

## ПЕРЕАМИДИРОВАНИЕ НИТРОЗОКАРБАМИДОВ КАК МЕТОД СИНТЕЗА ГЛИКОЗИЛМОЧЕВИН

Эрназарова Б.К., Джаманбаев Ж.А., Дермугин В.С., Бакирова А.  
ИХиХТ НАН КР; ЖАГУ, Бишкек, Жалалабад, Кыргызстан

**Аннотация:** Отражены вопросы разработки новых методов синтеза производных сахаров для использования их в качестве физиологически активных соединений.

**Ключевые слова:** положительный заряд, гидролиз, нитрозоал, углеродный атом, диазония, карбониевый ион, энтропия, биологически активные вещества.

## PEREAMINIROVANIE OF NITROSOCARBARYL AS A METHOD FOR THE SYNTHESIS OF GLYCOSYL UREA

Ernazarova B.K., Dzhamanbaev Zh.A., Dermugin V.S., Bakirova A.  
Institute of chemistry and chemical technologies of the NAS KR, Bishkek  
Jalalabad state University, Jalalabad, Kyrgyzstan, [eakr.info@gmail.com](mailto:eakr.info@gmail.com)

**Annotation:** The article deals with the development of new methods for the synthesis of sugar derivatives for their use as physiologically active compounds.

**Key words:** diazonium, karbonovye ion, entropy, the hydrolysis of nitrosol, biologically active substances, carbon atom, a positive charge.

Из обширного класса нитрозосоединений важное место занимают нитрозопроизводные N-алкилмочевин. Интерес к химии N-нитрозоаминов объясняется не только высокой реакционной способностью, но и легкостью образования различных продуктов. Нитрозоамины легко претерпевают термический распад, дезаминирование и гидролиз, деградацию нитрозоаминного фрагмента при взаимодействии с нуклеофильными агентами, структурно-химическую изомеризацию, димеризацию, фотораспад. Эти важные особенности нитрозоаминов придают разработке 1 способом их синтеза особую сложность. Можно ожидать, что и N-нитрозопроизводным сахаров будут свойственны аналогичные реакции, изучение которых может внести не только в химию углеводов, но и биофармакологию этих соединений. В связи с этим нами проведены исследования, которые имели целью оценить реакционную способность N-нитрозопроизводных гликозилмочевин и разработать на этой основе новые методы синтеза производных сахаров для использования их в качестве физиологически активных соединений.

Исследований N-нитрозопроизводных сахаров относительно немного, если не считать многочисленные публикации прикладного характера, а также их исключительной важности в медицине. Большой интерес вызван после открытия с высокой антилейкемической активностью 1-метил-1-гуадинина и природного антибиотика "Стрептозототин", структура которого была доказана синтезом из тетра-О-ацетил-О-D-2-дезоксиглюко-зиламина и метилизоцианата с последующим дезацетилированием продукта реакции в метанольном растворе аммиака при -10°C [1-3].

В Советском Союзе начало систематическим работам в области химии и фармакологии N-нитрозопроизводных было положено исследованиями школы академика Н.М. Эмануэля, в которых сформировалось научное направление по физикохимии и кинетике биологических процессов опухолевого роста [1].

В результате в мировой клинической практике используется из этого класса сое-

динений нитрозометилмочевина, 1,3-диметил-1-нитрозомочевина, 1,3-бис-(2'-хлорэтил) -1-нитро-зомочевина, 1-(2'-хло-этил) -3-циклогексил-1-нитрозомочевина, 1-(2'-хлоэтил)-3-(4'-метил)-цикло-гексил-1-нитрозомочевина, а также антибиотик стрептозотоцин [4].

Ряд структурно-химических особенностей нитроалкилгликозилмочевин выделяет этот класс производных нитрозоаминов в число очень сложных объектов химии углеводов. Химические превращения в традиционных условиях для реакции ионного типа часто очень трудно интерпретировать из-за множества теоретически возможных путей трансформации как нитроалкилмочевинного фрагмента, так и углеводного кольца. Отметим наиболее характерные особенности этих производных:

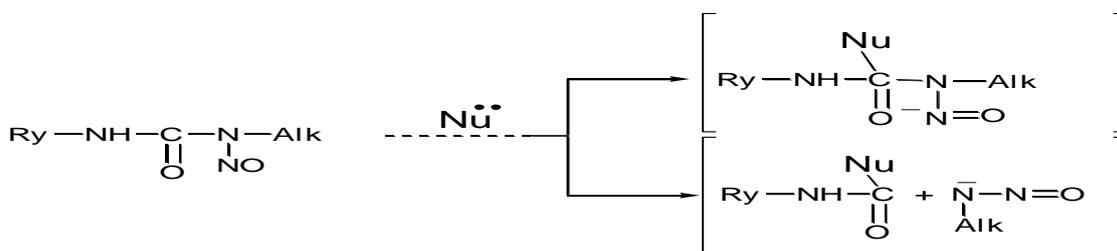
1. В структуре N-агликона имеется значительное количество реакционных центров, по которым возможна атака внешних агентов, в том числе  $\text{H}_3\text{O}^+$  и  $\text{OH}^-$  в условиях гомогенного кислотно-основного катализа.

2. Следует иметь в виду возможность существования в растворах поворотных изомеров вокруг частично двойной связи N-N.

Барьер вращения вокруг этой связи оценивается примерно в 20-24 ккал/моль, которые, как показывают литературные данные по N-нитрозоамидам, могут быть вполне устойчивыми и вносить в механизмы реакции N-агликонов.

3. Углеводный скелет насыщен активными функциональными группами, которые могут вступать в реакции соучастия с реакционным центром N-агликона.

При этом направление в значительной степени предопределяется конформационными переходами углеводного кольца [5,6]. РСА была установлена пространственная структура одного из представителей класса гликозилмочевин в качестве базового соединения для расчета электронной структуры ряда нитрозопроизводных N-гликозилмочевин. Оптимизацией всех геометрических параметров молекулы была выявлена наиболее устойчивая пространственная структура N-метил-N-β-D-ксилопиранозил-N-нитрозомочевины а затем произведена оценка распределения электронных зарядов на атомах молекулы и индексов связей по Вибер-гу [5,8]. Сравнение параметров электронной структуры гликозилнитрозомочевины показало, что введение N-нитрозогруппы приводит к заметному увеличению длины связи C-N, смежной с карбонильной группой, укорочению длины связи N-N и небольшому удлинению связи N=O. Вместе с тем, N-нитрозогруппа практически не изменяет геометрическую и электронную структуру углеводного кольца, включая наиболее реакционноспособный гликозидный центр. Вывод о существенном ослаблении связи C-N, смежной с карбонильной группой и N-алкильным заместителем, находится в полном соответствии с полученными нами данными о поведении N-нитрозо-производных гликозилмочевин в реакциях с нуклеофильными агентами [9]. Установлено, что N-нитрозопроизводные гликозилмочевин легко вступают в реакции нуклеофильного замещения при взаимодействии с внешними нуклеофильными агентами. При этом наиболее вероятным местом нуклеофильной атаки должен быть углеродный атом карбонильной группы N-агликона, обладающий наибольшим эффективным положительным зарядом:



где: Ry - моносахарид, Nu-нуклеофиль, Alk.-алкильный радикал

Результаты экспериментальных исследований показывают, что в ходе реакции образования промежуточных интермедиатов за счет присоединения амина и разрыва одной из связей группы, по-видимому, не происходит. Вероятнее всего, реакция протекает по синхронному механизму с одновременным разрывом старой и образованием новой связи С-N. Для детального изучения механизма реакции необходимы кинетические измерения и данные по энергии и энтропии активации реакции. Что касается вытесняемого остатка алкилнитрозоамина, то он претерпевает распад через образование иона диазония и карбониевого иона. Примечательно, что реакция нуклеофильного замещения для протекания процесса образования конечных продуктов не требует в большинстве случаев добавок катализирующих агентов.

Для детального изучения механизма реакции необходимы кинетические измерения и данные по энергии и энтропии активации реакции. Что касается вытесняемого остатка алкилнитрозоамина, то он претерпевает распад через образование иона диазония и карбониевого иона. Примечательно, что реакция нуклеофильного замещения для протекания процесса образования конечных продуктов не требует в большинстве случаев добавок катализирующих агентов. Это свидетельствует о том, что введение нитрозо-группы само по себе оказывает достаточно сильное активирующее действие, которое сводится главным образом к разрыхлению связи С-N. Описанная реакция открывает большие возможности для синтеза разнообразных N-гликозилированных производных с карбамидными мостиками, в том числе и таких производных сахаров, синтез которых методами прямого взаимодействия нуклеофильных агентов с гликозидным центром оказывается затруднительным из-за невысокой реакционной способности атакующей аминогруппы. Нами установлено, что N-метил-N'-β-D-гликопиранозил-N-нитрозомочевина легко вступают в реакции нуклеофильного замещения при взаимодействии с ариламинами, имеющими величину рKa не ниже 3,8. Строение продуктов реакции и сохранение конфигурации при углеводном кольце указывает на то, что взаимодействие с аминами происходит по карбонильной группе нитрозомочевинного фрагмента с разрывом связи С-N (N0). Гликозидный центр в реакции не участвует, что согласуется с результатами квантово-химических расчетов [5]. Установлено, что при непродолжительном нагревании эквимолекулярных количеств реагентов в водно-спиртовых средах гликозилнитрозомочевина гладко вступают в реакцию конденсации с аминами. Так, при взаимодействии N-метил-N'-β-D-гликопиранозил-N-нитрозомочевина с п-хлор-бром-,2,4-дихлор-анилином, фенилгидразином, диэтилендиамином образуются соответствующие углеводные производные гликозилмочевин. Структура полученных соединений подтверждена спектрами ПМР, ИК и элементным анализом (табл. 1,2). В частности, в ИК-спектрах N-(β-D-глюкопиранозил) мочевины наиболее характерны интенсивные полосы поглощения в области 3200-3400 см<sup>-1</sup>, обусловленные валентными колебаниями N-H. Полосы поглощения в области 1530 и 1700 см<sup>-1</sup> относятся к колебаниям NH-(амид 1) и C=O (амид 2) групп. В области 890 -1150 см<sup>-1</sup> наблюдается ряд полос, относящихся к колебаниям углеводного кольца. Интенсивные полосы при 900см<sup>-1</sup> указывают на наличие агликона β -положении углеводного кольца. В ПМР спектрах содержатся сигналы протонов углеводного кольца в области 3,75-4,7 м. д. (протон СН резонирует при 4,7 м.д.). Протоны агликона проявляются в виде характерных мультиплетов в области 7.4-8.05 м.д. В виде уширенного синглета, принадлежащего NH-протону, связанного с фенильным кольцом, наблюдается при 7,4 м,д. Сигнал, принадлежащий NH-протону, связанный с β-глюкопиранозным остатком, проявляется в виде дублета при δ=7,8 м.д.

**Общая методика синтеза гликопиранозилмочевин.** Смесь 0,01 моля N-метил-N'-β-D-гликопиранозил-N-нитрозомочевина 0,01 моля амина в водном метаноле нагревают на кипящей водяной бане в течение 20-30 минут. При охлаждении выпадает

белый кристаллический садок. Осадок отфильтруют и перекристаллизовывают из водного этанола. Выход 60-70% (табл.1). Структура полученных соединений подтверждена спектрами ПМР, ИК (табл.2). В частности, в ИК спектрах N-( $\beta$ -D-гликопиранозил) мочевины наиболее характерны интенсивные полосы поглощения в области 3200-3400  $\text{см}^{-1}$ , обусловленные валентными колебаниями N-H. Полосы поглощения в области 1530 и 1700  $\text{см}^{-1}$  относятся к колебаниям NH-(амид1) и C=O (амид 2) групп. В области 890 -1150  $\text{см}^{-1}$  наблюдается ряд полос, относящихся к колебаниям углеводного кольца. Интенсивные полосы при 900  $\text{см}^{-1}$  указывают на наличие агликона  $\beta$ -положении углеводного кольца.

**Таблица 1**

№	Названия соединения	Выход	Т.пл., °С	[ $\lambda$ ] <sub>20</sub>	Rf (элюент)	Вычислено (найдено)		
						C	H	N
1	N-( $\beta$ -D-гликопиранозил)-п-бромфенилмочевина	60	246	-41,6 (пиридин)	0,1 (хлф-метанол)	41,39 41,07	4,54 4,75	7,73 7,90
2	N-( $\beta$ -D -ксилопиранозил)-п-бромфенилмочевина	52	255	-33,9 (пиридин)	0,12 (хлф-метанол)	41,50 41,24	4,35 4,71	8,07 8,45
3	N-( $\beta$ -D-галактопиранозил)-п-бромфенилмочевина	50	230	-50 (пиридин)	0,14 (хлф-метанол)	41,39 41,02	4,54 4,81	7,73 7,80
4	N-( $\beta$ -D-гликопиранозил)-п-хлорфенилмочевина	55	258	-49 (пиридин)	0,15 (хлф-метанол)	46,92 46,69	5Д5 5,09	8,42 8,85
5	N-( $\beta$ -D-ксилопиранозил)-п-хлорфенилмочевина	52	250	-38 (пиридин)	0,1 (хлф-метанол)	47,61 47,35	4,99 5,33	9,25 9,40
6	N-( $\beta$ -D-галактопиранозил)-п-хлорфенилмочевина	50	233	-55 (пиридин)	0,08 (хлф-метанол)	46,92 46,55	5,15 5,06	8,42 8,90
7	N-( $\beta$ -D- гликопиранозил)-2,4-дихлорфенилмочевина	60	223	-35,5 (пиридин)	0,5 (хлф-метанол)	42,52 42,20	4,39 4,35	7,63 7,80
8	N-( $\beta$ -D -ксилопиранозил)-2,4-дихлорфенилмочевина	60	236	-41,6 (пиридин)	0,66 (хлф-метанол)	42,75 42,25	4,18 4,34	6,31 6,20
9	N-( $\beta$ -D- галактопиранозил)-2,4-дихлорфенилмочевина	57	215	-40 (пиридин)	0,6 (хлф-метанол)	42,52 42,45	4,39 4,25	7,63 7,55
10	N-( $\beta$ -D-гликопиранозил-карбамоил)диэтилендиам	57	191	+12,7 (вода)	0,6(вода-метанол)	45,35 45,20	7,27 7,45	14,42 14,10
11	N-( $\beta$ -D -ксилопиранозил-карбамоил)диэтилендиам	40	150	+ 10,5 (вода)	0,7 (вода-метанол)	45,96 45,85	7,33 7,25	16,08 16,30
12	N-( $\beta$ -D- галактопиранозил-карбамоил)диэтилендиами	50	198	+8,5 (вода)	0,8 (вода-метанол)	45,35 45,41	7,27 7,21	14,42 14,20
13	N-( $\beta$ -D -ксилопиранозил)-фенилсемикарбазид	54	229	-13,8 (вода)	0,25 (вода-метанол)	50,87 50,80	6,05 5,80	14,83 14,75
14	N-( $\beta$ -D-галактопиранозил)-фенилсемикарбазид	60	210	+18,3 (вода)	0,15 (хлф-метанол)	49,83 49,80	6,11 5,95	13,41 13,07
15	N-( $\beta$ -D-гликопиранозил) фенилсемикарбазид	57	229	-15, (вода)	0,18 (хлф-метанол)	49,83 49,75	6,11 6,15	13,41 13,80

#### **Химические характеристики производных гликозилмочевин.**

В ПМР спектрах содержатся сигналы протонов углеводного кольца в области 3,75-4,7 м. д. (протон СН резонирует при 4,7 м.д.).

Протоны агликона проявляются в виде характерных мультиплетов в области 7.4-8.05м.д. В виде уширенного синглета, принадлежащего NH-протону, связанного с фенильным кольцом, наблюдается при 7,4 м.д. Сигнал, принадлежащий NH-протону, связанный с  $\beta$ -гликопиранозным остатком, проявляется в виде дублета при 5=7,8 м.д.

Таблица 2

## Данные Н ЯМР и ИК спектров производных гликозилмочевин

№ соединения	ИК спект (KBr) $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$				Химический сдвиг, $\delta$ , м.д.		
	-C-O-	$\beta$ форма	NH Амид I	C=O Амид II	Углев. (H)	C-NH (1 H)	Другие сигналы
1	113	900	157	1695	3,5-	7,8 с 7,8 с	7,5-8,6м (Ag 4H), 9,3уш.с. (NH 1H)
2	5	895	0	1620	4,22м	7,8 с 6,8 с	7,5-8,05м(Ag4H), 9,3уш.с. (NH 1H)
3	113	910	157	1690	3,75-	7.0 д	6,6-7,4м (Ag 4H), 9,3уш.с. (NH 1H)
4	0	900	0	1650	4,6м	7,8 с	7,5-8,6м (Ag 4H), 9,3уш.с. (NH 1H)
5	112	895	157	1655	6,6-7,4м	8.1 д	7,37с (Ag 4H), 8,67уш.с. (NH 1H)
6	0	915	5	1605	3,5-5,2м	8,1 д	7,37с (Ag 4H), 8,62уш.с. (NH 1H)
7	110	900	153	1740	3,77-	7,8 д	6,6-7,8м (Ag 3H), 7,2уш.с. (NH 1H)
8	5	900	0	1635	5,0м	7,9д	6,5-7,7м (Ag 3H), 8,2уш.с. (NH 1H)
9	115	895	156	1640	3,75-	8,07д	6,6-7,5м (Ag 3H), 7,2уш.с. (NH 1H)
10	0	910	0	1715	4,7м	7,9д	3,5уш.с. (Ag8H)5,8(C1H)
11	113	900	153	1620	3,5-4,5м	7,1д	3,45уш.с. (Ag 8H) 5,5 (C 1H)
12	0	890	0	1630	3,6-5,0м	7,5д	3,55 уш.с. (Ag8H)5,7(C1H)
13	113	895	150	1680	3,7-4,7м	7,3д	7,5-8 (NH-NH) 6,5-6,9 (Ag 4H)
14	0	900	0	1650	3,8-4,8м		7,8-8,5 (NH-NH) 6,8-7 (Ag 4H)
15	111	905	157	1660	3,9-4,5м		7,6-7,9 (NH-NH) 6,6-6,9 (Ag 4H)

Следует отметить, что описываемый нами путь получения гликозилмочевин, по-видимому, является общим и позволяет в результате двух- или трехстадийного синтеза перейти от доступа гликозилалкилнитрозомочевин к другим углеводным производным карбамидов, синтез которых другими методами представляется более сложным или недоступным.

Синтезированные в данной работе гликозилмочевинны представляют интерес в связи с разнообразными синтетическими возможностями и как потенциальные биологически активные вещества.

## Использованная литература

1. Эмануэль Н.М., Корман Д.Б. и др. Нитрозоалкил мочевины – новый класс противоопухолевых препаратов. – М., 1978. – 290с.
2. Greene M. O., Greenderg J. The Activity of Nitrosoguanidines against Ascites Tumor in Mice. *Cancer. Res.* 1960, v.20, – № 8. – P.1166-1171.
3. Herr R. R. Jahnice H.K., Argoudelis A.D. The Structure of Streptozotocin. *J. Am. Chem. Soc.* 1967. v. 89, – P. 4808-4809.
4. Проценко Л.В., Булкина З.П. Химия и фармакология синтетических противоопухолевых препаратов. Справочник. Киев, Наук. Думка, 1985, 268
5. Аширматов М.А., Джаманбаев Ж.А. и др. Расчет структуры и оценки реакционной способности N-метил-N- $\beta$ -D-ксилопиранозил-N-нитрозомочевинны в условиях кислотно-основного катализа. Теорет. и эксп. химия. 1985, – №5. – С. 596-599.
6. Муханов В.И., Кустова И.А. и др. Внутримолекулярное карбамоилирование при щелочном разложении 3-гликопиранозил-1-метилнитрозомочевинны // Журнал биорганической химии. 1984, т.10, – С. 1385-1393.
7. Садыбакасов Б.К., Аширматов М.А. и др. Структура ацетата 1-дезоксид-1,3 -О-карбамоил-  $\beta$  -ксилопиранозида – продукта реакции внутримолекулярного карбамоилирования. Журнал структ. хим. – №4, 1989. – С.135-140.
8. Садыбакасов Б.К., Антинин М.Ю. и др. Кристаллическая и молекулярная структура N-метил-N-  $\beta$  -D-ксилозилмочевинны. Кристаллография. – № 6, 1978.
9. Эрназарова Б.К. Синтез производных гликозилмочевин на основе реакций перерамирования нитрозокарбамидов. Дисс. на соиск. канд. хим. наук. – Бишкек, 2002.

