



УДК 547.455'288.4.057

© 1990 г.

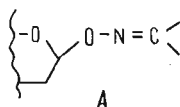
Я. В. Возный, С. В. Афанасьева, А. А. Галоян

ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ ОКСИМОВ. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ
ДИМЕТИЛГЛИОКСИМА, БЕНЗОФЕНОН-И АЦЕТОНОКСИМОВ

Институт биохимии АН АрмССР, Ереван }

Впервые синтезированы O-гликозилоксимы взаимодействием триметилсилиловых эфиров диметилглиоксима, бензофеноноксима и ацетоноксима с ацелированными 1,2-*транс*-гликозилфторидами α -манно-, β -галакто- и β -глюкопиранозы. Описаны синтез триметилсилиловых эфиров оксимов и деацелирование гликозидов оксимов. Структура O-гликозилоксимов подтверждена с помощью ^{13}C -ЯМР-спектроскопии.

Насколько нам известно, O-гликозилоксимы не найдены в природе и их синтез, несмотря на простую структуру, также не описан*. Между тем они могли бы оказаться полезными в ходе изучения субстратной специфичности гликозидаз по отношению к структуре агликона. Эта проблема в последнее время все более оказывается в фокусе ведущихся исследований [2—4], и было бы весьма интересным узнать, способны ли расщепляться гликозидазами структуры типа (A)

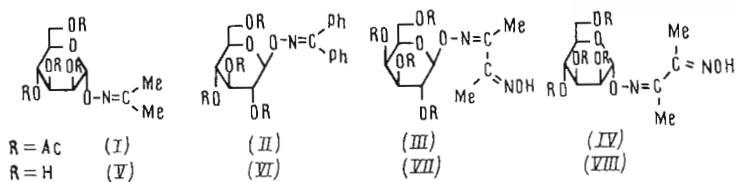


С другой стороны, широко известна и применяется на практике способность некоторых оксимов образовывать комплексы с определенными ионами металлов (например, Ni-диметилглиоксим). Комплексы отличаются низкой растворимостью в воде, часто интенсивно окрашены [5]. Если гликозидазы способны расщеплять O-гликозидную связь с оксимом, то образование высвобождающимся при гидролизе оксимом такого рода комплексов в присутствии ионов соответствующих металлов могло бы быть использовано для детекции ферментативной активности. Сходный принцип был реализован на примере гидролиза β -галактозидазой галактозида 8-гидроксихинолина в присутствии ионов Fe(III) [6].

Для синтеза было решено использовать реакцию триметилсилиловых эфиров оксимов с ацелированными 1,2-*транс*-гликозилфторидами. Ранее с помощью подобного взаимодействия был успешно получен ряд производных фенолов, сильно различающихся по кислотности гидроксильной группы и растворимости в органической среде [7]. Триметилсилиловые эфиры оксимов были получены реакцией оксимов с N,O-бис-триметилсилацетамидом или путем силилирования смесью гексаметилдисилазан — триметилхлорсилан при нагревании.

Оказалось, что взаимодействие гликозилфторидов α -D-манно-, β -D-галакто- и β -D-глюкопиранозы с триметилсилиловыми (ТМС) эфирами диметилглиоксима, ацетоноксима и оксима бензофенона в присутствии эфира трехфтористого бора с умеренными выходами приводит к производным (I) — (IV). Структура полученных гликозидов, так же как и соединений (V) — (VIII), образующихся в результате деацелирования производных (I) — (IV) метилатом натрия в метаноле, доказана с помощью спектро-

* По-видимому, наиболее близкими из описанных аналогами являются гликозидные производные N-гидроксифтальмида — см. [1].



Так, об аномерной чистоте ацетилированных производных свидетельствует единственный сигнал в спектре при 99,0 и 99,7 м. д. для соединений (I) и (IV), при 102,3 и 102,9 м. д. — для соединений (III) и (II). Для дезацетилированных гликозидов (V) и (VIII) сигнал C-1 зафиксирован при 103,6—104,5 м. д., для соединений (VI) и (VII) — при 107,3 и 107,6 м. д. Характер распределения других сигналов совпадает с описанным для β -гликозидов *D*-галакто- и *D*-глюкопираноз и для α -гликозидов *D*-маннопиранозы [8].

Неколичественный выход при дезацетилировании производных (I)—(IV) связан, возможно, с нестабильностью гликозидов оксимов в щелочных условиях; сходные свойства, как известно, проявляют и аналогичные гликозиды енолов.

В процессе синтеза соединения (III) в продукте конденсации наблюдалось частичное сохранение TMS-защитной группы; для ее удаления вместо обычно используемого фторида тетрабутиламмония нами был применен гидрофторид коллидиния.

Попытки аналогичным образом получить гликозиды альдоксимов, к сожалению, не увенчались успехом.

Таким образом, синтезированы гликозиды некоторых кетоксимов. На наш взгляд, они могут представлять интерес при изучении ферментов, расщепляющих гликозидную связь.

Экспериментальная часть

Синтез и характеристики исходных гликозилфторидов описаны в работе [9]. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (ЧССР), обнаружение — с помощью УФ-лампы. Колоночную хроматографию проводили на сорбенте Silpearl (ЧССР) в изократическом режиме разделения в системе растворителей бензол — эфир (соотношение подбиралось так, чтобы R_f выделяемого соединения составляла $\sim 0,3$). Удельные вращения измеряли при комнатной температуре на автоматическом поляриметре ЕПО-1 (СССР). Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР снимали на приборе Bruker AM-300 (ФРГ), для ацетилированных производных растворитель — CDCl_3 , для дезацетилированных — дейтеропиридин. Приведены химические сдвиги в δ -шкале. Эфират трехфтористого бора (ч.), оксимы (ч.) производства «Союзреактив» и *N,O*-бис-триметилсилилацетамид (Serva) использовали без очистки, бензол перегоняли над натрием.

Триметилсилиловый эфир ацетоноксида. Смесь 2,5 г (34 ммоль) ацетоноксида и 5,0 г (38 ммоль) *N,O*-бис-триметилсилилацетамида помещали в двугорлую колбу с термометром и обратным холодильником, нагревали до 100° С (~ 10 мин) и отгоняли фракцию с т. кип. 115—118° С. После перегонки получили 8,0 г (80%) триметилсилилового эфира ацетоноксида с т. кип. 118—119° С ([10]: т. кип. 120—121° С).

Триметилсилиловый эфир бензофенооксида. В течение 1 ч кипятили смесь 1,0 г бензофенооксида с 2 мл триметилхлорсилана и 4 мл гексаметилдисилазана. Летучие компоненты упаривали, остаток перегоняли в вакууме. Получили 0,6 г (49%) бесцветной жидкости с т. кип. 146—147° С / 8 мм рт. ст. ([10]: т. кип. 115—116° С / 1 мм рт. ст.).

Бис-триметилсилиловый эфир диметилглиоксида получали аналогично из 2,3 г диметилглиоксида. После удаления избытка силилирующих агентов остаток кристаллизовали из гексана. Выход 4,2 г (80%), т. пл. 48—49° С. ^1H -ЯМР-спектр (стандарт — CDCl_3): 0,05 (с, SiMe), 1,8 (с, Me).

O-(2,3,4,6-Тетра-*O*-ацетил- α -*D*-маннопиранозил)ацетоноксим (I). К раствору 0,7 г (2 ммоль) 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- α -*D*-маннопиранозилфторида и 0,4 мл (0,3 г, 2 ммоль) триметилсилилового эфира ацетоноксима в 2 мл абсолютного бензола медленно, при перемешивании прибавляли 0,5 мл (0,2 г, 4 ммоль) эфирата трехфтористого бора и выдерживали 1 ч при 20° С. Реакционную смесь разбавляли 30 мл хлороформа, промывали водой. Растворитель упаривали. Остаток хроматографировали на колонке. Выход 0,3 г (37%), т. пл. 80—82° С (из смеси эфира с гептаном), R_f 0,36 (бензол — эфир, 2 : 1). $[\alpha]_D +42^\circ$ (с 0,6, CHCl_3). Спектр ^{13}C -ЯМР: 15,9; 20,7; 20,9; 21,7 (CH_3), 62,5 (С-6), 66,2 (С-4), 68,5 (С-3), 69,1 (С-2), 69,4 (С-5), 99,0 (С-1), 158,5 (С=N), 169,8; 170,0 (С=O).

O-(2,3,4,6-Тетра-*O*-ацетил- β -*D*-глюкопиранозил)бензофеноноксим (II) получали аналогично. Выход 0,13 г (12%), т. пл. 111—112° С. R_f 0,53. $[\alpha]_D -22^\circ$ (с 0,5, CHCl_3). ^{13}C -ЯМР: 20,5; 20,6; 20,8 (CH_3), 61,9 (С-6), 68,3 (С-4), 69,8 (С-2), 72,2 (С-3), 73,2 (С-5), 102,3 (С-1), 128,0—135,8 (семь сигналов атомов углерода бензольного кольца), 160,6 (С=N), 169,0; 169,5; 170,3; 170,8 (С=O).

O-(2,3,4,6-Тетра-*O*-ацетил- β -*D*-галактопиранозил) диметилглиоксим (III) получали по вышеописанной методике. При хроматографировании на колонке выделили три фракции с R_f 0,57; 0,33 и 0,20. Соединение с R_f 0,57 превращается в продукт (III) (R_f 0,33) в течение 2 ч при добавлении 0,05 г гидрофторида коллидиния к спиртовому раствору. Вещество с R_f 0,20, видимому, продукт бис-гликозилирования, однако подробно оно не изучалось. Выход продукта (III) 0,5 г (56%), т. пл. 98—100° С, $[\alpha]_D 0^\circ$. ^{13}C -ЯМР: 9,5; 10,6 (CH_3), 20,6; 20,7 (CH_3CO), 61,2 (С-6), 67,0 (С-4), 67,6 (С-2), 71,0 (С-3, С-5), 102,9 (С-1), 154,6; 157,2 (С=N), 169,5; 170,2; 170,4 (С=O).

O-(2,3,4,6-Тетра-*O*-ацетил- α -*D*-маннопиранозил)диметилглиоксим (IV) получали как описано выше. Выход 0,3 г (33%), т. пл. 154—155° С. R_f 0,43. $[\alpha]_D +45^\circ$ (с 0,6, CHCl_3). ^{13}C -ЯМР: 9,4; 10,5 (CH_3), 20,7; 20,9 (CH_3CO), 62,4 (С-6), 66,0 (С-4), 68,4 (С-2), 69,3 (С-3), 69,4 (С-5), 99,7 (С-1), 154,8; 157,5 (С=N), 169,8; 170,1; 170,9 (С=O).

O-(α -*D*-Маннопиранозил)ацетоноксим (V). Растворяли 100 мг (0,25 ммоль) тетраацетата (I) в 5 мл абсолютного метанола, добавляли 0,3 мл 1 н. раствора MeONa в MeOH и оставляли на 0,5 ч при 20° С. Реакционную смесь нейтрализовали 0,05 г ионообменной смолы КРС 2 п в H^+ -форме (СССР), отфильтровывали смолу, упаривали растворитель. Получили 0,04 г (55%) соединения (V), т. пл. 177—177,5° С (из этанола). $[\alpha]_D -34^\circ$ (с 0,6, пиридин). ^{13}C -ЯМР: 15,5; 21,6 (CH_3), 63,3 (С-6), 69,2 (С-4), 71,2 (С-2), 73,5 (С-3), 76,1 (С-5), 103,6 (С-1), 156,6 (С=N).

Аналогично получали:

O-(β -*D*-Глюкопиранозил)бензофеноноксим (VI). Выход 0,06 г (80%), т. пл. 193—195° С (этилацетат — гексан). $[\alpha]_D -8^\circ$ (с 0,4, вода). ^{13}C -ЯМР: 62,5 (С-6), 71,3 (С-4), 73,5 (С-2), 79,0 (С-5), 79,1 (С-3), 107,3 (С-1); 128,5—137,1 (шесть сигналов, ароматическая область), 158,3 (С=N).

O-(β -*D*-Галактопиранозил)диметилглиоксим (VII). Выход 0,04 г (64%), т. пл. 175—176° С (этанол — эфир). $[\alpha]_D +19^\circ$ (с 0,5, вода). ^{13}C -ЯМР: 10,0; 11,0 (CH_3), 62,5 (С-6), 70,4 (С-4); 71,3 (С-2), 75,8 (С-3), 77,5 (С-5), 107,7 (С-1), 153,5; 156,8 (С=N).

O-(α -*D*-Маннопиранозил)диметилглиоксим (VIII). Выход 0,05 г (72%), т. пл. 195—196° С. $[\alpha]_D -16^\circ$ (с 0,4, вода). ^{13}C -ЯМР: 9,8; 10,3 (CH_3), 63,0 (С-6), 69,0 (С-4), 70,9 (С-2), 73,3 (С-3), 76,5 (С-5), 104,5 (С-1), 153,3; 156,9 (С=N).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Grochowski E., Nashed E. M., Jurszak J. // Bull. Acad. pol. sci. Ser. sci. chim. 1987. V. 35. № 7—8. P. 255—260.
2. Hösel W., Conn E. // Trends Biochem. Sci. 1982. V. 7. № 6. P. 219—221.
3. Legler G. // Meth. Enzymol. 1977. V. 46. P. 368—381.
4. Dey Prakash M., Del Campillo E. // Adv. Enzymol. and Relat. Areas Mol. Biol. 1984. V. 50. P. 141—249.
5. Singh P. B., Gard B. S., Singh R. P. // Talanta. 1979. V. 26. № 6. P. 425—444.
6. James A., Yeoman P. (Cogent Ltd) EP 238.243 (Cl C 12 Q 1/04) 23.09.1987. С. А. 108: P 913 89w.

7. Возный Я. В., Каличева И. С., Галоян А. А. // Биорган. химия. 1987. Т. 13. № 12. С. 1655—1658.
8. Шашков А. С. ^{13}C -ЯМР-спектроскопия углеводов: Дис. ... д-ра хим. наук. М.: ИОХ АН СССР, 1983. С. 37.
9. Возный Я. В., Каличева И. С., Галоян А. А. // Биорган. химия. 1981. Т. 7. № 9. С. 406—409.
10. Мижирицкий М. Д., Лебедев Е. П., Фуфаева А. Н. // Журн. общей химии. 1982. Т. 52. № 9. С. 2092—2094.

Поступила в редакцию
8.XII.1989

Ya. V. VOZNYI, S. V. AFANASYEVA, A. A. GALOYAN

**GLYCOSYLATION OF OXIMES. A SYNTHESIS OF DIMETHYLGLYOXIME,
BENZOPHENONOXIME AND ACETONOXIME DERIVATIVES**

Institute of Biochemistry, Academy of Sciences of the Armenian SSR, Yerevan

Glycosides of oximes have been synthesized by the condensation of trimethylsilyl ethers of dimethylglyoxime, benzophenonoxime and acetoxime with acetylated, 1,2-*trans*-glycosyl fluorides, the derivatives of α -manno-, β -galacto- and β -glucopyranose being obtained. The synthesis of trimethylsilyl ethers of oximes and deacetylation of glycosides are described. The structure of glycosyl oximes was confirmed by the ^{13}C NMR spectroscopy.