



УДК 547.455.9'29'466'953'68.057

© 1993 г. О. З. Богомолов, И. В. Головкина, В. И. Швеи,  
Н. В. Бовин \*СИНТЕЗ ЛИПОФИЛЬНЫХ И ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ  
ПРОИЗВОДНЫХ N-АЦЕТИЛМУРАМОИЛ-L-  
АЛАНИЛ-D-ИЗОГЛУТАМИНА

\* Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова;  
Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва

Осуществлен синтез липофильных производных N-ацетилмурамоил-L-аланил-D-изоглутамина (MDP) конденсацией C-концевого аминокислотного остатка в молекуле MDP с фосфатидилэтанол-амином. При использовании флуоресцентномеченных по гидрофобной части фосфатидилэтанол-аминов: 1-ацил-2-[9(10)-(4-пиренил)стеароил]-sn-глицеро-3-фосфоэтанол-амина и пиренилфосфатидилэтанол-амина — получены соответствующие флуоресцентные липофильные производные MDP. На примере N-(N-ацетилмурамоил-L-аланил-D-изоглутаминил)-1,2-диацил-sn-глицеро-3-фосфоэтанол-амина продемонстрирована биологическая активность синтезированных липофильных производных MDP в опытах *in vitro*.

Перспективным направлением в иммунотерапии, интенсивно развивающимся в настоящее время, является разработка путей активного вмешательства в работу иммунной системы с целью ее коррекции. Один из таких подходов предполагает использование иммуномодуляторов — веществ, прямо или опосредованно воздействующих на иммунный ответ организма [1—3].

Иммуномодуляторы включают большую группу веществ как природного происхождения, так и синтетических [1, 2]. Один из наиболее интересных представителей этой группы препаратов — MDP, минимальный фрагмент пептидогликанов клеточных стенок бактерий [4], обладающий адьювантной активностью и способностью неспецифически усиливать резистентность организма к ряду бактериальных, паразитарных и вирусных инфекций [3, 5]. После установления структуры MDP в 1974 г. последовало много работ, посвященных синтезу как его самого, так и его производных (см. обзоры [3, 5, 6]), однако интерес к проблеме получения новых производных и аналогов MDP продолжает сохраняться, так как различные химические модификации его структуры по-разному сказываются на свойствах, и, значит, исследования в этом направлении могут привести к новым терапевтически ценным препаратам [3, 5, 6]. Наибольший интерес представляют липофильные производные MDP, которые дольше задерживаются в организме по сравнению с водорастворимым MDP, быстро выводимым из организма с мочой [3, 5]. Кроме этого можно осуществлять направленную доставку таких соединений с помощью липосом [7, 8]. Из липофильных производных MDP наиболее перспективны его конъюгаты с липидами, такими, например, как 1,2-диглицериды [9] или фосфатидилэтанол-амины (PE) [3, 8, 10], так как липидные компоненты, будучи подвержены биодеградации, более предпочтительны при конструировании лекарственных препаратов.

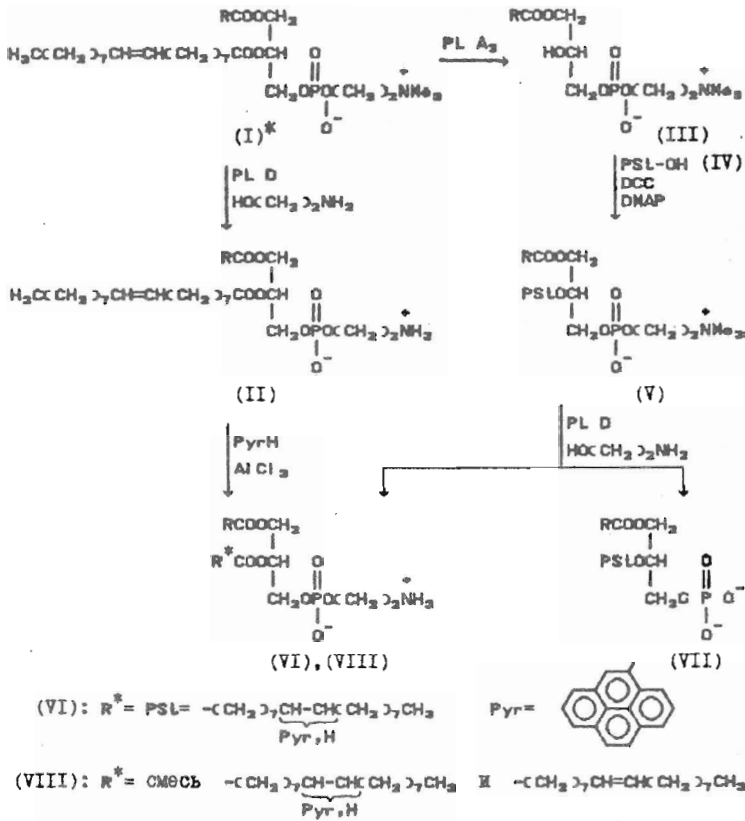
Нами осуществлен синтез липофильного производного MDP его конденсацией по  $\gamma$ -карбоксильной группе C-концевого аминокислотного остатка с PE по его аминогруппе. Выбор стратегии синтеза обусловлен тем, что, как следует из

многочисленных литературных данных, при пришивке липофильного компонента через  $\gamma$ -карбоксылную группу остатка *D*-изоглутамина получают производные MDP, проявляющие, как правило, сильную противовирусную и противоопухолевую активности [3, 5, 6]. Синтезированный *N*-(*N*-ацетилмурамоил-*L*-аланил-*D*-изоглутаминил)-1,2-диацил-*sn*-глицеро-3- фосфоэтаноламин (MDP-PE) близок по структуре к описанному липофильному конъюгату *N*-ацетилмурамоил-*L*-аланил-*D*-изоглутаминил-*L*-аланина с дипальмитоил-PE, обладающему ярко выраженными противовирусными и противоопухолевыми свойствами [3, 8, 10]. Кроме того, конденсацией MDP с PE, несущим в гидрофобной области пиренильную флуоресцентную метку, получены флуоресцентные липофильные аналоги MDP, совмещающие в себе свойства MDP и флуоресцентного зонда, с помощью которых появляется возможность исследовать механизм действия MDP на клеточном уровне.

Липофильный компонент, PE (II), получали перэтерификацией яичного фосфатидилхолина (PC I) в присутствии фосфолипазы D (PL D) из капусты и моноэтаноламина (схема 1) [11]. В работе использованы два подхода к введению флуоресцентной метки в молекулу PE. Традиционный путь включает в себя ацилирование лизофосфатидилхолина (IPC) меченой жирной кислотой с последующей ферментативной заменой остатка холина на этаноламин (схема 1). IPC (III) получали расщеплением яичного PC (I) фосфолипазой  $A_2$  (PL  $A_2$ ) змеиного яда ([12], с. 117) и ацилировали 9(10)-(4-пиренил)стеариновой кислотой (PSt-OH, IV), полученной ранее [13], в среде сухого хлороформа в присутствии DCC и 4-(*N,N*-диметиламино)пиридина (DMAP) (схема 1). Через 27 ч после начала реакции исходный IPC (III) в реакционной смеси отсутствовал. Флуоресцентно-меченый фосфатидилхолин (PSt-PC, V) выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с выходом 73%. По хроматографической подвижности производное (V) не отличалось от яичного PC (I), а его УФ-спектр и спектр флуоресценции не отличались от соответствующих спектров PSt-OH (IV) [13].

Реакцию перэтерификации PSt-PC (V) проводили в условиях, аналогичных получению PE (II) (схема 1), однако в данном случае по ТСХ наблюдали кроме меченого PE (PSt-PE, VI) значительное образование флуоресцентномеченой фосфатидной кислоты (VII) (в процессе получения PE (II) фосфатидная кислота образовывалась в следовых количествах). Реакцию продолжали до исчезновения, по данным ТСХ, исходного (V) (~20 ч) и после колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ—метанол—конц.  $NH_4OH$ , 60:10:1) выделяли PSt-PE (VI) с выходом 30%, а затем смесью хлороформ — метанол — конц.  $NH_4OH$  (10:10:1) элюировали 48% флуоресцентномеченой фосфатидной кислоты (VII). По хроматографической подвижности соединения (VI) и (VII) не отличались от соответствующих природных липидов, а их УФ-спектры и спектры флуоресценции аналогичны спектрам производных (IV) и (V).

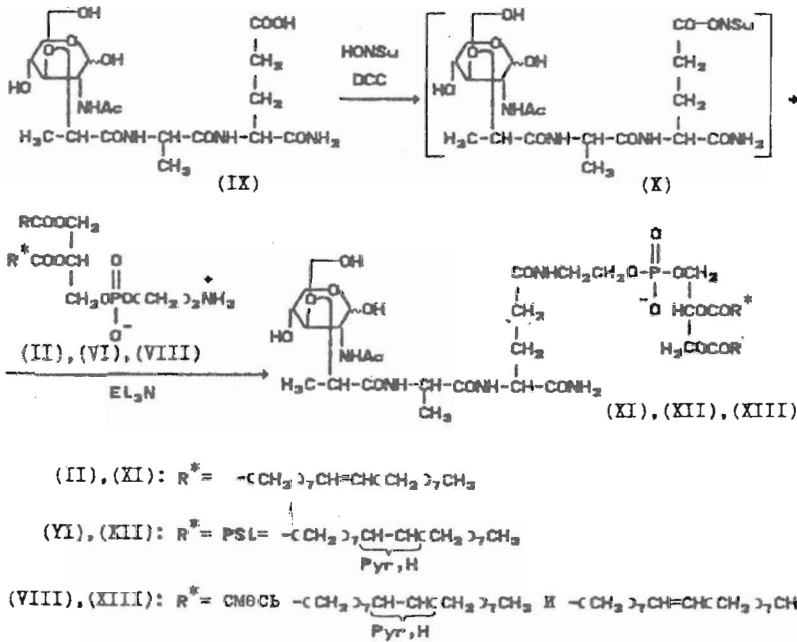
В основе второго подхода к получению флуоресцентномеченого PE лежит разработанный ранее в нашей лаборатории метод прямого введения флуоресцентной метки в молекулы природных липидов, основанный на способности ароматических углеводородов вступать в реакции алкилирования по Фриделю—Крафтсу с остатками непредельных жирных кислот, входящих в состав природных фосфолипидов [13—15]. Реакцию пирена с PE (II) проводили при комнатной температуре в сухом дихлорэтане в присутствии 5-кратного избытка безводного  $AlCl_3$  (схема 1) [13]. Меченый PE (Pyr-PE, VIII) выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. По хроматографической подвижности соединения (VIII) не отличалось от аналога (VI) и PE (II). Спектры поглощения и флуоресценции производного (VIII) подобны соответствующим спектрам пиренилмеченой кислоты (IV) и фосфолипидов (V)—(VII). Сопоставлением УФ-спектров аналогов (VI) и (VIII) рассчитали содержание пиренильной метки в последнем, составляющее 70%, что соответствует степени модификации PE (II), равной 28% [13]. Ранее было показано, что флуоресцентная метка в молекуле (VIII) распределяется между ацилами в положениях 1 и 2 остатка глицерина в соответствии с распределением



\* В формуле яичного PC (I) в положении 2 остатка глицерина изображен остаток олеиновой кислоты, так как она является главной кислотой лецитинов яйца [12], причем более 90% от общего количества остатков олеиновой кислоты находится в положении 2 остатка глицерина.

ненасыщенных жирных кислот в молекуле исходного PE (II), т. е. более 90% метки находится во втором ацильном остатке [13, 14].

Конденсацию MDP (IX) с PE (II) или его метченными производными (VI), (VIII) осуществляли N-гидроксисукцинимидным методом в сухом пиридине (схема 2) [16]. Через 24 ч после начала реакции к активированному эфиру (X) без выделения прибавляли соответствующий PE (II), (VI) или (VIII) в сухом хлороформе в присутствии Et<sub>3</sub>N; образующиеся MDP-PE (XI), N-(N-ацетилмурамоил-L-аланил-D-изоглутаминил)-1-ацил-2-[9-(10)-(4-пиренил)стеароил]-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (XII) или N-(N-ацетилмурамоил-L-аланил-D-изоглутаминил)пиренилфосфатидилэтанолламин (XIII) обнаруживали на ТСХ с помощью специфических окрашивающих реагентов: анилин-фталата (реактив на восстанавливающие сахара [17]) и молибденового синего. Нингидрином производные MDP (XI)—(XIII) не окрашивались. Липофильный MDP (XI) и флуоресцентномеченные производные (XII) и (XIII) выделяли колоночной хромато-



рафией на силикагеле с последующей очисткой ТСХ в системе хлороформ—метанол—конц.  $NH_4OH$  (65:25:4) с выходами соответственно 20, 15 и 24%.

Строение синтезированных веществ (XI)—(XIII) подтверждали с помощью спектральных методов: УФ- и флуоресцентной спектроскопии и масс-спектрометрии. УФ-спектры и спектры флуоресценции липофильных флуоресцентных производных MDP (XII) и (XIII) подобны соответствующим спектрам PSt-PE (VI) и Pyr-PE (VIII) и спектрам других пиренилмеченых фосфолипидов, полученных ранее [13]. Содержание метки в производном (XIII), рассчитанное по данным УФ-спектра, не изменилось по сравнению с исходным (VIII), т. е. составляло 70%. В масс-спектре MDP-PE (XI) (бомбардировка ускоренными атомами) наблюдались молекулярные ионы двух видов: соответствующий MDP-PE с остатком 1-пальмитоил-2-олеоил-*sn*-глицеро-3-фосфоэтаноламина [(M—H)<sup>-</sup>,  $m/z$  1216] и MDP-PE с остатком 1-стеароил-2-олеоил-*sn*-глицеро-3-фосфоэтаноламина [(M—H)<sup>-</sup>,  $m/z$  1218].

Активность MDP-PE (XI) оценивалась в опытах *in vitro* в тесте активации макрофагов мышей к генерации фактора некроза опухоли\*. Было обнаружено, что масляная микроэмульсия, содержащая MDP-PE, активирует перитонеальные макрофаги (но не спленоциты) мышей линии DBA/2 к генерации фактора некроза опухоли. Это может быть использовано для направленной активации макрофагов в туморицидное состояние [19].

### Экспериментальная часть

УФ-спектры снимали на спектрофотометре Shimadzu UV-240 (Япония), спектры флуоресценции — на спектрофлуориметре Shimadzu UF-250 (Япония), спектры ПМР (с полной развязкой от протонов) — на импульсном фурье-спектрометре

\* Биологические испытания выполнены А. Л. Рахмилевичем и М. С. Рахмимовой в лаборатории проф. Б. Б. Фукса (Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН) и опубликованы отдельно [18].

Bruker WH-250 (ФРГ), масс-спектры (бомбардировка ускоренными атомами) — на масс-спектрометре MS-50 TC (Kratos, Великобритания). Условия ионизации: ионизирующее напряжение 7 кЭв, газ — ксенон, растворитель — глицерин + тиоглицерин.

Растворители удаляли в вакууме при температуре не более 36° С. Для колоночной хроматографии применяли силикагель L 40/100 (Сhemapol, ЧСФР), для ТСХ — пластинки Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck, ФРГ). ТСХ осуществляли в системах: хлороформ — метанол — вода, 65:25:4 (А) и хлороформ — метанол — конц. NH<sub>4</sub>OH, 65:25:4 (Б). Для обнаружения веществ на хроматограммах использовали флуоресценцию при УФ-облучении (а), молибденовый синий (б), нингидрин (в) и анилинфталат (г).

Лиофилизированный яд змеи *Crotalus adamanteus* (Serva, ФРГ) использовали без дальнейшей очистки. Яичный ФХ (Харьковское предприятие по производству бактериальных препаратов) очищали колоночной хроматографией на силикагеле в системе хлороформ — метанол — вода (30:10:1). N-Ацетилмурамоил-L-аланил-D-изоглутамин синтезирован способом, описанным в работе [20], и имел характеристики, соответствующие литературным данным [20]. Пиренилстеариновую кислоту (IV) получали по методу, описанному ранее [13], лизофосфатидилхолин (III) получали гидролизом яичного ФХ ([12], с. 117) и очищали колоночной хроматографией на силикагеле в системе хлороформ — метанол — вода (25:25:4). С флуоресцентными веществами работали при слабом рассеянном свете.

1-Ацил-2-[9(10)-(4-пиренил)стеариол]-sn-глицеро-3-фосфохолин (V). К раствору 300 мг PSt-OH (IV), 153 мг IPC (III) в сухом хлороформе прибавляли при перемешивании 1,92 мл 10% раствора DCC в сухом CCl<sub>4</sub> и 76 мг DMAP. Реакционную смесь перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 27 ч, после чего промывали 20 мл 1% NaCl / 1% HCl и дистиллированной водой (2 × 20 мл). Органическую фазу упаривали, растворяли в бензоле, отделяли от осадка фильтрованием и упаривали под вакуумом. Остаток (0,579 г) хроматографировали на колонке с силикагелем. Элюируя хлороформом, выделяли 0,217 г PSt-OH (IV), а в системе хлороформ — метанол — вода (30:10:1) получали 217 мг (73%) PSt-PC (V), R<sub>f</sub> 0,39 (А, обнаружение: а, б); УФ (метанол), λ<sub>max</sub>, нм (ε): 204 (12 200), 234 (21 800), 242 (28 100), 264 (13 500), 275 (21 000), 312 (6400), 325 (14 900), 341 (20 300); спектр флуоресценции (метанол, λ<sub>возб</sub> 341 нм), λ<sub>max</sub>, нм: 380, 400, 420; ПМР (дейтерохлороформ, δ, м. д.): 0,85 (3H, CH<sub>3</sub>, τ), 1,26 [(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, м), 1,46 (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, м), 1,82 (4H, CH<sub>2</sub>CH(Pyr)-, м), 2,22 (2H, CH<sub>2</sub>COOH, τ), 3,30 (9H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, с), 3,70—4,28 (5H, глицерин, м), 7,96—8,21 (9H, Pyr, м).

1,2-Диацил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (II), 1-ацил-2-[9(10)-(4-пиренил)стеариол]-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (VI) и 1-ацил-2-[9(10)-(4-пиренил)стеариол]-sn-глицеро-3-фосфат (VII). 1) Измельченные внутренние листья свежей белокочанной капусты (50 г) гомогенизировали со 150 мл 0,05 М ацетатного буфера (рН 5,6) в размельчителе тканей при 8000 об/мин и отфильтровывали; фильтрат использовали в качестве препарата PL D. 891 мг PC (I) диспергировали в 15 мл 0,1 М ацетатного буфера (рН 5,6) и прибавляли 40 мл диэтилового эфира, 7,2 мл свежеперегнанного моноэтанолamina (оттитрованного уксусной кислотой до рН 5,6), 2,2 мл 10% раствора CaCl<sub>2</sub> и 25 мл препарата PL D. Реакционную смесь интенсивно перемешивали на магнитной мешалке, через 1 ч прибавляли 20 мл свежей PL D, 20 мл эфира и 2,2 мл 10% CaCl<sub>2</sub> (эту процедуру повторяли в течение 4 ч). Перемешивание продолжали до исчезновения в реакционной смеси исходного PC (I), контролируя ход реакции по ТСХ в системах А и Б. Через ~20 ч прибавляли 45 мл 0,1 М Na<sub>2</sub>-EDTA, эфир упаривали под вакуумом, а к остатку (150 мл) прибавляли 5 объемов (750 мл) метанола и 2,5 объема (375 мл) хлороформа, интенсивно перемешивали и добавляли еще по 2,5 объема воды и хлороформа; органическую фазу отделяли, упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем в системе хлороформ —

метанол — конц.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (60:10:1), получая 594 мг (70%) PE (II),  $R_f$  0,60 (А, обнаружение: б, в), 0,46 (Б, обнаружение: б, в).

2) 142 мг PSt-PC (V) диспергировали с 3 мл 0,1 М ацетатного буфера (pH 5,6) и 6 мл диэтилового эфира, прибавляли 1,2 мл моноэтаноламина, оттитрованного уксусной кислотой до pH 5,6, 0,35 мкл 10%  $\text{CaCl}_2$  и 3,5 мл свежеприготовленного препарата PL D. Дальнейшие операции проводили так же, как описано в пункте 1. После колоночной хроматографии на силикагеле в системе хлороформ — метанол — конц.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (60:10:1) получали 40 мг (30%) PSt-PE (VI),  $R_f$  0,60 (А, обнаружение: а, б, в), 0,47 (Б, обнаружение: а, б, в); УФ (метанол),  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 204 (15 800), 243 (29 600), 264 (18 100), 275 (23 900), 312 (8400), 325 (19 100), 341 (23 100); спектр флуоресценции (метанол,  $\lambda_{\text{возб}}$ , 341 нм),  $\lambda_{\text{max}}$ , нм: 380, 400, 416. Затем, элюируя смесью хлороформ — метанол — конц.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (10:10:1), получали 62 мг (48%) кислоты (VII),  $R_f$  0,52 (А, обнаружение: а, б), 0,12 (Б, обнаружение: а, б); УФ-спектр и спектр флуоресценции аналогичны спектрам PSt-PE (VI).

Пиренилфосфатидилэтанолламин (VIII). Конденсацию пирена с PE (II) осуществляли по описанной ранее методике [13]. Из 128 мг липида (II) и 52 мг пирена в присутствии 126 мг безводного  $\text{AlCl}_3$  получали 90 мг P $\pi$ g-PE (VIII),  $R_f$  0,65 (А, обнаружение: а, б, в); по данным УФ-спектра, подобного спектру PSt-PE (VI), содержание метки в липиде (VIII) составляло 70% (степень модификации 28%); спектр флуоресценции (метанол,  $\lambda_{\text{возб}}$  341 нм),  $\lambda_{\text{max}}$ , нм: 380, 400, 416.

*N*-(*N*-Ацетилмурамоил-*L*-аланил-*D*-изоглутаминил)-1,2-диацил-*sn*-глицеро-3-фосфоэтанолламин (XI), *N*-(*N*-ацетилмурамоил-*L*-аланил-*D*-изоглутаминил)-1-ацил-2-[9(10)-(4-пиренил)стеароил]-*sn*-глицеро-3-фосфоэтанолламин (XII) и *N*-(*N*-ацетилмурамоил-*L*-аланил-*D*-изоглутаминил)пиренилфосфатидилэтанолламин (XIII). 1) К 25 мг MDP (IX), растворенного в 1,5 мл сухого Р $\pi$ , прибавляли 11,7 мг HONSu и 15,7 мг DCC, реакционную смесь перемешивали на магнитной мешалке 24 ч при комнатной температуре, затем прибавляли раствор 50 мг PE (II) в 2 мл сухого хлороформа, содержащий 0,1 мл  $\text{Et}_3\text{N}$ , и перемешивали еще 24 ч, после чего приливали 10% HCl (до pH 4—5), перемешивали 15 мин и экстрагировали хлороформом (4 × 10 мл). Органическую фазу промывали водой (2 × 10 мл) и упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем в системе хлороформ — метанол — конц.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (50:10:1); получали 10 мг MDP-PE (XI), содержащего незначительные количества примесей, который очищали ТСХ в системе Б, получая 9 мг хроматографически гомогенного MDP-PE (XI) (15%),  $R_f$  0,39 (Б, обнаружение: б, г); масс-спектр,  $m/z$ : 1216 [(M—H)<sup>-</sup> с остатком 1-пальмитоил-2-олеоил-*sn*-глицеро-3-фосфоэтанолламина], 1218 [(M—H)<sup>-</sup> с остатком 1-стеароил-2-олеоил-*sn*-глицеро-3-фосфоэтанолламина].

2) Из 12 мг MDP (IX) и 31 мг PSt-PE (VI) по методике, описанной в пункте 1, получали 5 мг (15%) производного MDP (XII),  $R_f$  0,39 (Б, обнаружение: а, б, г); УФ (метанол),  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 204 (15 700), 234 (16 800), 242 (25 400), 264 (10 000), 275 (16 600), 311 (4500), 325 (10 100), 341 (14 500); спектр флуоресценции (метанол,  $\lambda_{\text{возб}}$  341 нм),  $\lambda_{\text{max}}$ , нм: 380, 398, 414.

3) Из 12 мг MDP (IX) и 40 мг P $\pi$ g-PE (VIII) по методике, описанной в пункте 1, получали 8 мг (24%) производного MDP (XIII),  $R_f$  0,39 (Б, обнаружение: а, б, г). По данным УФ-спектра, подобного спектру (XII), содержание метки составляло 70% (степень модификации 17%); спектр флуоресценции (метанол,  $\lambda_{\text{возб}}$  341 нм),  $\lambda_{\text{max}}$ , нм: 345, 394, 413.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lefrancier P.//Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis. 1985. V. 8. № 2. P. 171—185.
2. Chirigos M. A., Talmadge J. E.//Springer Semin. Immunopathol. 1985. V. 8. P. 327—346.
3. Baschang G.//Tetrahedron. 1989. V. 45. № 20. P. 6331—6360.

4. Ellouz F., Adam A., Ciorbaru R., Lederer E.//Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1974. V. 59. № 4. P. 1317—1325.
5. Adam A., Petit J.-F., Lefrancier P., Lederer E.//Molec. Cell. Biochem. 1981. V. 41. P. 27—47.
6. Lefrancier P., Lederer E.//Pure and Appl. Chem. 1987. V. 59. № 3. P. 449—454.
7. Schroit A. J., Fidler I. J.//Cancer Res. 1982. V. 42. P. 161.
8. Nayar R., Fidler I. J.//Springer Semin. Immunopathol. 1985. V. 8. № 4. P. 413—428.
9. Phillips N. G., Moras M. L., Chedid L., Lefrancier P., Bernard J. M.//Cancer Res. 1985. V. 45. № 1. P. 128—134.
10. Shumanr G., Brownbill A. F., Dukor P., Tarcsay L. Z., Braun D. G.//Recent Adv. Chemother., Proc. Int. Congr. Chemother., 14th, 1985, Anticancer Sect. 1. P. 55—57.
11. Молотковский Ю. Г., Унковский В. И., Бергельсон Л. Д.//Биоорганическая химия. 1980. Т. 6. № 1. С. 144—145.
12. Бергельсон Л. Д., Дятловицкая Э. В., Молотковский Ю. Г., Батраков С. Г., Барсуков Л. И., Проказова Н. В. Препаративная биохимия липидов. М.: Наука, 1981. 256 С.
13. Богомолов О. В., Якунина Н. Б., Каплун А. П., Швец В. И.//Биоорганическая химия. 1988. Т. 14. № 8. С. 1059—1067.
14. Богомолов О. В., Каплун А. П., Швец В. И.//Биоорганическая химия. 1984. Т. 10. № 11. С. 1560—1564.
15. Богомолов О. В., Каплун А. П., Якунина Н. Б., Швец В. И., Евстигнеева Р. П.//Докл. АН СССР. 1984. Т. 279. № 2. С. 383—386.
16. Хорлин А. Я., Абашев Ю. П.//Биоорганическая химия. 1984. Т. 10. № 8. С. 1119—1126.
17. Кирхнер Ю.//Тонкослойная хроматография. В 2 томах: Пер. с англ./Ред. Березкин В. Г. М.: Мир, 1981. Т. 1. С. 227.
18. Рахмилевич А. Л., Рахимова М. С., Богомолов О. В., Бовин Н. В., Райхман Л. М.//Тез. докл. IV Всесоюз. конф. по патологии клетки. М., 1987. С. 100.
19. Poste G., Kirsh R., Fogler W. E., Fidler I. J.//Cancer Res. 1979. V. 39. № 3. P. 881—892.
20. Kusumoto S., Tarumi J., Ikenaka K., Shiba T.//Bull. Chem. Soc. Jap. 1976. V. 49. P. 533—539.

Поступила в редакцию  
20.VII.1992

O. V. Bogomolov, I. V. Golovkina, V. I. Shvets, N. V. Bovin \*

## SYNTHESIS OF LIPOPHILIC AND FLUORESCENT DERIVATIVES OF N-ACETYLMURAMYL-L-ALANYL-D-ISOGLUTAMINE

\* M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology, Moscow;  
M. M. Shemyakin and Yu. A. Ozchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry,  
Russian Academy of Sciences, Moscow

Synthesis of lipophilic derivatives of N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine (MDP) by condensation of the C-terminal amino acid moiety in MDP molecule with phosphatidylethanolamine was carried out. Fluorescent lipophilic derivatives of MDP were synthesized by condensation of MDP with phosphatidylethanolamines labelled in the hydrophobic moiety, e. g. 1-acyl-2-[9(10)-(4-pyrenyl)stearoyl]-sn-glycero-3-phosphoethanolamine and pyrenylphosphatidylethanolamine.