



(51) МПК  
*C07D 487/04* (2006.01)  
*C07D 487/08* (2006.01)  
*C07D 247/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
*C07D 487/04 (2018.08); C07D 487/08 (2018.08); C07D 247/00 (2018.08)*

(21)(22) Заявка: 2017146449, 28.12.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 28.12.2017

Дата регистрации:  
 04.09.2018

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 28.12.2017

(45) Опубликовано: 04.09.2018 Бюл. № 25

Адрес для переписки:

634050, Томская обл., г. Томск, пр-кт Ленина,  
 36, ТГУ, Отдел интеллектуальной  
 собственности, Спиваковой Л.Н.

(72) Автор(ы):

Кургачев Дмитрий Андреевич (RU),  
 Бакибаев Абдигали Абдиманалович (RU),  
 Мальков Виктор Сергеевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное  
 образовательное учреждение высшего  
 образования "Национальный  
 исследовательский Томский  
 государственный университет" (ТГУ, НИ  
 ТГУ) (RU)

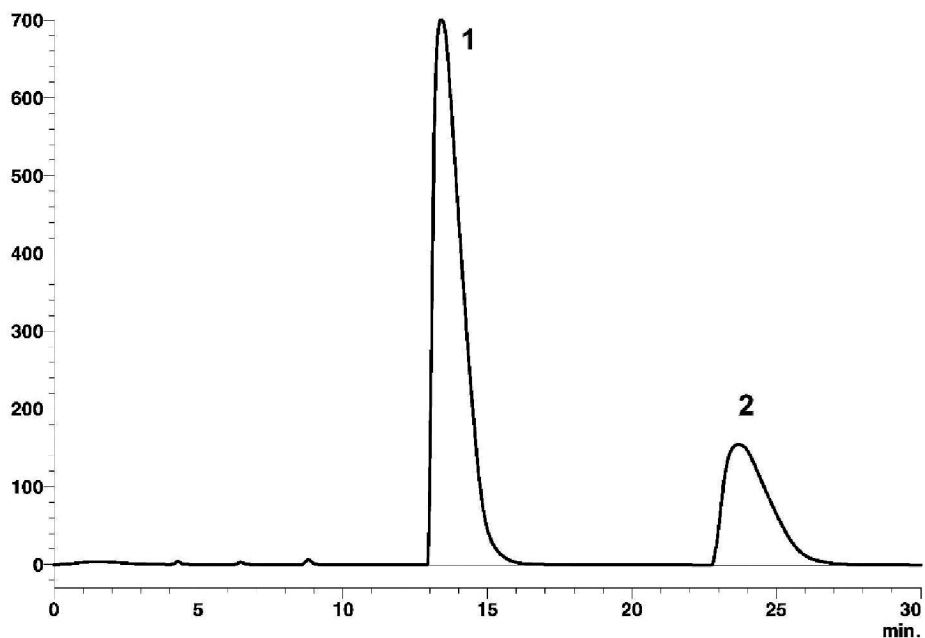
(56) Список документов, цитированных в отчете  
 о поиске: "Glycoluril derivatives form  
 hydrogen bonded tapes rather than  
 cucrbit[n]uril congeners". A.WU, J.C.Fettinger,  
 L.Isaacs, Netrahedron, v.58, I.49, 2002. RU  
 2583110 C1, 10.05.2016. A new and Efficient  
 Method for the Preparation of 2.4.6.8-Netra-  
 azabicyclo[3.3.0]octane-3,7-doines (Glycolurils)  
 Catalyzed by Keggin, Wells-Dawson, and  
 Preyssler (см. прод.)

(54) Способ выделения пространственных изомеров N,N'-диметилгликолурила

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу выделения пространственных изомеров N,N'-диметилгликолурила, а именно 2,6-диметилгликолурила и 2,8-диметилгликолурила, включающему препаративное разделение реакционной смеси, полученной путем взаимодействия двух частей N-метилмочевины и одной части глиоксаля, методом жидкостной хроматографии, характеризующемуся тем, что в

качестве стационарной фазы октадецилсилильного силикагеля и элюентов используют водно-ацетонитриловую смесь следующего состава, мас. %: ацетонитрил 2-8, вода 92-8. Технический результат заключается в получении высокочистых реагентов, которые используются для тонкого органического синтеза. 2 пр., 1 ил.



Фиг. 1

(56) (продолжение):

**Heteropolyoxometalates, Effect of Structure on the reactivity.** Reza Tayebee et al. *Lettrs in organic Chemistry*, 2012, 9, 183-191. DOI: 10.2174/157017812800167475. "Glycoluril Dimers Bearing hydrogen Atoms on their convex face and their self-assembly in the solid state". Marek Stancl et al. *J.Org.Chem.* 2008, 73, 4671-4675 DOI: 10.1021/jo800699s. "Synthesis of new chiral mono-, di-, tri-, and tetraalkylglycolurils" A.N.Kravchenko et al. *Izvestiya Akademii Nauk. Seriya Khimicheskaya*, No.3, 680-692, March, 2005 DOI: 10.1007/s11172-005-0307-3.

R U 2 6 6 5 7 1 4 C 1

R U 2 6 6 5 7 1 4 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*C07D 487/04* (2006.01)  
*C07D 487/08* (2006.01)  
*C07D 247/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*C07D 487/04 (2018.08); C07D 487/08 (2018.08); C07D 247/00 (2018.08)*(21)(22) Application: **2017146449, 28.12.2017**(24) Effective date for property rights:  
**28.12.2017**Registration date:  
**04.09.2018**

Priority:

(22) Date of filing: **28.12.2017**(45) Date of publication: **04.09.2018 Bull. № 25**

Mail address:

**634050, Tomskaya obl., g. Tomsk, pr-kt Lenina,  
36, TGU, Otdel intellektualnoj sobstvennosti,  
Spivakovoj L.N.**

(72) Inventor(s):

**Kurgachev Dmitrij Andreevich (RU),  
Bakibaev Abdigali Abdimanapovich (RU),  
Malkov Viktor Sergeevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe  
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego  
obrazovaniya Natsionalnyj issledovatel'skij  
Tomskij gosudarstvennyj universitet (TGU, NI  
TGU) (RU)**(54) **METHOD FOR ISOLATING SPATIAL ISOMERS OF N, N'-DIMETHYLGLYCOLURIL**

(57) Abstract:

FIELD: technological processes.

SUBSTANCE: invention relates to a method for isolating spatial isomers of N,N'-dimethylglycoluril, namely 2,6-dimethylglycoluril and 2,8-dimethylglycoluril, comprising the preparative separation of a reaction mixture obtained by reacting two portions of N-methyl urea and one portion of glyoxal, by liquid chromatography, characterized by

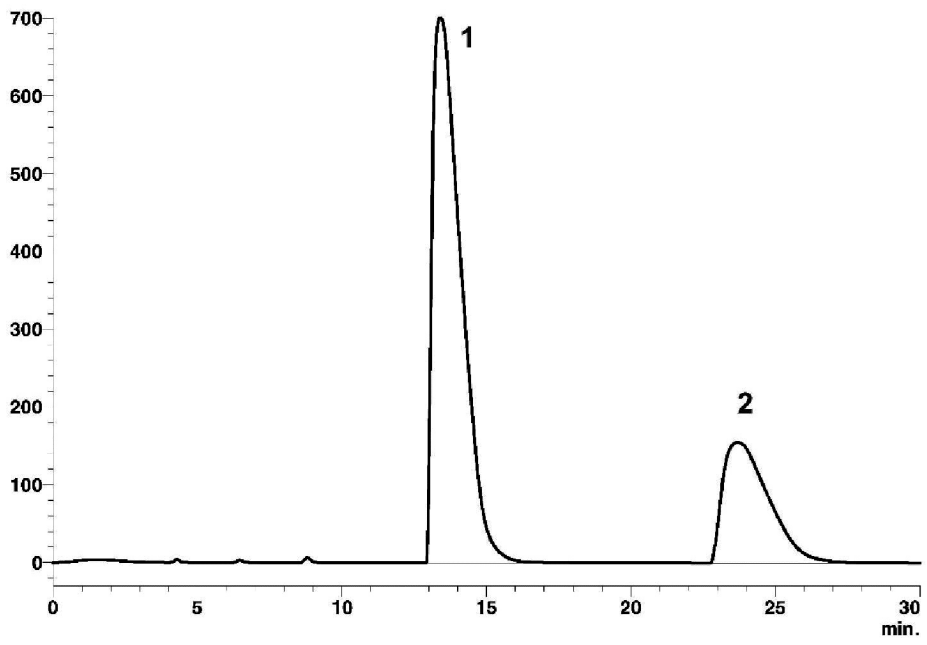
use of water-acetonitrile mixture as a stationary phase of octadecylsilyl silica gel and eluents of the following composition, wt. %: acetonitrile 2–8, water 92–8.

EFFECT: technical result is the production of high purity reagents, which are used for fine organic synthesis.

1 cl, 2 ex, 1 dwg

RU 2 665 714 C1

RU 2 665 714 C1



Фиг. 1

R U 2 6 6 5 7 1 4 C 1

R U 2 6 6 5 7 1 4 C 1

Изобретение относится к способам выделения и очистки веществ от близкородственных соединений методом жидкостной хроматографии.

Способ предназначен для выделения чистых 2,6-диметилгликолурила и 2,8-диметилгликолурила, которые могут быть использованы в качестве стандартных образцов примесей при контроле качества субстанции тетраметилтетраазабициклооктандиона и препаратов на его основе, в качестве высокочистых реagens для тонкого органического синтеза, получения супрамолекулярных соединений (кукурбитурилов и бамбусурилов).

Известен способ (патент RU 2108098, опубл. 10.04.1998 г.) получения и выделения 2,4,6,8-тетраметилгликолурила. Выделение продукта из реакционной массы производится путем нейтрализации реакционной массы с дальнейшей обработкой диэтиловым эфиром, отделением водной фазы, добавлением хлороформа, отделением органической фазы, отгонкой хлороформа, репульпацией остатка с диэтиловым эфиром, фильтрацией и сушкой осадка при комнатной температуре. В ходе процесса выделяется сумма

гомологов и изомеров N-метил-замещенных производных гликолурила. Недостатком данного способа является невозможность выделения индивидуальных изомеров. Существует способ (патент US 2654763, МПК C07D 487/04 опубл. 06.10.1953) получения C,C'-диметилгликолурилов путем проведения реакции нитрозирования метилэтилкетона, и последующей конденсации с мочевиной. Однако в данном способе не предусмотрена возможность получения и выделения N,N'-диметилгликолурилов.

Существует способ выделения близких к гликолурилам по строению веществ - N-замещенных производных гексаазаизовюртитана (патент RU 2146676, МПК C07D, опубл. 20.03.2000). Недостатком данного способа является невозможность выделения пространственных изомеров.

В качестве прототипа выбран способ [A. Wu, J.C. Fettinger, L. Isaacs Glycoluril derivatives form hydrogen bonded tapes rather than cucurbit [n] uril congeners, Tetrahedron, v. 58, I. 49, 2002] разделения пространственных изомеров N-арил-замещенных гликолурилов методами тонкослойной хроматографии и нормально-фазовой жидкостной колоночной хроматографии низкого давления. Хроматографическое разделение пространственных изомеров проводят с использованием немодифицированного силикагеля в качестве стационарной фазы, и смеси хлороформа и метанола в объемном соотношении (50:1). Недостатком данного метода является невозможность его применения для разделения N,N'-диметилгликолурилов вследствие неселективности нормально-фазовых хроматографических систем по отношению к N-метил-производным гликолурила. В нормально-фазовом режиме хроматографии на немодифицированных силикагелях разделение пространственных изомеров N,N'-диметилгликолурилов не обеспечивается.

Задачей настоящего изобретения является разработка способа выделения пространственных изомеров N,N'-диметилгликолурила: 2,6-диметилгликолурила и 2,8-диметилгликолурила пригодного для получения чистых индивидуальных веществ.

Решение поставленной задачи достигается тем, что для выделения пространственных изомеров N,N'-диметилгликолурила: 2,6-диметилгликолурила и 2,8-диметилгликолурила, используется препаративное разделение реакционной смеси, полученной путем взаимодействия двух частей N-метилмочевины и одной части глиоксаля, методом жидкостной хроматографии с использованием в качестве стационарной фазы октадецилсилильного силикагеля (C<sub>18</sub>) и элюентов на основе водно-ацетонитриловых смесей следующего состава, %:

Таким образом, в отличие от прототипа, описанный способ позволяет выделять в чистом виде пространственные изомеры 2,6-диметилгликолурил и 2,8-

5     диметилгликолурил. Ниже приведены примеры конкретного осуществления изобретения.

#### Пример 1

Из 500 мг высушенной реакционной массы, полученной путем взаимодействия двух частей N-метилмочевины и одной части глиоксаля, готовят 3 мл водного раствора. Фильтруют и хроматографируют 2 мл раствора с использованием жидкостного

10     хроматографа Shimadzu LC-20 Prominence со спектрофотометрическим детектором (фиг. 1 Хроматограмма: 1 - 2,6-диметилгликолурил, 2 - 2,8-диметилгликолурил).

Выделяют 10 мл фракции пика 2,6-диметилгликолурила, представляющей собой водно-ацетонитриловый раствор очищенного пространственного изомера 2,6-

15     диметилгликолурила. Отгоняют растворитель, полученную фракцию высушивают. Масса высушенного образца 2,6-диметилгликолурила составляет около 200 мг. Хроматографическая чистота полученного образца составляет 98,2%.

Структура выделенного 2,6-диметилгликолурила подтверждена методом <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии (5,091 ppm (s, 2H), 2,605 ppm (s, 6H), 7,542 ppm (s, 2H)), жидкостной

20     хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения (сигнал 171,0880 а.е.м., соответствующий молекулярному иону диметилгликолурила).

#### Пример 2

Из 500 мг высушенной реакционной массы, полученной путем взаимодействия двух частей N-метилмочевины и одной части глиоксаля, готовят 3 мл водного раствора. Фильтруют и хроматографируют 2 мл раствора с использованием жидкостного

25     хроматографа Shimadzu LC-20 Prominence со спектрофотометрическим детектором. Выделяют 10 мл фракции пика 2,8-диметилгликолурила, представляющей собой водно-ацетонитриловый раствор очищенного пространственного изомера 2,8-

30     диметилгликолурила. Отгоняют растворитель, полученную фракцию высушивают. Масса высушенного образца 2,8-диметилгликолурила составляет около 70 мг. Хроматографическая чистота полученного образца составляет 99,6%.

Структура выделенного 2,8-диметилгликолурила подтверждена методом <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии (5,170-5,191 ppm (d, 1H); 5,101-5,122 ppm (d, 1H), 2,781 ppm (s, 6H), 7,397 ppm (s, 2H)), жидкостной хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения (сигнал

35     171,0877 а.е.м., соответствующий молекулярному иону диметилгликолурила).

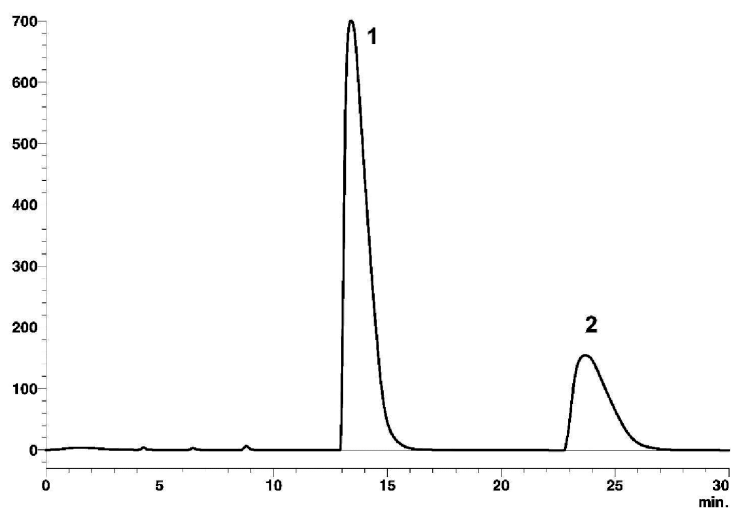
#### (57) Формула изобретения

Способ выделения пространственных изомеров N,N'-диметилгликолурила, а именно 2,6-диметилгликолурила и 2,8-диметилгликолурила, включающий препаративное

40     разделение реакционной смеси, полученной путем взаимодействия двух частей N-метилмочевины и одной части глиоксаля, методом жидкостной хроматографии, отличающийся тем, что в качестве стационарной фазы октадецилсилильного силикагеля и элюентов используют водно-ацетонитриловую смесь следующего состава, мас. %:

45     Ацетонитрил  
       Вода

2-8  
92-98



Фиг. 1