



УДК 547.455.5/6'495.3/4.04

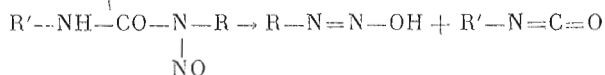
## ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЕ КАРБАМОИЛИРОВАНИЕ ПРИ ЩЕЛОЧНОМ РАЗЛОЖЕНИИ 3-ГЛИКОПИРАНОЗИЛ-1-МЕТИЛ-1-НИТРОЗОМОЧЕВИН

*Муханов В. И., Кустова И. Л., Гаглов В. Н.,  
Ярцева И. В., Шевченко В. Е., Веверис А. Я.\*,  
Спице Б. А.\*, Преображенская М. Н.*

*Всесоюзный онкологический научный центр  
Академии медицинских наук СССР, Москва;  
\* Всесоюзный научно-исследовательский институт  
прикладной биохимии МХП СССР, Олайне, ЛатвССР*

При действии щелочи на 3- $\alpha$ -D-арабинопиранозил-1-метил-1-нитрозомочевину или 3- $\beta$ -D-ксилопиранозил-1-метил-1-нитрозомочевину происходит внутримолекулярное карбамоилирование и образуются N<sup>1</sup>,O<sup>3</sup>-карбонил- $\alpha$ -D-арабинопиранозиламин или N<sup>1</sup>,O<sup>3</sup>-карбонил- $\beta$ -D-ксилопиранозиламин соответственно. Эти соединения относятся к малоизвестным мостиковым производным моносахаридов. При циклизации изменяется конформация  $\alpha$ -D-арабинопиранозы от <sup>1</sup>C<sub>4</sub> в <sup>4</sup>C<sub>1</sub>, а  $\beta$ -D-ксилопиранозы — от <sup>4</sup>C<sub>1</sub> в <sup>1</sup>C<sub>4</sub>. 3- $\beta$ -D-Глюкопиранозил-1-метил-1-нитрозомочевина при щелочной обработке образует бициклическое производное — N<sup>1</sup>,O<sup>2</sup>-карбонил- $\beta$ -D-глюкопиранозиламин, относящийся к редкому типу бициклических производных глюкопиранозы с 1,2-транс-сочленением циклов. 3- $\beta$ -D-Глюкопиранозил-1-метил-1-нитрозомочевина и образующийся продукт внутримолекулярного карбамоилирования сохраняют <sup>4</sup>C<sub>1</sub>-конформацию. Изучение превращений 3-гликозил-1-метил-1-нитрозомочевин важно для понимания вклада реакций карбамоилирования в биологический эффект препаратов класса алкилнитрозомочевин.

В последние годы при лечении злокачественных опухолей широко применяются препараты класса 1-алкил-1-нитрозомочевин. К ним относится предложенная для этого впервые в СССР 1-метил-1-нитрозомочевина, а также разработанные в США 1,3-ди-(2-хлорэтил)-1-нитрозомочевина (BCNU) и 3-циклогексил-1-(2-хлорэтил)-1-нитрозомочевина (CCNU) [1]. Биологическая активность препаратов этого класса обусловлена их способностью алкилировать (а в случае хлорэтильных производных также сшивать) участки ДНК и некоторых белков. Алкилнитрозомочевины нарушают жизненно важные процессы репликации, транскрипции, репарации и др. Эти соединения проявляют в организме не только алкилирующую, но и карбамоилирующую активность, разлагаясь с образованием алкилдиазогидроксидов, дающих активные алкилирующие агенты, и изоцианатов, способных карбамоилировать нуклеофилы:



Биологическое значение карбамоилирующей способности алкилнитрозомочевин неясно. В связи с этим представляют интерес алкилнитрозомочевины, обладающие низкой карбамоилирующей активностью. К соединениям такого типа могут относиться алкилнитрозомочевины, содержащие заместители, обеспечивающие возможность внутримолекулярного карбамоилирования, например 3-гликозил-1-метил-1-нитрозомочевины, которые мы изучали. Соединение близкого типа — 3- $\beta$ -D-глюкопиранозил-1-нитрозо-1-(2-хлорэтил)мочевина (GANU) исследуется в клиниках Японии как противоопухолевый препарат [2]. Для ряда 3-гликозил-1-алкил-1-нитрозомочевин описаны способы синтеза и биологические свойства [3, 4], однако химическая трансформация этих соединений ранее не изучалась.

3-Глюкопиранозил-1-метилмочевины (I), (II) и (III) были получены конденсацией D-арабинозы, D-ксилозы или D-глюкозы с N-метилмочевин-

ной в воде в присутствии  $H_2SO_4$  по методу [5—7] и выделены кристаллизацией из реакционной смеси с выходами 40—47%. Данные ПМР свидетельствуют о том, что 3-*D*-арабинопиранозил-1-метилмочевина (I) имеет  $\alpha$ -конфигурацию и находится в конформации  ${}^4C_1$ , а 3-*D*-ксилопиранозил- и 3-*D*-глюкопиранозил-1-метилмочевины (II) и (III) —  $\beta$ -конфигурацию и конформация  ${}^4C_1$  (табл. 1).

Гликопиранозилметилмочевины (I) — (III) нитрозировали нитритом натрия в водной уксусной кислоте. После завершения реакции (проводился контроль методом ТСХ) реакционный раствор деионизировали смолой КУ-2 ( $H^+$ ). Полученные гликозилнитрозометилмочевины (IV) — (VI) без выделения использовали в последующих превращениях. Только 1- $\alpha$ -*D*-арабинопиранозил-3-метил-3-нитрозомочевина (IV) была выделена в аналитически чистом виде перекристаллизацией реакционной смеси, лиофильно высушенной после деионизации, с выходом 80%. Было показано, что при переходе к нитрозопроизводному (IV) сохраняется конфигурация и конформация исходной гликозилметилмочевины (I).

Растворы, содержащие 3-гликозил-1-метил-1-нитрозомочевины (IV) — (VI), обрабатывали щелочью. При этом наблюдалось выделение азота и диазометана. Щелочной раствор после обработки катионитом КУ-2 ( $H^+$ ) лиофилизировали, вещества кристаллизовали из метанола. С выходами 21—45% (считая на соответствующие гликозилметилмочевины) были получены бициклические производные углеводов (VII) — (IX).

В случае производных *D*-ксилозы и *D*-арабинозы образующиеся под действием щелочи гликозилоцианидаты подвергались внутримолекулярной циклизации по 3-ОН-группе. Полученные соединения (VII) и (VIII) относятся к малоизвестному в ряду моносахаридов типу мостиковых производных (2-аза-4,8-диоксабицикло[3,3,1]нопанов), образующихся с участием *cis*-диаксиально ориентированных функциональных групп в положениях 1 и 3. Более удобно называть эти соединения  $N^1, O^3$ -карбонил-1- $\alpha$ -*D*-арабинопиранозиламином (VII) и  $N^1, O^3$ -карбонил-1- $\beta$ -*D*-ксилопиранозиламином (VIII). Бициклические производные (VII) и (VIII) не окисляются периодатом натрия, не титруются кислотой или щелочью в условиях неводного титрования.

При циклизации и образовании бициклического соединения (VII) или (VIII) произошло изменение конформации, обеспечившее *cis*-диаксиальную ориентацию заместителей при 1-С и 3-С моносахарида, т. е. бициклическое производное  $\alpha$ -*D*-арабинозы (VII) существует в конформации  ${}^4C_1$ , а производное  $\alpha$ -*D*-ксилозы — в конформации  ${}^1C_4$ . Для соединения (VII) это подтверждается данными спектров ПМР. Так, значение  $J_{1,2}$  (2,3 Гц) соответствует диэкваториальному расположению протонов при 1-С и 2-С, а значение  $J_{4,5a}$  (10,9 Гц) — аксиальному расположению протонов при 4-С и 5-С. Особенность спектра ПМР соединения (VII) является наличие дальних взаимодействий протонов. Наблюдаются дальние константы  ${}^2J_{1,3}=2,0$  Гц;  ${}^3J_{1,5}=0,4$  Гц,  ${}^4J_{2,4}=0,5$  Гц,  ${}^4J_{3,5e}=0,8$  Гц,  ${}^4J_{3,5a}=0,4$  Гц. Более строгое отнесение этих констант, учитывая их малые величины ( $J < 1$  Гц, за исключением  ${}^4J_{1,3}$ ), возможно только после проведения симуляции спектров. В ПМР-спектре соединения (VII), снятом в пиридине- $d_5$ , присутствует дублет при 8,33 м.д., принадлежащий NH-протону, а сигнал аномерного протона соответствующим образом усложнен. Сравнение химических сдвигов углеводных протонов соединений (VII) и (I) показывает, что более всего изменилось положение протона при 3-С ( $\Delta\delta_{(VII-I)} = 0,89$ , см. табл. 1). Ацетилированием соединения (VII) уксусным ангидридом в пиридине удалось получить 2,4-ди-*O*-ацетат (X), выделенный хроматографически. По сравнению с бициклом (VII) в ПМР-спектре его диацетата (X) более всего смещены в слабое поле сигналы протонов при 2-С и 4-С ( $\Delta\delta_{(X-VII)}$  равно соответственно 0,98 и 1,04), что подтверждает положение ацетильных групп при 2-С и 4-С (см. табл. 1). Был получен также три-*O,N*-бензоат (XI); для него данные ПМР также свидетельствуют о  ${}^4C_1$ -конформации.

Аналогично для  $N^1, O^3$ -карбонил-1- $\beta$ -*D*-ксилопиранозиламина (VIII) были получены три-*O,N*-ацетил- (XII) и три-*O,N*-бензоил- (XIII) произ-

Данные спектров ПМР полученных соединений

Таблица 1

Номер соединения	δ, м. д.										J, Гц						Растворитель	
	1-Н	2-Н	3-Н	4-Н	5-Н <sub>α</sub> (5-Н <sub>β</sub> )	6-Н' (6-Н)	NH (OСOCH <sub>3</sub> )	NCH <sub>3</sub> (NCOCH <sub>3</sub> )	2, 3		3, 4		4, 5α		5, 6'			5α, 5α' (6', 6)
									1, 2	2, 3	3, 4	4, 5α	5, 6'	5, 6				
(I)	4,70	3,52	3,58	3,84	3,59 (3,79)			2,72	7,6	8,7	3,1	1,6	3,1	12,04			CD <sub>3</sub> O	
(II)	4,68	3,15	3,34	3,45	3,79 (3,26)			2,71	8,7	8,7	10,3	5,2	10,3	11,4			CD <sub>3</sub> OD	
(III)	4,73	3,16	3,39	3,25	3,32 (3,57)	3,82 (3,63) 3,94 (3,77)		2,72	9,1	8,8	9,8	2,3	5,5	(11,9)			CD <sub>3</sub> OD	
(IV)	4,88	3,41	3,60	3,45				2,74	9,1	9,3	9,4	2,3	5,6	(12,2)			D <sub>2</sub> O	
(V)	5,06	3,77	3,69	3,91	3,66 (3,86)			3,17	7,2	8,2	4,0	2,0	4,0	12,1			CD <sub>3</sub> OD	
(VI)	4,69	4,14	4,47	4,19	3,81 (3,52)				2,3	4,7	10,9	6,5	10,9	11,8			CD <sub>3</sub> OD	
(VII)	4,79	4,43	4,01	3,83	3,81 (4,01)				2,3	4,7	2,7	1,2	2,4	13,0			CD <sub>3</sub> OD	
(VIII)	5,34	4,82	4,39	4,20	4,12 (4,40)		9,72		8,7	10,6	7,4	1,2	2,4	13,2			C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> N	
(IX)	~4,8 *	3,69	3,84	3,41	3,51 (4,13)	3,86 (3,72) 4,48 (4,36)			8,7	10,6	7,3	9,6	2,3	(12,1)	5,2		CD <sub>3</sub> OD	
(X)	5,28	4,39	4,54	4,33			9,90		8,7	10,6	7,3	9,5	2,3	(12,1)	4,9		C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> N	
(XI)	5,04	5,13	4,78	5,23	3,99 (3,73)				2,2	4,9	2,8	7,0	11,6	13,3			CDCl <sub>3</sub>	
(XII)	6,18	5,60	5,20	5,70	4,38 (4,06)				2,2	4,9	2,4	6,4	10,8	12,0			CDCl <sub>3</sub>	
(XIII)	6,54	5,32	5,17	5,17	4,22 (4,10)			(2,69)	2,2	4,9	2,4	1,0	2,3	14,6			C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> N	
(XIV)	6,26	5,33	5,24	5,38	4,30 (4,46)				2,2	4,9	2,4	1,2	3,0	14,6			CDCl <sub>3</sub>	
(XV)	6,32	5,42	4,32	5,59	4,32 (4,60)				9,2	11,1	8,0	1,3	3,1	14,8			(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	
(XVI)	5,12	4,04	5,30	5,18	4,60 (4,04)	4,21 (4,29)		(2,53)	9,2	11,1	8,0	9,8	2,4	12,7	4,2		CDCl <sub>3</sub>	
(XVII)	5,62	4,48	5,60	5,81	(4,5)				9,2	10,8	8,3						CDCl <sub>3</sub>	

\* Сигнал 1-го протона находится под сигналом гидроксильного растворителя.

водные. ПМР-спектры соединений (VIII), (XII), (XIII) имеют хорошо разрешенную тонкую структуру, однако многие значения даже вицинальных констант спин-спинового взаимодействия не удалось получить. Ксилозные производные представляют собой сильно связанные спиновые системы, где почти каждый протон обнаруживает взаимодействие с несколькими другими, что приводит к разрешенным, но трудно интерпретируемым спектрам. Те константы, которые удается измерить, свидетельствуют об изменении конформации ксилозы при переходе от ксилозилметилмочевины (V) к бициклам (VIII), (XII) или (XIII): конформация  ${}^1C_4$  подтверждается отсутствием вицинальных констант, больших 7 Гц, свидетельствующих о диаксиальном взаимодействии для протона при 4-С.

Поскольку при щелочном разложении нельзя исключить возможность образования димеров, методом эбулиоскопии были измерены молекулярные массы бициклов (VIII) и (XIII) (табл. 2). Полученные значения соответствуют приписываемой структуре.

Для соединения (VII) данные о мономерной структуре можно получить с помощью масс-спектрологии его производных. При нагревании  $N^1, O^3$ -карбонил-1- $\alpha$ -*D*-арабилопиранозиламина (VII) с *N, O*-*bis*-триметилсилилтрифторацетамидом было получено его пертриметилсилилпроизводное; в масс-спектре этого соединения наблюдается пик молекулярного иона с  $m/z$  391, а также пики, обусловленные отрывом  $CO_2$ ,  $Me_3Si$ - и  $Me_3SiO$ -групп ( $m/z$  347, 318, 302 соответственно). В масс-спектре пер-*O*-ацетата (XII) имеется пик молекулярного иона с  $m/z$  301, пики, соответствующие отрыву  $CO_2$ ,  $AcO$ -группы,  $2Ac$ -группы ( $m/z$  257, 242, 215) и др. В масс-спектрах трибензоатов (XI) или (XIII) имеются пики молекулярных ионов и пики, отвечающие фрагментации с отрывом групп  $CO_2$ ,  $PhCOOH$ ,  $(CO_2 + PhCOOH)$  ( $m/z$  487, 443, 365, 321 соответственно), что подтверждает для исходных соединений (VII) и (VIII) приписываемые структуры.

В шестичленных бициклах (VII), (VIII) частота поглощения  $CO$ -группы находится в области  $1700\text{ см}^{-1}$  как в кристаллическом состоянии, так и в водном растворе (табл. 1), что близко к значению частоты поглощения  $CO$ -группы для тетрагидро-2*H*-1,3-оксазин-2-она ( $1683\text{ см}^{-1}$ ) [8].

Пример мостикового производного гликопиранозы, аналогичного соединениям (VII) и (VIII), был известен ранее [9]: кислотный гидролизом ди-1,2-*O*-изопропилиден-3-дезоксид-3-гуанидино- $\alpha$ -*D*-аллофуранозы (XVI) было получено бициклическое производное, выделенное в виде гексаацетата (XVII) [9].

При щелочной обработке 3- $\beta$ -*D*-гликопиранозил-1-метил-1-нитрозомочевины (VI) трудно было ожидать образования мостикового производного, аналогичного продукту трансформации ксилозида (V), поскольку остаток  $\beta$ -*D*-гликопиранозы в этом случае должен был бы принять крайне невыгодную  ${}^1C_4$ -конформацию, при которой все группы, в том числе группа  $CH_2OH$ , оказались бы в аксиальном положении. При щелочном разложении 3-гликопиранозилнитрозометилмочевины (VI) происходит внутримолекулярное карбамоилирование  $HO$ -группы при 2-С и образуется бицикл, содержащий гидрированный оксазолидин-2-он, - $N^1, O^2$ -карбонил-1- $\beta$ -*D*-гликопиранозиламин (IX). Ацетилированием уксусным ангидридом в пиридине были получены его пер-*O, N*-ацетильное и -бензоильное производные (XIV) и (XV). В соединениях (IX), (XIV) и (XV), по данным ПМР, сохраняется исходная конфигурация и конформация  $\beta$ -*D*-гликопиранозы ( ${}^4C_1$ ), при которой все протоны углеводного скелета занимают аксиальное положение (в соединениях (IX), (XIV), (XV) для всех вицинальных протонов цикла глюкозы  $KCCB$  составляют 7,3–11 Гц). При переходе от *N*-гликозида (III) к бициклу (IX) более всего изменяется химический сдвиг протона при 2-С:  $\Delta\delta_{(IX-III)} = 0,55$  (см. табл. 1). Это свидетельствует о замещении глюкозы в положении 2. При переходе от бицикла (IX) к пер-*O, N*-ацетату (XIV) более всего меняется положение сигналов при 3-С и 4-С:  $\Delta\delta_{(XIV-IX)} = 0,69$  и 1,77 (табл. 1). Это говорит о замещении при ацетилировании  $OH$ -групп в положениях 3 и 4. Для группы  $CH_2OH$  смещение сигналов при ацетилировании обычно слабее выражено, чем для вторичной  $OH$ -группы [10]. В отличие от соединений (VII) и

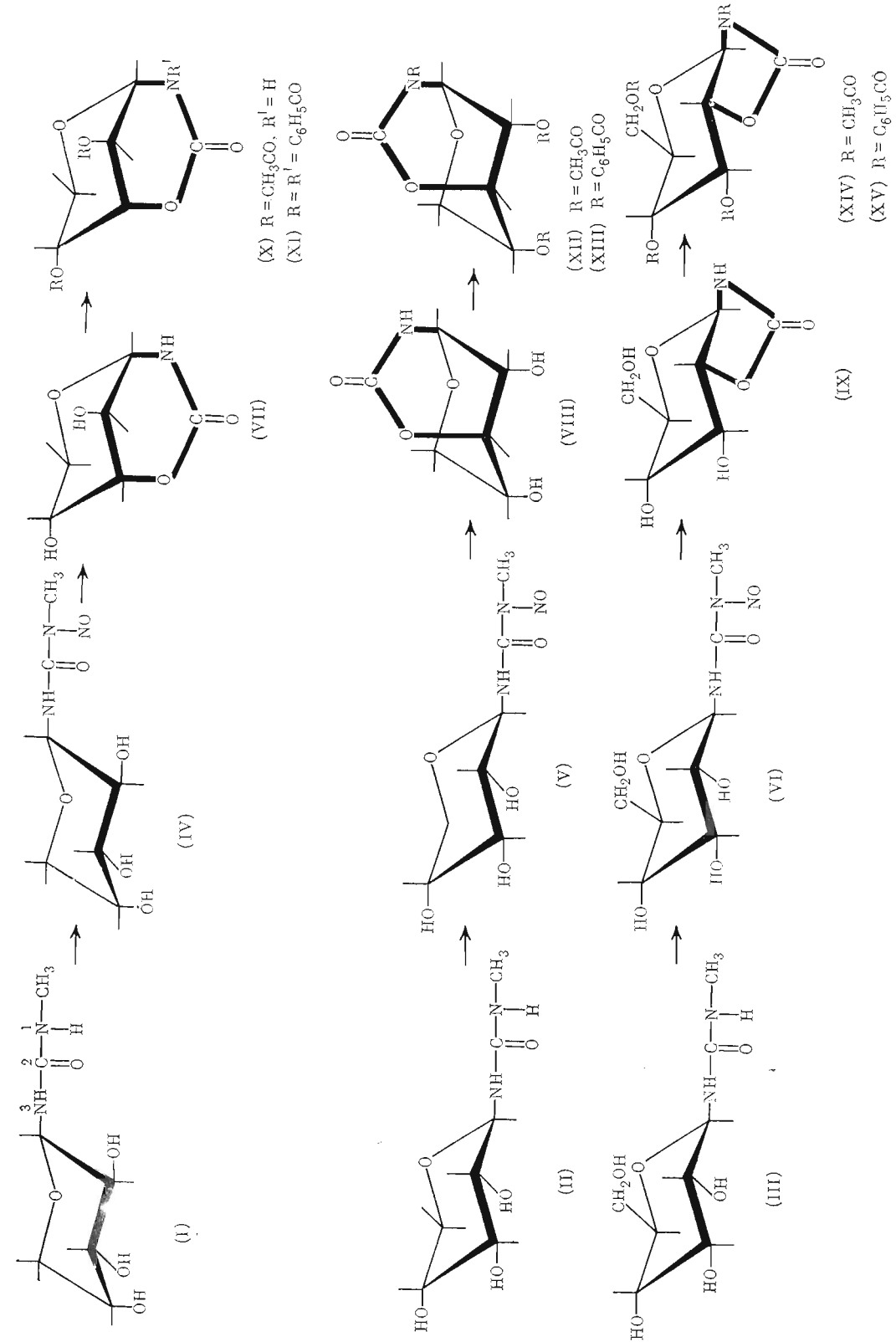
Свойства полученных соединений

Номер соединения	Выход, %	Т. пл., °С	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> с 1,0 гр.д. (растворитель)	M <sub>r</sub>		ИК-спектр для фрагментов ROCON, OSOOR, NCOR	Найдено, %			Вычислено, %			R <sub>f</sub> (система)
				найденная	вычисленная		С	Н	Н	С	Н	С	
(VII)	45,6	175 (разл.)	+24,1 (вода)	175	175	1710	41,03	5,26	8,42	41,14	5,18	8,00	0,47 (A)
(VIII)	39,2	155-167 (разл.)	+6,4 (вода)	168±8*	175	1695* (1697)	41,20	5,18	8,25	41,14	5,18	8,00	0,7 (A)
(IX)	21,6	210-216 (разл.)	+47,0 (вода)	205	205	1750, 1695 (1751, 1697)*	40,46	5,65	6,90	40,38	5,40	6,83	0,6 (A)
(XI)	46,0	126-128 (разл.)	+32,3 (хлороформ)	487	487	1765 1725 1700			2,95			2,84	0,4 (B)
(XII)	29,1	182-188 (хлороформ)	-14,5 (хлороформ)	301	301	1750			4,79			4,65	0,6 (Г)
(XIII)	60,0	221-223 (хлороформ)	-21,4 (хлороформ)	470±25*	487	1760	66,86	4,73	3,09	66,52	4,35	2,84	0,6 (B)
(XIV)	35,3	132-140 (хлороформ)	+19,5 (хлороформ)	373	373	1705 1805			3,82			3,75	0,7 (Г)
(XV)	25,3	203-215 (разл.)	-19,2 (хлороформ)	618±31*	622	1750 1820 1730	67,41	4,41	2,48	67,63	4,38	2,25	0,3 (Г)

\* Определено эбулископически.

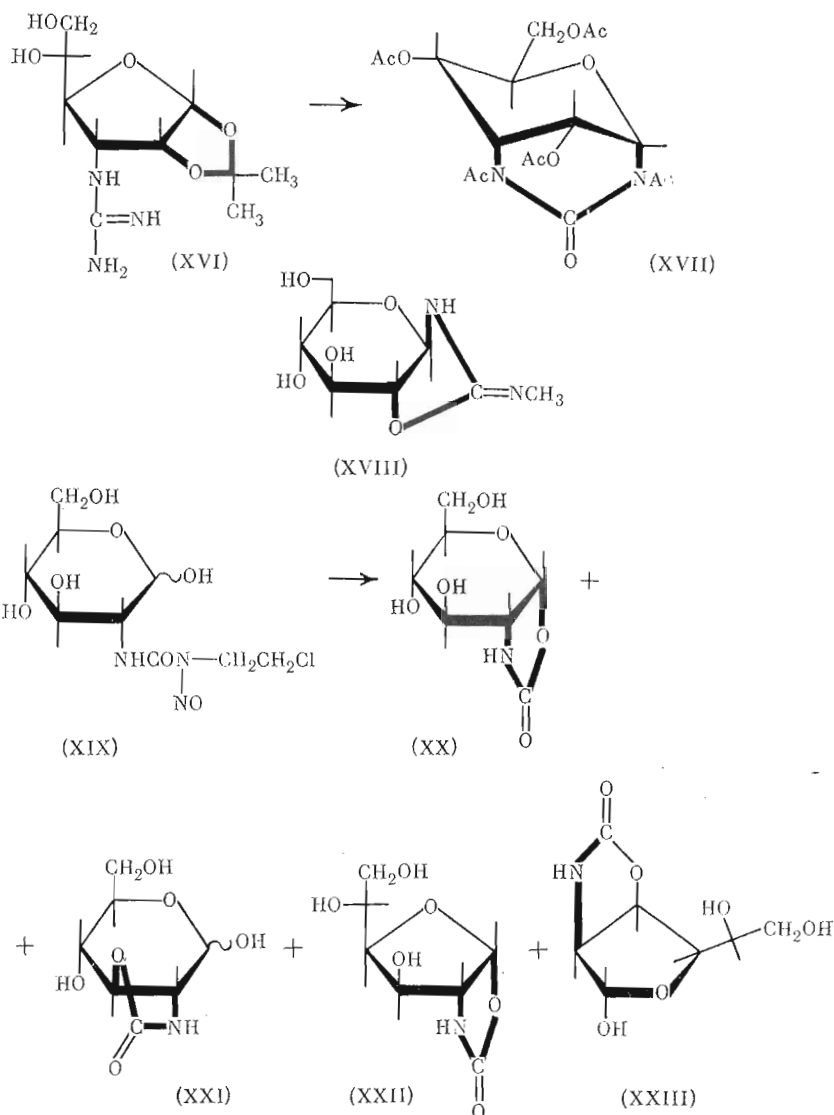
\*\* По данным масс-спектрометрии.

\*\* Спектры сняты в насыщенном растворе D<sub>2</sub>O.



(VIII) для производного (IX) тонкой структуры спектра не наблюдается, дальние КССВ отсутствуют.

Полученное соединение (IX) — один из немногих примеров образования пятичленных циклов, *транс*-конденсированных с гликопиранозным циклом в положениях 1, 2. В качестве других примеров можно привести следующее: при действии окиси ртути на 3-гликопиранозил-1-метилтиомочевину было выделено *транс*-1,2-производное  $\beta$ -гликопиранозы, которому на основании данных ПМР была приписана структура (XVIII) [3]. Известен также противоопухолевый препарат хлорозотоцин (XIX), который при нагревании в воде распадается с образованием продуктов внутримолекулярного карбамоилирования (XX) — (XXIII), а также димерных структур [8]. Среди продуктов его разложения выделено бициклическое соединение с *цис*-1,2-сочленением оксазолидин-2-она и  $\alpha$ -D-гликопиранозы (XX), в спектре ПМР которого КССВ вицинальных протонов составляют  $J_{1,2}$  7,0,  $J_{2,3}$  4,0,  $J_{3,4}$  5,3,  $J_{4,5}$  6,7 Гц, что свидетельствует об ином состоянии конформационного равновесия такого *цис*-сочлененного производного  $\alpha$ -D-гликопиранозы по сравнению с нашим производным  $\beta$ -D-гликопиранозы (IX).



Соединение (IX) существует в конформации  ${}^4C_1$ , однако эта конформация, по-видимому, несколько искажена, так как значения  $J_{3,4}$  меньше,

чем  $J_{2,3}$ . Можно полагать, что такая жесткая и несколько искаженная конформация бициклического соединения делает его неспособным к дальнейшим изменениям и затрудняет стадию образования промежуточного циклического комплексного иона периодата с НО-группами при 3-Н и 4-Н глюкозного цикла. Именно в связи с этим соединение (IX) окисляется периодатом медленно (в течение 1 ч при 18°С расходуется только 11% эквивалента  $\text{HIO}_4$ ). Это соединение не титруется в условиях неводного титрования кислотой или щелочью. Определение молекулярной массы методом эбулиоскопии подтвердило предложенное строение тетрабензоата (XV) (табл. 1) \*. В масс-спектре тетраацетата (XIV) отмечен малоинтенсивный пик молекулярного иона и пики, соответствующие отщеплению фрагментов  $\text{CO}$ ,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{AcO}$ ,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ,  $\text{AcNCOO}$  ( $m/z$  соответственно 373, 345, 329, 314, 300, 272). Для тетрабензоата (XV) отмечены пики:  $M^+ - m/z$  622,  $(M - \text{CO}_2)^+ - 578$ ,  $(M - \text{PhCO})^+ - 517$ ,  $(M - \text{PhCOOH} - \text{CO}_2)^+ - 456$ ,  $(M - \text{PhCONCOO})^+ - 459$ . В ИК-спектре группе  $\text{NCCOR}$  в пятичленном оксазолиноне соответствуют частоты при 1697 и 1751  $\text{cm}^{-1}$ , что свидетельствует о большей напряженности пятичленного цикла по сравнению с шестичленными бициклами (VII) и (VIII).

Таким образом, при разложении 3-гликопиранозил-1-метил-1-нитрозомочевин под действием щелочи образуются продукты внутримолекулярного карбамоилирования различного типа: в том случае, если возможен переход гликопиранозы в конформацию с 1,3-*цис*-диаксиальным расположением заместителей, образуются 1,3-мостиковые производные углеводов ( $\beta$ -*D*-ксило- и  $\alpha$ -*D*-арабинопиранозы), а если такая конформация энергетически невыгодна, то происходит карбамоилирование 2-ОН-группы ( $\beta$ -*D*-глюкопираноза). В этом отношении изученные нами соединения резко отличаются от продуктов щелочного распада противоопухолевого антибиотика стрептозоцина [11] и хлорозотоцина [10]. Для них выделены продукты внутримолекулярного карбамоилирования ОН-групп в положениях 1 или 3 всегда в  $\alpha$ -конфигурации (с *цис*-сочленением циклов), при этом также происходит изомеризация углеводного скелета и преобладающими продуктами реакции являются бициклические производные  $\alpha$ -*D*-глюкофуранозы. Таким образом, даже в сравнительно однотипных соединениях — 3-гликопиранозил-1-метил-1-нитрозомочевинах характер гликозидного остатка может существенно влиять на реакционную способность соединений и их биологические свойства.

Представляет интерес изучить, образуются ли продукты внутримолекулярного карбамоилирования гликозилнитрозометилмочевин при биотрансформации этих соединений, или они сохраняют способность карбамоилировать нуклеофильные фрагменты белка, прежде всего лизина. При изучении взаимодействия 3- $\alpha$ -*D*-арабинопиранозил-1-нитрозо-1-метилмочевин с 5-метокситриптамином нам удалось выделить лишь продукт внутримолекулярного карбамоилирования (VII) с выходом 66%. Полученные нами бициклические производные углеводов нового типа могут представить интерес для синтетической химии моносахаридов и гетероциклов.

### Экспериментальная часть

Спектры ПМР записаны на спектрометре Bruker WH-360 (внутренний стандарт — тетраметилсилан) в режиме квадратурного фазового детектирования. Для отнесения сигналов использовали методику двойного гомоядерного резонанса, а также методику сужения линий и модифицированную методику множественного сольвентного подавления с независимым гомодекаплингом с отбрасыванием нескольких начальных сканов. Для повышения разрешающей способности ряд спектров снимали в условиях искусственно создаваемого наворота, не затрагивающего исследуемую область. Объем используемой памяти составлял 16 К точек, время сбора данных на одном скане составляло 8–30 с, что позволяло не вво-

\* Авторы выражают глубокую благодарность А. Г. Давтяну (МИТХТ им. М. В. Ломоносова) за определение молекулярных масс на парофазном осмометре.



дять релаксационной задержки. При использовании двойного резонанса спектры записывали как в обычном, так и в вентильном режиме. Число сканов варьировали от 16 до нескольких сотен. ИК-спектры снимали на приборе Perkin — Elmer IR-283 (США) в таблетках с KBr или в вазелиновом масле, ИК-спектры в D<sub>2</sub>O сняты на приборе Digilab с фурье-преобразованием (США); масс-спектры снимали на масс-спектрометре 311-A Varian (ФРГ); удельные вращения определяли на поляриметре Perkin — Elmer 241 (США), молекулярные веса — методом эбуллиоскопии на парафазном осмометре Hitachi — Perkin — Elmer 115.

Для хроматографии в тонком слое использовали силуфол UV-254, для препаративной хроматографии — силикагель ЛСЛ 5/40 фирмы Chemapol (ЧССР) и пластинки размером 20×20 см с толщиной незакрепленного слоя силикагеля 1 и 2 мм. Использовали следующие системы растворителей: хлороформ — метанол, 2 : 1 (А); хлороформ — ССl<sub>4</sub>, 10 : 1 (Б); хлороформ — метанол, 40 : 1 (В); хлороформ — метанол, 20 : 1 (Г). Хроматограммы проявляли опрыскиванием 2% водным раствором КМпО<sub>4</sub> или в УФ-свете.

Свойства синтезированных соединений приведены в табл. 2.

*Бициклические производные (VII), (VIII), (IX).* 9 г 3-гликозил-1-метилмочевины (I), (II) или (III) [5—7] растворяли в 300 мл 10% уксусной кислоты и добавляли по каплям раствор 5 г NaNO<sub>2</sub> в 70 мл воды при охлаждении льдом, оставляли на 12 ч при 20°С, добавляли 70 мл смолы КУ-2 (H<sup>+</sup>), перемешивали 15 мин, смолу отфильтровывали. Далее обрабатывали двумя способами.

А. К раствору 3-гликозил-1-метил-1-нитрозомочевины (IV) — (VI) добавляли 1 н. NaOH до pH 10 и перемешивали 5 мин, затем нейтрализовали смолой КУ-2 (H<sup>+</sup>) (~150 мл) и перемешивали 10 мин. Смолу отфильтровывали, а фильтрат лиофилизировали. Полученную пену кристаллизовали из метанола. Получали белое кристаллическое вещество (VII), (VII) или (IX) соответственно.

Б. Раствор 3-( $\alpha$ -D-арабинопиранозил)-1-метилнитрозомочевины (IV) высушивали лиофильно. Сухой остаток перекристаллизовывали из метанола, сушили над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в вакуумном эксикаторе. Получали 10 г (80%) нитрозомочевины (IV) в виде бесцветных кристаллов с т. разл. 95°С;  $[\alpha]_D^{20}$  —14° (с 1,0 в метаноле); R<sub>f</sub> 0,5 (хлороформ — метанол, 4 : 1), силуфол (в УФ-свете). УФ-спектр (в спирте),  $\lambda_{max}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 232 (3,699). ИК-спектр (KBr), см<sup>-1</sup>: 3600—3200, 1720, 1540, 1480. Найдено, %: С 35,52; Н 5,41; N 18,1. С<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 35,74; Н 5,57; N 17,87. К раствору 1 г 3-( $\alpha$ -D-арабинопиранозил)-1-метил-1-нитрозомочевины (IV) в 10 мл воды приливали раствор 1 г 5-метокситриптамина в 15 мл метанола, перемешивали 24 ч, упаривали досуха, остаток кристаллизовали из метанола. Получали 0,49 г (66%) белых игольчатых кристаллов соединения (VII).

*Пер-О,N-бензоильные производные бициклов (XI), (XIII), (XV).* 0,3 г бицикла (VII), (VIII) или (IX) растворяли в 10 мл сухого пиридина и при охлаждении льдом добавляли 1 мл хлористого бензоила. Реакционную массу оставляли на 12 ч, экстрагировали хлороформом (2×10 мл), хлороформный экстракт промывали 10 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, затем водой (2×10 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> отфильтровывали, а фильтрат упаривали досуха. Остаток кристаллизовали из метанола. Получали белое кристаллическое вещество (XI), (XIII) или (XV).

*Пер-О,N-ацетильные производные бициклов (XII), (XIV).* К 0,26 г бицикла (VIII) или (IX) приливали 6 мл смеси уксусный ангидрид — пиридин (1:1) и оставляли при 20°С на 12 ч, упаривали до 1 мл и выливали в 13 мл воды. Реакционную смесь экстрагировали хлороформом (2×15 мл), экстракт промывали 15 мл воды, 10 мл 0,5 н. HCl, 10 мл 0,5 н. NaHCO<sub>3</sub> и снова водой (2×10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха. Остаток хроматографировали на пластинках в системе Г. Отбирали фракцию с R<sub>f</sub> 0,3 (для (XII)) или 0,2 (для (XIV)). Извлекали вещество этилацетатом и получали соединение

(XIV) в виде бесцветной твердой пены или соединение (XII) в виде бесцветного кристаллического вещества.

2,4-Ди-О-ацетил-N<sup>1</sup>,O<sup>3</sup>-карбонил- $\alpha$ -D-арабинопиранозиламин (X). 0,04 г D-арабинозного бицикла (VII) растворяли в 4 мл пиридина и при охлаждении льдом добавляли 2 мл уксусного ангидрида, оставляли на 12 ч, добавляли метанол, упаривали досуха. Сухой остаток растворяли в этилацетате, промывали водой, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Хроматографировали на пластинках в системе Г, отбирали фракцию с R<sub>f</sub> 0,57, элюировали этилацетатом. Получали 0,03 г (50%) соединения (X) в виде светлого маслянистого вещества.  $[\alpha]_D^{20} - 18,6^\circ$  (с 1,0, метанол).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Эмануэль Н. М., Корман Д. Б., Островская Л. А., Горбачева Л. Б., Дементьева Н. П. В кн.: Нитрозоалкилмочевины — новый класс противоопухолевых препаратов. М.: Наука, 1978.
2. Vu V. T., Tew K. D., Ahlgren J. D., Byrne P. J., Wang A. L., Green D. C., Schein P. S. Cancer treatment symposia, 1983, v. 1, p. 37-43.
3. Bannister B. J. Antibiot., 1972, v. XXV, № 7, p. 377-386.
4. Machinami T., Korayashi K., Hayakawa Y., Suami T. Bull. Chem. Soc. Japan, 1975, v. 48(12), p. 3761-3762.
5. Benn M. H., Jones A. S. Chem. and Ind., 1959, p. 997-998.
6. Schoorl N. Rec. Trav. Chem., 1903, v. 22, p. 31-77.
7. Helferich B., Kosche W. Chem. Ber., 1926, B. 59, S. 69-79.
8. Преображенская М. Н., Миникер Т. Д., Мартынов В. С., Яхонтов А. Н., Краснокутская Д. М. Ж. орган. химии, 1974, т. 10, № 11, с. 2449-2454.
9. Hammett C. F., Loranger R. A., Schein P. S. J. Org. Chem., 1981, v. 46, № 8, p. 1521-1531.
10. Joshimura J., Sekiya T., Ogura J. Bull. Chem. Soc. Japan, 1974, v. 47, № 5, p. 1219-1223.
11. Wiley P. F., Herr R. R., Jahnke H. K., Chidester C. G., Mizson S., Spaulding L. B., Argoudelis A. D. J. Org. Chem., 1979, v. 44, № 1, p. 9-15.

Поступила в редакцию  
28.II.1984

#### INTRAMOLECULAR CARBAMOYLATION ON ALKALINE DEGRADATION OF 3-GLYCOPYRANOSYL-1-METHYL-1-NITROSOUREAS

MUKHANOV V. I., KUSTOVA I. L., GAGLOEV V. N.,  
YARTSEVA I. V., SHEVCHENKO V. E., VEVERIS A. Y.\*, SPINZE B. A.\*,  
PREOBRAZHENSKAYA M. N.

All-Union Cancer Research Center, Academy of Medical Sciences  
of the USSR, Moscow; \* All-Union Research Institute of Applied  
Biochemistry, Ministry of Chemical Industry of the USSR,  
Olaive, Latvian SSR

Upon alkali action on 3- $\alpha$ -D-arabinopyranosyl-1-methyl-1-nitrosoarea or 3- $\beta$ -D-xylopyranosyl-1-methyl-1-nitrosoarea the intramolecular carbamylation takes place producing N<sup>1</sup>,O<sup>3</sup>-carbonyl- $\alpha$ -D-arabinopyranosylamine or N<sup>1</sup>,O<sup>2</sup>-carbonyl- $\beta$ -D-xylopyranosylamine, respectively, which are the representatives of a rare class of bridged carbohydrate derivatives. On cyclization, the conformation of  $\alpha$ -D-arabinopyranose changes from <sup>4</sup>C<sub>4</sub> to <sup>4</sup>C<sub>1</sub> and that of  $\beta$ -D-xylopyranose from <sup>4</sup>C<sub>1</sub> to <sup>1</sup>C<sub>4</sub>. Alkaline treatment of 3- $\beta$ -D-glycopyranosyl-1-methyl-1-nitrosoarea leads to bicyclic N<sup>1</sup>,O<sup>2</sup>-carbonyl- $\beta$ -D-glycopyranosylamine with 1,2-*trans* fusion of cycles. The investigation of the transformation of 3-glycopyranosyl-1-methyl-1-nitrosoareas is important for understanding the role of carbamylation reactions in the biological effects of methylnitrosoareas.