

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ИНСТИТУТ ХИМИИ И ХИМИЧЕСКИЙ ТЕХНОЛОГИИ
ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ МО и К КР

На правах рукописи
УДК 547.917+547.496.

ЭРНАЗАРОВА БАКТЫГУЛ КОЧКОРБАЕВНА

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛИКОЗИЛМОЧЕВИН
НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ ПЕРЕАМИДИРОВАНИЯ
НИТРОЗОКАРБАМИДОВ**

Специальность: 02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Бишкек 2002

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор Джаманбаев Ж.А.

Официальные оппоненты: член-корреспондент НАН КР,
доктор химических наук,
профессор Пишугин Ф.В.

кандидат химических наук,
доцент Хаперская Л.С.

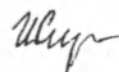
Ведущая организация: Кыргызский государственный
педагогический университет
им. И. Арабаева.

Защита состоится « 6 » декабря 2002г. в 9⁰⁰ часов на заседании Межведомственного диссертационного совета Д 02.02.189. (соучредители: ИХ и ХТ НАН КР и ОшГУ МОиК КР) в Институте химии и химической технологии НАН Кыргызской Республики по адресу: 720071, г. Бишкек, пр-т Чуй, 267.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке НАН КР по адресу: 720071 г. Бишкек, проспект Чуй, 265а.

Автореферат разослан « 4 » ноября 2002г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук

 Стрельцова И.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В современной органической химии возрастающее значение приобретает разработка методов синтеза физиологически активных соединений, среди которых важное место занимают производные N-нитрозоалкилмочевины. Нитрозоалкилмочевины характеризуются широким спектром реакционной способности и находят применение в препаративной химии, в сельском хозяйстве и медицине.

Однако, по сравнению с алифатическими нитрозомочевинами, реакционная способность и синтетические возможности углеводов нитрозоалкилмочевин изучены в значительно меньшей степени. На основе ранее проведенных исследований по изучению физико-химических свойств производных гликозилкарбамидов, можно было ожидать, что включение нитрозного фрагмента в структуру агликона в N-гликозидах приведет к увеличению реакционной способности карбонильного углерода и обеспечит развитие новых методов синтеза различных биологически активных производных аминов с N-гликозиламидами связями.

Введение углеводов в структуру биологически активных препаратов часто приводит к снижению токсичности, увеличению растворимости в воде и избирательности биологического действия. Поэтому, синтез новых углеводов содержащих химических средств для использования в сельском хозяйстве и здравоохранении, отыскание простых и экономически выгодных способов получения гликозилкарбамидов относится к числу актуальных направлений химии углеводов.

Цель работы. Основная цель настоящей работы заключалась в разработке методов синтеза углеводов содержащих производных карбамидов на основе реакций взаимодействия гликозилнитрозоалкилмочевин с первичными и вторичными аминами. Одновременно решались задачи по структурно-химической модификации биологически активных соединений путем N-гликозилкарбамоилирования с образованием кислотно-устойчивой амидной связи между биологически активным блоком и гликозидным центром, проведение биологического скрининга полученных веществ с целью выявления наиболее активных соединений.

Научная новизна. В результате исследований разработаны способы формирования новых гликозидных структур при гликозидном центре моносахаридов. Выявлены условия проведения реакций гликозилкарбамоилирования и гетероциклизации, обеспечивающих получения новых биологически активных веществ.

Впервые получен ряд новых гликозилкарбамидов и гетероциклических производных моносахаридов с гликозиламидными связями.

Практическая ценность. Показана возможность и перспективность использования гликопиранозилнитрозоалкилмочевин в качестве исходного соединения для синтеза производных мочевины. Разработаны препаративные

методы синтеза ранее неизвестных хлор- бромзамещенных углеводных производных мочевины, пиразола, пиразолона и диэтилендиамина. Предложенные в настоящем исследовании, экспериментальные методы по созданию при гликозидном центре амидных связей без нарушения структуры углеводного кольца, могут быть использованы на практике в области синтеза физиологически активных веществ. Среди синтезированных соединений найдены вещества, обладающие биологической активностью.

Апробация работы. Результаты проведенных исследований доложены и обсуждены на юбилейной научно-практической конференции молодых ученых посвященной 10-летию независимости Кыргызстана и 50-летию Кыргызского государственного национального университета (Бишкек, 2001г), а также на региональной научно-практической конференции, посвященной десятой годовщине государственного суверенитета КР (Жалал-Абад, 2001г), на расширенном ученом совете Университета Дружбы Народов им. А. Батырова и Жалал-Абадском государственном университете (Жалал-Абад, 2002г).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 статей.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, посвященного рассмотрению реакционной способности и свойств нитрозопроизводных, экспериментальной части, обсуждения полученных результатов, выводов, библиографии и приложения. Диссертация оформлена на 140 стр. и содержит 16 таблицы, 14 рисунков, список литературы включает 92 наименований.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Первая глава посвящена обзору литературных данных по реакционной способности, структуре и свойствах нитрозоаминов, нитрозоалкилмочевин и их углеводных производных. Показано, что нитрозоамины обладают высокой реакционной способностью, на основе которых можно развить препаративные методы синтеза биологически активных соединений. В главах 2, 3, 4 приведены результаты экспериментов и их обсуждения.

Синтез и свойства гликопиранозилкарбамидов.

Ввиду того, что гликозилнитрозометилмочевина была избрана ключевым соединением для разработки методов получения новых углеводных аналогов медпрепаратов, прежде всего возникла проблема разработки на их основе надежного и эффективного метода синтеза этого класса веществ. Как уже упоминалось, производные нитрозоалкилмочевин известны как перспективные противоопухолевые препараты и широко используются в медицинской практике. Этот класс соединений обладает высокой реакционной способностью и на их основе можно синтезировать углеводные производные аминов с N-гликозиламидной связью. Известно, что в синтезе углеводных аналогов биологически активных веществ, важное значение имеет природа связующего мостика между биологически активным блоком и углеводным

фрагментом. Гидролитическая устойчивость N-гликозиламидной связи позволяет рекомендовать «амидное звено» в качестве связующего мостика между сахарами и биологически активными веществами при получении гликозилированных лекарственных препаратов.

Благодаря наличию в молекуле гликопиранозилнитрозометилмочевин нескольких реакционных центров, они могут быть объектами всестороннего изучения. В настоящее время число работ, посвященных производным нитрозоалкилмочевин чрезвычайно велико. Большая часть их нашла отражение в соответствующих обзорах, посвященных, например, их биологической активности. Однако, работ по изучению химических свойств, реакционной способности гликозилнитрозоалкилмочевин относительно немного.

В качестве исходного соединения для изучения реакционной способности была выбрана N-метил-N¹-(β-D-гликопиранозил)-N-нитрозомочевина, синтезированная на основе реакции взаимодействия моносахаридов с алкилмочевинной в условиях нуклеофильного катализа с последующим нитрозированием.

Существует несколько подходов к методам синтеза гликозилкарбамидов. Прямая конденсация алкилмочевин с незащищенными сахарами в присутствии минеральных кислот, взаимодействия O-замещенных гликозиламинов с алкил-, арил-изоцианатами, реакция взаимодействия O-замещенных гликозилизоцианатов с аминами и прямая конденсация в условиях нуклеофильного катализа (схема 1).

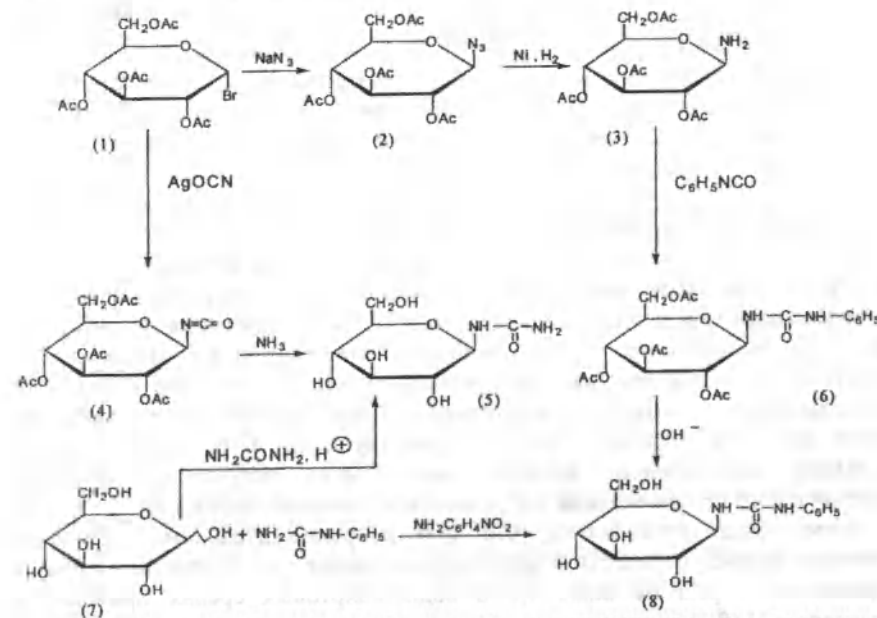
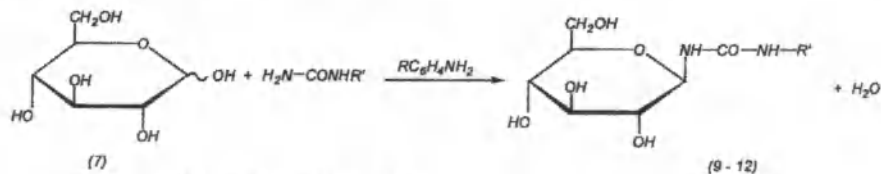


Схема 1. Основные способы получения N-гликозилмочевин.

Мочевина и ее производные обладают невысокой нуклеофильностью и с большим трудом вступают в прямую конденсацию по гликозидному центру моносахарида. Прямой метод требует длительного выдерживания реакционной смеси при 50°C в присутствии минеральной кислоты. Реакция O-замещенных производных моносахаридов с образованием производных гликозилмочевин многостадийна и нетехнологична, поэтому для синтеза исходных производных гликозилмочевин был выбран прямой синтез в условиях нуклеофильного катализа.



где R' : -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₆H₅.

Модификацией этого метода нами получены гликозилметилмочевинны с выходами до 72% и последующим нитрозированием были синтезированы исходные углеводные производные нитрозокарбамидов.

Синтез производных гликозилмочевин на основе реакции гликозилкарбамоилирования

Производные сахаров с N-нитрозо-N^I-алкилмочевинными фрагментами заслуживают особого внимания из-за их исключительно важной роли в генетике и химиотерапии раковых заболеваний. Последние годы начаты исследования по использованию этого класса соединений в синтезе новых, биологически активных веществ.

С целью изучения реакционной способности N-алкил-N^I-(β-D-гликопиранозил)-N-нитрозомочевин, нами изучены их реакции с п-хлоранилином, п-броманилином и 2,4-дихлоранилином и диэтилендиамином.

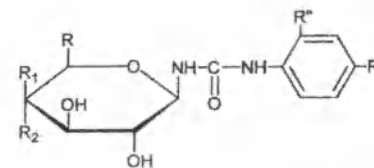
Результаты экспериментальных исследований показывают, что реакция нуклеофильного замещения для протекания процесса образования продуктов не требует в большинстве случаев добавок катализирующих агентов. Это свидетельствует о том, что введение нитрозо-группы в структуры N-агликона гликозилмочевин оказывает достаточно сильное активирующее действие, которое сводится главным образом к распаду связи C-N, смежной с N-алкильным заместителем, который далее легко вступает в реакцию нуклеофильного присоединения с образованием гликозилкарбамидов.

Нами было установлено, что при непродолжительном нагревании эквимолекулярных количеств N-нитрозопроизводных гликозилметилмочевинны и ариламина с рКа не ниже 3,8 в водно-спиртовых средах приводит к образованию N-(β-D-гликопиранозил)фенилмочевин.

Таким образом, в результате исследований реакции гликозилкарбамоилирования ароматических аминов получен ряд новых углеводосодержащих производных карбамидов, характеристики которых приведены в табл. 1.

Таблица 1

Физико-химические характеристики производных гликозилмочевин.



№	R	R ₁	R ₂	R ^I	R ^{II}	Т пл., °С	Выход %	[α] _D ²⁰	Rf *	Вычислено % (найдено %)	
										C	H
13	H	H	OH	Cl	H	250	52	-38	0,1	47,61 (47,35)	4,99 (5,33)
14	CH ₂ OH	OH	H	Cl	H	233	50	-55	0,08	46,92 (46,55)	5,15 (5,06)
15	CH ₂ OH	H	OH	Cl	H	258	55	-49	0,15	46,92 (46,69)	5,15 (5,09)
16	H	H	OH	Br	H	255	52	-33,9	0,12	41,50 (41,24)	4,35 (4,71)
17	CH ₂ OH	OH	H	Br	H	230	50	-50	0,14	41,39 (41,02)	4,54 (4,81)
18	CH ₂ OH	H	OH	Br	H	246	60	-41,5	0,1	41,39 (41,07)	4,54 (4,75)
19	H	H	OH	Cl	Cl	236	60	-41,6	0,66	42,75 (42,25)	4,18 (4,34)
20	CH ₂ OH	OH	H	Cl	Cl	215	57	-40	0,6	42,52 (42,45)	4,39 (4,25)
21	CH ₂ OH	H	OH	Cl	Cl	223	60	-35,5	0,5	42,52 (42,20)	4,39 (4,35)

* Система: хлороформ – метанол(3 : 1). ** Растворитель: пиридин

Структура полученных соединений подтверждена спектрами ПМР, ИК и элементным анализом. В частности, в ИК-спектре N-(β-D-гликопиранозил)-п-бромфенилмочевинны, наиболее характерны интенсивные полосы поглощения в области 3200-3400 см⁻¹, обусловленные валентными колебаниями N-H. Полосы поглощения в области 1530 и 1700 см⁻¹ относятся к колебаниям NH-(амид 1) и C=O (амид 2) групп. В области 890 -1150 см⁻¹ наблюдается ряд полос, относящихся к колебаниям углеводного кольца. Интенсивные полосы при 900 см⁻¹ указывают на наличие агликона в β-положении углеводного кольца.

Полосы при 825 см^{-1} , $500-600\text{ см}^{-1}$ и $790-865\text{ см}^{-1}$ можно отнести к колебаниям группы C-Cl, C-Br.

В ПМР спектрах содержатся сигналы протонов углеводного кольца в области 3,75-4,7 м. д. (протон C₁ 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-гликопиранозным остатком, проявляется в виде дублета при δ=7,8 м.д. (рис 1).

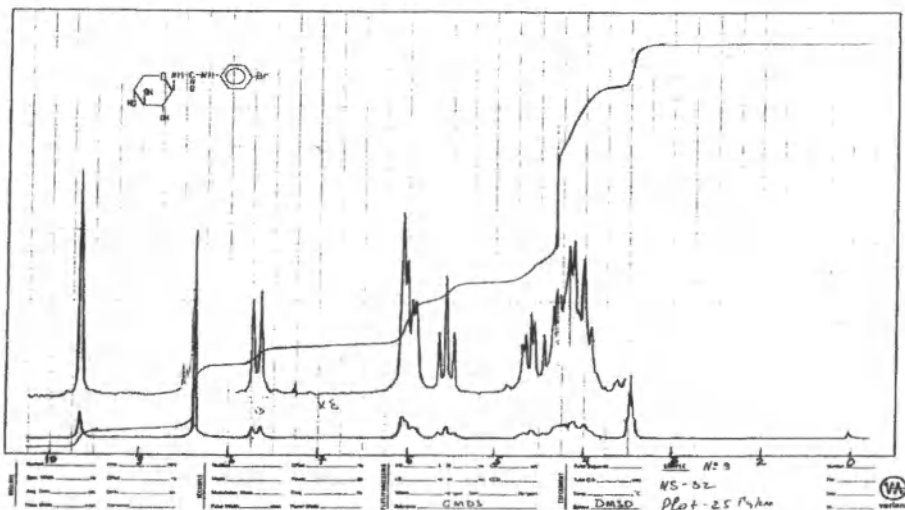


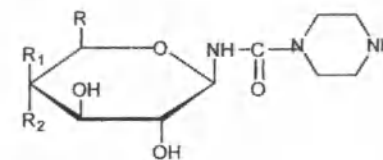
Рис. 1. ПМР-спектр N-(β-D-ксилопиранозил)-п-бромфенилмочевины

Синтез N-(β-D-гликопиранозилкарбамоил)диэтилендиамина

С целью выяснения влияния природы углеводного фрагмента на биологическую активность известных медицинских препаратов, обладающих антигельминтной активностью, нами изучены реакции гликозилкарбамоилирования диэтилендиамина, признанного в мировой практике препаратом для лечения гельминтных заболеваний. При взаимодействии N-метил-N¹-(β-D-гликопиранозил)-N-нитрозомочевины с диэтилендиамином в абсолютном спирте образуется N-(β-D-гликопиранозилкарбамоил)диэтилендиамин, с выходом 50%, характеристики которых приведены в табл. 2.

Физико-химические характеристики N-(β-D-гликопиранозилкарбамоил)диэтилен- диамина

Таблица 2



№	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Т. пл. °С	Выход %	[α] _D ²⁰ **	Rf*	Вычислено % (найдено %)	
										C	H
22	H	H	ОН	ОН	ОН	150	40	+10,5	0,7	45,93 (45,85)	7,33 (7,25)
23	CH ₂ ОН	ОН	H	ОН	ОН	198	50	+8,5	0,8	45,35 (45,41)	7,27 (7,21)
24	CH ₂ ОН	H	ОН	ОН	ОН	191	57	+12,7	0,6	45,35 (45,20)	7,27 (7,15)
25	CH ₂ ОAc	ОAc	H	ОAc	ОAc	190	70	+20,5	0,3	51,22 (50,95)	6,56 (6,30)

*Система: метанол - вода (4:1). **Растворитель: вода

Строение N-(β-D-гликопиранозилкарбамоил)диэтилендиамина подтверждено встречным синтезом с использованием классического изоционатного метода.

Взаимодействием 2,3,4,6-тетра-о-ацетил-β-D-галактопиранозилизоцианата с диэтилендиамином и последующим деацетилированием метилатом натрия с выходом 80%, были получены углеводные производные диэтилендиамина с N-гликозиламидной связью (схема 2).

В ИК-спектре N-(β-D-галактопиранозилкарбамоил)диэтилендиамина появляется широкая полоса поглощения гидроксильной группы 3300 см^{-1} . Также наблюдаются деформационные колебания N-H (амид II) в области 1530 см^{-1} и валентные колебания C=O (амид I) в области 1620 см^{-1} . В области $1150-1035\text{ см}^{-1}$ валентные колебания -C-O- спиртовых групп углеводной части молекулы, поглощение в области 1090 см^{-1} и 900 см^{-1} также относится к характерному поглощению углеводной части молекулы для β-конфигурации агликона. Спектры глюко- и ксило- аналогов аналогичны.

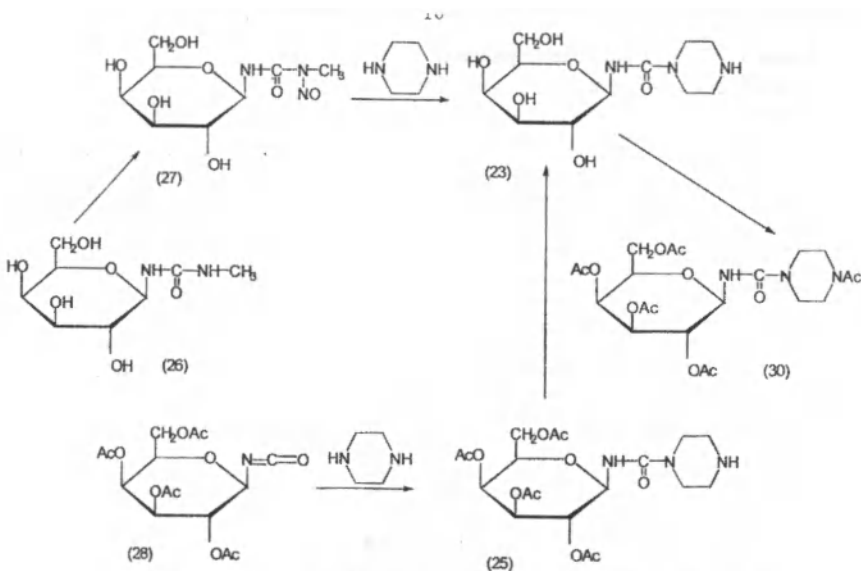


Схема 2. Способы получения N-(β-D-галактопиранозил)диэтилдиамины и его встречный синтез

В ПМР спектре наблюдаются протоны диэтилдиамины в области 3,45 м.д. в виде уширенного синглета. В спектре проявляются характерные сигналы протонов углеводного кольца (3,9-4,55 м.д). Протон резонирует в виде триплета при 5,8 м.д ($J=10$ Гц), причем значение константы спин-спиновой взаимодействия свидетельствует о β-конфигурации агликона. Сигнал протона N-H группы наблюдается в виде дублета при 8,07 м.д. ($J=10$ Гц) (рис.2).

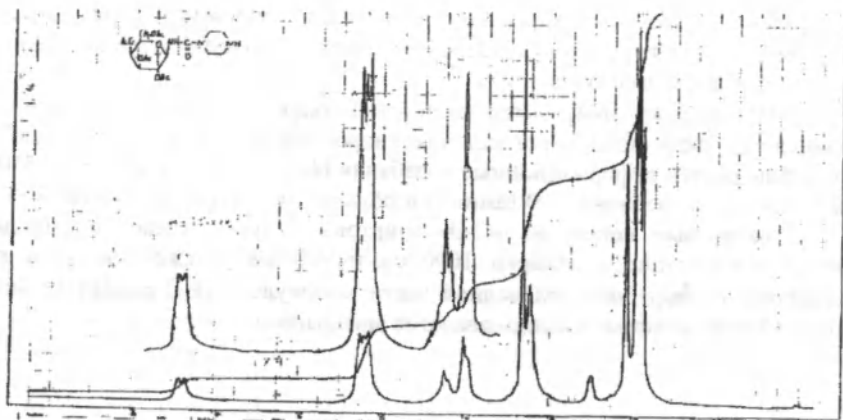


Рис.2. ПМР-спектр 2,3,4,6-тетра-о-ацетил-(β-D-галактопиранозил)карбамоил) диэтилдиамины

Синтез на основе гликозилсемикарбазидов

Взаимодействие гликозилнитрозоалкилмочевин с ароматическими аминами приводит, как известно, к образованию углеводов производных мочевины. Однако, значительно менее исследованы продукты реакции с участием производных гидразина с нитрозокарбамоидами.

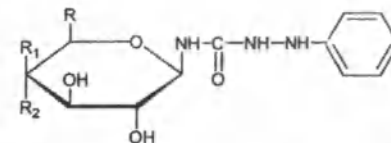
Можно ожидать, что на основе гликозилсемикарбазида будут получены циклические продукты с комплексом полезных свойств для использования их в медицине и сельском хозяйстве.

Исходные гликозилсемикарбазида были получены на основе реакций взаимодействия гликозилнитрозоалкилмочевин с гидразин-гидратом и фенолгидразином.

Взаимодействие свежеперегнанного фенолгидразина с гликозилнитрозо-метилмочевинами в спиртовой среде в присутствии уксусной кислоты приводит к образованию N-(β-D-гликопиранозил)фенилсемикарбазида с выходом 60%. Физико-химические характеристики продуктов приведены табл. 3.

Таблица 3

Физико-химические характеристики N-(β-D-гликопиранозил) фенилсемикарбазида



№	R	R ₁	R ₂	Т. пл. °С	Выход %	[α] _D ^{20*}	R _f *	Вычислено % (найдено %)	
								С	Н
31	H	H	ОН	229	53,6	-13,8	0,25	50,87 (50,80)	6,05 (5,80)
32	CH ₂ ОН	ОН	H	210	60	+18,3	0,15	49,83 (49,80)	6,11 (5,95)
33	CH ₂ ОН	H	ОН	221	57	-15,5	0,18	49,83 (49,75)	6,11 (6,15)

*Система: хлороформ – метанол 3 : 1. **Растворитель: вода

В ИК-спектрах наиболее информативной для идентификации является область 1680 см^{-1} относящаяся к валентным колебаниям группы C=O (амид I), 1540 см^{-1} деформационным колебаниям N-H группы (амид II), полосы в области 1085 см^{-1} и 895 см^{-1} характерны для углеводной компоненты. Широкая полоса в области $3500-3100\text{ см}^{-1}$ относится к валентным колебаниям OH- и N-H групп.

по данным спектра $^1\text{H-NMR}$, структуры полученных продуктов представляют собой соединения, образованные из гликозиламидной связи, с β -расположением 1-фенилсемикарбазида. Слабополярная часть ПМР спектра содержит сигналы, которые проявляются в виде триплета с центром при 4,42 м.д, 3,3 м.д., соответственно принадлежащие пятому аксиальному и пятому экваториальному атому водорода углеводного кольца. Экваториальный атом водорода при С-2 проявляется в виде триплета с химическим сдвигом при 4,75 м.д. Сигнал в виде уширенного дублета, принадлежащий NH-протону, связанному с гликозидным центром наблюдается при 7,1 м.д. ($J=7.5\text{Гц}$). В виде уширенного синглета, принадлежащий -NH-NH-протонам, связанных с фенильным кольцом наблюдается при 8 м.д. и 7,5 м.д., и сигнал при 6,5-6,9 м.д. принадлежит фенильным протонам (рис.3).

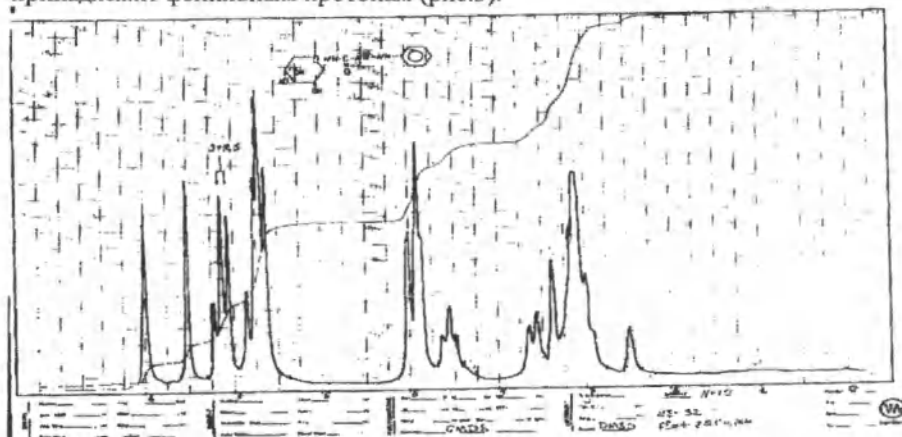


Рис.3. ПМР-спектр N-(β -D-ксилопиранозил)фенилсемикарбазида.

Взаимодействие β -дикетонов с гликозилсемикарбазидами

Известно, что среди гетероциклических производных важное место занимают производные пиразола и пиразолона, основной фрагмент которых входит в состав многих синтетических лекарственных средств и природных веществ. Учитывая биологические функции пиразольного и пиразолонового кольца, можно полагать, что продукты присоединения их к сахарам будут иметь вполне определенный интерес в медико-биологическом плане.

Поэтому, нами изучены реакции взаимодействия гликозилсемикарбазидов с дикетонами и кетозфирами. На примере реакции гликозилсемикарбазидов с ацетил-ацетоном была изучена возможность образования 1-[N-(β -D-гликопиранозил)карбамоил]-3,5-диметилпиразола.

Реакция многостадийна и начинается с образования гидразонов, продуктов конденсации по одной из карбонильной группе β -дикарбонильного компонента. Последующее внутримолекулярное присоединение, в котором участвует второй атом азота нуклеофильного реагента и вторая карбонильная

функция β -дикетона с отщеплением молекулы воды, приводит к образованию пиразольного кольца.

Первая стадия данной реакции протекает достаточно быстро, так что зафиксировать промежуточное образование соответствующих линейных и циклических продуктов нам не удалось. В качестве конечных продуктов реакции были выделены ксило-, глюко- и галактопроизводные пиразолов (схема 3).

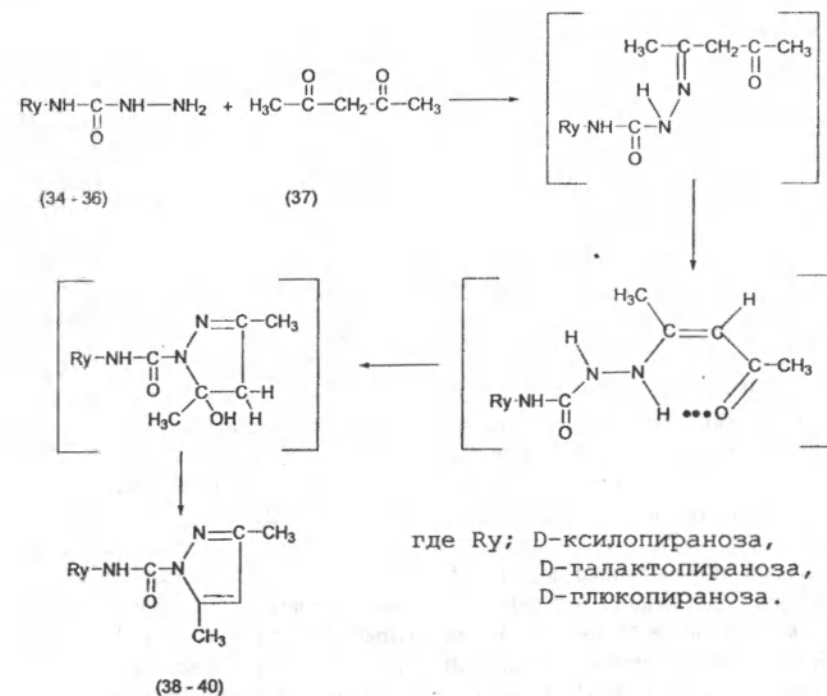
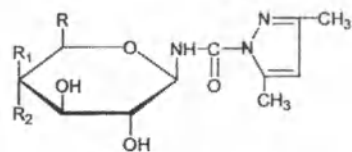


Схема 3.

Реакция проводилась в спиртовой среде. В результате реакции с выходом 60-65%, были получены конечные продукты, характеристики которых приведены в табл 4.

Физико-химические характеристики
(N-β-D- гликопиранозил)карба-
-моил]-3,5-диметилпиразолов

Таблица 4



№	R	R ₁	R ₂	Т. пл., °С	Выход %	[α] _D ^{20*}	Rf **	Вычислено % (найдено %)	
								C	H
38	H	H	ОН	136	61,5	-16,31	0,48	49,7 (49,5)	6,34 (6,15)
39	CH ₂ ОН	ОН	H	181	60,0	+24,8	0,5	47,83 47,95	6,36 (6,10)
40	CH ₂ ОН	H	ОН	160	58	-20,5	0,55	47,83 47,90	6,36 (6,25)

*Растворитель: вода. **Система: хлороформ - метанол 3:1

В ИК-спектрах характерные полосы пиразольного кольца находятся в области 1600-1700 см⁻¹ и меняют свое положение в зависимости от заместителей. В области валентных колебаний кратных связей в спектрах продуктов конденсации ацетилаcetона с ксилопиранозилсемикарбазидами наблюдается интенсивная широкая полоса при 1720 см⁻¹ слабо разрешенная полоса при 1570 см⁻¹ (HC=CH). Это скорее согласуется с циклической структурой пиразольного кольца. В области 1620см⁻¹ находятся валентные колебания C=O (амид I), а деформационные колебания NH (амид II) в области 1530 см⁻¹. В районе 1250-1080 см⁻¹ валентные колебания -C-O- и 900 см⁻¹ также относятся к характерному поглощению углеводной части молекулы. Широкая полоса в области 3500-3100 см⁻¹ отвечает валентным колебаниям OH- и N-H групп.

В спектрах ПМР ацетилированного ксилопиранозилпиразола обнаружены сигналы протонов при углеродных атомах углеводной цепи в области δ=5,03-3,5 м.д. Сигнал, принадлежащий NH-протону, связанному с C₁ D-ксилопиранозного остатка, проявляется в виде дублета при δ=8,7 м.д.(J=9,25Гц). Сигналы метильных протонов пиразольного кольца и ацетильных групп проявляются в районе δ=2,4-1,96 м.д. Кроме того, наблюдается сигнал при δ=6,11 м.д., обусловленный СН-пиразольными протонами (рис. 4) (табл. 5).

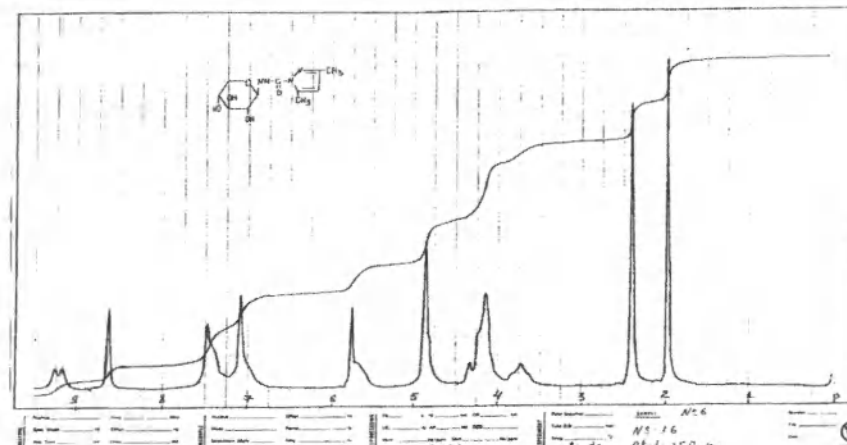
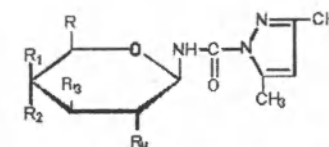


Рис.4.ПМР-спектр. 1-[(N-β-D- ксилопиранозил)карбамоил]-3,5-диметилпиразола

Химические сдвиги протонов
1-[(N-β-D- гликопиранозил)карбамоил]
-3,5-диметилпиразолов

Таблица 5



№	Химические сдвиги δ=м.д.					Растворитель
	Углеводная часть		Агликоновая часть			
	CH	OH	NH (1H)	2CH ₃ (6H)	CH(1H)	
38	3,5- 4,48 м	6,75-7,6 м (3ОН)	9,23 д (J-9,25 Гц)	1,98 уш.с. 2,4 уш.с	5,4-5,9	Py-d ₅
39	3,85- 4,75 м	6,0-7,6 м (4 ОН)	9,13 д. (J-10 Гц)	2,04 уш.с 2,4 уш.с	5,45- 5,9	Py-d ₅
40	3,78- 4,58 м	6,9-7,9 м (4 ОН)	9,15 д. (J-9,25 Гц)	2,03 уш.с 2,4 уш.с	5,5-5,9	Py-d ₅
41	3,5- 5,03 м	1,96; 1,93; 1,98 уш. с. (3OAc, 12H)	8,7 д (J=9,25 Гц)	2,1 уш. с 2,4 уш.с	6,11	DMSO -d ₆

- где 38. R =H; R₁=H; R₂=OH; R₃=OH; R₄=OH,
 39. R =CH₂OH; R₁=OH; R₂=H; R₃=OH; R₄=OH,
 40. R =CH₂OH; R₁=H; R₂=OH; R₃=OH; R₄=OH,
 41. R =H; R₁=H; R₂= OAc; R₃= OAc; R₄=OAc.

Таким образом, полученные нами результаты показывают, что реакция взаимодействия гликопиранозилсемикарбазида с ацетилацетоном приводит к образованию циклических продуктов, имеющих строение 1-[(N-β-D-гликопиранозил)карбамоил]-3,5-диметилпиразолов.

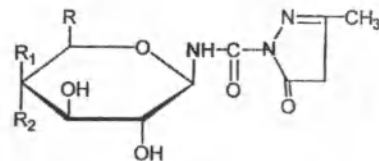
Взаимодействие β-кетозфиров с гликозилсемикарбазидом

Нами впервые была изучена реакция взаимодействия гликозилсемикарбазидов с ацетоуксусным эфиром с целью получения углеводных производных пиразолонов, обладающих широким спектром биологической активности.

Показано, что 4-(N-β-D-гликопиранозил)-семикарбазиды легко взаимодействуют с ацетоуксусным эфиром при непродолжительном нагревании реакционной смеси в среде абсолютного метанола с образованием 1-[(N-β-D-гликопиранозил)карбамоил]-3-метилпиразолона-5. Физико-химические характеристики которых приведены в табл 6.

Физико-химические характеристики
 [(N-β-D- гликопиранозил)карбамоил]-3-метилпиразолона-5

Таблица 6



№	R	R ₁	R ₂	Т. пл., °С	Выход %	[α] _D ^{20*}	R _f **	Вычислено % (найдено %)	
								С	Н
42	H	H	OH	113-115	90	-28,2	0,7	43,95 (44,10)	5,53 (5,70)
43	CH ₂ OH	OH	H	128-130	91	+22,7	0,5	43,56 (43,74)	5,65 (5,70)
44	CH ₂ OH	H	OH	153-155	90	-26,0	0,3	43,56 (43,34)	5,65 (5,74)

Растворитель: вода. ** Система: хлороформ – метанол, 3 : 1.

Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК- и ПМР спектроскопии. В ИК-спектрах 1-[(N-β-D-гликопиранозил)карбамоил]-3-

метилпиразолонов-5 поглощение в области 1680 см⁻¹ относится к валентному колебанию C=O групп (амид I), 1545 см⁻¹ - деформационные колебания N-H групп (амид II), полоса в области 3500-3200 см⁻¹ появилась в результате наложения полос валентных колебаний OH и N-H групп. Наиболее информативная группа полос поглощения метилпиразолона попадает в область спектра, в которой сахар поглощают относительно слабо. Это облегчает идентификацию моносахаридных остатков и пиразолонового кольца в гликопиразолонах в области 1700-1000 см⁻¹.

Интенсивность поглощения сахара (глюко-, галакто-, ксило-) не постоянна и меняется в зависимости от природы моносахаридного остатка.

В ПМР спектре 1-[(N-β-D-галактопиранозил)карбамоил]-3-метилпиразолона-5 обнаружены сигналы протонов углеводного фрагмента в области δ=3,42-6 м.д. Сигнал при δ=1,3 следует отнести к протонам метильной группы, при δ=2,27 к метиленовым протонам пиразолонового кольца. Сигнал протона N-H группы наблюдается в виде дублета при 8 м.д. (J=10 Гц). Пример ПМР спектра приведен на рис. 5.

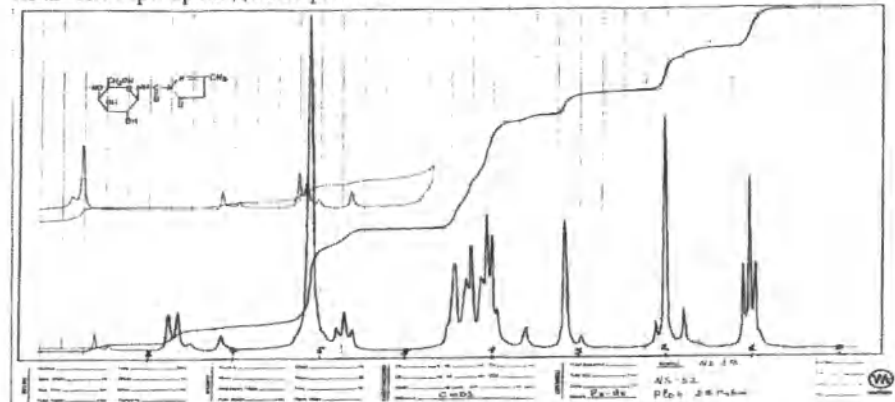


Рис.5. ПМР-спектр 1-[(N-β-D-галактопиранозил)карбамоил]-3-метилпиразолона-5

Биологические свойства N-(β-D-галактопиранозил)карбамоил)диэтилдендиамина, N-(β-D-ксилопиранозил)-п-хлорфенилмочевины, N-(β-D-ксилопиранозил)-п-бромфенилмочевины, 1-[(N-β-D-галактопиранозил)карбамоил]-3-метилпиразолона-5 и 1-[(N-β-D-ксилопиранозил)карбамоил]-3,5-диметилпиразола

Ряд синтезированных соединений был передан для испытаний на антигельминтную, анальгетическую и антипиретическую активность в лабораторию Кыргызского научно-исследовательского института ветеринарии.

Изученные соединения при испытании на биологическую активность, в частности 1-[(N-β-D-ксилопиранозил)карбамоил]-3,5-диметилпиразол и его галактозный аналог, оказались менее активными, за исключением N-(β-D-

галактопиранозилкарбамоил)диэтилендиамина, который показал высокую антигельминтную активность при гименолипидозе (табл.7)

Таблица 7

Антигельминтная активность производных гликозилкарбамидов

№	Наименования испытуемых соединений	Доза мг/кг	Количество гельминтов	Эффективность	
				ЭЭ	ИЭ
27	N-(β-D-галактопиранозилкарбамоил)диэтилендиамин	200	4(1,3)	66,6	87,5
28	N-(β-D-ксилопиранозил)-п-хлорфенилмочевина	200	13 (3,3,4,3,0)	33,3	59,3
29	N-(β-D-ксилопиранозил)-п-бромфенилмочевина	200	12 (3,2,2,0,2,3)	16,6	62,2
Контрольная			32 (5,6,3,8,5,5,)		

При статистической обработке цифровых данных установлено, что N-β-D-галактопиранозилкарбамоил)диэтилендиамин при пероральном введении в дозе 200 мг/кг обладает высокой антигельминтной активностью при гименолипидозе мышей, а N-(β-D-ксилопиранозил)-п-бромфенилмочевина и N-(β-D-ксилопиранозил)-п-хлорфенилмочевина в той же дозе показали слабую антигельминтную активность при данном гельминтозе.

Таблица 8

Антипиретическое действие углеводов производных пиразола и пиразолона (кролики n=3)

№	Наименование соединений	Доза мг/кг	Температура тела, °C			
			Исходное состояние	После введения пирогексала	После введения соединений	
					1-день	2-день
1	1-[(N-β-ксилопиранозил)карбамоил]-3,5-диметилпиразол	300	38,9±0,12	39,7±0,21	39,0±0,30	39,0±0,14
2	1-[(N-β-галактопиранозил)карбамоил]-3-метилпиразолон - 5	300	38,9±0,10	39,8±0,21	39,1±0,32	38,9±0,12
3	Амидопирин	100	39,0±0,15	39,9±0,21	39,1±0,22	39,0±0,13

1-[(N-β-D-галактопиранозил)карбамоил]-3-метилпиразолон-5 и 1-[(N-β-D-ксилопиранозил)карбамоил]-3,5-диметилпиразол в дозе 300 мг/кг живой массы обладают антипиретическим и анальгетическим действиями. Однако, оба вещества по степени выраженности этих действий уступают известным препаратам - амидопирину и анальгину (табл. 8, 9).

Полученные данные по биологической активности выше указанных производных гликозилкарбамидов свидетельствуют о перспективности дальнейшего поиска биологически активных соединений в этом ряду.

Таблица 9

Анальгезирующее действие углеводов производных пиразола и пиразолона

№	Наименование Соединений	Доза мг/кг	Время наступления анальгезирующего действия, через минут.									
			10	20	30	40	50	60	120	180	На 2-день	
1	1-[(N-β-ксилопиранозил)карбамоил]-3,5-диметилпиразол	300	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-
2	1-[(N-β-галактопиранозил)карбамоил]-3-метилпиразолон - 5	300	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
3	Анальгин	100	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
4	Контроль		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

+ - наличие анальгезии: - - отсутствие анальгезии

ВЫВОДЫ

1. На основе реакции переамидирования нитрозокарбамидов разработаны способы синтеза гликозилмочевин, из которых 21 соединение получено впервые и предложены области их практического использования.

2. Установлено, что взаимодействие гликозилнитрозоалкилмочевин с хлор-, бромзамещенными ароматическими аминами приводит к образованию производных гликозилкарбамидов.

3. Показано, что при взаимодействии гликозилсемикарбазидов с алифатическими дикетонами и их кетозфирами образуются соответствующие гетероциклические производные гликозилмочевин.

4. В результате предварительных биологических испытаний выявлена антигельминтная, антипиретическая и анальгетическая активность ряда новых соединений, установлено, что гликозилирование производных пиразола, пиразолона и диэтилендиамина приводит к снижению их токсичности при сохранении характера биологической активности.

5. Впервые изучена реакция взаимодействия гликопиранозилнитрозоалкилмочевин с диэтилендиамином и разработан метод синтеза N-(β-D-гликопиранозилкарбамоил)диэтилендиамина, структура которого подтверждена встречным синтезом установлено, что N-(β-D-галактопиранозилкарбамоил)диэтилендиамин обладает высокой антигельминтной активностью по сравнению с исходным диэтилендиамином.

**Основные результаты диссертации
изложены в следующих публикациях:**

1. Пути снижения токсичности и повышение избирательности лекарственных препаратов./ Р.К. Сарымзакова, Б.К. Эрназарова, Ю.А. Абдурашитова, Ж.А. Джаманбаев. // Медицина и фармация. - Бишкек, 2001. - №2. - С. 35-38.

2. Изучение реакции гликозилкарбамоилирования аминов./ Б.К. Эрназарова, Р.К. Сарымзакова, Н.К. Исабекова. // Вестник КГНУ. - Бишкек, 2001. - Вып. 4. Сер.5. - С. 141-144.

3. Синтез углеводных аналогов нитрозоалкилмочевин /Б.К. Эрназарова, Ж.А. Джаманбаев, З.А. Джаманбаева. // Материалы региональной научно-практической конференции. - Жалал-Абад, 2002. - С. 179-182.

4. Целенаправленный синтез биологически активных соединений на основе углеводов./ Ж.А. Джаманбаев, Б.К. Эрназарова. // Вестник ЖАГУ.- Жалал-Абад, 2002. Сер. Аграрно-биологические. - С. 81-84.

5. Эрназарова Б.К., Дермугин В.С., Джаманбаев Ж.А. Синтез сахарсодержащие производные пиразола.// Сб. научных трудов. Проблемы и перспективы развития химии и химической технологий в Кыргызстане. - Бишкек: Илим, 2002.- С. 271-275.

6. Арзыбаев М., Эрназарова Б.К., Абаев М.С., Дермугин В.С., Джаманбаев Ж.А. Антигельминтные свойства производных гликозилмочевин.// Сб. научных трудов. Проблемы и перспективы развития химии и химической технологий в Кыргызстане. - Бишкек: Илим, 2002.- С. 260-266.

7. Эрназарова Б.К., Джаманбаев Ж.А., Дермугин В.С., Сарымзакова Р.К. Взаимодействие β-кетозфиров с гликозилсемикарбазидами. // Сб. научных

трудов. Проблемы и перспективы развития химии и химической технологий в Кыргызстане. - Бишкек: Илим, 2002.- С. 256-259.

8. Эрназарова Б.К., Джаманбаев Ж.А., Дермугин В.С., Арзыбаев М. Синтез производных гликозилмочевин. // Сб. научных трудов. Проблемы и перспективы развития химии и химической технологий в Кыргызстане. Бишкек: Илим, 2002.- С. 260-265.

РЕЗЮМЕ

Эрназарова Бактыгул Кочкорбаевна.

**Синтез производных гликозилмочевин на основе
реакции переамидирования нитрозокарбамидов.**

(Гликопиранозилнитрозоалкилмочевин, амины, моносахариды, синтез, свойства, биологическая активность).

В работе представлены результаты изучения реакции переамидирования бром-, хлорзамещенных производных анилина и диэтилендиамина. Показано что, основными продуктами реакции являются производные гликопиранозилмочевин. В результате разработаны методы синтеза хлор-, бромзамещенных производных гликозилмочевин и диэтилендиамина.

Впервые показано, что при взаимодействии гликопиранозилсемикарбазидов с дикетонами и кетозфирами образуется гликопиранозилкарбамоильные производные пиразола и пиразолона. Получены биологически активные вещества, обладающие антипиретическими, анальгетическими и антигельминтными свойствами.

Химическое строение и индивидуальность новых соединений были установлены химическими и спектральными (элементный анализ, ИК-, ПМР-спектроскопия) методами.

Установлено, что введение углеводов в структуру биологически активных препаратов приводит к уменьшению их токсичности при сохранении биологической активности.

Корутунду

Эрназарова Бактыгул Кочкорбаевна

**Нитрозокарбамиддерди кайрадан амиддештируунун
негизинде гликозилмочевинанын туундуларын синтездоо.**

(Гликопиранозилнитрозоалкилмочевиналар, амиддер, моносахариддер, синтез, касиет, биологиялык активтуулук).

Жумушта бром-, хлоранилин жана диэтилендиамин туундуларын кайрадан амиддештируу реакциясын изилдоо жыйынтыктары корсотулгон.

Реакциянын негизги продуктулары гликопиранозилмочевинанын туундулары боло тургандыгы далилденди. Жыйынтыгында гликозилмочевинанын бром-, хлор жана диэтилендиамин туундуларын синтездоо жолдору иштелип чыкты.

Гликопиранозилсемикарбазиддери дикетон жана кетоэфир менен аракеттенишуусунун натыйжасында, пиразол жана пиразолон гликопиранозилкарбамоил туундуларын алуунун жаны жолдору иштелип чыкты. Антипириндик, анальгиндик жана антигельминттик касиетке ээ болгон биологиялык активдуу заттар алынды.

Жаны алынган биологиялык активдуу заттардын химиялык тузулуштору, индивидуалдуулугу спектралдык (элементтик анализдин, ИК-, ПМР-спектрлердин) методдордун жардамы менен далилденди.

Углеводду биологиялык активдуу заттардын химиялык заттарга кошуу, алардын уулуулугун азайтып, биологиялык активдуулугун сактайт тургандыгы аныкталды.

RESUME

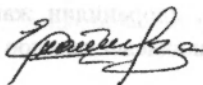
Ernazarova Baktygul Kochkorbaevna.

THE SYNTHESIS OF GLYCOSYLUREIDE DERIVATIVES THROUGH THE REAMIDATION REACTION OF THE NITROSCARBAMIDES
(Glycopyranosylureide, amines, monosaccharides, synthesis, properties, biological activity).

The results of a study of the reamidation reaction of bromo and chlorosubstituted derivatives of aniline and diethylenediamine are presented in the thesis. The basic products of the reaction were indicated the glycosylpyranosylureides derivatives to be. As a result of this approach to the problem new methods of synthesis of chloro and bromosubstituted derivatives of glycopyranosylureides were developed.

It was shown that the interaction of glycosylpyranosylsemicarbazides with diketones and ketoesters leads to the glycosylpyranosylcarbomoyl derivatives of pyrazole and pyrazolone. It was made up biologically-active compounds displaying antipiretic, analgetic and antihelminthic properties.

A chemical constitution and individuality of new biologically-active compounds was supported by chemical and spectral methods (elementary analysis, IR and NMR spectroscopies). It was established that incorporating of carbohydrates in the structure of biologically-active remedies decreases their toxic property with preserving of nature of their biological activity at the same moment.



Подписанов печать 09.10.2002 г.
Гарнитура «Таймс». Объем 1п.л. Тираж 100.
Формат 60X84 1/16
ОсОО «Ростра» г.Бишкек ул.Раззакова 51.