



УДК 547.963.1.057

© 1990 г.<sup>1</sup>

А. Е. Земляков, В. О. Курьянов, С. С. Пертель,  
Б. Я. Чирва, Т. М. Андропова\*

СИНТЕЗ ЛИПОФИЛЬНЫХ ГЛИКОЗИДОВ  
O-(N-АЦЕТИЛГЛЮКОЗАМИНИЛ)-(β1 → 4)-N-  
АЦЕТИЛМУРАМОИЛ-L-АЛАНИЛ-D-ИЗОГЛУТАМИНА

Симферопольский государственный университет им. М. В. Фрунзе;

\* Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина АН СССР, Москва

И-Ацилированием 2-аминоэтанола и 6-аминогексанола гексадекановой и 2-додецилтетрадекановой кислотами получили N-ацил-ω-аминоалканола. Последние гликозилировали оксазолиновым производным глюкозаминилмурамовой кислоты. На основе полученных гликозидов дисахарида синтезировали β-(N-ацил-ω-аминоалкил)-гликозиды GMDP.

Один из эффективных подходов к повышению биологической активности N-ацетилмурамоил-L-аланил-D-изоглутамина (MDP) и его аналогов — введение в молекулу гликопептида липофильного фрагмента [1]. Если для MDP описано большое количество разнообразных липофильных производных [1—3], то для GlcNAc-(β1 → 4)-MDP (GMDP) синтезированы только 6-O-ацильные [4] и β-гексадецилгликозидные [5] модификации. При использовании липофильных гликозидов гликопептидов [5, 6] отпадает необходимость временной защиты аномерного центра, что упрощает синтез.

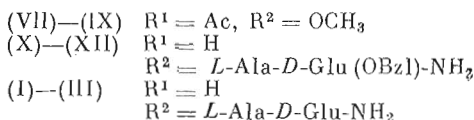
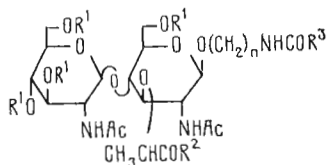
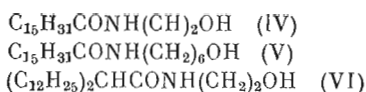
С целью расширения области применения разработанной нами схемы синтеза β-алкилгликозидов GMDP [5], а также с целью поиска новых производных GMDP с потенциальной иммуoadъювантной активностью осуществлен синтез липофильных β-(N-ацил-ω-аминоалкил)гликозидов GMDP (I)—(III). Предложено в качестве агликонов в гликозидном синтезе использовать N-ацил-ω-аминоалканола (IV)—(VI), которые образуются при N-ацилировании ω-амино-α-алканола. В качестве ацильных компонентов были применены неразветвленная (гексадекановая) и α-разветвленная (2-додецилтетрадекановая) высшие карбоновые кислоты. При действии N-оксисукцинимидных эфиров этих кислот на моноэтаноламин и 6-аминогексанол получены соединения (IV)—(VI). Их гликозилирование оксазолиновым производным глюкозаминилмурамовой кислоты [5] проводили в дихлорэтане при 80—85° С. Выход гликозидов (VII)—(IX) составил 45—49%. Их строение доказано ПМР-спектрами (табл. 1), в которых наряду с сигналами гликозидного остатка идентифицированы сигналы протонов агликонов (триплет концевых метиленов групп, δ 0,88—0,89 м. д.; мультиплет метиленовых протонов, δ 1,25—1,27 м. д.; квартет CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-группы, δ 3,44—3,51 м. д.; триплет ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>-группы, δ 3,69—3,71 м. д.; триплет амидного протона, δ 5,89—6,65 м. д.). Наличие двух однопротонных дублетов аномерных протонов в области 4,26—4,38 м. д. с константами расщепления 7,5—9 Гц свидетельствует о β-конфигурации обоих гликозидных центров.

Сокращения: MDP — мурамондипептид (N-ацетилмурамоил-L-аланил-D-изоглутамин), GMDP — глюкозаминилмурамондипептид (N-ацетилглюкозаминил-(β1 → 4)-MDP).

ЯМР-спектры синтезированных соединений \*

Соединение	Нас. Оас	CH <sub>3</sub> CH	COOCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NHCO	NCOR	H-1 (J <sub>1,2</sub> , Гц)	H-1' (J <sub>1',2'</sub> , Гц)	γ-CH <sub>2</sub> Glu-NH <sub>2</sub>	COOCH <sub>2</sub>	Ph	NH <sub>2</sub> , NH	CH <sub>2</sub> NHCO
(VII)	1,96с; 2,04с (6H); 2,07с; 2,08с; 2,15с	1,38д; 4,73к	3,78с	3,71г	3,44к	0,88г; 1,26м; 2,21г	4,38д(9)	4,26д(8)				6,10д; 7,70д	6,65г
(VIII)	1,96с; 2,03с(9H); 2,07с; 2,14с	1,37д; 4,68к	3,75с	3,71г	3,51к	0,88г; 1,25м; 2,17г	4,38д(8,5)	4,31д(8)				6,12д; 7,13д	5,89г
(IX)	1,95с; 2,03с(6H); 2,06с; 2,08с; 2,14с	1,39д; 4,73к	3,77с	3,69г	3,45к	0,89г(6H); 1,27м	4,36д(7,5)	4,26д(7,5)				5,94д; 7,70д	6,62г
(X)	1,82с; 1,84с	1,26м		3,78г	3,16к	0,85г; 1,26м; 2,04г	4,36д(8)	4,31д(8)	2,37г	5,08с	7,36м	7,41с; 7,51д; 7,57д; 7,85д; 8,11д	7,65г
(XI)	1,80с; 1,83с	1,27м		3,78г	2,99к	0,85г; 1,27м; 2,02г	4,35д(8)	4,27д(8)	2,36г	5,08с	7,35м	7,41с; 7,46д; 7,57д; 7,82д; 8,10д	7,69г
(III)	1,82с(6H)	1,25м		3,78г	3,15к	0,86г(6H); 1,25м	4,36д(8)	4,32д(8)	2,20г			7,09с; 7,33с; 7,49д; 7,64; 7,86д; 8,15д	7,73г

\* Спектры соединений (VII)–(IX) снимали в C<sub>2</sub>HCl<sub>3</sub>, соединений (X), (XI), (III) — в DMSO-d<sub>6</sub>.



(VII), (X), (I)  $R^3 = C_{15}H_{31}, n = 2$ ; (VIII), (XI), (II)  $R^3 = C_{15}H_{31}, [n = 6$   
 (IX), (XII), (III)  $R^3 = CH(C_{12}H_{25})_2, n = 2$

Сложноэфирные защиты в соединениях (VII)—(IX) удаляли в две стадии и полученные кислоты конденсировали с бензиловым эфиром *L*-аланил-*D*-изоглутамина, используя HONSu и DCC в качестве активирующих агентов. Бензиловые эфиры в гликопептидах (X)—(XII) подвергали каталитическому гидрогенолизу. Отсутствие защитных групп в липофильных гликозидах GMDP (I)—(III) подтверждено ИК-спектрами (табл. 2). Для соединений (X), (XI), (III) получены ПМР-спектры (см. табл. 1), которые соответствуют их структуре.

### Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе ПТП (СССР), оптическое вращение при 20—22° С — на поляриметре Polamat-A (ГДР). Спектры ПМР получены на спектрометре Bruker WM-500 (500 МГц), внутренний стандарт —  $Me_4Si$ . ИК-спектры записаны на спектрофотометре Specord 75-IR (ГДР; таблетки KBr). ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 (ЧССР) в системах растворителей: хлороформ — бензол — этанол, 10 : 1 : 1 (А); *n*-бутанол — уксусная кислота — вода, 3 : 1 : 1 (Б). Вещества обнаруживали обугливанием при 300° С. Колоночную хроматографию проводили на промытом силикагеле L 100—250 мкм (ЧССР). В работе использовали 6-аминогексанол (Fluka) и 2-додecilтетрадекановую кислоту, полученную через малоновый эфир [7]. Выходы, физико-химические константы и ИК-спектры синтезированных соединений приведены в табл. 2. Данные элементного анализа для всех соединений соответствуют расчетным значениям.

*2-Гексадеканоиламиноэтанол (IV)*. К раствору 0,5 г (1,96 ммоль) гексадекановой кислоты в 10 мл тетрагидрофурана добавляли 0,23 г (1,96 ммоль) HONSu и 0,40 г (1,96 ммоль) DCC. Через 3 ч осадок дидицилогексилмочевины отфильтровывали и промывали 5 мл тетрагидрофурана. К объединенному фильтрату приливали раствор 0,12 г (1,96 ммоль) моноэтанолamina в 5 мл тетрагидрофурана. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали их хлороформа. Получили 0,48 г соединения (IV).

Аналогично из гексадекановой кислоты и 6-аминогексанола, а также из 2-додecilтетрадекановой кислоты и моноэтанолamina синтезировали соответственно соединения (V) и (VI).

*(2-Гексадеканоиламиноэтил)-2-ацетида-4-О-(2-ацетида-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-гликопиранозил)-6-О-ацетил-2-дезоксид-3-О-[D-1-(метилоксикарбонил)этил]-β-D-гликопиранозид (VII)*. В раствор 0,33 г (0,50 ммоль) 2-метил-{4-О-(2-ацетида-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-гликопиранозил)-6-О-ацетил-2-дезоксид-3-О-[D-1-(метилоксикарбонил)этил]-α-D-гликопирано}-[2,1-*d*]-2-оксазолина [5] в 10 мл сухого дихлорэтана добавляли 0,15 г (0,50 ммоль) соединения (IV) и безводной TosOH до pH 4—5. Реакционную смесь перемешивали при 80—85° С до завершения реакции (ТСХ, система А). Раствор нейтрализовали пиридином и упаривали. Колоночной хроматографией (хлороформ → хлороформ — этанол, 30 : 1) выделили 0,23 г гликозида (VII).

Подобным способом из соединений (V) и (VI) были получены гликозиды (VIII) и (IX).

Выходы, физико-химические константы и характеристические частоты ИК-спектров синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> , град (с; р-ритель)	ν (см <sup>-1</sup> )				R <sub>f</sub> (система)
				ОН, NH <sub>2</sub> , NH	(СН <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	сл. эфир	амид	
(IV)	81	75-76		3270	2900, 2830	1730, 1240	1630, 1550	
(V)	82	95-96		3280	2900, 2830		1620, 1520	
(VI)	85	410-412		3280	2910, 2850		1640, 1550	
(VII)	49	199-201	-89(0,94; СНCl <sub>3</sub> )	3270	2900, 2840	1730, 1240	1640, 1530	0,43 (A)
(VIII)	45	188-192	-61(0,56; СНCl <sub>3</sub> )	3280	2910, 2840	1740, 1240	1650, 1540	0,48 (A)
(IX)	45	189-191	-15(0,40; EtOH)	3270	2910, 2850	1750, 1240	1670, 1550	0,51 (A)
(X)	58		-47(0,50; EtOH)	3400-3250	2900, 2830	1720	1640, 1530	0,51 (B)
(XI)	53		-35(0,45; СНCl <sub>3</sub> - EtOH, 1:4)	3400-3270	2910, 2840	1720	1650, 1550	0,60 (B)
(XII)	55		-33(0,30; EtOH)	3410-3290	2930, 2850	1740	1650, 1560	0,65 (B)
(I)	91		-38(0,55; EtOH)	3400-3250	2900, 2830		1640, 1530	0,40 (B)
(II)	92		-34(0,88; EtOH)	3400-3280	2920, 2850		1650, 1550	0,48 (B)
(III)	90		-30(0,45; EtOH)	3400-3250	2930, 2850		1640, 1550	0,59 (B)

Бензиловый эфир *O*-[(2-гексадеcanoиламиноэтил)-2-ацетамидо-4-*O*-(2-ацетамидо-2-дезоксид-β-*D*-глюкопиранозил)-2-дезоксид-β-*D*-глюкопиранозид-3-ил]-*D*-лактоил-*L*-аланил-*D*-изоглутамин (X). Гликозид (VII) (130 мг, 0,14 ммоль) дезацетилировали по Земплону, после чего реакционную смесь упаривали досуха. Затем остаток растворяли в 5 мл этанола и обрабатывали 0,14 мл 1 н. КОН до завершения омыления (ТСХ, система В). Раствор нейтрализовали катионитом КУ-2 (H<sup>+</sup>), смолу отфильтровывали и промывали 5 мл этанола. Фильтрат упаривали досуха, остаток растворяли в 5 мл смеси дioxан — диметилформамид (1 : 1). Кислоту активировали 18 мг (0,15 ммоль) HONSu и 32 мг (0,15 ммоль) DCC, а затем конденсировали с 64 мг (0,15 ммоль) бензинового эфира трифторацетата *L*-аланил-*D*-изоглутамин [8] как описано в работе [5]. Получили 84 мг гликопептида (X).

Таким же способом синтезировали гликопептиды (XI) и (XII).

*O*-[(2-Гексадеcanoиламиноэтил)-2-ацетамидо-4-*O*-(2-ацетамидо-2-дезоксид-β-*D*-глюкопиранозил)-2-дезоксид-β-*D*-глюкопиранозид-3-ил]-*D*-лактоил-*L*-аланил-*D*-изоглутамин (I). Раствор 60 мг (0,06 ммоль) гликопептида (X) в 3 мл этанола подвергали гидронолизу при комнатной температуре над 50 мг 10% Pd/C. Через 6 ч катализатор отфильтровывали, промывали 2 мл этанола и фильтрат упаривали. Получили 50 мг аморфного соединения (I).

Аналогично были получены соединения (II) и (III).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ледерер Э. // Перспективы биоорганической химии и молекулярной биологии / Ред. Ю. А. Овчинников. М.: Наука, 1986. С. 294—297.
2. Lederer E. // J. Med. Chem. 1980. V. 23. № 8. P. 819—825.
3. Kobayashi S., Fukuda T., Yukimasa H., Fujino M., Azuma I., Yamamura Y. // Bull. Chem. Soc. Japan. 1984. V. 57. № 11. P. 3182—3196.
4. Inage M., Imoto M., Kambayashi Y., Kusumoto S., Shiba T. // Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. P. 3767.
5. Земляков А. Е., Курьянов В. О., Чирва В. Я., Андропова Т. М. // Биоорганическая химия. 1987. Т. 13. № 11. С. 1575—1578.
6. Земляков А. Е., Чирва В. Я. // Химия природн. соедин. 1987. № 5. С. 714—718.
7. Вейсэнд К., Хильгетат Г. Методы эксперимента в органической химии. М.: Химия, 1969. 944 с.
8. Ростовцева Л. И., Андропова Т. М., Малькова В. П., Сорокина И. Б., Иванов В. Т. // Биоорганическая химия. 1981. Т. 7. № 12. С. 1843—1858.

Поступила в редакцию  
17.X.1989

A. E. ZEMLYAKOV, V. O. KURYANOV, S. S. PERTEL, V. Ya. CHIRVA,  
T. M. ANDRONOVA\*

#### SYNTHESIS OF LIPOPHILIC GLYCOSIDES OF *O*-(*N*-ACETYLGUCOSAMINYL)-( $\beta$ 1 → 4)-*N*-ACETYLMURAMOYL- *L*-ALANYL-*D*-ISOGlutAMINE

*M. V. Frunze Simferopol State University;*

\**M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR;  
Moscow*

*N*-Acyl- $\omega$ -aminoalkanol were obtained by *N*-acylation of 2-aminoethanol-1 and 6-aminohexanol-1 with hexadecanoic and 2-dodecyltetradecanoic acids and glycosylated with the oxazoline derivative of glucosaminylmuramic acid. The disaccharide glycosides obtained were used to synthesize  $\beta$ -(*N*-acyl- $\omega$ -aminoalkyl)glycosides of GMDP.