



УДК 547.963.1.057

© 1994 В. О. Курьянов, А. Е. Земляков, В. Я. Чирва

## СИНТЕЗ ЛИПОФИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МУРАМОИЛДИПЕПТИДА

*Симферопольский государственный университет, г. Симферополь*

Осуществлен синтез липофильных гликозидов мурамоилдипептида исходя из  $\beta$ -гликозидов N-ацетилглюкозамина, полученных оксазолиновым методом с использованием в качестве агликонов 2-додecilтетрадеканола-1 и 2,3-дидодecilоксипропанола-1. Гликозиды в три стадии превратили в мурамовые кислоты, которые конденсировали с дипептидом с последующим удалением защитных групп. Получены также липофильные эфиры мурамоилтрипептидов. Конденсацией 2-додecilтетрадециловых эфиров глицина и 6-аминогексановой кислоты с *Wsc-L-Ala-D-Glu-NH<sub>2</sub>* синтезировали липофильные трипептиды, присоединение которых к  $\alpha$ -бензил-4,6-O-бензилиден-N-ацетилмурамовой кислоте привело к защищенным гликопептидам. Защитные группы удаляли кислотным гидролизом и гидрогенолизом.

Одним из известных подходов к повышению биологической активности N-ацетилмурамоил-L-аланил-D-изоглутамина (мурамоилдипептида, MDP) является введение в молекулу гликопептида липофильного момента, причем наиболее активные соединения содержат фрагменты двух длинноцепочечных молекул, которые образуют относительно жесткие гидрофобные стержнеобразные структуры. Описаны гликопептиды, содержащие остатки  $\alpha$ -разветвленных высших карбоновых кислот [1, 2] и соответствующих спиртов [3], природных миколовых кислот [1, 2, 4—7] и их синтетических аналогов —  $\alpha$ -разветвленных  $\beta$ -гидроксикарбоновых кислот [1, 2, 4], фосфатидилэтаноламина [8]. Обычно эти компоненты присоединены по первичному гидроксиду [2, 3, 5, 6, 8], аминогруппе у C-2 [1, 4] или остатку изоглутамина [7]. Из подобных соединений 6-O-(2-тетрадецилгексадеканойл)-MDP (B 30-MDP) рекомендован в качестве адьюванта для вакцин [9], 6-O-миколоил-MDP отличается высоким противоопухолевым эффектом [6], MDP-L-Ala-глицерилмиколат — мощный стимулятор неспецифической антиинфекционной резистентности [10], а MDP-L-Ala-фосфатидилэтаноламин, особенно включенный в липосомы, считается наиболее активным адьювантом [9].

Нами ранее были синтезированы липофильные гликозиды MDP [11] и его дисахаридного аналога N-ацетилглюкозаминил-( $\beta 1 \rightarrow 4$ )-MDP (GM DP) [12, 13]. Синтез липофильных гликозидов отличается относительной простотой. К тому же эти соединения в ряде тестов проявили высокую активность [14]. Например,  $\beta$ -гексадецилгликозид GM DP обладает адьювантной активностью, сравнимой с GM DP при в 100 раз меньшей концентрации.

Сокращения: DCU — дициклогексилмочевина, TsOH — *p*-толуолсульфокислота, MDP — N-ацетилмурамоил-L-аланил-D-изоглутамин.

Таблица 1

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектры соединений (IVa, b), (VIIIa, b) и (Xa, b)  
δ, м. д. (J, Гц)

Соединение	ОAc, NAc	$\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}$	$(\text{CH}_2)_n$	$\text{C}-\text{O}\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$	$\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$	H-1 ( $J_{1,2}$ )	CONH <sub>2</sub>	CONH $\underline{\text{CH}_2}$	$\underline{\text{CH}_2\text{COO}}$	COOCH <sub>2</sub>
(IVa)	1,93с, 2,03с, 2,04с, 2,09с	0,89г	1,24м	3,79д		4,63д (8)				
(IVb)	1,93с, 2,01с, 2,02с, 2,08с	0,88г	1,24м	3,40м		4,63д, 4,65д (8)*				
(VIIIa)	1,93с	0,86г	1,23м	3,74д	1,35д, 1,37д	4,71д (8)	5,72с, 6,83с			5,12с
(VIIIb)	1,97с	0,88г	1,26м	3,42м	1,36д, 1,39д	4,66д, 4,69д (8)*	5,80с, 5,85с, 6,94с, 6,99с*			5,14с
(Xa)		0,88г	1,26м		1,37д		5,65с, 6,93с	3,87д		4,03д
(Xb)		0,89г	1,26м		1,37д		6,35с, 7,17с	3,24ж	2,31г	3,96д

\* Удвоение сигналов связано с наличием дополнительного асимметрического центра в глицириновом фрагменте.

## Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Т. пл., °С	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> , град (с; растворитель)	Данные ИК-спектров, ν, см <sup>-1</sup>					Me <sub>2</sub> C<
			ОН, NH <sub>2</sub> , NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	C=O	амид	Ph	
(IVa)	89—91	-17,8 (0,60; CHCl <sub>3</sub> )	3280	2900, 2840	1730	1640, 1540		
(IVb)	54—55	-20,3 (0,83; CHCl <sub>3</sub> )	3280	2910, 2840	1730	1650, 1540		
(Va)	152—154	-27,7 (0,75; CHCl <sub>3</sub> )	3400—3250	2910, 2840		1650, 1550		
(Vb)	65—67	-43,2 (0,91; CHCl <sub>3</sub> )	3400—3280	2910, 2830		1660, 1540		
(VIa)	75—76	-58,0 (0,90; CHCl <sub>3</sub> )	3420, 3250	2900, 2830		1640, 1540	840	
(VIb)	96 с разл.	-60,6 (0,69; CHCl <sub>3</sub> )	3400, 3280	2910, 2840		1660, 1530	840	
(VIIa)	61—63	-17,3 (1,13; CHCl <sub>3</sub> )	3400, 3260	2910, 2840	1710	1660, 1530	840	
(VIIb)	78—80	-20,8 (1,01; CHCl <sub>3</sub> )	3350, 3260	2910, 2840	1720	1660, 1550	840	
(VIIIa)	115—117	+3,6 (0,59; CHCl <sub>3</sub> )	3360, 3280	2910, 2840	1720	1630, 1530	840	
(VIIIb)	103	+2,4 (0,41; CHCl <sub>3</sub> )	3350, 3280	2900, 2840	1710	1630, 1530	840	
(IXa)	150—151	-7,0 (0,58; CHCl <sub>3</sub> )	3400, 3250	2910, 2840	1720	1640, 1540		
(IXb)	122—124	-8,5 (0,59; CHCl <sub>3</sub> )	3400, 3280	2920, 2840	1720	1650, 1550		
(Ia)	Аморфн.	+9,2 (0,68; EtOH)	3400—3260	2910, 2840	1720	1640, 1540		
(Ib)	»	-3,6 (0,58; EtOH)	3400—3250	2910, 2840	1720	1650, 1550		
(Xa)	88—90	-13,2 (1,18; CHCl <sub>3</sub> )	3380, 3280	2910, 2840	1730	1680, 1620, 1530		
(Xb)	47—49	-9,5 (0,44; CHCl <sub>3</sub> )	3360, 3280	2910, 2840	1720	1630, 1540	720, 690	
(XIa)	Аморфн.	+44,8 (0,74; CHCl <sub>3</sub> —EtOH, 5:1)	3380, 3270	2910, 2840	1720	1630, 1540	720, 690	
(XIb)	»	+50,0 (0,67; CHCl <sub>3</sub> —EtOH, 5:1)	3400, 3270	2910, 2840	1720	1630, 1540	720, 680	
(XIIa)	205 с разл.	+45,1 (0,60; AcOH)	3400—3250	2910, 2840	1720	1630, 1540	720, 680	
(XIIb)	215 с разл.	+69,4 (0,33; AcOH)	3400—3250	2910, 2840	1720	1630, 1540		
(IIa)	Аморфн.	+28,0 (0,67; CHCl <sub>3</sub> —EtOH, 5:1)	3400—3250	2910, 2840	1720	1630, 1530		
(IIb)	»	+33,5 (0,41; CHCl <sub>3</sub> —EtOH, 5:1)	3400—3250	2910, 2840	1730	1630, 1540		



этих соединениях  $\alpha$ -хлорпропионовой кислотой привело к мурамовым кислотам (VIIa, b), которые конденсировали с дипептидом, используя оксисукцинимидный метод. Строение гликопептидов (VIIIa, b) подтвердили ПМР-спектрами (см. табл. 1). Двустадийное деблокирование (кислотный гидролиз и каталитический гидрогенолиз) дало целевые липофильные гликозиды MDP (Ia, b).

Для получения гликопептидов (IIa, b) спирт (IIIa) этерифицировали глицином и 6-аминогексановой кислотой в присутствии TsOH с азеотропной отгонкой воды. Липофильные эфиры аминокислот конденсировали с *Woc-L-Ala-D-Glu-NH<sub>2</sub>*, используя HONSu и DCC в качестве конденсирующих реагентов. В ПМР-спектрах трипептидов (Xa, b) (см. табл. 1 и «Экспериментальную часть») наблюдаются сигналы протонов дипептидного фрагмента, липофильного компонента, а также глицинового фрагмента: триплет пептидного водорода ( $\delta$  4,76 м. д.) и дублет метиленовой группы ( $\delta$  3,87 м. д.) или остатка 6-аминогексановой кислоты: триплет амидного протона ( $\delta$  5,76 м. д.), квартет  $\omega$ -метиленовой группы ( $\delta$  3,24 м. д.) и триплет  $\alpha$ -метиленовой группы ( $\delta$  2,31 м. д.). Трипептиды конденсировали с  $\alpha$ -бензил-4,6-*O*-бензилиден-*N*-ацетилмурамовой кислотой. В полученных гликопептидах (XIa, b) последовательно удалили бензилиденную и бензилгликозидную защиты и получили липофильные эфиры мурамоилтрипептидов (IIa, b). В ИК-спектрах соединений (I—IIa, b) отсутствуют полосы поглощения защитных групп.

### Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе ПТП, оптическое вращение при 20—22° С — на поляриметре Polamat-A (ГДР). Спектры <sup>1</sup>H-ЯМР получили на спектрометре Bruker WM-500 (500 МГц). Внутренний стандарт — Me<sub>4</sub>Si, растворитель — C<sup>2</sup>HCl<sub>3</sub>. ИК-спектры снимали на приборе Specord 751R (ГДР, таблетки KBr). ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 (ЧСФР), зоны обнаруживали обугливанием при 300° С, пептиды проявляли нингидрином. Использовали системы растворителей: хлороформ — этанол, 25:1 (А), 15:1 (Б), 10:1 (В); бензол — этанол, 5:1 (Г). Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле L 100—250 мкм (промыт этанолом, высушен при 200° С). Данные элементного анализа для синтезированных соединений соответствуют вычисленным значениям.

2-Додецилтетрадеканол-1 (IIIa) получен восстановлением метилового эфира 2-додецилтетрадекановой кислоты, которую синтезировали через малоновый эфир [15].

2,3-Дидодецилоксипропанол-1 (IIIb) получен алкилированием додецилбромидом в присутствии NaH 1-*O*-третилглицерина [15] с последующим детритилированием действием 60% АсОН.

2-Додецилтетрадециловый эфир трет-бутилоксикарбонил-*L*-аланил-*D*-изоглутаминилглицина (Xa). Раствор 234 мг (0,74 ммоль) трет-бутилоксикарбонил-*L*-аланил-*D*-изоглутамина [16] в 10 мл диоксана обработали 102 мг (0,88 ммоль) HONSu и 182 мг (0,88 ммоль) DCC. Через 2 ч осадок DCU отфильтровали, промыли диоксаном (2×2 мл). К фильтрату добавили раствор 355 мг (0,81 ммоль) тозилата 2-додецилтетрадецилового эфира глицина (получен этерификацией глицина спиртом (IIIa) в присутствии TsOH с азеотропной отгонкой воды) в 5 мл диоксана и триэтиламина до pH 8. Через 30 мин (контроль ТСХ, система Г) реакционную смесь упарили, из остатка методом колоночной хроматографии (элюент: хлороформ → хлороформ — этанол, 100:1) выделили 280 мг (51%) эфира (Xa). <sup>1</sup>H-ЯМР: 0,88т (2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, 6H), 1,26м ((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>), 1,37д (CH<sub>2</sub>CH — Ala; 3H, *J*<sub>Me,CH</sub> 7 Гц), 1,43с (Me<sub>3</sub>C, 9H), 3,87д (CH<sub>2</sub>—Gly, 2H), 4,03д (COOCH<sub>2</sub>CH, 2H), 4,16м (CH — Ala, 1H), 4,21м (CH — Glu, 1H), 4,76т (NH — Gly, 1H), 5,13д (NH — Ala, 1H), 5,65с и 6,93с (CONH<sub>2</sub> — Glu, 2H), 7,52д (NH — Glu, 1H).

2-Додецилтетрадециловый эфир трет-бутилоксикарбонил-*L*-аланил-*D*-изоглутаминил-6-аминогексановой кислоты (Xb). Аналогично конденсацией 200 мг



(0,63 ммоль) *трет*-бутилоксикарбонил-*L*-аланил-*D*-изоглутамин с 350 мг (0,70 ммоль) тозилата 2-додецилтетрадецилового эфира 6-аминогексановой кислоты получили 250 мг (45%) эфира (Xb). <sup>1</sup>H-ЯМР: 0,89т (2  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , 6H), 1,26м ( $[\text{CH}_2]_n$ ), 1,37д ( $\text{CH}_2\text{CH}-\text{Ala}$ ; 3H,  $J_{\text{Me,CH}}$  7 Гц), 1,42с ( $\text{Me}_3\text{C}$ , 9H), 2,31т ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ , 2H), 3,24к ( $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ , 2H), 3,96д ( $\text{COOCH}_2\text{CH}$ , 2H), 4,08м ( $\text{CH}-\text{Ala}$ , 1H), 4,41м ( $\text{CH}-\text{Glu}$ , 1H), 5,76т ( $\text{NHCH}_2$ , 1H), 5,27д ( $\text{NH}-\text{Ala}$ , 1H), 6,35с и 7,17с ( $\text{CONH}_2-\text{Glu}$ , 2H), 7,85д ( $\text{NH}-\text{Glu}$ , 1H).

(2-Додецилтетрадецил)-2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- $\beta$ -*D*-глюкопиранозид (IVa). Спирт (IIIa) (0,9 г, 2,36 ммоль) нагревали с 1,55 г (4,71 ммоль) 2-метил-(3,4,6-три-*O*-ацетил-1,2-дидезокси- $\alpha$ -*D*-глюкопирано)-[2,1-*d*]-2-оксазолина [17] в 15 мл сухого дихлорэтана в присутствии 20 мг безводной TsOH при 85—90° С в течение 6 ч (контроль ТСХ, система Б). Реакционную смесь нейтрализовали пиридином и упарили. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент — гексан — хлороформ, 2:1 → хлороформ). Выход гликозида (IVa) 1,24 г (72%). <sup>1</sup>H-ЯМР: 0,89т (2  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , 6H), 1,24м ( $[\text{CH}_2]_n$ ), 1,93с, 2,03с, 2,04с, 2,09с (3 OAc, NAc, 12H), 3,29м ( $\text{OCH}_2\text{CH}$ , 1H), 3,79д ( $\text{C}_1-\text{OCH}_2\text{CH}$ , 2H), 3,68м (H-5, 1H), 3,85м (H-2, 1H), 4,14м и 4,27м (H-6, 2H), 4,63д (H-1, 1H,  $J_{1,2}$  8 Гц), 5,08т (H-4, 1H), 5,29т (H-3, 1H), 5,46д (NH, 1H).

(2,3-Дидодецилоксипропил)-2-ацетамидо-3,4,6-*O*-ацетил-2-дезоксид- $\beta$ -*D*-глюкопиранозид (IVb). Аналогично гликозиду (IVa) из 0,72 г (1,68 ммоль) спирта (IIIb) и 1,11 г (3,36 ммоль) оксазолина получили 0,96 г (96%) гликозида (IVb). <sup>1</sup>H-ЯМР: 0,88т (2  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , 6H), 1,24м ( $[\text{CH}_2]_n$ ), 1,93с, 2,01с, 2,02с, 2,08с (3 OAc, NAc, 12H), 3,40 м ( $\text{C}_1-\text{OCH}_2$ , 2H), 3,68м (H-5, 1H), 3,93м (H-2, 1H), 4,16м и 4,26м (H-6, 2H), 4,63д и 4,65д (H-1, 1H,  $J_{1,2}$  8 Гц), 5,08т (H-4, 1H), 5,17т (H-3, 1H), 5,49д и 5,71д (NH, 1H).

(2-Додецилтетрадецил)-2-ацетамидо-2-дезоксид- $\beta$ -*D*-глюкопиранозид (Va). К суспензии 1,21 г (1,70 ммоль) перацетата (IVa) в 20 мл сухого метанола добавили 1 мл 0,1 н. раствора метилата натрия в метаноле, через 1 ч выпавший триол (Va) отделили фильтрованием. Из фильтрата после нейтрализации катионитом КУ-2 (H<sup>+</sup>) выделили дополнительное количество триола (Va). Общий выход 0,77 г (98%).

(2,3-Дидодецилоксипропил)-2-ацетамидо-2-дезоксид- $\beta$ -*D*-глюкопиранозид (Vb). Аналогично из 700 мг (0,92 ммоль) перацетата (IVb) получили 520 мг (89%) триола (Vb).

(2-Додецилтетрадецил)-2-ацетамидо-2-дезоксид-4,6-*O*-изопропилиден- $\beta$ -*D*-глюкопиранозид (VIa). К раствору 480 мг (0,82 ммоль) соединения (Va) в смеси 16 мл сухого диоксана и 0,2 мл DMF при перемешивании добавили 0,23 мл (1,87 ммоль) 2,2-диметоксипропана и 20 мг безводной TsOH и нагревали 4 ч при 40—50° С (контроль ТСХ, система В). Реакционную смесь нейтрализовали пиридином и упарили. Колоночной хроматографией (элюент — хлороформ → хлороформ — этанол, 50 : 1) выделили 470 мг (92%) ацетата (VIa).

(2,3-Дидодецилоксипропил)-2-ацетамидо-2-дезоксид-4,6-*O*-изопропилиден- $\beta$ -*D*-глюкопиранозид (VIb). Аналогично из 505 мг (0,80 ммоль) триола (Vb) получили 443 мг (82%) ацетата (VIb).

(2-Додецилтетрадецил)-2-ацетамидо-2-дезоксид-4,6-*O*-изопропилиден-3-*O*-(*D*-1-карбоксиитил)- $\beta$ -*D*-глюкопиранозид (VIIa). К раствору 450 мг (0,54 ммоль) соединения (VIa) в 10 мл сухого диоксана при перемешивании порциями добавили 49 мг (1,69 ммоль) гидроксида натрия (80% эмульсия в масле). Реакционную смесь нагрели до 95° С, выдерживали при этой температуре 1 ч и после охлаждения до 65° С прилили 99 мкл (1,08 ммоль)  $\alpha$ -*L*-хлорпропионовой кислоты. Смесь выдержали при 65° С 3 ч (контроль ТСХ, система Б), охладили и после разложения избытка гидроксида натрия этанолом вылили в холодную воду. Раствор подкислили 2 н. HCl до pH 2—3 и экстрагировали хлороформом. Хлороформный экстракт

сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упарили. Остаток кристаллизовали из водного ацетона. Выход кислоты (VIIa) составил 480 мг (96%).

(2,3-Дидодецилоксипропил)-2-ацетиамидо-2-дезоксид-4,6-О-изопротилден-3-О-(D-1-карбокситил)-β-D-глюкопиранозид (VIIb). Аналогично из 430 мг (0,64 ммоль) соединения (VIb) получили 417 мг (86%) кислоты (VIIb).

Бензиловый эфир О-[(2-додецилтетрадецил)-2-ацетиамидо-2-дезоксид-4,6-О-изопротилден-β-D-глюкопиранозид-3-ил]-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутамина (VIIIa). К раствору 240 мг (0,34 ммоль) кислоты (VIIa) в 5 мл сухого диоксана при перемешивании добавили 47 мг (0,41 ммоль) HONSu и 86 мг (0,41 ммоль) DCC. Через 3 ч отфильтровали осадок DCU, промыли его 3 мл диоксана. К фильтрату прибавили раствор трифторацетата γ-бензилового эфира L-аланил-D-изоглутамина (получен из 166 мг (0,41 ммоль) соответствующего Вос-производного [18] действием трифторуксусной кислоты с последующим упариванием досуха) в 3 мл диоксана и триэтиламина до pH 8. Через 12 ч (контроль ТСХ, система А) реакционную смесь упарили и из остатка колоночной хроматографией (элюент — гексан — хлороформ, 1 : 1 → хлороформ) выделили 250 мг (74%) гликопептида (VIIIa).  $^1\text{H-NMR}$ : 0,86т (2  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ , 6H), 1,35д и 1,37д (2  $\text{CH}_2\text{CH}$ , 6H), 1,38с и 1,48с ( $\text{Me}_2\text{C}$ , 6H), 1,93с (Nac, 3H), 3,26м ( $\text{OCH}_2\text{CH}$ , 1H), 3,74д ( $\text{C}_1 - \text{OCH}_2\text{CH}$ , 2H), 4,71д (H-1, 1H,  $J_{1,2}$  8 Гц), 5,12с ( $\text{COOCH}_2\text{Ph}$ , 2H), 5,72с и 6,83с ( $\text{CONH}_2 - \text{Glu}$ , 2H), 6,28д и 8,04д (2NH, 2H), 7,34м (Ph, 5H).

Бензиловый эфир О-[2,3-дидодецилоксипропил)-2-ацетиамидо-2-дезоксид-4,6-О-изопротилден-β-D-глюкопиранозид-3-ил]-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутамина (VIIIb). Аналогично из 170 мг (0,25 ммоль) кислоты (VIIb) получили 170 мг (70%) гликопептида (VIIIb).  $^1\text{H-NMR}$ : 0,88т (2  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ , 6H), 1,36д, 1,39д (2  $\text{CH}_2\text{CH}$ , 6H), 1,40с и 1,50с ( $\text{Me}_2\text{C}$ , 6H), 1,97с (Nac, 3H), 3,42м ( $\text{C}_1 - \text{OCH}_2$ , 2H), 4,66д и 4,69д (H-1, 1H,  $J_{1,2}$  8 Гц, 1H), 5,14с ( $\text{COOCH}_2\text{Ph}$ , 2H), 5,80с, 5,85с и 6,94с, 6,99с ( $\text{CONH}_2 - \text{Glu}$ , 2H), 6,55д, 6,60д и 7,52д, 7,66д (2NH, 2H), 7,36м (Ph, 5H).

2-Додецилтетрадециловый эфир О-(бензил-2-ацетиамидо-4,6-О-бензилиден-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозид-3-ил)-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутаминилглицина (XIa). Аналогично из 137 мг (0,29 ммоль) α-бензил-4,6-О-бензилиден-N-ацетилмурамовой кислоты [19] и 230 мг (0,31 ммоль) трипептида (Xa) синтезировали 270 мг (85%) гликопептида (XIa).

2-Додецилтетрадециловый эфир О-(бензил-2-ацетиамидо-4,6-О-бензилиден-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозид-3-ил)-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутаминил-6-аминогексановой кислоты (XIb). Аналогично из 135 мг (0,28 ммоль) α-бензил-4,6-О-бензилиден-N-ацетилмурамовой кислоты и 240 мг (0,31 ммоль) трипептида (Xb) получили 235 мг (72%) гликопептида (XIb).

Бензиловый эфир О-[(2-додецилтетрадецил)-2-ацетиамидо-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид-3-ил]-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутамина (IXa). Соединение (VIIIa) (140 мг, 0,14 ммоль) растворили при нагревании на кипящей водяной бане в 2 мл 80% уксусной кислоты и выдержали при этой температуре 20 мин. Раствор упарили досуха, остаток затерли в ацетоне. Выход диола (IXa) 118 мг (88%).

Бензиловый эфир О-[(2,3-дидодецилоксипропил)-2-ацетиамидо-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид-3-ил]-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутамина (IXb). Аналогично дезацетонированием 130 мг (0,135 ммоль) гликопептида (VIIIb) получили 115 мг (92%) диола (IXb).

2-Додецилтетрадециловый эфир О-(бензил-2-ацетиамидо-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозид-3-ил)-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутаминилглицина (XIIa). Аналогично обработкой 80% уксусной кислотой 240 мг (0,22 ммоль) бензилиденового производного (XIa) получили 140 мг (64%) диола (XIIa).

2-Додецилтетрадециловый эфир О-(бензил-2-ацетиамидо-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозид-3-ил)-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутаминил-6-аминогексановой

кислоты (XIIb). Аналогично дебензилидированием 210 мг (0,18 ммоль) гликопептида (XIb) получили 140 мг (72%) диола (XIIb).

O-[2-Додецилтетрадецил]-2-ацетамидо-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид-3-ил]-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутамин (Ia). Бензиловый эфир (IXa) (106 мг, 0,11 ммоль) растворили в смеси 2 мл этанола, 2 мл тетрагидрофурана и 0,1 мл воды и подвергли гидрогенолизу над 50 мг 10% Pd/C при комнатной температуре в течение 2 ч. Катализатор отфильтровали, промыли 3 мл этанола, фильтрат упарили. Остаток затерли в эфире. Выход гликопептида (Ia) 85 мг (83%).

O-[2,3-Дидодецилоксипропил]-2-ацетамидо-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид-3-ил]-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутамин (Ib). Аналогично гидрогенолизом 105 мг (0,11 ммоль) бензинового эфира (IXb) получили 65 мг (68%) гликопептида (Ib).

2-Додецилтетрадециловый эфир O-(2-ацетамидо-2-дезоксид-D-глюкопираноз-3-ил)-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутаминилглицина (IIa). Аналогично гидрогенолизом 125 мг (0,12 ммоль) бензилгликозида (XIIa) над 150 мг 10% Pd/C в течение 36 ч получили 70 мг (62%) гликопептида (IIa).

2-Додецилтетрадециловый эфир O-(2-ацетамидо-2-дезоксид-D-глюкопираноз-3-ил)-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутаминил-6-аминогексановой кислоты (IIb). Аналогично гидрогенолизом 130 мг (0,12 ммоль) бензилгликозида (XIIb) получили 92 мг (77%) гликопептида (IIb).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Okumura H., Kamisango K., Saiki I., Tanio Y., Azuma I., Kiso M., Hasegawa A., Yamamura Y.// Agric. Biol. Chem. 1982. V. 46. № 2. P. 507—514.
2. Kusumoto S., Inage M., Shiba T., Azuma I., Yamamura Y.//Tetrahedron Lett. 1978. № 49. P. 4899—4902.
3. Imoto M., Kageyama S., Kusumoto S., Kohno M., Matsumoto K., Hashimoto S., Tohgo A., Shiba T.// Bull. Chem. Soc. Jap. 1986. V. 59. № 10. P. 3207—3212.
4. Okumura H., Azuma I.//Agric. Biol. Chem. 1983. V. 47. № 4. P. 847—854.
5. Kusumoto S., Okada S., Shiba T., Azuma I., Yamamura Y.//Tetrahedron Lett. 1976. № 47. P. 4287—4290.
6. Shiba T., Okada S., Kusumoto S., Azuma I., Yamamura Y.//Bull. Chem. Soc. Jap. 1978. V. 51. № 11. P. 3307—3311.
7. Lefrancier P., Petitou M., Level M., Derrien M., Choay J., Lederer E.//Int. J. Peptide and Protein Res. 1979. V. 14. № 5. P. 437—444.
8. Jain R. K., Gupta C. M., Anand N.//Tetrahedron Lett. 1981. № 24. P. 2317—2320.
9. Ледерер Э.//Перспективы биоорганической химии и молекулярной биологии. М.: Наука, 1986. С. 294—298.
10. Parant M. A., Audibert F. M., Chedid L. A., Level M. R., Lefrancier P. L., Choay J. P., Lederer E.// Infect. Immun. 1980. V. 27. № 3. P. 826—831.
11. Земляков А. Е., Чирва В. Я.//Химия природн. соедин. 1987. № 5. С. 714—718.
12. Земляков А. Е., Курьянов В. О., Чирва В. Я., Андропова Т. М.//Биоорган. химия. 1987. Т. 13. № 11. С. 1575—1578.
13. Земляков А. Е., Курьянов В. О., Пертель С. С., Чирва В. Я., Андропова Т. М.//Биоорган. химия. 1990. Т. 16. № 10. С. 1393—1397.
14. Рахмилевич А. Л., Мигдал Т. Л., Рахимова М. С., Шнейдерова М. А., Чирва В. Я., Земляков А. Е.// Антибиотики и химиотерапия. 1989. Т. 34. № 11. С. 836—839.
15. Вейганд К., Хильгетаг Г. Методы эксперимента в органической химии. М.: Химия, 1969. С. 944.
16. Kusumoto S., Tarumi Y., Ikenaka K., Shiba T.//Bull. Chem. Soc. Jap. 1976. V. 49. № 2. P. 533—539.
17. Lemieux R. U., Driguez H.//J. Amer. Chem. Soc. 1975. V. 97. № 14. P. 4069—4075.
18. Ростовцева Л. И., Андропова Т. М., Малькова В. П., Сорокина И. Б., Иванов В. Т.//Биоорган. химия. 1981. Т. 7. № 12. С. 1843—1858.
19. Flowers H. M., Jeanloz R. W.//J. Org. Chem. 1963. V. 28. № 1. P. 2983—2992.

Поступила в редакцию  
26.II.1993

После доработки  
11.VIII.1993



V. O. Kuryanov, A. E. Zemlyakov, V. Ya. Chirva

## SYNTHESIS OF MURAMOYLDIPEPTIDE LIPOPHILIC DERIVATIVES

*Simferopol State University, Simferopol*

$\beta$ -Glycosides of N-acetylglucosamine, obtained by the oxazoline synthesis, with 2-dodecyltetradecanol-1 and 2,3-didodecyloxypropanol-1 as aglycons, were converted into muramic acids and then coupled with the dipeptide to give lipophilic glycosides of muramoyldipeptide. On the other hand, condensation of 2-dodecyltetradecanyl esters of glycine and 6-aminohexanoic acid with Boc-L-Ala-D-Glu-NH<sub>2</sub> gave the corresponding lipophilic tripeptides, which upon coupling with  $\alpha$ -benzyl-4,6-O-benzilyden-N-acetylmuramic acid yielded lipophilic esters of muramoyltri-peptides. The protecting groups were removed by acid hydrolysis and hydrogenolysis.