

УДК 547.917

ПРОИЗВОДНЫЕ УГЛЕВОДОВ С КАРБАМИДНЫМИ
ФРАГМЕНТАМИ*Афанасьев В. А., Джаманбаев Ж. А., Заиков Г. Е.*

Систематизированы результаты экспериментальных исследований по синтезу, изучению строения и свойств углеводсодержащих производных мочевины и ее аналогов — тиомочевины, селеномочевины и иминомочевины (гуанидина). Показаны возможности использования их в препаративной химии углеводов, в некоторых областях народного хозяйства. Намечены перспективы развития химии сахаров с карбамидными функциональными группами.

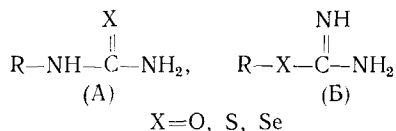
Библиография — 123 ссылки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	661
II. Методы синтеза карбамидов сахаров	662
III. Строение и свойства N-гликозилмочевины	667
IV. Реакции карбамидов сахаров и синтеза на их основе	670

I. ВВЕДЕНИЕ

К карбамидам сахаров, которые являются частью обширного класса аминсахаров и N-гликозиламинов (N-гликозидов), следует отнести продукты замещения гидроксильных групп углеводной цепи, включая гликозидный гидроксил C(1)—ОН, на остатки производных мочевины и ее аналогов — тиомочевины, селеномочевины, гуанидина (иминомочевины) [1—4]. Ряд структурно-химических признаков позволяет выделить эти соединения в обособленную группу в ряду азотистых производных сахаров. К этим признакам следует отнести в первую очередь полифункциональный характер карбамидных фрагментов, проявляющийся, в частности, в эффектах соучастия с соседними функциональными группами сахаров. Наличие карбонильной группы в непосредственной близости к аминогруппе приводит к сильному снижению показателя основности pK_a аминогруппы и, как следствие, к уменьшению реакционной способности карбамидного фрагмента в кислотно-катализируемых реакциях нуклеофильного присоединения и замещения. В этом отношении N-гликозидная связь в N-гликозильных производных карбамидов приближается по свойствам к гликозидным связям в нуклеозидах. К характерным особенностям карбамидов сахаров следует отнести то, что в образовании связи с углеводным остатком R могут участвовать как аминогруппа (А), так и атомы кислорода, серы и селена (Б), причем стабильность производных *изо*-строения (Б) возрастает по мере увеличения нуклеофильности атома Х. Устойчивые *изо*-структуры углеводных производных мочевины неизвестны.



Некоторые структурно-химические признаки сближают карбамиды сахаров с эфирами карбаминной кислоты (карбанилатами), амидами сахаров, продуктами N-ацилирования. Препаративное значение этих производных в химии углеводов обсуждено в работах [1—5], и в настоящем обзоре они не рассматриваются.

Аспекты технического использования карбамидов сахаров ограничиваются преимущественно N-гликозилмочевинами, которые рекомендо-

ваны, например, для получения безусадочной и немнущейся хлопчатобумажной ткани [6], в композициях для увеличения прочности бумаги [7], в качестве моющих средств с повышенными дезинфицирующими свойствами [8, 9] и кормовых препаратов с высоким содержанием N-гликозилмочевины для восполнения дефицита белкового азота в рационе животных [10, 11]. В настоящее время наметилась существенно более важная тенденция применения их в области фармакологии, медицины и здравоохранения, биоорганической химии и молекулярной биологии. Перспективность развития исследований по химии карбамидов сахаров связана в первую очередь с проблемой синтеза углеводовсодержащих физиологически активных веществ, обладающих малой токсичностью, высокой растворимостью в воде и избирательностью действия на живой организм.

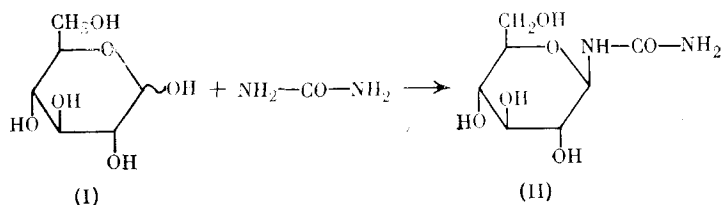
Что касается мочевины, то как препарат медицинского назначения она обладает весьма скромными возможностями [12]. Существенно больший интерес представляют в этом плане производные мочевины, разнообразие фармакологических свойств которых иллюстрируется примерами использования их в качестве снотворных, наркотических, жаропонижающих, обезболивающих и противосудорожных средств, для лечения диабета, гликемии и гельминтозных заболеваний [12—14]. Особого внимания заслуживает и то обстоятельство, что карбамидный фрагмент чрезвычайно широко распространен в природе и входит в структуру биологически важных веществ пиримидинового ряда. Большое практическое значение приобрели нитрозопроизводные мочевины, гуанидина и биурета для лечения злокачественных новообразований [15—19]. К характерным особенностям N-нитрозоалкилмочевин следует отнести исключительно высокую мутагенную активность и способность преодолевать гемато-энцефалический барьер.

Учитывая сказанное, можно ожидать, что развитие экспериментальных и теоретических исследований в области углеводовсодержащих производных мочевины и ее аналогов позволит наметить пути получения новых эффективных лекарственных средств и полупродуктов для их синтеза.

II. МЕТОДЫ СИНТЕЗА КАРБАМИДОВ САХАРОВ

В синтезе карбамидов сахаров используют два основных подхода: прямое взаимодействие углеводов с карбамидами и их аналогами в условиях кислотного катализа и формирование карбамидных фрагментов в углеводной молекуле на основе известных реакций образования производных мочевины, тиомочевины, селеномочевины и гуанидина. Первый путь пригоден для получения производных по гликозидному центру. Из числа методов второго типа наибольшее распространение получил изо(тио)цианатный метод, позволяющий ввести карбамидный фрагмент практически в любое положение углеводного кольца.

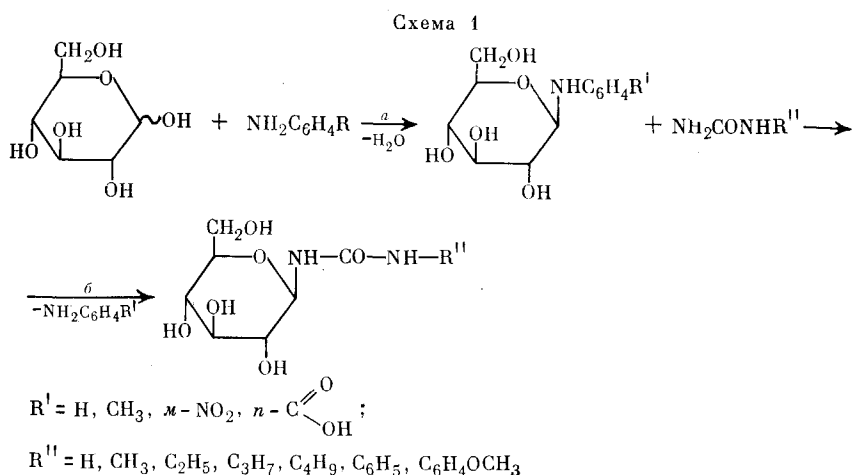
Синтез N-глюкозилмочевины (II) путем прямой конденсации незащищенной D-глюкозы (I) с мочевиной в присутствии минеральной кислоты как катализатора впервые выполнен Шоором [20].



Ход реакции контролировался измерением оптического вращения реакционного раствора. В кристаллической форме продукт удалось получить лишь после ферментативного расщепления непрореагировавшей D-глюкозы. В дальнейшем в работах [21—29] метод прямой конденсации был несколько улучшен и распространен на другие моно- и дисахариды, од-

нако принципиальных изменений в методику синтеза внесено не было. Так, по [21] для получения *N*-β-*D*-глюкопиранозилмочевины смесь *D*-глюкозы и мочевины в весовом соотношении 1:1 выдерживают при 50°С в течение семи дней, выпаривают и выкристаллизовывают аддукт глюкозилмочевины с мочевиной (1:1). Для выделения глюкозилмочевины продукт обрабатывается в течение трех дней кипящим абсолютным этанолом. В синтезе *N*-β-*D*-рибопиранозилмочевины [23] реакционную смесь выдерживают в течение 10 дней при 50°С и выделяют аномерные формы продукта конденсации препаративной хроматографией; конечный выход не превышает 15—20%.

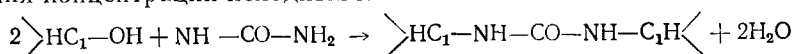
В последние годы найден новый, более эффективный метод синтеза *N*-гликозилмочевин с использованием незащищенных *N*-арилгликозидов [30—32]. Кинетическими исследованиями показано [2], что замена гликозидного гидроксила на *N*-арилагликон приводит к увеличению реакционной способности С(1) в реакциях нуклеофильного присоединения и замещения, благодаря чему оказывается возможным облегчить введение слабоосновных агликонов в условиях кислотного катализа. Совокупность реакций по атому С(1), протекающих при синтезе *N*-гликозилмочевин, можно выразить схемой 1, включающей стадии (а) и (б).



Для получения *N*-гликозилмочевин по реакции *N*-трансгликозилирования достаточно весьма непродолжительного (10—30 мин) нагревания смеси мочевины и *N*-арилгликозида с агликоном умеренной основности в присутствии небольших добавок минеральной кислоты до полной гомогенизации смеси. Вместе с целевым продуктом иногда высаживается при кристаллизации и исходный *N*-гликозид, однако он может быть легко удален промыванием осадка горячим этанолом. Последующая перекристаллизация продукта из водно-спиртовых растворов приводит к хроматографически однородной *N*-β-*D*-глюкопиранозилмочевине.

Из схемы 1 видно, что ариламин по сути дела играет роль нуклеофильного катализатора реакции прямой конденсации моносахарида с производными мочевины. Поэтому в целях препаративного упрощения синтез *N*-гликозилмочевин можно вести без предварительного получения соответствующего *N*-арилгликозида, а использовать каталитические добавки ариламина.

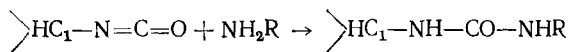
При синтезе гликозилмочевин прямой конденсацией незащищенных сахаров с мочевиной всегда образуются *N,N'*-дигликозилмочевины, относительное содержание которых в реакционной смеси зависит от соотношения концентраций исходных компонентов:



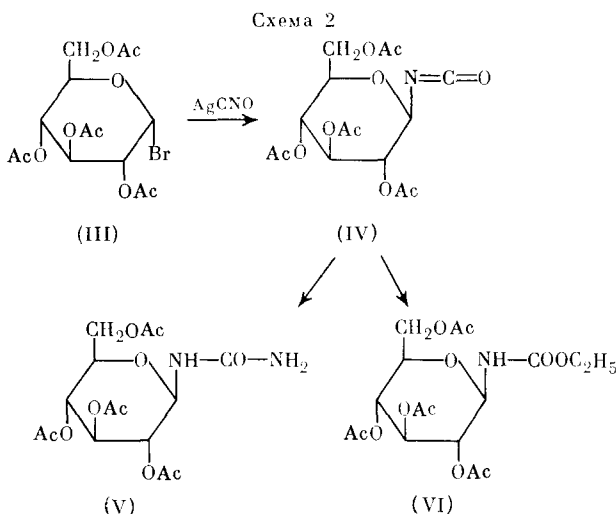
N-алкилзамещенные производные мочевины в конденсацию с сахарами по месту замещения не вступают.

Метод N-трансгликозилирования в настоящее время является наиболее перспективным для получения N-гликозилмочевин в укрупненных масштабах. Путем изменения природы N-агликона можно варьировать скорость реакции замещения и осуществлять синтез аномерных форм на кинетически контролируемых стадиях.

В синтезе N-гликозилмочевин эффективным является разработанный в 1914 г. Фишером [33] изоцианатный метод, основанный на взаимодействии ацетилзамещенных гликозилизоцианатов с аминами:



Так, для получения N-β-D-глюкопиранозилмочевины обрабатывают тетра-O-ацетил-α-D-глюкопиранозилбромид (III) цианатом серебра в безводном ксилоле и полученный глюкозилизоцианат (IV) переводят в конечный продукт (V) обработкой водным раствором аммиака. При нагревании же (IV) в спиртовом растворе происходит образование глюкозилуретана (VI) (см. схему 2).



Карбамидный фрагмент может быть сформирован при C(1) также взаимодействием N-гликозиламина с изоцианатами, как это показано на примере образования N'-фенил-N-β-D-глюкопиранозилмочевины (X) (см. схему 3). В работах [34—41] усовершенствован метод Фишера и значительно расширена сфера его применения в синтезе гликозилмочевин. В качестве иллюстрации можно привести синтез 2-хлор- и 2-бром-производных гликозилмочевин на основе ацетилгликолей по схеме 4 [42].

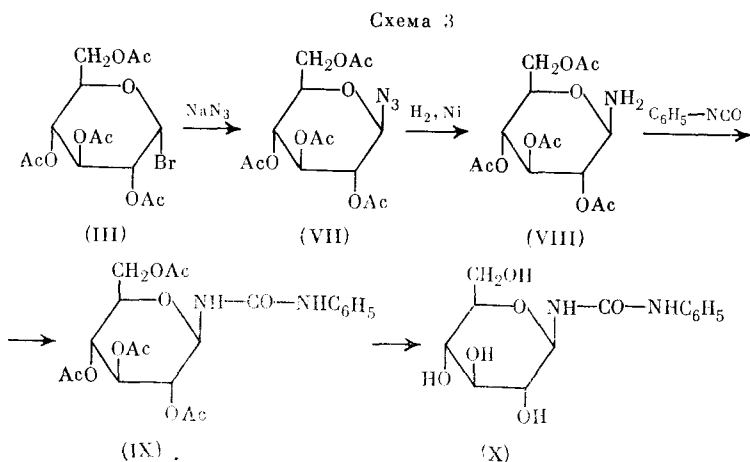
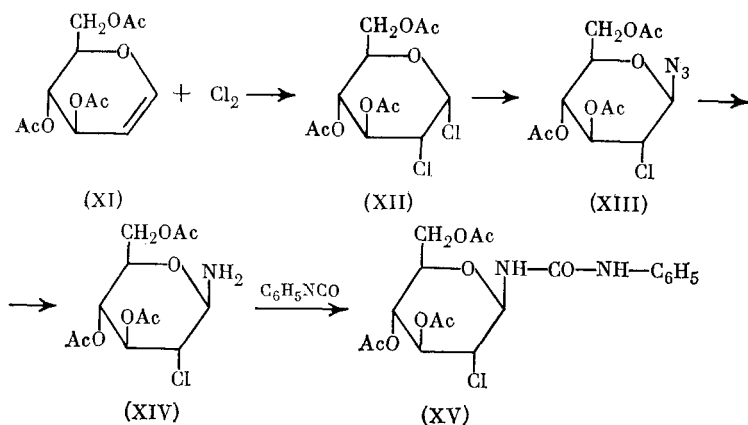


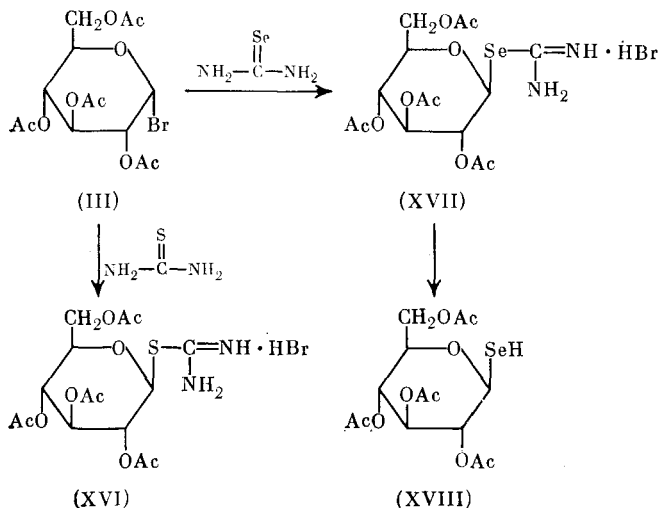
Схема 4



Аналогично изоцианаты сахаров с защищенными гидроксильными группами легко вступают в реакции присоединения с аминами и образуют соответствующие N-гликозилтиомочевины.

Взаимодействие тиомочевины с ацетилгалогенозами приводит к образованию тиокарбамидов сахаров *изо*-строения. Так, при обработке ацетобромглюкозы (III) тиомочевинной образуется тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилизотиомочевина (XVI) — так называемая «изотиурониевая соль» [48—51] (см. схему 5). Производные изотиомочевины — соединения неустойчивые и под действием оснований легко разлагаются с образованием тиоальдоз. На этой основе разработан способ получения алкилтиогликозидов [52].

Схема 5

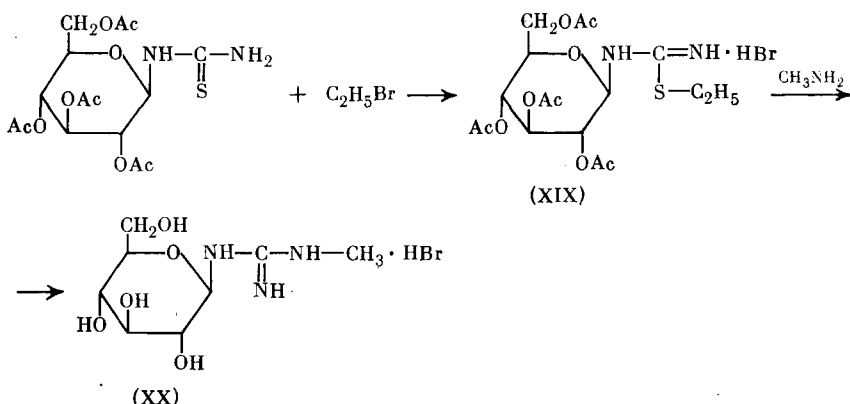


Аналогично ведет себя селеномочевина [53—56] — при взаимодействии с ацетобромглюкозой образуется тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилизоселеномочевина (XVII), которая при обработке раствором КОН разлагается с образованием селеноглюкозида (XVIII), конденсирующегося далее в ди(тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)диселенид.

Гуанидин в отличие от мочевины и тиомочевины не вступает в реакции конденсации с незамещенными сахарами [4]. Для получения гуанидинсодержащих сахаров удобно использовать метод трансформации тиомочевинного фрагмента в гуанидиновый под действием аминов [57—59]. Этот путь можно иллюстрировать на примере синтеза N-β-D-глюкопиранозилгуанидина (XX) из S-этилзамещенной N-β-D-глюкопира-

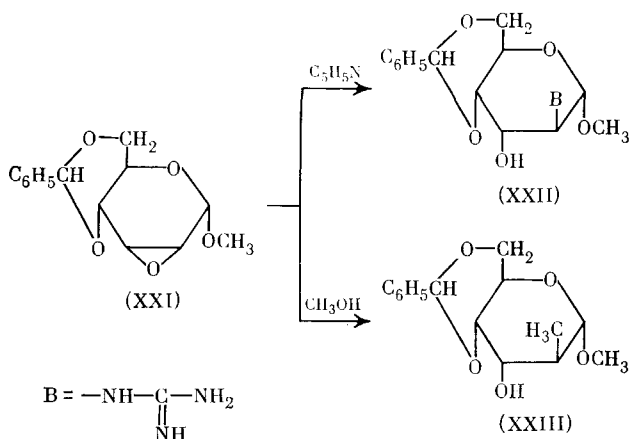
нозилтиомочевины (XIX), полученной реакцией N-β-D-глюкопиранозилтиомочевины с бромистым этилом с последующей обработкой метиламином (схема 6) [57, 58].

Схема 6



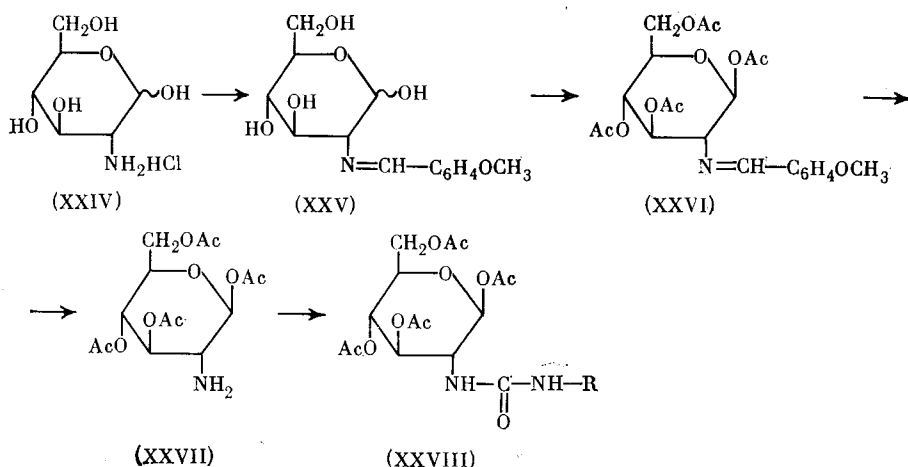
Авторам работы [60—62] удалось ввести гуанидиновый остаток в положение С(2) прямым гуанидированием 2,3-ангидро-4,6-О-бензилиден-α-D-метилаллопиранозида (XXI) при длительном нагревании смеси в пиридине. При проведении реакции гуанидирования в среде метанола происходило образование метилзамещенного производного (XXIII) по схеме 7.

Схема 7



Для введения карбамидного или тиокарбамидного фрагментов в другое положение углеводного кольца, отличное от гликозидного центра С(1), используют главным образом изо(тио)-цианатный метод Фишера, обладающий универсальностью и препаративной простотой. Применимость этого способа синтеза определяется практической доступностью аминсахаров с заданным положением аминогруппы. Методику синтеза можно иллюстрировать примером получения по схеме 8 N-замещенных производных 2-карбамида-2-дезоксисахаров, в котором можно выделить следующие основные стадии [63]: защита аминогруппы с помощью анисового альдегида, исчерпывающее О-ацелирование уксусным ангидридом в пиридине, снятие анизидиновой защиты и конденсация ацетилзамещенного аминсахара с алкил- или арилизоцианатами. Обработка О-ацетилзамещенных продуктов конденсации аммиачным раствором метанола позволяет гладко провести деацетилирование и получить незамещенные производные 2-карбамида-2-дезоксисахаров.

Схема 8



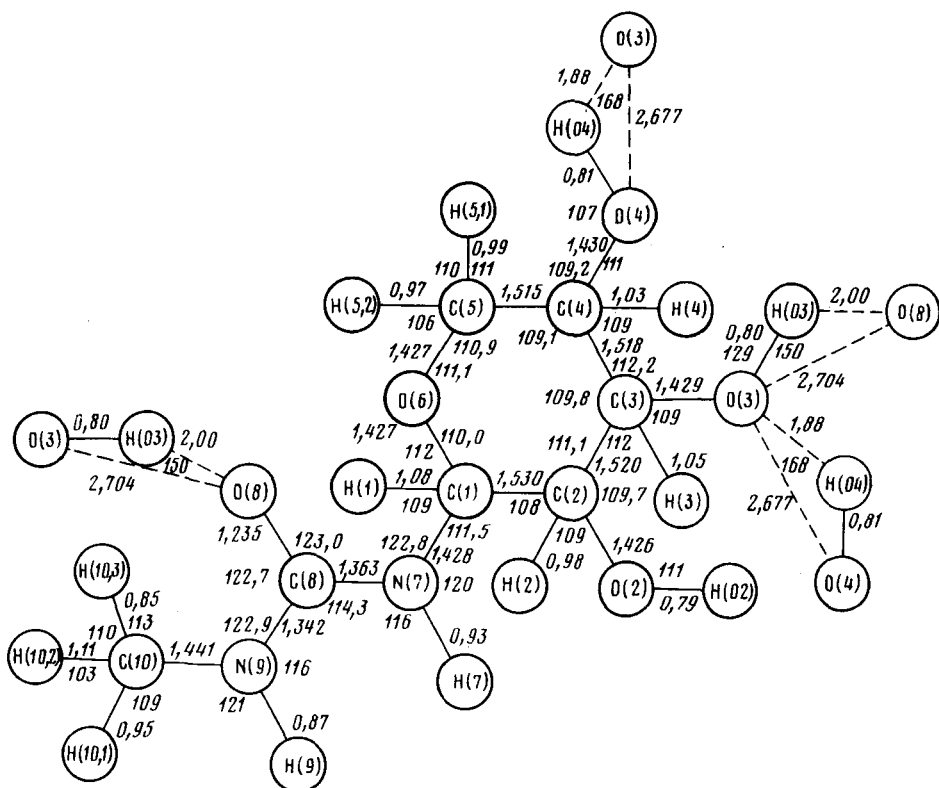
III. СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА N-ГЛИКОЗИДОВ

По степени изученности структуры и свойств первое место в ряду карбамидов сахаров занимают N-гликозилмочевины. Структуры ряда N-гликозилмочевин, доказанные с помощью традиционных для химии углеводов методов — периодатное окисление, исчерпывающее ацилирование, кислотный гидролиз, встречный синтез изоционатным методом — приведены в обзоре [4]. В подавляющем большинстве известных карбамидов сахаров углеводный остаток существует в циклической, главным образом в пиранозной форме с 1,2-*транс*-гликозидной связью [24].

Рентгеноструктурное исследование N-метил-N'-β-D-ксилопиранозилмочевины показало [64], что углеводное кольцо находится в конформации C_4 , а карбамидный фрагмент имеет почти плоско-тригональное строение (рисунок). Плоскость карбамидного фрагмента образует с перпендикулярной к нему плоскостью углеводного кольца двугранный угол 4,5°. Валентные углы при атомах пиранозного кольца близки к тетраэдрическим, а длины связей — к стандартным значениям длин связей $C(sp^3)-C(sp^3)$ и $C(sp^3)-O$. В мочевином фрагменте связь $C(8)-N(7)$ слегка удлинена, а связь $C(8)-N(9)$ несколько укорочена по сравнению с длинами связей в мочеvine.

Кристаллы N-метил-N'-β-D-ксилопиранозилмочевины относятся к ромбической сингонии (группа $P 2_1 2_1 2_1$): $a=6,707$; $b=8,670$; $c=15,944$ Å; $\alpha_{\text{выч}}=1,48$ г/см³; $Z=4$. В кристаллической решетке молекулы «сшиты» водородными связями и образуют двухмерную сетку в плоскости ac . Каждая молекула участвует в четырех межмолекулярных водородных связях типа $O-H \cdots O$, в которые вовлечены OH-группы при атомах $C(3)$ (две связи), $C(4)$ и группа $C=O$ мочевиного остатка. Циклический полуацетальный атом кислорода и обе NH-группы в систему H-связей не вовлечены. Основной вклад в энергию кристалла вносят, по-видимому, водородные связи [64].

Для целей идентификации N-гликозилмочевин с незащищенными OH-группами по спектрам поглощения удобна область 1400—1800 см⁻¹, свободная от полос поглощения углеводных остатков [65]. В этой области наблюдаются характерные «амидные» полосы поглощения, которые часто позволяют установить природу заместителей при атоме азота (таблица). Полоса вблизи 1560 см⁻¹, относящаяся к деформационным колебаниям связи N—H («амид-II»), является надежным спектральным признаком N-гликозидной связи N-гликозилмочевин. Полосы поглощения свободной мочевины (1625 и 1680 см⁻¹) существенным образом не изменяются при вхождении мочевины в структуру моносахарида. Для N,N'-дигликозилмочевин характерна полоса поглощения при 1635—1645 см⁻¹, а для N-алкилзамещенных 2-мочевино-2-дезоксисахаров —



Длины связей (Å) и валентные углы (град) N-метил-N-β-D-ксилопиранозилмочевины. Показаны также атомы кислорода соседних молекул, образующих с данной молекулой Н-связи (пунктир)

полосы при $1630\text{--}1640\text{ см}^{-1}$ ($\text{C}=\text{O}$) и $1585\text{--}1590\text{ см}^{-1}$ ($\text{N}-\text{H}$) [66]. Замена алкильного заместителя в этих производных на фенильный приводит к смещению частоты валентных колебаний группы $\text{C}=\text{O}$ до 1690 см^{-1} и к снижению частоты деформационных колебаний связи $\text{N}-\text{H}$ до 1540 см^{-1} . К еще большему сдвигу (до $1710\text{--}1720\text{ см}^{-1}$) частоты группы $\text{C}=\text{O}$ фрагмента $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NHR}$ приводит введение нитрозогруппы в N-положение; одновременно появляется полоса поглощения N-нитрозогруппы в области $1450\text{--}1500\text{ см}^{-1}$. Ацетилирование карбамидов сахаров приводит к сильной нивелировке ИК-спектров.

В ЯМР-спектрах характерные сигналы аномерного протона и протонов при других атомах С углеводного скелета в общем сохраняются для N-гликозилмочевин и 2-карбамидо-2-дезоксипроизводных. Сигнал ато-

«Амидные» полосы поглощения некоторых N-гликозилмочевин и их производных

Соединение	Частоты, см^{-1}
N-β-D-Глюкозилмочевина	1555, 1625, 1670
N-β-D-Галактозилмочевина	1565, 1635, 1663, 1680
N-β-D-Маннозилмочевина	1565, 1630, 1680
N-β-D-Ксилозилмочевина	1560, 1615, 1680
N,N'-Ди-D-маннозилмочевина	1575, 1650
N,N'-Ди-D-ксилозилмочевина	1585, 1645
N-Метил-N'-β-D-глюкозилмочевина	1572, 1672
N-Фенил-N'-β-D-глюкозилмочевина	1560, 1660
Мочевина	1629, 1681
N-Метилмочевина	1580, 1660
N,N-Диметилмочевина	1530, 1634, 1680

ма Н, связанного с С(1) в β -аномерах карбамидов сахаров, имеет химический сдвиг $\delta = 6,00\text{--}6,34$ м. д.; в результате взаимодействия с атомом Н при С2 этот сигнал имеет вид дуплета, и константа спин-спинового взаимодействия $J = 9$ Гц. Сигналы протонов карбамидного фрагмента (—NH—CO—NH—) располагаются в области $\delta = 4,2\text{--}5,5$ м. д. и в совокупности с сигналами протонов углеводного кольца образуют весьма сложную группу, полный анализ которой возможен при рабочих частотах спектрометров выше 100 МГц [66].

Введение карбамидного N-агликона, не изменяя существенно образом свойств ОН-групп углеводного скелета и функциональных групп мочевиного остатка, приводит к значительному уменьшению реакционной способности гликозидного центра по отношению к нуклеофильным агентам. Гликозилмочевины устойчивы в разбавленных растворах кислот и щелочей и гидролизуются лишь при высокой кислотности среды.

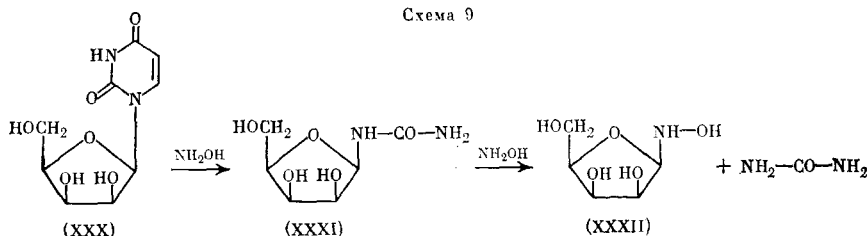
С реактивами на альдегидную группу гликозилмочевины дают отрицательную пробу. В отличие от N-гликозидов с агликонами умеренной и высокой основности ($pK_a \sim 2\text{--}10$), гликозилмочевины не вступают в реакции переаминирования (N-транс-гликозилирования), озазонообразования, аномеризации и не претерпевают перегруппировку Амадори в типичных для этих реакций кислотно-основного катализа [2, 3]. Показано, однако [27], что нагревание тетра-О-ацетил-N- β -D-глюкопиранозилмочевины в ледяной уксусной кислоте приводит к образованию равновесной смеси аномеров с содержанием α -аномера $\sim 14,5\%$.

Реакционная способность гликозидного центра сахаров по отношению к нуклеофильным агентам определяется величиной эффективного положительного заряда на атоме С(1), поэтому все факторы, способствующие увеличению положительного заряда, благоприятствуют протеканию реакций нуклеофильного присоединения и замещения. К числу таких факторов относится кислотный катализ, механизм которого хорошо описывается на основе представления о протонизации гетероатома гликозидной связи.

Скорость кислотно-катализируемой нуклеофильной реакции, протекающей по С(1), должна возрастать по мере увеличения основности (pK_a) N-агликона, что согласуется с результатами кинетических исследований [2]. Замена атома кислорода в моносахаридах и О-гликозидах на более основной атом азота в N-гликозидной связи увеличивает при прочих одинаковых условиях эксперимента вероятность протонирования гликозидной связи, а следовательно, и скорость нуклеофильных реакций по атому С(1). Что касается гликозилмочевин, то показатель основности атома азота, входящего в N-гликозидную связь, очень низок ($pK_a \sim 0,1$) по сравнению с N-арил- и N-алкилгликозидами. Поэтому вероятность протонирования его в умеренно кислых средах очень мала. Кроме того, как показывает расчет [67, 68], наиболее вероятным местом протонирования мочевины является атом кислорода. Протонирование атома кислорода энергетически выгодно, но оно не способствует, а, напротив, снижает реакционную способность центра С(1) из-за уменьшения вероятности протонирования атома азота N-гликозидной связи.

Указанными обстоятельствами можно объяснить относительно высокую гидролитическую устойчивость и малую реакционную способность гликозилмочевин в процессах нуклеофильного замещения. В этом отношении связь С(1)—N в гликозилмочевинах приближается по свойствам к N-гликозидным связям в пиримидиновых нуклеозидах и их аналогах. Показательно, например, что при гидроксиламинолизе нуклеозидов цитозина и урацила расщеплению подвергается в первую очередь гетероцикл, и лишь на завершающих стадиях реакции происходит в довольно жестких условиях вытеснение N-агликона из N- β -D-рибофуранозилмочевины (XXXI) (схема 9) [69].

Схема 9

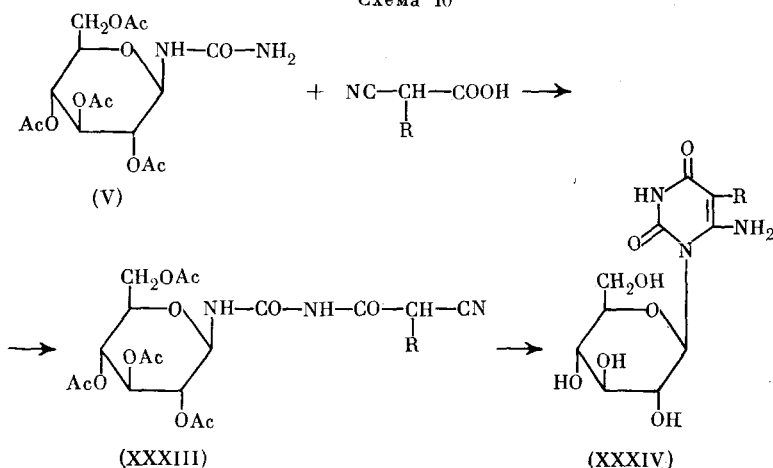


IV. РЕАКЦИИ КАРБАМИДОВ САХАРОВ И СИНТЕЗЫ НА ИХ ОСНОВЕ

1. Синтез нуклеозидов и их аналогов

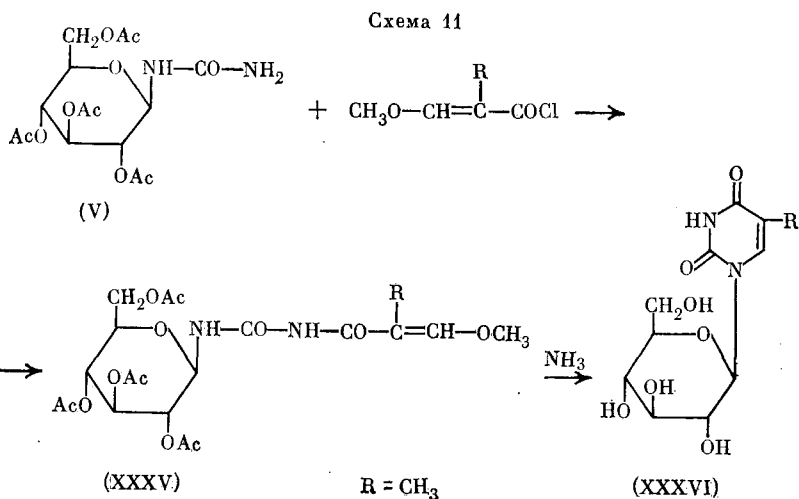
Гликозилмочевинны и гликозилтиомочевинны могут служить исходными соединениями для получения N-гликозидов пириимидинового ряда путем циклизации карбамидного агликона на основе известных реакций формирования пириимидиновых систем. В этом направлении одной из первых была работа Гудмана [70], в которой описан синтез N-β-D-глюкопиранозил-6-аминоурацила (XXXIV) по реакции Траубе — обработкой тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилмочевинны (V) циануксусной кислотой и последующим дезацетилированием продукта конденсации (XXXIII) этанольным раствором аммиака. При снятии ацетильных защит происходила одновременно и циклизация N-агликона. Этим способом Гудман получил ряд алкил- и арилзамещенных глюкозильных производных 6-аминоурацила (схема 10).

Схема 10

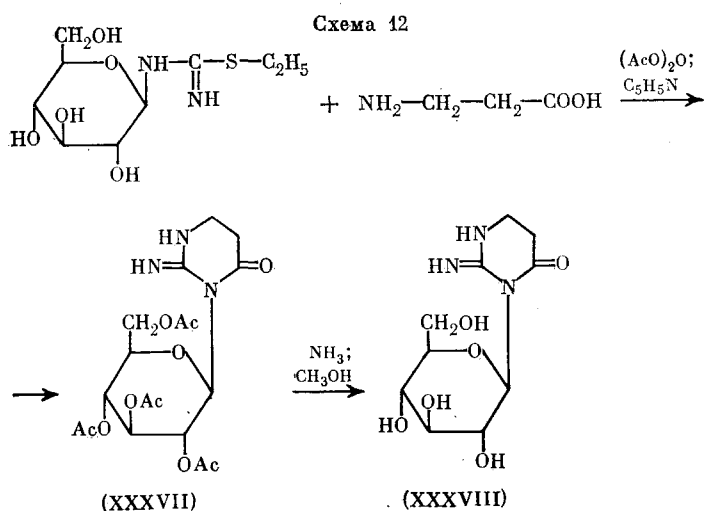


Японские ученые [71—76] использовали для синтеза пириимидиновых N-гликозидов конденсацию полных O-ацетатов N-гликозилмочевин и гликозилтиомочевин с хлорангидридами производных акриловой и метакриловой кислот. Так, β-D-глюкопиранозилтимин (XXXVI) получен взаимодействием тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилмочевинны (V) с хлорангидридом 3-метокси-2-метакриловой кислоты и обработкой продукта конденсации (XXXV) — тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил-3-(2-метил-3-метоксиакрилоил)мочевинны 3,3%-ным раствором аммиака при 80°С в течение двух часов. В этих условиях происходит дезацетилирование углеводного остатка и циклизация N-агликона по схеме 11. Аналогично получен β-D-арабинопиранозил-тимин.

В этих синтезах выходы продуктов достигают 60—70% — на стадии конденсации хлорангидрида с O-ацетатами гликозилмочевин и 60% на стадии дезацетилирования и циклизации промежуточного продукта. По эффективности указанный путь получения гликозилтиминового сопоставим с методом Ральфа и Шоу, в основе которого лежит взаимодействие α-циано-β-этоксикарбонилакриламида с гликозилами (см. обзор [77]).



Авторы работ [57, 58] для синтеза аналогов нуклеозидов и N-гликозидов с гетероциклическими агликонами использовали N-гликозилтиомочевины. Так, на основе S-этил-N-β-D-глюкопиранозилтиомочевины (XIX) было получено гликозильное производное гексагидропиримидина (XXXVIII) по схеме 12.



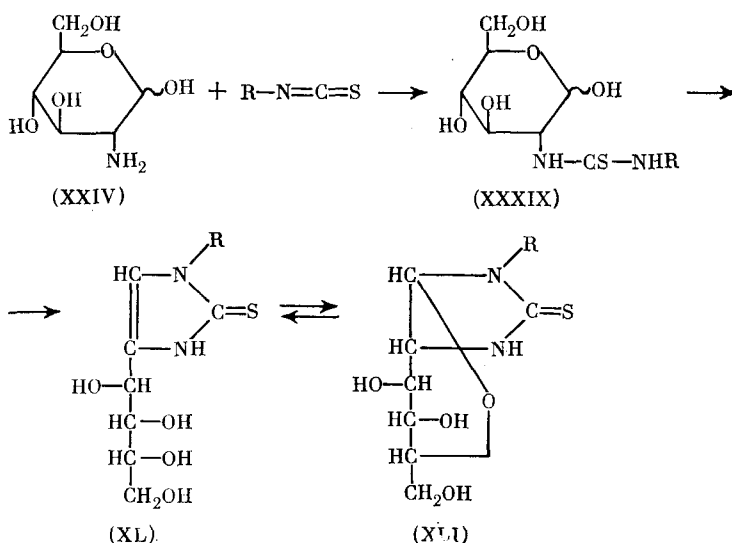
2. Реакции с участием соседних групп

В современной химии углеводов реакции с участием соседних групп находят применение для обращения конфигурации углеродных атомов и стереонаправленного синтеза гликозидов [1—5, 78, 79]. В условиях кислотного катализа эффекты соучастия часто приводят к миграции функциональных групп на соседние атомы углерода через промежуточные стадии образования ацетоксониевых, оксазолиновых и других гетероциклов в углеводной цепи. Аналогичная картина наблюдается и в случае карбамидов сахаров.

Эффект соучастия соседних групп в O-замещенных сахарах детально рассмотрен в [80] на примере нуклеофильных реакций C(1)-ацетатов сахаров. В дальнейшем представления о механизме внутримолекулярных реакций соседних групп получили развитие в работах Лемье [78]. Однако задолго до этих исследований в 1901 г. авторы работы [81] установили, что D-глюкозамин при взаимодействии с аллил- и фенилтиоцианатами образует устойчивые производные имидазолин-2-тио-

на (XL) (см. схему 13). Позднее в работах [82, 83] было показано методами периодатного окисления и ацетилирования, что продукт конденсации существует в глюкопиранозной форме (XLI), а в [84] обнаружено, что в спиртовых растворах взаимодействие *D*-глюкозамина с изотиоцианатами приводит сначала к образованию производных 2-тиокарбамидо-2-дезоксид-*D*-глюкозы (XXXIX), которые затем при обработке ледяной уксусной кислотой претерпевают внутримолекулярную циклизацию с образованием гетероцикла (XL). К аналогичным производным приводит взаимодействие изотиоцианатов с продуктами перегруппировки Амадори [85].

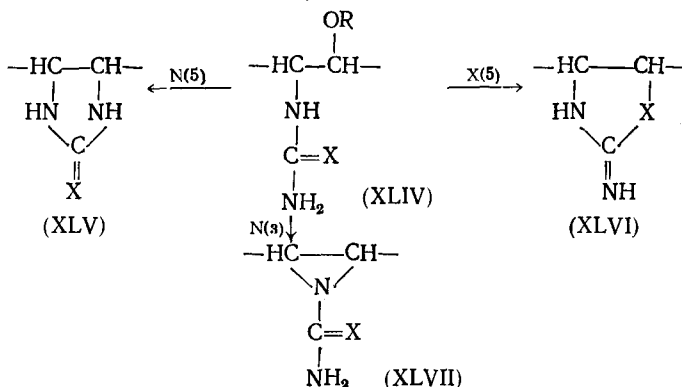
Схема 13



Внутримолекулярной циклизацией карбамидного и тиокарбамидного фрагментов в ряду алкил(или арил)-2-тиокарбамидо(или 2-карбамидо)-2-дезоксид-*D*-глюкопиранозы получено [63] большое число производных 1-арил-3-алкил(арил)-4-(*D*-арабинотетрагидрооксипентил)имидозолин-2-он-(2-тионов) (XL).

Механизм соучастия может быть представлен схемой, предусматривающей внутримолекулярную нуклеофильную атаку гетероатома функциональной группы на соседний углеродный атом, связанный с легко уходящим заместителем (см. схему 14). Карбамидные заместители в общем случае располагают тремя потенциально активными нуклеофильными центрами, способными участвовать в процессах внутримолекулярного замещения. В зависимости от того, какой из трех центров атакует соседний *транс*-заместитель, может происходить N(5)-циклизация с образованием имидазольного кольца (XLV), X(5)-циклизация, сопровождающаяся формированием гетероциклических структур типа

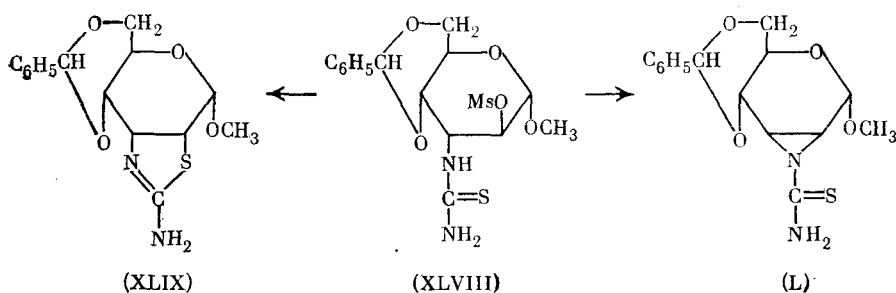
Схема 14



(XLVI) и N(3)-циклизация, ведущая к замыканию азиридинового кольца (XLVII).

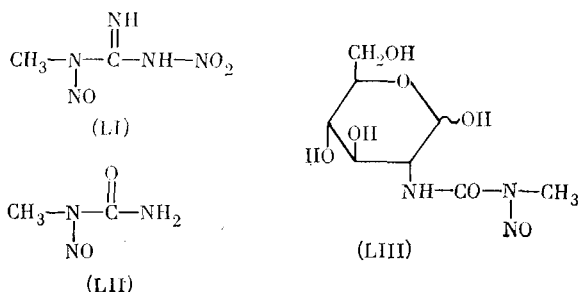
В серии работ [86—93] по синтезу аналогов нуклеозидов подробно изучены реакции с соучастием карбамидного [90—92], тиокарбамидного [89, 92—93] и гуанидинового [88—91] фрагментов и сформулированы эмпирические правила для определения преимущественного направления внутримолекулярной циклизации в зависимости от расположения атакующей и уходящей (сульфоэфирной) групп и от основности среды. В качестве примера можно привести реакции внутримолекулярного замещения в молекуле метил-4,6-О-бензилиден-3-дезоксигуанидин-2-О-метил-3-тиокарбамидо- α -D-альтропиранозиде (XLVIII). Выдерживание (XLVIII) в кипящем пиридине в течение 1 ч приводит с выходом до 70% к образованию продукта тиазолиновой структуры (XLIX). При обработке же исходного соединения метилатом натрия происходит циклизация с образованием азиридиновой структуры (L) (схема 15).

Схема 15



3. Углеводные производные N-нитрозо-N-алкилмочевин

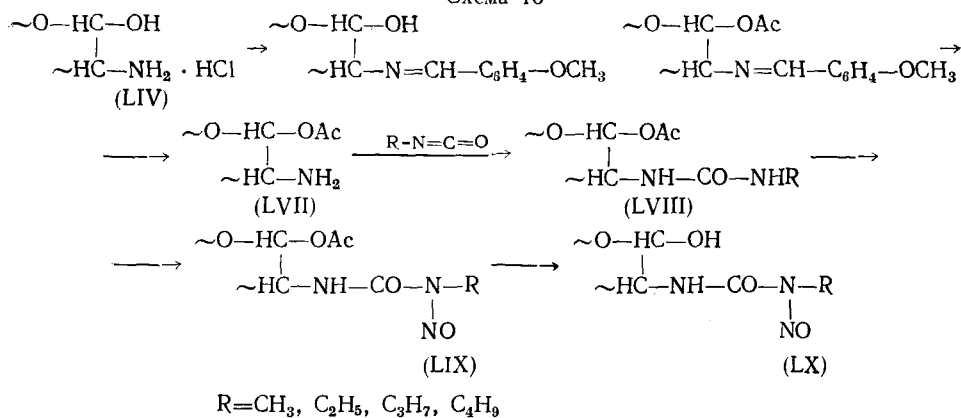
Производные сахаров с N-нитрозо-N-алкилкарбамидными фрагментами заслуживают специального рассмотрения ввиду их исключительно важной роли в химиотерапии раковых заболеваний [15, 94]. Интерес к соединениям этого класса возник в начале 60-х годов после открытия высокой антилейкемической активности 1-метил-1-нитрозо-3-нитрогуанидина (LI) [95] и 1-метил-1-нитрозо-3-нитрогуанидина (LII) [96]. В те же годы из культуральной жидкости стрептомицина выделили антибиотик стрептозотоцин (LIII) [97—101], структуру которого легко доказали встречным синтезом из тетра-О-ацетил-D-глюкозамина и метилизоцианата с последующим нитрозированием и деацетилированием продукта конденсации [101].



Был осуществлен препаративный синтез ряда N-алкилзамедленных аналогов стрептозотоцина по схеме 16 [66, 101, 102].

Открытие стрептозотоцина и установление спектра его терапевтического действия (антибиотического, противоопухолевого и т. д.) стимулировали постановку экспериментальных исследований в области синтеза и испытания на биологическую активность разнообразных углеводосодержащих N-нитрозопроизводных мочевины. В поисках путей получе-

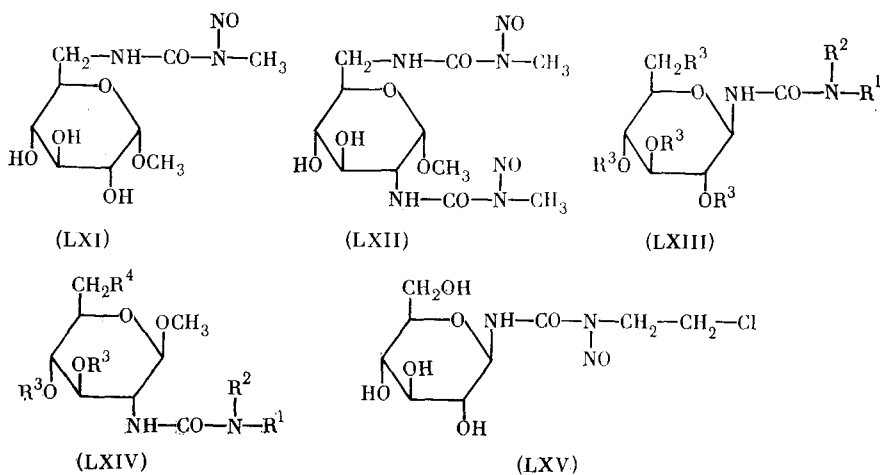
Схема 16



ния избирательно действующих противоопухолевых средств с высокой растворимостью и малой токсичностью в сравнительно короткий срок были разработаны методы синтеза N-нитрозопроизводных карбамидов сахаров с различным расположением N-нитрозокарбамидных фрагментов в углеводном кольце, разнообразными заместителями и углеводными остатками [103—117].

Больших успехов в этом направлении достигли японские ученые [104—111]. Синтезированы и большей частью испытаны на фармакологическую активность производные α -метил-D-глюкопиранозида с одним (LXI) и двумя (LXII) N-нитрозо-метилкарбамидными фрагментами N-алкил-N-нитрозопроизводные N- β -D-глюкозилмочевины (LXIII) и метил- β -D-глюкозаминида (LXIV) (схема 17). Синтез этих производных проведен по достаточно общей методике, включающей взаимодействие глюкозиламина с алкилизотиоцианатами и нитрозирование продуктов конденсации нитритом натрия в уксуснокислых растворах.

Схема 17



$\text{R}^1=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9; \text{R}^2=\text{H}, \text{NO}; \text{R}^3=\text{OH}, \text{OAc};$

$\text{R}^4=\text{H}, \text{OH}, \text{OAc}, \text{OMs}, \text{NH}-\text{CO}-\text{N}(\text{NO})\text{CH}_3$

Авторы работы [118] показали, что замена CH_3 -группы в N-нитрозо-N-метилмочевине на 2-хлорэтильный фрагмент приводит к повышению противоопухолевой активности в отношении лейкемии; позднее был осуществлен синтез моносахаридных производных 1-(2-хлорэтил)-3-(D-глюкозил)мочевины (LXV) и проведены предварительные испытания этих соединений на противоопухолевую активность [110, 119—122].

Сравнительными фармако-токсикологическими исследованиями установлено [123], что присоединение N-нитрозо-N-метилмочевины по гликозидному центру незащищенных моносахаридов приводит к резкому снижению токсичности противоопухолевого препарата и к изменению спектра его действия по отношению к ряду экспериментальных опухолевых моделей. Показано также, что токсичность и избирательность действия углеводовных аналогов нитрозометилмочевины существенно зависят от природы моносахаридного носителя цитотоксического агента. Это открывает возможность направленного регулирования фармакологических свойств противораковых препаратов путем изменения структуры углеводного блока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кочетков Н. К., Бочков А. Ф., Дмитриев Б. А., Усов А. И., Чижов О. С., Шибачев В. Н. Химия углеводов. М.: Химия, 1967, с. 671.
2. Афанасьев В. А., Стрельцова И. Ф., Трушкина Н. И., Пишугин Ф. В., Дронов О. В. Стресс и реакционная способность N-гликозидов. Фрунзе: Илим, 1976, с. 226.
3. Бочков А. Ф., Афанасьев В. А., Заиков Г. Е. Образование и расщепление гликозидных связей. М.: Наука, 1978, с. 180.
4. Goodman J. Adv. Carbohydrate Chem., 1958, v. 13, p. 215.
5. Методы химии углеводов: Сб. Под ред. Кочеткова Н. К. М.: Мир, 1967, с. 512.
6. Meijer H. W. J. H. Пат. США 2612437 (1952); С. А., 1953, v. 47, 1402.
7. Meijer H. W. J. H. Пат. США 2596268 (1952); С. А., 1952, v. 46, 10636.
8. Stegermark R. R., Steadman T. R., German R. P. Ind. Eng. Chem., 1961, v. 53, p. 212.
9. Oppelt J. J. Пат. 2694719 (1954); С. А., 1955, v. 49, 2639.
10. Дудкин М. С., Гриншпун С. И., Капустина В. В. Ж. прикл. химии, 1975, т. 48, с. 833.
11. Дудкин М. С., Безусов А. Г., Карчевная С. П., Гриншпун С. И. Химия древесины, 1975, № 5, с. 36.
12. Преображенский Н. А., Генкин Э. И. Химия органических лекарственных веществ. М.—Л.: ГНТИ, 1953, с. 262.
13. Мелентьева Г. А. Фармацевтическая химия. Т. 1. Е.: Медицина, 1976, с. 186.
14. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1978.
15. Эмануэль Н., Корман Д. Б., Островская Л. А., Горбачева Л. Б., Дементьева Н. П. Нитрозоалкилмочевины — новый класс противоопухолевых препаратов. М., 1978, с. 290.
16. Эмануэль Н. М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. М.: Наука, 1977, с. 320.
17. Эмануэль Н. М., Вермель Е. М., Рапопорт И. А., Кругяк С. А., Дронова Л. М., Островская Л. А. Докл. АН СССР, 1965, т. 163, с. 483.
18. Островская Л. А., Кругяк С. А., Вермель Е. М. Вопросы онкологии, 1970, № 16, с. 46.
19. Афанасьев В. А., Заиков Г. Е. В мире катализа. М.: Наука, 1977.
20. Schoor M. N. Rec. trav. chim., 1903, v. 22, p. 1.
21. Helferich B., Kosche W. Ber., 1926, B. 59, S. 69.
22. Erickson J. G., Keps J. S. J. Am. Chem. Soc., 1953, v. 75, p. 4339.
23. Benn M. N., Jones A. S. J. Chem. Soc., 1960, v. 82, p. 3837.
24. Jones A. S., Ross G. W. Tetrahedron, 1962, v. 18, p. 189.
25. Jensen W. E., Jones A. S., Ross G. W. J. Chem. Soc., 1965, p. 2463.
26. Badawi E., Jones A. S., Staseg M. Tetrahedron, 1966, p. 281.
27. Gerecs A., Barta K., Hemely J., Rockenbauer A. Magy. kem. folyoirat, 1975, v. 81, p. 236; РЖХим., 1976, 2Е3.
28. Шкантова Н. Г., Дудкин М. С., Гриншпун С. И. Ж. прикл. химии, 1967, т. 40, с. 164.
29. Мицуо О., Дзюго Г., Сабуро К. J. Chem. Soc. (Japan), 1963, v. 66, p. 948; РЖХим., 1964, 11Ж366.
30. Афанасьев В. А., Джаманбаев Ж. А. Изв. АН Кирг.ССР, 1973, № 2, с. 64.
31. Афанасьев В. А., Джаманбаев Ж. А. Химия природн. соед., 1974, № 2, с. 176.
32. Афанасьев В. А., Джаманбаев Ж. А. Авт. свид. СССР 382613 (1971); Бюл. изобр., 1973, № 23, с. 58.
33. Fischer E. Ber., 1914, B. 47, S. 1377.
34. Johnson T. B., Bergmann W. J. Am. Chem. Soc., 1932, v. 54, p. 3360.
35. Johnson T. B., Bergmann W. Ibid., 1938, v. 60, p. 1916.
36. Helferich B., Mitrowsky A. Chem. Ber., 1952, B. 85, S. 1.
37. Micheel F., Brunkhorst W. Ibid., 1955, B. 88, S. 481.
38. Shaw G., Werrener R. N. Proc. Chem. Soc., 1957, p. 3511.
39. Shaw G., Werrener R. N. Ibid., 1958, p. 81.
40. Shaw G., Werrener R. N. Ibid., 1958, p. 153.
41. Shaw G., Werrener R. N. Ibid., 1958, p. 157.
42. Boullanger P., Narlin J. C. Bull. soc. chim. France, 1973, p. 2149.
43. Fischer E. Ber., 1920, B. 53, S. 884.
44. Haring K. M., Johnson T. B. J. Am. Chem. Soc., 1933, v. 55, p. 395.
45. Müller S., Wilhelms A. Ber., 1941, B. 74, S. 698.
46. Benn M. H. Canad. J. Chem., 1963, v. 41, p. 196.
47. Morel C. J. Helv. Acta, 1961, B. 44, S. 404.

48. Cerny M., Vrkoc J., Stanek J. Chem. listy, C. A., 1958, v. 52, p. 311, C. A., 1958, v. 52, 10893.
49. Cerny M., Vrkoc J., Stanek J. Coll. Czech. Chem. Commun., 1959, v. 24, p. 64.
50. Cerny M., Pasak J. Ibid., 1961, v. 24, p. 2084.
51. Matta K. L., Girotra R. N., Barlow J. J. Carbohydrate Res., 1975, v. 43, p. 101.
52. Hardegger E., Montavon R. M. Helv. Chim. Acta, 1946, B. 29, S. 1199.
53. Wagner G., Nuhn P. Arch., pharm., 1964, N 2, S. 81.
54. Wagner G., Nuhn P. Z. Chem., 1963, B. 3, S. 64.
55. Wagner G., Nuhn P. Arch. pharm., 1964, № 8, S. 461.
56. Zingaro R. A., Thomspn I. K. Carbohydrate Res., 1973, v. 29, p. 147.
57. Micheel F., Berlenbach W., Weichbrodt K. Chem. Ber., 1952, B. 85, S. 189.
58. Micheel F., Heesing A. Lieb. Ann. Chem., 1957, B. 604, S. 31.
59. Micheel F., Brunhorst W. Chem. Ber., 1955, B. 88, S. 481.
60. Лишанский И. С. Дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. Л.: ИВМС АН СССР, 1950.
61. Данилов С. Н., Лишанский И. С. Ж. общ. химии, 1951, т. 21, с. 366.
62. Данилов С. Н., Лишанский И. С. Там же, 1955, т. 25, с. 2106.
63. Morel C. J. Helv. Acta, 1961, B. 44, S. 404.
64. Садыбакасов Б. К., Антипина М. А., Афанасьев В. А., Джаманбаев Ж. А., Стручков Ю. Т. Кристаллография, 1978, т. 23, с. 1267.
65. Джаманбаев Ж. А. Автореф. дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. Фрунзе: Ин-т орг. химии АН Кирг.ССР, 1973
66. Stoss F. Diess. ETH, Prom., 1969, № 4423.
67. Пантелеев Ю. А., Липовский А. А. Ж. структ. химии, 1976, т. 17, с. 4.
68. Пантелеев Ю. А., Липовский А. А. Там же, 1976, т. 17, с. 9.
69. Verwoerd D. W., Kohlhage H., Zillig W. Nature, 1961, v. 192, p. 1038.
70. Goodman G. Federation Proc., 1956, v. 15, p. 264.
71. Takeo N., Tomogoshi K., Mitsuji S., Nigoshi H. Chem. and Pharmac., 1961, v. 9, p. 249.
72. Takeo N., Mitsuji S. Ibid., 1961, v. 9, p. 703.
73. Takeo N., Tomogoshi K. Ibid., 1962, v. 10, p. 627.
74. Mitsuji S. Ibid., 1962, v. 10, p. 308.
75. Mitsuji S. Ibid., 1962, v. 10, p. 313.
76. Mitsuji S. Ibid., 1962, v. 10, p. 320.
77. Шабаров З. А. Успехи химии, 1959, т. 28, с. 369.
78. Lemieux R. U. Adv. Carbohydrate Chem., 1954, v. 9, p. 1.
79. Goodman L. Ibid., 1967, v. 22, p. 109.
80. Isbell H. S., Frush H. L. J. Res. Nat. Bur. Stand., 1949, v. 43, p. 161.
81. Neuberh C., Wolf H. Ber., 1901, B. 34, S. 3840.
82. Gonzalez F. G., Fernandez-Bolanos J. An. Real. Soc. espan. Fisica Quim., 1948, Ser. B, v. 44, p. 233. C. A., 1949, v. 43, 2988i.
83. Gonzalez F. G., Fernandez-Bolanos J. Ibid., 1949, Ser. B, v. 45, p. 1527. C. A., 1952, v. 46, 6122.
84. Kruger F., Rudi H. Ann., 1963, B. 669, S. 146.
85. Huber G., Schier O., Druey J. Helv. Chim. Acta, 1960, B. 43, S. 1787.
86. Baker B. R., Schanb R. E. J. Org. Chem., 1954, v. 19, p. 646.
87. Baker B. R., Schanb R. E., Williams J. H. J. Am. Chem. Soc., 1955, v. 77, p. 7.
88. Baker B. R., Neilson T. J. Org. Chem., 1964, v. 29, p. 1047.
89. Baker B. R., Neilson T. Ibid., 1964, v. 29, p. 1051.
90. Baker B. R., Neilson T. Ibid., 1964, v. 29, p. 1057.
91. Baker B. R., Neilson T. Ibid., 1964, v. 29, p. 1063.
92. Baker B. R., Hullar T. L. Ibid., 1965, v. 30, p. 4038.
93. Baker B. R., Hullar T. L. Ibid., 1965, v. 30, p. 4053.
94. Schein P. S., Heal J., Green D., Woolley P. V. Fundam. Cander Chemotherapy (Basel), 1978, B. 64; РЖОнк., 1978, 973925.
95. Greene M. O., Greenberg J. Cancer Res., 1960, v. 20, p. 1166.
96. Эмануэль Н. М., Вермель Е. М., Рапопорт И. А., Кругляк С. А., Дронова Л. М., Островская Л. А. Докл. АН СССР, 1965, т. 163, с. 483.
97. Vavra J. J., De Boer C., Dietz A., Hanka L. J., Sokolski W. T. Antibiot. Ann., 1959—1960, p. 230.
98. Sokolski W. T., Vavra J. J., Hanka L. J. Ibid., 1959—1960, p. 241.
99. Lewis C., Bartiers A. R. Ibid., 1959—1960, p. 247.
100. Herr R. R., Elle T. E., Bergy M. E., Jahnke H. K. Ibid., 1959—1960, p. 236.
101. Herr R. R., Jahnke H. K., Argouadelis A. D. J. Am. Chem. Soc., 1967, v. 89, p. 4808.
102. Meier A. Diss. ETH, Prom. 1969, № 4443.
103. Jochims J. S., Seeliger A. Tetrahedron, 1965, p. 2611.
104. Suami T., Machinami T. Bull. Chem. Soc. Japan, 1970, v. 43, p. 2953.
105. Suami T., Machinami T. Ibid., 1970, v. 43, p. 3013.
106. Suami T. Japan KoKai, 1976, v. 7652, p. 160; C. A. 1977, v. 86, p. 30032.
107. Machinami T., Suami T. Bull. Chem. Soc., Japan, 1973, v. 46, p. 1013.
108. Suami T., Machinami T. Ibid., 1975, v. 48, p. 1333.
109. Machinami T., Kobajashi K., Hayakawa J., Suami T. Ibid., 1975, v. 48, p. 3761.
110. Machinami T., Nishigushi S., Hagawa J., Kikuchi T., Suami T. Ibid., 1975, v. 48, p. 3763.
111. Suami T. Яп. заявка № 52-148025, (1977); РЖХим, 1978, 21016.
112. Arndt D., Graffi A. Пат. ГДР 123457, (1976); РЖХим., 1978, 3050.
113. Goro K., Junzo S. Пат. США 4057684, (1977); РЖХим., 1978, 110202.

114. Wheeler G. P., Bowdon B. J., Grimsley Y. A., Lloyd H. H. *Cancer Res.*, 1974, v. 34, p. 194.
115. Panasci L. C., Fox P. A., Schein P. S. *Ibid.*, 1977, v. 37, p. 3321.
116. Panasci L. C., Green D., Nagorney R. *Ibid.*, 1977, v. 37, p. 2615.
117. Zimmer D. M., Blugan B. K. *Ibid.*, 1976, v. 40, p. 281.
118. Gohnston T. P., Caleb C. S., Oplinger P. S., Montgomery J. A. *J. Med. Chem.*, 1966, v. 9, p. 892.
119. Montero J. L., Imbach J. L. *Compt. rend.*, C. 279, 1974, p. 809.
120. Montero J. L., Morujji A., Jiri J. *Europ. J. Med. Chem.*, 1976, v. 11, p. 183.
121. Fox P. A., Panasci L. C., Schein P. S. *Cancer*, 1977, v. 37, p. 783.
122. Nagourney R. A., Fox P., Schein P. S. *Ibid.*, 1978, v. 38, p. 65.
123. Эмануэль Н. М., Островская Л. А., Корман Д. Б. В сб.: Всесоюзн. совещ.: Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей. Черногловка, 1980, с. 126.

Институт органической химии
АН Кирг. ССР, Фрунзе,
Институт химической физики
АН СССР, Москва
