР ^1H образца сульфамида **57** полученного из (–)-обогащённого *мета*-хлорБГА (раздел 2.2),

наблюдается расщепление сигнала от NH-группы в области 6,66–6,69 и 6,75–6,78 м.д. в соотношении 34:66%, что близко к соотношению энантиомеров исходного амина.

Найденный эффект расщепления ЯМР сигналов аминогрупп, связанных с хиральным метиновым атомом углерода, присущ и другим производным БГА **56**, **58–62**, т.е. имеет общий характер. Так, согласно спектрам ЯМР ^1H (–)- и (+)-обогащённого *пара*-хлорБГА **59** (рис. 3) диастереомерное обогащение (–)-сульфамида **59** составляет 87%, а (+)-сульфамида **59** – 80%. Также метод впервые позволил проанализировать энантиомерное обогащение *орто*-хлорБГА **25**, поскольку не удалось подобрать условия для расщепления энантиомеров соответствующей замещённой мочевины на хиральной колонке. Согласно данным ЯМР ^1H сульфамида **56**, (–)-обогащённый *орто*-хлорБГА **25**, полученный методом, описанным в разделе 2.2, имел энантиомерный состав 54% : 46%.

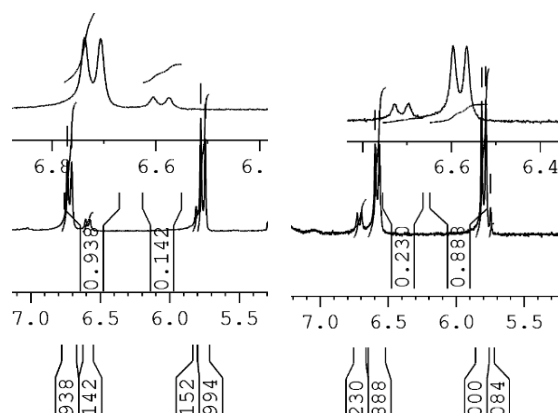


Рисунок 3 – Сигналы протонов NH-группы в спектрах ЯМР ^1H (300 MHz, CDCl_3) сульфамидов обогащённых (–)-*пара*-хлорБГА (слева) и (+)-*пара*-хлорБГА (справа)

В отдельных случаях хорошее разделение дают сигналы протонов других функциональных групп. Например, у сульфамидов **57**, **59**, **61**, **62** хорошее расщепление имеет сигнал протонов одной из CH_3 -групп, а в случае *орто*-производных **56**, **60** – сигнал от протона бензгидрильной СН-группы.

Аналогичные различия в спектрах ЯМР ^1H наблюдаются и для диастереомерных сульфамидов БГА **58**, полученных из (L)-(–)-изомера камфары сульфохлорида и *мета*-хлорБГА. При этом энантиомерный избыток использованного образца (–)-обогащённого *мета*-хлорБГА **2**, вычисленный по обоим спектрам, практически совпадает.

Таким образом, впервые предложен удобный метод количественного определения энантиомеров бензгидриламинов при помощи ЯМР ^1H спектроскопии. Главным индикатором, позволяющим определять диастереомерный состав исследуемых смесей является сигнал от протонов NH-группы, дающий хорошее расщепление для всех исследованных соединений **56–62**.

2.2 Расщепление рацемических бензгидриламинов в растворе

В качестве хирального расщепляющего агента в настоящей работе была выбрана L-(+)-винная кислота, доступная для промышленного использования.

Ввиду низкой основности атомов азота образование диастереомерных солей БГМ с L-(+)-винной кислотой не происходит. В случае более сильной L-(–)-дibenзоилвинной кислоты образуются диастереомерные производные *мета*-хлорБГМ **34**, однако попытки их расщепления привели к незначительному обогащению Галодифа (*e.e.* < 5%). Таким образом, диастереомерное расщепление мочевины не привело к удовлетворительным результатам. В связи с этим нами был разработан ряд методов расщепления рацемических БГА (полупродуктов в синтезе

БГМ) с применением оптически активной L-(+)-винной кислоты.

Расщепление рацемата *мета*-хлорБГА **2** проводилось через образование диастереомерных аммонийных солей с оптически активной L-(+)-винной кислотой (схема 12) с их последующей дискриминацией по различию в растворимости. Первым из раствора, содержащего смесь двух диастереомеров, кристаллизовался преимущественно (–)(+)-диастереомер*. После фильтрации первой фракции маточный раствор упаривался на 90%, и из него извлекалась вторая фракция, содержащая избыток (+)(+)-дистареомера.

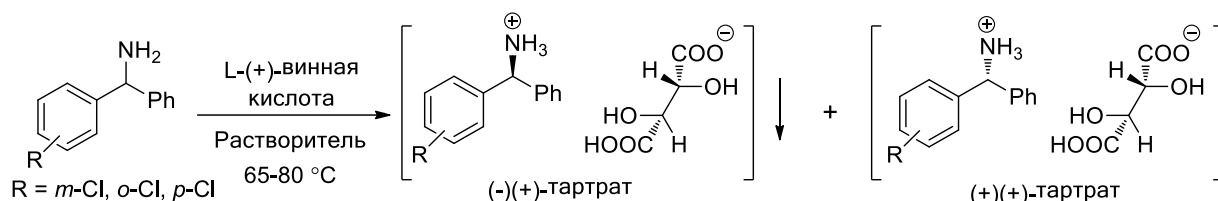


Схема 12 – Расщепление рацематов хлорпроизводных БГА через образование диастереомеров с L-(+)-винной кислотой

Нами были апробированы различные растворители для подбора оптимальных условий разделения *мета*-хлорБГА (H₂O, MeOH, EtOH, *i*-PrOH, EtOH:EtOAc (2:1)). Наилучшим растворителем для расщепления диастереомеров *мета*-хлорБГА оказался метанол, однако даже в данном случае диастереомерный избыток (*d.e.*) тарtratов без проведения дополнительной перекристаллизации не превышал 24%**.

При расщеплении *орто*- и *пара*-хлорБГА **25**, **26** найденным методом было обнаружено, что диастереомерный избыток (–)(+)- и (+)(+)-тарtratов *пара*-изомера **26** достигает 90% без проведения дополнительной перекристаллизации. А в случае *орто*-изомера **25** наблюдается лишь небольшое диастереомерное обогащение тарtratов (*d.e.* <5% согласно методу, описанному в разделе 2.4). Таким образом, различие в растворимости (–)(+)- и (+)(+)-тарtratов значительно возрастает в ряду от *орто*- к *пара*-хлорБГА.

Установлено, что перекристаллизация из MeOH значительно улучшает диастереомерный избыток (–)(+)-тарtrата *мета*-хлорБГА (*d.e.* 38%). Четырёхкратная перекристаллизация позволила получить данный продукт с *d.e.* 72%. Однако с увеличением количества перекристаллизаций диастереомерное обогащение на стадии снижается и дальнейшее обогащение становится малоэффективным. Таким образом, перекристаллизация позволяет значительно обогатить (–)(+)-диастереомер *мета*-хлорБГА **2** за 4 стадии, позволяя получить (–)(+)-тарtrat **2** со средним диастереомерным избытком 72%. Однако описанный метод непригоден для диастереомерного обогащения второго (+)(+)-диастереомера ввиду его относительно хорошей растворимости в сравнении с (–)(+)-тарtratом.

Тарtratы *мета*-хлорбензгидриламина **2**, были выделены и исследованы с целью установления различий в их физико-химических характеристиках.

* Соотнесение (–)(+)- и (+)(+)-диастереомеров описано ниже в данном разделе

** Здесь и далее: *d.e.* тарtratов и *e.e.* аминов *мета*- и *пара*-хлорБГА приравнивался к энантиомерному избытку получаемых из них БГМ, определённого методом ВЭЖХ на хиральной колонке

Обнаружено, что диастереомерно обогащённые соли имеют разные температуры плавления: 162–164 °С у (–)(+)-диастереомера, кристаллизующего из раствора первым, и 145–147 °С у второго (+)(+)-диастереомера. Различий в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C указанных соединений, ожидаемо, обнаружено не было. Поляриметрия аминов, полученных нейтрализацией тартратов, показала, что менее растворимый тартрат содержит избыток амина с отрицательным удельным вращением, то есть преимущественно состоит из (+)-тартрата (–)-*мета*-хлор-БГА **2**. Лучше растворимый диастереомер содержал избыток (+)-тартрата (+)-*мета*-хлорБГА.

2.3 Расщепление рацемических бензгидриламинов в отсутствие растворителя

Нами впервые предложен метод проведения реакции образования диастереомерных солей БГА в условиях отсутствия растворителя. Метод состоит в растирании 1 моль *мета*-хлорБГА и 0,5 моль L-(+)-винной кислоты в агатовой ступке (схема 13). При этом около 50% амина образует (–)(+)-обогащённый диастереомерный тартрат, а не вступивший в реакцию амин **2**, имеет *e.e.* 30%. Вероятно, энантиомерный избыток полученного амина объясняется различиями в реакционной способности (S)-(+)- и (R)-(–)-энантиомеров *мета*-хлорБГА в реакции солеобразования с L-(+)-винной кислотой.

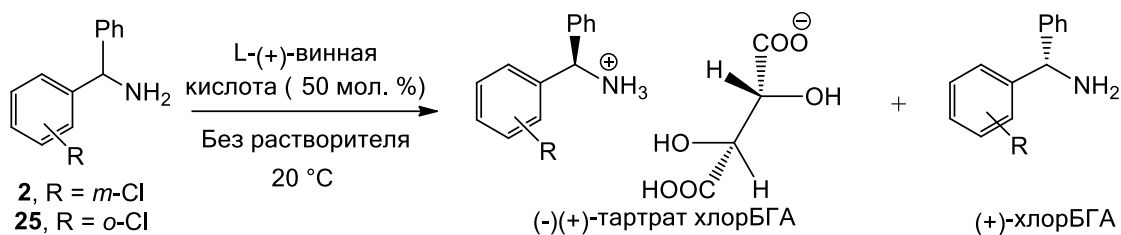


Схема 13 – Расщепление рацематов хлорБГА в отсутствие растворителя

Для увеличения энантиомерного обогащения амин (S)-(+)-**2**, полученный данным методом, может быть повторно обработан L-(+)-винной кислотой в тех же условиях. Показано, что количество винной кислоты при второй обработке может быть снижено до 25 мол. %, а при последующих – до 15 мол. %. Обогащение проводилось до установления постоянного значения удельного вращения амина. Для *мета*-хлорБГА суммарное количество расщеплений составило 4 (*e.e.* 73%).

Полученный при расщеплении рацемата в отсутствие растворителя (–)(+)-тартрат *мета*-хлорБГА также был очищен методом перекристаллизации, описанным в разделе 2.2. Четырёхкратная перекристаллизация тартрата *мета*-хлорБГА, полученного по схеме 53, привела к продукту с *d.e.* 70%.

Было проведено масштабирование процесса затиранья с применением планетарной шаровой мельницы Retsch PM 100. Показано, что расщепление *мета*-хлорБГА **2** в отсутствие растворителя возможно при его загрузке 15–20 г с получением энантиомерно обогащённого продукта со сравнимым выходом и *e.e.*, что и в случае использования затиранья в агатовой ступке.

Таким образом, предложен новый удобный «зелёный» метод расщепления рацемических бензгидриламинов L-(+)-винной кислотой в условиях отсутствия

растворителя. Особую важность имеют возможность лёгкого энантиомерного обогащения (*S*)-(+)-изомера БГА и простота контроля энантиомерной чистоты продукта. В отличие от расщепления рацемата в растворителях, данный метод более универсален, поскольку не предполагает трудоёмкого этапа подбора растворителя и условий разделения диастереомеров. Благодаря тому, что расщепляемые компоненты находятся в разных формах (солевой и основной), увеличивается удобство и полнота их разделения. Метод более экономичен, поскольку позволяет использовать меньшее количество расщепляющих реагентов и растворителей.

2.4 Расщепление рацемических бензгидриламинов с использованием магнитоуправляемых наночастиц с привитой на поверхности L-(–)-диацетилвинной кислотой

Представляет большой интерес создание хирального кислотного расщепляющего реагента, обладающего магнитными свойствами, посредством которого можно было бы выводить один из диастереомеров из раствора, осуществляя таким образом диастереомерное расщепление.

Нами впервые показано, что ангидрид L-(–)-диацетилвинной кислоты, взаимодействует с гидроксильными группами, находящимися на поверхности наночастиц Fe₂O₃, образуя слой из ковалентно закреплённых остатков L-(–)-диацетилвинной кислоты (схема 14).

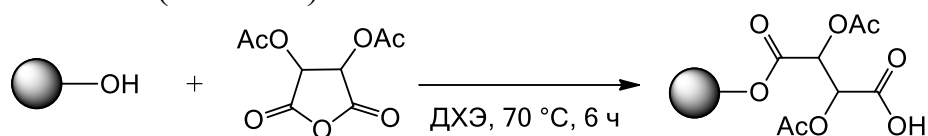


Схема 14 – Модификация поверхности наночастиц Fe₂O₃ L-(–)-диацетилвинной кислотой (Fe₂O₃@L-(–)-ДАВК)

Количество остатков диацетилвинной кислоты на поверхности наночастиц определялось методом кислотно-основного титрования и составило 1,0–1,1 ммоль/г.

Полученный магнитоуправляемый хиральный расщепляющий реагент был использован для энантиомерного обогащения рацемата *мета*-хлорБГА. После окончания процесса наночастицы выводились из раствора магнитной сепарацией. Оставшийся в растворе амин имел удельное вращение $[\alpha]_D^{[20]}$ (5%, EtOH) + 1,40.

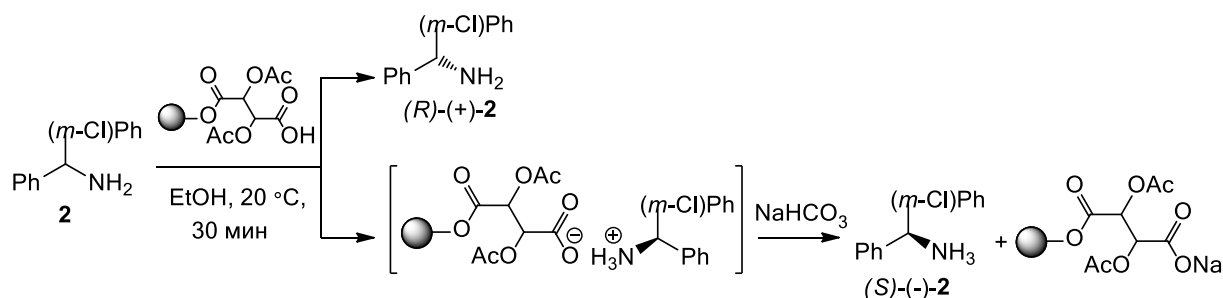


Схема 15 – Расщепление *мета*-хлорБГА при помощи Fe₂O₃@L-(–)-ДАВК

Диастереомерный тартрат *мета*-хлорБГА, закреплённый на поверхности наночастиц, нейтрализовали, после чего отработанный хиральный расщепляющий

реагент удаляли из раствора магнитом. Полученный таким образом второй энантиомер амина имел удельное вращение $[\alpha]_D^{[20]}$ (5%, EtOH) = – 1,62. Показано, что после проведения трёх циклов описанного разделения образцы (+)- и (–)-*мета*-хлор-БГА имеют *e.e.* 23% и 24% соответственно.

Таким образом, предложен новый метод расщепления рацемических БГА, главными достоинствами которого являются возможность магнитной сепарации одного из диастереомеров, что упрощает процесс разделения; а также возможность регенерации и повторного использования хирального расщепляющего реагента. Метод привлекает простотой аппаратного оформления, доступностью реагентов, возможностью использования широкого спектра растворителей.

2.5 Синтез энантимерно обогащённых форм бензгидрилмочевин

Получение БГМ из расщеплённых бензгидриламинов и их диастереомерных солей (тартратов и магнитоуправляемой соли с наномодифицированной диацетилвинной кислотой) осуществлялось по реакции с цианатом натрия с выходами 90–95% (схема 16). В случае (*S*)-(+)-БГА **2**, **25**, получаемых в основном виде (разделы 2.3 и 2.4), в реакционную массу предварительно добавлялось эквимольное количество винной кислоты.

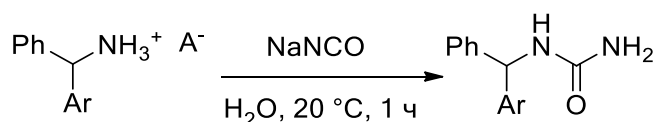


Схема 16 – Получение энантимерно обогащённых БГА

Таблица 3 – Получение БГМ из энантимерно обогащённых аминов

Изомер БГМ	Способы получения энантимерно обогащённого амина								
	Метод А (раздел 2.2)			Метод Б (раздел 2.3)			Метод В (раздел 2.4)		
	$[\alpha]_D^{[20]}$	<i>e.e.</i> , %	Выход ^б , %	$[\alpha]_D^{[20]}$	<i>e.e.</i> , %	Выход ^б , %	$[\alpha]_D^{[20]}$	<i>e.e.</i> , %	Выход ^б , %
(<i>R</i>)-(–)- <i>м</i> -Cl	– 22.82 ^а	72	28	– 22.57 ^а	70	25	– 4.97	23	10
(<i>S</i>)-(+)- <i>м</i> -Cl	+ 5.02	24	88	+ 23.26	73	24	+ 5.04	24	56
(<i>R</i>)-(–)- <i>о</i> -Cl	– 1.23 ^а	8	20	– 1.34 ^а	8	20	-	-	-
(<i>S</i>)-(+)- <i>о</i> -Cl	+ 0.50	< 5	79	+ 1.15	6	17	-	-	-
(<i>R</i>)-(–)- <i>п</i> -Cl	– 8.73	89	92	-	-	-	-	-	-
(<i>S</i>)-(+)- <i>п</i> -Cl	+ 8.35	81	92	-	-	-	-	-	-

^а (*R*)-(–)-изомеры *орто*- и *мета*-хлорБГМ в данном случае были получены после четырёхкратной перекристаллизации соответствующих тартратов.

^б Выходы представлены от 50% рацемического амина.

Из табл. 3 видно, что расщепление в растворителе (Метод А) наиболее эффективно для получения энантиомеров *пара*-хлорБГМ **35**, давая продукты с *e.e.* до 89% и высоким препаративным выходом 92%. Получение (*S*)-(–)-энантиомера Галодифа (*мета*-хлорБГМ) **34** по методу А даёт средний уровень обогащения с условием проведения нескольких перекристаллизаций соответствующего тартрата БГА. Для получения (*R*)-(+)-энантиомеров *мета*-хлорБГМ **34** предпочтительно использовать метод расщепления БГА без растворителя, позволяющий добиться средней энантиомерной чистоты (+)-амина **2**. Полученные образцы *орто*-хлорБГМ

(методами А и Б) имели низкое обогащение, что говорит о снижении расщепляющей способности винной кислоты в ряду *пара*-, *мета*-, *орто*-хлорБГА. Метод с использованием наночастиц $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{L}(-)\text{-ДАВК}$, впервые показал возможность использования магнитоуправляемых диастереомерных солей для синтеза энантиомерно обогащённых форм Галодифа **34**.

В ходе работы впервые была исследована зависимость удельного вращения Галодифа от энантиомерного состава смеси. Был построен график зависимости удельного вращения (S)-(+)-Галодифа от количества преобладающего энантиомера в смеси (рис. 12), полученное уравнение имеет вид:

$$y = 0,70x - 35,57 \quad (1)$$

Согласно уравнению (1), удельное вращение Галодифа, содержащего 100% (S)-(+)-изомера, должно составлять +34,50.

Кроме того, используя найденное уравнение, можно производить расчёт энантиомерного избытка образца *мета*-хлорБГМ на основании данных о его удельном вращении.

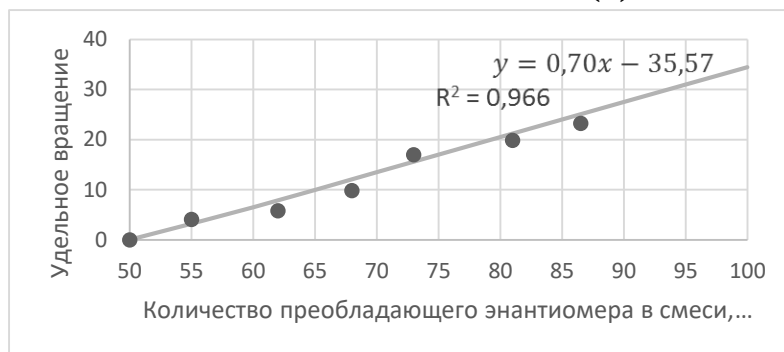


Рисунок 4 – Зависимость удельного вращения $[\alpha]_D^{20}$ (5%, EtOH) Галодифа от энантиомерного состава

2.7 Исследование противосудорожной активности энантиомерно обогащённых форм Галодифа*

Для испытаний использовались образцы (–)- и (+)-энантиомерно обогащённого Галодифа, полученные по методу, описанному в разделе 2.2. Антikonвульсантную активность оценивали по способности исследуемой субстанции снижать судорожные проявления, вызываемые коразолом, у мышей. В качестве эталона сравнения использовался рацемат Галодифа. Тяжесть (стадии) судорог оценивалась по пятибалльной шкале. Проведено сравнение образцов Галодифа по средним баллам судорожных проявлений, вызванных коразолом (табл. 4), а также сравнение противосудорожной активности образцов Галодифа по доле животных, у которых препарат предотвратил развитие судорог разной степени тяжести (табл. 5).

Исследуемый образец	Доза образца, мг/кг		
	100	150	250
№1 (–)-Галодиф	3.8±0.39	2.9±0.29	2.8±0.41
№2 (–)-Галодиф	4.1±0.23 ^a	3.5±0.22 ^a	3.0±0.37
№3 (+)-Галодиф	3.2±0.42	2.5±0.31	1.9±0.28
№4 (+)-Галодиф	3.0±0.21	2.6±0.31	2.5±0.27
Рацемический Галодиф	3.5±0.31	2.9±0.28	2.6±0.33

Таблица 4 – Влияние (в баллах) образцов Галодифа на судорожные проявления, вызванные коразолом

^a Различие достоверно в сравнении с соответствующим показателем группы контроля (n = 10; p < 0,05).

Из таблиц 4, 5 видно, что наибольшую протекцию от судорожных проявлений

* Исследование противосудорожной активности энантиомерно обогащённых форм Галодифа проводилось компанией ООО «СИНТЕГАЛ»

всех стадий показали образцы №3, 4, соответствующие (+)-обогащённому Галодифу. Рацемический Галодиф обладал достоверно более низкой протекторной защитой, чем образцы №3, 4 ((+)-обогащённый Галодиф), и достоверно более высокой протекторной защитой, чем образцы №1, 2 ((-)-обогащённый Галодиф).

Таблица 5 – Сравнение (в процентах протекции) образцов Галодифа по протекции животных от судорожных проявлений различных стадий, вызванных коразолом

Исследуемый образец	Протекция от 3-й стадии			Протекция от 4-й стадии			Протекция от 5-й стадии		
	Доза образца, мг/кг			Доза образца, мг/кг			Доза образца, мг/кг		
	100	150	250	100	150	250	100	150	250
№1 (-)-Галодиф	10	20	40	40	70	80	60 ^a	80	100
№2 (-)-Галодиф	10	10	30	20 ^a	40 ^a	70	70	70	100
№3 (+)-Галодиф	30	40	70	60	90	100	80	100	100
№4 (+)-Галодиф	20	30	50	80	90	90	100	100	100
Галодиф-рацемат	20	30	50	50	70	80	80	90	100

^aразличие достоверно в сравнении с соответствующим показателем группы контроля (n = 10; p < 0,05).

Таким образом, оптический изомер (+)-*мета*-хлорБГМ обладает более высокой противосудорожной активностью, чем его оптический антипод (-)-*мета*-хлорБГМ.

2.8 Теоретическое определение абсолютной конфигурации энантиомеров бензгидрилмочевин

Было обнаружено, что в независимости от условий кристаллизации БГМ 34, 35 образуют поликристаллы, непригодные для проведения рентгеноструктурного анализа. Поэтому нами были осуществлены квантово-химические расчёты абсолютной конфигурации энантиомеров Галодифа.

Расчёты проводились методом зависящей от времени теории функционала плотности (TDDFT) с использованием базиса aug-cc-pVDZ*. Ввиду присутствия в молекуле конформационной подвижности, каждый энантиомер Галодифа имеет несколько конформеров. Нами было найдено 8 конформеров (*S*)-энантиомера Галодифа, обусловленных вращением хлорзамещённого кольца вокруг оси ОХ и вращением фрагмента мочевины вокруг оси ОZ (рис. 5). Для всех конформеров была проведена оптимизация структуры, рассчитаны термодинамические параметры и удельное вращение (табл. 6). Расчёты проводились для газовой фазы и для этанола (модель сольватации COSMO). Исходя из полученных значений энергии Гиббса были рассчитаны мольные доли конформеров в смеси согласно распределению Больцмана.

Суммарное удельное вращение (*S*)-*мета*-хлорБГМ в газовой фазе составило $[\alpha]_D^{[20]} = + 26,02$, а в этаноле $[\alpha]_D^{[20]} (\text{EtOH}) = + 41,14$. Рассчитанное значение

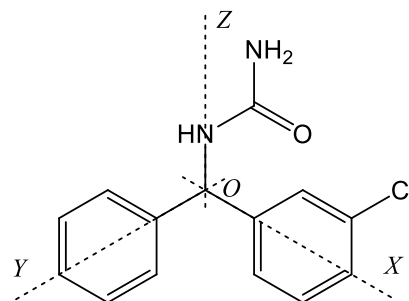


Рисунок 5 – Основные оси вращения в молекуле Галодифа

* Расчёты были проведены Бондаревым А.А., Алтайский государственный университет.

удельного вращения в этаноле достаточно близко к полученному по уравнению (1) (+34,50). Таким образом, установлено, что энантиомер Галодифа с положительным вращением имеет (S)-конфигурацию, а с отрицательным – (R)-конфигурацию.

Таблица 6 – Энергия Гиббса и удельное вращение конформеров (S)-мета-хлорБГМ в газовой фазе и в этаноле (расчёты проведены в базисе aug-cc-pVDZ)

Конформер	ΔG , Хартри, ($\Delta G_{\text{отн.}}$ кДж/моль)		Молярная доля, %		$[\alpha]_D^a$	
	Газ.фаза	EtOH	Газ.фаза	EtOH	Газ.фаза	EtOH
I	-1185.68289728 (0.082)	-1185.70497887 (1.069)	13.857	11.471	-491.73 (-68.14)	-392.62 (-45.04)
II	-1185.68302772 (0.000)	-1185.70600987 (0.422)	14.083	13.010	-65.69 (-9.25)	-193.82 (-25.22)
III	-1185.68143236 (1.001)	-1185.70490017 (1.118)	11.520	11.358	+488.92 (+56.32)	+378.65 (+43.01)
IV	-1185.68146880 (0.978)	-1185.70520029 (0.930)	11.562	11.781	+268.71 (+31.11)	+282.35 (+33.26)
V	-1185.68147403 (0.975)	-1185.70601698 (0.417)	11.576	13.024	-310.21 (-35.91)	-388.95 (-50.66)
VI	-1185.68206726 (0.315)	-1185.70524545 (0.901)	13.223	11.852	-201.95 (-26.70)	-46.01 (-5.45)
VII	-1185.68087320 (1.352)	-1185.70552125 (0.278)	10.844	13.378	+416.91 (+45.21)	+389.15 (+52.06)
VIII	-1185.68259849 (0.269)	-1185.70668178 (0.000)	13.336	14.126	+227.78 (+30.38)	+277.33 (+39.18)
Сумма					+26.02	+41.14

^a В скобках указан вклад конформера в суммарное удельное вращение

ВЫВОДЫ

1. Разработан ряд новых методов энантиомерного обогащения БГА, основанный на расщеплении рацемических аминов оптически активной винной кислотой в растворителях, методом механической активации и с применением магнитоуправляемого хирального расщепляющего реагента.
2. Предложен способ получения ранее неизвестных энантиомерно обогащённых до e.e. 75–90% бензгидрилмочевин из соответствующих бензгидриламинов. Разработаны методы определения энантиомерного состава БГА и БГМ методами поляриметрии, ЯМР спектроскопии и ВЭЖХ на хиральном сорбенте.
3. Разработаны эффективные методы получения бензгидриламинов восстановлением оксимов бензофенонов цинком в среде муравьиной кислоты и с использованием реакции Риттера.
4. Найден одностадийный метод осуществления перегруппировки Бекмана из кетонов с использованием гидроксиламина в среде муравьиной кислоты и силикагеля.
5. Показана возможность использования магнитоуправляемых сульфированных наночастиц Fe_2O_3 в синтезе препарата Галодиф и его очистке.
6. Разработаны новые и эффективные методы получения ряда потенциально биологически активных соединений, содержащих бензгидрильный и уреидный фармакофоры.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Куксёнок В.Ю. Эффективный одностадийный способ проведения перегруппировки кетонов по Бекману в присутствии гидроксилamina. / В.Ю. Куксёнок, В.В. Штрыкова, В.Д. Филимонов, С.П. Сидельникова // Журнал органической химии. 2016. – №52 (2). – С. 214–216.
2. Куксёнок В.Ю. Новый подход к синтезу семикарбазонов, тиосемикарбазонов и аминогуанидинов. / С.К. Мухаметжанова, В.В. Штрыкова, В.Ю. Куксёнок, В.Д. Филимонов // Известия ВУЗов: химия и химическая технология. – 2014. – №57 (11). – С. 78–80.
3. Kuksenok V.U. Application of Sulfated Magnetic Nanoparticles in the Synthesis of Biologically Active Ureas. / V.U. Kuksenok, V.V. Shtrykova, V.D. Filimonov, A.I. Galanov // Advanced Materials Research. – 2015. – Vol. 1097. – P. 23–26.
4. Kuksenok V.U. Synthesis of substituted semicarbazone, thiosemicarbazone and aminoguanidine. / S.K. Mukhametzhanova, V.V. Shtrykova, V.U. Kuksenok // Advanced Materials Research. – 2014. – Vol. 1040. – P. 410–413.
5. Междунар. пат. № WO 2015/009195A1. МПК C07C 257/18 C07C 273/02. Optical isomers of (+) and (–)-benzhydryl ureas and (+) and (–)-1-[(3-Clorophenyl)-phenylmethyl]urea, a pharmaceutical composition based thereon and a method for production said optical isomers. / V.N. Hudoley, A.S. Doroshenko, V.D. Filimonov, V.V. Shtrykova, V.Yu. Kuksionok; Sintegal. – №9195A1. Заявлено 05.03.2014. Опубликовано 22.01.2015. – 21 с.
6. Патент 2569684 РФ, МПК C07C 275/24, C07C 273/18. Способ получения *мета*-хлорбензгидрилмочевины (галодифа) с использованием магнитных наночастиц, модифицированных сульфогруппами. / В.В. Штрыкова, В.Ю. Куксёнок, В.Д. Филимонов, А.И. Галанов; заявитель и патентодержатель Национальный исследовательский Томский политехнический университет. – № 2014154126/06. Заявлено 29.12.2014. Опубликовано 27.11.2015, Бюл. №33. – 3с.
7. Патент №2510638 РФ. МПК C07C49/813, C07C45/65. Способ получения *мета*-хлорбензофенона как полупродукта противосудорожного препарата «Галодиф». / В.В. Штрыкова, В.Д. Филимонов, В.Ю. Куксёнок; Национальный исследовательский Томский политехнический университет. – №2510638. Заявлено 03.12.1012. Опубликовано 10.04.2014, Бюл. №10. – 3 с.
8. Куксёнок В.Ю. Одностадийный метод получения амидов по Бекману в среде муравьиной кислоты. / В.Ю. Куксёнок, В.В. Штрыкова // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых с международным участием: в 2 т., Томск, 13–16 мая 2013. – Томск: Изд-во ТПУ, 2013. – Т.1. – С. 151–152.
9. Куксёнок В.Ю. Разделение оптических изомеров 2-*N*-метиламино-5-хлорбензгидрола. / А.К. Куманова, В.Ю. Куксёнок, В.В. Штрыкова // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулёва: в 2 т., Томск, 26–29 мая 2014. – Томск: Изд-во ТПУ, 2014. – Т.1. – С. 135–137.

10. Куксёнок В.Ю. Получение оксима бензофенона и его восстановление. / Н.В. Даниленко, В.Ю. Куксёнок // Ресурсоэффективным технологиям – энергию и энтузиазм молодых: Сборник научных трудов V Всероссийской конференции студентов элитного технического образования, г. Томск, 25–27 марта 2014. – Томск; Изд-во ТПУ, 2014. – С. 247–249.
11. Kuksenok V.U. Getting benzhydrylamine by reduction reaction of benzophenone oxime. / Danilenko N.V., Kuksenok V.U. // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулёва: в 2 т., Томск, 26-29 мая 2014 г. – Томск: Изд-во ТПУ, 2014. – Т. 2. – С. 209–210.
12. Kuksenok V.U. Preperation de formamide de la benzophenone oxime et tes O-derives. / N.V. Danilenko, V.U. Kuksenok, V.E. Belyaeva // Материалы XI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук». Томск, 22–25 апреля 2014. – Томск; Изд-во ТПУ, 2014. – С. 247–249.
13. Куксёнок В.Ю. Получение замещённых мочеви́н с использованием сульфированных магнитных наночастиц Fe_2O_3 . / В.Ю. Куксёнок, В.В. Штрыкова, В.Д. Филимонов, А.И. Галанов // Достижения и проблемы современной химии: материалы Всероссийской молодежной конференции-школы с международным участием, Санкт-Петербург, 10–13 ноября 2014. – 2014. – С. 114.
14. Куксёнок В.Ю. Применение реакции Риттера в синтез бензгидриламинов. / В.Ю. Куксёнок, В.В. Штрыкова, В.Д. Филимонов // Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии: материалы XXIX Научно-технической конференции. – Новосибирск, 28 сентября-1 октября 2015. – Новосибирск: Изд-во НИОХ СО РАН, 2015. – С. 45.
15. Куксёнок В.Ю. Получение энантиомеров бензгидрилмочеви́н. / В.Ю. Куксёнок, В.В. Штрыкова, В.Д. Филимонов // Биомедицина, материалы и технологии XXI века: Материалы I Международной школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. – Казань, 25-28 ноября 2015. – 2015. – С. 116.
16. Куксёнок В.Ю. Использование магнитоуправляемых наночастиц $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{SO}_3\text{H}$ в синтезе замещённых мочеви́н. / С.П. Сидельникова, В.Ю. Куксёнок, В.В. Штрыкова, В.Д. Филимонов // Биомедицина, материалы и технологии XXI века: Материалы I Международной школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. – Казань, 25-28 ноября 2015. – 2015. – С. 185.
17. Куксёнок В.Ю. Получение *N*-карбамоил-*N'*-бензгидриламинокислот. / Е.А. Пospelova, В.Ю. Куксёнок // XVII Международная научно-практическая конференция имени профессора Л.П. Кулёва. Томск, – 17-20 мая 2016. – Томск: Изд-во ТПУ, 2016. – Т.1. – С. 182–183.