

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Национальный исследовательский Томский
политехнический университет»

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

Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук

Научный руководитель
доктор химических наук,
профессор Филимонов В.Д.

Томск – 2016

Оглавление

| | |
|---|----|
| Введение..... | 7 |
| Глава 1 Бензгидрилмочевины, их получение и свойства (Литературный обзор)..... | 12 |
| 1.1 Свойства бензгидрилмочевин..... | 12 |
| 1.2 Методы получения бензгидрилмочевин..... | 13 |
| 1.3 Получение оптически активных бензгидриламинов..... | 15 |
| 1.3.1 Расщепление рацемата..... | 15 |
| 1.3.1.1 Разделение энантиомеров при кристаллизации..... | 16 |
| 1.3.1.2 Химическое разделение энантиомеров через диастереомеры..... | 18 |
| 1.3.2 Асимметрический синтез..... | 26 |
| 1.3.2.1 Стереоселективные реакции по связи C=N..... | 26 |
| 1.3.2.1.1 Восстановление..... | 26 |
| 1.3.2.1.2 Нуклеофильное присоединение к иминам..... | 29 |
| 1.3.2.1.3 Радикальное присоединение к ацилгидразонам...32 | 32 |
| 1.3.2.2 Восстановительное аминирование..... | 33 |
| 1.3.2.3 Биокаталитические методы..... | 34 |
| 1.3.2 Идентификация оптических изомеров..... | 35 |
| 1.3.2.1 Хироптические методы..... | 35 |
| 1.3.2.2 Методы ЯМР..... | 35 |
| 1.3.2.3 Хроматографические методы..... | 38 |
| Глава 2 Получение и исследование бензгидрилмочевин, их энантиомерных форм и производных, содержащих бензгидрильные и уреидные фармакофоры (Обсуждение результатов)..... | 39 |
| 2.1 Новые подходы к получению бензгидрилмочевин..... | 41 |
| 2.1.1 Получение бензгидриламинов восстановлением оксимов бензофенонов..... | 42 |
| 2.1.1.1 Перегруппировка Бекмана в среде муравьиной кислоты...46 | 46 |
| 2.1.2 Получение бензгидриламинов с применением реакции Риттера....50 | 50 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| 2.1.3 | Получение замещённых мочеви́н с использованием магнитоуправляемых сульфированных наночастиц Fe_2O_3 | 53 |
| 2.1.4 | Получение сульфохлорированных наночастиц и их использование для очистки бензгидрилмочеви́н..... | 60 |
| 2.1.5 | Исследование рацематов бензгидрилмочеви́н и бензгидриламинов методом хиральной ВЭЖХ..... | 64 |
| 2.1.6 | Получение некоторых производных бензгидрилмочеви́н, содержащих бензгидрильные и уреидные фармакофоры..... | 66 |
| 2.1.6.1 | Модификация БГМ аминокислотами..... | 66 |
| 2.1.6.1.1 | Ацилирование Галодифа аминокислотами на примере глицина..... | 67 |
| 2.1.6.1.2 | Получение <i>N</i> -карбамоил- <i>N'</i> -бензгидрил аминокислот..... | 68 |
| 2.1.6.2 | Получение некоторых бензил- и бензгидрилгидразонов (семикарбазонов, тиосемикарбазонов и гуанилгидразонов)..... | 72 |
| 2.2 | Получение энантиомерно обогащённых бензгидрилмочеви́н..... | 78 |
| 2.2.1 | Расщепление рацемических бензгидриламинов..... | 80 |
| 2.2.1.1 | Расщепление рацемических бензгидриламинов в растворе..... | 80 |
| 2.2.1.2 | Расщепление рацемических бензгидриламинов в отсутствие растворителя..... | 86 |
| 2.2.1.3 | Расщепление рацемических бензгидриламинов с использованием магнитоуправляемых наночастиц с привитой на поверхности L-(–)-диацетилвинной кислотой..... | 90 |
| 2.2.1.4 | Определение энантиомерного состава бензгидриламинов методом ЯМР с использованием D-(+)-камфары сульфокислоты..... | 94 |
| 2.2.2 | Получение и исследование энантиомерно обогащённых форм бензгидрилмочеви́н..... | 101 |

| | |
|--|-----|
| 2.2.2.1 Синтез энантиомерно обогащённых форм бензгидрилмочевин..... | 101 |
| 2.2.2.2 Исследование энантиомерного состава Галодифа методом поляриметрии..... | 105 |
| 2.2.2.3 Исследование противосудорожной активности энантиомерно обогащённых форм Галодифа..... | 106 |
| 2.2.2.4 Теоретическое определение абсолютной конфигурации энантиомеров бензгидрилмочевин..... | 109 |
| Глава 3. Экспериментальная часть..... | 116 |
| 3.1 Материалы и оборудование..... | 116 |
| 3.2 Экспериментальные методики..... | 118 |
| 3.2.1 Получение <i>мета</i> -хлорбензофенона..... | 118 |
| 3.2.2. Получение кетоксимов..... | 118 |
| 3.2.3 Получение бензгидриламинов восстановлением оксимов натрием в спиртовой среде..... | 118 |
| 3.2.4 Получение бензгидриламинов восстановлением оксимов в среде Zn/HCOOH..... | 118 |
| 3.2.5 Получение ангидрида L-(–)-диацетилвинной кислоты..... | 119 |
| 3.2.6 Получение и восстановление L-(–)-диацетилвиннокислого эфира оксима бензофенона..... | 119 |
| 3.2.7 Одностадийный метод перегруппировки Бекмана из кетонов в среде гидроксилamina и муравьиной кислоты..... | 120 |
| 3.2.8 Получение бензгидролов..... | 122 |
| 3.2.9 Получение бензгидрилацетамидов из бензгидролов..... | 122 |
| 3.2.10 Получение бензгидрилацетамидов из бензофенонов..... | 123 |
| 3.2.11 Получение бензгидриламина из бензгидрилацетамида..... | 124 |
| 3.2.12 Получение магнитоуправляемых сульфированных наночастиц Fe ₂ O ₃ @SO ₃ H..... | 125 |
| 3.2.13 Определение количества сульфогрупп на поверхности наночастиц методом титрования..... | 126 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 3.2.14 | Получение замещенных мочевины 1 , 118–123 с использованием наночастиц $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{SO}_3\text{H}$ | 127 |
| 3.2.15 | Регенерация отработанных наночастиц $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{SO}_3\text{Na}$ | 128 |
| 3.2.16 | Получение сульфохлорированных наночастиц..... | 128 |
| 3.2.17 | Очистка Галодифа технического при помощи сульфохлорированных наночастиц $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{SO}_2\text{Cl}$ | 129 |
| 3.2.18 | Получение ВОС-глицина..... | 130 |
| 3.2.19 | Получение аминокетилгалодифа..... | 130 |
| 3.2.20 | Получение <i>N</i> -карбамоилглицина и <i>N</i> -карбамоиллейцина..... | 131 |
| 3.2.21 | Получение <i>N</i> -карбамоилаланина и <i>N</i> -карбамоилглутаминовой кислоты..... | 132 |
| 3.2.22 | Получение <i>N</i> -карбамоил- <i>N'</i> -бензгидриламинокислот..... | 132 |
| 3.2.23 | Получение гидразонов в присутствии I_2 | 133 |
| 3.2.24 | Получение гидразонов бензальдегида в условиях механической активации..... | 134 |
| 3.2.25 | Получение семикарбазона и тиосемикарбазона бензофенона в присутствии I_2 в условиях механической активацией..... | 135 |
| 3.2.26 | Получение диастереомерных солей галодифа с L-(–)-дибензоилвинной кислотой..... | 135 |
| 3.2.27 | Расщепление рацемического <i>мета</i> -хлорбензгидриламина L-(+)-винной кислотой в растворе..... | 136 |
| 3.2.28 | Диастереомерное обогащение (+)-тартрата (–)- <i>мета</i> -хлорбензгидриламина..... | 137 |
| 3.2.29 | Расщепление <i>пара</i> -хлорбензгидриламина..... | 138 |
| 3.2.30 | Расщепление и диастереомерное обогащение <i>орто</i> -хлорбензгидриламина..... | 138 |
| 3.2.31 | Расщепление рацемического <i>мета</i> -хлорбензгидриламина L-(+)-винной кислотой в отсутствие растворителя..... | 138 |
| 3.2.32 | Энантиомерное обогащение (<i>R</i>)-(+) - <i>мета</i> -хлорбензгидриламина при помощи L-(+)-винной кислоты в отсутствие растворителя..... | 139 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 3.2.33 | Расщепление и энантиомерное обогащение рацемического <i>орто</i> -хлорбензгидриламина L-(+)-винной кислотой в отсутствие растворителя.... | 139 |
| 3.2.34 | Модификация поверхности наночастиц Fe ₂ O ₃ L-(-)-диацетилвинной кислотой..... | 140 |
| 3.2.35 | Определение количества остатков диацетилвинной кислоты, закреплённых на поверхности наночастиц методом титрования..... | 140 |
| 3.2.36 | Расщепление рацемического <i>мета</i> -хлорбензгидриламина при помощи наночастиц Fe ₂ O ₃ , модифицированных L-(-)-диацетилвинной кислотой..... | 141 |
| 3.2.37 | Регенерация отработанных наночастиц Fe ₂ O ₃ , модифицированных L-(-)-диацетилвинной кислотой..... | 142 |
| 3.2.38 | Расщепление <i>мета</i> -хлорБГА при помощи D-(+)-камфары сульфокислоты..... | 143 |
| 3.2.39 | Получение D-(+)- и L-(-)-камфары сульфохлорида..... | 143 |
| 3.2.40 | Получение бензгидрилсульфамидов D-(+)-камфары сульфокислоты..... | 143 |
| 3.2.41 | Получение энантиомерно обогащённых форм бензгидрилмочевин из тартратов бензгидриламинов..... | 146 |
| 3.2.42 | Получение (S)-(+)-обогащённых бензгидрилмочевин из бензгидриламинов..... | 147 |
| 3.2.43 | Получение (R)-(-)-обогащённого Галодифа из магнитоуправляемой соли <i>мета</i> -хлорбензгидриламина с наномодифицированной диацетилвинной кислотой..... | 148 |
| | Заключение..... | 149 |
| | Список сокращений..... | 150 |
| | Список литературы..... | 152 |
| | Приложение 1..... | 175 |
| | Приложение 2..... | 177 |

Введение

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 [1–3]. Также недавно обнаружено, что данный препарат эффективен при снятии алкогольной интоксикации, лечении алкоголизма, даже в осложнённых формах [4, 5].

Актуальность. 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.

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 обогащенных 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 обогащенных 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 Галодифа.
2. Впервые подобраны условия для определения энантиомерного состава бензгидриламинов и бензгидрилмочевин с использованием 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 определены 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, закреплённых на сульфированных наночастицах Fe_2O_3

Практическая значимость

1. С использованием реакции Риттера и восстановления кетоксимов разработаны удобные препаративные методы получения бензгидриламинов как ключевых полупродуктов в синтезе рацемических и энантиомерно 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 энантиомерно 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 энантиомерно 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 – полупродуктов в синтезе БГМ.
2. Методы получения и анализа энантиомерно обогащённых форм бензгидридаминов 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 г); International Young Scientists Conference «Renewable Energy–Biotechnology–Nanotechnology», Tomsk (2014); XXIX Научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии», г. Новосибирск (2015 г); 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 перечня ВАК), 3 патентах (включая 1 международный), 10 тезисах докладов на конференциях.

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».

Автор выражает искреннюю благодарность Штрыковой В.В., к.х.н., доценту кафедры Биотехнологии и органической химии за помощь, оказанную при синтезе энантимерно обогащённых мочевинок; Ткачёву А.В., д.х.н., профессору, заведующему Лабораторией терпеновых соединений Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН и Друганову А. Г., ведущему инженеру лаборатории за помощь в проведении ВЭЖХ-анализа на хиральной колонке; Наумову Н.Г., д.х.н., заведующему Лабораторией синтеза и роста монокристаллов соединений РЗЭ Института неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН за помощь в исследовании кристаллов галодифа; Бондареву А.А., научному сотруднику Алтайского государственного университета, за выполнение квантово-химических расчётов конформеров (*S*)-Галодифа в базисе aug-cc-pVDZ; ООО «Синтегал» за финансовую поддержку и проведение фармакологических испытаний энантимерно обогащённых форм Галодифа.

Глава 1 Бензгидрилмочевины, их получение и свойства (Литературный обзор)

1.1 Свойства бензгидрилмочевин

Бензгидрилмочевины (БГМ) (схема 1) являются ценным классом органических соединений, проявляющих различные виды биологической активности [1–7].

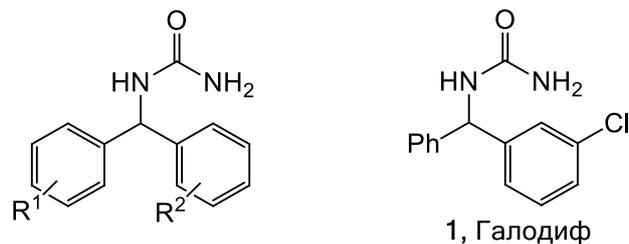


Схема 1 Бензгидрилмочевины и препарат Галодиф

В частности, известен оригинальный препарат Галодиф (*мета*-хлорбензгидрилмочевина) (схема 1), разработанный на кафедре Биотехнологии и органической химии Национального исследовательского Томского политехнического университета. Галодиф проявляет высокую противосудорожную активность в тесте максимального электрошока, при стрихниновых, коразоловых и камфорных судорогах, имеет выраженное центральное М-холинолитическое и слабое Н-холинолитическое действие, препятствует судорожному действию тиосемикарбазида. По широте противосудорожного действия галодиф превосходит барбитураты – бензонал, фенобарбитал и фенурон. Эффективная доза препарата (тест максимального электрошока на мышах) составляет 11,8 мг на 1 кг массы тела. Галодиф обладает низкой токсичностью: летальная доза ЛД₅₀ (введение внутрь) составляет 2 570 мг на 1 кг массы тела для мышей, и свыше 4 000 мг на 1 кг массы тела для крыс.

В ходе дальнейших испытаний было выявлено, что Галодиф также имеет другие ценные фармакологические свойства, такие как противоаритмическое

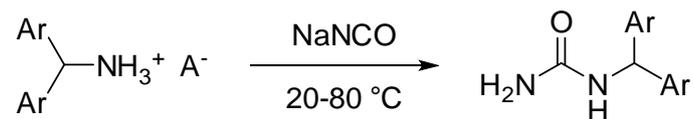
действие при различных моделях аритмии и антигипоксическая активность, что увеличивает ценность Галодифа как лекарственного препарата. Показано [3], что Галодиф является индуктором монооксигеназной системы печени, и может применяться при нарушениях антитоксической функции печени, а также безопасен при длительном применении у пациентов с патологией печени.

Последние исследования обнаружили, что Галодиф может быть успешно использован при лечении алкогольной зависимости и способствует снятию абстинентного синдрома. Показано [4, 5], что воздействие Галодифа на бензодиазепиновые рецепторы и уровни нейроактивных стероидных гормонов, а также улучшение нейромедиации ГАМК и ингибиторной функции в ЦНС, возникающее на фоне приёма Галодифа, способствуют эффективному подавлению алкогольной мотивации. Таким образом, Галодиф является перспективным средством, обеспечивающим новый подход к фармакотерапевтическому лечению алкогольной зависимости.

1.2 Методы получения бензгидрилмочевин.

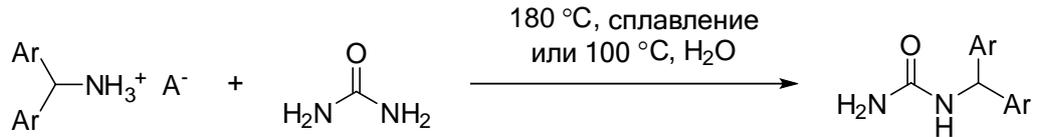
К настоящему времени известен ряд методов синтеза замещённых мочевины [8], позволяющих получать бензгидрилмочевины:

1. Взаимодействие аммонийных солей бензгидриламинов с цианатами щелочных металлов. Реакция протекает в мягких условиях с высокими выходами целевых продуктов.

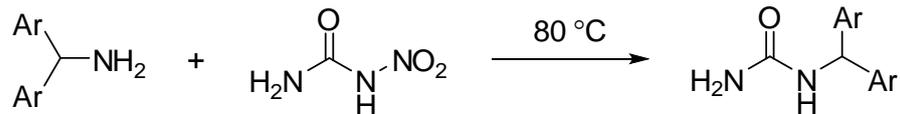


2. Взаимодействие аммонийных солей бензгидриламинов с мочевиной. Метод требует высоких температур и может быть осуществлён сплавлением мочевины с солями бензгидриламинов, либо кипячением в воде. Первой стадией процесса является диссоциация мочевины с

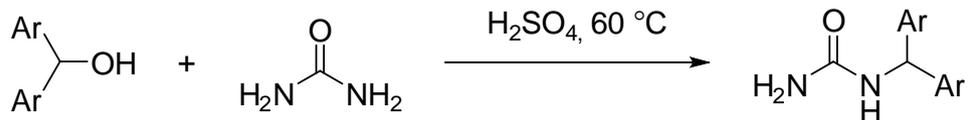
образованием аммиака и циановой кислоты, которая реагирует с бензгидриламином, давая соответствующую замещённую мочевины.



3. Взаимодействие бензгидриламинов с нитромочевинной. Реакция также протекает через распад нитромочевинной, сопровождающийся образованием циановой кислоты.



4. Алкилирование мочевины бензгидролами в присутствии серной кислоты [9].



В реакции возможно образование в качестве побочного продукта N,N'-дибензгидрилмочевины.

Однако все известные методы получения БГМ направлены на синтез рацематов. Исследование энантиомеров различных БГМ представляет большой научный и практический интерес вследствие возможных различий в их биологической активности [10]. Кроме того, современные требования к созданию новых препаратов включают в себя проведение биологических испытаний для отдельных энантиомеров рацемических лекарственных препаратов.

Нами не обнаружено описанных в литературе методов для получения энантиомеров замещённых мочевины. Однако синтез оптически активных БГМ возможен из энантиомеров бензгидриламинов.

1.3 Получение оптически активных бензгидриламинов

В настоящее время существует два основных подхода к получению оптически активных соединений [11]: расщепление рацемата и асимметрический синтез. Оба названных направления активно используются для получения различных оптически активных аминов, однако на настоящее время расщепление рацематов бензгидриламинов описано только в патентной литературе.

1.3.1 Расщепление рацемата

Под расщеплением понимают разделение рацемата на энантиомеры. Поскольку субстратом для расщепления является рацемат, максимальный выход каждого из энантиомеров составляет 50%. С другой стороны, данный метод позволяет получать одновременно два энантиомера, что часто бывает необходимо, например, для проведения биологических испытаний энантиомерных форм лекарственного препарата.

Методы расщепления могут основываться на физических процессах (например, кристаллизации) или химических реакциях. Наиболее доступным и распространённым является расщепление, основанное на химических реакциях. Данный тип разделения рацематов, как правило, связан с образованием двух диастереомеров при взаимодействии исходной рацемической смеси с оптически чистым реагентом. В отличие от энантиомеров, диастереомеры, содержащие в себе два или более хиральных центра, обладают различными физико-химическими характеристиками, вследствие чего могут быть разделены при помощи термодинамического или кинетического контроля.

Важным условием химического расщепления рацемата является обратимость процесса образования диастереомеров, позволяющая

впоследствии вернуться к исходному соединению, разделённому на энантиомерные компоненты.

1.3.1.1 Разделение энантиомеров при кристаллизации

Одним из способов разделения рацемата без использования химических реакций является индуцирование его «самопроизвольного» расщепления при кристаллизации.

Под «самопроизвольным» расщеплением понимают процесс, при котором разделение рацемата происходит без применения хиральных расщепляющих агентов или хиральной хроматографии. Для осуществления данного типа расщепления необходимо, чтобы рацемат в условиях кристаллизации являлся конгломератом – особой формой рацемической смеси. Известны три формы существования равномолекулярных смесей энантиомеров: а) истинный рацемат, образующийся в результате взаимодействия энантиомеров, и имеющий свойства, отличные от свойств отдельных изомеров; б) смешанные кристаллы; в) конгломерат, состоящий из отдельных кристаллов (+)- и (-)-энантиомеров. Анализ выборки из 1308 нейтральных соединений, взятых из справочника Бельштейна, показал, что конгломераты образуют 5–10% всех твёрдых оптически активных соединений [12].

В некоторых случаях, когда рацемат не кристаллизуется в виде конгломерата, можно осуществить его обратимое превращение в производное, являющееся конгломератом. Как правило, для этого используют процесс солеобразования. Например, различные α -фенилэтиламины удалось расщепить, используя их соли с миндальной кислотой **2** (схема 2) [13]. В работе [14] показано, что конгломераты, образуемые рацемическими кислотами и аминами, «самопроизвольно» расщепляются, позволяя одновременно получать в энантиомерной форме обе составляющие.

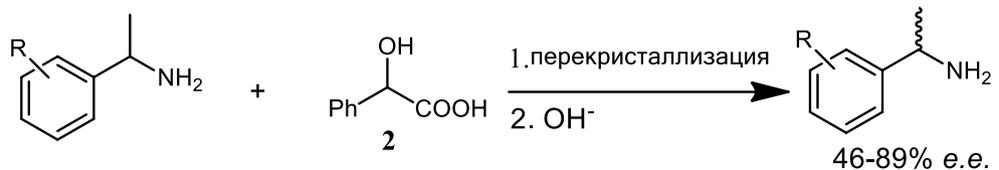


Схема 2 – «Самопроизвольное» расщепление производного амина

Если имеется образец энантимерно обогащённого соединения (схема 3), то одним из доступных способов его превращения в энантимерно чистое является получение указанных производных. Единственной кристаллизацией будет достаточно для удаления минорного энантиомера (с маточным раствором), при этом останется энантимерно чистый кристаллический образец основного компонента. Для конгломератов такой результат возможен независимо от того, каким первоначально был энантимерный состав [15].

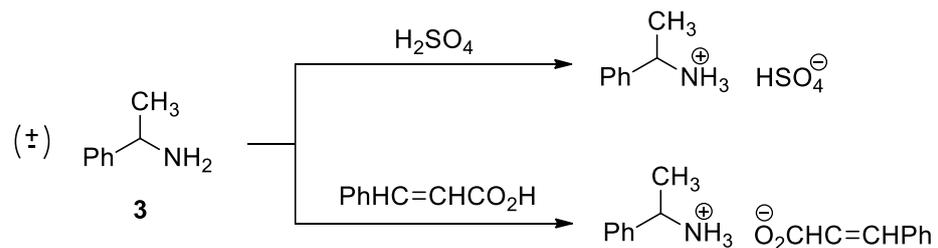


Схема 3 – «Самопроизвольное» расщепление энантимерно обогащённого образца α -фенилэтиламина **3**

Помимо «самопроизвольного» расщепления в некоторых случаях расщепление рацемата удаётся осуществить при помощи избирательной кристаллизации.

Процесс избирательной кристаллизации заключается в высаживании из насыщенного или пересыщенного раствора рацемата только одного из изомеров внесением энантимерно чистой затравки необходимого энантиомера. Избирательная кристаллизация возможна только в случае, если соединение существует в доступном интервале температур либо как конгломерат, либо как рацемическое соединение, при условии, что рацемат в процессе данной операции не кристаллизуется [16, 17]. Так, к примеру,

проведена избирательная кристаллизация солей аминокислот **4**, **5** [17] и сульфата альбутерола **6** [18] (схема 4).

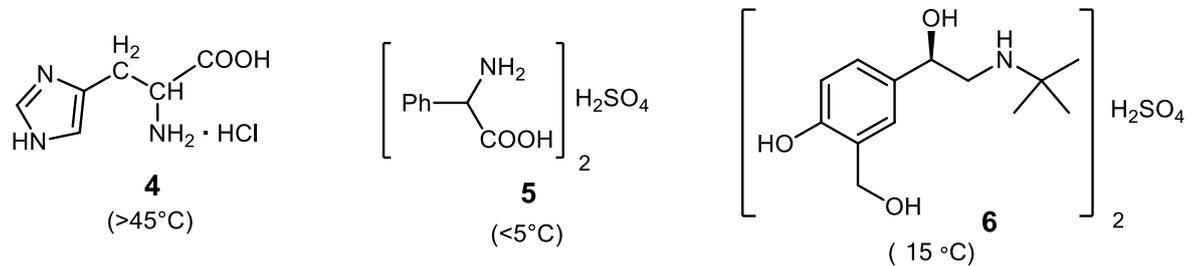


Схема 4 – Примеры избирательной кристаллизации аминов

1.3.1.2 Химическое разделение энантиомеров через диастереомеры

Расщепление через образование диастереомеров является наиболее важным с практической точки зрения способом получения энантиомеров. Метод заключается в обработке рацемата энантиомерно чистым оптически активным соединением (хиральным расщепляющим реагентом) с образованием двух диастереомеров. В отличие от энантиомеров, диастереомеры обладают различными физико-химическими свойствами, вследствие чего удаётся подобрать условия для их разделения. Как правило, разделение диастереомеров проводят кристаллизацией либо хроматографическими методами. Процесс расщепления рацемата состоит из трёх стадий: 1) образование диастереомеров; 2) разделение диастереомеров; 3) их разрушение, с получением необходимого энантиомера.

Для возможности протекания первой стадии в рацемате и в хиральном расщепляющем реагенте должны содержаться функциональные группы, способные реагировать друг с другом. Классический метод разделения заключается во взаимодействии рацемического амина с энантиомерно чистой кислотой, приводящем к образованию смеси диастереомерных солей (схема 5).

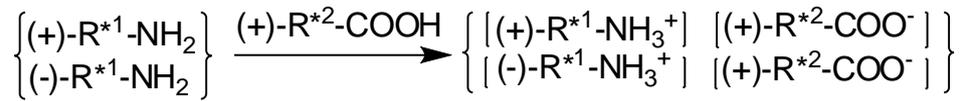


Схема 5 – Образование диастереомерных аммонийных солей рацемического амина с оптически активной кислотой

В качестве хиральных расщепляющих реагентов используются различные соединения (схемы 6, 7). Так, широкое применение находит легкодоступная винная кислота **7**. В частности, в патентной литературе найден пример расщепления бензгидриламинов оптически активной L-(+)-винной кислотой в воде [19], при этом других примеров расщепления *мета*-хлорБГА (полупродукта в синтезе Галодифа) на энантиомеры на настоящее время не известно.

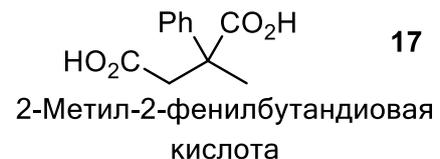
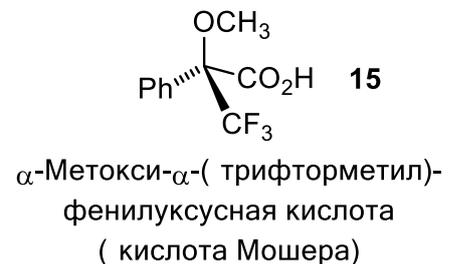
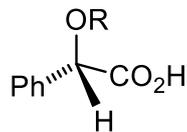
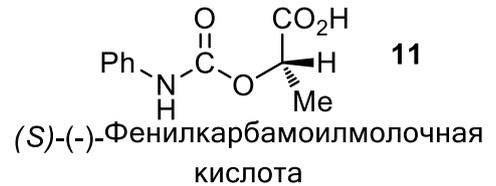
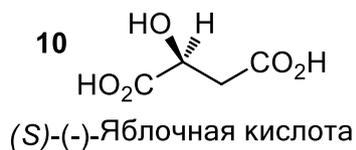
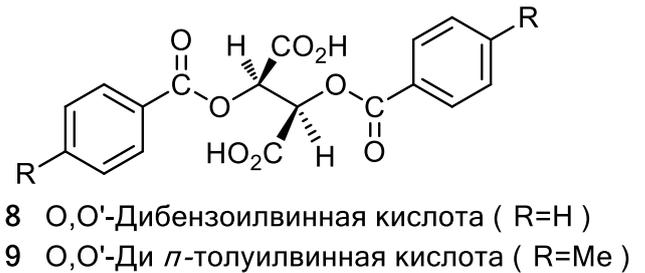


Схема 6 – Расщепляющие агенты для аминов. (В случае синтетических реагентов для разделения доступны оба энантиомера)

Кроме винной кислоты для расщепления аминов также используют её ацильные производные (например, дибензоил- и ди-*пара*-толуилвинные кислоты **8** [20], **9** [21]). Данные производные являются более сильными кислотами, чем исходная кислота **7**, а наличие арильных групп может способствовать улучшению диастереомерной дискриминации за счёт предотвращения дополнительных точек связывания с расщепляемым рацематом.

Также в качестве расщепляющих реагентов с успехом применяют кислоты **10**, **11**, которые обычно берут в стехиометрическом соотношении 1:1 с разделяемым субстратом или в некотором избытке; при этом выделяют кислые диастереомерные соли [11, 12, 22]. Есть данные об успешном применении для разделения аминов миндальной кислоты **12**, и её производных **13**, **14**. Так, в ряде патентов описано получение энантиомеров *мета*-оксибензгидрилами́на миндальной кислотой, например, [23]. Сильными кислотными расщепляющими реагентами являются различные органические производные фосфорной кислоты, к примеру, 1,1'-бинафтилфосфорная кислота **18** [24]. Другим синтетическим сильнокислотным расщепляющим реагентом является циклическая фосфорная кислота **19** [25].

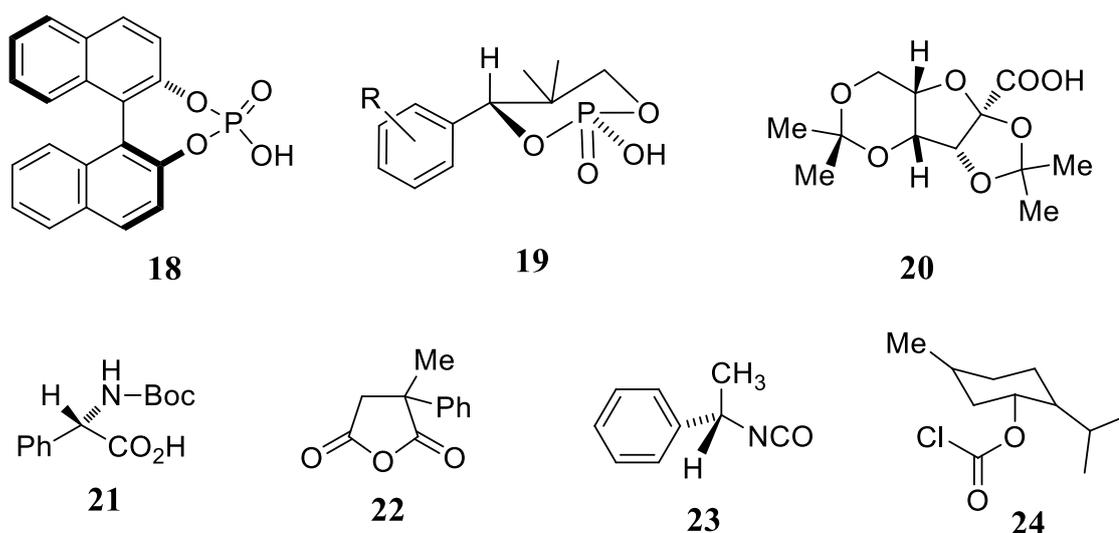


Схема 7 – Расщепляющие реагенты для аминов

Описанные выше кислотные расщепляющие реагенты в основном используются для разделения рацематов через образование диастереомерных солей. В то же время соединения **13**, **21** и **22** применяют для разделения через образование диастереомерных амидов [26, 27]; изоцианат **23** применяют для разделения аминов путём образования мочевины (диастереомерные мочевины образуются даже с хиральными гидроксиламинами) [28], Производное ментола **24** используют для разделения рацемических аминов в виде карбаматов [29]. Интересным преимуществом обладает кислота **15**, у которой при стереоцентре отсутствует атом водорода; по этой причине она не рацемизируется в процессах регенерации и повторного использования, даже если они проводятся в щелочных условиях.

В настоящее время большой интерес вызывают различные модифицированные наноматериалы, обладающие магнитными свойствами. Возможность закрепления на поверхности наночастиц различных функциональных групп позволяет использовать такие материалы в качестве удобных реагентов или катализаторов в органическом синтезе. В частности, в работах [30, 31] показана возможность получения магнитных наночастиц, с закреплёнными на них хиральными соединениями. Полученный магнитоуправляемый продукт может быть успешно использован в качестве расщепляющего агента, позволяющего выводить из реакционной массы один из энантиомеров при помощи магнита. Метод привлекает простотой стадии разделения, а также возможностью регенерации и повторного использования расщепляющего реагента.

Кроме хирального расщепляющего агента на полноту диастереомерного разделения значительное влияние оказывают и другие факторы, такие как природа и количество используемого растворителя, стехиометрия реакции, температура и рН среды [11, 32, 33].

Важную роль в расщеплении диастереомеров играет растворитель. Так, к примеру, диастереомерные тартраты, образующиеся при взаимодействии α -фенилэтиламина **3** с L-(+)-винной кислотой **7** значительно различаются по

растворимости в метаноле. Поэтому менее растворимая диастереомерная соль (–)-амина с (+)-винной кислотой выпадает практически чистой, особенно при внесении в раствор соответствующей затравки. При попытке проведения разделения данных тартратов в воде происходит лишь небольшое диастереомерное обогащение. В случае использования других аминов разделение диастереомерных тартратов может происходить сложнее, и потребовать проведения большого числа перекристаллизаций. К примеру, для полного расщепления тартратов амина **25** (схема 8) необходимо 5–6 перекристаллизаций из этанола, для соединения **26** – 6–7 (из H₂O), для субстрата **27** – 9 (из водного этанола), для вещества **28** – 42 (из этанола) [22].

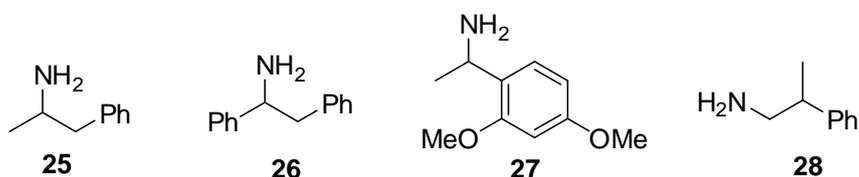


Схема 8 – Амины, расщепляемые через тартраты

Значительное влияние природы растворителя на расщепление может объясняться образованием разных кристаллических сольватов с двумя диастереомерными частицами, что способствует изменению их относительной растворимости. Данный факт может объяснить роль воды в тех случаях, когда она улучшает расщепление диастереомеров [34].

Другим важным фактором для успешного расщепления является мольное соотношение хирального расщепляющего реагента к субстрату. Часто используются нестехиометрические количества расщепляющего реагента (например, 50 мол.% расщепляющего агента). Такой подход даёт возможность варьировать значения рН среды в системе диссоциирующих диастереомерных солей [35, 36]. Главным достоинством данного метода является экономия расщепляющего реагента и растворителя. В случае, если в процессе «нестехиометрического» разделения для соблюдения соотношения кислота – основание 1:1 добавляется ахиральная кислота, в реакционной

смеси, ожидаемо, образуются и другие, не диастереомерные, соли. Данная ситуация исследована для камфорных солей анорексигенного препарата фенфлюрамина. При этом показано, что изменение соотношения субстрат–расщепляющий реагент, позволяет оптимизировать выход желаемого диастереомера [37].

Также существует множество других факторов, влияющих на результат расщепления (температура, pH среды и др.). Варьирование условиями расщепления в некоторых случаях вызывает асимметрическое превращение – процесс, в результате которого из рацемата получается более 50% одного из диастереомеров. Асимметрическое превращение объясняется склонностью одного из энантиомеров к рацемизации и может быть следствием нагревания изменения pH среды.

Так, при расщеплении бензодиазепинона **29** при помощи (*1S*)-(+)-10-камфоры сульфокислоты **16** (CSA) (схема 9) при добавлении каталитических количеств ароматического альдегида **30** более 90% рацемического субстрата превращается в энантиомерно чистый (*3S*)-амин·(*1S*)-(+)-CSA [38].

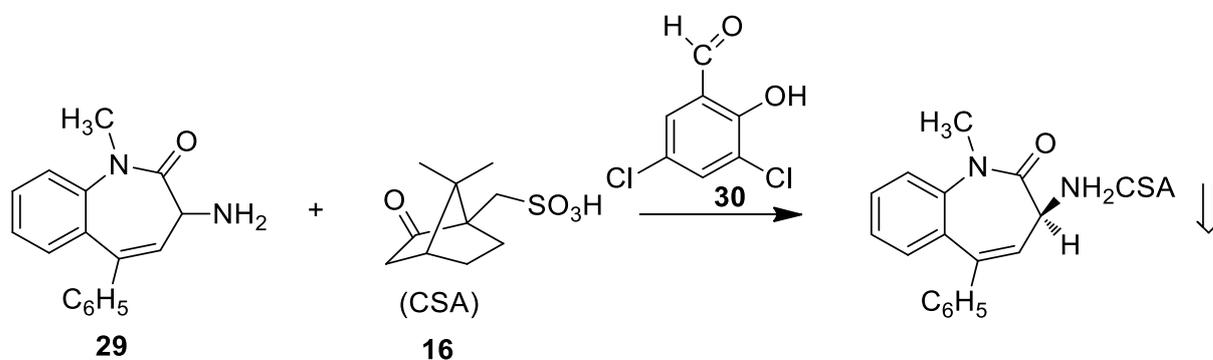


Схема 9 – Асимметрическая трансформация 3-амино-1,4-бензодиазепин-2-она

Во всех описанных выше случаях расщепление диастереомеров проводят, используя различие в их растворимости. В то же время другим распространённым свойством, используемым для расщепления, является различие в адсорбционных свойствах диастереомеров, позволяющее осуществлять хроматографическое расщепление.

Большинство методов хроматографического расщепления, описанных в литературе, носят аналитический характер. Препаративным хроматографическим разделением, как правило, расщепляют смеси ковалентных диастереомеров.

На хроматографических колонках высокой эффективности разделение диастереомеров легко достигается в случаях, если фактор разделения α приближается или превосходит значение 1,2 ($\alpha = (Rt_2 - Rt_1) / (Rt_1 - Rt_0)$, где Rt_1 и Rt_2 – времена удерживания соответственно первого и второго элюируемого диастереомера, Rt_0 – время выхода не удерживаемого вещества).

Если $\alpha = 2,0$, (для некоторых диастереомерных амидов), разделение становится возможным даже на довольно «примитивных» колонках. Таким примером может служить хроматографическое расщепление диастереомерных амидов **31**, полученных из 2-фенилпропионовой кислоты и фенилглицинола (схема 10) [11].

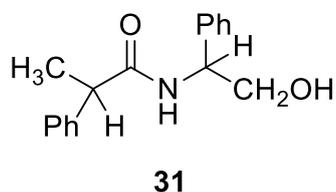


Схема 10 – Диастереомерные амиды, разделённые хроматографически на «примитивных» колонках; $\alpha = 2,56$ (колонка – силикагель 60; подвижная фаза – гексан/EtOAc 1:1)

Наиболее универсальными и эффективными являются расщепления, реализуемые с использованием энантиоселективных стационарных фаз [39, 40, 41]. При этом появляется возможность проводить разделение не только диастереомерных, но и энантиомерных смесей. В качестве стационарной фазы используются как природные продукты (картофельный крахмал, производные целлюлозы, белки), так и синтетические расщепляющие реагенты, закреплённые на ахиральных подложках, таких как силикагель [42].

Кроме различий в адсорбционных свойствах диастереомеров, для расщепления используют различия в скорости их образования.

Кинетическое расщепление – это химическая реакция рацемата, в которой один из энантиомеров образует продукт быстрее, чем его оптический антипод.

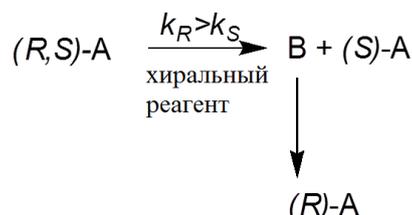


Схема 11 – Кинетическое расщепление стереоизомеров

Сущность расщепления состоит в отделении непрореагировавшего энантиомера (S)-A (схема 11) от диастереомера B. Второй энантиомер (R)-A затем может быть выделен из продукта B при помощи обратной реакции [43, 44].

Известны различные методы, позволяющие осуществлять кинетическое расщепление рацемата [45–48]. Их можно разделить на ферментативные [49–51], способные протекать даже в условиях отсутствия растворителя [52], и неферментативные [53]. Среди неферментативных методов следует отметить методы с использованием хиральных лигандов [46], либо хиральных катализаторов [43, 44] (на основе рутения [54–56], других металлов [57–61], включая нанокатализаторы [62], либо органических катализаторов [63, 64]). Также известны примеры одновременного использования ферментов в сочетании с металлическими катализаторами [65–67].

Рацемизация

Рацемизация – процесс образования из чистого энантиомера рацемата. Данный процесс всегда связан с исчезновением оптической активности.

Как правило, рацемизация протекает довольно медленно, если нет специального облегчающего её механизма. Существуют факторы, способные

катализировать данный процесс: повышенная температура, кислая или щелочная среда. На практике наиболее распространена термическая рацемизация.

В некоторых случаях процесс рацемизации индуцируется намеренно [43, 44, 45] – например, для того, чтобы превратить в рацемат ненужный стереоизомер при получении оптически активного соединения методом разделения диастереомеров или в случае кинетического расщепления. Процесс активируют катализаторы рацемизации [43, 44], в том числе с применением наночастиц [68, 69] или ферментов [70].

1.3.2 Асимметрический синтез

Асимметрический синтез осуществляют при помощи химических превращений, в ходе которых в молекуле оптически неактивного субстрата возникает асимметрический атом углерода, при этом продукт реакции содержит оптические изомеры в неравных количествах. В качестве субстратов в данных реакциях используются прохиральные соединения, т.е. такие, молекулы которых могут стать оптически активными при замене одного атома или группы атомов.

В настоящее время существует достаточное количество методов, позволяющих осуществить стереоселективный синтез аминов [71, 72].

1.3.2.1 Стереоселективные реакции по связи C=N

1.3.2.1.1 Восстановление

Некоторые эфиры оксимов используют в асимметрическом синтезе аминов. Так, в работах [73–76] показана возможность получения оптически активных первичных аминов из эфиров оксимов восстановлением

борсодержащими соединениями в присутствии различных хиральных борсодержащих катализаторов (схема 12).

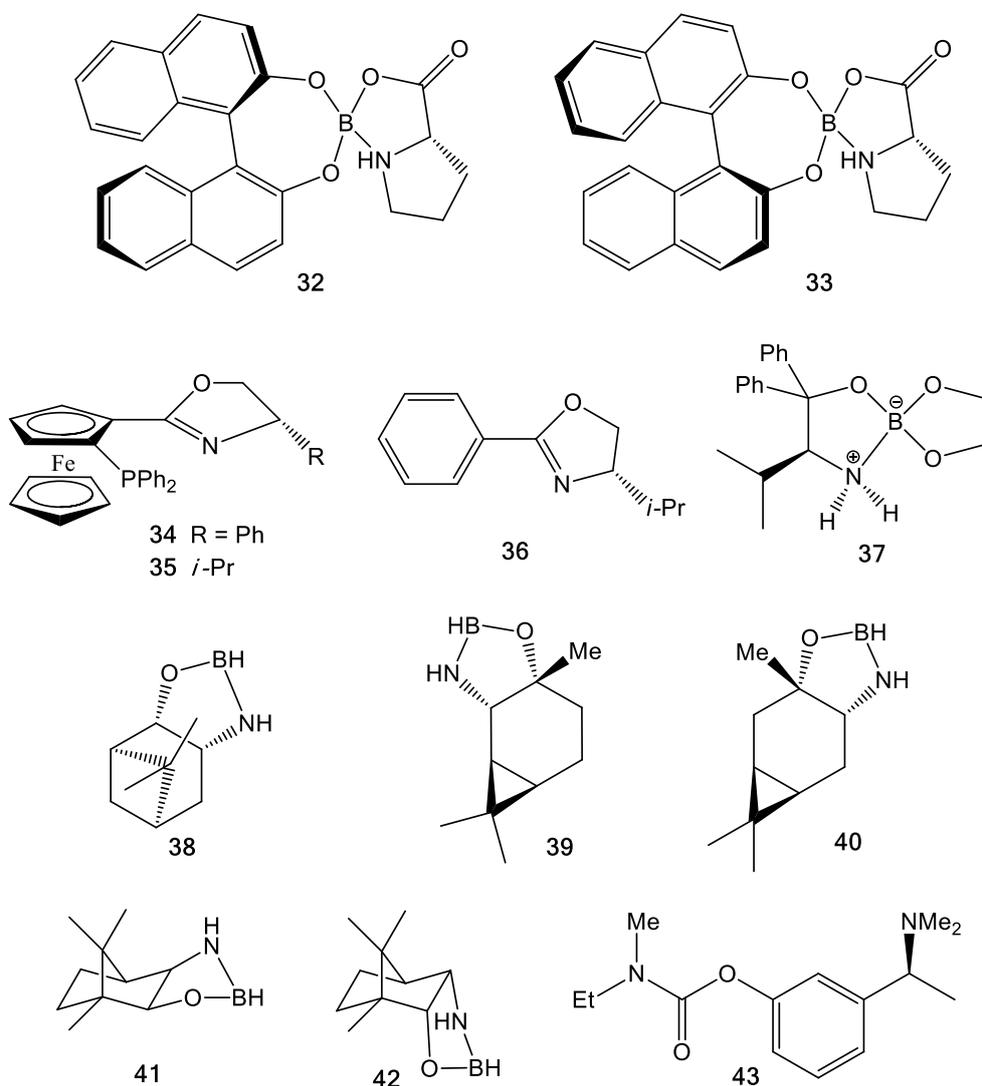


Схема 12 – Хиральные катализаторы, применяющиеся для восстановления оксимов

В работе [73] было исследовано влияние изомерного состава прохиральных эфиров оксимов на энантиомерную чистоту образующегося первичного амина. В случае использования в качестве субстрата чистого *Z*-изомера оксима энантиомерный избыток полученных (*R*)-аминов был несколько выше, чем в случае использования менее стабильного (*E*)-изомера, использовавшегося для получения (*S*)-аминов. Данный факт объясняется тем, что (*E*)-изомерный оксим частично переходит в (*Z*)-форму вследствие низкой

термостабильности. Однако в случае отдельных субстратов удаётся получить (*S*)-амин с энантиомерным избытком 99%.

Восстановление иминов происходит сложнее, однако известен метод с применением соединений иридия, позволяющий получать замещённые бензгидрилмины с достаточно высокой энантиомерной чистотой [77–79].

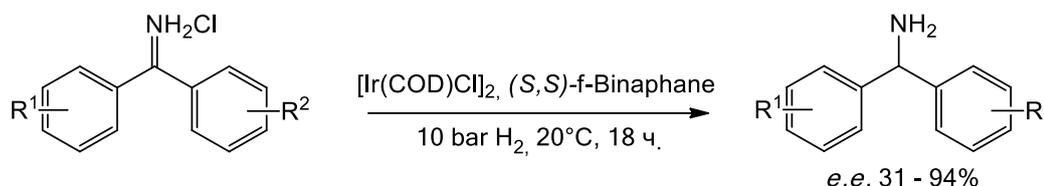


Схема 13 – Асимметрическое восстановление иминов бензофенонов [77]

Как правило вместо иминов восстанавливают их производные: *N*-алкил- и *N*-арилимины [80–84], *N*-сульфонилимины [85–87], фосфонилимины [86, 88] с использованием различных хиральных лигандов и катализаторов.

Известно, что восстановление иминов с использованием Cl_3SiH активируется добавлением в среду диметилформамида либо других кислот Льюиса. Усовершенствование данного метода применением хиральных формамидов, получаемых из природных аминокислот [89–91], или оптически активных кислот Льюиса [92] привело к созданию стереоселективных вариантов проведения данного процесса [93].

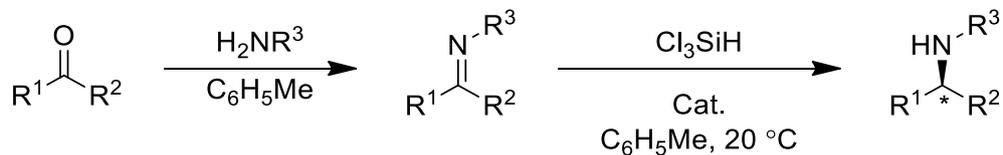


Схема 14 – Получение и асимметрическое восстановление азометинов

Наиболее эффективными катализаторами на основе природных аминокислот являются соединения, представленные на схеме 15.

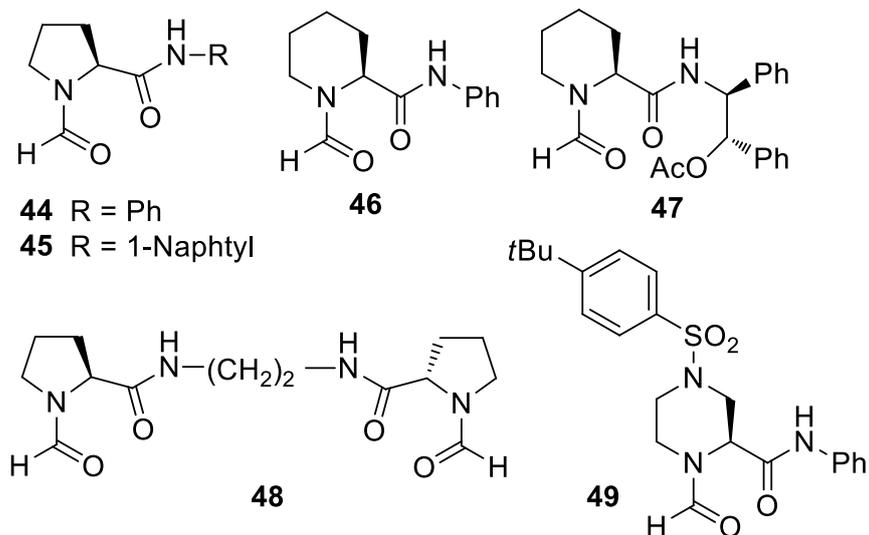


Схема 15 – Катализаторы асимметрического восстановления азометинов на основе природных аминокислот

Также для катализа данного типа восстановления используются некоторые другие амиды [94, 95].

1.3.2.1.2 Нуклеофильное присоединение к имидам

Данная группа методов позволяет получать α -разветвлённые оптически активные амины из соответствующих карбонильных субстратов в общем случае в три стадии (схема 16): 1) образование азометина, 2) нуклеофильное присоединение, 3) снятие защитной или активирующей группы [71].

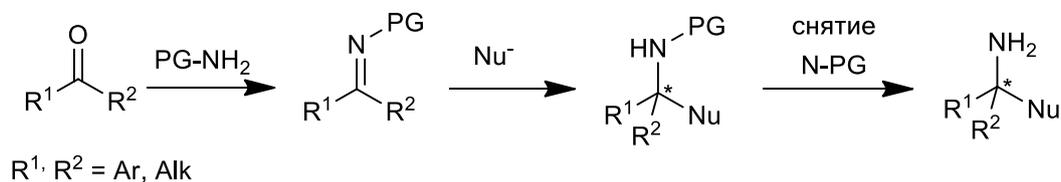


Схема 16 – Стадии нуклеофильного присоединения к имидам

При этом возможны два подхода к внесению в молекулу элемента хиральности [96], представленные на схеме 17.

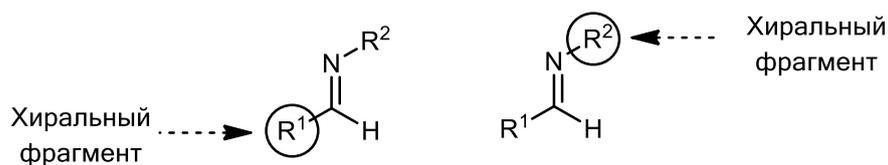


Схема 17 – Возможные пути внесения элемента хиральности при нуклеофильном присоединении к имиnam

Наиболее интересным является подход, при котором хиральный элемент находится при заместителе R^2 (схема 17), поскольку, как правило, субстратом для получения хиральных аминов выступают ахиральные карбонильные соединения. В качестве примеров иминов, содержащих элемент хиральности при атоме азота, можно привести *N*-сульфанилимины [97–100], *N*-алкилимины [97, 101], фосфонилимины [97, 101, 102], оксимы [103] и гидразоны [97].

Сульфанилимины являются наиболее распространённым классом соединений с азометиновой связью, использующихся для получения α -разветвлённых оптически активных аминов [71, 101, 104]. Наиболее часто используют сульфанилимины, представленные на схеме 18.

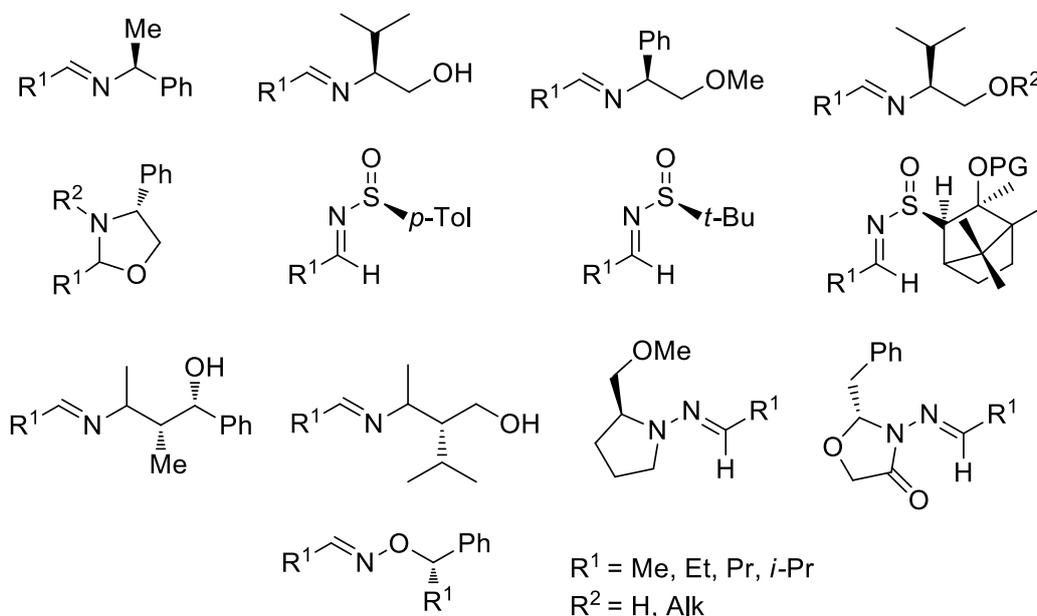


Схема 18 – *N*-замещённые имины, применяемые в асимметрическом синтезе аминов

В настоящее время известно большое количество реагентов и катализаторов, обеспечивающих нуклеофильное присоединение к азометинам [101]. С имидами могут взаимодействовать органические соединения лития [101, 103], магния [105], цинка [106] или церия [71]. В качестве катализаторов используют соединения меди, циркония, родия [101, 107–109], хиральные фосфорные кислоты [110].

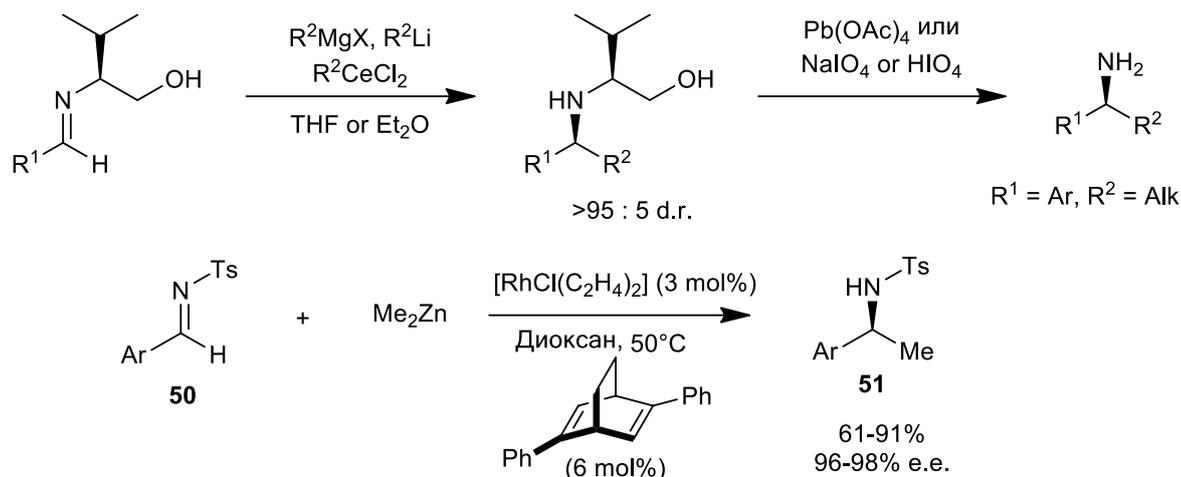


Схема 19 – Реакции асимметрического нуклеофильного присоединения по связи C=N

Кроме того, большой интерес вызывает реакция арилирования азометинов с использованием арилборновых кислот [97, 111, 112].

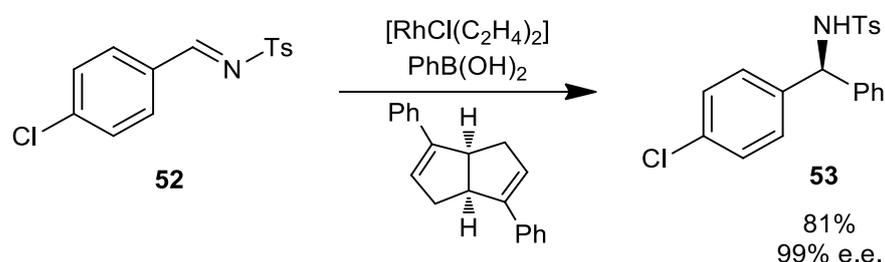


Схема 20 – Асимметрическое арилирование с применением фенилборной кислоты

Метод позволяет получать оптически активные бензгидриламины из соответствующих бензальдегидов. Реакция катализируется соединениями

родия [113–116] и палладия [117–119] с добавлением различных хиральных лигандов.

1.3.2.1.3 Радикальное присоединение к ацилгидразонам

Метод включает в себя получение хиральных гидразонов и их взаимодействие с иодорганическими соединениями в присутствии кислоты Льюиса в различных условиях [71, 120–125]: Bu_3SnH , $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$; $h\nu$, Ph_2CO , -78°C ; $h\nu$, $\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$.

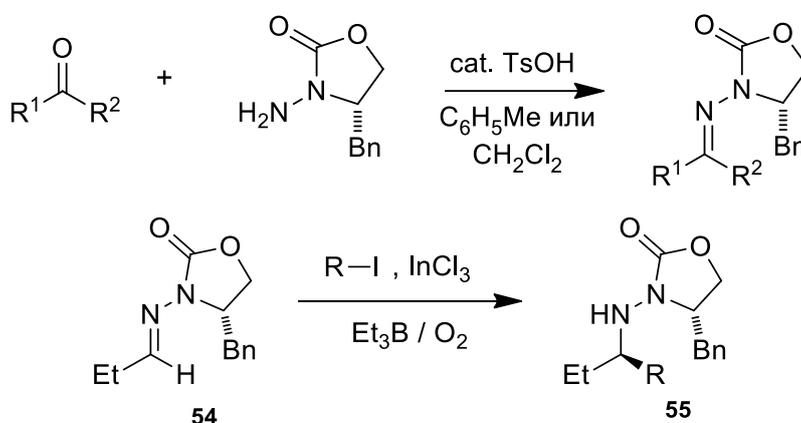


Схема 21 – Получение хиральных ацилгидразонов и радикальное присоединение к ним

Другим вариантом внесения хиральности в реакцию радикального присоединения к ацилгидразонам является использование для осуществления процесса хиральных кислот Льюиса [126] (схема 22).

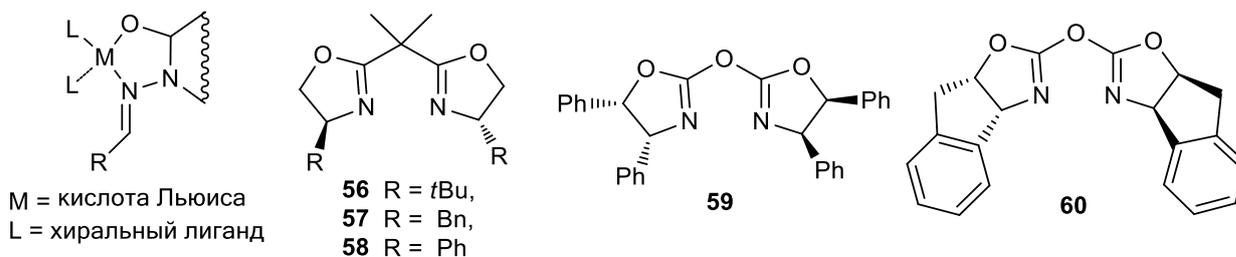


Схема 22 – Взаимодействие хиральных кислот Льюиса с ацилгидразонами

1.3.2.2 Восстановительное аминирование

Восстановительным аминированием называют реакцию получения аминов из карбонильных соединений, проходящую через промежуточное образование соответствующего имиона. Главной отличительной особенностью восстановительного аминирования, а также его преимуществом перед остальными методами является его одностадийность.

Восстановительное аминирование включает в себя широкий спектр методов [71, 72, 127, 128]. При этом непосредственное восстановление связи C=N может проходить с применением систем, уже описанных в предыдущих разделах. Так, к примеру, разработан метод одностадийного асимметрического синтеза аминов через образование *in situ* хиральных сульфиминов [129]. В работе [130] представлено восстановительное аминирование с применением трихлорсилана.

Реакции восстановительного аминирования можно подразделить на реакции стереоселективного и диастереоселективного восстановительного аминирования в зависимости от строения промежуточного имиона (содержит ли он элемент хиральности) [71]. Катализ реакций восстановления проводится металлическими [127–129, 131], либо неметаллическими катализаторами [127, 128, 130, 132, 133]. Известны примеры асимметрического восстановительного аминирования с использованием хиральных ионных жидкостей [134]. Встречаются методы внутримолекулярного восстановительного аминирования [135], методы избирательного восстановительного аминирования необходимой карбонильной группы [136].

В качестве аминосодержащего компонента в реакциях восстановительного аминирования встречаются амины [131–133], сульфанилимины [129], гидразоны [137], аммонийные соли [136]. Также исследована возможность получения хиральных аминов через восстановительное аминирование в присутствии аммиака и различных катализаторов гидрирования с добавлением хиральных лигандов [138, 139].

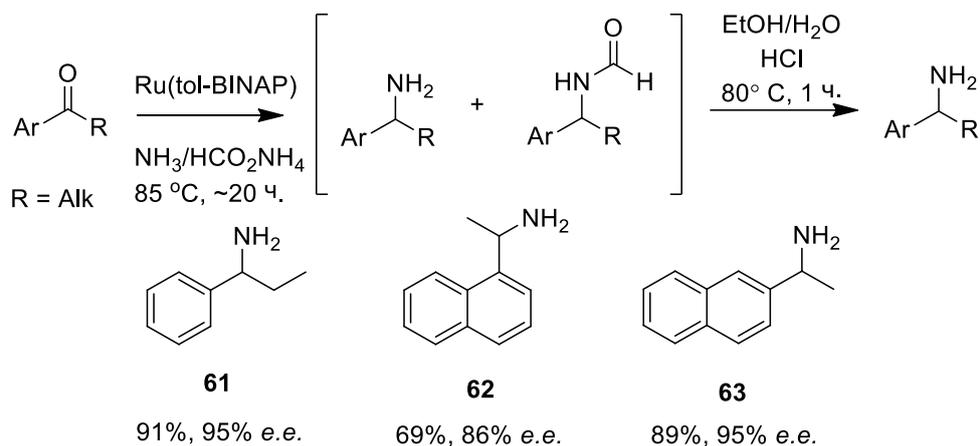


Схема 23 – Восстановительное аминирование кетонов

Также разработаны способы биокаталитического восстановительного аминирования карбонильных соединений [140, 141].

1.3.2.3 Биокаталитические методы

Применение ферментативных методов для получения оптически активных соединений в настоящее время является альтернативой химическому синтезу. С развитием биотехнологии появляется всё больше методов, позволяющих получать хиральные амины [71, 142–147]. Использование ферментов имеет ряд преимуществ перед химическим асимметрическим синтезом: биокаталитические превращения обеспечивают высокую энантиомерную чистоту образующегося хирального соединения, проводятся в мягких условиях, а также являются более экологически безопасными и удовлетворяют требованиям «Зелёной химии» [148, 149]. Поэтому биокаталитические методы получения оптически активных аминов являются перспективными в синтезе лекарственных препаратов [150].

В настоящее время разработаны ферментативные асимметрические реакции с применением таких ферментов, как гидролаза, оксидаза, лиаза [71, 142–147]. Наиболее широкое распространение для стереоселективного получения аминов биокаталитическими методами получила ω -трансаминаза [151–154]. Данный фермент применяется как для кинетического расщепления

рацемических аминов [49, 154], так и для осуществления асимметрического синтеза [151–153].

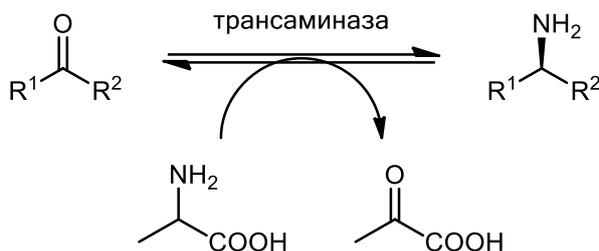


Схема 24 – Асимметрический синтез аминов с использованием трансаминазы

1.3.3 Методы идентификации и анализа энантиомеров

1.3.3.1 Хироптические методы

Данные методы основаны на измерении оптического вращения исследуемых соединений. Методы можно отнести к экспресс-анализу, однако пролучаемые при этом данные не обладают достаточной точностью. Кроме того, метод можно использовать для оценки энантиомерной чистоты вещества, только если его удельное вращение известно. В данном случае энантиомерный избыток определяется по формуле:

$$e. e. = 100[\alpha]/[\alpha]_{max} \%$$

Результат определения оптической чистоты зависит от множества факторов: длины волны используемого света, наличия или отсутствия растворителя, природы растворителя, концентрации раствора, температуры и наличия в образце примесей [32, 155].

1.3.3.2 Методы ЯМР

Существует несколько методов определения состава энантиомерных смесей, основанных на ЯМР спектроскопии ковалентных диастереомеров [11, 156, 157]. Анизохрония в спектрах ЯМР ковалентных диастереомеров зависит

от комбинации стерических и несвязывающих электронных взаимодействий. Эти взаимодействия приводят к тому, что в двух диастереомерах оказываются заселёнными совершенно разные конформации. Как следствие, для некоторых химических ядер двух диастереомеров в таких конформациях проявляется существенная разница в химических сдвигах.

Можно выделить следующие методы ЯМР, позволяющие определить энантиомерный состав смеси:

1. Использование хиральных дериватизирующих агентов (ХДА). Примеры наиболее широко используемых ХДА приведены на схеме 25. Отдельное внимание заслуживают ХДА, имеющие в своём составе атом фтора и фосфора, что позволяет проводить анализ диастереомеров при помощи спектроскопии ЯМР ^{19}F или ЯМР ^{31}P [158]. Данные методы облегчают анализ, поскольку снижается количество сигналов и вероятность их перекрывания. Для усиления анизохронии между диастереомерами можно воспользоваться эффектом растворителя или добавлением ахиральных сдвигающих реагентов.

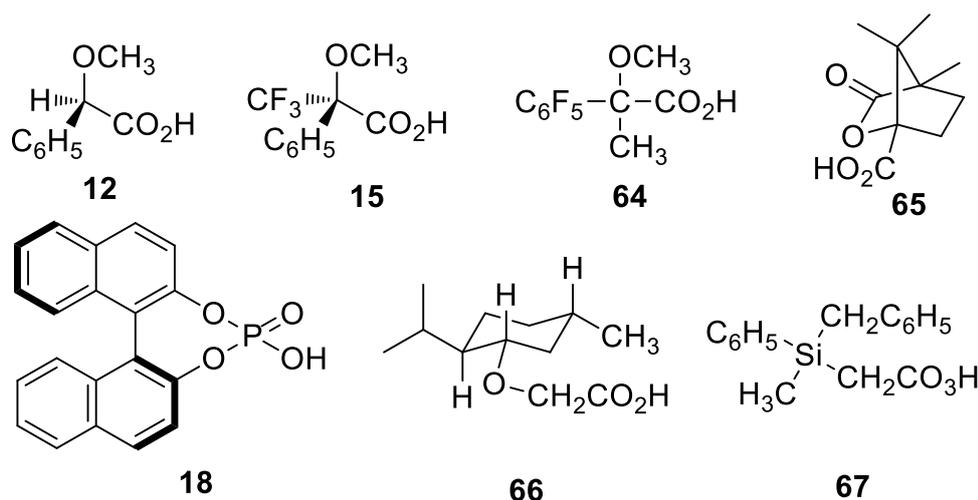


Схема 25 – Хиральные дериватизирующие агенты для ЯМР.

2. Использование хиральных растворителей и хиральных сольватирующих агентов (ХСА). Метод удобен тем, что позволяет проводить анализ

энантиомеров без их предварительной дериватизации. В качестве широко используемого хирального растворителя выступают изомеры α -фенилэтиламина **3** и других соединений (схема 26). В некоторых случаях нет необходимости в использовании оптически активного растворителя – в качестве альтернативы часто применяют нерацемический ХСА – хиральный реагент, который участвует в комплексообразовании с субстратом.

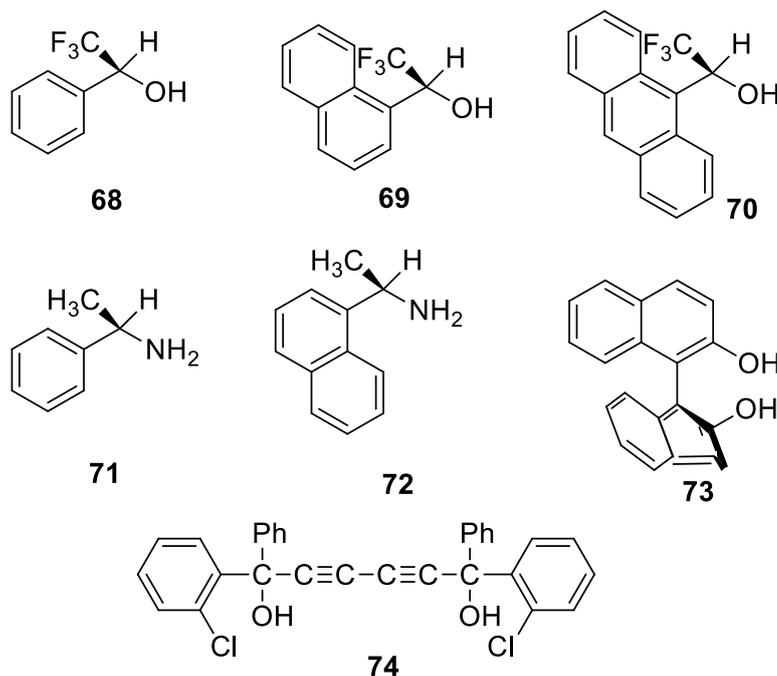


Схема 26 – Хиральные сольватирующие агенты.

3. Использование хиральных сдвигающих реагентов (шифт-реагентов). Лантаноидные сдвигающие реагенты представляют собой трис-хелатные комплексы с координационным числом 6, получаемые взаимодействием солей некоторых лантаноидов (Eu, Pr, Yb) с β -дикетонами. Данные соединения являются слабыми кислотами Льюиса и в неполярных растворителях связывают основания Льюиса, в особенности амиды, амины, сложные эфиры, кетоны и сульфоксиды. Растворённые органические субстраты претерпевают быстрый переход между связанным и несвязанным состоянием. В результате ядра атомов приобретают усреднённое магнитное окружение и испытывают

химический сдвиг, величина которого зависит от прочности комплекса и от расстояния между ядром и парамагнитным атомом металла. Поскольку для различных ядер эти сдвиги различны, увеличивается дисперсия спектра.

1.3.3.3 Хроматографические методы

Данная группа методов основана на возникновении стабильных или переходных диастереомерных частиц, различная растворимость, устойчивость и адсорбционные характеристики которых ответственны за разделение стереоизомеров.

Хроматографические методы можно разделить на газовую и жидкостную хроматографию.

Анализ методом газовой хроматографии проводится после дериватизации энантиомерной смеси при помощи ХДА [11, 156, 158, 159]. Получаемые таким образом диастереомеры, как правило, достаточно отличаются по адсорбционным свойствам, вследствие чего их возможно разделить. Однако возможности данного метода ограничены только летучими соединениями с умеренной термической стабильностью. Поэтому в настоящее время более предпочтительным методом для количественного анализа энантиомеров является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Методы ВЭЖХ можно подразделить на методы с использованием ХДА и ахиральной стационарной фазы, и на хроматографическое разделение энантиомеров на хиральных сорбентах. Последний метод ввиду удобства, универсальности и широкого выбора параметров процесса является наиболее часто используемым [11, 40, 155, 156, 160].

Глава 2 Получение и исследование бензгидрилмочевин, их энантиомерных форм и производных, содержащих бензгидрильные и уреидные фармакофоры

Как упоминалось ранее (глава 1), 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, то наиболее подходящим для этого методом было расщепление рацемата, позволяющее получить оба оптических антипода в одном синтезе. Кроме того, данный метод привлекает относительной доступностью, простотой аппаратного оформления и не требует сложных и дорогостоящих хиральных реагентов асимметрических синтезов.

Однако наши попытки расщепления рацемических бензгидрилмочевин (БГМ) кислотными расщепляющими агентами оказались безуспешными вследствие ряда причин, главными из которых являются низкая основность атомов азота и удалённость NH_2 -группы от хирального центра. В связи с этим было предложено осуществить расщепление рацемического полупродукта в синтезе БГМ с дальнейшим превращением оптически активных полупродуктов в соответствующие энантиомеры бензгидрилмочевин.

Известные способы получения БГМ – это реакция бензгидриламинов (БГА) с различными органическими и неорганическими субстратами (мочевина, нитромочевина, цианаты щелочных металлов) (схема 27, метод 1) или алкилирование мочевины бензгидролами в присутствии серной кислоты (схема 27, метод 2).

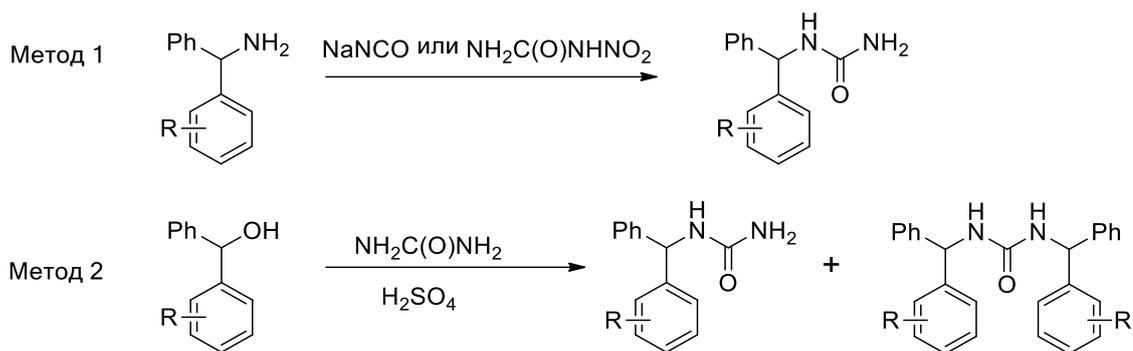


Схема 27 – Известные подходы к получению бензгидрилмочевин

Оба метода позволяют получать целевой продукт с высоким выходом. Однако получение БГМ из бензгидролов (метод 2) протекает с образованием побочного продукта *N,N'*-дибензгидрилмочевины (10%) [161]. К тому же взаимодействие бензгидрола с мочевиной протекает по механизму S_N1 и, следовательно, должно сопровождаться рацемизацией образующегося продукта даже в случае использования энантиомерно чистого субстрата [162], что исключает возможность применения данного метода для синтеза энантиомеров БГМ. Поэтому наиболее подходящим методом, удовлетворяющим условиям поставленной задачи, является получение бензгидрилмочевин из соответствующих бензгидриламинов.

Бензгидриламины – потенциально удобные субстраты для энантиомерного расщепления хиральными кислотными реагентами, а их превращение в замещённые мочевины протекает в мягких условиях с хорошими выходами и, теоретически, не должно сопровождаться рацемизацией образующегося продукта. Наиболее подходящим с этой точки зрения методом получения БГМ из соответствующих аминов является реакция с цианатами щелочных металлов. Данный синтез протекает при комнатной температуре, при этом исходный амин вводится в реакцию в виде аммонийной соли [8], в связи с чем возникает возможность использования для получения БГМ диастереомерных солей бензгидриламинов.

2.1 Новые подходы к получению бензгидрилмочевин

Как показано выше, наиболее подходящим для целей данной работы, является путь получения бензгидрилмочевин из соответствующих бензгидриламинов (схема 27, метод 1). Однако бензгидриламины не являются коммерчески доступными продуктами, в связи с чем возникает необходимость в поиске удобного метода их получения.

В настоящее время наиболее распространённым методом получения бензгидриламинов является реакция восстановительного аминирования по Лейкарту-Валлаху (схема 28) [163].

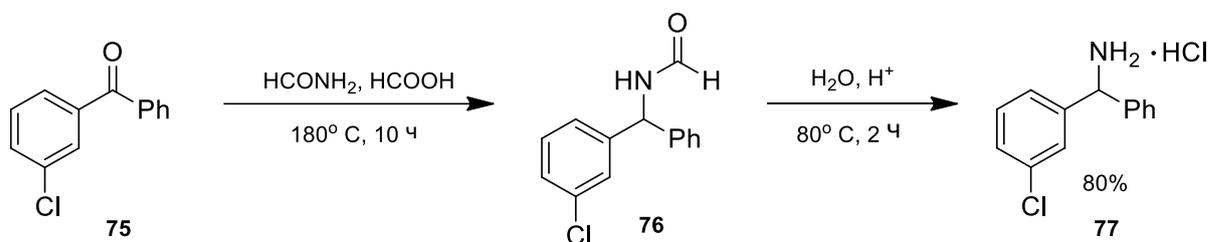


Схема 28 – Получение *мета*-хлорБГА **77** по Лейкарту-Валлаху

Нами впервые были исследованы состав и чистота продукта, образующегося при восстановительном аминировании на примере *мета*-хлорбензофенона. Анализ ВЭЖХ технического амида **76**, полученного по методу [163], показал, что чистота целевого продукта не превышает 86%. Таким образом, необходимость очистки продукта, а также высокая температура ($180\text{--}200^\circ\text{C}$) и большая продолжительность процесса (до 10 ч) делают реакцию Лейкарта-Валлаха малоэффективной для получения БГА. Поэтому одной из задач данной работы стал поиск доступного и эффективного метода получения бензгидриламинов из соответствующих карбонильных соединений.

2.1.1 Получение бензгидриламинов восстановлением оксимов бензофенонов

Удобным методом получения бензгидриламинов мог бы стать синтез оксимов бензофенонов с их последующим восстановлением (схема 29).

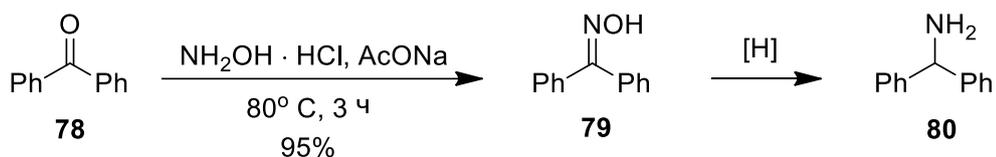


Схема 29 – Получение БГА **80** восстановлением оксима бензофенона

Оксимирование бензофенонов – известный процесс [164], легко протекающий под действием солей гидроксилamina в присутствии буфера с высокими выходами (схема 29).

К нашему удивлению, было обнаружено, что в литературе практически отсутствует информация о доступных методах восстановления оксимов бензофенонов, что связано с их низкой активностью в данных реакциях. Большинство представленных методов включают в себя использование повышенного давления [138] или труднодоступных реагентов [164], что снижает перспективы их будущего промышленного использования.

Апробация наиболее широко используемых восстановительных систем подтвердила низкую реакционную способность оксимов бензофенонов в данной реакции. Кроме того, в некоторых случаях наблюдалась обратная реакция превращения кетоксима в исходное карбонильное соединение (таблица 1). Так, к примеру, в литературе описано несколько методов восстановления оксимов борогидридами в среде различных Льюисовских кислот [165, 166]. Однако при попытке восстановления оксима бензофенона борогидридом натрия в среде TiCl₃ [166] было обнаружено, что в данных условиях преобладает процесс превращения оксима в бензофенон, и выход продукта восстановления составил всего 15%. В случае проведения реакции с

кислотой Льюиса в условиях «solvent-free» [165] происходило полное превращение субстрата в кетон без образования целевого амина. Также не удалось воспроизвести метод получения бензгидриламинов восстановлением оксимов цинком в среде формиата либо хлорида аммония [167].

Таблица 1 – Восстановление оксима бензофенона

| № | Восстановительная система | Выход БГА, % | Примеч. |
|---|--|-----------------|----------------------------|
| 1 | $\text{NaBH}_4/ i\text{-PrOH}^{\text{a}}$ | 0 | - |
| 2 | $\text{NaBH}_4/ \text{TiCl}_3^{\text{б}}$ | 15 | Образование бензофенона |
| 3 | $\text{NaBH}_4/ \text{AlCl}_3^{\text{в}}$ (механическая активация) | 0 | Образование бензофенона |
| 4 | $\text{Na}/ i\text{-PrOH}$ [168] | 50 | Неполная конверсия |
| 5 | Na/ EtOH [168] | 48 | Неполная конверсия |
| 6 | $\text{SnCl}_2/ \text{HCl}^{\text{г}}$ | 0 | Образование бензофенона |
| 7 | $\text{Zn}/ \text{NH}_4\text{Cl}/ \text{MeOH}$ или $\text{Zn}/ \text{NH}_4\text{Cl}/ \text{MeOH}$ [167] | 0 | - |
| 8 | $\text{Zn}/ \text{AcOH}^{\text{д}}$ | 3 | Неполная конверсия |

а. 1 ммоль оксима **79**, 2 ммоль NaBH_4 , 12 ч при 80 °С.

б. 1 ммоль оксима **79**, 2 ммоль NaBH_4 , 2 ммоль TiCl_3 , 2 ммоль NH_4OAc , MeOH , 2 ч при 0 °С, 10 ч при 20 °С.

в. 1 ммоль оксима **79**, 2 ммоль AlCl_3 , 2 ммоль NaBH_4 , затирание в агатовой ступке 2 ч при 20 °С.

г. 1 ммоль оксима **79**, 2 ммоль SnCl_2 , 0,3 мл концентрированной HCl , EtOH , 12 ч при 70 °С.

д. 1 ммоль оксима **79**, 4 ммоль цинковой пыли, 2 мл AcOH , 12 ч при 50 °С.

Как видно из таблицы 1, только при восстановлении оксима бензофенона металлическим натрием в спиртах (EtOH , $i\text{-PrOH}$) выход бензгидриламина достигал 48-50%, однако полной конверсии субстрата при этом не наблюдалось. Попытка заменить растворитель в данной реакции на более высококипящий амиловый спирт не привела к увеличению конверсии

образующегося бензгидриламина. Таким образом, данный метод восстановления оказался малоэффективным для получения бензгидриламинов.

Известно, что активность уходящей группы влияет на реакционную способность соединений. Поэтому замена гидроксильной группы оксимов на более легкоуходящую сложноэфирную группу может способствовать интенсификации процесса восстановления азометиновой группы в данных соединениях. Кроме того, при помощи *O*-ацилирования появляется возможность введения в молекулу оксима элемента хиральности, которое может оказать влияние на энантиоселективность дальнейшего восстановления азометиновой связи. С этой целью получен сложный эфир оксима бензофенона **79** с ангидридом L-(–)-диацетилвинной кислоты **82** (схема 30), который, в свою очередь, был синтезирован по известной методике [169] обработкой L-(+)-винной кислоты ацетилхлоридом.

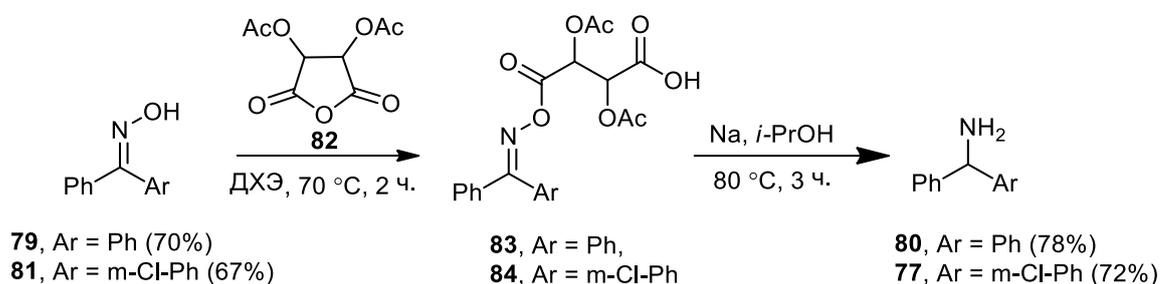


Схема 30 – Получение и восстановление L-(–)-диацетилвиннокислых эфиров оксимов бензофенонов

Полученное производное оксима бензофенона **83** было затем восстановлено в системе Na/*i*-PrOH до целевого БГА **80** с выходом 78% и полной конверсией оксима **79**.

Найденный метод был апробирован на L-(–)-диацетилвиннокислом эфире оксима *мета*-хлорбензофенона **84** (схема 30). Восстановление эфира **84** натрием в *i*-PrOH проходило с выходом 72 %. Было установлено, что полученный амин **77** обладает (+)-энантиомерным избытком *e.e.* <5%, что

свидетельствует о небольшой энантиомерной селективности данного восстановления.

Таким образом, использование L-(–)-диацетилвиннокислого эфира оксима *мета*-хлорбензофенона **84** для получения энантиомерно обогащённого бензгидриламина не рационально ввиду низкой энантиоселективности.

Одной из часто используемых систем для восстановления оксимов является цинк в присутствии уксусной кислоты [166]. В случае малоактивных оксимов бензофенонов она оказалась не эффективной, давая лишь следовые количества целевого продукта (зафиксировано методами ТСХ и ВЭЖХ), однако мы попытались модифицировать предложенный метод заменой уксусной кислоты на более сильную муравьиную. Было обнаружено, что оксим бензофенона восстанавливается за 1 час при 50 °С, давая смесь из двух продуктов (схема 31). Анализ состава реакционной массы (ВЭЖХ) показал, что основным продуктом является бензгидриламин формиат **86а**, наряду с которым в смеси присутствует порядка 20% бензгидрилформамида **86б** – продукта формилирования БГА (таблица 2). Обработка полученной смеси веществ концентрированной соляной кислотой привела к гидролизу амида и получению аммонийной соли целевого бензгидриламина с выходом 90%. Найденный метод был использован для получения ряда аминов (таблица 2). При этом показано, что наряду с оксимами бензофенонов представленный метод также применим и для оксимов ацетофенонов (продукт **86**). Однако оксим бензальдегида в подобных условиях давал соответствующий альдегид как единственный продукт реакции. Структура полученных соединений была подтверждена методами ВЭЖХ и ГХ-МС путём сравнения с аутентичными образцами.

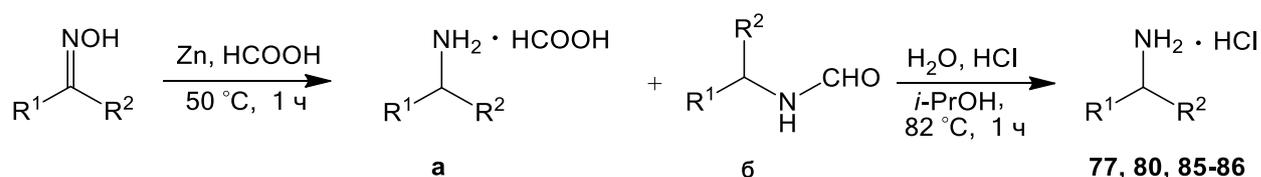


Схема 31 – Синтез БГА восстановлением оксимов бензофенонов

Таблица 2 – Восстановление оксимов в среде Zn/HCOOH

| Продукт | R ¹ | R ² | Аналитический выход, % (ВЭЖХ) | | Выход после гидролиза, % |
|-----------|----------------|-------------------------------|----------------------------------|----|--------------------------|
| | | | а | б | |
| 80 | Ph | Ph | 79 | 21 | 90 |
| 77 | Ph | <i>m</i> -Cl-Ph | 78 | 22 | 86 |
| 85 | Ph | <i>p</i> -OH-Ph | 76 | 24 | 83 |
| 86 | Me | <i>m</i> -NO ₂ -Ph | 83 | 17 | 80 |
| - | H | Ph | Образование бензальдегида | | - |

Таким образом, был разработан новый эффективный метод получения бензгидриламинов через оксимирование бензофенонов с дальнейшим восстановлением азометиновой связи в системе Zn/HCOOH. Метод позволяет получать бензгидриламины с высокими выходами в относительно мягких условиях и с использованием легкодоступных реагентов.

2.1.1.1 Перегруппировка Бекмана в среде муравьиной кислоты

В ходе исследования восстановления оксима бензофенона было замечено, что в отсутствие цинка оксим бензофенона в среде муравьиной кислоты перегруппировывается по Бекману, давая бензанилид **87** с выходом 80% (схема 32).

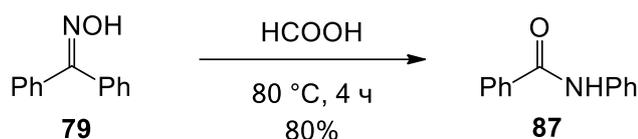
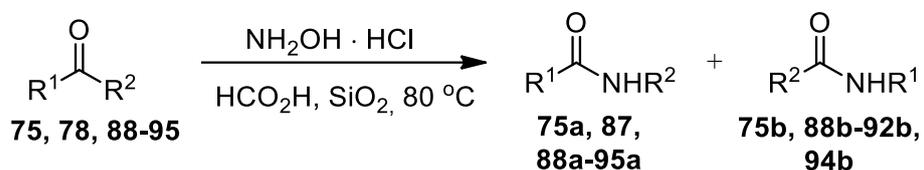


Схема 32 – Перегруппировка Бекмана оксима бензофенона в среде муравьиной кислоты

Перегруппировка Бекмана является важным методом синтеза *N*-замещенных амидов из соответствующих кетоксимов и находит широкое применение в органическом синтезе и получении биологически активных веществ [162]. Как правило, перегруппировка Бекмана происходит под действием различных протонных и апротонных кислотных агентов на кетоксимины [162] (см. также работы [170, 171] и цитируемые там ссылки). Реакция, как правило, проходит в достаточно жестких условиях, с использованием соединений тяжелых металлов, коррозионно опасных и токсичных веществ. Также известны немногочисленные примеры проведения перегруппировки Бекмана, в которых в качестве исходных соединений выступает соответствующий кетон и гидроксилламин, а образование и перегруппировка оксима происходит *in situ* [172, 173]. Однако в этих методах наблюдается неполная конверсия кетонов. Например, конверсия бензофенона составляет всего 26% [173]. Поскольку перегруппировка Бекмана имеет важное самостоятельное значение, мы посчитали целесообразным более подробно изучить возможности обнаруженного варианта ее осуществления.

Показано, что перегруппировка Бекмана может успешно происходить за 2.5 ч без предварительного получения оксима при нагревании бензофенона **78** при 80 °С с гидроксилламином в муравьиной кислоте в присутствии силикагеля (1 г силикагеля на 10 ммоль субстрата) с полной конверсией исходного кетона и почти количественным выходом бензанилида **87**. В отсутствие силикагеля та же реакция проходит в течение 4 ч с выходом амида **87** 80%. Замена муравьиной кислоты на уксусную обеспечивает малую конверсию бензофенона, а выход амида **87** не превышает 10%. Важно, что получающийся по данному методу амид **87**, обладает достаточной чистотой (выше 98% по данным ГХ, ВЭЖХ и ЯМР) и не требует дальнейших стадий перекристаллизации или хроматографической очистки в противоположность большинству известных методов проведения перегруппировки Бекмана. Ускоряющий реакцию эффект силикагеля связан, по-видимому, с его водоотнимающими свойствами.

Найденные оптимальные условия были использованы для проведения перегруппировки Бекмана в ряду ароматических и алифатических кетонов, а также циклогексанона (таблица 3) [174].



$\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$ (**78**, **87**), *o*-ClC₆H₄ (**88**, **88a,b**), *m*-ClC₆H₄ (**75**, **75a,b**), *p*-ClC₆H₄ (**89**, **89a,b**), *m*-BrC₆H₄ (**90**, **90a,b**), *p*-HO₂C₆H₄ (**91**, **91a,b**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$ (**92**, **92a,b**), *p*-NO₂C₆H₄ (**93**, **93a**), C₆H₁₃ (**94**, **94a,b**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_5\text{H}_{10}$ (**95**, **95a**)

Схема 33 – Одностадийный метод осуществления перегруппировки Бекмана из кетонов в среде гидроксиламина и муравьиной кислоты

Таблица 3 – Результаты перегруппировки кетонов **75**, **78**, **88–95** по Бекману в присутствии гидроксиламина и силикагеля в муравьиной кислоте при 80 °С

| Кетон | R ¹ | R ² | Состав продуктов (данные ГХ-МС), % | | Общий выход (a+b), % | Время реакции, ч. |
|-----------|----------------|--------------------------------|---------------------------------------|----|----------------------------|-------------------------|
| | | | a | b | | |
| 78 | Ph | Ph | - | - | 98 | 2,5 |
| 88 | Ph | <i>o</i> -Cl-Ph | 84 | 16 | 85 | 5 |
| 75 | Ph | <i>m</i> -Cl-Ph | 10 | 90 | 97 | 3 |
| 89 | Ph | <i>p</i> -Cl-Ph | 63 | 37 | 87 | 3,5 |
| 90 | Ph | <i>m</i> -Br-Ph | 29 | 71 | 90 | 4 |
| 91 | Ph | <i>p</i> -OH-Ph | 91 | 9 | 92 | 4 |
| 92 | Me | Ph | 77 | 23 | 95 | 3,5 |
| 93 | Me | <i>p</i> -NO ₂ -Ph | 100 | - | 90 | 4 |
| 94 | Me | C ₆ H ₁₃ | 25 | 75 | 82 | 5 |
| 95 | Циклогексанон | | - | - | 79 | 4 |

Из данных таблицы 3 видно, что в большинстве случаев при перегруппировке несимметричных кетонов ожидается смесь двух амидов **75a,b**, **88a,b-92a,b**; **94a,b**. Известно, что направление перегруппировки Бекмана несимметричных кетоксимов определяется главным образом их геометрическим строением – к атому азота переходит группа, находящаяся в *E*-положении к ОН-группе оксима [162]. Полученное нами соотношение продуктов перегруппировки *a/b* в ряде случаев отвечает изомерному составу промежуточных кетоксимов. Так, по данным работы [175] *орто*-хлорбензофенон образует оксим в соотношении *E/Z*, равным 4:1, а относительное содержание полученных продуктов перегруппировки *орто*-хлорбензофенона **88a**, **88b** равно 5.2:1 (таблица 3), что достаточно близко к составу *E/Z* изомеров. Известно также, что при перегруппировке оксимов ацетофенонов $\text{XC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{NOH})\text{Me}$ образуются главным образом *N*-арилацетамиды $\text{XC}_6\text{H}_4\text{NHCOMe}$ [170]; что согласуется с преимущественным образованием продуктов **92a** и **93a**. Преобладающее образование амида **94b** с миграцией к атому азота метильной группы также соответствует большей устойчивости *Z*-изомера кетоксима $\text{MeC}(\text{NOH})\text{C}_6\text{H}_{13}$ (см., например, работу [176]). Оксим ацетофенона **92**, полученный нами в стандартных условиях, по данным ВЭЖХ представляет смесь *E/Z* изомеров в соотношении 80:20, что практически совпадает с соотношением продуктов **92a** и **92b** (таблица 3).

В то же время известно, что перегруппировка оксима *пара*-хлорбензофенона под действием $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ проходит с преимущественной миграцией незамещенного фенильного кольца и образованием амида **89b** [171], что полностью противоречит полученному нами результату, согласно которому преобладает продукт **89a** (таблица 3). Другим примером несовпадения относительных количеств продуктов перегруппировки *a/b* с *E/Z*-изомерным составом оксимов является перегруппировка *мета*-хлорбензофенона **75**, при которой получается очень мало продукта миграции хлорфенильного ядра **75a** (10%) (таблица 3). В то время как мы показали, что бензофенон **75** дает в стандартных условиях оксим с практически равным

количеством *E/Z* изомеров (данные ВЭЖХ). Объяснением таких несоответствий может быть то, что *E/Z*-изомерный состав оксимов, образующийся в условиях исследуемой реакции в HCO_2H в присутствии SiO_2 , отличается от изомерного состава, который образуется в стандартных условиях оксимирования. Однако наши попытки выделить промежуточные оксимы в исследуемой реакции не увенчались успехом, поскольку образование оксимов происходит параллельно с их перегруппировкой.

Детальное выяснение причин найденной селективности требует специального исследования и выходит за рамки настоящей работы.

Строение полученных амидов **87**; **88a,b-92a,b**; **93a**; **94a,b**; **95a** и их соотношения в смесях доказано данными ЯМР ^1H и ^{13}C , ГХ-МС и ВЭЖХ в сопоставлении со спектральными и хроматографическими параметрами аутентичных соединений.

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

2.1.2 Получение бензгидриламинов с применением реакции

Риттера

Реакция Риттера является удобным методом синтеза *N*-замещённых амидов алкилированием нитрилов карбокатионами [162]. К своему удивлению, мы не нашли примеров гидролиза получаемых таким образом бензгидрилацетамидов до БГА. Поэтому нами впервые было предложено получать бензгидриламины через реакцию Риттера с последующим гидролизом амидов.

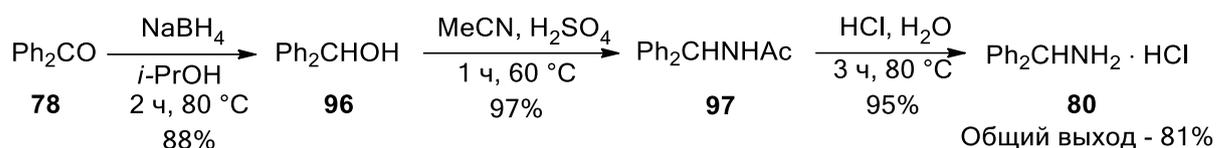


Схема 34 – Получение БГА с использованием реакции Риттера

В качестве алкилирующего агента использовался бензгидрол **96** – продукт восстановления бензофенона **78** (схема 34). В качестве нитрильной компоненты был выбран легкодоступный ацетонитрил, который одновременно являлся растворителем в данной реакции. Кислотный катализ осуществлялся добавлением в реакционную массу серной кислоты. Данный метод позволил получить целевой бензгидрилацетамид **97** за 1 час с выходом 97%. Структура продукта была доказана методами ГХ-МС и ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии.

Однако гидролиз полученного ацетамида **97** протекал в более жёстких условиях по сравнению с бензгидрилформамидом **80б**, получающимся по реакции Лейкарта-Валлаха, и потребовал большего избытка соляной кислоты и времени проведения процесса. Тем не менее, в отличие от восстановительного аминирования по Лейкарту-Валлаху (схема 28), найденный новый метод не предполагает использования температур, превышающих 80°C , а получаемый продукт содержит меньшее количество примесей (чистота технического продукта составляет 95% по ВЭЖХ).

В ходе дальнейшего усовершенствования процесса было обнаружено, что получение бензгидрилацетамида из бензофенона **78** можно проводить без выделения промежуточного гидрола (метод «one pot»). Для этого было предложено использовать ацетонитрил в качестве растворителя на стадии восстановления кетона (схема 35).

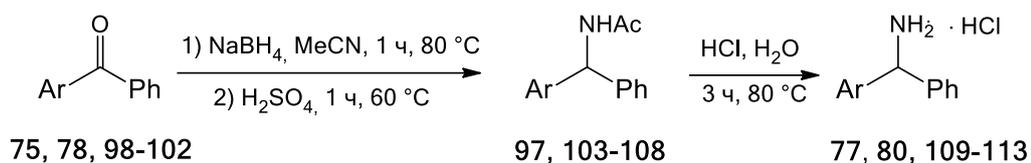


Схема 35 – Однореакторный метод синтеза бензгидрилацетамидов **97**, **103-108** из соответствующих кетонов и их последующий гидролиз до аминов

Исследование данного метода показало, что замена растворителя с *i*-PrOH на MeCN оказывает положительное влияние на скорость восстановления боргидридом натрия карбонильной группы бензофенона. Так, в *изо*-пропиловом спирте полная конверсия бензофенона **78** достигалась через 2 часа (ТСХ и ВЭЖХ), а в ацетонитриле – через 1 час. После окончания восстановления к реакционной массе добавляли серную кислоту для нейтрализации оставшегося боргидрида натрия и создания pH=2–3, необходимого для алкилирования ацетонитрила бензгидролом.

Метод «one pot» позволил сократить потери, вследствие чего выход целевого бензгидрилацетамида увеличился на 13%.

Гидролиз полученных методом «one pot» амидов проводился в условиях, описанных выше (раздел 2.1.2).

Таблица 4 – Получение аминов с использованием реакции Риттера

| Кетон | Амид | | Амин (хлоргидрат) | |
|-----------------------------------|------------|----------|-------------------|----------|
| | № | Выход, % | № | Выход, % |
| 78 , Ar = Ph | 97 | 96 | 80 | 94 |
| 98 , Ar = <i>o</i> -Cl-Ph | 103 | 87 | 109 | 85 |
| 75 , Ar = <i>m</i> -Cl-Ph | 104 | 90 | 77 | 87 |
| 99 , Ar = <i>p</i> -Cl-Ph | 105 | 88 | 110 | 83 |
| 100 , Ar = <i>o</i> -Br-Ph | 106 | 75 | 111 | 78 |
| 101 , Ar = <i>m</i> -Br-Ph | 107 | 81 | 112 | 85 |
| 102 , Ar = <i>p</i> -Br-Ph | 108 | 66 | 113 | 90 |

Разработанный метод был использован для получения ряда хлор- и бромзамещённых бензгидриламинов **77, 80, 109–113** с хорошими выходами (таблица 4). В том числе был синтезирован целевой *мета*-хлорбензгидриламин, суммарный выход которого составил 85%. Структура полученных продуктов была доказана методами ГХ-МС и ВЭЖХ путём сравнения с эталонными образцами.

2.1.3 Получение замещённых мочеви́н с использованием магнитоуправляемых сульфированных наночастиц Fe_2O_3

В последнее время применение в тонком органическом синтезе находят реагенты, закреплённые на поверхности магнитных наночастиц. Это связано с тем, что уменьшение размеров частиц приводит к увеличению их поверхности, обеспечивая повышенную активность, а также облегчение доступа реагентов к активным центрам на поверхности частиц. Магнитные свойства, в свою очередь, позволяют легко удалять наночастицы из реакционной смеси с помощью магнитной сепарации. Например, в работах [177–179] описано применение магнитоуправляемых наночастиц с закреплёнными на их поверхности сульфогруппами. Сульфированные магнитные наночастицы являются перспективным, дешёвым кислотным реагентом или катализатором, обеспечивающим точное дозирование и лёгкое выведение кислоты из сферы реакции, а также обладающим возможностью регенерации.

Нами впервые было показано, что сульфированные магнитные наночастицы $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@SO_3H$ образуют магнитоуправляемые соли с аминами, которые могут быть использованы в качестве субстрата в реакции с цианатами щелочных металлов, давая соответствующие замещённые мочевины [180].

Использованные в работе наночастицы на основе железа были получены к.х.н. А.И. Галановым на кафедре Общей и неорганической химии Томского политехнического университета методом электроискровой эрозии стальных гранул в воде. Фазовый состав исходных образцов Fe_2O_3 был изучен методом

рентгенофазового анализа (РФА) с использованием дифрактометра Shimadzu XRD-6000 с $\text{CuK}\alpha$ -излучением. Из полученных дифрактограмм, также определены размеры областей когерентного рассеяния (ОКР) и величины внутренних упругих напряжений ($\Delta d/d$). Удельные поверхности образцов (S_y) определены методом тепловой десорбции азота с использованием анализатора удельной поверхности Sorbi-3M.

Таблица 5 – Характеристика наночастиц Fe_2O_3

| Образец (среда) | Фазовый состав | | | | S_y м ² /г |
|--------------------|-------------------------|-------------------|---------|------------------|----------------------------|
| | Фаза | Содержание, об. % | ОКР, нм | $\Delta d/d$, % | |
| А (вода) | α -Fe | 16,9 | 140 | 0,04 | 50,7 |
| | Fe_2O_3 | 66,7 | 23 | 0,18 | |
| | FeOOH | 16,4 | 13 | 0,12 | |

Частицы $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{SO}_3\text{H}$ были получены путём обработки наночастиц оксида железа γ - Fe_2O_3 хлорсульфоновой кислотой при комнатной температуре (схема 36). В отличие от работы [179] мы проводили реакцию в растворителе, поскольку при этом достигалось более равномерное распределение хлорсульфоновой кислоты в реакционной массе. Кроме того, это позволяло проводить предварительное ультразвуковое озвучивание наночастиц, что увеличивало их гомогенность и позволяло избежать появления в среде конгломератов, снижающих активную поверхность. В качестве растворителя наиболее удобным оказался сухой дихлорэтан.

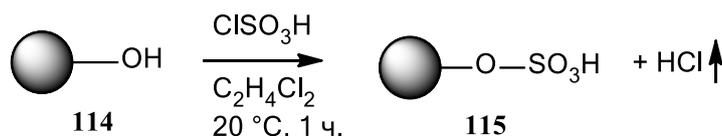


Схема 36 – Получение сульфированных магнитных наночастиц Fe_2O_3

Важно, что модификация поверхности наночастиц сульфогруппами проходила с сохранением их магнитных свойств. Доказательство получения сульфированных наночастиц проводилось методом ИК-спектроскопии. ИК-спектр сульфированных наночастиц, представленный на рисунке 1, продемонстрировал появление полос поглощения в районе 1180–1200, 1070–1100 и 650 см^{-1} , отвечающих асимметрическим и симметрическим деформационным колебаниям группы O=S=O и симметрическим деформационным колебаниям группы SO₃H соответственно (таблица 6). Полученные данные совпали с результатами работы [179].

Таблица 6 – Характеристические полосы поглощения в ИК-спектре сульфированных магнитных наночастиц Fe₂O₃@SO₃H

| Группа | Тип колебаний | Диапазон поглощения, см^{-1} |
|--------|---------------|---------------------------------------|
| Fe-O | ν | 570–580 |
| O=S=O | ν_s | 1010–1100 |
| | ν_{as} | 1200–1250 |
| S-O | ν | 660 |

Количество сульфогрупп, привитых на поверхности нано-Fe₂O₃, определялось методом кислотно-основного титрования (0,1 Н стандартным раствором KOH). По полученным результатам была построена кривая титрования (рисунок 2), исходя из которой можно заключить, что на поверхности наночастиц присутствует 7 типов кислотных центров, обладающих разной кислотностью.

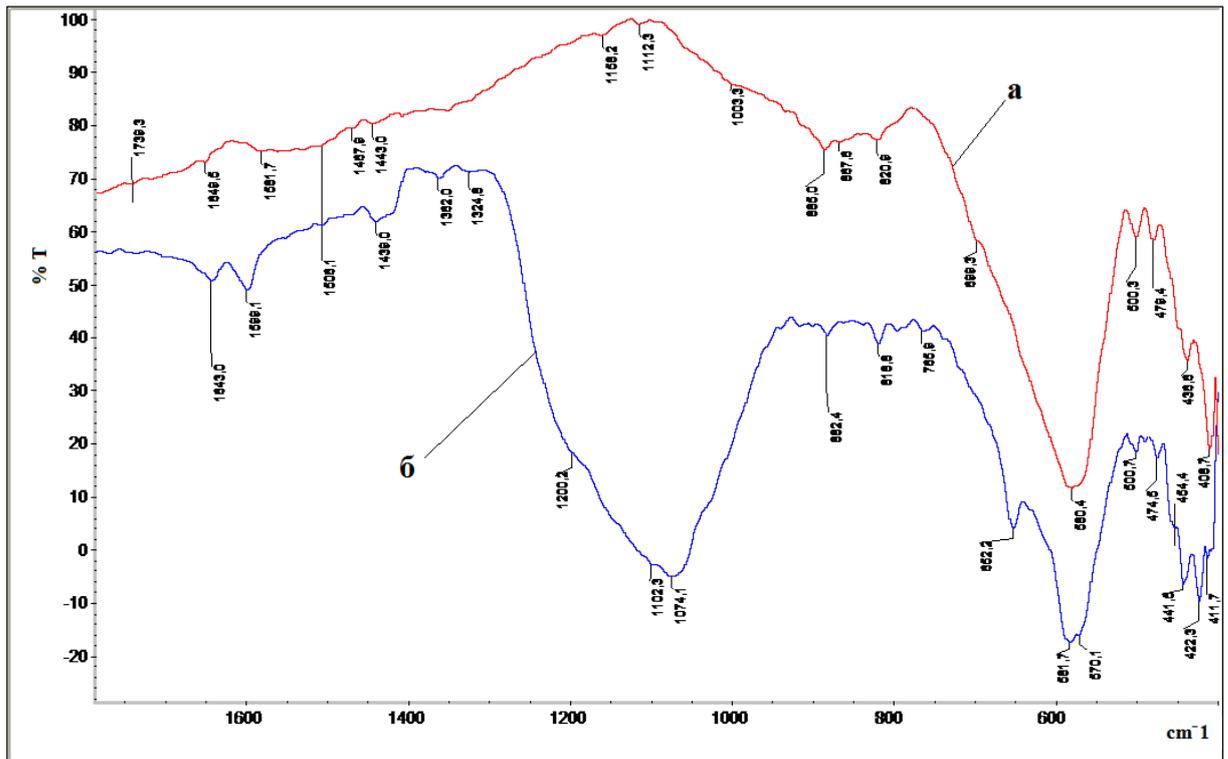
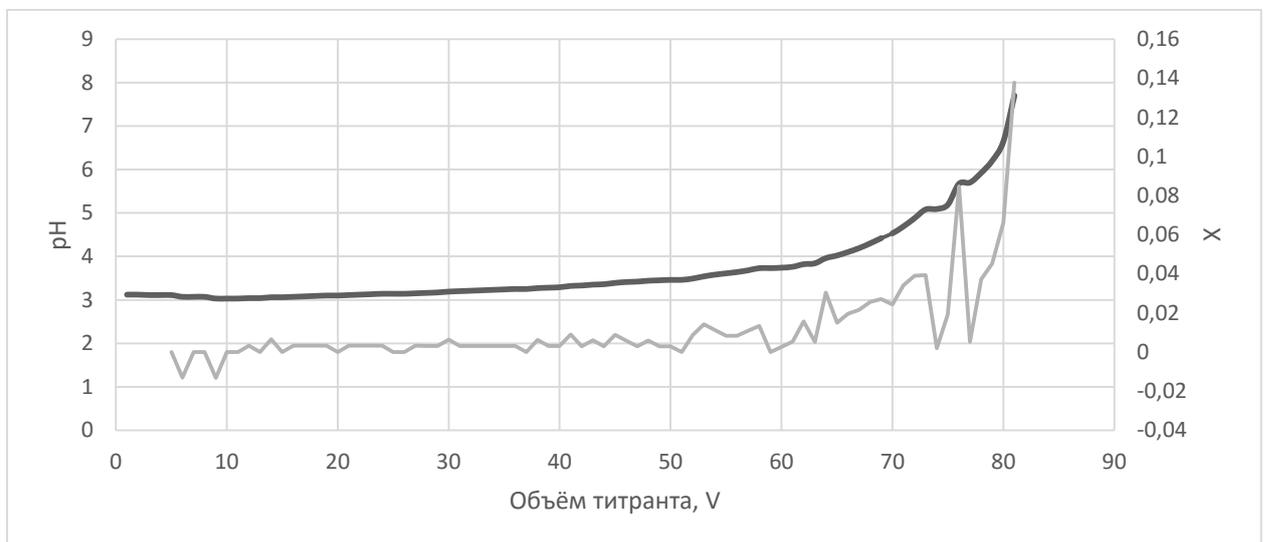


Рисунок 1 – ИК-спектры наночастиц Fe₂O₃ (а) и сульфированных наночастиц Fe₂O₃@SO₃H (б).



■ - Кривая титрования сульфированных магнитных наночастиц Fe₂O₃@SO₃H

■ - График зависимости $X(V) = \frac{pH_i - pH_{i-1}}{pH_i}$. Количество максимумов на кривой соответствует количеству типов кислотных центров

Рисунок 2 – Результаты титрования наночастиц Fe₂O₃@SO₃H

Полученные сульфированные магнитные наночастицы были использованы в реакции солеобразования с аминами (схема 37).

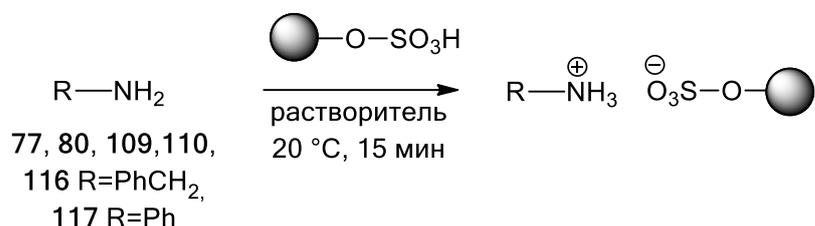


Схема 37 – Синтез магнитоуправляемых солей аминов с сульфированными магнитными наночастицами

Для проведения данной реакции были апробированы различные растворители. Замечено, что в неполярных растворителях (гексан, толуол и т.п.) реакция солеобразования затруднена и требует использования бóльшего избытка сульфированных наночастиц. Использование в качестве растворителя воды нерационально вследствие нерастворимости использовавшихся аминов. Образующаяся водная суспензия не обеспечивает полноты прохождения реакции. Наиболее подходящими растворителями для осуществления реакции оказались этанол и этилацетат.

Важным преимуществом использования магнитоуправляемых солей является возможность их лёгкой очистки от примесей путём выведения их из раствора и промывки растворителем (EtOH, EtOAc) перед использованием в синтезе БГМ. Таким образом, в описанном методе получения БГМ возможно использование технических аминов без ухудшения качества получаемого продукта.

В ходе исследования было установлено, что поведение магнитоуправляемых солей в реакции с цианатом натрия не отличается от поведения обычных солей соответствующих аминов, и данная реакция легко протекает в мягких условиях, давая соответствующие производные мочевины **1**, **118-123** с высокими выходами (схема 38, табл. 7).

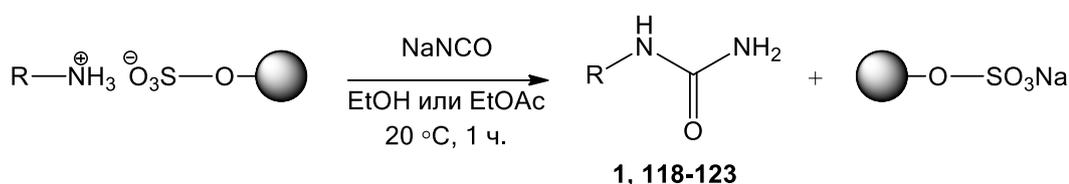


Схема 38 – Получение замещённых мочеви́н из магнитоуправляемых солей аминов

Строение полученных соединений доказано путём сравнения их температур плавления и спектров ЯМР с аутентичными образцами.

Таблица 7 – Получение замещённых мочеви́н с использованием магнитоуправляемых солей аминов

| Продукт | R | Выход, % |
|------------|------------------------|----------|
| 118 | Ph ₂ CH | 92 |
| 119 | (<i>o</i> -Cl-Ph)PhCH | 90 |
| 1 | (<i>m</i> -Cl-Ph)PhCH | 92 |
| 120 | (<i>p</i> -Cl-Ph)PhCH | 93 |
| 121 | (<i>m</i> -Br-Ph)PhCH | 90 |
| 122 | PhCH ₂ | 94 |
| 123 | Ph | 89 |

Кроме того, для Галодифа **1** был впервые получен масс-спектр (рисунок 3). Известно, что производные мочевины не летучи, и их невозможно анализировать методом ГХ-МС, поэтому масс-спектр был получен методом прямого ввода*. Как видно на рисунке 3, Галодиф даёт молекулярный ион $m/z = 260 (M+1)^+$. Фрагментация молекулы Галодифа представлена в таблице 8.

* Анализ проводился в Научно-аналитическом центре Национального исследовательского Томского политехнического университета.

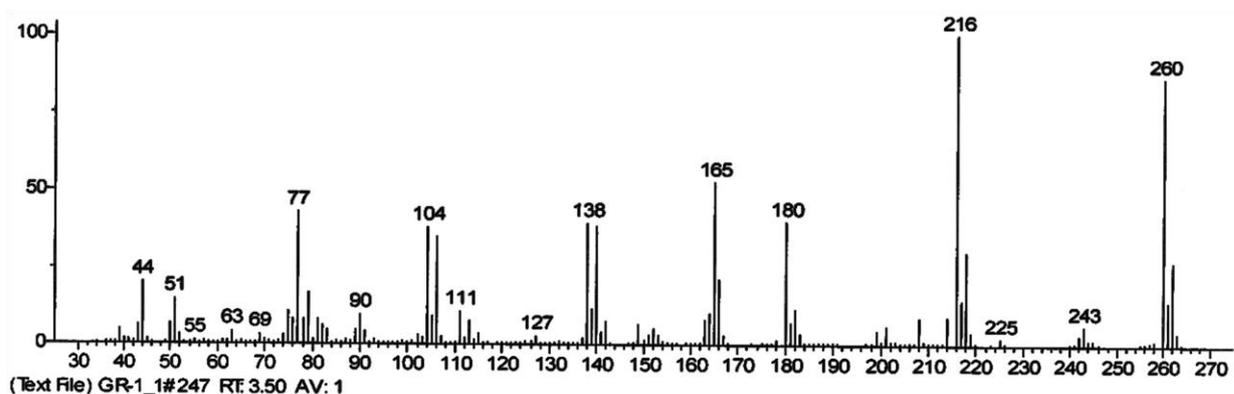


Рисунок 3 – Масс-спектр Галодифа

Таблица 8 – Фрагментация Галодифа, полученная в условиях масс-спектрометрии прямого ввода

| Фрагмент | m/z | Фрагмент | m/z |
|----------|---------------------------|----------|-----|
| | 260 (Молекулярный ион) | | 138 |
| | 243 | | 111 |
| | 225 | | 104 |
| | 216 | | 90 |
| | 180 | | 77 |
| | 165 | | 44 |

После завершения синтеза БГМ наночастицы легко выводились из сферы реакции при помощи магнита. Нами была апробирована возможность повторного использования отработанных наночастиц. Для этого их тщательно

промывали этанолом и водой и обрабатывали хлорсульфоновой кислотой (схема 39).

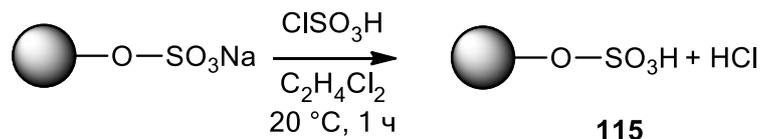


Схема 39 – Регенерация сульфированных магнитных наночастиц

Качественные и количественные характеристики полученных таким образом магнитных сульфированных наночастиц оказались аналогичными тем, которые были получены при первом сульфировании. Показано, что наночастицы могут быть использованы как минимум в течение пяти циклов регенерации.

2.1.4 Получение сульфохлорированных наночастиц и их использование для очистки бензгидрилмочевин

Поскольку сульфированные магнитные наночастицы – доступный и удобный реагент, была исследована возможность их дальнейшей модификации, в частности, получение сульфохлорированных наночастиц. Для достижения данной цели частицы $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{SO}_3\text{H}$ **115** были обработаны хлористым тиоилом (схема 40). Реакция протекала при суспензировании наночастиц в толуоле при 60°C в течение часа.

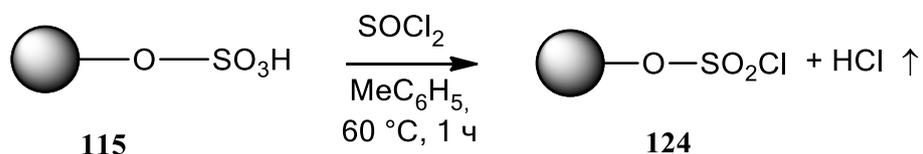


Схема 40 – Получение сульфохлорированных наночастиц Fe_2O_3

ИК-спектроскопия полученных наночастиц **124** показала появление в спектре новых полос поглощения в области 1440 и 1600 см^{-1} (таблица 9).

Известно, что бензгидрилмочевины вступают в реакции ацилирования по свободной аминогруппе с ангидридами и хлорангидридами различных кислот [161, 181]. Нами было показано, что магнитоуправляемый хлорангидрид $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{SO}_2\text{Cl}$ может быть использован в качестве ацилирующего агента в данной реакции, позволяя закреплять БГМ на поверхности магнитных наночастиц (схема 41). Реакция контролировалась методами ТСХ и ВЭЖХ по исчезновению из реакционной массы исходной бензгидрилмочевины.

Таблица 9 – Характерные полосы поглощения в ИК-спектре наночастиц $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{SO}_2\text{Cl}$

| Группа | Диапазон поглощения, см^{-1} |
|--------|---------------------------------------|
| Fe-O | 570–580 |
| O=S=O | 1000–1100 1200–1250 |
| S-O | 660 |
| S-Cl | 1440 1600 |

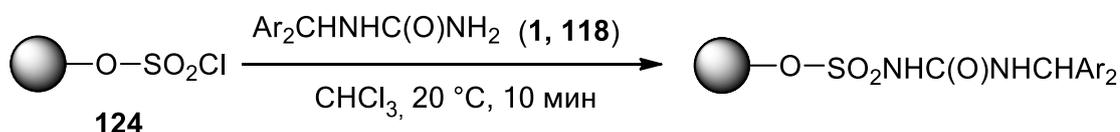


Схема 41 – Ацилирование БГМ наночастицами $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{SO}_2\text{Cl}$

Для подтверждения протекания реакции ацилирования вместо возможной сорбции БГМ на поверхности наночастиц были осуществлены холостые эксперименты, в которых раствор Галодифа **1** обрабатывался наночастицами Fe_2O_3 **114**, либо сульфированными наночастицами

$\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{SO}_3\text{H}$ **115**. В обоих случаях методом ВЭЖХ не было зафиксировано изменения концентрации бензгидрилмочевины в реакционной массе, что подтверждает факт взаимодействия БГМ с хлорсульфоновыми группами с образованием соответствующего сульфида.

Связывание бензгидрилмочевин с сульфохлорированными магнитоуправляемыми наночастицами позволяет предложить новый метод очистки технических БГМ от примесей. Закрепленная на наноматериале БГМ может быть легко выведена из раствора при помощи магнитной сепарации, промыта растворителем и, таким образом, освобождена от присутствующих в продукте примесей. После чего магнитоуправляемый сульфамид может быть гидролизован с получением исходной бензгидрилмочевины. Нами были подобраны условия гидролиза, протекающего при комнатной температуре при добавлении 30%-ного водного раствора соды к суспензии магнитоуправляемого амида (схема 42).

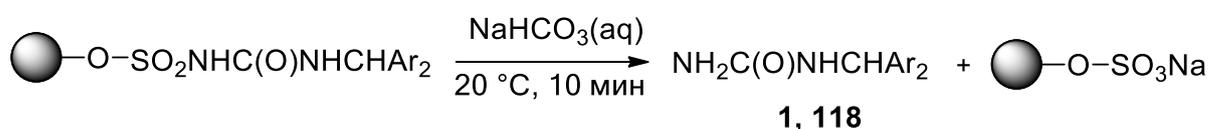
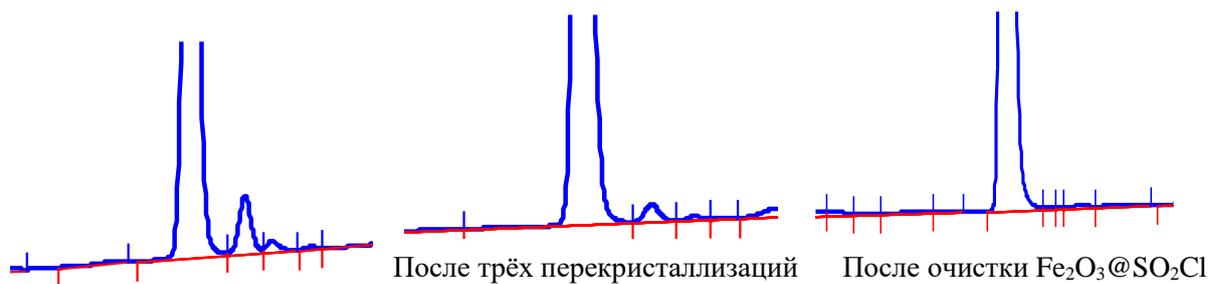


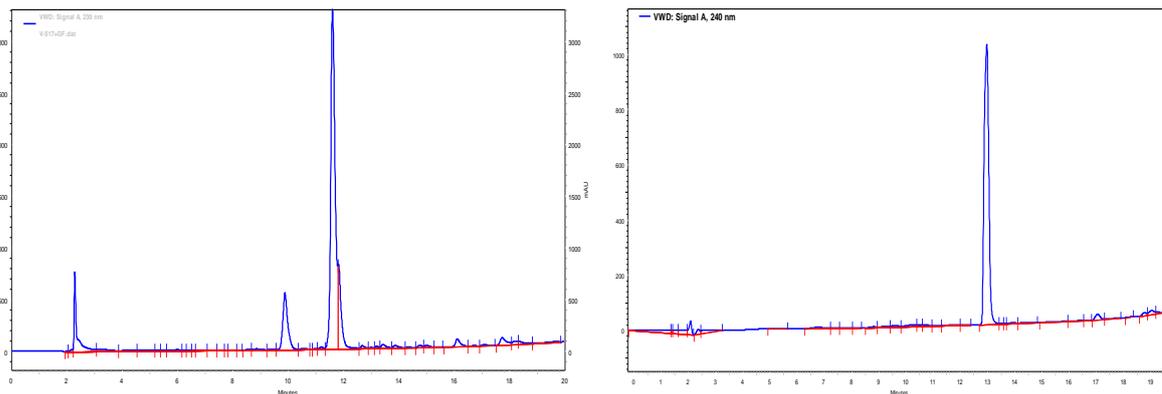
Схема 42 – Гидролиз магнитоуправляемого ацильного производного БГМ

Методом ВЭЖХ показано, что данный тип очистки позволяет за одну стадию удалить из технического Галодифа большинство присутствующих в образце примесей (рисунок 4). Так, на ВЭЖХ хроматограммах Галодифа часто встречается неидентифицированная примесь, близкая по времени удерживания к пику основного вещества (рисунок 4а). При этом даже проведение 3–4 перекристаллизаций не позволяет полностью удалить данную примесь из образца. В то же время однократное проведение очистки с использованием магнитоуправляемых сульфохлорированных наночастиц позволяет полностью удалить указанную примесь.

а)



б)



в)

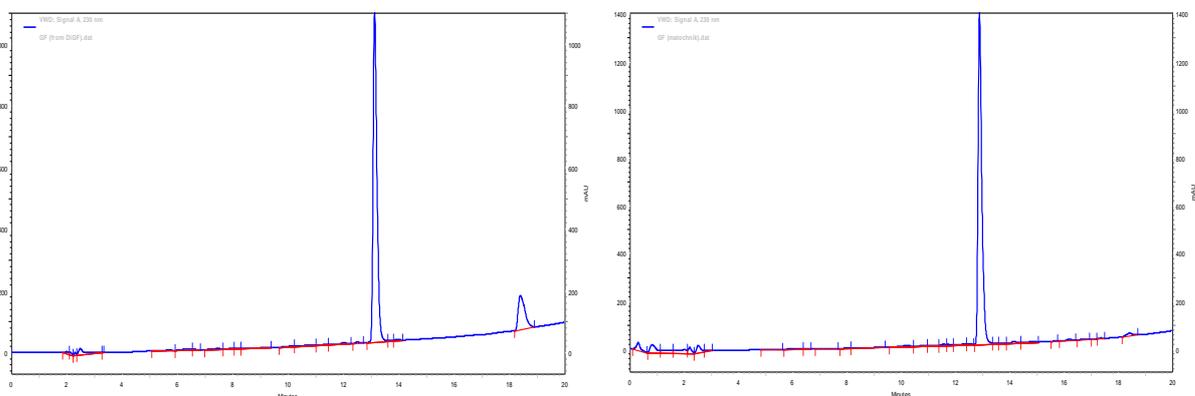


Рисунок 4 – ВЭЖХ Галодифа до (слева) и после (справа) проведения очистки наночастицами $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{SO}_3\text{Cl}$: а) очистка Галодифа от неидентифицированной примеси в сравнении с применением перекристаллизации; б) очистка технического Галодифа; в) очистка Галодифа от *N,N'*-ди-(*мета*-хлорбензгидрил)мочевины

Также мы продемонстрировали эффективность применения разработанного метода для очистки технического Галодифа **1**, полученного

цианатным методом (схема 27, метод 1), от примесей (рисунок 4б). Кроме того, предложенный метод позволяет эффективно очищать Галодиф от *N,N'*-ди-(*мета*-хлорбензгидрил)мочевины (рисунок 4в) – побочного продукта при получении Галодифа алкилированием мочевины *мета*-хлорбензгидролом (схема 27, метод 2).

Таким образом, разработан новый метод одностадийной очистки технических БГМ от примесей при помощи магнитной сепарации магнитоуправляемого сульфамидного производного мочевины с их последующим гидролизом до исходных соединений.

2.1.5 Исследование рацематов бензгидрилмочевин и бензгидриламинов методом хиральной ВЭЖХ

Для решения задач, поставленных в данной работе, нам необходимо было подобрать метод, позволяющий определять энантиомерный состав продуктов. Одним из наиболее распространённых аналитических методов детектирования энантиомеров в настоящее время является ВЭЖХ на хиральной колонке.

Мы провели исследования методом ВЭЖХ рацематов *мета*-хлорБГА и *мета*-хлорБГМ. В исследовании использовались два типа хиральных колонок: Agilent Ultron ES-Pepsin и Agilent Ultron ES-OVM-C, отличающиеся составом хирального сорбента. Колонка ES-Pepsin содержит белок пепсин, посаженный на частицы силикагеля; колонка ES-OVM-C содержит овомукоидный протеин.

К сожалению, колонка Ultron ES-Pepsin оказалась не пригодна для разделения бензгидрилмочевин и бензгидриламинов: были апробированы различные условия хроматографирования рН (от 4 до 6), состав подвижной фазы (содержание растворителя в буферном растворе в допустимом диапазоне от 0 до 10%, апробированные растворители: MeCN, MeOH, EtOH), режимы элюирования (изократический, градиентный), время анализа (от 10 до 60 мин.), однако разделения энантиомеров БГМ и БГА (как в основной, так и в

солевой форме) с использованием данной колонки зафиксировано не было. Во всех указанных случаях наблюдался один широкий, но не разделяемый пик.

В случае применения колонки Agilent Ultron ES-OVM-C* были подобраны условия хроматографирования, при которых наблюдалось хорошее энантиомерное расщепление рацемата *мета*-хлорБГМ. Как видно на рисунке 5, разница во временах удерживания энантиомеров Галодифа составляет около 2 мин. Времена удерживания (-)- и (+)-Галодифа в используемых условиях составляют 11,7 и 13,7 мин. соответственно.

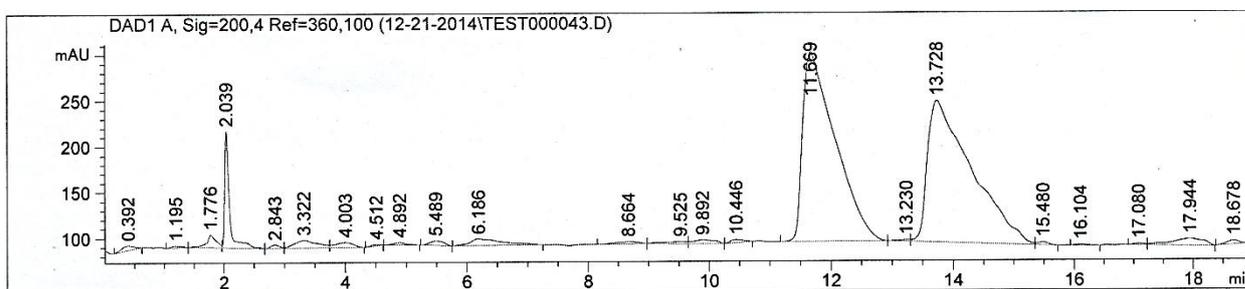


Рисунок 5 – ВЭЖХ рацемического Галодифа на хиральной колонке Ultron ES-OVM-C. Условия хроматографирования: подвижная фаза – MeCN: фосфатный буфер (0,02 М, рН = 4,4) в соотношении 1:9; скорость потока 1 мл/мин; температура колонки 30 °С; объём и концентрация пробы 10 мкл 40%-ного раствора БГМ; УФ-детектирование при длине волны 200 нм.

Подобранные условия хроматографирования также позволили наблюдать разделение энантиомеров *пара*-хлорБГМ **120**, разница во временах удерживания которых также составила около 2 мин. Однако попытки разделения *орто*-хлорБГМ **119** не увенчались успехом.

Разделение энантиомеров более полярных бензгидриламинов на колонке Ultron ES-OVM-C также оказалось невозможным. Поэтому для установления энантиомерного состава БГА амины обрабатывались цианатом

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

натрия и анализировались на хиральной колонке в виде соответствующих бензгидрилмочевин.

Таким образом, нами впервые было проведено определение энантиомерного состава *мета*- и *пара*-хлорбензгидрилмочевин методом ВЭЖХ с использованием хиральной колонки Agilent Ultron ES-OVM-C.

2.1.6 Получение некоторых производных бензгидрилмочевин, содержащих бензгидрильные и уреидные фармакофоры

2.1.6.1. Модификация БГМ аминокислотами

Создание новых лекарственных препаратов часто происходит путём модификации структуры уже известного соединения, проявляющего определённый вид биологической активности. Такое усовершенствование позволяет получать структуру, обладающую более сильным терапевтическим эффектом, меньшей токсичностью, меньшими побочными эффектами и т.п. Кроме того, соединение с модифицированной структурой может обладать другими ценными свойствами – как биологическими, так и физико-химическими. Так, одной из важных задач фармацевтической химии является придание биологически активному соединению водорастворимости.

Известно, что БГМ практически нерастворимы в воде, что ограничивает возможность их применения в качестве лекарственных препаратов только в виде твёрдых лекарственных форм. В то же время для купирования эпилептического припадка жизненно необходима возможность инъекционного введения препарата в организм. Поэтому придание БГМ водорастворимости является актуальной задачей.

Известно немного примеров модификации структуры БГМ. Так были получены ацильные производные, *N,N'*-дизамещённые БГМ [161, 181], но ацильные производные проявляют небольшой противосудорожный эффект, а *N,N'*-дизамещённые БГМ оказались неактивными.

Интересными модификаторами структуры БГМ могут быть аминокислоты. Аминокислоты – природные оптически активные, не токсичные для организма соединения. Сами аминокислоты обладают широким спектром биологической активности. Так, к примеру, L-триптофан используют для лечения алкогольной, опиатной, барбитуратной зависимости для снятия абстинентного синдрома; цистеин защищает клетки головного мозга и печени от повреждения алкоголем; глицин применяют в неврологии в качестве средства, снимающего повышенный мышечный тонус. Также известен противосудорожный препарат фенитоин, который можно рассматривать, как циклическое гидантоиновое производное бензгидрилмочевины [182]. Особый интерес для модификации структуры БГМ представляет глутаминовая кислота, так как она проявляет противосудорожную активность и, таким образом, может усилить эффект БГМ. Также, принимая во внимание водорастворимость аминокислот, можно предположить, что введение аминокислотного остатка в структуру БГМ может улучшить их растворимость в воде.

Кроме того, использование для модификации БГМ оптически активных аминокислот потенциально может быть методом синтеза ковалентных диастереомеров и их расщепления до энантиомерно обогащённых БГМ.

2.1.6.1.1 Ацилирование Галодифа аминокислотами на примере глицина

Одним из способов модификации Галодифа аминокислотами является получение соответствующих ацилпроизводных БГМ. Нами впервые показана возможность синтеза данных соединений из замещённых мочевины и хлорангидридов аминокислот на примере получения *мета*-хлорбензгидрилуреида глицина **125** (схема 43).

Для осуществления поставленной задачи предварительно был получен ВОС-защищённый глицин **126** по известной методике [183]. Используемая

защита аминогруппы существенно улучшала растворимость глицина, что позволяло проводить дальнейшие превращения в гомофазной среде. Хлорангидрид глицина **127** был получен реакцией с тионилхлоридом, после чего проводилось ацилирование Галодифа без предварительного выделения хлорангидрида **127** (методом «one pot»). Затем проводилось снятие защиты при помощи трифторуксусной кислоты. Структура полученного ацилпроизводного БГМ **129** была доказана методом ЯМР ^1H спектроскопии.

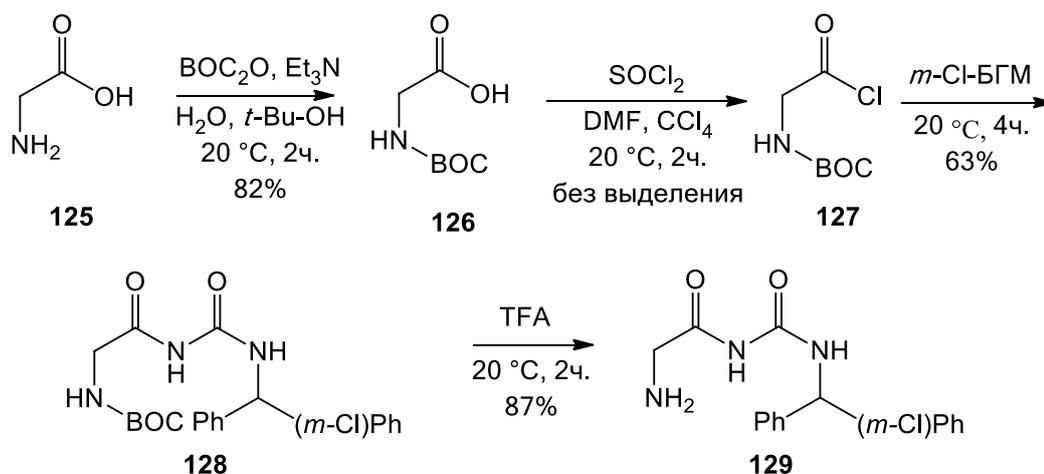


Схема 43 – Ацилирование Галодифа **1** глицином

Как оказалось, полученный продукт не растворим в воде в нейтральной и щелочной средах, и практически нерастворим в кислых средах. Однако производное противосудорожного препарата Галодиф, модифицированное глицином, обладающим успокаивающим действием, может обладать потенциальной биоактивностью, исследования которой представляют большой интерес.

2.1.6.1.2 Получение *N*-карбамоил-*N'*-бензгидриламиноокислот

Другими структурно близкими к БГМ соединениями являются *N*-карбамоил-*N'*-бензгидриламиноокислоты. Получение *N'*-замещённых карбамоиламиноокислот возможно реализовать при помощи нескольких

подходов. Один из них представляет собой алкилирование нитромочевины бензгидролом **96** с образованием бензгидрилнитромочевины и ее дальнейшую модификацию соответствующей аминокислотой (схема 44).

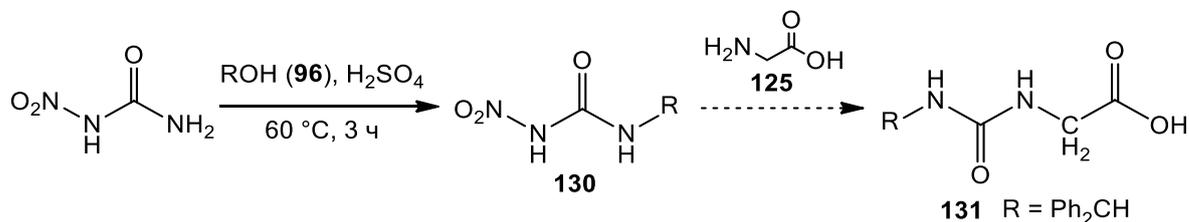
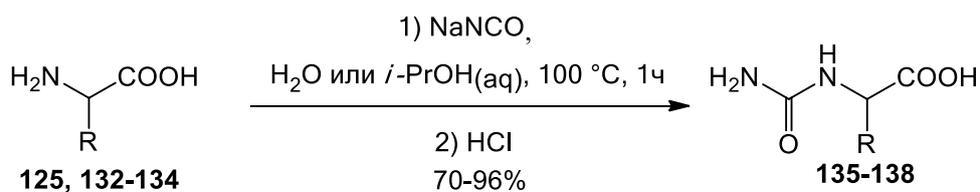


Схема 44 – Возможный подход к синтезу *N*-карбамоил-*N'*-бензгидрилглицина

Нами была осуществлена попытка алкилирования нитромочевины бензгидролом **96** в условиях кислотного катализа (условия аналогичны алкилированию мочевины на схеме 27). Однако, оказалось, что реакция сопровождается сильным смолообразованием, и выделить 3-нитробензгидрилмочевину **130** из реакционной массы не удалось. Вероятно, это связано с тем, что многие нитромочевины являются малоустойчивыми соединениями и легко разлагаются [162].

Поэтому был предложен другой подход к синтезу *N'*-замещенных *N*-карбамоиламинокислот, заключающийся в алкилировании *N*-карбамоиламинокислот бензгидролами. *N*-карбамоиламинокислоты были получены при кипячении соответствующих аминокислот в водном растворе цианата натрия (схема 45) [184].



R = H (**125, 135**), R = CH₂CHMe₂ (**132, 136**), R = Me (**133, 137**),
R = CH₂CH₂COOH (**134, 138**)

Схема 45 – Получение *N*-карбамоиламинокислот

Так как *N*-карбамоиламинокислоты хорошо растворимы в воде, возникла сложность выделения некоторых из них из реакционной массы. Поэтому в случае аланина **133** и глутаминовой кислоты **134** реакция осуществлялась в спиртовом растворе (схема 45).

Полученные *N*-карбамоиламинокислоты были использованы в реакции алкилирования с бензгидролами. В ходе работы было обнаружено, что метод алкилирования мочевины бензгидролами в серной кислоте (схема 27, метод 2) не подходит для осуществления данного процесса на *N*-карбамоиламинокислотах из-за осмоления реакционной массы. Поэтому мы провели попытки «solvent free» синтеза соединения **131** методом затирания в агатовой ступке гидантоиновой кислоты **135** с бензгидролом **96**, снизив при этом количество используемой серной кислоты до эквимолярного. Однако при этом реакция не проходила даже при нагревании смеси до 60 °С. Имея положительный опыт в применении силикагеля в качестве водоотнимающего средства (раздел 2.1.1.1) [180], нами было апробировано затирание гидантоиновой кислоты **133** с бензгидролом **96** в присутствии эквимолярного количества серной кислоты и прокалённого силикагеля (1 г силикагеля на 5 ммоль гидрола). Однако даже при нагревании до 60 °С и продолжительности процесса в течение 3 ч в реакционной массе фиксировались только следовые количества продукта (контроль методом ВЭЖХ).

Поскольку применение серной кислоты не привело к положительным результатам, было предложено заменить её на *para*-толуолсульфокислоту (схема 46).

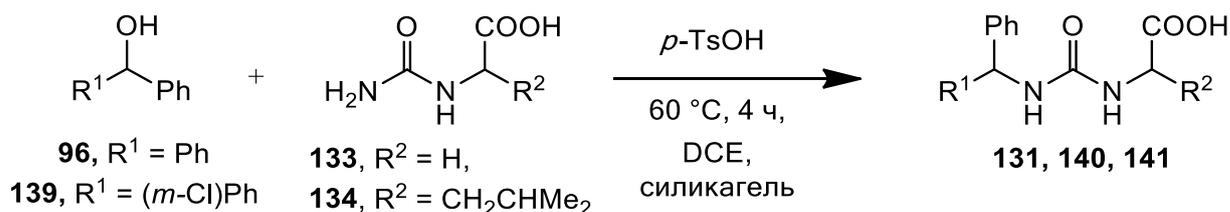


Схема 46 – Получение *N'*-бензгидрил-*N*-карбамоиламинокислот

Использование в качестве катализатора органической сульфокислоты позволило осуществлять реакцию в дихлорэтано. В качестве водоотнимающего агента в реакционную массу добавлялся прокалённый силикагель. В отсутствие силикагеля наблюдалась низкая конверсия гидрола **96**, не превышающая 20–25% согласно данным ВЭЖХ; при добавлении в реакционную массу силикагеля из расчёта 1 г на 5 ммоль гидрола, конверсия субстрата достигала 90–95% (по ВЭЖХ). Структура полученных соединений была доказана методом ЯМР ^1H спектроскопии, препаративные выходы бензгидрилкарбамоиламинокислот **131**, **140**, **141** приведены в таблице 10.

Таблица 10 – Получение *N'*-бензгидрил-*N*-карбамоиламинокислот

| № | R ¹ | R ² | Выход, % | ЯМР ^1H (DMCO-d ₆) |
|------------|-----------------|-----------------------------------|-------------|---|
| 131 | Ph | H | 85 | 7.61–7,36 (м, 9H, Ar), 7.27 (с, 2H, <u>NHC(O)NH</u>), 5.40 (с, 1H, CH) |
| 140 | <i>m</i> -Cl-Ph | H | 67 | 7.31–7.27 (м, 9H, Ar), 7.03 (с, 1H, NH), 6.16 (с, 1H, NH), 5.65–5.61 (д, J=2.4, 1H, CH), 3.65 (с, 2H, CH ₂) |
| 141 | H | CH ₂ CHMe ₂ | 47 | 10.58 (с, 1H, COOH), 8.01 (с, 1H, NH), 7.33–7.26 (м, 10 H, Ar), 7.21 (с, 1H, NH), 7.19 (с, 1H, NH), 5.88–5.87 (д, J=2.1, 1H, Ph ₂ <u>CH</u>), 5.70 (с, 1H, <u>CH</u> -COOH), 5.69 (с, 1H, <u>CH</u> (CH ₃) ₂), 1.49–1.38 (м, 2H, CH ₂), 0.90–0.86 (с, 6H, CH ₃) |

Таким образом, был предложен удобный метод синтеза новых *N'*-бензгидрил-*N*-карбамоиламинокислот **131**, **140**, **141**, обладающих потенциальной биологической активностью.

Нами было проведено исследование возможной водорастворимости продуктов *N'*-замещенных-*N*-карбамоиламинокислот. Было обнаружено, что продукт **131** растворяется в воде в соотношении 2,6 мг / 1 мл при нагревании до 60⁰С, полученный раствор остаётся стабильным при комнатной температуре как минимум в течение 24 часов. Остальные продукты оказались нерастворимы в воде.

2.1.6.2 Получение некоторых бензил- и бензгидрилгидразонов (семикарбазонов, тиосемикарбазонов и гуанилгидразонов)

В рамках решения одной из задач диссертации – получение новых потенциально биологически активных производных мочевины, несущих бензгидрильный фрагмент, мы исследовали новые пути синтеза ряда мочевины с азометиновой связью $ArRC=NHCXNH_2$ ($R = H, Ar$; $X = O, S, NH$) из карбонильных соединений. Эти соединения являются востребованными продуктами, проявляющими различные виды биоактивности: антибактериальную, противотуберкулезную [185], противосудорожную [186], противоопухолевую [187], антидиабетическую [188], противомаларийную [189], гипотензивную [190]. Кроме того, они являются и удобными строительными блоками для последующих трансформаций, например, циклизацией данных азометинов получают 1,3,4-оксодиазолы ($X = O$) и тиодиазолы ($X = S$), проявляющими широкий спектр биологической активности, включая противосудорожную активность (см. [191] и цитируемые там ссылки). Также восстановление данных азометинов позволит прийти к соответствующим бензил- и бензгидрилпроизводным семикарбазида, тиосемикарбазида и аминогуанидина – структурно близких аналогов замещённых мочевины.

В ходе исследования было обнаружено, что затирирование в агатовой ступке бензальдегида **142** с различными гидразидами в присутствии каталитического количества серной кислоты («solvent-free» подход) приводит к получению

соответствующих азометиновых продуктов **146–148** с высокими выходами (схема 47).

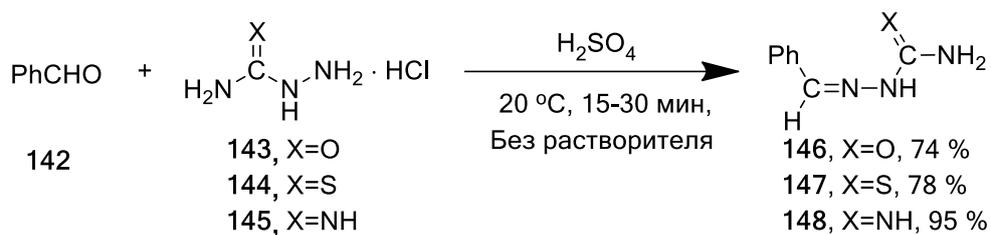


Схема 47 – Получение бензилгидразонов реакцией в пасте

Таким образом, был впервые разработан метод синтеза трёх классов бензилгидразонов в отсутствие растворителя, отличающийся экономичностью и простотой аппаратного оформления. Описанный метод позволяет увеличить выходы азометинов, а также сократить время проведения реакции.

Однако в отличие от бензальдегида, ацетофенон и бензофенон не вступают в реакцию с соединениями **143–145** в данных условиях, что хорошо объяснимо более низкой активностью кетонов в реакциях нуклеофильного присоединения по сравнению с альдегидами.

Известно, что реакцию образования азометиновой связи (рассмотренную на примере синтеза бензилиденмочевины) может катализировать иод [192]. Мы впервые исследовали каталитическое действие иода на реакцию нуклеофильного присоединения карбонильных соединений с гидразинами **143–145**. Для изучения влияния I_2 на скорость реакции была использована известная методика получения семикарбазонов в водно-спиртовом растворе в присутствии ацетатного буфера [185]. Было проведено сравнение зависимости выхода семикарбазона бензофенона **149** от времени проведения реакции в присутствии I_2 (40 мол. %) (схема 48) и без него.

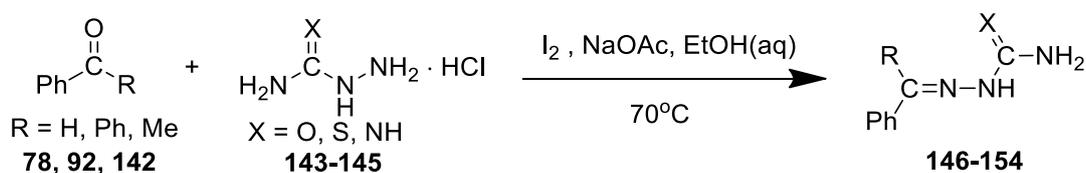


Схема 48 – Получение гидразонов в условиях иодного катализа

Как видно из графика (рисунок 6), наибольшая конверсия бензофенона в реакции без I_2 достигается за 2.2 часа, а в реакции получения семикарбазона бензофенона **149** в присутствии I_2 (40 мол. %) за 1.2 часа.

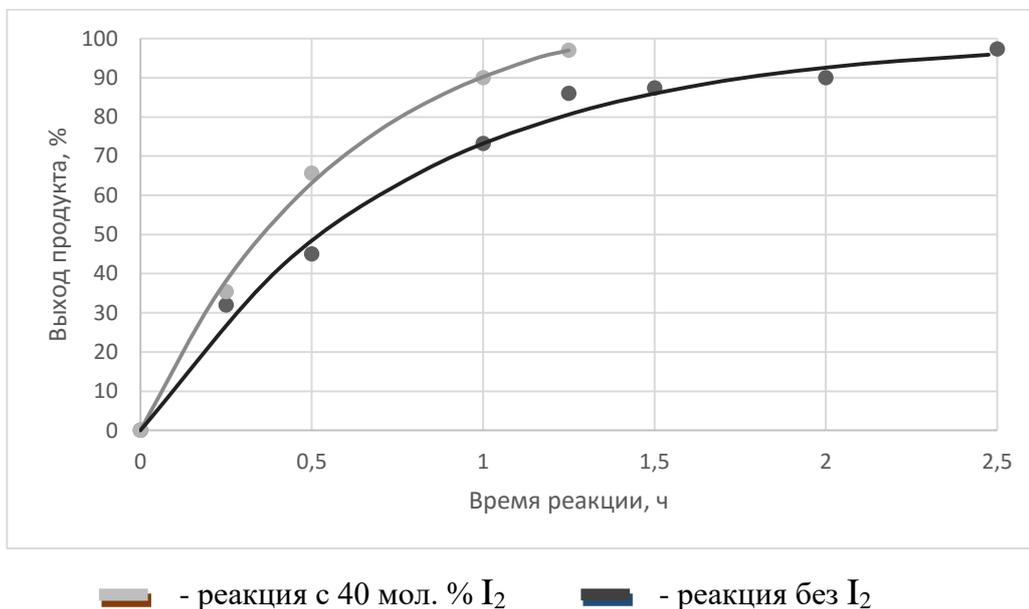


Рисунок 6 – График зависимости выхода семикарбазона бензофенона **149** от времени реакции (метод ВЭЖХ)

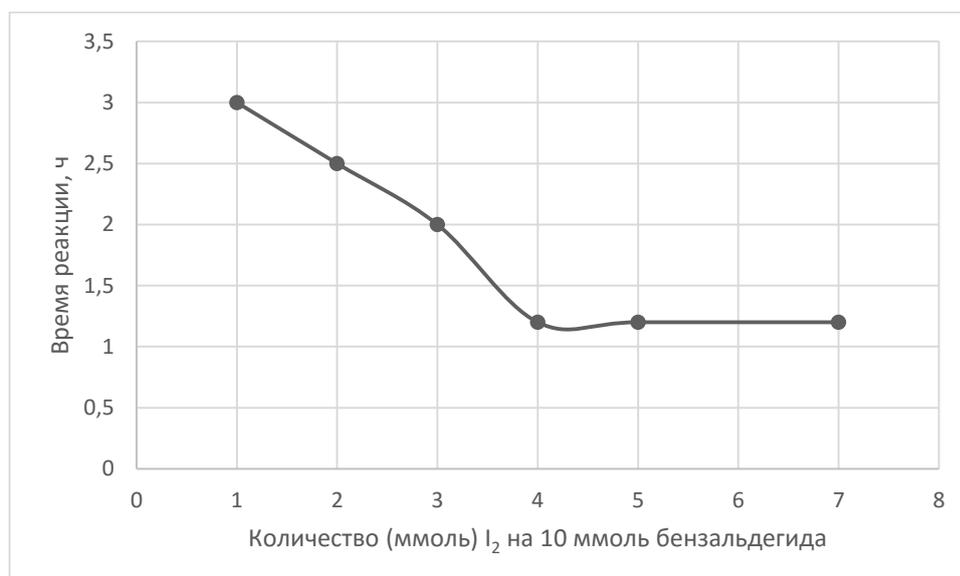


Рисунок 7 – График зависимости времени реакции получения семикарбазона бензофенона (схема 48) от мольных количеств I_2 до конверсии 97%

На рисунке 7 показана зависимость времени протекания реакции бензофенона с семикарбазидом от мольных количеств I_2 до конверсии 97%. Варьируя загрузкой I_2 , было обнаружено, что при добавлении I_2 в количестве 4 ммоль на 10 ммоль субстрата, наблюдалось наименьшее время протекания реакции; дальнейшее увеличение количеств I_2 не сказывалось на продолжительности процесса.

Найденное оптимальное соотношение карбонильный субстрат : I_2 (40 мол. %) было использовано для препаративного получения азометинов **146–154** по схеме 48. Полученные результаты приведены в таблице 12 в сопоставлении с известным методом получения гидразонов **146–154** [180].

Таблица 12 – Получение гидразонов **146–154** по схеме 48 и известным методом [185]

| Продукт | R | X | Известный метод ^a [185] | | Новый метод (Катализ иодом) | |
|------------|----|----|---------------------------------------|----------|--------------------------------|---------------------------|
| | | | Время, ч. | Выход, % | Время, ч. | Препаративный выход, % |
| 146 | H | O | 1,5 | 80 | 0,5 | 84 |
| 147 | H | S | 2 | 85 | 1 | 89 |
| 148 | H | NH | 6 | 0 | 2,5 | 68 |
| 149 | Ph | O | 2,5 | 70 | 1,5 | 75 |
| 150 | Ph | S | 4 | 76 | 2 | 80 |
| 151 | Ph | NH | 6 | 0 | 3 | 83 |
| 152 | Me | O | 0,2 | 68 | 0,45 | 79 |
| 153 | Me | S | 3 | 83 | 1 | 94 |
| 154 | Me | NH | 6 | 0 | 6 | 0 |

a. раствор 20 ммоль соответствующего гидразида гидрохлорида в 25 мл H_2O приливают в раствор карбонильного соединения (10 ммоль в 15 мл EtOH), содержащий 20 ммоль NaOAc. Реакционную массу выдерживают при 70 °C в течение 1,5 ч.

Из сравнения результатов видно, что иодный катализ не только обеспечивает более высокие выходы гидразонов **146–153** за более короткое время, но и впервые позволяет получать даже гуанидиновое производное **151**, исходя из бензальдегида и бензофенона. Ранее продукт **151** удавалось получить только в условиях микроволнового облучения с выходом 60% [190].

Разработанный синтетический подход имеет общий характер, поскольку с его использованием удастся получать гидразоны **146–153** из бензальдегида, бензофенона и ацетофенона. Исключением являются безуспешные попытки синтеза гуанилгидразона **154** из ацетофенона, что, вероятно, связано с низкой активностью исходного аминогуанидина и конкурирующей реакцией енольного иодирования ацетофенона.

По-видимому, каталитическое влияние иода заключается в активации карбонильной группы субстратов к нуклеофильному присоединению за счет комплексообразования, как показано на схеме 49.

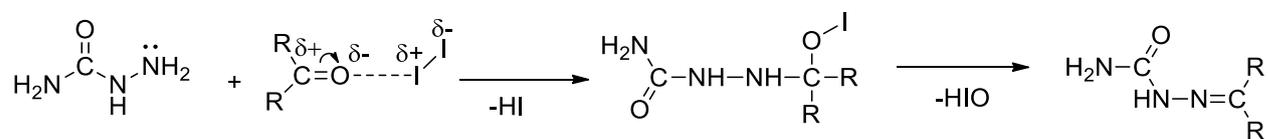


Схема 49 – Предполагаемый механизм реакции нуклеофильного присоединения карбонильных соединений с семикарбазидом в присутствии I_2

Косвенным подтверждением данного механизма может служить выделение газа HI, что было подтверждено качественной реакцией с $AgNO_3$ и 96%-ной H_2SO_4 .

Мы также исследовали solvent-free вариант найденного каталитического метода в реакциях бензофенона с аминомочевинной и аминотиомочевинной. Оказалось, что растирание бензофенона с указанными производными мочевины в пастообразной форме в присутствии 40 мол % иода и каталитических количеств серной кислоты при комнатной температуре приводит к получению гидразонов **149–150** с достаточно высокими выходами

(схема 50). Выходы гидразонов **149–150** в этом варианте иодо-катализируемой реакции сопоставимы с выходами в растворе (таблица 12). Определенными достоинствами solvent-free процесса являются комнатная температура и сокращение времени реакции. В целом, данный вариант синтеза гидразонов служит дополнением метода по схеме 48, но он оказался непригодным для ацетофенона, ввиду быстрой конкурирующей реакции иодирования последнего.

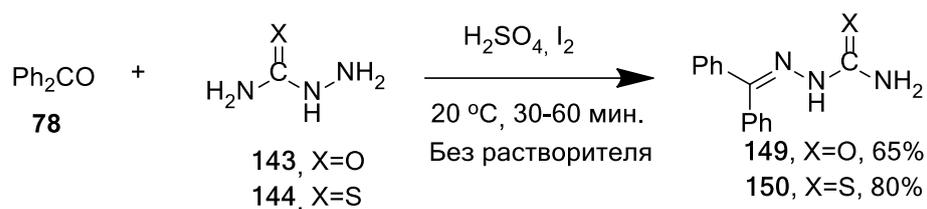


Схема 50 – Получение гидразонов бензофенона методом в пасте

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.

2.2 Получение энантимерно обогащённых бензгидрилмочевин

Для получения энантимерно обогащённых бензгидрилмочевин был выбран метод расщепления рацемата, поскольку он позволяет получить обе энантиомерные формы в одном синтезе с использованием одного энантиомера хирального расщепляющего реагента, что удобно в случае последующего фармакологического исследования энантиомеров лекарственного препарата.

Одним из распространённых расщепляющих реагентов для рацематов основной природы является оптически активная винная кислота, используемая для разделения энантиомеров даже в промышленных масштабах, например, при получении антибиотика левомецетина [193]. Главными достоинствами винной кислоты **7** является её дешевизна и низкая токсичность, что позволяет использовать тартраты биологически активных соединений в качестве лекарственных препаратов.

Как упоминалось выше, непосредственное расщепление рацематов БГМ является затруднительным. Ввиду низкой основности атомов азота, образование диастереомерных солей БГМ с L-(+)-винной кислотой не происходит. В случае использования более сильной L-(-)-дибензоилвинной кислоты образуются соответствующие диастереомерные производные *мета*-хлорБГМ **1** (схема 51).

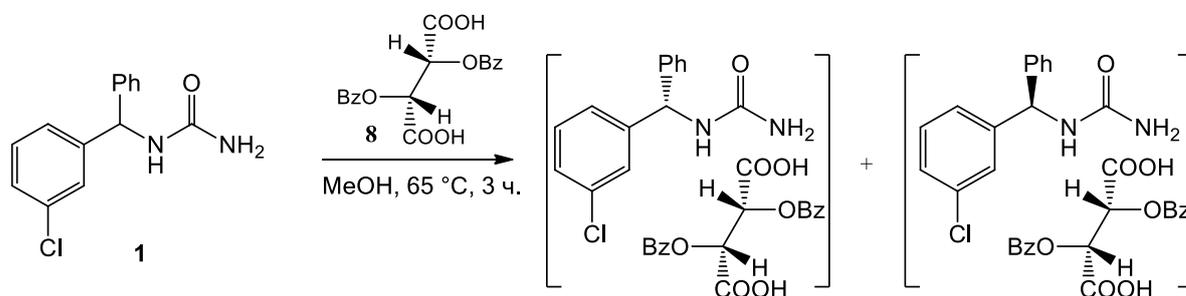


Схема 51 – Образование диастереомерных солей рацемического Галодифа с L-(-)-дибензоилвинной кислотой

Образование солей Галодифа с L-(–)-дибензоилвинной кислотой было подтверждено методом ЯМР ^1H спектроскопии по появлению в спектре сигнала в области 5,89 м.д., соответствующего протонам группы $-\text{NH}_3^+$. Были проведены попытки расщепления полученных диастереомеров по различию растворимости. Однако ввиду хорошей растворимости обоих диастереомеров в большинстве доступных растворителей и нерастворимости в H_2O , проведение дробной кристаллизации диастереомерно обогащённой соли оказалось сложной задачей. В результате исследования был подобран метод диастереомерного переосаждения, заключающийся в растворении смеси диастереомеров в этилацетате с последующим высаживанием кристаллов добавлением гексана. Обе фракции диастереомерных солей нейтрализовали водно-спиртовым раствором щёлочи, после чего был проанализирован энантиомерный состав полученных образцов Галодифа. Согласно данным ВЭЖХ на хиральной колонке в условиях, описанных в разделе 2.1.6, осуществлённое расщепление продемонстрировало низкое энантиомерное обогащение Галодифа (*e.e.* менее 5%). Полученные результаты могут объясняться известной закономерностью: чем дальше от хирального атома располагается реакционный центр, по которому образована диастереомерная соль, тем ниже эффективность диастереомерного расщепления. Таким образом, получение энантиомеров БГМ через 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.

2.2.1 Расщепление рацемических бензгидриламинов

2.2.1.1 Расщепление рацемических бензгидриламинов в растворе

Расщепление рацемата *мета*-хлорБГА **77** проводилось через образование диастереомерных аммонийных солей с оптически активной L-(+)-винной кислотой (схема 52) с их последующей дискриминацией по различию в растворимости. При охлаждении из раствора, содержащего смесь двух диастереомеров, кристаллизовался преимущественно (-)(+)-диастереомер*, обладающий меньшей растворимостью. После фильтрации первой фракции маточный раствор упаривался на 90%, и из него извлекалась вторая фракция, содержащая избыток второго (+)(+)-диастереомера, обладающего лучшей растворимостью.

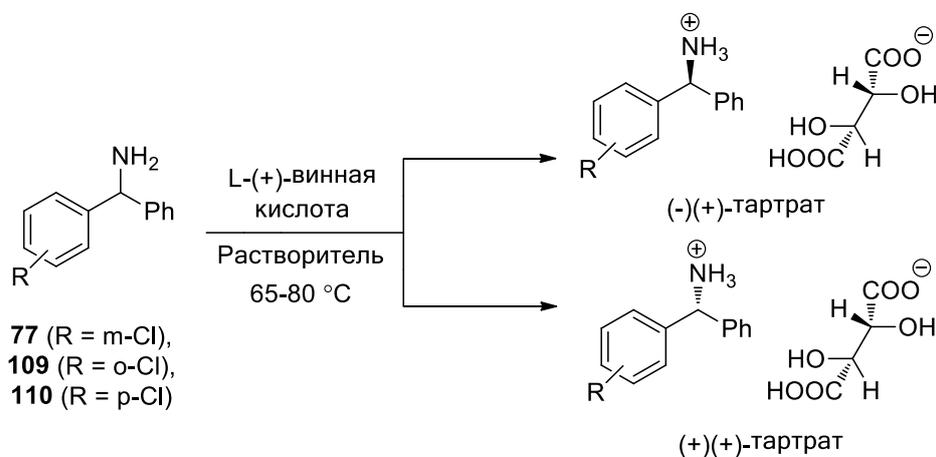


Схема 52 – Расщепление рацематов хлорпроизводных БГА через образование диастереомеров с L-(+)-винной кислотой в растворителе

Известно, что растворитель, используемый для кристаллизации, оказывает значительное влияние на полноту расщепления диастереомеров, поэтому подбор растворителя является ключевым этапом для проведения успешного разделения. Нами были апробированы различные растворители для

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

подбора оптимальных условий разделения *мета*-хлорбензгидриламина (таблица 13) – полупродукта в синтезе антиконвульсанта Галодифа.

Таблица 13 – Подбор растворителя для расщепления *мета*-хлорБГА

| Растворитель | (-)(+)-Тартрат | | (-)-амин | (+) (+)-Тартрат | | (+)-амин |
|---------------------|----------------|----------------------|---|-----------------|----------------------|---|
| | Выход, % | T _{пл} , °C | [α] _D ^[20] (5%, EtOH) | Выход, % | T _{пл} , °C | [α] _D ^[20] (5%, EtOH) |
| MeOH | 48 | 162–164 | – 5,26 | 48 | 145–147 | + 4,98 |
| <i>i</i> -PrOH | 50 | 160–163 | – 4,60 | 46 | 149–152 | + 4,23 |
| EtOH | 51 | 159–162 | – 4,15 | 38 | 149–151 | + 4,30 |
| EtOH:EtOAc (2:1) | 72 | 160–164 | – 3,74 | 21 | 149–154 | + 3,19 |
| H ₂ O | 90 | 157–163 | 0 | - | - | - |

Единственным известным из литературы примером расщепления *мета*-хлорБГА является методика расщепления рацемата **77** L-(+)-винной кислотой в воде, описанная в патенте [19]. Однако, мы не смогли воспроизвести эти результаты, что представляется ожидаемым ввиду нерастворимости в воде исходного БГА и плохой растворимости тартратов, причем оба диастеремера не различаются по растворимости (см. таблицу 13).

Исходя из данных таблицы 14, наилучшим растворителем для расщепления диастереомеров *мета*-хлорБГА оказался метанол, однако даже в данном случае диастереомерный избыток (*d.e.*) тартратов без проведения дополнительной перекристаллизации не превышает 24%*. Также замечено, что несколько бóльшим энантиомерным избытком обладает менее растворимый диастереомер.

* Здесь и далее: *d.e.* тартратов и *e.e.* аминов *мета*- и *пара*-хлорБГА приравнивался к энантиомерному избытку получаемых из них БГМ, определённого методом ВЭЖХ на хиральной колонке, описанном в разделе 2.1.5

Найденный метод расщепления рацемических аминов был использован также для энантиомерного обогащения *орто*- и *пара*-хлорбензгидриламинов **109**, **110**. При этом было обнаружено, что диастереомерный избыток (-)(+)- и (+)(+)-тарtratов *пара*-изомера **110** достигает 89% без проведения дополнительной перекристаллизации. В то же время в случае *орто*-изомера **109** наблюдалось лишь небольшое диастереомерное обогащение тарtratов (*d.e.* < 5% согласно методу, описанному в разделе 2.2.1.4). Таким образом, можно сделать вывод, что различие в растворимости (-)(+)- и (+)(+)-тарtratов значительно возрастает в ряду от *орто*- к *пара*-хлорБГА.

Поскольку расщепление целевого *мета*-хлорбензгидриламина **77** оказалось неполным, нами было исследовано влияние дополнительной перекристаллизации на диастереомерное обогащение (-)(+)-тарtrата **77**. Было установлено, что перекристаллизация из MeOH значительно улучшает диастереомерный избыток данного тарtrата (таблица 14) и энантиомерную чистоту образующегося из него Галодифа. Так, после однократной перекристаллизации энантиомерный избыток полученного из тарtrата (*R*)-(-)-*мета*-хлорБГМ составил 38%, а четырёхкратная перекристаллизация позволила получить (*R*)-(-)-Галодиф с *e.e.* 72%. Однако замечено, что с увеличением количества перекристаллизаций эффективность энантиомерного обогащения на стадии снижается, и дальнейшее обогащение (-)(+)-тарtrата **77** становится малоэффективным.

Таким образом, метод перекристаллизации позволяет значительно обогатить (-)(+)-диастереомер *мета*-хлорБГА **77** компоненты за 4 стадии с общим выходом на рацемат 15%, позволяя получить (*R*)-(-)-Галодиф со средним энантиомерным избытком *e.e.* 72%. Однако описанный выше метод непригоден для диастереомерного обогащения второго (+)(+)-диастереомера ввиду его относительно хорошей растворимости в сравнении с первым диастереомером. Попытка его перекристаллизации, напротив, приводит к снижению диастереомерного избытка.

Таблица 14 – Диастереомерное обогащение (-)(+)-*мета*-хлорБГА тартрата перекристаллизацией из MeOH

| Количество перекристаллизаций (-)(+)-тартрата <i>мета</i> -хлор-БГА | Выход тартрата, % от рацемического субстрата | | Характеристики (<i>S</i>)-(-)- <i>мета</i> -хлорБГМ | |
|---|--|-------|---|-----------------------------------|
| | На стадии | Общий | <i>e.e.</i> , % | $[\alpha]_D^{[20]}$ (5%, EtOH) |
| 0 | 48 | 48 | 24 | - 5,79 |
| 1 | 65 | 31 | 38 | - 12,73 |
| 2 | 72 | 22 | 69 | - 19,56 |
| 3 | 75 | 17 | 71 | - 22,20 |
| 4 | 87 | 15 | 72 | - 22,82 |

Тартраты *мета*-хлорбензгидриламина **77**, полученные обработкой соответствующего рацемического амина раствором L-(+)-винной кислоты, были выделены и исследованы различными методами с целью установления различий в их физико-химических характеристиках. Так, было обнаружено, что диастереомерно обогащённые соли имеют разные температуры плавления: 162–164 °C у (-)(+)-диастереомера, кристаллизующего из раствора первым, и 145–147 °C у второго (+)(+)-диастереомера. Существенных различий в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C указанных соединений, обнаружено не было (таблица 15, рисунок 8), что характерно для диастереомеров ионной природы [11].

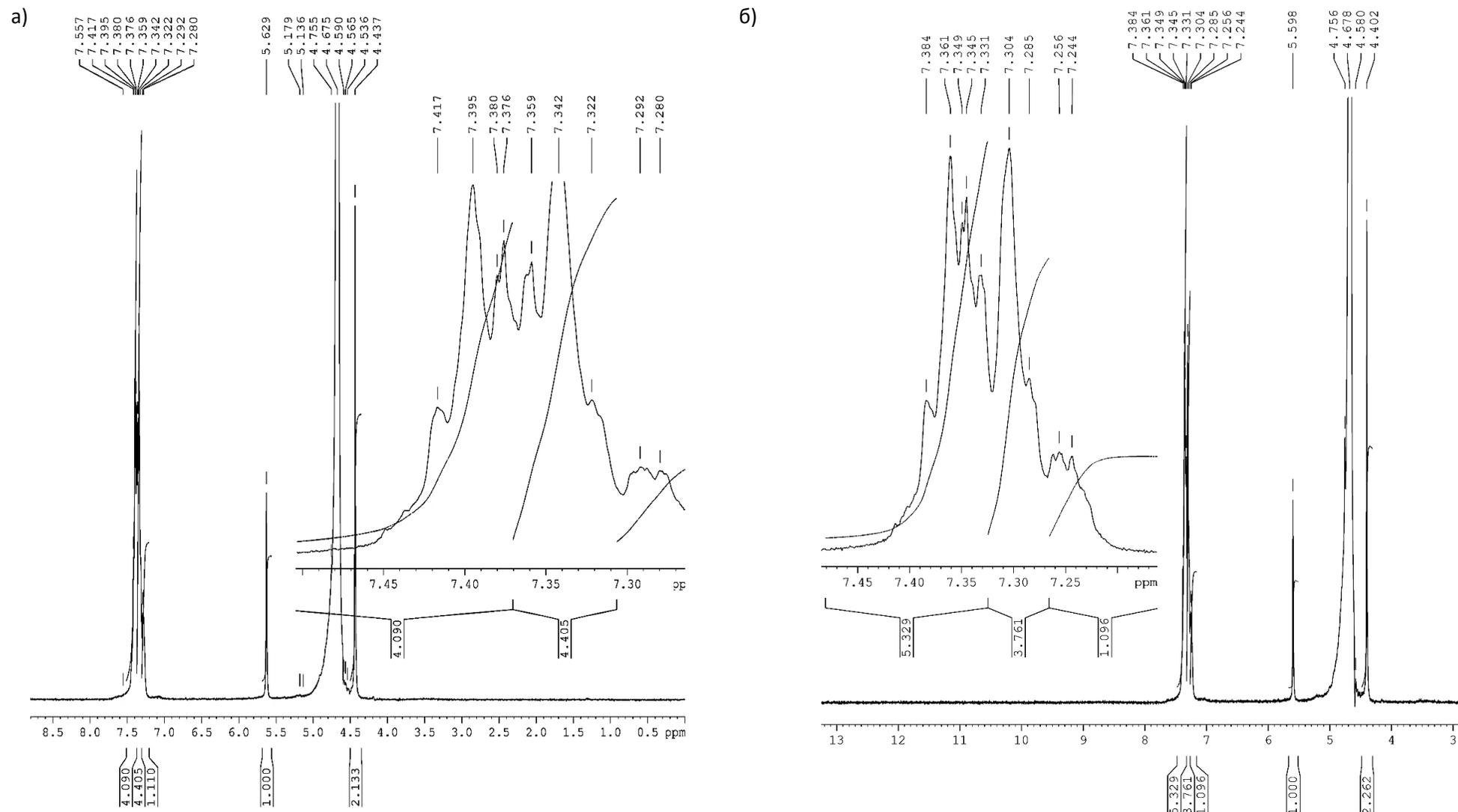


Рисунок 8 – Спектры ЯМР ^1H (-)(+)-обогащённого тартрата *мета*-хлорБГА (а) и (+)(+)-обогащённого тартрата *мета*-хлорБГА (б)

Исследования методом ВЭЖХ на ахиральной колонке (с целью определения химической чистоты) также ожидаемо не показали разделения диастереомерных тартратов (таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительные характеристики тартратов *мета*-хлор-бензгидриламина

| Параметр | Диастереомер-1 (Менее растворимый) | Диастереомер-2 (Более растворимый) |
|--|---|---|
| Энантиомерный состав | Избыток (+)-тартрата (-)- <i>мета</i> -хлорБГА | Избыток (+)-тартрата (+)- <i>мета</i> -хлорБГА |
| Температура плавления, °С | 162–164 | 145–147 |
| ЯМР ¹ H | (D ₂ O, 300 MHz), δ _{м.д.} : 4.44 (s, 2H, <u>CH</u> - <u>CH</u>), 5.63 (с, 3H), 7.29 (д, J=3.6 Hz, 1H), 7.44 (м, 7H) | (D ₂ O, 300 MHz), δ _{м.д.} : 4.40 (s, 2H, <u>CH</u> - <u>CH</u>), 5.60 (с, 3H), 7.25 (д, J=3.6 Hz, 1H), 7.36 (м, 7H) |
| ЯМР ¹³ C | (D ₂ O, 75 MHz), δ _{м.д.} : 175.6, 130.2, 128.8, 128.6, 128.5, 126.7, 126.5, 124.8, 72.2, 56.7 | (D ₂ O, 75 MHz), δ _{м.д.} : 175.7, 130.2, 128.8, 128.6, 128.5, 126.6, 126.5, 124.8, 72.2, 56.7 |
| Время удерживания (ВЭЖХ, ахиральная колонка), мин. | 6,0–6,1 | 6,0–6,1 |

К сожалению, провести поляриметрические исследования обоих тартратов не представлялось возможным ввиду их низкой растворимости (H₂O, MeOH, EtOH, *i*-PrOH, MeCN, ацетон, этилацетат, ДМСО), что препятствовало получению растворов концентрации, достаточной для точного определения угла вращения. В связи с этим, полученные тартраты нейтрализовали 40%-ным водным раствором соды, экстрагировали

полученные энантиомерно обогащённые амины, после чего проводили их поляриметрическое исследование. Таким образом, в ходе работы было обнаружено, что из менее растворимого тартрата образуется амин, имеющий отрицательное удельное вращение, следовательно, исходный диастереомер преимущественно состоял из (+)-тартрата (–)-*мета*-хлор-БГА **77**. Второй, лучше растворимый, диастереомер содержал избыток (+)-тартрата (+)-*мета*-хлор-БГА, так как из него был получен амин с положительным удельным вращением.

2.2.1.2 Расщепление рацемических бензгидриламинов в отсутствие растворителя

В настоящее время в тонком органическом синтезе большое внимание уделяется разработке методов, отвечающих принципам «Зелёной химии» [194]. В частности, одно из положений предполагает сведение к минимуму использования растворителей для осуществления химических превращений. Несмотря на то, что расщепление рацемических аминов через диастереомерные соли с оптически активной винной кислотой является давно известным методом, в литературных источниках нами не было обнаружено примеров проведения данного процесса без растворителя.

Поскольку галоген-замещённые бензгидриламины являются маслообразными веществами, представляется возможным провести реакцию солеобразования с оптически активной L-(+)-винной кислотой в условиях отсутствия растворителя. Мы апробировали данный метод на *мета*-хлорбензгидриламине **85** (схема 53). Реакция проводилась в агатовой ступке с помощью активного перетирания образующейся пасты при комнатной температуре в течение 30 мин. Мольное соотношение винной кислоты к амину составляло 1:2. В ходе реакции было зафиксировано образование кристаллического осадка соответствующего тартрата.

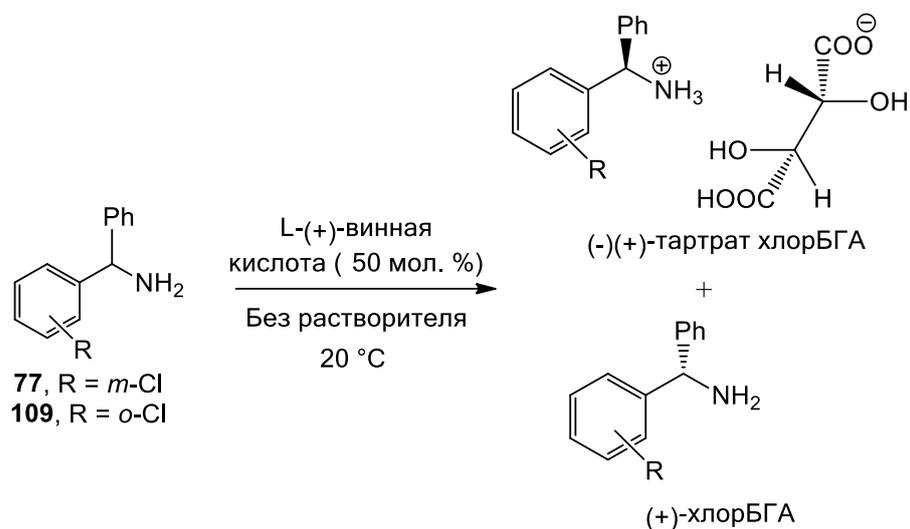


Схема 53 – Расщепление рацемических *орто*-, *мета*-хлорбензгидриламинов в отсутствие растворителя

После исчезновения винной кислоты из реакционной массы (контроль методом ТСХ) полученная диастереомерная соль тщательно промывалась гексаном от непрореагировавшего амина. Не вступивший в реакцию амин **77** после выделения был исследован методом поляриметрии, его удельное вращение $[\alpha]_D^{20}$ составило + 6,12, а *e.e.* достигало 30% (согласно методу, описанному в разделе 2.1.5). Вероятно, существенный энантиомерный избыток полученного амина объясняется различиями в реакционной способности (*S*)-(+)- и (*R*)-(-)-энантиомеров *мета*-хлорбензгидриламина в реакции солеобразования с оптически активной L-(+)-винной кислотой. Поскольку более устойчивым является (-)(+)-тарترات, в реакцию вступает преимущественно (*R*)-(-)-энантиомер *мета*-хлорБГА, давая кислую соль, в то время, как (*S*)-(+)-энантиомер остаётся в реакционной массе в основной форме, несмотря на наличие в смеси свободных карбоксильных групп. Нами было установлено, что даже при мольном соотношении винная кислота: амин 1:1 и протекании реакции в течение 1 часа в реакционной массе остаётся 30% свободного энантиомерно обогащённого (*S*)-(+)-*мета*-хлорбензгидриламина ($[\alpha]_D^{20} = + 6,20$), однако увеличения его оптической чистоты при этом практически не наблюдается.

Энантиомерно обогащённый амин (*S*)-(+)-**77**, полученный описанным методом в отсутствие растворителя, может быть повторно обработан L-(+)-винной кислотой в тех же условиях для удаления примеси минорного (–)-энантиомера. В ходе выполнения данной работы было выявлено, что оптимальное количество винной кислоты по отношению к субстрату при второй обработке составляет 25 мол. %, а при последующих – 15 мол. % (таблица 16). Энантиомерное расщепление проводилось до установления постоянного значения удельного вращения получаемого амина. Для *мета*-хлорбензгидриламина суммарное количество расщеплений составило 4, при этом удельное вращение $[\alpha]_D^{[20]}$ *мета*-хлорБГА составило + 8,32, энантиомерный избыток *e.e.* 73%, а общий выход – 20% от рацемического субстрата.

Таблица 16 – Получение (*S*)-(+)-*мета*-хлорБГА **77** в отсутствие растворителя

| Число расщеплений | Количество винной кислоты, мол. % | Выход на стадии, % | $[\alpha]_D^{[20]}$ (5%, EtOH) <i>мета</i> -хлорБГА |
|-------------------|-----------------------------------|--------------------|---|
| 1 | 100 | 30 | + 6,20 |
| | 50 | 46 | + 6,12 |
| | 25 | 73 | + 4,41 |
| 2 | 50 | 53 | + 6,94 |
| | 25 | 68 | + 7,12 |
| 3 | 25 | 70 | + 7,69 |
| | 15 | 81 | + 7,77 |
| 4 | 15 | 78 | + 8,32 |
| 5 | 15 | 88 | + 8,35 |
| 6 | 15 | 87 | + 8,36 |

Полученный при расщеплении рацемата в отсутствие растворителя тартрат *мета*-хлорБГА, содержащий преимущественно (-)(+)-диастереомер, выход которого на первой стадии составляет 48%, может быть очищен от минорной примеси методом перекристаллизации, описанным в разделе 2.2.1. Так, четырёхкратная перекристаллизация тартрата *мета*-хлорБГА **77**, полученного по схеме 53, привела к диастереомерному обогащению 70% (определено исследованием полученной из тартрата БГМ на хиральной колонке методом, описанным в разделе 2.1.5) с общим выходом 16% от рацемического субстрата.

Кроме того, было проведено масштабирование процесса затирания с применением планетарной шаровой мельницы Retsch PM 100. Таким образом было продемонстрировано, что расщепление *мета*-хлорБГА **77** в отсутствие растворителя возможно при его загрузке 15–20 г с получением (+)-энантиомерно обогащённого продукта с выходом 22% от рацемического субстрата и энантиомерным избытком 71%, что сравнимо с результатами, полученными в случае проведения затирания в агатовой ступке. Обогащение (-)(+)-диастереомера, полученного при масштабировании solvent-free процесса, также происходило при помощи перекристаллизации в метаноле и давало продукт с выходом 17% от рацемического субстрата и *e.e.* 72%.

Таким образом, предложен новый удобный «зелёный» метод расщепления рацемических бензгидриламинов на оптические изомеры в условиях отсутствия растворителя, основанный на различии в реакционной способности энантиомеров БГМ при солеобразовании с L-(+)-винной кислотой. Метод позволяет получать оба энантиомера в одном синтезе с использованием одного изомера хирально чистого реагента. Особую важность имеет возможность лёгкого энантиомерного обогащения (*S*)-(+)-изомера БГМ, затруднительного в случае использования классического расщепления по различию растворимости диастереомерных солей; а также простота контроля энантиомерной чистоты продукта. В отличие от общепринятого метода 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 и более экономичен, поскольку использует меньшее количество расщепляющих реагентов и растворителей.

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

Ранее в работе было показано, что сульфированные магнитные наночастицы $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{SO}_3\text{H}$ вступают в реакцию с бензгидриламинами, давая соответствующие магнитоуправляемые аммонийные соли (раздел 2.1.3, схема 38). Поэтому большой интерес представляет создание хирального кислотного расщепляющего реагента, обладающего магнитными свойствами, посредством которого можно было бы выводить один из диастереомеров из раствора, осуществляя таким образом диастереомерное расщепление. Например, описан метод прививки на поверхности наночастиц хирального расщепляющего реагента основного характера для разделения аминокислот [30, 31]. Однако данных о кислотных магнитоуправляемых хиральных реагентах нами обнаружено не было.

Известно, что ангидрид L-(-)-диацетилвинной кислоты **82** легко вступает в реакции *O*-ацилирования с различными гидроксильными субстратами и используется для расщепления рацемических спиртов через ацильные диастереомерные производные [195, 196]. Поэтому данное производное L-(+)-винной кислоты могло бы стать удобным и легкодоступным оптически активным реагентом для модификации поверхности наночастиц Fe_2O_3 , содержащей гидроксильные группы.

Нами было впервые показано, что ангидрид L-(-)-диацетилвинной кислоты **82** может взаимодействовать с гидроксильными группами,

находящимися на поверхности наночастиц Fe_2O_3 , образуя слой из ковалентно закреплённых остатков L-(–)-диацетилвинной кислоты (схема 54).

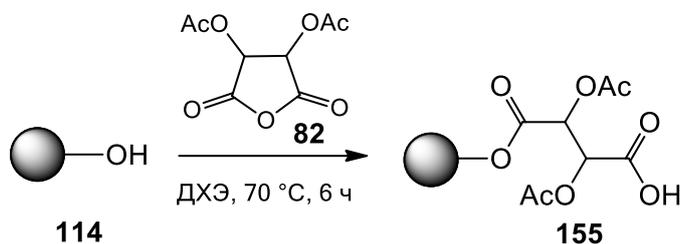


Схема 54 – Модификация поверхности наночастиц Fe_2O_3 L-(–)-диацетилвинной кислотой ($\text{Fe}_2\text{O}_3@L-(–)\text{-ДАВК}$)

Реакция проходила в безводном дихлорэтано при $70\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 6 ч с использованием механического перемешивания. Модифицированные наночастицы **155** после синтеза извлекались магнитной сепарацией и тщательно промывались EtOH от остатков непрореагировавшего ангидрида (контроль промывок осуществлялся методом ТСХ). В ИК-спектре модифицированных наночастиц наблюдалось появление интенсивных полос поглощения в области 590–600 нм, 1000–1100 нм и 1600–1700 нм, отсутствовавших в спектре исходных наночастиц и подтверждающих закрепление на поверхности остатков диацетилвинной кислоты.

Количественное определение закреплённых на поверхности наночастиц кислотных остатков диацетилвинной кислоты проводилось методом кислотно-основного титрования стандартным раствором щёлочи. Анализ показал, что количество диацетилвинной кислоты на поверхности наночастиц составляет 1,0–1,1 ммоль на 1 г, что несколько ниже, чем в случае прививания на поверхности сульфогрупп (раздел 2.1.3).

Полученный магнитоуправляемый хиральный расщепляющий реагент был апробирован для энантиомерного обогащения спиртового раствора рацемического *мета*-хлорБГА, содержащего двукратный мольный избыток амина по отношению к количеству кислотных групп, закреплённых на поверхности наночастиц $\text{Fe}_2\text{O}_3@L-(–)\text{-ДАВК}$. Реакцию проводили при

механическом перемешивании до установления постоянной концентрации *мета*-хлорБГА в растворе (контроль методом ВЭЖХ), после чего выводили наночастицы из раствора магнитной сепарацией и тщательно промывали. Раствор с непрореагировавшим амином упаривали, после чего полученный энантиомерно обогащённый продукт исследовали при помощи поляриметрии. Удельное вращение *мета*-хлорБГА составило $[\alpha]_D^{[20]}$ (5%, EtOH) = + 1,40.

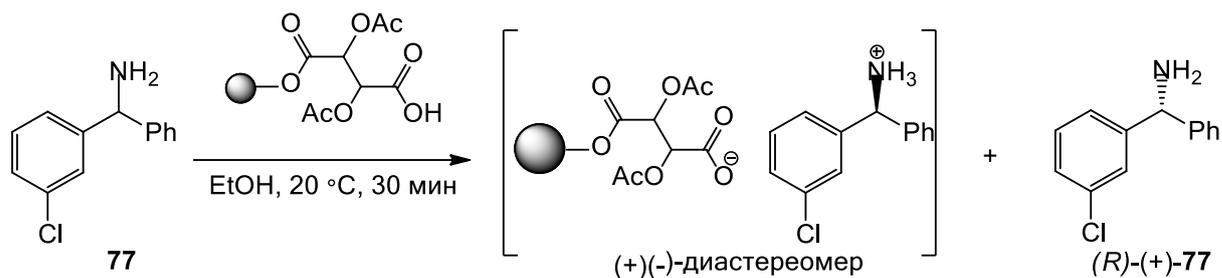


Схема 55 – Расщепление *мета*-хлорБГА при помощи Fe₂O₃@L-(–)-ДАВК

Диастереомерный тартрат *мета*-хлорБГА, закреплённый на поверхности наночастиц, нейтрализовали 30%-ным раствором соды до pH = 8–9 (схема 56), после чего отработанный хиральный расщепляющий реагент удаляли из раствора магнитом. Полученный таким образом второй энантиомерно обогащённый образец амина имел удельное вращение $[\alpha]_D^{[20]}$ (5%, EtOH) = – 1,62.

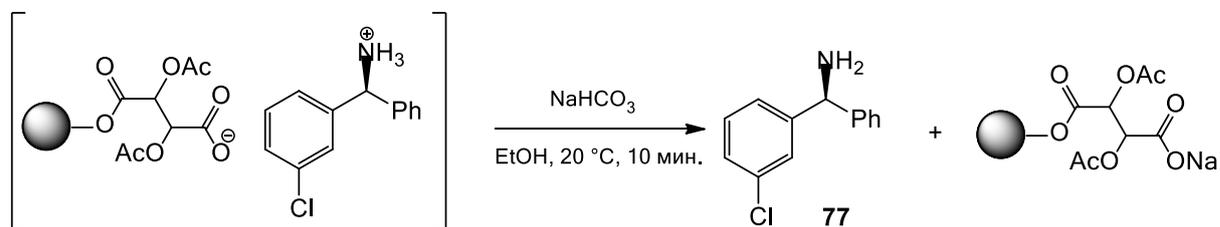


Схема 56 – Получение (–)-обогащённого *мета*-хлорБГА из магнитоуправляемой диастереомерной соли

Невысокие значения удельного вращения полученных образцов связаны с тем, что количество амина, закрепившегося на поверхности наночастиц,

оказалось значительно ниже расчётного – выход незакреплённого (+)-амина составил 84%, а (-)-*мета*-хлорБГА – 13%.

Очевидно, что энантиомерное обогащение полученных образцов (+)- и (-)-амина можно увеличить, проведя их повторное расщепление описанным выше методом. Так, в случае *мета*-хлор-БГА после проведения трёх циклов разделения удалось получить (+)- и (-)-амины с удельными вращениями $[\alpha]_D^{20}$ (5%, EtOH) = + 5,04 и – 4,87 соответственно (*e.e.* 24% и 23% для (+)- и (-)-Галодифа **1** соответственно).

Важным фактом является возможность регенерации отработанных наночастиц, модифицированных L-(-)-ДАВК. После нейтрализации диастереомерной соли на поверхности наночастиц L-(-)-ДАВК находится в виде натровой соли, которую обрабатывают спиртовым 0.02 Н раствором винной кислоты до pH = 5. При этом наночастицы восстанавливают свою кислотность и могут повторно использоваться в качестве хирального расщепляющего реагента. Было показано, что данные наночастицы выдерживают как минимум три цикла регенерации.

Таким образом, предложен новый метод расщепления рацемических бензгидриламинов с использованием впервые полученного хирального магнитного расщепляющего реагента Fe₂O₃@L-(-)-ДАВК. Главными достоинствами метода является возможность магнитной сепарации одного из диастереомеров из реакционной массы, что упрощает процесс разделения; а также возможность многократной регенерации и повторного использования хирального расщепляющего реагента. Кроме того, метод привлекает простотой аппаратного оформления, дешевизной и доступностью реагентов, возможностью использования широкого спектра растворителей.

2.2.1.4 Определение энантиомерного состава бензгидриламинов методом ЯМР с использованием D-(+)-камфары сульфокислоты

В ходе исследования было показано, что ионные диастереомеры *мета*-хлорБГА с L-(+)-винной кислотой оказались достаточно близки по своим физико-химическим свойствам, что препятствовало их полному расщеплению и усложняло анализ диастереомерного состава (в частности, диастереомерные тартраты неразличимы методом ЯМР – раздел 2.2.1.1). Аналогичные результаты были получены при исследовании диастереомерных солей *мета*-хлорБГА с D-(+)-камфарой сульфокислотой **16** (D-(+)-КСК). Нами было апробировано расщепление рацемического амина **85** с помощью D-(+)-КСК (схема 57).

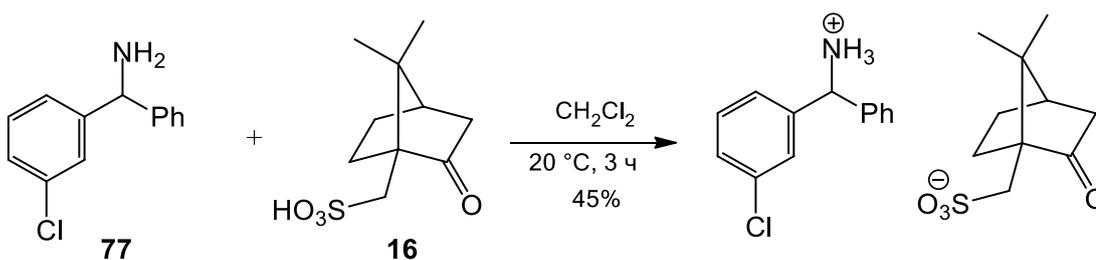


Схема 57 – Получение соли *мета*-хлорБГА с D-(+)-камфарой сульфокислотой

В реакции использовался двукратный избыток амина по отношению к сульфокислоте. Образовавшийся осадок соли отфильтровывался от непрореагировавшего амина. В спектре ЯМР ^1H соли не наблюдалось диастереомерного расщепления. Поляриметрический анализ показал, что непрореагировавший амин не имеет оптического вращения и, следовательно, является рацематом. Таким образом, данный метод не подходит для энантиомерного обогащения *мета*-хлорБГА.

Поэтому нами была предпринята попытка синтезировать ковалентные диастереомеры, которые, как правило, обладают большими различиями по сравнению с ионными диастереомерами. Наиболее доступным способом

получения ковалентных диастереомеров из аминов является проведение *N*-ацилирования хиральным ацилирующим агентом.

В качестве хирального реагента была выбрана D-(+)-камфара сульфокислота **16**, из которой был синтезирован соответствующий хлорангидрид **156** по известной методике [197]. Далее были впервые получены диастереомерные сульфамиды бензгидриламинов с сульфохлоридом камфары **157–163** (таблица 17, схема 58).

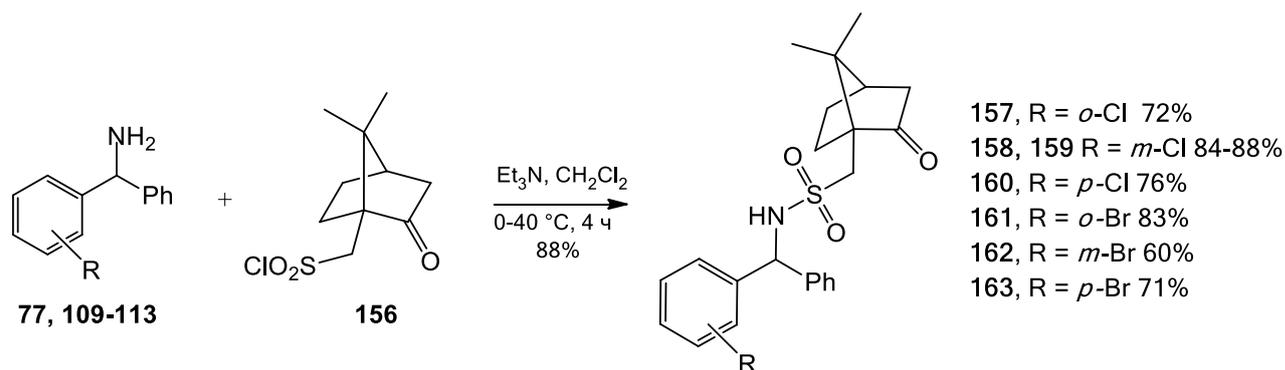


Схема 58 – Ацилирование бензгидриламинов сульфохлоридом камфары

Контроль реакции осуществлялся методом ТСХ и ВЭЖХ, при этом хроматографического разделения двух диастереомеров не наблюдалось. Однако при анализе спектра ЯМР ^1H полученного продукта **158** было обнаружено, что сигналы протонов NH-группы разделяются, давая соотношения, близкие к соотношению энантиомеров в смеси исходных бензгидриламинов. Так, в спектре ЯМР ^1H (растворитель CDCl_3) образца сульфида **158** полученного из (–)-обогащённого *мета*-хлорБГА (раздел 2.2.1.1), (рисунок 9), 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, определённого опосредовано методом хиральной ВЭЖХ бензгидрилмочевины, полученной из данного образца амина (раздел 2.1.6).

Показано, что найденный эффект расщепления характерен только для спектров ЯМР ^1H , снятых в хлороформе. В случае ДМСО, вероятно, вследствие протекания протонного обмена, расщепления протона NH-группы (дублет 8,47–8,50 м.д.) не наблюдается. Однако, в спектре ЯМР ^1H сульфида *мета*-хлорБГА **158** в ДМСО, наблюдается расщепление протонов $\text{CH}_2\text{-SO}_2$ группы (дуплеты 2,99–3,01 и 3,04–3,06 м.д.) и одной из CH_3 -групп (синглеты 0,56 и 0,58 м.д.). Но соотношение сигналов при этом в обоих случаях составляют 53 : 47%, что не совпадает с данными ВЭЖХ.

В дальнейшем в условиях, указанных на схеме 58, нами были получены сульфида с другими энантиомерно обогащёнными хлорзамещёнными БГМ (таблица 17).

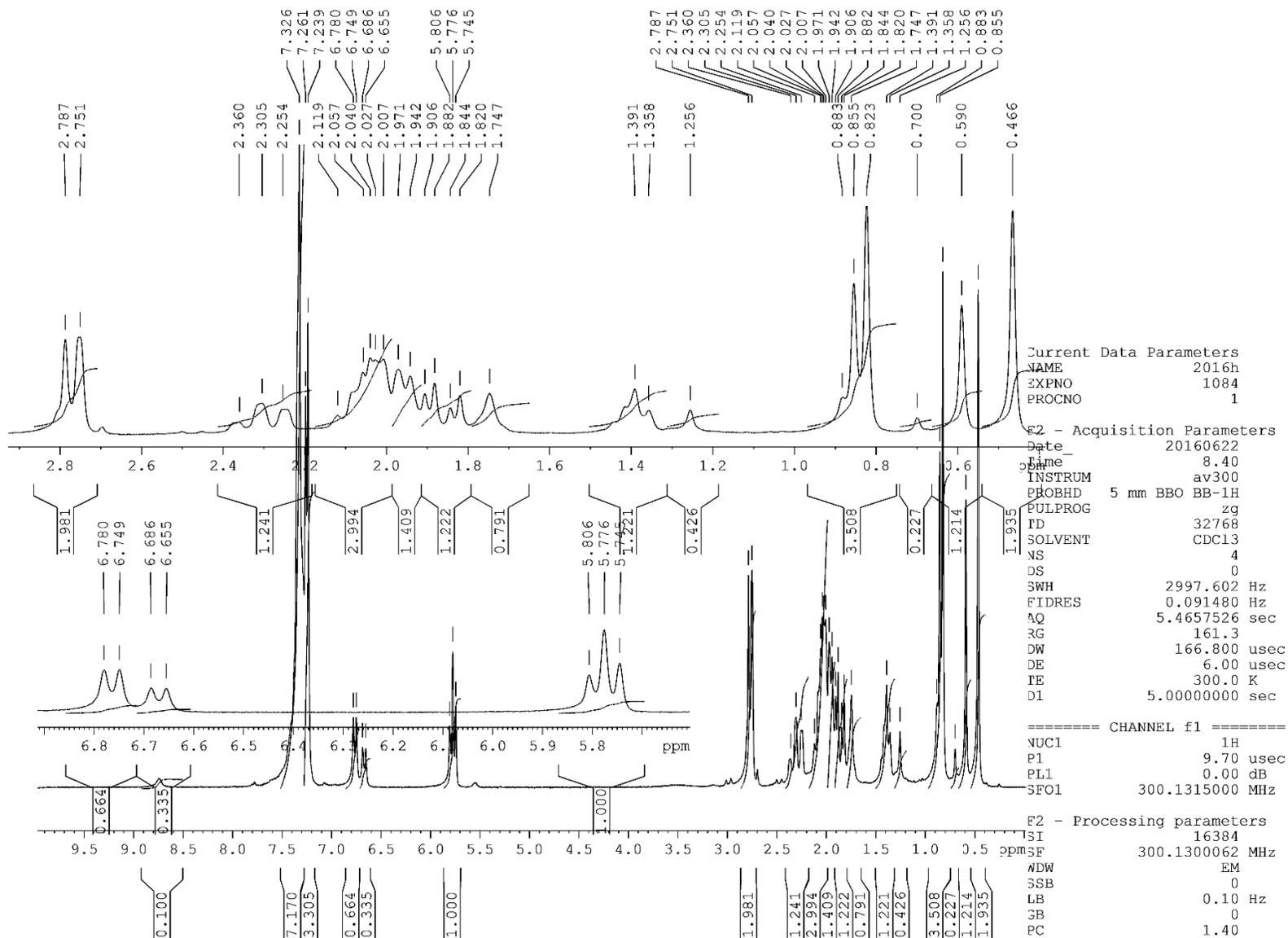


Рисунок 9 – ЯМР ^1H спектр (–)-обогащённого сульфонамида **158** мета-хлорБГА

Таблица 17 – 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 | |
| 157 | <i>o</i> -Cl | 6,50–6,52 | 6,65–6,68 | 0,61 | 0,61 | а) 54:46 б) 48:52 |
| 158 | <i>m</i> -Cl | 6,66–6,69 | 6,75–6,78 | 0,59 | 0,47 | а) 66:34 б) 37:63 |
| 159 | <i>m</i> -Cl ^б | 6,78–6,81 | 6,69–6,72 | 0,46 | 0,58 | 64:36 |
| 160 | <i>p</i> -Cl | 6,57–6,60 | 6,71–6,74 | 0,56 | 0,47 | а) 80:20 б) 13:87 |
| 161 | <i>o</i> -Br | 6,49–6,52 | 6,63–6,66 | 0,63 | 0,61 | 50:50 |
| 162 | <i>m</i> -Br | 6,68–6,71 | 6,77–6,80 | 0,60 | 0,47 | 50:50 |
| 163 | <i>p</i> -Br | 6,59–6,62 | 6,72–6,75 | 0,57 | 0,47 | 50:50 |

^a Для хлорпроизводных БГА в случае *a* использовался (+)-энантиомерно обогащённый амин, в случае *б* – (-)-обогащённый амин, полученные по методу, описанному в разделе 2.2.1.1 без перекристаллизаций

^б Диастереомеры **159** получены с (L)-(-)-изомером камфары сульфохлорида. В таблице представлены данные для (R)(R)-(+)(-)- и (S)(R)-(-)(-)-сульфамида соответственно

Оказалось, что найденный эффект расщепления ЯМР сигналов NH-групп, связанных с хиральным метиновым атомом углерода, присущ не только производному *мета*-хлорБГА **158**, но и другим сульфамидам БГА **157**, **159**–**163**, т.е. имеет общий характер. Так, согласно спектрам ЯМР ^1H (-)- и (+)-обогащённого *пара*-хлорБГА **160** (рисунок 10) диастереомерное обогащение (-)-сульфамида **160** составляет 87%, а (+)-сульфамида **160** – 80%.

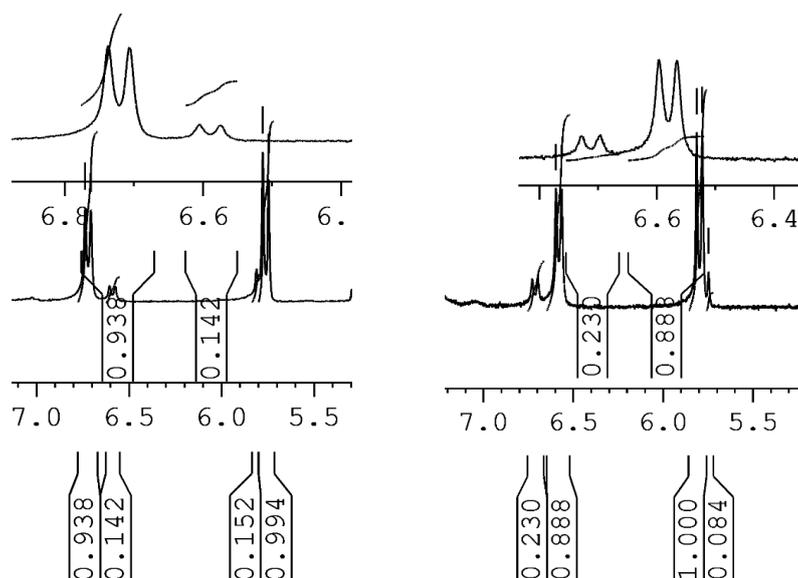


Рисунок 10 – Сигналы протонов NH-группы в спектрах ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) сульфамидов обогащённых (–)-*ortho*-хлорБГА (слева) и (+)-*ortho*-хлорБГА (справа)

В случае сульфамидного производного *ortho*-хлорБГА **157** в спектре также наблюдалось четкое расщепление протонов NH-группы (дублеты 6,65–6,68 и 6,50–6,52 м.д.) (рисунок 11). Данный метод впервые позволил проанализировать энантиомерное обогащение *ortho*-хлорБГА **109**, поскольку не удалось подобрать условия для расщепления энантиомеров соответствующей замещённой мочевины (раздел 2.1.5) на хиральной колонке. Согласно данным ЯМР ^1H сульфамида **157**, (–)-обогащенный *ortho*-хлорБГА **109**,

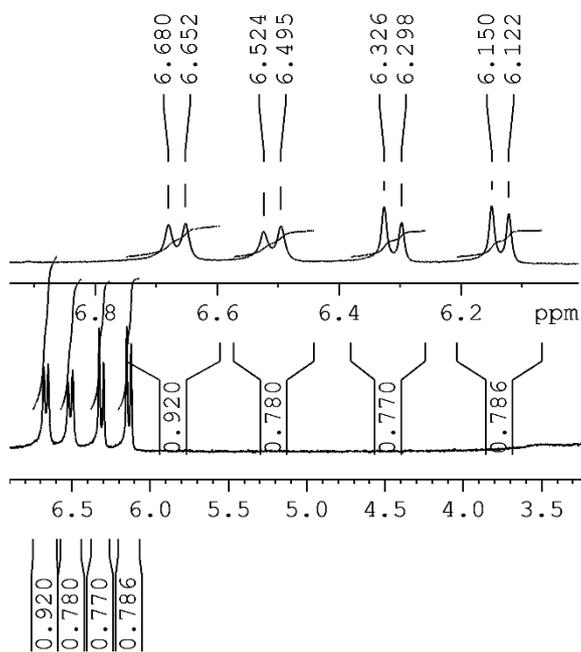


Рисунок 11 – Сигналы протонов CH- и NH- групп в спектрах ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) сульфамидов (–)-*ortho*-хлорБГА

полученный методом, описанным в разделе 2.2.1, имел энантиомерный состав 54% : 46%.

Кроме того, было обнаружено, что помимо сигнала протонов NH-группы, являющейся наиболее общим индикатором диастереомерного расщепления для всех исследованных соединений, хорошее разделение могут давать сигналы протонов других функциональных групп, при этом соотношение интегральной интенсивности пиков для всех таких групп протонов одинаково. Так, в случае сульфида *мета*-хлорБГА **158** хорошее расщепление даёт сигнал протонов CH₃-группы, лежащий в области 0,47 и 0,59 м.д. Кроме того, наблюдается частичное расщепление сигнала метинового протона, находящегося при хиральном атоме углерода в бензгидрильном фрагменте (5,75–5,81 м.д.). Однако за счёт частичного перекрывания двух дублетов, данный сигнал не удаётся использовать для определения соотношения диастереомеров. Аналогичное расщепление наблюдается в спектре других *мета*- и *пара*-замещённых сульфидов **160**, **162**, **163** (например, см. рисунок 10).

В то же время в случае *орто*-хлор- и *орто*-бромпроизводных **157**, **161** сигналы от протонов бензгидрильных СН-групп давали хорошее расщепление с разницей в 0,15–0,17 м.д. Однако при этом расщепление CH₃-группы в сульфиде *орто*-хлорБГА не наблюдалось, а в *орто*-бромпроизводном было не полным.

Также было установлено, что различия в спектрах ЯМР ¹H наблюдаются и для диастереомерных сульфидов БГА **159**, полученных из (L)-(-)-изомера камфары сульфохлорида и *мета*-хлорБГА. Сравнение спектров ЯМР ¹H сульфидов **158** и **159**, полученных из одного образца (-)-обогащённого *мета*-хлорБГА **77** показало, что положение химических сдвигов сигналов протонов NH- и CH₃-групп практически совпадает для пар диастереомеров (R)(S)-(+)(+)-**158** и (S)(R)-(-)(-)-**159**, (S)(S)-(-)(+)-**158** и (R)(R)-(+)(-)-**159** соответственно (таблица 17). При этом энантиомерный избыток

использованного образца (–)-обогащённого *мета*-хлорБГА **77**, 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 **157–163**.

2.2.2 Получение и исследование энантиомерно обогащённых форм бензгидрилмочевин

2.2.2.1 Синтез энантиомерно обогащённых форм бензгидрилмочевин

Итак, нами был разработан ряд методов энантиомерного обогащения бензгидриламинов, которые можно обобщить схемой 59. В качестве продуктов расщепления получены диастереомерные соли (тарtratoы и магнитоуправляемые соли с наномодифицированной диацетилвинной кислотой), а также амины в основном виде.

Поскольку одним из методов синтеза БГМ является взаимодействие солей БГА с цианатом натрия (раздел 2, схема 27, метод 1), нами было впервые апробировано использование в данном синтезе полученных ранее по методам А и Б тарtratoов БГА (схема 59). При этом обнаружено, что реакция протекает в мягких условиях и с высокими выходами (90–95%), как и в случае использования солянокислого бензгидриламина. При получении энантиомеров БГМ применение тарtratoов БГА имеет ряд преимуществ, таких как сокращение числа стадий и предотвращение возможной рацемизации энантиомера БГА в сильноокислых условиях при получении хлоргидрата БГА.

В реакции использовались диастереомерные тартраты БГА **77**, **109**, **110**, полученные при расщеплении соответствующих аминов в растворителе (раздел 2.2.1.1, Метод А на схеме 59), а также (+)(-)-диастереомеры БГА, образующиеся при расщеплении аминов без растворителя (раздел 2.2.1.2, Метод Б на схеме 59).

Используя предыдущий опыт получения БГМ из магнитоуправляемых сульфатных солей БГА (раздел 2.1.3, схема 38), была получена (*R*)-(-)-*мета*-хлорБГМ **1** из диастереомерной магнитоуправляемой соли, описанной в разделе 2.2.1.3 (Метод В на схеме 59).

В случае (*S*)-(+)-БГА **77**, **109**, получаемых в основном виде (по методам Б и В), в реакционную массу предварительно добавлялось эквимолярное количество винной кислоты, реакционная масса выдерживалась 5 минут до образования соответствующего тартрата, после чего синтез БГМ **1**, **109** проводился в условиях, описанных выше.

В рамках хозяйственного договора с компанией ООО «Синтегал» был разработан лабораторный регламент на метод получения энантиомерно обогащённых форм Галодифа через получение соответствующих диастереомерно обогащённых тартратов с их дальнейшим превращением в мочевины реакцией с цианатом натрия (Приложение 1). Также был разработан лабораторный регламент на получение Галодифа рацемического цианатным методом (Приложение 2).

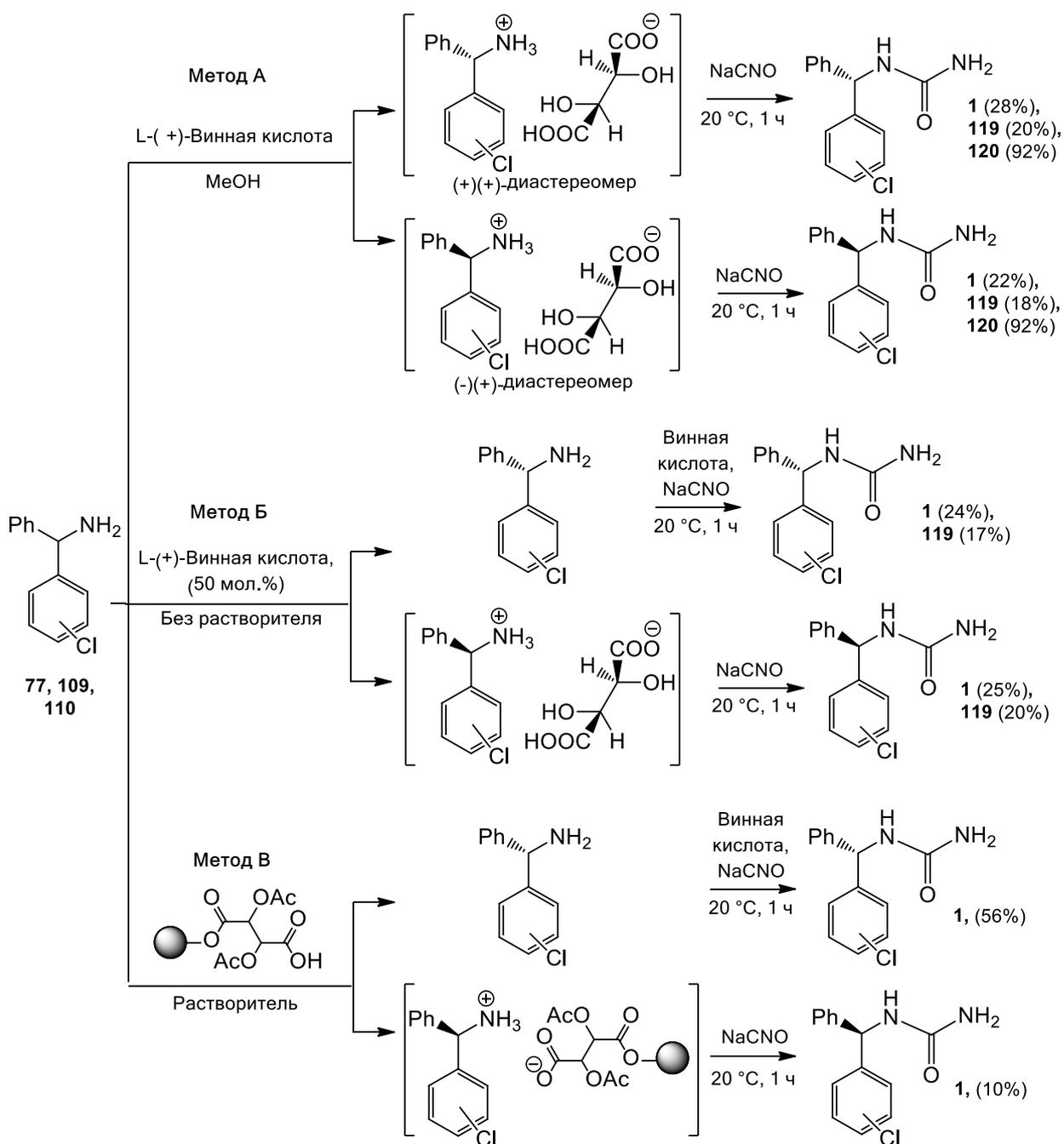


Схема 59 – Получение энантимерно обогащённых бензгидрилмочевин.

Указаны общие препаративные выходы БГМ, учитывающие повторные энантиомерные обогащения, описанные в разделах 2.2.1.1–2.2.1.3. Выход указан от максимально возможного для одного энантиомера (т.е. от 50% рацемического амина)

Полученные образцы (*S*)-(+)- и (*R*)-(–)-обогащённых БГМ **1**, **120** были исследованы методами поляриметрии и ВЭЖХ на хиральной колонке Agilent Ultron ES-OVM-C (таблица 18). Энантиомерное обогащение образцов *ortho*-

хлорБГМ приравнивалось к энантиомерному избытку исходного амина **109**, определённого в разделе 2.2.1.4.

Таблица 18 – Исследование энантиомерного состава БГМ, полученных из энантиомерно обогащённых аминов

| Изомер БГМ | Способы получения энантиомерно обогащённого амина | | | | | |
|--|---|-----------------|---------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| | Метод А * | | Метод Б | | Метод С | |
| | $[\alpha]_D^{[20]}$ | <i>e.e.</i> , % | $[\alpha]_D^{[20]}$ | <i>e.e.</i> , % | $[\alpha]_D^{[20]}$ | <i>e.e.</i> , % |
| <i>(R)</i> -(-)- <i>m</i> -Cl-БГМ 1 | - 22,82 | 72 | - 22,57 | 70 | - 4,97 | 23 |
| <i>(S)</i> -(+)- <i>m</i> -Cl-БГМ 1 | + 5,02 | 24 | + 23,26 | 73 | + 5,04 | 24 |
| <i>(R)</i> -(-)- <i>o</i> -Cl-БГМ 119 | - 1,23 | 8 | - 1,34 | 8 | - | - |
| <i>(S)</i> -(+)- <i>o</i> -Cl-БГМ 119 | + 0,50 | < 5 | + 1,15 | 6 | - | - |
| <i>(R)</i> -(-)- <i>p</i> -Cl-БГМ 120 | - 8,73 | 89 | - | - | - | - |
| <i>(S)</i> -(+)- <i>p</i> -Cl-БГМ 120 | + 8,35 | 81 | - | - | - | - |

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

Из таблицы 18 видно, что расщепление в растворителе (Метод А) наиболее эффективно для получения энантиомеров *пара*-хлорбензгидрилмочевины **120**, и позволяет получить продукт **120** с хорошим энантиомерным избытком до 89% без проведения перекристаллизации соответствующих тартратов и высоким препаративным выходом 92%. Получение *(S)*-(-)-энантиомера Галодифа (*мета*-хлорБГМ) **1** по методу А даёт средний уровень обогащения с условием проведения нескольких перекристаллизаций соответствующего тартрата БГА. Для получения *(R)*-(+)-энантиомеров *мета*-хлорБГМ **1** предпочтительно использовать метод расщепления БГА без растворителя, также позволяющий добиться средней энантиомерной чистоты (+)-амина **77**. Полученные образцы *орто*-хлор-БГМ (методами А и Б) имели низкое обогащение, что свидетельствует о снижении

расщепляющей способности винной кислоты в ряду *пара*-, *мета*-, *орто*-хлорБГА. Метод с использованием наночастиц Fe₂O₃@L-(–)-ДАВК, апробированный для получения энантиомеров Галодифа, впервые показал возможность использования магнитоуправляемых диастереомерных солей для синтеза энантиомерно обогащённых форм мочевины **1**.

2.2.2.2 Исследование энантиомерного состава Галодифа методом поляриметрии

Нами впервые была исследована зависимость удельного вращения Галодифа **1** от энантиомерного состава смеси.

Для проведения поляриметрического анализа были выбраны следующие условия: растворитель – этанол, концентрация исследуемого раствора – 5%, температура – 20 °С, длина оптического пути – 1 дм, исследование проводилось при длине волны 589 нм (D-линия натрия).

Известно, что, как правило, зависимость удельного вращения от энантиомерного состава смеси имеет характер, близкий к линейному. Нами был построен график зависимости удельного вращения (*S*)-(+)-Галодифа от количества преобладающего энантиомера в смеси (рисунок 12). При этом обнаружено, что линейная функция удовлетворительно описывает данную зависимость ($R^2=0.966$). Полученное уравнение имеет вид:

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

Тогда, согласно уравнению (1), удельное вращение Галодифа, содержащего 100% (*S*)-(+)-энантиомера, должно составлять + 34,50, а (*R*)-(–)-энантиомера, соответственно, – 34,50.

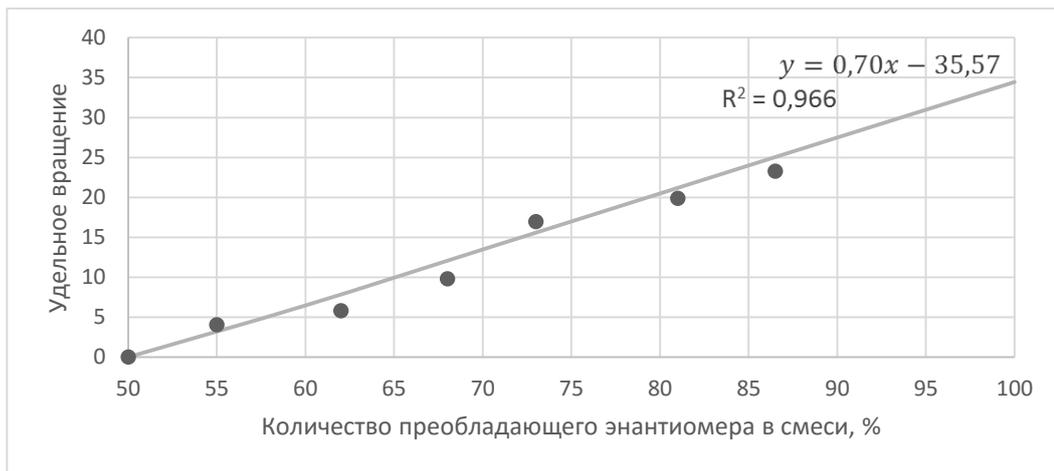


Рисунок 12 – Зависимость удельного вращения $[\alpha]_D^{20}$ (5%, EtOH) (S)-(+)-Галодифа от энантиомерного состава

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

2.2.2.3 Исследование противосудорожной активности энантиомерно обогащённых форм Галодифа

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

Для испытаний использовались образцы (-)- и (+)-энантиомерно обогащённого Галодифа, полученные по методу А на схеме 59 [198].

Антиконвульсантную активность оценивали по способности исследуемой субстанции снижать судорожные проявления, вызываемые коразолом, у мышей. В качестве эталона сравнения использовался рацемат Галодифа. Исследуемые образцы Галодифа вводили внутривентрикулярно в трех дозах: 100 мг/кг, 150 мг/кг и 250 мг/кг за 2 часа до коразола. Коразол вводили подкожно (110 мг/кг). Тяжесть (стадии) судорог оценивалась по пятибалльной шкале.

Было проведено сравнение образцов по средним баллам судорожных проявлений, вызванных коразолом, на фоне введения исследуемых образцов. Результаты представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Влияние (в баллах) исследуемых образцов Галодифа на судорожные проявления, вызванные коразолом

| 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 |

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

При сравнении данных из таблицы 19 видно, что средний балл судорожных проявлений для образцов №№ 1, 2 для всех исследованных доз препарата выше, чем у эталонного образца, то есть, (–)-обогащённый образец Галодифа проявил меньшую противосудорожную активность, чем его рацемическая субстанция. По средним баллам судорожных проявлений образцы №№ 3, 4 во всех исследованных дозах обладали более низким баллом судорожных проявлений, то есть, (+)-обогащённый образец Галодифа проявил бóльшую противосудорожную активность, чем эталонная субстанция.

Также было проведено сравнение противосудорожной активности исследуемых образцов субстанции Галодифа по доле животных, у которых исследуемое вещество предотвратило развитие судорожных проявлений разной степени тяжести, вызванных коразолом. В таблице 20 приведены результаты, выраженные в проценте животных, у которых не развивались судорожные проявления определенной стадии (% протекции).

Таблица 20 – Сравнение (в процентах протекции) исследуемых образцов по протекции животных от судорожных проявлений различных стадий, вызванных коразолом

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

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

Из таблицы 20 видно, что наибольшую протекцию от судорожных проявлений 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) в дозах 100 мг/кг и 150 мг/кг для 3-й и 4-й стадий. Все исследованные образцы полностью защищали животных от развития судорожных проявлений 5-й стадии в дозе 250 мг/кг.

Таким образом, в результате проведенных испытаний установлено, что оптический изомер (+)-*мета*-хлорБГА обладает более высокой противосудорожной активностью, чем его оптический антипод (-)-*мета*-хлорБГА.

2.2.2.4 Теоретическое определение абсолютной конфигурации энантиомеров бензгидрилмочевин

Одним из важных аспектов изучения энантиомеров является определение их абсолютной конфигурации, необходимое как для характеристики исследуемых энантиомеров по (*S*)-, (*R*)- номенклатуре, так и для лучшего понимания механизмов фармакологического действия изомеров на биообъекты.

Нами были апробированы различные методики получения кристаллов *мета*- и *пара*-хлорБГМ **1**, **120** для проведения рентгеноструктурного анализа (РСА). Однако при этом было обнаружено, что в независимости от условий кристаллизации БГМ **1**, **120** образуют поликристаллы, непригодные для проведения РСА. Попытки образовать комплексы с переходными металлами (Cu^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+}) либо с органическими лигандами (2,2-дипиридил, 3,5-диметилпиразол, гуанидин гидрохлорид, 1,10-фенантролин) также не принесли желаемых результатов. Было установлено, что БГМ **1**, **120** кристаллизуются отдельно от вышеперечисленных комплексообразователей, и их присутствие не влияет на форму кристаллов бензгидрилмочевин.

Поэтому для решения поставленной задачи нами были осуществлены квантово-химические расчёты абсолютной конфигурации энантиомеров Галодифа.

Расчёты были проведены методом зависящей от времени теории функционала плотности (TDDFT) с использованием базиса aug-cc-pVDZ¹. В работе [199] показано, что данный метод имеет достаточную точность для расчёта молекул с небольшим оптическим вращением.

Ввиду присутствия в молекуле конформационной подвижности, каждый энантиомер Галодифа может существовать в виде нескольких конформеров. Нами было найдено 8 конформеров (*S*)-энантиомера Галодифа, представленных на рисунке 14, и обусловленных вращением хлорзамещённого кольца вокруг оси OX и вращением фрагмента мочевины вокруг оси OZ (рисунок 13). Для указанных конформеров была проведена оптимизация структуры, рассчитаны термодинамические параметры и удельное вращение (таблицы 19, 20). Расчёты проводились для газовой фазы (таблица 19) и для этанола (с использованием модели сольватации COSMO) (таблица 20).

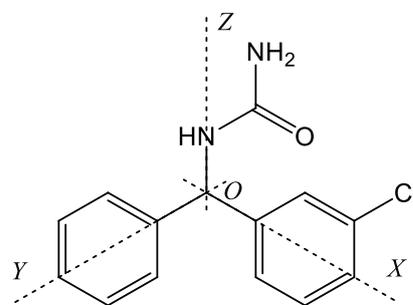


Рисунок 13 – Основные оси вращения в молекуле галодифа

Исходя из полученных значений энергии Гиббса были рассчитаны мольные доли конформеров в смеси согласно распределению Больцмана:

$$x_i = e^{-\frac{\Delta G_{\text{отн.}i}}{\Sigma \Delta G_{\text{отн.}i}}} \quad (2)$$

где x_i – мольная доля i -го конформера в смеси,

$\Delta G_{\text{отн.}i}$ – относительная Энергия Гиббса i -го конформера, равная:

$$\Delta G_{\text{отн.}i} = \Delta G_{\text{max}} - \Delta G_i . \quad (3)$$

¹ Расчёты были проведены Бондаревым А.А. в Алтайском государственном университете.

Как видно из таблиц 19–20, все конформеры близки по энергии, в связи с чем находятся в смеси в количествах от 11 до 14%. Согласно расчётам весовых соотношений конформеров, в газовой фазе наибольшей стабильностью обладает конформер II, а в этаноле – конформер VIII.

Удельное вращение энантиомера было рассчитано как сумма вкладов в оптическое вращение всех его конформеров:

$$[\alpha]_D = \sum_{i=1}^8 ([\alpha]_D)_{\text{вклад } i}, \quad (4)$$

где $([\alpha]_D)_{\text{вклад } i}$ – вклад i -го конформера в удельное вращение:

$$([\alpha]_D)_{\text{вклад } i} = \frac{([\alpha]_D)_i \cdot x_{\%i}}{100\%}, \quad (5)$$

$x_{\%i}$ – процентное содержание i -го конформера в смеси.

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

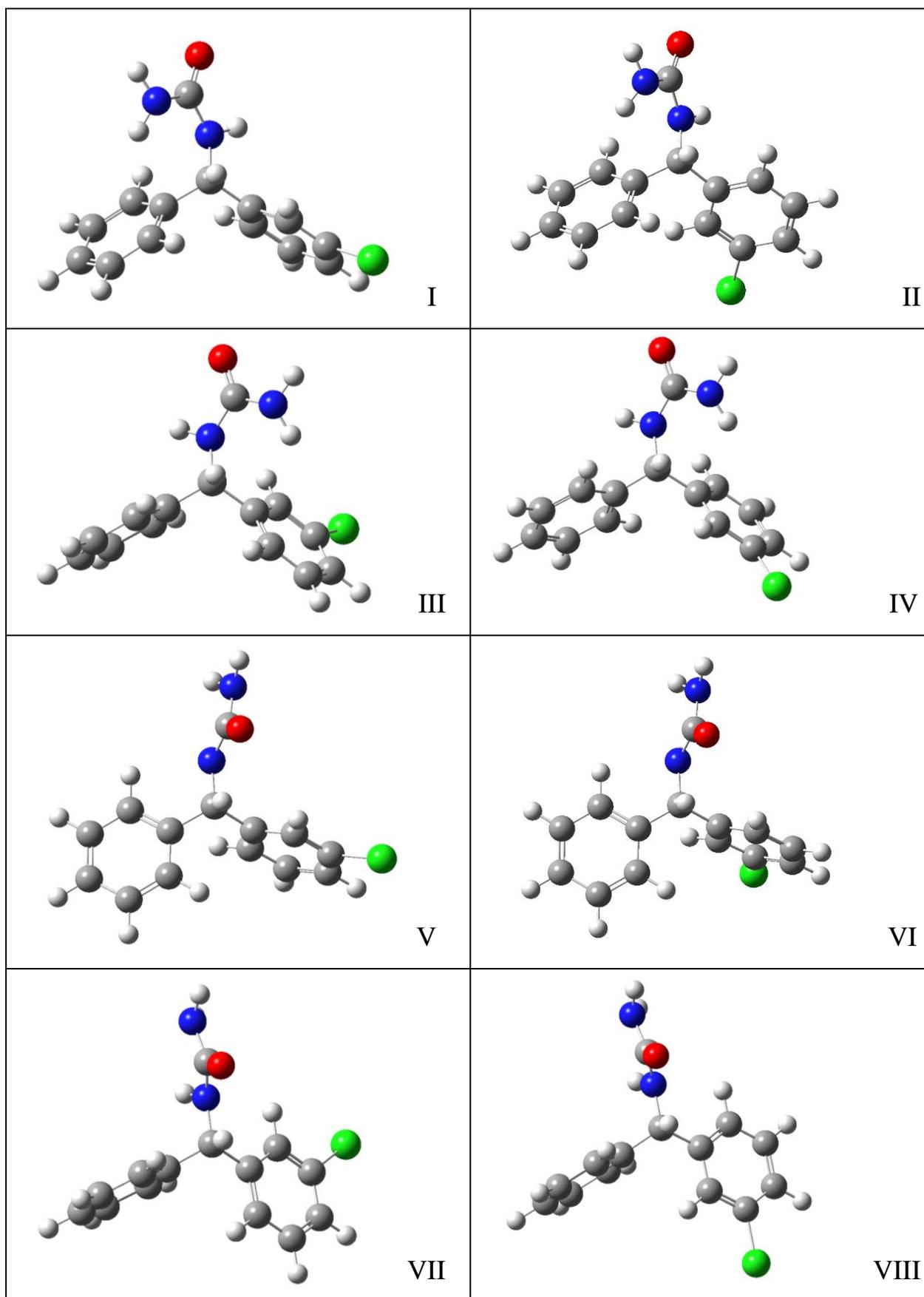


Рисунок 14 – Конформеры (*S*)-мета-хлорБГМ (оптимизация проводилась в базисе aug-cc-pVDZ, в газовой фазе)

Таблица 19 – Энергия Гиббса и удельное вращение конформеров (*S*)-*мета*-хлорБГМ в газовой фазе (расчёты проведены в базисе aug-cc-pVDZ)

| Конфо- рмер | Направление «вращения» фенильных колец | $[\alpha]_D$ | ΔG , Хартри | $\Delta G_{отн.}$ кДж/ моль | Моль- ная доля | Процентное содержание конформера, % | $[\alpha]_D$, вклад |
|----------------|---|---------------|-----------------------|-----------------------------------|----------------------|---|-------------------------|
| I | Левое | -491.73 | -1185.68289728 | 0.082 | 0.984 | 13.857 | -68.14 |
| II | Левое | -65.69 | -1185.68302772 | 0.000 | 1.000 | 14.083 | -9.25 |
| III | Правое | +488.92 | -1185.68143236 | 1.001 | 0.818 | 11.520 | +56.32 |
| IV | Правое | +268.71 | -1185.68146880 | 0.978 | 0.821 | 11.562 | +31.11 |
| V | Левое | -310.21 | -1185.68147403 | 0.975 | 0.822 | 11.576 | -35.91 |
| VI | Левое | -201.95 | -1185.68206726 | 0.315 | 0.939 | 13.223 | -26.70 |
| VII | Правое | +416.91 | -1185.68087320 | 1.352 | 0.770 | 10.844 | +45.21 |
| VIII | Правое | +227.78 | -1185.68259849 | 0.269 | 0.947 | 13.336 | +30.38 |
| | | | | | | | |
| Сумма | | | | 4.972 | 7.101 | 100 | +26.02 |

Таблица 20 – Энергия Гиббса и удельное вращение конформеров (*S*)-*мета*-хлорБГМ в этаноле (расчёты проведены в базисе aug-cc-pVDZ)

| Конфо- рмер | $[\alpha]_D$ | ΔG , Хартри | $\Delta G_{отн.}$ кДж/моль | Мольная доля | Содержание конформера, % | $[\alpha]_D$, вклад |
|----------------|----------------|-----------------------|-------------------------------|--------------|-----------------------------|-------------------------|
| I | -392.62 | -1185.70497887 | 1.069 | 0.812 | 11.471 | -45.04 |
| II | -193.82 | -1185.70600987 | 0.422 | 0.921 | 13.010 | -25.22 |
| III | +378.65 | -1185.70490017 | 1.118 | 0.804 | 11.358 | +43.01 |
| IV | +282.35 | -1185.70520029 | 0.930 | 0.834 | 11.781 | +33.26 |
| V | -388.95 | -1185.70601698 | 0.417 | 0.922 | 13.024 | -50.66 |
| VI | -46.01 | -1185.70524545 | 0.901 | 0.839 | 11.852 | -5.45 |
| VII | +389.15 | -1185.70552125 | 0.278 | 0.947 | 13.378 | +52.06 |
| VIII | +277.33 | -1185.70668178 | 0.000 | 1.000 | 14.126 | +39.18 |
| | | | | | | |
| Сумма | | | 5.135 | 7.079 | 100 | +41.14 |

Проведённые квантово-химические расчёты показали, что значения удельного вращения отдельных конформеров (*S*)-Галодифа отличаются как по абсолютной величине, так и по знаку. В ходе анализа полученных данных

было замечено, что знак удельного вращения конформера определяется направлением поворота фенильных колец («пропеллера») относительно фрагмента мочевины. На рисунке 15 схематично изображены два возможных способа ориентации бензгидрильного фрагмента относительно оси OZ , проходящей через связь $CH-NH$. Если представить закручивание «лопастей», образованных фенильными кольцами, вокруг указанной оси, то в одном случае оно будет происходить по часовой стрелке (влево), а в другом – против часовой стрелки (вправо) (направление выбрано условно).

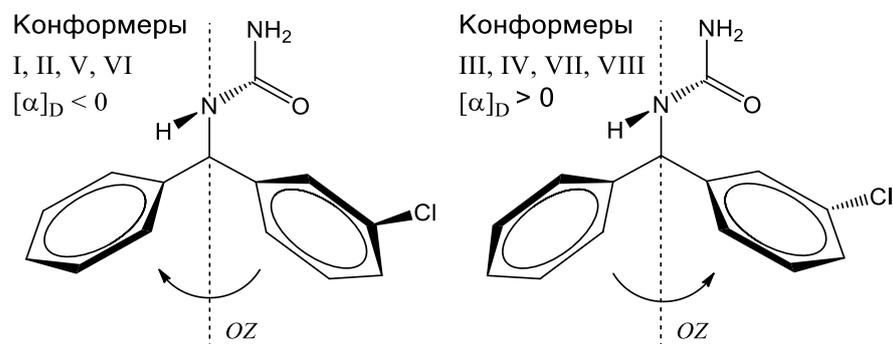


Рисунок 15 – Схематичное изображение вариантов ориентации бензгидрильного фрагмента относительно остатка мочевины

Так, если «лопасти» направлены влево (см. рисунок 14, таблицу 19, конформеры I, II, V, VI), конформер имеет отрицательное удельное вращение, и, напротив, в случае правонаправленных «лопастей» (см. рисунок 14, таблицу 19, конформеры III, IV, VII, VIII) удельное вращение положительное.

Кроме того, нами был проведен поиск взаимосвязи между абсолютной величиной удельного вращения и строением конформера. При этом было обнаружено, что абсолютная величина удельного вращения конформера зависит от того, в каком из *мета*-положений фенильного кольца находится атом хлора. Замечено, что конформеры, в которых атом хлора ориентирован в *мета*-положение, расположенное выше плоскости α , указанной на рис. 16 (конформеры I, III, V, VII), имеют бóльшую величину удельного вращения по сравнению с аналогичными конформерами, у которых занято *мета*-

положение, расположенное ниже данной плоскости (конформеры II, IV, VI, VIII соответственно).

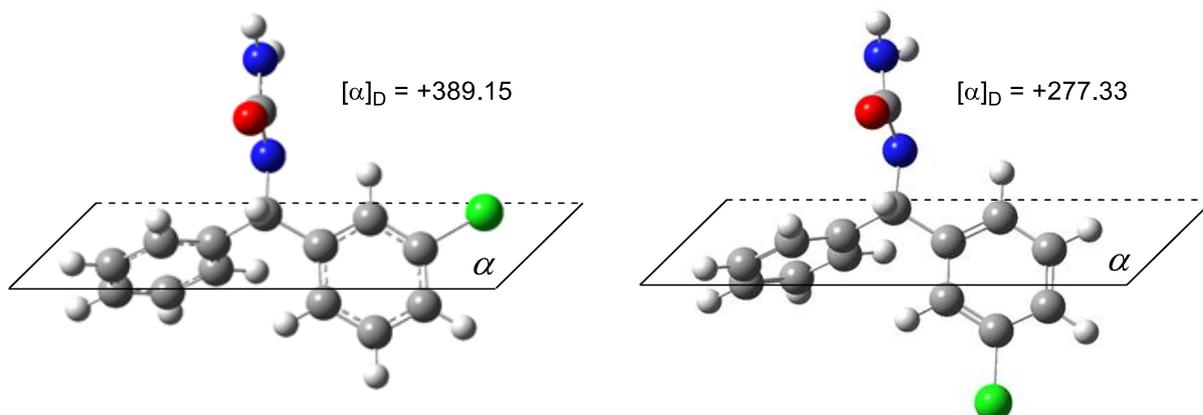


Рисунок 16 – Влияние положения атома хлора на абсолютную величину удельного вращения конформера на примере конформеров VII (слева) и VIII (справа). Удельное вращение рассчитано в базисе aug-cc-pVDZ в этаноле (таблица 20)

Поскольку использование базиса aug-cc-pVDZ требует больших вычислительных мощностей, была исследована возможность использования менее точного базиса для определения абсолютной конфигурации БГМ. Для этого были проведены квантово-химические расчёты конформеров (*S*)-Галодифа в базисе B3LYP 6-311G. Суммарное удельное вращение конформера в газовой фазе составило + 38,88, а в этаноле + 9,06. Таким образом, данный метод не подходит для вычисления значения удельного вращения БГМ, однако позволяет определить его знак, то есть, провести соотнесение (+)-, (-)-энантиомеров по (*R*)-, (*S*)-номенклатуре. Поэтому, используя этот базис, был произведён расчёт конформеров для (*S*)-энантиомеров *орто*- и *пара*-хлорБГМ **119**, **120** и установлено, что, как и в случае *мета*-хлорБГМ, (*S*)-энантиомеры данных соединений имеют положительное удельное вращение.

Глава 3 Экспериментальная часть

3.1 Материалы и оборудование

Синтетическая часть данной работы была выполнена на кафедре Биотехнологии и органической химии Национального исследовательского Томского политехнического университета. В работе использовались коммерчески доступные вещества: бензофенон, 2-амино-5-хлорбензофенон, 4-оксибензофенон, ацетофенон, 3-нитроацетофенон, бензальдегид, метилциклогексилкетон, циклогенсанон, L-(+)-винная кислота, L-(-)-дибензоилвинная кислота, D-(+)- и L-(-)-камфора сульфокислота, боргидрид натрия, цианат натрия, мочевины, гидроксилламин гидрохлорид, семикарбазид гидрохлорид, тиосемикарбазид гидрохлорид, аминогуанидин, глицин, лейцин, аланин, глутаминовая кислота, VO_2O . Хлор- и бромзамещённые кетоны (кроме 3-хлорбензофенона) были получены по известной методике ацилированием бензола ацетилхлоридами соответствующих хлор- и бромбензойных кислот. Наночастицы Fe_2O_3 были получены на кафедре Общей и неорганической химии ТПУ к.х.н. Галановым А.И. Растворители, применявшиеся в работе, были очищены и осушены по стандартным методикам.

Анализ соединений методом ВЭЖХ проводился на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1200 Compact LC с детектором УФ поглощения, хроматографической аналитической колонкой размером 150 x 4,6 мм из нержавеющей стали. Ахиральная колонка заполнена сорбентом Zorbax Extend, C-18 с частицами размером 5 мкм. Условия хроматографирования: хроматографическая колонка из нержавеющей стали размером 150 x 4,6 мм, заполненная сорбентом Zorbax Extend, C-18 с размером частиц 5 мкм; подвижная фаза (ПФ): ацетонитрил-вода (градиентное элюирование, соотношение ацетонитрил-вода в начале анализа 0%: 100%; в конце анализа 100%: 0%); скорость потока ПФ: 1 мл/мин; время проведения анализа: 10 мин; УФ-детектирование при длине волны 230 нм; объем вводимой пробы – 20 мкл.

Хиральная хроматографическая колонка Agilent Ultron ES-OVM-C размером 150 x 4,6 мм с предколонкой. Условия хроматографирования: подвижная фаза – MeCN: фосфатный буфер (0,02 М, pH = 4,4) в соотношении 1:9 (изократическое элюирование); 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.

Хромато-масс спектры получали при помощи системы ГХ-МС, состоящей из масс-детектора Agilent 5975С и газового хроматографа Agilent 7890А. Программа нагрева – от 40 до 100 °С со скоростью 10 град/мин, от 100 до 290 °С с той же скоростью, изотерма при 290 °С – 15 мин. Объём ввода 1 мкл, деление 50:1. Температура испарителя 290 °С.

ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье спектрометре Spectrum BX II.

Спектры ЯМР ¹Н были записаны на спектрометре Bruker AVANCE AV300, внутренний стандарт – ТМС, растворители – ДМСО, D₂O, CDCl₃.

Поляриметрические исследования проводились на автоматическом компактном поляриметре АТАГО POL 1/2. Условия проведения поляриметрии: растворитель – EtOH; концентрация исследуемого раствора БГА или БГМ – 5%; длина кюветы – 1 дм; длина волны – 589 нм (D-линия натрия); температура – 20 °С. Расчёт удельного вращения осуществлялся по формуле:

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{c \cdot L} ,$$

где α – угол вращения плоскости поляризации в градусах; c – концентрация измеряемого раствора, г/см³; L – длина кюветы, дм.

Определение температур плавления проводилось на микронагревательном столике Voetius.

Ход реакций и чистоту получаемых соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинах Silufol УФ-254. Системы для элюирования – бензол: этанол (9:1), бутанол: уксусная кислота: вода (4:2:1).

3.2 Экспериментальные методики

3.2.1 Получение *мета*-хлорбензофенона

Получение было произведено по известной методике [200] реакцией диазотирования 2-амино-5-хлорбензофенона с дальнейшим дезаминированием.

3.2.2. Получение кетоксимов

Получение было произведено по известной методике [201] реакцией соответствующих карбонильных соединений с гидроксиламином в среде ацетата натрия.

3.2.3 Получение бензгидриламинов восстановлением оксимов натрием в спиртовой среде

Получение было произведено по известной методике [168].

3.2.4 Получение бензгидриламинов восстановлением оксимов в среде Zn/HCOOH

К суспензии, состоящей из 2,5 г цинковой пыли и 15 мл муравьиной кислоты, нагретой до 50 °С, порциями в течение 20 мин. добавляют 9,2 ммоль соответствующего оксима. Далее реакционную массу выдерживают при 50 °С в течение 40 мин. Окончание процесса определяют методом ТСХ по исчезновению пятна оксима. После окончания реакции суспензию фильтруют, промывают на фильтре спиртом (3 раза по 7 мл). К фильтрату добавляют 60 мл H₂O и нейтрализуют 30%-ным водным раствором NaOH до pH = 8–9, затем экстрагируют толуолом (3 раза по 5 мл). Органический слой сушат безводным сульфатом натрия и отгоняют на роторном испарителе.

Полученный продукт, состоящий из смеси соответствующего амина и бензгидрилформамида, загружают в двугорлую колбу, снабжённую перемешивающим устройством, обратным холодильником и капельной воронкой, приливают 3 мл ИПСа и нагревают при перемешивании до кипения. В кипящий раствор небольшими порциями прикапывают из капельной воронки 6 мл HCl, после чего нагревают реакционную массу в течение часа.

Горячую реакционную массу нейтрализуют 30%-ным водным раствором NaOH до pH = 8–9, медленно приливая его из капельной воронки. После нейтрализации охлаждённую до комнатной температуры смесь экстрагируют толуолом (3 раза по 7 мл). Органический слой отгоняют на ротонном испарителе.

(3-хлорфенил)(фенил)метанамин 77. Выход 86%. Масло. Rf = 0.7, ВЭЖХ: Rt = 11.4 мин. ГХ-МС: M/z 217 [M]⁺.

Дифенилметанамин 80. Выход 90%. Rf = 0.7, т.пл. 180–182 °С. ВЭЖХ: Rt = 10.0 мин. ГХ-МС: M/z 183 [M]⁺.

(4-оксифенил)(фенил)метанамин 85. Выход 83%. Масло. Rf = 0.7, ВЭЖХ: Rt = 11.5 мин. ГХ-МС: M/z 199 [M]⁺.

1-(3-нитрофенил)этанамин 86. Выход 80%. Масло. Rf = 0.7, ВЭЖХ: Rt = 7.7 мин. ГХ-МС: M/z 166 [M]⁺.

3.2.5 Получение ангидрида L-(–)-диацетилвинной кислоты

Получение проведено по известной методике [169] действием ацетилхлорида на L-(+)-винуую кислоту.

3.2.6 Получение и восстановление L-(–)-диацетилвиннокислого эфира оксима бензофенона

В колбу, снабжённую перемешивающим устройством и обратным холодильником, загружают 1.04 г (5.3 ммоль) оксима бензофенона, 1.19 г (5.5

ммоль) ангидрида L-(–)-диацетилвинной кислоты и 8 мл 1,2-дихлорэтана. Реакционную массу выдерживают при 70 °С в течение 2 ч при перемешивании, контролируя ход реакции методом ТСХ (элюент C₆H₆ : EtOH (9:1) по исчезновению пятна оксима. После окончания реакции дихлорэтан отгоняют, полученный аморфный продукт растворяют в 40 мл абсолютизированного ИПСа при 70 °С, затем порциями добавляют 3,6 г металлического натрия и выдерживают реакционную массу при перемешивании в течение 1 ч, контролируя ход процесса методом ТСХ. После завершения реакции к реакционной массе приливают 150 мл H₂O и экстрагируют амин толуолом (3 раза по 12 мл). Органический слой отделяют на делительной воронке, сушат безводным сульфатом натрия и отгоняют растворитель.

Дифенилметанамин 80. Выход 78%. R_f = 0.7, т.пл. 180–182 °С. ВЭЖХ: R_t = 10.0 мин. ГХ-МС: M/z 183 [M]⁺.

(3-хлорфенил)(фенил)метанамин 77. Выход 72%. Масло. R_f = 0.7, ВЭЖХ: R_t = 11.4 мин. ГХ-МС: M/z 217 [M]⁺. [α]_D²⁰ (5%, EtOH) = + 0,24.

3.2.7 Одностадийный метод перегруппировки Бекмана из кетонов в среде гидроксилamina и муравьиной кислоты

Кетон **75, 78, 88–95** (10 ммоль), гидроксилamin гидрохлорид (30 ммоль), 1 г силикагеля в 8 мл муравьиной кислоты нагревают при 80 °С при перемешивании, контролируя окончание реакции методом ТСХ в течение времени, указанного в таблице. Реакционную массу фильтруют от силикагеля, к фильтрату приливают 150 мл воды и нейтрализуют 30%-ным раствором NaOH. Выпавший осадок амидов **75a,b, 87; 88a,b–92a,b; 93a, 94a,b** отфильтровывают, промывают на фильтре водой и сушат. В случае амидов **92a,b; 94a,b; 95a** водный раствор экстрагируют 3 раза 20 мл толуола, органический слой сушат над Na₂SO₄, и отгоняют растворитель на роторном испарителе.

В случае кетонов **75**, **88–91** преобладающий изомер амида выделяют при помощи перекристаллизации из ИПСа.

Бензанилид 87. Выход 98%, т.пл. 162–163 °С. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.08–7.13 (т, 1H), 7.33–7.39 (т, 2H), 7.51–7.61 (м, 3H), 7.79–7.82 (д, 2H), 7.96–7.99 (д, 2H), 10.28 (с, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 120.24, 123.54, 127.51, 128.27, 128.48, 131.43, 134.85, 139.02, 165.39.

N-(2-Хлорфенил)бензамид 88a. Выход 57%, т.пл. 103–104 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.05–7.09 (м, 1H), 7.31–7.33 (т, 1H), 7.40–7.42 (д, 1H), 7.49–7.52 (м, 2H), 7.56–7.59 (т, 1H), 7.89–7.92 (д, 2H), 8.43 (с, 1H), 8.56–8.58 (д, 1H).

N-(3-Хлорфенил)бензамид 75b. Выход 85%, т.пл. 136–137 °С. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.09–7.14 (т, 1H), 7.34–7.39 (т, 2H), 7.54–7.59 (т, 1H), 7.65–7.68 (д, 1H), 7.75–7.68 (д, 2H), 7.90–7.92 (д, 1H), 8.01 (с, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 120.37, 123.79, 126.40, 127.35, 128.57, 130.34, 131.36, 133.18, 136.89, 138.79, 163.71.

N-(4-Хлор-N-фенил)бензамид 89a. Выход 53%, т.пл. 187–189 °С. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.09–7.13 (т, 1H), 7.34–7.42 (д, 2H), 7.52–7.62 (д, 2H), 7.75–7.93 (д, 2H), 7.95–7.99 (т, 2H), 10.30 (с, 1H).

N-(3-Бромфенил)бензамид 90b. Выход 62%, т.пл. 141–142 °С. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.10–7.13 (т, 1H), 7.35–7.38 (т, 2H), 7.50–7.52 (д, 2H), 7.76–7.78 (д, 2H), 7.94–7.97 (т, 2H), 8.13 (с, 1H), 10.34 (с, 1H).

N-(4-Окси-N-фенил)бензамид 91a. Выход 80%, т.пл. 209–211 °С. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.73–6.76 (д, 2H), 7.52–7.54 (м, 5H), 7.91–7.93 (д, 2H), 9.25 (с, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 114.93, 122.24, 127.46, 128.30, 130.65, 131.25, 135.14, 153.67, 164.83.

N-Фенилацетамид 92a. Масс-спектр: m/z 135 $[M]^+$, 93, 66, 63, 43.

N-(4-нитрофенил)ацетамид 93a. Выход 90%, т.пл. 216–218 °С. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.37 (с, 3H), 7.93–7.95 (д, 2H), 8.25–8.27 (д, 2H), 11.80 (с, 1H).

N-Циклогексилацетамид 94a. Масс-спектр: m/z 141 $[M]^+$, 111, 97, 79, 69, 60, 54.

***N*-Метилциклогексанкарбоксамид 94b.** Масс-спектр: m/z 141 [M]⁺, 126, 112, 98, 84, 70, 56, 43, 28.

Гексагидро-2H-азепин-2-он 95a. Выход 79%, т.пл. 68–70 °С. Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1.71–1.76 (м, 6H), 2.40–2.45 (м, 2H), 3.14–3.24 (м, 2H), 6.49 (ш, 1H).

3.2.8 Получение бензгидролов

Получение было произведено по известной методике [161] реакцией восстановления бензофенонов боргидридом натрия.

3.2.9 Получение бензгидрилацетамидов из бензгидролов

В колбе, снабжённой обратным холодильником и перемешивающим устройством, растворяют 3 ммоль бензгидрола в 13 мл ацетонитрила при 60 °С и добавляют 0,3 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную массу перемешивают в течение 1 ч при той же температуре, контролируя конец реакции методом ТСХ по исчезновению пятна бензгидрола. После окончания процесса реакцию массу охлаждают до комнатной температуры, добавляют 100 мл воды, нейтрализуют до pH = 7 и фильтруют выпавшие белые кристаллы, промывая осадок на фильтре водой. Полученный бензгидрилацетамид сушат в сушильном шкафу при 70 °С.

***N*-Бензгидрилацетамид.** Выход 97%, т.пл. 149–150 °С. R_f = 0.5 Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1.92 (с, 3H, CH₃), 6.11–6.14 (д, J = 8.7, 1H, CH), 7.02–7.35 (м, 10H, Ph), 8.77–8.80 (д, J = 8.4, 1H, NH). Спектр ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 168.43, 142.59, 128.33, 127.22, 126.87, 55.79, 22.58.

3.2.10 Получение бензгидрилацетамидов из бензофенонов

В колбу, снабжённую обратным холодильником и перемешивающим устройством, загружают 3 ммоль соответствующего бензофенона, 13 мл ацетонитрила и 0,6 ммоль NaBH_4 . Реакционную массу нагревают в течение 1 ч до 80 °С, контролируя ход реакции методом ТСХ по исчезновению пятна кетона. Затем реакционную массу охлаждают до 20 °С и осторожно прикапывают 0,5 мл концентрированной H_2SO_4 . После этого смесь выдерживают в течение 1 ч при 60 °С. Конец реакции отслеживают методом ТСХ по исчезновению пятна бензгидрола. После окончания процесса реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, добавляют 70 мл воды, нейтрализуют до $\text{pH} = 7$ и фильтруют выпавшие белые кристаллы, промывая осадок на фильтре водой. Полученный бензгидрилацетамид сушат в сушильном шкафу при 70 °С.

***N*-Бензгидрилацетамид 97.** Выход 98%, т.пл. 149–151 °С, $R_f = 0.5$, ВЭЖХ: $R_t = 13.1\text{--}13.2$ мин. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.92 (с, 3H, CH_3), 6.11–6.14 (д, $J = 8.7$ 1H, CH), 7.02–7.35 (м, 10H, Ph), 8.77–8.80 (д, $J = 8.4$, 1H, NH).

***N*-[(2-хлорфенил)(фенил)метил]ацетамид 103.** Выход 87%, т.пл. 177–179 °С. $R_f = 0.5$. ВЭЖХ: $R_t = 13.4\text{--}13.5$ мин. ГХ-МС: m/z 260 $[M]^+$.

***N*-[(3-хлорфенил)(фенил)метил]ацетамид 104.** Выход 90%, т.пл. 117–118 °С. $R_f = 0.5$. ВЭЖХ: $R_t = 14.5\text{--}14.6$ мин. Спектр ^1H NMR (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.94 (с, 3H, CH_3), 6.11–6.14 (д, 1H, CH), 7.25–7.39 (м, 9H, Ar), 8.79–8.82 (д, 1H, NH).

***N*-[(4-хлорфенил)(фенил)метил]ацетамид 105.** Выход 88%, т.пл. 132–133 °С. $R_f = 0.5$. ВЭЖХ: $R_t = 13.7\text{--}13.8$ мин. Спектр ^1H NMR (DMSO- d_6), δ , м.д.: 2.06 (с, 3H, CH_3), 5.99–6.03 (д, 1H, CH), 7.17–7.35 (м, 9H, Ar), 8.76–8.79 (д, 1H, NH).

***N*-[(2-бромфенил)(фенил)метил]ацетамид 106.** Выход 75%, т.пл. 184–186 °С. $R_f = 0.5$. ВЭЖХ: $R_t = 13.4\text{--}13.5$ мин. ГХ-МС: m/z 304 $[M]^+$.

***N*-[(3-бромфенил)(фенил)метил]ацетамид 107.** Выход 81%, т.пл. 128–129 °С. $R_f = 0.5$. ВЭЖХ: $R_t = 14.3$ –14.4 мин. ГХ-МС: m/z 304 $[M]^+$.

***N*-[(4-бромфенил)(фенил)метил]ацетамид 108.** Выход 66%, т.пл. 150–152 °С. $R_f = 0.5$. ВЭЖХ: $R_t = 14.0$ –14.1 мин. ГХ-МС: m/z 304 $[M]^+$.

3.2.11 Получение бензгидриламина из бензгидрилацетамида

В двугорлую колбу, снабжённую обратным холодильником и капельной воронкой, загружают 2,85 ммоль соответствующего бензгидрилацетамида и 3 мл ИПСа, нагревают до полного растворения осадка. Затем небольшими порциями из капельной воронки прикапывают 2 мл концентрированной соляной кислоты и продолжают нагревать ещё 3 часа, наблюдая образование в колбе плотного белого осадка. Контроль за ходом реакции осуществляют методом ТСХ (элюент – C_6H_6 : EtOH (9 : 1) по исчезновению пятна амида. После окончания гидролиза к выпавшему осадку солянокислой соли амина добавляют 10 мл толуола, отфильтровывают, промывая на фильтре толуолом (3 раза по 5 мл) и сушат при 100 °С. Выходы хлоргидратов аминов представлены в таблице 4 (раздел 2.1.2).

Для получения аминов в основном виде 2.5 ммоль соответствующей солянокислой соли аминов **77, 80, 109–113** растворяют в 60 мл H_2O при нагревании до 80 °С. Горячую реакционную массу нейтрализуют 30%-ным водным раствором NaOH до pH = 9–10. После нейтрализации реакционную массу охлаждают до комнатной температуры и экстрагируют толуолом (3 раза по 7 мл). Органический слой сушат безводным Na_2SO_4 , после чего растворитель отгоняют.

Дифенилметанамин 80. Выход 85%, т.пл. 181–182 °С, $R_f = 0.7$, ВЭЖХ: $R_t = 10.0$ мин, ГХ-МС: M/z 183 $[M]^+$.

(2-хлорфенил)(фенил)метанамин 109. Выход 77%, масло, $R_f = 0.6$, ВЭЖХ: $R_t = 11.6$ –11.8 мин, ГХ МС: M/z 217 $[M]^+$.

(3-хлорфенил)(фенил)метанамин 77. Выход 80%, масло, $R_f = 0.7$;
ВЭЖХ: $R_t = 12.0\text{--}12.1$ мин, ГХ-МС: M/z 217 $[M]^+$.

(4-хлорфенил)(фенил)метанамин 110. Выход 83%, масло, $R_f = 0.6$;
ВЭЖХ: $R_t = 12.0\text{--}12.1$ мин, ГХ-МС: M/z 217 $[M]^+$.

(2-бромфенил)(фенил)метанамин 111. Выход 87%, масло, $R_f = 0.7$;
ВЭЖХ: $R_t = 10.4\text{--}10.5$ мин, ГХ МС: M/z 262 $[M]^+$.

(3-бромфенил)(фенил)метанамин 112. Выход 87%, масло, $R_f = 0.7$;
ВЭЖХ: $R_t = 12.0\text{--}12.1$ мин, ГХ МС: M/z 262 $[M]^+$.

(4-бромфенил)(фенил)метанамин 113. Выход 87%, масло, $R_f = 0.7$;
ВЭЖХ: $R_t = 12.1\text{--}12.2$ мин, ГХ МС: M/z 262 $[M]^+$.

3.2.12 Получение магнитоуправляемых сульфированных наночастиц $\text{Fe}_2\text{O}_3@SO_3H$

2 г Магнитных наночастиц Fe_2O_3 в 20 мл дихлорэтана подвергают ультразвуковому диспергированию в течение 2–3 мин, затем загружают в двугорлую колбу, снабжённую капельной воронкой, обратным холодильником и поглотительной системой для улавливания образующихся во время реакции паров HCl , состоящую из газоотводной трубки, воронки и стакана с водным раствором NaOH . К суспензии наночастиц медленно прикапывают 0,26 мл раствора (4 ммоль) хлорсульфоновой кислоты в 2 мл дихлорэтана в течение 10 мин при перемешивании. После добавления хлорсульфоновой кислоты капельную воронку промывают 2 мл дихлорэтана и сливают полученную смесь в реакционную массу, которую перемешивают при 20 °С в течение 1 ч. Затем наночастицы $\text{Fe}_2\text{O}_3@SO_3H$ удаляют из реакционной массы магнитом, промывают 3 раза по 5 мл дихлорэтана и сушат в эксикаторе. Получают 2,4 г магнитных сульфированных наночастиц. Количество сульфогрупп, привитых на поверхности нано- Fe_2O_3 , определяют методом кислотно-основного титрования 0,1 Н стандартным раствором KOH .

Количество сульфогрупп, привитых на поверхности нано- Fe_2O_3 составляет 3,7–3,8 ммоль/г.

ИК-спектр: 1180–1200 (O=S=O), 1070–1100 (O=S=O), 650 (S–O) cm^{-1} .

3.2.13 Определение количества сульфогрупп на поверхности наночастиц методом титрования

Предварительно стандартизируют раствор гидроксида калия по соляной кислоте. Ополоснув пипетку раствором соляной кислоты, 10,0 мл стандартного раствора кислоты переносят пипеткой в чистую коническую колбу, затем добавляют 1–2 капли фенолфталеина. В колбу с раствором соляной кислоты из бюретки, заполненной раствором КОН, по каплям приливают раствор щелочи при непрерывном перемешивании жидкости. Титрование заканчивают в тот момент, когда от одной капли щелочи раствор приобретает устойчивую в течение 30 с бледно-розовую окраску. Титрование проводят до трех воспроизводимых результатов и рассчитывают концентрацию раствора КОН.

Навеску сульфированных наночастиц (10–20 мг) помещают в коническую колбу, добавляют небольшое количество воды и 1–2 капли фенолфталеина. В колбу с суспензией наночастиц в воде из бюретки, заполненной раствором КОН, по каплям приливают раствор щелочи при непрерывном перемешивании. Титрование заканчивают в тот момент, когда от одной капли щелочи раствор приобретает устойчивую в течение 30 с бледно-розовую окраску. Титрование проводят до трех воспроизводимых результатов. Исходя из объема затраченного титранта, рассчитывают количество сульфогрупп, которые были закреплены на поверхности частиц. Количество привитых сульфогрупп составляет 3,7–3,8 ммоль/г.

3.2.14 Получение замещенных мочеви́н **1**, **118–123** с использованием наночастиц $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{SO}_3\text{H}$

В одnogорлую колбу загружают 1 г магнитных сульфированных наночастиц $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{SO}_3\text{H}$ (количество сульфогрупп – 3,7 ммоль/г), 10 мл этилацетата и 1,2 ммоль соответствующего амина **77**, **80**, **109**, **110**, **116**, **117**, растворённого в 5 мл EtOAc. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин. Контроль за ходом солеобразования ведут методом ТСХ (элюент – бензол: этанол (9:1) по исчезновению исходного амина. Затем модифицированные амином наночастицы удаляют из реакционной массы магнитом, промывают 3 раза по 5 мл этилацетата и сушат в эксикаторе.

В колбу, снабженную обратным холодильником, загружают модифицированные амином наночастицы, 10 мл этанола и приливают раствор 1,3 ммоль цианата натрия в 2 мл воды. Реакционную массу выдерживают при перемешивании при комнатной температуре в течение 1 ч, контролируя образование замещенных мочеви́н **1**, **118–123** методом ТСХ. Затем наночастицы отделяют от реакционной массы магнитной сепарацией, к остатку добавляют 10 мл воды и отфильтровывают образовавшийся осадок замещенных мочеви́н **1**, **118–123**, который промывают на фильтре водой и сушат.

(Дифенилметил)мочевина 118. Выход 92%. $T_{\text{пл.}} = 148\text{--}150\text{ }^\circ\text{C}$, ВЭЖХ: $R_t = 13.2$ мин, Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ , м.д. = 5.59 (с, 2H, NH_2), 5.88 (д, $J=8.4$, 1H, CH), 6.99 (д, $J=8.7$, 1H, NH), 7.19–7.35 (м, 10H, Ar).

[(2-Хлорфенил)(фенил)метил]мочевина 119. Выход 90%. $T_{\text{пл.}} = 154\text{--}156\text{ }^\circ\text{C}$, ВЭЖХ: $R_t = 12.9\text{--}13.0$ мин, Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ , м.д. = 5.60 (с, 2H, NH_2), 6.18 (д, $J=8.1$, 1H, CH), 6.99 (д, $J=8.4$, 1H, NH), 7.16–7.47 (м, 9H, Ar).

[(3-Хлорфенил)(фенил)метил]мочевина 1. Выход 92%. $T_{\text{пл.}} = 137\text{--}138\text{ }^\circ\text{C}$, ВЭЖХ: $R_t = 13.1\text{--}13.2$ мин, Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ , м.д. = 5.62 (с,

2H, NH₂), 5.89 (д, $J=8.7$, 1H, CH), 7.06 (д, $J=8.7$, 1H, NH), 7.21–7.38 (м, 9H, Ar).
Масс-спектр: M/z : 260 $[M]^+$.

[(4-Хлорфенил)(фенил)метил]мочевина 120. Выход 93%. $T_{пл.} = 153–154$ °C; ВЭЖХ: $R_t = 13.6–13.7$ мин.; Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ , м.д. = 5.62 (с, 2H, NH₂), 5.88 (д, $J=8.4$, 1H, CH), 7.03 (д, $J=8.4$, 1H, NH), 7.21–7.40 (м, 9H, Ar).

[(3-Бромфенил)(фенил)метил]мочевина 121. Выход 90%. $T_{пл.} = 132–133$ °C; ВЭЖХ: $R_t = 13.9–14.0$ мин.; Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ , м.д. = 5.59 (с, 2H, NH₂), 5.87 (д, $J=9$, 1H, CH), 7.04 (д, $J=8.4$, 1H, NH), 7.21–7.38 (м, 9H, Ar).

(Фенилметил)мочевина 122. Выход 94%. $T_{пл.} = 149–151$ °C, ВЭЖХ: $R_t = 7.1–7.2$ мин, Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ , м.д. = 4.18 (д, $J=6$, 2H, NH₂), 5.55 (с, 2H, CH₂), 6.43–6.45 (м, 1H, NH), 7.19–7.34 (м, 5H, Ph).

Фенилмочевина 123. Выход 89%. $T_{пл.} = 145–147$ °C; ВЭЖХ: $R_t = 7.3–7.4$ мин.; Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ , м.д. = 5.84 (с, 2H, NH₂), 6.85–6.91 (м, 1H, Ph), 7.18–7.23 (м, 2H, Ph), 7.39 (д, $J=8.1$, 2H, Ph), 8.51 (с, 1H, NH).

3.2.15 Регенерация отработанных наночастиц Fe₂O₃@SO₃Na

Отработанные наночастицы (0,95 г) с группами -SO₃Na обрабатывают 1 ммоль хлорсульфоновой кислоты в 10 мл дихлорэтана при перемешивании, используя ту же установку, что и для получения сульфированных магнитных наночастиц (раздел 3.2.12) в течение 30 мин, после чего наночастицы удаляют из реакционной массы магнитом.

3.2.16 Получение сульфохлорированных наночастиц

2 г сульфированных магнитных наночастиц Fe₂O₃@SO₃H загружают в колбу, снабжённую механической мешалкой, обратным холодильником, поглотительной системой (см. раздел 3.2.12) и капельной воронкой,

приливают 20 мл толуола, после чего медленно прикапывают из капельной воронки 1 мл (13,8 ммоль) тионилхлорида. Реакционную массу перемешивают при 60 °С в течение 1 ч. После завершения процесса наночастицы с привитыми на поверхности сульфохлоридными группами отделяют от реакционной массы при помощи магнита, тщательно промывают толуолом и сушат в эксикаторе.

ИК-спектр: 1440, 1600, 1200–1250, 1000–1100, 660, 570–580.

3.2.17 Очистка Галодифа технического при помощи сульфохлорированных наночастиц $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{SO}_2\text{Cl}$

Пример 1. Очистка технического Галодифа, полученного цианатным методом (Метод 1, Схема 27).

1,5 ммоль технического Галодифа растворяют в 15 мл хлороформа, добавляют в раствор 1 г сульфохлорированных наночастиц $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{SO}_2\text{Cl}$ и выдерживают при перемешивании при 20 °С в течение 10 мин, контролируя исчезновение из раствора БГМ методом ТСХ. Затем наночастицы с привитой на поверхности БГМ выводят из раствора при помощи магнита и тщательно промывают хлороформом (3 раза по 10 мл).

Промытые наночастицы помещают в 15 мл этанола и приливают 5 мл 40%-ного раствора соды, перемешивают при 20 °С в течение 10 мин. После прохождения гидролиза отработанные наночастицы отделяют от реакционной массы магнитной сепарацией. К оставшемуся раствору приливают 30 мл H_2O и фильтруют выпавший осадок БГМ, промывая его на фильтре водой.

Галодиф технический (до очистки). Т.пл. 128–131 °С. ВЭЖХ: $R_t = 13.2$ мин. (87%, Галодиф), $R_t = 10.3$ мин. (13%, *мета*-хлорБГА).

Галодиф очищенный. Выход 85%. Т.пл. 137–138 °С. ВЭЖХ: $R_t = 13.2$ мин. (1 пик).

Пример 2. Очистка технического Галодифа, полученного по реакции алкилирования мочевины (Метод 2, Схема 27) от *N,N'*-ди[(фенил)(3-хлорфенил)метил]мочевины.

1.5 ммоль технического Галодифа растворяют нагреванием до 60 °С в 30 мл *i*-PrOH, добавляют в раствор 1 г сульфохлорированных наночастиц Fe₂O₃@SO₃Cl и выдерживают при перемешивании при 60 °С в течение 10 мин, контролируя исчезновение из раствора БГМ методом ТСХ. Затем наночастицы с привитой на поверхности БГМ выводят из раствора при помощи магнита и тщательно промывают горячим *i*-PrOH (3 раза по 10 мл). Далее проводят выделение очищенного Галодифа, описанное в примере 1.

Галодиф технический (до очистки): Т.пл. 126–132 °С. ВЭЖХ: Rt = 13.2 мин. (85%, Галодиф), Rt = 18.4 мин. (15%, *N,N'*-дигалодиф).

Галодиф очищенный: Выход 80%. Т.пл. 136–138 °С. ВЭЖХ: 13.2 мин. (1 пик).

3.2.18 Получение ВОС-глицина

Получение проводилось по известной методике [183] обработкой глицина ВОС₂O.

3.2.19 Получение аминокетилгалодифа

В колбу, снабжённую обратным холодильником с поглотительной системой для улавливания паров HCl, загружают 0.17 г (1 ммоль) ВОС-глицина, 2 мл CCl₄, 0.18 мл (2.5 ммоль) хлористого тионила и 0.02 мл ДМФА. Реакционную массу перемешивают при 20 °С в течение 2 ч, контролируя ход реакции методом ТСХ (элюент – *n*-C₄H₉OH : AcOH : H₂O (4 : 2 : 1)).

После окончания процесса к реакционной массе в течение 10 мин. прикапывают раствор, содержащий 0.13 г (0.5 ммоль) Галодифа, 0.55 мл

триэтиламина и 4 мл CCl_4 . Затем смесь перемешивают при 20 °С в течение 4 ч, окончание реакции фиксируют методом ТСХ (элюент – C_6H_6 : EtOH (9 : 1) по исчезновению пятна Галодифа.

Затем к реакционной массе добавляют 25 мл H_2O , отделяют органический слой на делительной воронке, сушат безводным сульфатом натрия. Осушенный растворитель отгоняют и получают 0.13 г. (63%) соединения **128**, представляющего собой аморфные гранулы. $R_f = 0.9$; ВЭЖХ: $R_t = 17.2\text{--}17.4$ мин.

Полученный продукт **128** (0.13 г., 0.3 ммоль) растворяют в 4 мл дихлорметана и к полученному раствору добавляют 0.5 мл CF_3COOH . Реакционную массу перемешивают при 20 °С в течение 2 ч, контролируя ход реакции с помощью ТСХ. Далее в реакционную массу приливают 25 мл H_2O и 5 мл EtOAc, органический слой отделяют на делительной воронке. Водный слой повторно экстрагируют EtOAc (2 раза по 5 мл). Объединённый органический слой концентрируют до сиропообразного состояния, заливают 7 мл гексана и фильтруют выпавший осадок, промывая на фильтре гексаном (3 раза по 3 мл).

2-амино-*N*-[[(3-хлорфенил)(фенил)метил]карбамоил]ацетамид 129. Выход 87%. Т.пл. 73–75 °С. ВЭЖХ: $R_t = 12.0\text{--}12.1$ мин. Спектр ^1H ЯМР (DMCO- d_6) δ , м.д. = 4.30 (с, 1H, NH), 5.91–5.94 (д, $J = 8.4$, 1H, CH), 6.58 (с, 1H, NH), 7.2 (с, 2H, NH_2), 7.23–7.29 (м, 9H, Ar).

3.2.20 Получение *N*-карбамоилглицина и *N*-карбамоиллейцина

Получение было произведено по известной методике [184] кипячением соответствующих аминокислот в водном растворе с цианатом натрия.

3.2.21 Получение *N*-карбамоилаланина и *N*-карбамоилглутаминовой кислоты

В колбу, снабжённую магнитной мешалкой и обратным холодильником, загружают 3 ммоль соответствующей аминокислоты 20 мл EtOH и 1 мл H₂O и нагревают смесь до кипения при активном перемешивании. В случае глутаминовой кислоты к реакционной массе добавляют 0,12 г (3 ммоль) NaOH. В кипящую смесь осторожно приливают раствор 0,20 г (3 ммоль) NaCNO в 3 мл H₂O. Смесь выдерживают при кипении в течение 1 ч., наблюдают выпадение осадка. Окончание реакции определяют методом ТСХ (элюент – *n*-C₄H₉OH: AcOH: H₂O (4:2:1) по исчезновению пятна исходной аминокислоты.

После окончания процесса реакционную массу нейтрализуют концентрированной HCl до pH = 5, концентрируют до 5 мл, охлаждают до 0 °С и фильтруют выпавший осадок, промывая на фильтре охлаждённым этанолом. Сушат на воздухе до постоянного веса.

***N*-карбамоилаланин.** Выход 70%. Т.пл. 179–181 °С, Rf 0.6, Спектр ¹H ЯМР (DMCO-d₆), δ, м.д. = 1.17–1.23 (д, 3H, CH₃), 3.84–4.10 (м, 1H, CH), 5.64 (с, 2H, NH₂), 6.33 (с, 1H, CH).

***N*-карбамоилглутаминовая кислота.** Выход 77%. Т.пл. 148–151 °С, Rf 0.6, Спектр ¹H ЯМР (DMCO-d₆), δ, м.д. = 2.03–2.06 (м, 2H, CH₂), 2.21–2.24 (м, 2H, CH₂), 4.45–4.47 (м, 1H, CH), 6,01 (с, 3H, NH, NH₂).

3.2.22 Получение *N*-карбамоил-*N*'-бензгидриламинокислот

В колбу, снабженную магнитной мешалкой и термометром помещают 1 ммоль *N*-карбамоиламинокислоты, 1 ммоль бензгидрола, 3 г прокалённого силикагеля, 1 ммоль *para*-толуолсульфонокислоты и 3 мл дихлорэтана. Реакционную массу выдерживают при 60⁰С в течение 4 ч, контролируя ход реакции методом ВЭЖХ по исчезновению бензгидрола. После окончания

реакции массу фильтруют от силикагеля и промывают на фильтре смесью (бензол: ацетон=1:1). Полученный фильтрат концентрируют, образовавшееся при этом масло промывают 5 раз гексаном, а затем водой. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают 10 мл воды. Полученный продукт сушат на воздухе.

2-[(дифенилметил)карбамоиламино]этановая кислота. Выход 85%. Т.пл. 206–208 °С. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО-d6) δ , м.д. = 5.40 (с, 1H, CH), 7.27 (с, 2H, $\text{NH}\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 7.61–7.36 (м, 9H, Ar).

2-[(фенил(3-хлорфенил)метил)карбамоиламино]этановая кислота. Выход 67%. Т.пл. 183–185 °С. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО-d6) δ , м.д. = 3.65 (с, 2H, CH_2), 5.65–5.61 (д, $J = 10.8$, 1H, CH), 6.16 (с, 1H, NH), 7.03 (с, 1H, NH), 7.31–7.27 (м, 9H, Ar).

2-[(дифенилметил)карбамоиламино]-4-метилпентановая кислота. Выход 47%. Т.пл. 189–192. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО-d6) δ , м.д. = 0.90–0.86 (с, 6H, CH_3), 1.49–1.38 (м, 2H, CH_2), 5.69 (с, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.70 (с, 1H, CHCOOH), 5.88–5.87 (д, $J = 3.6$, 1H, Ph_2CH), 7.19 (с, 1H, NH), 7.21 (с, 1H, NH), 7.33–7.26 (м, 10 H, Ar), 8.01 (с, 1H, NH), 10.58 (с, 1H, COOH).

3.2.23 Получение гидразонов в присутствии I_2

Водный раствор соответствующего гидразида гидрохлорида (20 ммоль в 25 мл воды) добавляют при перемешивании в спиртовой раствор карбонильного соединения (10 ммоль в 15 мл этанола), содержащий 2 г (24 ммоль) ацетата натрия. В полученную смесь загружают 0,5 г (4 ммоль) I_2 . Реакционную смесь нагревают до 70 °С в течение 1,5 ч при перемешивании. Конец реакции контролируют методом ТСХ. Полученный семикарбазон бензофенона перекристаллизовывают из этанола.

Семикарбазон бензофенона. Выход 85%. $R_f = 0,3$, Т.пл. 163–165 °С, Спектр ^1H ЯМР (ДМСО-d6) δ , м.д. = 6.73 (с, 2H, NH_2), 7.26–7.35 (м, 5H, Ar), 7.54–7.63 (м, 10H, Ar), 7.89 (с, 1H, NH).

Семикарбазон бензальдегида. Выход 92%. Rf = 0,3, Т.пл. 213–215 °С, Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО-d6) δ, м.д. = 6.50 (с, 1Н, СН), 7.31–7.41 (м, 5Н, Ar), 7.70 (д, 1Н, NH), 7.84 (с, 2Н, NH₂).

Семикарбазон ацетофенона. Выход 79%. Rf = 0,3, Т.пл. 186–189 °С, Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО-d6) δ, м.д. = 2.18 (с, 3Н, СН₃), 6.47 (с, 2Н, NH₂), 7.35–7.40 (м, 3Н, Ar), 7.81–7.84 (м, 2Н, Ar), 9.33 (с, 1Н, NH).

Тиосемикарбазон бензофенона. Выход 89%. Rf = 0.3, Т.пл. 170–171 °С, Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО-d6) δ, м.д. = 7.33–7.43 (м, 5Н, Ar), 7.58–7.70 (м, 5Н, Ar), 8.38–8.41 (с, 2Н, NH₂), 8.65 (с, 1Н, NH).

Тиосемикарбазон бензальдегида. Выход 95%. Rf = 0.3, Т.пл. 159–160 °С, Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО-d6) δ, м.д. = 7.38–7.39 (м, 3Н, Ar), 7.77–7.80 (м, 2Н, Ar), 7.99 (с, 1Н, СН), 8.01 (с, 2Н, NH₂), 8.20 (с, 1Н, NH).

Тиосемикарбазон ацетофенона. Выход 94%. Rf = 0.3, Т.пл. 116–118 °С, Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО-d6) δ, м.д. = 2.30 (с, 3Н, СН₃), 7.37–7.39 (м, 2Н, NH₂), 7.91–7.94 (м, 3Н, Ar), 8.27 (с, 1Н, NH).

Гуанилгидразон бензофенона. Выход 83%. Rf = 0.2, Т.пл. 275–278 °С. Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО-d6) δ, м.д. = 7.32–7.41 (м, 10Н, Ar), 7.62 (с, 2Н, NH₂), 7.90 (ш, 1Н, NH), 9.88 (с, 1Н, NH).

Гуанилгидразон бензальдегида. Выход 68%. Rf = 0,2, Т.пл. 135–136 °С. Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО-d6) δ, м.д. = 7.42–7.44 (м, 2Н, NH₂), 7.84–7.86 (м, 5Н, Ar), 8.11 (с, 1Н, СН), 12.10 (с, 1Н, NH).

3.2.24 Получение гидразонов бензальдегида в условиях механической активации

В агатовой ступке в течение 15–30 минут при комнатной температуре растирают 9 ммоль соответствующего гидразина солянокислого, 0,02 мл H₂SO₄ и 9 ммоль бензальдегида. Конец реакции контролируют методом ТСХ. Полученные технические продукты перекристаллизовывают из этанола, а в случае аминогуанидина бензальдегида продукт промывают бензолом.

Семикарбазон бензальдегида. Выход 95%. Rf = 0.3, Т.пл. 214–215 °С, Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО-d6) δ, м.д. = 6.50 (с, 1Н, СН), 7.31–7.41 (м, 5Н, Ar), 7.70 (д, 1Н, NH), 7.84 (с, 2Н, NH₂).

Тиосемикарбазон бензальдегида. Выход 96%. Rf = 0,3. Т.пл. 159–160 °С. Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО-d6) δ, м.д. = 7.38–7.39 (м, 3Н, Ar), 7.77–7.80 (м, 2Н, Ar), 7.99 (с, 1Н, СН), 8.01 (с, 2Н, NH₂), 8.20 (с, 1Н, NH).

Гуанилгидразон бензальдегида. Выход 93%. Rf = 0.3, Т.пл. 135–136 °С, Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО-d6) δ, м.д. = 7.42–7.44 (м, 2Н, NH₂), 7.84–7.86 (м, 5Н, Ar), 8.11 (с, 1Н, СН), 12.10 (с, 1Н, NH).

3.2.25 Получение семикарбазона и тиосемикарбазона бензофенона в присутствии I₂ в условиях механической активацией

В агатовой ступке в течение 30–60 минут растирают 9 ммоль солянокислого семикарбазида или тиосемикарбазида, 0.02 мл H₂SO₄, 9 ммоль бензофенона и 4 ммоль I₂. Конец реакции контролируют методом ТСХ. Полученные продукты перекристаллизовывают из этанола.

Семикарбазон бензофенона. Выход 65%. Rf = 0.3, Т.пл. 163–165 °С. Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО-d6) δ, м.д. = 6.73 (с, 2Н, NH₂), 7.26–7.35 (м, 5Н, Ar), 7.54–7.63 (м, 10Н, Ar), 7.89 (с, 1Н, NH).

Тиосемикарбазон бензофенона. Выход 80%. Rf = 0.3, Т.пл. 170–171 °С, Спектр ¹Н ЯМР (ДМСО-d6) δ, м.д. = 7.33–7.43 (м, 5Н, Ar), 7.58–7.70 (м, 5Н, Ar), 8.38–8.41 (с, 2Н, NH₂), 8.65 (с, 1Н, NH).

3.2.26 Получение диастереомерных солей галодифа с L-(–)-дibenзоилвинной кислотой

К раствору 0.39 г (1.5 ммоль) Галодифа в 4 мл MeOH приливают раствор L-(–)-дibenзоилвинной кислоты (0.54 г, 1.5 ммоль) в 4 мл MeOH. Реакционную массу кипятят с обратным холодильником при перемешивании

в течение 3 ч, контролируя ход реакции методом ТСХ (элюент – $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{OH} : \text{AcOH} : \text{H}_2\text{O} (4 : 2 : 1)$). После окончания солеобразования реакционную массу упаривают и заливают 10 мл петролейного эфира. Выпавший осадок фильтруют, промывают на фильтре 3 мл петролейного эфира, сушат на воздухе.

Полученную смесь двух диастереомеров растворяют в 10 мл EtOAc , затем приливают 10 мл гексана и охлаждают раствор до $0\text{ }^\circ\text{C}$. Выпавший осадок фильтруют, промывают на фильтре гексаном и сушат на воздухе. Получают 0,156 г (40%).

Т.пл. $97\text{--}102\text{ }^\circ\text{C}$, Спектр ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ , м.д. = 5.62 (с, 2H,), 5.89 (с, 3H, NH_3^+), 7.05–7.08 (д, $J = 8.1$, 1H, CH), 7.24–7.31 (м, 9H, Ar), 7.58–7.63 (т, $J = 14.4$, 3H, Ar), 7.71–7.73 (т, $J = 14.7$, 2H, Ar), 8.02–8.04 (д, $J = 7.2$, 3H, Ar). *d.e* 3%.

3.2.27 Расщепление рацемического *мета*-хлорбензгидриламина L-(+)-винной кислотой в растворе

В одnogорлую колбу, снабженную перемешивающим устройством и обратным холодильником, загружают 4.5 г (0.03 моль) L-(+)-винной кислоты и 63 мл метанола. Реакционную массу при перемешивании нагревают до полного растворения винной кислоты при температуре $60\text{ }^\circ\text{C}$. Затем в горячий метанольный раствор L-(+)-винной кислоты загружают 6.4 г (0.03 моль) рацемического *мета*-хлорбензгидриламина (ёмкость из-под амина промывают 5 мл метанола, промывку выливают в реакционную массу).

Через 5 минут, после добавления всего количества амина, нагрев прекращают, дают реакционной массе охладиться самопроизвольно до комнатной температуры и выдерживают ее при активном перемешивании 3 часа.

После выпадения в колбе обильного осадка, его быстро отфильтровывают, затем промывают на фильтре 10 мл охлаждённого до $10\text{ }^\circ\text{C}$

метанола, сушат при температуре 55–60 °С до постоянного веса и получают 5.3 г (–)-*мета*-хлорбензгидрилами́на (+)-тартрата, что составляет 48% в пересчете на теоретическую массу амина рацемического.

Фильтрат помещают в одnogорлую колбу (250 мл) для отгонки метанола, после чего при охлаждении до комнатной температуры в колбе выпадает плотный осадок (+)-*мета*-хлорбензгидрилами́на (+)-тартрата, который тщательно отфильтровывают, промывают на фильтре 5 мл толуола и сушат при температуре 55–60 °С до постоянного веса. Получают 5.3 г (+)-*мета*-хлорбензгидрилами́на (+)-тартрата, что составляет 48% в пересчете на теоретическую массу рацемического амина.

(+)-*мета*-хлорбензгидрилами́на (+)-тартрат. Т.пл. 145–147 °С. ВЭЖХ: 12.0–12.1 мин. Спектр ¹Н ЯМР (D₂O) δ, м.д. = 4.40 (с, 2Н, СН-СН), 5.60 (с, 1Н, Ar₂СН), 7.29–7.56 (м, 9Н, Ar). Спектр ¹³С ЯМР (D₂O) δ, м.д. = 175.7, 130.2, 128.8, 128.6, 128.5, 126.6, 126.5, 124.8, 72.2, 56.7.

3.2.28 Диастереомерное обогащение (+)-тартрата (–)-*мета*-хлорбензгидрилами́на

5 г (+)-тартрата (–)-*мета*-хлорбензгидрилами́на (13.6 ммоль) растворяют при нагревании в 60 мл метанола, после полного растворения осадка полученный раствор охлаждают до 0 °С и выдерживают при этой температуре в течение 48 часов. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 5 мл охлаждённого метанола и сушат до постоянного веса. Получают 3.5–4 г (80–85%) диастереомерно обогащённого (+)-тартрата (–)-*мета*-хлорбензгидрилами́на. Диастереомерное обогащение повторяют 4 раза, получая продукт с диастереомерным избытком (*d.e.*) не менее 72%.

(–)-*мета*-хлорбензгидрилами́на (+)-тартрат. Т.пл. 162–164 °С. ВЭЖХ: Rt = 12.0–12.1 мин. Спектр ¹Н ЯМР (D₂O) δ, м.д. = 4.44 (с, 2Н, СН-СН), 5.63 (с, 1Н, Ar₂СН), 7.28–7.42 (м, 9Н, Ar). Спектр ¹³С ЯМР (D₂O) δ, м.д. = 175.6, 130.2, 128.8, 128.6, 128.5, 126.7, 126.5, 124.8, 72.2, 56.7.

3.2.29 Расщепление *пара*-хлорбензгидриламина

Расщепление проводится согласно методике 3.2.27.

(-)-*мета*-хлорбензгидриламина (+)-тарtrat. Т.пл. 179–180 °С. ВЭЖХ: Rt = 12.0–12.1 мин.; *d.e.* 89%.

(+)-*мета*-хлорбензгидриламина (+)-тарtrat. Т.пл. 163–164 °С; ВЭЖХ: Rt = 12.0–12.1 мин.; *d.e.* 81%.

3.2.30 Расщепление и диастереомерное обогащение *орто*-хлорбензгидриламина

Расщепление проводится согласно методике 3.2.27. Обогащение (-)-*орто*-хлорбензгидриламина (+)-тарtrата проводилось согласно методике **.

(-)-*орто*-хлорбензгидриламина (+)-тарtrat. Т.пл. 145–150 °С; ВЭЖХ: Rt = 11.6–11.8 мин.; *d.e.* 8%.

(+)-*орто*-хлорбензгидриламина (+)-тарtrat. Т.пл. 162–166 °С; ВЭЖХ: Rt = 11.6–11.8 мин.; *d.e.* 2%.

3.2.31 Расщепление рацемического *мета*-хлорбензгидриламина L-(+)-винной кислотой в отсутствие растворителя

В агатовую ступку загружают 3 г (13,8 ммоль) рацемического *мета*-хлорбензгидриламина и 1.035 г (6.9 ммоль) L-(+)-винной кислоты и растирают полученную смесь в течение 30 мин. Прохождение реакции контролируют методом ТСХ (элюент *n*-C₄H₉ОН : АсОН : Н₂О (4 : 2 : 1) по исчезновению пятна винной кислоты. Затем к реакционной массе добавляют 15 мл гексана, фильтруют кристаллический осадок тарtrата, тщательно промывая его на фильтре гексаном (3 раза по 10 мл). Получают 2.43 г (48%) диастереомерно обогащённого (+)-тарtrата (-)-*мета*-хлорбензгидриламина, который для дальнейшего обогащения перекристаллизовывают согласно методике 3.2.28.

Маточник отгоняют под вакуумом, получая 1.38 г (46%) энантиомерно обогащённого (*R*)-(+)-*мета*-хлорбензгидриламина.

(*S*)-(-)-*мета*-хлорбензгидриламина (+)-тарترات. Выход 48%. Т.пл. 162–165 °С. ВЭЖХ: $R_t = 12.0\text{--}12.1$ мин., *d.e.* 8%.

(*R*)-(+)-*мета*-хлорбензгидриламин. Выход 46%. Масло. $R_f = 0.7$; ВЭЖХ: $R_t = 12.0\text{--}12.1$ мин.; $[\alpha]_D^{20}$ (5%, EtOH) = + 6.12; *e.e.* 30%.

3.2.32 Энантиомерное обогащение (*R*)-(+)-*мета*-хлорбензгидриламина при помощи L-(+)-винной кислоты в пасте

В агатовую ступку загружают энантиомерно обогащённый (*R*)-(+)-*мета*-хлорбензгидриламин (полученный расщеплением по методу 3.2.31 либо с предыдущей стадии обогащения) и L-(+)-винную кислоту в количестве 25 мол.% в случае первого обогащения, либо 15 мол.% в случае второго и последующих обогащений. Смесь растирают в течение 30 мин. Контроль за ходом реакции и разделение продуктов производят согласно методике 3.2.31. Энантиомерное обогащение (*R*)-(+)-*мета*-хлорбензгидриламина повторяют до установления постоянного показания удельного вращения (как правило, 4 раза).

(*R*)-(+)-*мета*-хлорбензгидриламин. Выход (после 4 обогащений) 20%. Масло. $R_f = 0.7$; ВЭЖХ: $R_t = 12.0\text{--}12.1$ мин.; $[\alpha]_D^{20}$ (5%, EtOH) = + 8.32; *e.e.* 73%.

3.2.33 Расщепление и энантиомерное обогащение рацемического *орто*-хлорбензгидриламина L-(+)-винной кислотой в пасте

Расщепление проводится согласно методике 3.2.31. Диастереомерное обогащение (-)-*орто*-хлорбензгидриламина (+)-тартрата осуществляется по

методике 3.2.28 4 раза. Обогащение (*R*)-(+)-*орто*-хлорбензгидриламина проводится 4 раза в соответствии с методикой 3.2.31.

(–)-*орто*-хлорбензгидриламина (+)-тарtrat. Выход Т.пл. 144–147 °С. ВЭЖХ: $R_t = 11.2–11.4$ мин., *d.e.* 8%.

(*R*)-(+)-*орто*-хлорбензгидриламин. Масло. $R_f = 0.7$; ВЭЖХ: $R_t = 11.2–11.4$ мин; $[\alpha]_D^{20}$ (5%, EtOH) = + 1.31; *e.e.* 6%.

3.2.34 Модификация поверхности наночастиц Fe_2O_3 L-(–)- диацетилвинной кислотой

2 г Магнитных наночастиц Fe_2O_3 в 20 мл дихлорэтана подвергают ультразвуковому диспергированию в течение 2–3 мин, затем помещают в колбу, снабжённую обратным холодильником и перемешивающим устройством, и добавляют 0.5 г (2.3 ммоль) ангидрида L-(–)-диацетилвинной кислоты. Реакционную массу нагревают до 70 °С в течение 6 ч, после чего наночастицы сепарируют от реакционной массы магнитом, тщательно промывают этанолом от непрореагировавшего ангидрида диацетилвинной кислоты (промывки контролируют методом ТСХ в системе бутанол: уксусная кислота: вода 4:2:1) и сушат в эксикаторе до постоянного веса.

Получают 2.1–2.3 г магнитных наночастиц $Fe_2O_3@L-(–)$ -ДАВК.

ИК-спектр: 3300, 1636, 1396, 1340, 1244, 1089, 893, 592.

3.2.35 Определение количества остатков диацетилвинной кислоты, закреплённых на поверхности наночастиц методом титрования

Предварительно стандартизуют раствор гидроксида калия по соляной кислоте. Ополоснув пипетку раствором соляной кислоты, 10.0 мл стандартного раствора кислоты переносят пипеткой в чистую коническую колбу, затем добавляют 1–2 капли фенолфталеина. В колбу с раствором соляной кислоты из бюретки, заполненной раствором КОН, по каплям

приливают раствор щелочи при непрерывном перемешивании жидкости. Титрование заканчивают в тот момент, когда от одной капли щелочи раствор приобретет устойчивую в течение 30 с бледно-розовую окраску. Титрование проводят до трех воспроизводимых результатов и рассчитывают концентрацию раствора КОН.

Навеску анализируемых наночастиц (10–20 мг) помещают в коническую колбу, добавляют небольшое количество воды и 1–2 капли фенолфталеина. В колбу с суспензией наночастиц в воде из бюретки, заполненной раствором КОН, по каплям приливают раствор щелочи при непрерывном перемешивании. Титрование заканчивают в тот момент, когда от одной капли щелочи раствор приобретет устойчивую в течение 30 с бледно-розовую окраску. Титрование проводят до трех воспроизводимых результатов. Исходя из объема затраченного титранта, рассчитывают количество кислотных групп, присутствующих на поверхности частиц. Количество привитых остатков диацетилвинной кислоты составляет 1.0–1.1 ммоль/г.

3.2.36 Расщепление рацемического *мета*-хлорбензигдриламина при помощи наночастиц Fe₂O₃, модифицированных L-(–)-диацетилвинной кислотой

К раствору 0.4 г рацемического *мета*-хлорбензигдриламина в 10 мл дихлорэтана добавляют 2 г наночастиц Fe₂O₃, модифицированных L-(–)-диацетилвинной кислотой, и выдерживают реакционную массу при перемешивании в течение 30 мин. Затем диастереомерную соль амина, закреплённую на наночастицах, отделяют от раствора магнитной сепарацией, тщательно промывают дихлорэтаном до исчезновения в промывках амина (контролируют методом ТСХ). Промывки объединяют с раствором и отгоняют растворитель на роторном испарителе, получая 0.335 г (84%) (S)-(+)-обогащённого *мета*-хлорбензигдриламина. Диастереомерную магнитоуправляемую соль амина нейтрализуют 30%-ным водным раствором

соды до $\text{pH} = 8\text{--}9$, удаляют отработанные наночастицы из раствора при помощи магнита, водный раствор экстрагируют толуолом 3x5 мл, сушат органический слой безводным сульфатом натрия, и отгоняют растворитель на ротонном испарителе, получая 0.056 г (14%) (*R*)-(-)-обогащённого *мета*-хлорбензгидриламина. Дальнейшее энантиомерное обогащение полученных соединений осуществляют повторным расщеплением с использованием представленной методики (3 раза).

Примечание: в случае последнего энантиомерного обогащения полученную магнитоуправляемую аммонийную соль (*R*)-(-)-*мета*-хлорбензгидриламина используют для синтеза (*R*)-(-)-обогащённого Галодифа без нейтрализации (раздел 3.2.43).

(*S*)-(-)-*мета*-хлорбензгидриламин. Масло; $R_f = 0.7$; ВЭЖХ: $R_t = 6.0\text{--}6.1$ мин.; $[\alpha]_D^{[20]}$ (5%, EtOH) = -4.87 ; *e.e.* 23%.

(*R*)-(+)-*мета*-хлорбензгидриламин. Масло; $R_f = 0.7$; ВЭЖХ: $R_t = 6.0\text{--}6.1$ мин.; $[\alpha]_D^{[20]}$ (5%, EtOH) = $+5.04$; *e.e.* 24%.

3.2.37 Регенерация отработанных наночастиц Fe_2O_3 , модифицированных L-(-)-диацетилвинной кислотой

Отработанные наночастицы (0.95 г), на поверхности которых образована натровая соль L-(-)-диацетилвинной кислоты, подкисляют 10%-ным спиртовым раствором винной кислоты до $\text{pH} = 5$, раствор выдерживают при перемешивании в течение 30 мин. После этого регенерированный магнитный расщепляющий реагент удаляют из реакционной массы магнитом, тщательно промывают спиртом до исчезновения в промывках винной кислоты (контроль методом ТСХ) и сушат в эксикаторе до постоянного веса.

3.2.38 Расщепление *мета*-хлорБГА при помощи D-(+)-камфары сульфокислоты

К раствору *мета*-хлорБГА (1 г, 4.6 ммоль) в 7 мл хлористого метилена прикапывают из капельной воронки раствор D-(+)-камфары сульфокислоты (0.534 г, 2.3 ммоль) в течение 15 мин при 20 °С. После этого реакцию массу выдерживают при перемешивании в течение 3 ч. Выпавший осадок диастереомерной соли отфильтровывают, промывают на фильтре хлористым метиленом (3 раза по 3 мл) и получают 1,06 г диастереомерной соли. Фильтрат упаривают и получают 0.45 г *мета*-хлорБГА.

(3-Хлорфенил)(фенил)метанаммоний (7,7-диметил-2-оксобицикло [2.2.1]гептан-1-ил)метансульфонат. Выход 46%. Т.пл. 152–156 °С. Rf = 0.1, Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ, м.д. = 0.66 (с, 3H, CH₃), 0.85 (с, 3H, CH₃), 1.15–1.26 (м, 2H, CH₂), 1.69–1.75 (м, 2H, CH₂), 1.91 (с, 1H), 2.10–2.16 (м, 5H), 2.27–2.32 (д, J = 15, 2H, CH₂), 2.84–2.89 (д, J = 14.7, 2H, CH₂-SO₂), 5.56 (с, 1H, CHAr₂), 7.25–7.42 (м, 9H, Ar), 8.72 (с, 3H, NH₃⁺).

(R)-(+)-*мета*-хлорбензгидриламин. Выход 45%. Масло; Rf = 0.7; ВЭЖХ: Rt = 6.0–6.1 мин, [α]_D^[20] (5%, EtOH) = 0.

3.2.39 Получение D-(+)- и L(-)-камфары сульфохлорида

Получение проводилось по известной методике [197] действием хлористого тионила на D-(+)- или L(-)-камфару сульфокислоту соответственно.

3.2.40 Получение бензгидрилсульфамидов D-(+)-камфары сульфокислоты

В двугорлую колбу, снабжённую обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, капельной воронкой и перемешивающим

устройством, загружают 1 ммоль соответствующего бензгидриламина, 2 мл хлористого метилена и 0,21 мл (1,5 ммоль) триэтиламина. Колбу охлаждают на ледяной бане до 0 °С и прикапывают в течение 10 мин. раствор D-(+)-камфары сульфохлорида (0,37 г, 1,5 ммоль) в 5 мл хлористого метилена. Затем реакционную массу перемешивают при 0 °С в течение 30 мин, после чего поднимают температуру до 40 °С и выдерживают ещё 30 мин, контролируя ход реакции методом ТСХ (по исчезновению пятна амина). После окончания реакции хлористый метилен отгоняют на роторном испарителе, оставшуюся массу заливают водой (40 мл), выпавший белый осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой (3 раза по 5 мл), сушат на воздухе.

[(2-хлорфенил)(фенил)метил]амид (1S)-(+)-камфоры сульфокислоты 157. Выход 72%. Т.пл. °С, Rf = 0.8, ВЭЖХ: Rt = 17.0–17.3, Спектр ¹Н ЯМР* (CDCl₃): δ = 0.61 (с, 3Н, CH₃), 0.90 (с, 3Н, CH₃), 1.36–1.40 (м, 1Н, CH₂), 1.59 (с, 1Н, CH₂), 1.83–1.89 (м, 2Н, CH₂), 2.01–2.05 (м, 1Н, CH), 2.26–2.33 (м, 2Н, CH₂) 2.82–2.91 (м, 1Н, CH₂-SO₂), 3.00–3.12 (м, 1Н, CH₂-SO₂), 6.12–6.15 (д, J = 8.4, 0.5Н, (S)(S)-CHAr₂), 6.30–6.33 (д, J = 8.4, 0.5Н, (R)(S)-CHAr₂), 6,50–6,52 (д, J = 8.7, 0.5Н, (R)(S)-NH), 6,65–6,68 (д, J = 8.4, 0.5Н, (S)(S)-NH), 7.21–7.41 (м, 9Н, Ar).

[(3-хлорфенил)(фенил)метил]амид (1S)-(+)-камфоры сульфокислоты 158. Выход 88%. Т.пл. 100–103 °С, Rf = 0.8, ВЭЖХ: Rt = 16.1–16.4, Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ = 0.47 (с, 1.5Н, (S)(S)-CH₃), 0.59 (с, 1.5Н, (R)(S)-CH₃), 0.86 (с, 1.5Н, (S)(S)-CH₃), 0.88 (с, 1.5Н, (R)(S)-CH₃), 1.26–1.39 (м, 1Н, CH₂), 1.75–2.06 (м, 5Н, CH₂, CH), 2.31–2.36 (м, 1Н, CH), 2.75–2.79 (м, 2Н, CH₂-SO₂), 5.74–5.81 (м, 1Н, CHAr₂), 6.66–6.69 (д, J = 9.3, 0.5Н, (R)(S)-NH), 6,75–6,78 (д, J = 9.3, 0.5Н, (S)(S)-NH), 7.24–7.33 (м, 9Н, Ar).

[(3-хлорфенил)(фенил)метил]амид (1R)-(-)-камфоры сульфокислоты 159. Выход 84%. Т.пл. 100–102 °С, Rf = 0.8, ВЭЖХ: Rt = 16.5–16.9, Спектр ¹Н ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ, м.д. = 0.46 (с, 1.5Н, (S)(S)-CH₃), 0.58 (с, 1.5Н, (R)(S)-CH₃), 0.81 (с, 1.5Н, (S)(S)-CH₃), 0.84 (с, 1.5Н, (R)(S)-CH₃), 1.21–

* Для соединений 157-163 приведено описание спектров сульфамидов, полученных из рацемических БГА

1.26 (м, 1H, CH₂), 1.80–1.88 (м, 1H, CH₂), 1.98–2.08 (м, 5H, CH₂, CH), 2.79–2.85 (д, 2H, CH₂-SO₂), 4.07–4.14 (м, 1H), 5.73–5.79 (м, 1H, CHAr₂), 6,69–6,72 (д, $J = 9.3$, 0.5H, (*R*)(*S*)-NH), 6,78–6,81 (д, $J = 9.3$, 0.5H, (*S*)(*S*)-NH), 7.22–7.37 (м, 9H, Ar).

[(4-хлорфенил)(фенил)метил]амид (*IS*)-(+)-камфоры
сульфонокислоты 160. Выход 76%. Т.пл. °C, Rf = 0.8, ВЭЖХ: Rt = 17.5–17.8, Спектр ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,47 (с, 1.5H, (*S*)(*S*)-CH₃), 0.56 (с, 1.5H, (*R*)(*S*)-CH₃), 0.83 (с, 1.5H, (*S*)(*S*)-CH₃), 0.86 (с, 1.5H, (*R*)(*S*)-CH₃), 1.36–1.44 (м, 1H, CH₂), 1.53 (с, 1H, CH₂), 1.84–1.90 (м, 2H, CH₂), 1.96–2.06 (м, 3H, CH₂, CH), 2.29–2.36 (д, 1H, CH₂-SO₂), 2.75–2.81 (д, 1H, CH₂-SO₂), 5.75–5.78 (м, 1H, CHAr₂), 6,57–6,60 (д, $J = 9.6$, 0.5H, (*R*)(*S*)-NH), 6,71–6,74 (д, $J = 9.6$, 0.5H, (*S*)(*S*)-NH), 7.26–7.32 (м, 9H, Ar).

[(2-бромфенил)(фенил)метил]амид (*IS*)-(+)-камфоры
сульфонокислоты 161. Выход 83%. Т.пл. °C, Rf = 0.8, ВЭЖХ: Rt = 17.2–17.5, Спектр ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.61 (с, 1.5H, (*S*)(*S*)-CH₃), 0.63 (с, 1.5H, (*R*)(*S*)-CH₃), 0.90 (с, 3H, CH₃), 1.26–1.43 (м, 1H, CH₂), 1.79–2.05 (м, 5H, CH₂, CH), 2.25–2.33 (м, 1H, CH₂), 2.83–2.92 (м, 1H, CH₂-SO₂), 3.03–3.30 (м, 1H, CH₂-SO₂), 6.11–6.14 (д, $J = 8.1$, 0.5H, (*S*)(*S*)-CHAr₂), 6.32–6.35 (д, $J = 8.4$, 0.5H, (*R*)(*S*)-CHAr₂), 6.49–6.52 (д, $J = 8.7$, 0.5H, (*R*)(*S*)-NH), 6.63–6.66 (д, $J = 8.4$, 0.5H, (*S*)(*S*)-NH), 7.26–7.41 (м, 9H, Ar).

[(3-бромфенил)(фенил)метил]амид (*IS*)-(+)-камфоры
сульфонокислоты 162. Выход 60%. Т.пл. °C, Rf = 0.8, ВЭЖХ: Rt = 16.8–17.2, Спектр ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.47 (с, 1.5H, (*S*)(*S*)-CH₃), 0.60 (с, 1.5H, (*R*)(*S*)-CH₃), 0.82 (с, 1.5H, (*S*)(*S*)-CH₃), 0.87 (с, 1.5H, (*R*)(*S*)-CH₃), 1.21–1.44 (м, 1H, CH₂), 1.72 (с, 1H, CH₂), 1.82–1.84 (м, 1H, CH₂), 1.88–1.91 (м, 1H, CH₂), 1.95–2.11 (м, 3H, CH₂, CH), 2.24–2.39 (м, 1H, CH₂-SO₂), 2.76–2.80 (д, 1H, CH₂-SO₂), 5.75–5.80 (м, 1H, CH), 6.68–6.71 (д, $J = 9.6$, 0.5H, (*R*)(*S*)-NH), 6.77–6.80 (д, $J = 9.3$, 0.5H, (*S*)(*S*)-NH), 7.40–7.47 (м, 9H, Ar).

[(4-бромфенил)(фенил)метил]амид (*IS*)-(+)-камфоры
сульфонокислоты 163. Выход 71%. Т.пл. °C, Rf = 0.8, ВЭЖХ: Rt = 17.6–17.8,

Спектр ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.47$ (с, 1.5H, (S)(S)- CH_3), 0.57 (с, 1.5H, (R)(S)- CH_3), 0.84 (с, 1.5H, (S)(S)- CH_3), 0.88 (с, 1.5H, (R)(S)- CH_3), 1.32–1.40 (м, 1H, CH_2), 1.50 (с, 1H, CH_2), 1.82–2.04 (м, 5H, CH_2 , CH), 2.32–2.39 (м, 2H, CH_2), 2.75–2.81 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-SO}_2$), 6.02–6.05 (д, $J = 9.3$, 0.5H, (S)(S)- CHAr_2), 6.17–6.20 (д, $J = 6.9$, 0.5H, (R)(S)- CHAr_2), 6.59–6.62 (д, 9.6, 0.5H, (R)(S)-NH), 6.72–6.75 (д, 9.6, 0.5H, (S)(S)-NH), 7.26–7.35 (м, 9H, Ar).

3.2.41 Получение энантиомерно обогащённых форм бензгидрилмочевин из тартратов бензгидриламинов

В колбу, снабженную перемешивающим устройством, загружают 30 мл этанола и 5,3 г (0,014 моль) (+)(+)- или (-)(+)-обогащённого тартрата бензгидриламина **77** (**109**, **110**). Полученную массу перемешивают при 20 °С до полного растворения тартрата. Затем к реакционной массе приливают раствор 2,1 г (0,032 моль) цианата натрия в 24 мл воды. Смесь перемешивают 1 час при 20 °С. Конец реакции контролируют методом ТСХ (элюент – C_6H_6 : EtOH (9:1)). Затем к реакционной массе приливают 30 мл H_2O , выпавший осадок (S)-(+)- или (R)-(-)-обогащённой БГМ **1** (**119**, **120**) отфильтровывают, промывают на фильтре 10 мл воды и сушат на воздухе до постоянного веса.

(R)-(-)-[(2-Хлорфенил)(фенил)метил]мочевина 119. Выход 88%. Т.пл. 154–156 °С; ВЭЖХ: $R_t = 12.9\text{--}13.0$ мин.; Спектр ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ , м.д. = 5.60 (с, 2H, NH_2), 6.18 (д, $J = 8.1$, 1H, CH), 6.99 (д, $J = 8.4$, 1H, NH), 7.16–7.47 (м, 9H, Ar); $[\alpha]_{\text{D}}^{[20]}$ (5%, EtOH) = – 1.23; *e.e.* 8%.

(S)-(+)-[(2-Хлорфенил)(фенил)метил]мочевина 119. Выход 90%. Т.пл. 154–156 °С; ВЭЖХ: $R_t = 12.9\text{--}13.0$ мин.; Спектр ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ , м.д. = 5,60 (с, 2H, NH_2), 6.18 (д, $J = 8.1$, 1H, CH), 6.99 (д, $J = 8.4$, 1H, NH), 7.16–7.47 (м, 9H, Ar); $[\alpha]_{\text{D}}^{[20]}$ (5%, EtOH) = + 0.50; *e.e.* 3%.

(R)-(-)-[(3-Хлорфенил)(фенил)метил]мочевина 1. Выход 92%. Т.пл. 137–138 °С; ВЭЖХ: $R_t = 13.1\text{--}13.2$ мин.; Спектр ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz)

δ , м.д. = 5.62 (с, 2H, NH₂), 5.89 (д, $J = 8.7$, 1H, CH), 7.06 (д, $J = 8.7$, 1H, NH), 7.21–7.38 (м, 9H, Ar); $[\alpha]_D^{20}$ (5%, EtOH) = – 22.82; *e.e.* 72%.

(S)-(+)-[(3-Хлорфенил)(фенил)метил]мочевина 1. Выход 90%. Т.пл. 137–138 °С; ВЭЖХ: $R_t = 13.1$ –13.2 мин.; Спектр ¹HNMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ , м.д. = 5.62 (с, 2H, NH₂), 5.89 (д, $J = 8.7$, 1H, CH), 7.06 (д, $J = 8.7$, 1H, NH), 7.21–7.38 (м, 9H, Ar); $[\alpha]_D^{20}$ (5%, EtOH) = + 5.02; *e.e.* 24%.

(R)-(-)-[(4-Хлорфенил)(фенил)метил]мочевина 120. Выход 92%. Т.пл. 153–154 °С; ВЭЖХ: $R_t = 13.6$ –13.7 мин.; Спектр ¹HNMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ , м.д. = 5.62 (с, 2H, NH₂), 5.88 (д, $J = 8.4$, 1H, CH), 7.03 (д, $J = 8.4$, 1H, NH), 7.21–7.40 (м, 9H, Ar); $[\alpha]_D^{20}$ (5%, EtOH) = – 8.73; *e.e.* = 89%.

(S)-(+)-[(4-Хлорфенил)(фенил)метил]мочевина 120. Выход 92%. Т.пл. 153–154 °С; ВЭЖХ: $R_t = 13.6$ –13.7 мин.; Спектр ¹HNMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ , м.д. = 5.62 (с, 2H, NH₂), 5.88 (д, $J = 8.4$, 1H, CH), 7.03 (д, $J = 8.4$, 1H, NH), 7.21–7.40 (м, 9H, Ar); $[\alpha]_D^{20}$ (5%, EtOH) = + 8.35; *e.e.* = 81%.

3.2.42 Получение (S)-(+)-обогащённых бензгидрилмочевин из бензгидриламинов

В химический стакан, снабженный перемешивающим устройством, загружают 30 мл этанола и 5,3 г (0,014 моль) (S)-(+)-обогащённого бензгидриламина **77 (109)** и 2,10 г (0,014 моль) винной кислоты. Реакционную массу перемешивают при 20 °С в течение 10 мин., контролируя полноту образования тартрата методом ТСХ (элюент – С₆Н₆: EtOH (9:1)). Затем в реакционную массу приливают раствор 2,1 г (0,032 моль) цианата натрия в 24 мл воды. Смесь перемешивают 1 час при 20 °С. Конец реакции контролируют методом ТСХ. Затем к реакционной массе приливают 30 мл H₂O, выпавший осадок (S)-(+)-обогащённой БГМ **1 (119)** отфильтровывают, промывают на фильтре 10 мл воды и сушат на воздухе до постоянного веса.

(S)-(+)-[(3-Хлорфенил)(фенил)метил]мочевина 1. Выход 93%. Т.пл. 137–138 °С; ВЭЖХ: $R_t = 13.1$ –13.2 мин.; Спектр ¹HNMR (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ , м.д. = 5.62 (с, 2H, NH₂), 5.89 (д, $J = 8.7$, 1H, CH), 7.06 (д, $J = 8.7$, 1H, NH), 7.21–7.38 (м, 9H, Ar); $[\alpha]_D^{[20]}$ (5%, EtOH) = + 23.26; *e.e.* 73%.

(S)-(+)-[(2-Хлорфенил)(фенил)метил]мочевина 119. Выход 90%. Т.пл. 154–156 °С; ВЭЖХ: $R_t = 12.9$ –13.0 мин.; Спектр ¹HNMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ , м.д. = 5.60 (с, 2H, NH₂), 6.18 (д, $J = 8.1$, 1H, CH), 6.99 (д, $J = 8.4$, 1H, NH), 7.16–7.47 (м, 9H, Ar); $[\alpha]_D^{[20]}$ (5%, EtOH) = + 1.15; *e.e.* 6%.

3.2.43 Получение (*R*)-(-)-обогащённого Галодифа из магнитоуправляемой соли *мета*-хлорбензгидриламина с наномодифицированной диацетилвинной кислотой

В колбу, снабженную механическим перемешивающим устройством, загружают 10 мл этанола и 2.1 г (0.6–0.7 ммоль) (-)(+)-обогащённой аммонийной соли *мета*-хлорбензгидриламина **77** с наночастицами Fe₂O₃@ДАВК. Затем к реакционной массе прикапывают раствор 0.046 г (0.7 ммоль) цианата натрия в 2 мл воды до достижения pH = 7. Смесь перемешивают 1 час при 20 °С. Конец реакции контролируют методом ТСХ (элюент – C₆H₆: EtOH (9:1)). Затем наночастицы отделяют от реакционной массы магнитной сепарацией, промывают EtOH (3 раза по 5 мл) и отправляют на регенерацию (раздел 3.2.37). Раствор (*R*)-(-)-обогащённой БГМ **1** концентрируют под вакуумом, добавляют 30 мл H₂O промывают на фильтре 10 мл воды и сушат на воздухе до постоянного веса.

(R)-(-)-[(3-Хлорфенил)(фенил)метил]мочевина 1. Выход 90%. Т.пл. 137–138 °С; ВЭЖХ: $R_t = 13.1$ –13.2 мин.; Спектр ¹HNMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ , м.д. = 5.62 (с, 2H, NH₂), 5.89 (д, $J = 8.7$, 1H, CH), 7.06 (д, $J = 8.7$, 1H, NH), 7.21–7.38 (м, 9H, Ar); $[\alpha]_D^{[20]}$ (5%, EtOH) = – 4.97; *e.e.* 23%.

Заключение

По результатам работы можно сделать следующие 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 гидросиламина 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.

Список сокращений

- БГА – бензгидриламин
БГМ – бензгидрилмочевина
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
ГХ-МС – газовая хроматография-масс спектрометрия
ДАВК – диацетилвинная кислота
ДМСО – диметилсульфоксид
ИК-спектроскопия – инфракрасная спектроскопия
КСК – камфора сульфокислота
РСА – рентгеноструктурный анализ
ТСХ – тонкослойная хроматография
ХДА – хиральный дериватизирующий агент
ЯМР – ядерный магнитный резонанс
Ас – ацетил- ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$)
АсОН – уксусная кислота
Alk – алкил-
Ar – арил-
Woc – *трет*-бутоксикарбонил
t-Bu – *трет*-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)
Cat. – катализатор
DCE – 1,2-дихлорэтан
DMF – диметилформамид
d.e. – диастереомерный избыток
e.e. – энантиомерный избыток
Et – этил- ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)
Me – метил- ($-\text{CH}_3$)
Nu – нуклеофил
Ph – фенил-
i-Pr – изопропил- ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)
PG – защитная группа

TFA – трифторуксусная кислота

THF – тетрагидрофуран

Tol – *para*-толил-

Ts – *para*-толуолсульфонил-

Список литературы

1. Filimonov, V. D. Quantitative relationship between anticonvulsant activity in *N*-benzhydrylamides and *N*-benzhydrylureas, their structures, and ¹³C NMR spectra / Filimonov V. D., Bakibaev A. A., Pustovoitov A. V., Tignibidina L. G., Pechenkin A. G., et al. // *Pharm. Chem. J.* – 1988. – Vol. 22 (5). – P. 358–363.
2. Bakibaev A.A. Synthetic anticonvulsants, antihypoxics, and liver monooxygenase system inducers based on amides and urea. 4. Antihypoxic activity of benzhydrylurea and its haloid derivatives / Bakibaev A.A., Filiminiv V.D., Tignibidina L.G., Gorshkova V.K., Saratikov A.S., Oleinik N.B., et al. // *Pharm. Chem. J.* – 1993. – Vol. 27 (4). – P. 254–256.
3. Новожеева Т.П. Фармакологические свойства галодифа и перспективы его клинического применения. / Новожеева Т.П., Горшкова В.К., Смагина М.И., Фатеева С.Н., Алугишвили З.З., Олейник Н.Б., Ахмеджанов Р.Р. // *Бюлл. Сиб. Мед.* – 2006. – Приложение 2.
4. Shushpanova T.V. Synaptogenesis and the formation of benzodiazepine receptors in the human brain in conditions of prenatal alcoholization. / Shushpanova T.V., Solonskii A.V. // *Neuroscience and Behavioral Physiology.* – 2013. – Vol. 43 (4). – P. 423–430.
5. Шушпанова Т. В. Терапия оригинальным антиконвульсантом галодифом влияет на свойства бензодиазепиновых рецепторов тромбоцитов и уровни нейроактивных стероидных гормонов у больных алкоголизмом. / Шушпанова Т. В., Семке В. Я., Новожеева Т. П., Бохан Н. А. // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* – 2013. – №2 (77). – С. 73–78.
6. Novozeeva T.P. Amide- and urea-based synthetic anticonvulsants, antihypoxics, and inducers of the hepatic monooxygenase system. 8. Effect of benzhydrylureas and *m*-chlorobenzhydrylureas on the rat liver mono oxygenase system. / Novozeeva T.P., Akhmedzhanov R.R., Saratikov A.S., Bakibaev A.A., Filiminiv V.D., Pustovoitov A.V. // *Pharm. Chem. J.* – 1993. – Vol. 27 (6). – P. 398–401.
7. Bakibaev A.A. Amide- and urea-based synthetic anticonvulsants, antihypoxics, and inducers of the hepatic monooxygenase system. 7. Effect of benzhydrylureas

- on the cytochrome P-450-dependent liver monooxygenase system / Bakibaev A. A., Akhmedzhanov R. R., Novozheeva T. P., Filimonov V. D., Tignibidina L. G., et al. // *Pharm. Chem. J.* – 1993. – Vol. 27 (6). – P. 395–397.
8. Вишнякова Т. П. Замещённые мочевины, методы синтеза и области применения. / Вишнякова Т. П., Голубева И. А., Глебова Е. В. // *Успехи химии.* – 1985. – №54 (3). – С. 429-449.
 9. Патент №1833611 СССР. МКП С07С275/24. Способ получения м-хлорфенилметилмочевины. / Штрыкова В. В., Бакибаев А. А., Тигнибидина Л. Г. 1990.
 10. Алексеев В. В. Оптическая изомерия и фармакологическая активность лекарственных препаратов. / Алексеев В. В. // *Химия. Соросовский образовательный журнал.* – 1998. – №1. – С. 49–55.
 11. Илиел Э. Основы органической стереохимии; Пер. с англ. / Илиел Э., Вайлен С., Дойл, М. – М.: Бином, 2007. – 703 с.
 12. Jaques, J. Enantiomers. Racemates and Resolutions. / Jaques, J., Collet, A., and Wilen, S. H. – New York: Wiley. – 1981. – 426 p.
 13. Kinbaraa K. Design of resolving reagents: p-substituted mandelic acids as resolving reagents for 1-arylalkylamines. / Kinbaraa K., Sakaib K., Hashimotoa Y., Nohirab H., Saigo K. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1996. – Vol. 7. – P. 1539–1542.
 14. Kinbara K. Probability of spontaneously resolvable conglomerates for racemic acid/racemic amine salts predicted on the basis of the results of diastereomeric resolutions. / Kinbara K., Tagawa Y., Saigo K. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2001. – Vol. 12. – P. 2927–2930.
 15. Enantiomer Separation. Fundamentals and Practical Methods. / Edited by Fumio Toda. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. – 2004. – 333 p.
 16. Lu Y. Application of Preferential Crystallization for Different Types of Racemic Compounds. / Lu Y., Wang X., Ching C. B. // *Ind. Eng. Chem. Res.* – 2009. – Vol. 48. – P. 7266–7275.

17. Coquerel G. Preferential Crystallization. / Coquerel G. // Top. Curr. Chem. – 2007. – Vol. 269. – P. 1–51.
18. Palacios S.M. Enantiomeric resolution of albuterol sulfate by preferential crystallization. / Palacios S.M., A. Palacios M. // Tetrahedron: Asymmetry. – 2007. – Vol. 18 (10). – P. 1170–1175.
19. Пат. 006172228 B1 (США). МПК C07D295/088, C07D213/38. Process for producing piperazinesulfonamide derivatives and salts thereof. / Kashima K., Kawanishi K., Sakamoto Y., Ohta Y., Takemura S., Takemura Y. – Azwell Inc. – №6172228 B1. Заявлено 03.12.1999, опубликовано 09.01.2001. – 28 с.
20. Пат. WO 2013/019626 A1 (США), МПК A61K 31/34. Compounds and methods. / Baloglu E., Ghosh S., Lobera M. Schmidt D. R.; Tempero Pharmaceuticals Inc. – №2013/019626 Заявлено 09.03.2011, опубликовано 02.07.2013. – 60 с.
21. Пат. 2005026916 A1 (США), МПК C07D233/20. Heterocyclic compounds as P2X7 ion channel blockers. / Shum P., Ma L., Gross A., McGarry D.G., Rampe D., et al.; Aventis Pharmaceuticals Inc. – №2005026916. Заявлено 21.07.2003, опубликовано 21.07.2004. – 135 с.
22. Vries T. The Family Approach to the Resolution of Racemates. / Vries T., Wynberg H., Echten E., Koek J., Hoeve W., Et al. // Angew. Chem. Int. Ed. – 1998. – Vol. 37 (17). – P. 2349–2354.
23. Пат. № 2015/158857 A1 (США) МПК A61K31/444, A61K31/4545, A61K31/496, C07D453/02. Benzhydryl derivatives. / Amari G., Amari E., Capaldi A., De Fanti R., Riccaboni M., Et al.; Chiasi farma SPA. – № 2015/158857. Заявлено 05.12.2013, опубликовано 11.06.2015.
24. Bian G. A New Method for the Synthesis of Enantiomerically Pure Betti Base. / Bian G., Yang S., Huang H., Song L. // Synthesis. – 2013. – Vol. 45 (7). – P. 899–902.
25. Dalmolen J. Synthesis of Enantiopure 1-Aryl-1-butylamines and 1-Aryl-3-butenylamines by Diastereoselective Addition of Allylzinc Bromide to Imines Derived from (*R*)-Phenylglycine Amide. / Dalmolen J., Van Der Sluis M.,

- Nieuwenhuijzen J. W., Meetsma A., De Lange B., Et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 7. – P. 1544–1557.
26. Rose J. A. Novel broad-spectrum inhibitors of bacterial methionine aminopeptidase. / Rose J. A., Lahiri S. D., McKinney D. C., Albert R., Morningstar M. L., Et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – Vol. 25 (16). – P. 3301–3306.
27. Gharpure M.M. (*S*)-(-)-2-Methyl-2-Phenylsuccinic Anhydride, a Novel Resolving Reagent and its Application to Resolution of CIS-5-Amino-4-Phenyl-1,3-Dioxane. / Gharpure M.M., Rao A.S. // *Synth. Commun.* – 1988. – Vol. 18 (15). – P. 1833–1840.
28. Rozwadowska, M D. Optically active tetrahydro- α -phenyl-6,7-dimethoxyisoquinoline-1-methanols from (1-phenylethyl)ureas. Absolute configuration of (-)- and (+)-isomers of the erythro series. Rozwadowska, M D., Brossi, A. // *J. Org. Chem.* – 1989. – Vol. 54. – P. 3202– 3205.
29. Serradeil-Albalat M. Synthesis of chiral primary amines: diastereoselective alkylation of N-[(1E)-alkylidene]-3,5-bis[(1S)-1-methoxyethyl]-4H-1,2,4-triazol-4-amines and N4–Nexocyclic bond cleavage in the resulting 1,2,4-triazol-4-alkylamines. / Serradeil-Albalat M., Roussel C., Vanthuyne N., Vallejos J-C., Wilhelm D. // *Tetrahedron Asymmetry.* – 2008. – Vol. 19 (23). – P. 2682–2692.
30. Wang Y. Dendrimer modified magnetic nanoparticles for immobilized BSA: a novel chiral magnetic nano-selector for direct separation of racemates. / Wang Y., Su P., Wang S., Wu J., Huang J., Et al. // *J. Mater. Chem. B.* – 2013. – Vol. 1. – P. 5028–5035.
31. Wei Y. A general chiral selector immobilized on silica magnetic microspheres for direct separation of racemates. / Wei Y., Tian A., Li Y., Wang X., Cao B. // *J. Mater. Chem.* – 2012. – Vol. 22. – P. 8499–8504.
32. Титце, Л. Препаративная органическая химия. Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории. / Титце, Л., Айхер, Т. – М.: Мир. – 2004. – 704 с.

33. Потапов В. М. *Сtereoхимия: Учеб. Пособие для вузов.* / Потапов В. М. – М.: Химия. – 1988. – 464 с.
34. Gould R. O. *Molecular recognition in model crystal complexes: The resolution of D and L amino acids.* / Gould R. O., Walkinshaw M. D. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1984. – Vol. 106. – P. 7840–7842.
35. Пат. 006187930В1 США. МПК А61К31/415, С07D231/12, А61P29/00. *Resolution of Amines.* / Torrens-Jover A., Frigola-Constansa J. *Laboratorios Del Dr. Esteve, S. A.* – №6187930 В1. Заявлено 06.07.98, опубликовано 13.02.01. – 4 с.
36. Snatzke, G. *Absolute Configuration of 1,2,3,4-Tetrahydro-4-hydroxyisoquinolines* / Snatzke, G., Meese, C. O. // *Liebigs Ann. Chem.* – 1987. – Vol. 1. – P. 81–83.
37. Mofaddel N. *Mass balance in the method of half quantities during the resolution of diastereomeric salts. The favorable case of S(+)-fenfluramine (+) monacamphorate salt* / Mofaddel N., Bouaziz R. // *Bull. Soc. Chim. Fr.* – 1991. – 773–786.
38. Reider P. J. *Crystallization-induced asymmetric transformation: stereospecific synthesis of a potent peripheral CCK antagonist.* / Reider P. J., Davis P., Hughes, D. L., Grabowski, E. J. J. // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 52(5) – P. 955–957.
39. Cavazzini A. *Recent applications in chiral high performance liquid chromatography: A review.* / Cavazzini A., Pasti L., Massi A., Marchetti N., Dondi F. // *Anal. Chim. Acta.* – 2011. – Vol. 706. – P. 205–222.
40. Okamoto Y. *Chiral HPLC for efficient resolution of enantiomers.* / Okamoto Y., Ikai T. // *Chem. Soc. Rev.* – 2008. – Vol. 37. – P. 2593–2608.
41. Li M. *Enantiomeric separation of alcohols and amines on a proline chiral stationary phase by gas chromatography.* / Li M., Huang J., Li T. // *J. Chromatogr. A.* – 2008. – Vol. 1191(1-2) – P. 199–204.
42. Zhai Z. *Chiral Separation Performance of Micrometer-Sized Monodispersed Silica Spheres with High Protein Loading.* / Zhai Z., Chen Y., Wang Y-J., Luo G-S. // *Chirality.* – 2009. – Vol. 21. – P. 760–768.

43. Parvulescu A. Heterogeneous Catalysts for Racemization and Dynamic Kinetic Resolution of Amines and Secondary Alcohols. / Parvulescu A., Janssens J., Vanderleyden J., De Vos D. // *Topics in Catalysis*. – 2010. – Vol. 53. – P. 931–941.
44. Ahn Y. Racemization catalysts for the dynamic kinetic resolution of alcohols and amines. / Ahn Y., Ko S-B., Kim M-J., Park J. // *Coord. Chem. Rev.* – 2008. – Vol. 252. – P. 647–658.
45. Ahmed M. Applications of enzymatic and non-enzymatic methods to access enantiomerically pure compounds using kinetic resolution and racemisation. An overview. / Ahmed M., Kelly T., Ghanem A. // *Tetrahedron*. – 2012. – Vol. 68. – P. 6781–6802.
46. Pellissier. H. Recent developments in dynamic kinetic resolution. / Pellissier. H. // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol. 67. – P. 3769–3802.
47. Turner N. J. Deracemisation methods. / Turner N. J. // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 2010. – Vol. 14. – P. 115–121.
48. Pellissier H. Dynamic kinetic resolution. / Pellissier. H. // *Tetrahedron*. – 2003. – Vol. 59. – P. 8291–8327.
49. Jianga J. Substrate profile of an ω -transaminase from *Burkholderia vietnamiensis* and its potential for the production of optically pure amines and unnatural amino acids. / Jianga J., Chena X., Fenga J., Wua Q., Zhua D. // *J. Mol. Catal. B: Enzym.* – 2014. – 100. – P. 32–39.
50. Poulhès F. Chemoenzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Primary Amines Catalyzed by CAL-B at 38–40 °C. / Poulhès F., Vanthuyne N., Bertrand M. P., Gastaldi S., Gil G. // *J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 76 (17) – P. 7281–7286.
51. Lee J. H. Chemoenzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Alcohols and Amines. / Lee J. H., Han K., Kim M-J., Park J. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – P. 999–1015.
52. Paivio M. Solvent-free kinetic resolution of primary amines catalyzed by *Candida antarctica* lipase B: effect of immobilization and recycling stability. /

- Paivio M., Perkio P., Kanerva L. T. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2012. – Vol. 23 – P. 230–236.
53. Pellissier H. *Catalytic Non-Enzymatic Kinetic Resolution*. / Pellissier H. // *Adv. Synth. Catal.* – 2011. – Vol. 353. – P. 1613–1666.
54. Shuklov I. A. *Synthesis of (R)-propane-1,2-diol from lactides by dynamic kinetic resolution*. / Shuklov I. A., Dubrovina N. V., Schulze J., Tietz W., Börner A. // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – Vol. 55. – P. 3495–3497.
55. Diaz-Alvarez A. E. *Non-Enzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Secondary Aryl Alcohols: Planar Chiral Ferrocene and Ruthenium Catalysts in Cooperation*. / Diaz-Alvarez A. E., Mesas-Sanchez L., Diner P. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – Vol. 52. – P. 502–504.
56. Vaz B. G. *Shvo's catalyst in chemoenzymatic dynamic kinetic resolution of amines – inner or outer sphere mechanism?* / Vaz B. G., Milagre C. D. F., Eberlin M. N., Milagre H. M. S. // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – Vol. 11. – P. 6695–6698.
57. Ford D. D. *Mechanistic Basis for High Stereoselectivity and Broad Substrate. Scope in the (salen)Co(III)-Catalyzed Hydrolytic Kinetic Resolution*. Ford D. D., Nielsen L. P. C., Zuend S. J., Musgrave C. B., Jacobsen E. N. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – Vol. 135. – P. 15595–15608.
58. Egi M. *A Mesoporous-Silica-Immobilized Oxovanadium Cocatalyst for the Lipase-Catalyzed Dynamic Kinetic Resolution of Racemic Alcohols*. / Egi M., Sugiyama K., Saneto M., Hanada R., Kato K., Et al. // *Angew. Chem.* – 2013. – Vol. 125. – P. 3742–3746.
59. Parvulescu A.N. *Palladium Catalysts on Alkaline-Earth Supports for Racemization and Dynamic Kinetic Resolution of Benzylic Amines*. / Parvulescu A.N., Jacobs P.A., De Vos D.E. // *Chem. Eur. J.* – 2007. – Vol. 13. – P. 2034–2043.
60. Tran D. N. *Rhodium-Catalyzed Dynamic Kinetic Asymmetric Transformations of Racemic Allenes by the [3+2] Annulation of Aryl Ketimines*. / Tran D. N., Cramer N. // *Angew. Chem.* – 2013. – Vol. 125. – P. 10824–10828.

61. Arnold J. S. Rhodium-Catalyzed Dynamic Kinetic Asymmetric Transformations of Racemic Tertiary Allylic Trichloroacetimidates with Anilines. / Arnold J. S., Nguyen H. M. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – Vol. 134. – P. 8380–8383.
62. Kim M.-J. Dynamic Kinetic Resolution of Primary Amines with a Recyclable Pd Nanocatalyst for Racemization. / Kim M.-J., Kim W.-H., Han K., Choi Y. K., Park J. // *Org. Lett.* – 2007. – 9 (6). – P. 1157–1159.
63. Pellissier H. Organocatalyzed Dynamic Kinetic Resolution. / Pellissier H. // *Adv. Synth. Catal.* – 2011. – Vol. 353. – P. 659–676.
64. Binanzer M. Catalytic Kinetic Resolution of Cyclic Secondary Amines. / Binanzer M., Hsieh S.-Y., Bode J. W. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – Vol. 133. – P. 19698–19701.
65. Gustafson K. P. J. Chemoenzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Primary Amines Using a Recyclable Palladium Nanoparticle Catalyst Together with Lipases. / Gustafson K. P. J., Lihammar R., Verho O., Engstrom K., Backvall J.-E. // *J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 79. – P. 3747–3751.
66. Kim Y. Dynamic Kinetic Resolution of Amines and Amino Acids by Enzyme–Metal Cocatalysis. / Kim Y., Park J., Kim M.-J. // *ChemCatChem.* – 2011. – Vol. 3. – P. 271–277.
67. Martin-Matute B. Dynamic kinetic resolution catalyzed by enzymes and metals. / Martin-Matute B., Backvall J.-E. // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 2007. – Vol. 11. – P. 226–232.
68. Geukens I. Nickel Nanoparticles as Racemization Catalysts for Primary Amines. / Geukens I., Plessers E., Seo J. W., De Vos D. E. // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2013. – P. 2623–2628.
69. Shakeri M. Small Pd Nanoparticles Supported in Large Pores of Mesocellular Foam: An Excellent Catalyst for Racemization of Amines. / Shakeri M., Tai C., Gothelid E., Oscarsson S., Backvall J.-E. // *Chem. Eur. J.* – 2011. – Vol. 17. – P. 13269–13273.

70. Koszelewski D. Enzymatic Racemization of Amines Catalyzed by Enantiocomplementary ω -Transaminases. / Koszelewski D., Grischek B., Glueck S. M., Kroutil W., Faber K. // *Chem. Eur. J.* – 2011. – Vol. 17. – P. 378–383.
71. Chiral Amine Synthesis. Methods, Developments and Applications. / Edited by Thomas C. Nugent. – New York: Wiley, 2010. – 494 p.
72. Nugent T. C. Chiral Amine Synthesis – Recent Developments and Trends for Enamide Reduction, Reductive Amination, and Imine Reduction. / Nugent T. C., El-Shazly M. // *Adv. Synth. Catal.* – 2010. – Vol. 352. – P. 753–819.
73. Ou W. Asymmetric Synthesis of Nonracemic Primary Amines via Spiroborate-Catalyzed Reduction of Pure (E)- and (Z)-O-Benzoyloximes: Applications toward the Synthesis of Calcimimetic Agents. / Ou W., Espinosa S., Meléndez H. J., Farré S. M., Alvarez J. L., et al. // *J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 78. – P. 5314–5327.
74. Pakulski M. M. Enantioselective reduction of ketoxime ethers with borane–oxazaborolidines and synthesis of the key intermediate leading to (S)-rivastigmine. / Pakulski M. M., Mahato S. K., Bosiak M. J., Krzeminski M. P., Zaidlewicz M. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2012. – Vol. 23. – P. 716–721.
75. Chu Y. Asymmetric Reduction of Oxime Ethers Promoted by Chiral Spiroborate Esters with an O3BN Framework. / Chu Y., Shan Z., Liu D., Sun N. // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71. – P. 3998–4001.
76. Takei I. Ruthenium-catalysed asymmetric hydrosilylation of ketoximes using chiral oxazolinylderocenylophosphines. / Takei I., Nishibayashi Y., Ishii Y., Mizobe Y., Uemura S., Et al. // *Chem. Commun.* – 2001. – 2360–2361.
77. Hou G. Iridium-Monodentate Phosphoramidite-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Substituted Benzophenone N-H Imines. / Hou G., Tao R., Sun Y., Zhang X., Gosselin F. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – Vol. 132. – P. 2124–2125.
78. Hou G. Enantioselective Hydrogenation of N-H Imines. / Hou G., Gosselin F., Li W., McWilliams J. C., Sun Y., Et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – Vol. 131. – P. 9882–9883.

79. Gosselin F. Unprecedented Catalytic Asymmetric Reduction of N-H Imines. / Gosselin F., O'Shea P. D., Roy S., Reamer R.A., Chen C.-Y., Et al. // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7 (2). – P. 355–358.
80. Rossi S. Organocatalytic strategies for enantioselective metal-free reductions. / Rossi S., Benaglia M., Massolo E., Raimondi L. // *Catal. Sci. Technol.* – 2014. – Vol. 4. – P. 2708–2723.
81. Hatnean J. A. Imine hydrogenation by alkylaluminum catalysts. / Hatnean J. A., Thomson J. W., Chaseb P, A., Stephan D. W. // *Chem. Commun.* – 2014. – Vol. 50. – P. 301–303.
82. Jochmann P. H₂ Cleavage, Hydride Formation, and Catalytic Hydrogenation of Imines with Zinc Complexes of C₅Me₅ and N-Heterocyclic Carbenes. / Jochmann P., Stephan D. W. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – Vol. 52. – P. 9831–9835.
83. Werkmeister S. Development of New Hydrogenations of Imines and Benign Reductive Hydroaminations: Zinc Triflate as a Catalyst. / Werkmeister S., Fleischer S., Zhou S., Junge K., Beller M. // *ChemSusChem.* – 2012. – Vol. 5. – P. 777–782.
84. Heiden Z. M. Metal-free diastereoselective catalytic hydrogenations of imines using B(C₆F₅)₃. / Heiden Z. M., Stephan D. W. // *Chem. Commun.* – 2011. – Vol. 47. – P. 5729–5731.
85. Lin G-Q. An Advance on Exploring N-tert-Butanesulfinyl Imines in Asymmetric Synthesis of Chiral Amines. / Lin G-Q., Xu M-H., Zhong Y-W., Sun X-W. // *Accounts Of Chemical Research.* – 2008. – Vol. 41 (7). – P. 831–840.
86. Wang Y-Q. Highly Enantioselective Pd-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Activated Imines. / Wang Y-Q., Lu S-M., Zhou Y-G. // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72. – P. 3729–3734.
87. Colyer J. T. Reversal of Diastereofacial Selectivity in Hydride Reductions of N-tert-Butanesulfinyl Imines. / Colyer J. T., Andersen N. G., Tedrow J. S., Soukup T. S., Faul M. M. // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71. – P. 6859–6862.

88. Nolin K. A. Enantioselective Reduction of Imines Catalyzed by a Rhenium(V)-Oxo Complex. / Nolin K. A., Ahn R. W., Toste F. D. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127. – P. 12462–12463.
89. Bonsignore M. Enantioselective reduction of ketoimines promoted by easily available (S)-proline derivatives. / Bonsignore M., Benaglia M., Raimondi L., Orlandi M., Celentano G. // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 9. – P. 633–640.
90. Kanemitsu T. A simple proline-based organocatalyst for the enantioselective reduction of imines using trichlorosilane as a reductant. / Kanemitsu T., Umehara A., Haneji R., Nagata K., Itoh T. // *Tetrahedron.* – 2012. – Vol. 68. – P. 3893–3898.
91. Malkov A. V. Asymmetric Reduction of Imines with Trichlorosilane, Catalyzed by Sigamide, an Amino Acid-Derived Formamide: Scope and Limitations. / Malkov A. V., Vrankova K., Stoncius S., Kocovsky P. // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74. – P. 5839–5849.
92. Wu X. Chiral Lewis Base Catalyzed Highly Enantioselective Reduction of N-Alkyl β -Enamino Esters with Trichlorosilane and Water. / Wu X., Li Y., Wang C., Zhou L., Lu X., Sun J. // *Chem. Eur. J.* – 2011. – Vol. 17. – P. 2846–2848.
93. Jones S. Trichlorosilane mediated asymmetric reductions of the C=N bond. / Jones S., Warner C. J. A. // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – Vol. 10. – P. 2189–2200.
94. Guizzetti S. Trichlorosilane-Mediated Stereoselective Reduction of C=N Bonds. / Guizzetti S., Benaglia M. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – P. 5529–5541.
95. Pei Y-N. New chiral biscarboline N,N'-dioxide derivatives as catalyst in enantioselective reduction of ketoimines with trichlorosilane. / Pei Y-N., Deng Y., Li J-L., Liu L., Zhu H-J. // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – Vol. 55. – P. 2948–2952.
96. Charette A. B. Stereoselective Formation of Amines by Nucleophilic Addition to Azomethine Derivatives. Charette A. B., Lindsay V. // *Top. Curr. Chem.* – 2014. – Vol. 343. – P. 33–73.

97. Kobayashi S. Catalytic Enantioselective Formation of C-C Bonds by Addition to Imines and Hydrazones: A Ten-Year Update. / Kobayashi S., Mori Y, Fossey J. S., Salter M. M. // Chem. Rev. – 2011. – Vol. 111. – P. 2626–2704.
98. Robak M.A.T. Synthesis and Applications of *tert*-Butanesulfinamide. / Robak M.A.T., Herbage M. A., Ellman J. A. // Chem. Rev. – 2010 – Vol. 110. – P. 3600–3740.
99. Ferreira F. *tert*-Butanesulfinimines: structure, synthesis and synthetic applications. / Ferreira F., Botuha C., Chemla F., Perez-Luna A. // Chem. Soc. Rev. – 2009. – Vol. 38. – P. 1162–1186.
100. Zhou P. Recent advances in asymmetric reactions using sulfinimines (N-sulfinyl imines). / Zhou P., Chen B-C., Davis F, A. // Tetrahedron. – 2004. – Vol. 60. – P. 8003–8030.
101. Friestad G. K. Recent developments in asymmetric catalytic addition to C=N bonds. / Friestad G. K., Mathies A .K. // Tetrahedron. – 2007. – Vol. 63. – P. 2541–2569.
102. Kattuboina A. Chiral N-phosphonyl imine chemistry: new reagents and their applications for asymmetric reactions. / Kattuboina A., Li G. // Tetrahedron Lett. – 2008. – Vol. 49. – P. 1573–1577.
103. Atobe M. Enantioselective Synthesis of Primary 1-(Aryl)alkylamines by Nucleophilic 1,2-Addition of Organolithium Reagents to Hydroxyoxime Ethers and Application to Asymmetric Synthesis of G-Protein-Coupled Receptor Ligands. / Atobe M., Yamazaki N., Kibayashi C. // J. Org. Chem. – 2004. – Vol. 69. – P. 5595–5607.
104. Morton D. Chiral non-racemic sulfinimines: versatile reagents for asymmetric synthesis. / Morton D., Stockman R. A. // Tetrahedron. – 2006. – P. 628869–8905.
105. Ellman J. A. N-*tert*-Butanesulfinyl Imines: Versatile Intermediates for the Asymmetric Synthesis of Amines. / Ellman J. A., Owens T. D., Tang T. P. // Acc. Chem. Res. – 2002. – Vol. 35. – P. 984–995.

106. Buesking A. W. Asymmetric Synthesis of Amines by the Knochel-Type MgCl₂-Enhanced Addition of Benzyl Zinc Reagents to *N*-*tert*-Butanesulfinyl Aldimines. / Buesking A. W., Baguley T. D., Ellman J. A. // *Org. Lett.* – 2011. – Vol. 13 (5). – P. 964–967.
107. Wangweerawong A. Asymmetric Synthesis of α -Branched Amines via Rh(III)-Catalyzed C–H Bond Functionalization. / Wangweerawong A., Bergman R. G., Ellman J. A. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – Vol. 136. – P. 8520–8523.
108. Brak K. Asymmetric Synthesis of γ -Branched Allylic Amines by the Rh(I)-Catalyzed Addition of Alkenyltrifluoroborates to *N*-*tert*-Butanesulfinyl Aldimines. / Brak K., Ellman J. A. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – Vol. 131. – P. 3850–3851.
109. Wei C. Enantioselective Direct-Addition of Terminal Alkynes to Imines Catalyzed by Copper(I)pybox Complex in Water and in Toluene. / Wei C., Li C.-J. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – Vol. 124. – P. 5638–5639.
110. Connon S. J. Chiral Phosphoric Acids: Powerful Organocatalysts for Asymmetric Addition Reactions to Imines. / Connon S. J. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2006. – Vol. 45. – P. 3909–3912.
111. Boronic acids. Preparation and applications in organic synthesis, medicine and materials. / Edited by D. G. Hall. – New York: Wiley, 2012. – 726 p.
112. Marques C. S. Advances in the Catalytic Asymmetric Arylation of Imines using Organoboron Reagents: An Approach to Chiral Arylamines. / Marques C. S., Burke A. J. // *ChemCatChem.* – 2011. – Vol. 3. – P. 635–645.
113. Nishimura T. Asymmetric Synthesis of (Triaryl)methylamines by Rhodium-Catalyzed Addition of Arylboroxines to Cyclic *N*-Sulfonyl Ketimines. / Nishimura T., Noishiki A., Tsui G. C., Hayashi T. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – Vol. 134. – P. 5056–5059.
114. Wang L. Highly Enantioselective Synthesis of (Diarylmethyl)amines by Rhodium-Catalyzed Arylation of *N*-Nosylimines Using a Chiral Bicyclo[3.3.0]diene Ligand. / Wang L., Wang Z.-Q., Xu M.-H., Lin G.-Q. // *Synthesis.* – 2010. – Vol. 19. – P. 3263–3267.

115. Duan H-F. Enantioselective Rh-Catalyzed Arylation of N-Tosylarylimines with Arylboronic Acids. / Duan H-F, Jia Y-X., Wang L-X., Zhou Q-L. // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8 (12). – P. 2567–2569.
116. Beenen M. A. Asymmetric Synthesis of Protected Arylglycines by Rhodium-Catalyzed Addition of Arylboronic Acids to N-tert-Butanesulfinyl Imino Esters. / Beenen M. A., Weix D. J., Ellman J. A. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – Vol. 128. – P. 6304–6305.
117. Yang G. A Palladium-Catalyzed Enantioselective Addition of Arylboronic Acids to Cyclic Ketimines. / Yang G., Zhang W. // *Angew. Chem.* – 2013. – Vol. 125. – P. 7688–7692.
118. Ma G-N. Catalytic Enantioselective Arylation of N-Tosylarylimines with Arylboronic Acids Using C2-Symmetric Cationic N-Heterocyclic Carbene Pd²⁺+ Diaquo Complexes. / Ma G-N., Zhang T., Shi M. // *Org. Lett.* – 2009. – Vol. 11 (4). – P. 875–878.
119. Dai H. Diastereoselective Synthesis of Arylglycine Derivatives by Cationic Palladium(II)-Catalyzed Addition of Arylboronic Acids to N-tert-Butanesulfinyl Imino Esters. / Dai H., Lu X. // *Org. Lett.* – 2007. – Vol. 9 (16). – P. 3077–3080.
120. Heinrich M. Radicals in Synthesis III. / Heinrich M., Gansauer A. – Berlin.: Springer, 2012. – 457 p.
121. Friestad G. K. Intermolecular radical addition to N-acylhydrazones as a stereocontrol strategy for alkaloid synthesis: formal synthesis of quinine. / Friestad G. K., Ji A., Korapala C. S., Qin J. // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – Vol. 9. – P. 4039–4043.
122. Friestad G. K. Chiral N-Acyhydrazones: Versatile Imino Acceptors for Asymmetric Amine Synthesis. / Friestad G. K. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2005. – P. 3157–3172.
123. Sugiura M. N-Acyhydrazones as Versatile Electrophiles for the Synthesis of Nitrogen-Containing Compounds. / Sugiura M., Kobayashi S. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2005. – Vol. 44. – P. 5176–5186.

124. Friestad G. K. Radical Addition Approach to Asymmetric Amine Synthesis: Design, Implementation, and Comparison of Chiral N-Acylhydrazones. / Friestad G. K., Draghici C., Soukri M., Qin J. // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70. – P. 6330–6338.
125. Friestad G. K. Addition of carbon-centered radicals to imines and related compounds. / Friestad G. K. // *Tetrahedron.* – 2001. – Vol. 57. – P. 5461–5496.
126. Friestad G. K. Enantioselective Radical Addition to N-Acyl Hydrazones Mediated by Chiral Lewis Acids. / Friestad G. K., Shen Y., Ruggles E. L. // *Angew. Chem.* – 2003. – Vol. 115. – P. 5215–5217.
127. Tararov V. I. Approaching Highly Enantioselective Reductive Amination. / Tararov V. I., Borner A. // *Synlett.* – 2005. – Vol. 2. – P. 203–211.
128. Tripathi R. P. Recent Development on Catalytic Reductive Amination and Applications. Tripathi R. P., Verma S. S., Pandey J., Tiwari V. K. // *Curr. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 12. – P. 1093–1115.
129. Tanuwidjaja J. One-Pot Asymmetric Synthesis of Either Diastereomer of tert-Butanesulfinyl-protected Amines from Ketones. / Tanuwidjaja J., Peltier H. M., Ellman J. A. // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72. – P. 626–629.
130. Gautier F-M. Scope of the organocatalysed asymmetric reductive amination of ketones with trichlorosilane. / Gautier F-M., Jones S., Lia X., Martin S. J. // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – Vol. 9. – P. 7860–7868.
131. Li C. Metal-Brønsted Acid Cooperative Catalysis for Asymmetric Reductive Amination. / Li C., Villa-Marcos B., Xiao J. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – Vol. 131. – P. 6967–6969.
132. Wakchaure V. N. Catalytic Asymmetric Reductive Amination of α -Branched Ketones. Wakchaure V. N., Zhou J., Hoffmann S., List B. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2010. – Vol. 49. – P. 4612–4614.
133. Storer R.I. Enantioselective Organocatalytic Reductive Amination. / Storer R.I., Carrera D.E., Ni Y., MacMillan D.W.C. // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 128. – P. 84–86.

134. Rupini B. Asymmetric Reductive Amination of Carbonyl Compounds by Using N,N,N-Tributylpropanaminium Based Novel Chiral Ionic Liquid. / Rupini B., Pasricha S., Rathi B. // *International Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – Vol. 3. – P. 190–193.
135. Strotman N. A. Reaction Development and Mechanistic Study of a Ruthenium Catalyzed Intramolecular Asymmetric Reductive Amination en Route to the Dual Orexin Inhibitor Suvorexant (MK-4305). / Strotman N. A., Baxter C. A., Brands K.M.J., E. Cleator, S.W. Krska, et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – Vol. 133. – P. 8362–8371.
136. Steinhuebel D. Direct Asymmetric Reductive Amination. / Steinhuebel D., Sun Y., Matsumura K., Sayo N., Saito T. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – Vol. 131. – P. 11316–11317.
137. Chang M. Direct Catalytic Asymmetric Reductive Amination of Simple Aromatic Ketones. / Chang M., Liu S., Huang K., Zhang X. // *Org. Lett.* – 2013. – Vol. 15 (17). – P. 4354–4357.
138. Nugent T. C. Step-Efficient Access to Chiral Primary Amines. / Nugent T. C., Marinova S. M. // *Synthesis*. – 2012. – Vol. 44. – P. A–N.
139. Kadyrov R. Highly Enantioselective Hydrogen-Transfer Reductive Amination: Catalytic Asymmetric Synthesis of Primary Amines. / Kadyrov R., Riermeier T. H. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2003. – Vol. 42. – P. 5472–5474.
140. Koszelewski D. Formal Asymmetric Biocatalytic Reductive Amination. / Koszelewski D., Lavandera I., Clay D., Guebitz G. M., Rozzell D., Et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. – Vol. 47. – P. 9337–9340.
141. Lorenz E. Reductive amination by recombinant *Escherichia coli*: Whole cell biotransformation of 2-keto-3-methylvalerate to l-isoleucine. / Lorenz E., Klatte S., Wendisch V. F. // *J. Biotechnol.* – 2013. – Vol. 168. – P. 289–294.
142. Kohls H. Recent achievements in developing the biocatalytic toolbox for chiral amine synthesis. / Kohls H., Steffen-Munsberg F., Hohne M. // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 2014. – Vol. 19. – P. 180–192.

143. Kroutil W. Asymmetric Preparation of prim-, sec-, and tert-Amines Employing Selected Biocatalysts. / Kroutil W., Fischereder E-M., Fuchs C. S., Lechner H., Mutti F. G., Et al. // *Org. Process Res. Dev.* – 2013. – Vol. 17. – P. 751–759.
144. Ghislieri D. Biocatalytic Approaches to the Synthesis of Enantiomerically Pure Chiral Amines. / Ghislieri D., Turner N. J. // *Top Catal.* – 2014. – Vol. 57. – P. 284–300.
145. Zheng G-W. New opportunities for biocatalysis: driving the synthesis of chiral chemicals. / Zheng G-W., Xu J-H. // *Curr. Opin. Biotechnol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 784–792.
146. Wohlgenuth R. Asymmetric biocatalysis with microbial enzymes and cells. / Wohlgenuth R. // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2010. – Vol. 13. – P. 283–292.
147. Hohne M. Biocatalytic Routes to Optically Active Amines. / Hohne M., Bornscheuer U. T. // *ChemCatChem.* – 2009. – Vol. 1. – P. 42–51.
148. Tao J. Biocatalysis in development of green pharmaceutical processes. / Tao J., Xu J-H. // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 2009. – Vol. 13. – P. 43–50.
149. Woodley J. M. New opportunities for biocatalysis: making pharmaceutical processes greener. / Woodley J. M. // *Trends Biotechnol.* – 2008. – Vol. 26 (6). – P. 321–327.
150. Patel R. N. Synthesis of chiral pharmaceutical intermediates by biocatalysis. / Patel R. N. // *Coord. Chem. Rev.* – 2008. – Vol. 252. – P. 659–701.
151. Schatzle S. Enzymatic Asymmetric Synthesis of Enantiomerically Pure Aliphatic, Aromatic and Arylaliphatic Amines with (*R*)-Selective Amine Transaminases. / Schatzle S., Steffen-Munsberg F., Thontowi A., Hohne M., Robins K., Et al. // *Adv. Synth. Catal.* – 2011. – Vol. 353. – P. 2439–2445.
152. Koszelewski D. ω -Transaminases for the synthesis of non-racemic α -chiral primary amines. / Koszelewski D., Tauber K., Faber K., Kroutil W. // *Trends Biotechnol.* – 2010. – Vol. 28 (6). – P. 324–332.

153. Malik M. S. Features and technical applications of ω -transaminases. / Malik M. S., Park E-S., Shin J-S. // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 94. – P. 1163–1171.
154. Paivij M. Reusable ω -transaminase sol–gel catalyst for the preparation of amine enantiomers. / Paivij M., Kanerva L. T. // *Process Biochemistry.* – 2013. – Vol. 48. – P. 1488–1494.
155. Chiral analysis. / Edited by Busch K. W., Busch M. A. – Elsevier Science, 2006. – 720 p.
156. Izake E. L. Chiral discrimination and enantioselective analysis of drugs: An overview. / Izake E. L. // *J. Pharm. Sci.* – 2007. – Vol. 96. – P. 1659–1676.
157. Perez-Fuertes Y. Simple Protocol for NMR Analysis of the Enantiomeric Purity of Primary Amines. / Perez-Fuertes Y., Kelly A. M., Johnson A. L., Arimori S., Bull S. D., Et al. // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8 (4). – P. 609–612.
158. Orlov N.V. NMR analysis of chiral alcohols and amines: development of an environmentally benign “in tube” procedure with high efficiency and improved detection limit. / Orlov N.V., Ananikov V.P. // *Green Chem.* – 2011. – Vol. 13 (7). – P. 1735–1744.
159. Hea L. Applications of Enantiomeric Gas Chromatography: A Review. / Hea L., Beesley T. E. // *J. Liq. Chromatogr. Related Technol.* – 2005. – Vol. 28. – P. 1075–1114.
160. Ward T. J. Chiral Separations: Fundamental Review 2010. / Ward T. J., Ward K. D. // *Anal. Chem.* – 2010. – Vol. 82. – P. 4712–4722.
161. Штрыкова В.В. Синтез моно-, дизамещенных бензгидрилмочевин реакциями алкилирования, диспропорционирования, ацилирования и их биологическая активность.: дисс. канд. хим. наук: 02.00.03. / Штрыкова В.В. – Томск, 1996. – 116 с.
162. Smith, M. B. In *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed. / Smith, M. B., March, J. – John Wiley & Sons: New York. – 2001. – P. 1415.
163. Ho1 B., Synthesis and structure–activity relationships of potential anticonvulsants based on 2-piperidinecarboxylic acid and related

- pharmacophores. / Ho1 B., Cridera A. M., Stables J. P. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 36 (3). – P. 265–286.
164. Sadighnia L. The efficient solvent-free reduction of oximes to amines with NaBH_3CN catalyzed by $\text{ZrCl}_4/\text{nano Fe}_3\text{O}_4$ system. / Sadighnia L., Zeynizadeh B. // *Journal of the Iranian Chemical Society.* – 2015. – Vol. 12 (5). – P. 873–878.
165. Zeynizadeh B. A Rapid and Practical Protocol for Solvent-Free Reduction of Oximes to Amines with $\text{NaBH}_4/\text{ZrCl}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ System / Zeynizadeh B., Kouhkan M. // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2011. – Vol. 32 (9). – P. 3448–3452.
166. Spreitzer H. A study of selective oxime reduction methods. / Spreitzer H., G. Buchbauer, Ch. Puringer. // *Tetrahedron.* – 1989. – Vol. 22. – P. 6999–7002.
167. Abiraj K. Zinc/ammonium formate: a new facile system for the rapid and selective reduction of oximes to amines. / Abiraj K., Channe Gowda D. // *J. Chem. Research (S).* – 2003. – P. 332–334.
168. MacCallini C. N-Substituted acetamidines and 2-methylimidazole derivatives as selective inhibitors of neuronal nitric oxide synthase. / MacCallini C., Patruno A., Lannutti F., Ammazalorso A., De Filippis B., et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20 (22). – P. 6495–6499.
169. Пат. № WO 2010/64212 (США). МПК C07D 217/18. Method for obtaining an optically pure 1,2,3,4 tetrahydro-isoquinoline derivative. / Erbeck S., Koberstein R., Soi A., Zistler A. Actelion Pharmaceuticals Ltd. – №2010/64212. Заявлено 05.12.2008, опубликовано 10.06.2010. – 37 p.
170. Augustine J.K. An efficient catalytic method for the Beckmann rearrangement of ketoximes to amides and aldoximes to nitriles mediated by propylphosphonic anhydride (T3P®). / Augustine J.K., Kumar R., Bombrun A., Mandal A.B. // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52. – P. 1074–1077.
171. Kaur G. Keggin-type Bronsted dodecatungstophosphoric acid: a quasi homogenous and reusable catalyst system for liquid phase Beckmann rearrangement / Kaur G., Rajput J.K., Arora P., Devi N. // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – Vol. 55. – P. 1136–1140.

172. Rad M.N.S. A Simple and Highly Efficient One-Pot Procedure for the Synthesis of Amides via Beckmann Rearrangements Using 1-Tosylimidazole (TsIm). / Rad M.N.S., Khalafi-Nezhad A., Behrouz S., Amini Z., Behrouz M. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2010. – Vol. 185. – P. 1658–1671.
173. Aricò F. One-pot oximation–Beckmann rearrangement of ketones and aldehydes to amides of industrial interest: Acetanilide, caprolactam and acetaminophen. / Aricò F., Quartarone G., Rancan E., Ronchin L., Tundo P., et al. // *Catal. Commun.* – 2014. – Vol. 49. – P. 47–51.
174. Куксёнок В.Ю. Эффективный одностадийный способ проведения перегруппировки кетонов по Бекману в среде гидроксиламина. / Куксёнок В.Ю., Штрыкова В.В., Филимонов В.Д., Сидельникова С.П. // *ЖОрХ.* – 2016. – №52. – С. 214–216.
175. Inamoto K. Synthesis of 3-substituted indazoles and benzoisoxazoles via Pd-catalyzed cyclization reactions: application to the synthesis of nigellicine. / Inamoto K., Katsuno M., Yoshino T., Arai Y., Hiroya K., Sakamoto T. // *Tetrahedron.* – 2007. – Vol. 63. – P. 2695–2711.
176. Beauchemin A.M. Intermolecular Cope-Type Hydroamination of Alkenes and Alkynes. / Beauchemin A.M., Moran J., Lebrun M.-E., Seguin C., Dimitrijevic E., et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. – Vol. 47 (8). – P. 1410–1413.
177. Karimi A.R. Magnetite–Sulfuric Acid Magnetic Nanoparticles: Preparation and Application in Synthesis of Mono-, Bis-, and Tris-14H-Dibenzo[a,j]xanthen-14-yl-arenes under Solvent-Free Conditions. / Karimi A.R., Dalirnasab Z., Karimi M. // *Synthesis.* – 2014. – Vol. 46. – P. 917–922.
178. Naeimi H. A highly efficient nano-Fe₃O₄ encapsulated-silica particles bearing sulfonic acid groups as a solid acid catalyst for synthesis of 1,8-dioxooctahydroxanthene derivatives. / Naeimi H., Nazifi Z.S. // *J. Nanopart.* – 2013. – Vol. 15:2026. – 1–11.
179. Koukabi N. A Magnetic Particle-Supported Sulfonic Acid Catalyst: Tuning Catalytic Activity between Homogeneous and Heterogeneous Catalysis. /

- Koukabi N., Kolvari E., Zolfigol M.A., Khazaei A., Shaghasemi B.S., et al. // *Adv. Synth. Catal.* – 2012. – Vol. 354. – P. 2001–2008.
180. Патент 2569684 РФ, МПК C07C 275/24, C07C 273/18. Способ получения *мета*-хлорбензгидрилмочевины (галодифа) с использованием магнитных наночастиц, модифицированных сульфогруппами. / Штрыкова В.В., Куксёнок В.Ю., Филимонов В.Д., Галанов А.И.; заявитель и патентодержатель Национальный исследовательский Томский политехнический университет. – № 2014154126/06. Заявлено 29.12.2014, опубликовано 27.11.2015, Бюл. №33. – 3с.
181. Häcker H.-G. Solid-Phase Synthesis of Disubstituted N-Acylureas from Resin-Bound Ureas and Acyl Chlorides. / Häcker H.-G., Meusel M., Aschfalk M., Gütschow M. // *ACS Comb. Sci.* – 2011. – Vol. 13. P. 59–64.
182. Пандей Ш. Исследования противосудорожных агентов: достижения и перспективы. / Пандей Ш., Шукла Ш., Пандей Д., Сривастава Р.С. // *Успехи химии.* – 2011. – № 80 (2). – С. 199–208.
183. Latli B. Synthesis of a highly potent leukocyte function-associated antigen-1 antagonist and its metabolite labeled with stable isotopes and carbon-14, part 2. / Latli B., Hrapchak M., Xu Y., Qiu F., Krishnamurthy D., Senanayake C. H. // *J. Labelled Compd. Radiopharm.* – 2011. – Vol. 54. – P. 799–808.
184. Kravchenko A.N. Synthesis of 2-monofunctionalized 2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-diones. / Kravchenko A.N., Maksareva E. Yu., Belyakov P. A., Sigachev A. S., Chegaev K. Yu., et al. // *Rus. Chem. Bull.* – 2003. – Vol. 52 (1). – P. 192–197.
185. Ibrahim M.M. Synthesis and antibacterial activity of semicarbazone derivatives of some carbonyl compounds. / Ibrahim M.M., Al-Diyar H.A. // *Der Chem. Sinica.* – 2011. – Vol. 2. – P. 171–173.
186. Nilsson B.-O. Biological effects of aminoguanidine: An update, Inflammation Research. / Nilsson B.-O. // *Inflamm. res.* – 1999. – Vol. 48. – P. 509–515.

187. Pandeya S.N. Recent evaluations of thiosemicarbazones and semicarbazones and related compounds for antineoplastic and anticonvulsant activities. / Pandeya S.N., Dimmock J.R. // *Die Pharmazie*. – 1993 – Vol. 48(9). – P. 659–666.
188. Casas J.S. Corrigendum to main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. A structural review. / Casas J.S., García-Tasende M.S., Sordo J. // *Coord. Chem. Rev.* – 2000. – Vol. 209. – P. 197–261.
189. Beraldo H. The wide pharmacological versatility of semicarbazones, thiosemicarbazones and their metal complexes. / Beraldo H., Gambino D. // *Mini-Rev. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 4. – P. 31–39.
190. Martins T. L. C. Synthesis of guanylhydrazones under microwave irradiation. / Martins T. L. C., Franca T. C. C., Ramalho T. C., Figueroa-Villar J. D. // *Synth. Commun.* – 2004. – Vol. 34 (21). – P. 3891–3899.
191. Niu P. Synthesis of 2-Amino-1,3,4-oxadiazoles and 2-Amino-1,3,4-thiadiazoles via Sequential Condensation and I₂-Mediated Oxidative C–O/C–S Bond Formation. / Niu P., Kang J., Tian X., Song L., Liu H., Wu J., et al. // *J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 80. – P. 1018–1024.
192. Nizam A. Iodine-catalyzed, rapid and efficient, one-pot synthesis of 1,2-dihydro-1-aryl naphtho [1,2-e][1,3] oxazine-3-ones under solvent-free conditions. / Nizam A., Pasha M.A. // *Synth. Commun.* – 2010. – Vol. 40. – P. 2864–2868.
193. Пассет Б.В. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. / Пассет Б.В., Воробьева В.Я. – М.: Медицина. – 1977. – 430 с.
194. Anastas P. Green Chemistry: Principles and Practice. / Anastas P., Eghbali N. // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – Vol. 39. – P. 301–312.
195. Патент № 2015/0065704 (США). МПК C07D 223/28. Process for preparation of eslicarbazepine acetate and intermediates thereof. / Hipara K., Khanduri S.H., Sharma M.K; Заявлено 11.07.2012, опубликовано 05.03.2015, 6 с.
196. Koike K. Determination of the absolute configuration of picrasidine Y, a naturally occurring β -carboline alkaloid. / Koike K., Yoshino H., Li H., Sasaki T., Li W. // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – Vol. 56. – P. 5306–5308.

197. Xiao D. Synthesis and characterization of camphorsulfonyl acetate of cellulose. / Xiao D., Hu J., Zhang M., Li M., Wang G., Yao H. // *Carbohydr. Res.* – 2004. – Vol. 339. – P. 1925–1931.
198. Междунар. пат. № WO 2015/009195A1. МПК C07C 257/18 C07C 273/02. Optical isomers of (+) and (–)-benzhydryl ureas and (+) and (–)-1-[(3-Clorophenyl)-phenyl-methyl]urea, a pharmaceutical composition based thereon and a method for production said optical isomers. / Hudoley V.N., Doroshenko A.S., Filimonov V.D., Shtrykova V.V., Kuksionok V.Yu.; Sintegal. – №9195A1. Заявлено 05.03.2014. Опубл. 22.01.2015. 21с.
199. P.J. Stephens Determination of Absolute Configurations of Chiral Molecules Using *Ab Initio* Time-Dependent Density Functional Theory Calculations of Optical Rotation: How Reliable Are Absolute Configurations Obtained for Molecules With Small Rotations? / P.J. Stephens, D.M. Mccann, J.R. Cheeseman, M.J. Frisch // *Chirality.* – 2005. – Vol. 17. – P. S52–S64.
200. Пат. 2510638 РФ. МПК C07C49/813 C07C45/65. Способ получения *мета*-хлорбензофенона как полупродукта противосудорожного препарата «Галодиф». / Штрыкова В.В., Филимонов В.Д., Куксёнок В.Ю.; Национальный исследовательский Томский политехнический университет. – №2510638. Заявлено 03.12.12, опубликовано 10.04.14, 3 с.
201. Zhang G. Sodium Nitrite Catalyzed Aerobic Oxidative Deoximation under Mild Conditions. / Zhang G., Wen X., Wang Y., Mo W., Ding C. // *J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 76 (11). – P. 4665–4668.

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
 ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**



Утверждаю
 Проректор-директор ИФВТ

А.Н.Яковлев

« 29 » 12

2012г.

М.п.

ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство Энантиомерных форм галодифа
 (Разработан в рамках выполнения договора 3-159/2012)

Научный руководитель договора

/ В.Д. Филимонов
(подпись) (ф.и.о.)

Ответственный исполнитель договора

/ В.В. Штрыкова
(подпись) (ф.и.о.)

Томск 2012

9.2 Информация об исполнителях

Лабораторный регламент разработан на кафедре Биотехнологии и органической химии института Физики высоких технологий при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет».

Список разработчиков:



Филимонов В.Д. (профессор, д.х.н., заведующий кафедрой БИОХ)



Штрыкова В.В. (доцент кафедры БИОХ, к.х.н.)



Куксенок В.Ю. (аспирант кафедры БИОХ)

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования

**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**



Утверждаю
Проректор-директор ИФВТ

А.Н.Яковлев

«29» 12 2012г.
М.п.

ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

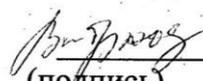
на производство Галодифа рацемического

(Разработан в рамках выполнения договора 3-159/2012)

Научный руководитель договора


(подпись) / В.Д. Филимонов
(ф.и.о.)

Ответственный исполнитель договора


(подпись) / В.В. Штрыкова
(ф.и.о.)

Томск 2012

9.2 Информация об исполнителях

Лабораторный регламент разработан на кафедре Биотехнологии и органической химии института Физики высоких технологий при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет».

Список разработчиков:

- | | | |
|---|----------------|---|
|  | Филимонов В.Д. | (профессор, д.х.н., заведующий кафедрой БИОХ) |
|  | Штрыкова В.В. | (доцент кафедры БИОХ, к.х.н.) |
|  | Куксенок В.Ю. | (аспирант кафедры БИОХ) |