



УДК 547.963.1.057

СИНТЕЗ α -ГЛИКОЗИДОВ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА N-АЦЕТИЛМУРАМОИЛ-L-АЛАНИЛ-D-ИЗОГЛУТАМИНА

© 1998 г. А. Е. Земляков, В. О. Курьянов, В. В. Цикалов, В. Я. Чирва[#]

Симферопольский государственный университет,
333036, Украина, Крым, Симферополь, ул. Ялтинская, 4
Поступила в редакцию 07.08.97 г. Принята к печати 05.12.97 г.

Гликозилирование гептанола-1, циклогексанола и холестерина перацетатом α -глюкозаминилхлорида в присутствии HgI_2 при 80–90°C дало соответствующие сполна ацетилированные α -гликозиды N-ацетилглюкозамина. Последовательное дезацетилирование по Земплону, бензилиденирование и алкилирование L-2-хлорпропановой кислотой привело к защищенным D-мурамовым кислотам. Кислоты конденсировали с L-Ala-D-Glu(OMe)-NH₂ и после деблокирования получили целевые α -гликозиды метилового эфира N-ацетилмурамоил-L-аланил-D-изоглутамина.

Ключевые слова: гликопептиды; мурамоилдипептид; α -гликозилирование, иодид ртути(II); синтез углеводов.

Благодаря относительно большей доступности β -гликозидов для производных N-ацетилглюкозамина (NAG) в первую очередь были синтезированы и тестированы β -гликозиды N-ацетилмурамоил-L-аланил-D-изоглутамина (MDP, мурамоилдипептида), в том числе его метил- [1, 2], *n*-нитрофенил- [1, 3], 6-аминогексил- [4] β -гликозиды. α -Гликозиды мурамоилдипептида изучены недостаточно. Описаны синтезы и исследована биологическая активность только α -метил- [1, 2] и α -бензил- [5] гликозидов MDP, что не позволяет делать выводы о влиянии конфигурации аномерного центра на иммуностимулирующую активность гликозидов мурамоилдипептида.

Ранее нами были синтезированы β -гликозиды MDP с различными агликонами [6–10]. Представители этой группы гликопептидов в ряде случаев обладали большей по сравнению с MDP активностью. Так, β -гептилгликозид MDP – сильный стимулятор противоопухолевого иммунитета [11], β -гексадецилгликозид MDP проявил радиопротекторные свойства, а β -холестерилгликозид метилового эфира MDP, по предварительным данным, обладает сильным адъювантным эффектом по отношению к белку gp160 ВИЧ-1.

Ключевые соединения в синтезе этих гликопептидов – сполна ацетилированные β -гликозиды N-ацетилглюкозамина – получали оксазолиновым методом или действием на спирты полного ацетата α -глюкозаминилхлорида (I) в присутствии HgI_2 . При комнатной температуре

последний способ давал только β -гликозиды, однако при повышении температуры реакции образовывались значительные количества α -аномеров, что сделало их доступными.

В продолжение исследований по изучению взаимосвязи между строением гликозидов MDP и их биологической активностью, проводящихся с целью поиска перспективных иммуномодуляторов, нами синтезированы α -гептил-, α -циклогексил- и α -холестерилгликозиды метилового эфира N-ацетилмурамоил-L-аланил-D-изоглутамина (VIa)–(IVb).

Сполна ацетилированные α -гликозиды N-ацетилглюкозамина (IIa)–(IIb) получили гликозилированием спиртов α -хлоридом (I) в присутствии иодида ртути(II) и молекулярных сит 3 Å. Реакцию с циклогексанолом и холестерином проводили в дихлорэтане при 80 – 85°C, с гептанола-1 лучшие выходы α -гликозида (IIa) были получены в нитрометане. Гликозиды (IIa) – (IIb) были выделены колоночной хроматографией с выходами 48–54%.

α -Конфигурация гликозидной связи в соединениях (IIa)–(IIb) подтверждается наличием в их ¹H-ЯМР-спектрах однопротонного дублета с константой спин-спиновой взаимодействия 3.5 Гц в области 4.82–4.98 м.д. (отнесение остальных протонов углеводного остатка см. в таблице и “Экспер. части”). Гептильный агликон представлен в спектре гликозида (IIa) триплетом концевой метильной группы с δ 0.90 м.д., двумя дублетами триплетов неэквивалентных протонов α -метиленовой группы с δ 3.43 и 3.66 м.д. и мультиплетом пяти групп CH₂ с δ 1.31 и 1.61 м.д. Циклогексильный фрагмент проявился в спектре гликозида (IIb) в виде мультиплетов метиленовых групп с δ

[#] Автор для переписки.

Характеристические сигналы ^1H -ЯМР-спектров соединений (IIa)-(IIв) и (VIa)-(VIв)

Отнесение сигналов	(IIa)	(IIб)	(IIв)	(VIa)	(VIб)	(VIв)
	в C^2HCl_3			в $\text{DMSO}-d_6$		
R	0.90 т, 1.31 м, 1.61 м	1.27 м, 1.58 м, 1.74 м	0.68 с, 0.87 д, 0.92 д, 1.02 с	0.86 т, 1.36 м, 1.51 м	1.15 м, 1.40 м, 1.68 м	0.65 с, 0.84 д, 0.89 д, 0.96 д
Cl-OCH	3.43 дт, 3.66 дт	3.56 м	3.45 м	—	—	—
NAc	1.96 с	1.95 с	1.96 с	1.78 с	1.79 с	1.79 с
OAc	2.03 с (6H), 2.10 с	2.03 с, 2.04 с, 2.09 с	2.03 с, 2.04 с, 2.09 с	—	—	—
H-1 ($J_{1,2}$, Гц)	4.82 д (3.5)	4.98 д (3.5)	4.97 д (3.5)	4.69 д (3.5)	4.84 д (3)	4.86 д (3)
NH, GlcNAc	5.66 д	5.66 д	5.66 д	7.62 д	7.68 д	7.66 д
NH	—	—	—	8.01 д, 8.18 д	8.02 д, 8.20 д	8.03 д, 8.17 д
γ -CH ₂ , Glu	—	—	—	2.35 т	2.30 т	2.30 т
β -CH ₂ , Glu	—	—	—	2.02 м	2.00 м	1.94 м
CONH ₂	—	—	—	7.09 с, 7.37 с	7.10 с, 7.37 с	7.08 с, 7.37 с
COOMe	—	—	—	3.56 с	3.58 с	3.58 с

1.27, 1.58 и 1.74 м.д. и мультиплета метинового протона с δ 3.56 м.д. Холестерильный агликон был идентифицирован в спектре гликозида (IIв) по двум синглетам метильных групп у четвертичных атомов углерода (δ 0.68 и 1.02 м.д.), двух дублетов трех групп CH_2CH с δ 0.87 и 0.92 м.д., а также дублета дублетов винильного протона с δ 5.36 м.д.

Ацетаты (IIa)–(IIв) дезацетилировали по Земплену. Затем соединения (IIIa)–(IIIв) превращали в 4,6-*O*-бензилиденные производные (IVa)–(IVв). Последние обрабатывали гидридом натрия и алкилировали *L*-2-хлорпропановой кислотой. Полученные таким образом защищенные *D*-мурамовые кислоты (Va)–(Vв) конденсировали с метиловым эфиром *L*-аланил-*D*-изоглутамина, используя *N*-гидроксисукцинимидный метод. Удаление бензилиденных групп кислотным гидролизом привело к целевым гликопептидам (VIa)–(VIв). Их структура была подтверждена ^1H -ЯМР-спектрами, в которых среди прочих присутствуют характеристические сигналы пептидного фрагмента: триплет γ -метиленовой группы (δ 2.30–2.35 м.д.) и мультиплет β -метиленовой группы (δ 1.94–2.02 м.д.) изоглутамина, синглет протонов метоксильной группы (δ 3.56–3.58 м.д.) и два синглета неэквивалентных протонов группы CONH₂ (δ 7.08–7.10 и 7.37–7.39 м.д.) (см. таблицу в “Экспер. часть”).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли на приборе ПТП, оптическое вращение (α_{546}) при 20–22°С — на поляриметре Polaromat-A. ^1H -ЯМР-спектры получены на спектрометрах Varian VXR-300 (300 МГц), внутренний стандарт — Me₄Si (растворитель — см. таблицу). Приведены химические сдвиги (м.д., δ -шкала) и константы спин-спинового взаимодействия (J , Гц). ТСХ проводили на пластинках Kieselgel 60-F₂₅₄ (Merck). Вещества обнаруживали 5% раствором серной кислоты в бутаноле-I при нагревании до 200–300°С. Использовали системы растворителей: хлороформ-этанол, 15 : 1 (А), 5 : 1 (Б), бензол-этанол, 10 : 1 (В). Хроматографию проводили на колонке (1.8 × 12 см) с силикагелем фирмы Aldrich и Merck (70–230 и 240–400 меш соответственно). Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют расчетным значениям.

В работе использовали ряд общих методик.

Гликозилирование. К раствору 2-ацетида-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- α -*D*-глюкопиранозилхлорида (I) [12] в сухом дихлорэтаноле или нитрометане (25 мл на 1 г α -хлорида) добавляли 1.16 экв. иодида ртути(II) и 1 экв. спирта. Реакционную смесь перемешивали в присутствии молекулярных сит 3 Å при температуре кипения растворителя до исчезновения гликозил-донора (контроль ТСХ в системах А и В) и еще дополнительно 30 мин. Молекулярные сита и катализатор

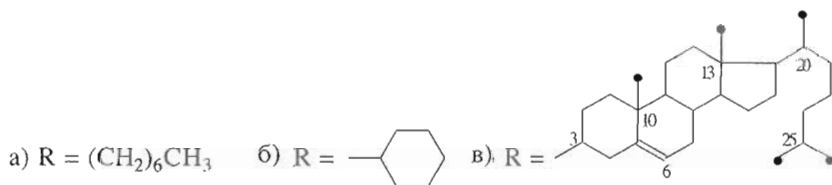
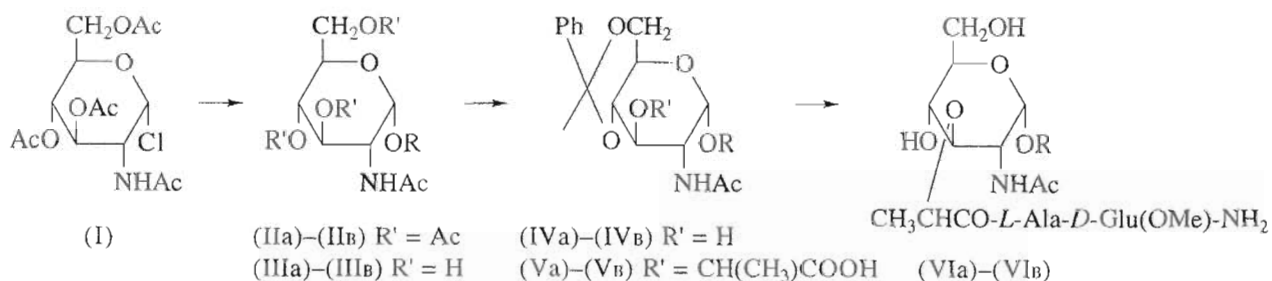


Схема.

отфильтровывали, фильтрат разбавляли хлороформом, промывали раствором иодида калия и водой. Органический слой отделяли, осушали безводным Na₂SO₄ и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией.

Деацетилирование по Земплену. К ~10% раствору ацетата (IIa) – (IIb) в сухом метаноле или смеси метанол–дихлорметан (1 : 1) добавляли 0.01–0.05 экв. 0.1 н. раствора метилата натрия в метаноле и выдерживали 12–24 ч. Раствор нейтрализовывали катионитом КУ-2 (H⁺), смолу промывали метанолом и фильтрат упаривали.

Бензилиденирование. К суспензии вещества (IIIa)–(IIIb) в сухом диоксане (1 г вещества в 2–3 мл) добавляли диметилацеталь бензальдегида (1 мл на 1 г вещества) и несколько капель 10% раствора серной кислоты в этаноле. Реакционную смесь осторожно перемешивали 3–5 мин при 90–95°C, затем приливали 50–100 мл гексана и вещество растирали в порошок. Осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе.

Получение гликозилмурамовых кислот (Va)–(Vb). К ~5% раствору соединений (IVa)–(IVb) в сухом диоксане при перемешивании порциями добавляли 4 экв. гидрида натрия. Реакционную смесь нагревали до 95°C, выдерживали при этой температуре 1 ч, после охлаждения до 65°C приливали 2 экв. L-2-хлорпропионовой кислоты и выдерживали при 65°C еще 3 ч. После охлаждения избыток гидрида натрия разлагали этанолом, смесь концентрировали и выливали в холодную воду. Раствор подкисляли 2 н. серной кислотой до pH 2–3 и экстрагировали мурамовую кислоту хлороформом. Экстракт сушили безводным Na₂SO₄ и упаривали, остаток кристаллизовали.

Конденсация N-оксисукцинимидным методом. К ~5 – 10% раствору кислоты (Va)–(Vb) в сухом диоксане или THF при перемешивании добавляли

1.1 экв. NОSu и 1.1 экв. DCC. Через 3–5 ч осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали и промывали растворителем. К фильтрату прибавляли 1 экв. N-деблокированного дипептида (получали обработкой метилового эфира Вос-L-аланил-D-изоглутамина трифторуксусной кислотой с последующим упариванием досуха) и триэтиламин до pH 8. По окончании реакции (контроль ТСХ в системах А и Б) продукт отделяли фильтрованием и очищали колоночной хроматографией.

Гидролиз бензилиденовых производных. Алкилиденные производные растворяли при нагревании на кипящей водяной бане в 80% уксусной кислоте (1 г ацетата в 10 мл) и выдерживали при этой температуре 20–40 мин (контроль ТСХ в системе Б). Раствор упаривали досуха, остаток растирали в эфире.

Метилловый эфир O-(гептил-2-ацетиамидо-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозид-3-С-ил)-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутамина (VIa).

Гептил-2-ацетиамидо-3,4,6-три-O-ацетил-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозид (IIa). Гликозилирование гептанола-1 (193 мкл, 1.37 ммоль) хлоридом (I) (0.50 г, 1.37 ммоль) в кипящем нитрометане после очистки колоночной хроматографией (элюент – бензол → бензол – пропанол-2, 50: 1) дало 330 мг (54%) гликозида (IIa). Стеклообразный продукт, $[\alpha] +131^\circ$ (с 1,0, хлороформ). ¹H-ЯМР*: 0.90т (3H, CH₃CH₂), 1.31м и 1.61м (10H, 5 CH₂), 1.96с, 2.03с (6H), 2.10с (12 H, NAc и 3 OAc), 3.43дт и 3.66дт (2H, C1-OCH₂), 3.96ддд (1H, H-5), 4.09дд и 4.24дд (2H, H-6a, H-6b, J_{5,6a} 2.5, J_{5,6b} 5, J_{6a,6b} 12), 4.34ддд (1H, H-2, J_{2,3} 10), 4.82д (1H, H-1, J_{1,2} 3.5), 5.12дд

* Курсивом здесь и далее при описании спектров ЯМР обозначены атомы пиранозного кольца.

(1H, H-4, $J_{4,5}$ 10), 5.22дд (1H, H-3, $J_{3,4}$ 10), 5.66д (1H, NH, $J_{2, \text{NH}}$ 10).

Гептил-2-ацетидамо-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозид (IIIa) получили дезацетилированием 356 мг (0,8 ммоль) ацетата (IIa). Выход 230 мг (90%), т. пл. 163–165°C, $[\alpha] +131^\circ$ (с 1.0, метанол).

Гептил-2-ацетидамо-4,6-O-бензилиден-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозид (IVa). Бензилиденирование 230 мг (0.72 ммоль) триола (IIIa) дало после очистки колоночной хроматографией (элюент-хлороформ \rightarrow хлороформ – пропанол-2, 50 : 1) 233 мг (79%) ацетата (IVa), т. пл. 187–189°C, $[\alpha] +77^\circ$ (с 1.0, хлороформ).

Гептил-2-ацетидамо-4,6-O-бензилиден-2-дезоксид-3-O-(D-1-карбоксиэтил)- α -D-глюкопиранозид (Va) синтезировали алкилированием 235 мг (0.58 ммоль) соединения (IVa) L-2-хлорпропионой кислотой. Выход после кристаллизации (эфир-петролейный эфир) 210 мг (76%), т. пл. 159–161°C, $[\alpha] +85^\circ$ (с 1.0, хлороформ).

Метилловый эфир O-(гептил-2-ацетидамо-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозид-3-ил)-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутамина (VIa). Кислоту (Va) (150 мг, 0.3 ммоль) конденсировали с дипептидом (получен из 110 мг (0.3 ммоль) соответствующего Вос-производного). В защищенном гликопептиде удалили бензилиденную защиту и получили 95 мг (51%) соединения (VIa) в виде аморфного белого порошка. $[\alpha] +93^\circ$ (с 0.67, метанол). $^1\text{H-NMR}$: 0.86г (3H, CH_3CH_2), 1.15д и 1.23д (6H, 2 CH_3CH), 1.36м, 1.51м (CH_2), 1.78с (3H, NAc), 2.02м (2H, $\beta\text{-CH}_2$, Glu), 2.35т (2H, $\gamma\text{-CH}_2$, Glu), 3.56с (3H, COOMe), 4.18ут (1H, C6-OH), 4.69д (1H, H-1, $J_{1,2}$ 3.5), 5.34уд (1H, C4-OH), 7.09с и 7.37с (2H, CONH₂), 7.62д (1H, NH, GlcNAc), 8.01д и 8.18д (2H, 2 NH).

Метилловый эфир O-(циклогексил-2-ацетидамо-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозид-3-ил)-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутамина (VIb).

Циклогексил-2-ацетидамо-3,4,6-три-O-ацетил-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозид (IIb). Гликозилирование циклогексанола (0.71 мл, 6.85 ммоль) хлоридом (I) (2.5 г, 6.85 ммоль) в кипящем дихлорэтане после очистки колоночной хроматографией (элюент – $\text{CCl}_4 \rightarrow \text{CCl}_4$ – пропанол-2, 100 : 1) дало 1.38 г (48%) гликозида (IIb). Стеклообразный продукт, $[\alpha] +95^\circ$ (с 1.6, хлороформ). $^1\text{H-NMR}$: 1.27м, 1.58м, 1.74м (CH_2), 1.95с, 2.03с, 2.04с, 2.09с (12 H, NAc и 3 OAc), 3.56м (1 H, C1-OCH), 4.04ддд (1H, H-5), 4.10дд и 4.22дд (2H, H-6a, H-6b, $J_{5,6a}$ 2, $J_{5,6b}$ 4.5, $J_{6a,6b}$ 12), 4.31ддд (1H, H-2, $J_{2,3}$ 10.5), 4.98д (1H, H-1, $J_{1,2}$ 3.5), 5.10дд (1H, H-4, $J_{4,5}$ 9.5), 5.22дд (1H, H-3, $J_{3,4}$ 9.5), 5.66д (1H, NH, $J_{2, \text{NH}}$ 9.5).

Циклогексил-2-ацетидамо-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозид (IIIb) получили дезацетилированием 1.38 г (3.22 ммоль) ацетата (IIb). Выход 760 мг (78%), т. пл. 206–207°C, $[\alpha] +192^\circ$ (с 1.0, этанол).

Циклогексил-2-ацетидамо-4,6-O-бензилиден-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозид (IVb) получили бензилиденированием 650 мг (2.48 ммоль) триола (IIIb). Выход 740 мг (88%), т. пл. 183–185°C (с разл.), $[\alpha] +79^\circ$ (с 1.0, хлороформ).

Циклогексил-2-ацетидамо-4,6-O-бензилиден-2-дезоксид-3-O-(D-1-карбоксиэтил)- α -D-глюкопиранозид (Vb) синтезировали алкилированием 700 мг (1.79 ммоль) соединения (IVb) L-2-хлорпропионой кислотой. Выход 600 мг (72%), т. пл. 179–181°C, $[\alpha] +115^\circ$ (с 1.0, хлороформ).

Метилловый эфир O-(циклогексил-2-ацетидамо-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозид-3-ил)-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутамина (VIb). Кислоту (Vb) (200 мг, 0.43 ммоль) конденсировали с дипептидом (получен из 142 мг (0.43 ммоль) соответствующего Вос-производного). В защищенном гликопептиде удалили бензилиденную защиту и получили 205 мг (81%) соединения (VIb). Аморфный белый порошок, $[\alpha] +106^\circ$ (с 1.0, этанол). $^1\text{H-NMR}$: 1.15м, 1.40м, 1.68м (CH_2), 1.22д и 1.25д (6H, 2 CH_3CH), 1.79с (3H, NAc), 2.00м (2H, $\beta\text{-CH}_2$, Glu), 2.30т (2H, $\gamma\text{-CH}_2$, Glu), 3.58с (3H, COOMe), 4.55ут (1H, C6-OH), 4.84д (1H, H-1, $J_{1,2}$ 3), 5.31д (1H, C4-OH), 7.10с и 7.39с (2H, CONH₂), 7.68д (1H, NH, GlcNAc), 8.02д и 8.20д (2H, 2 NH).

Метилловый эфир O-(холестерил-2-ацетидамо-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозид-3-ил)-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутамина (VIv).

Холестерил-2-ацетидамо-3,4,6-три-O-ацетил-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозид (IIv). Гликозилирование холестерина (2.12 г, 5.48 ммоль) хлоридом (I) (2.0 г, 5.48 ммоль) дало после очистки колоночной хроматографией (элюент – толуол \rightarrow толуол-ацетон, 25:1) 2.12 г (54%) гликозида (IIv), т. пл. 212–214°C, $[\alpha] +87^\circ$ (с 1.0, хлороформ). $^1\text{H-NMR}$: 0.68с и 1.02с (6H, Me-C*10, Me-C*13), 0.87д (6H, Me₇-C*25), 0.92д (3H, Me-C*20), 1.96с, 2.03с, 2.04с, 2.09с (12H, NAc и 3 OAc), 3.45м (1H, C1-OCH), 4.06ддд (1H, H-5), 4.12дд и 4.26дд (2H, H-6a, H-6b, $J_{5,6a}$ 2, $J_{5,6b}$ 4.5, $J_{6a,6b}$ 12), 4.31ддд (1H, H-2, $J_{2,3}$ 10.5), 4.97д (1H, H-1, $J_{1,2}$ 3.5), 5.10дд (1H, H-4, $J_{4,5}$ 9.5), 5.22дд (1H, H-3, $J_{3,4}$ 9.5), 5.36дд (1H, H*-6), 5.66д (1H, NH, $J_{2, \text{NH}}$ 9.5).

Холестерил-2-ацетидамо-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозид (IIIv) получили дезацетилированием 1.0 г (1.4 ммоль) ацетата (IIv). Выход 680 мг (82%), т. пл. 233–235°C (с разл.), $[\alpha] +54^\circ$ (с 1.0, диметилсульфоксид).

Холестерил-2-ацетидамо-4,6-O-бензилиден-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозид (IVv) получили бензилиденированием 400 мг (0.68 ммоль) триола (IIIv). Выход 410 мг (89%), т. пл. 173–175°C (с разл.), $[\alpha] +67^\circ$ (с 1.0, хлороформ).

Холестерил-2-ацетидамо-4,6-O-бензилиден-2-дезоксид-3-O-(D-1-карбоксиэтил)- α -D-глюкопиранозид (Vv) синтезировали алкилированием 480 мг (0.7 ммоль) соединения (IVv) L-2-хлорпро-

пионовой кислотой. Выход 460 мг (87%), т. пл. 187–189°C (с разл.), $[\alpha] +90^\circ$ (с 1.0, хлороформ).

Метилловый эфир *O*-(холестерил-2-ацетиламино-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозид-3-ил)-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутамина (VIв). Кислоту (Vв) (230 мг, 0.31 ммоль) конденсировали с дипептидом (получен из 100 мг (0.31 ммоль) соответствующего Вос-производного). В защищенном гликопептиде удалили бензилиденовую защиту и получили 160 мг (60%) соединения (VIв). Аморфный белый порошок, $[\alpha] +68^\circ$ (с 0.67, этанол). $^1\text{H-NMR}$: 0.65с и 0.96с (6H, Me-C*13, Me-C*10), 0.84д (6H, 2 Me-C*25), 0.89д (3H, Me-C*20), 1.21д и 1.25д (6H, 2 CH_3CH), 1.79с (3H, NAc), 1.94м (2H, β - CH_2 , Glu), 2.30т (2H, γ - CH_2 , Glu), 3.58с (3H, COOMe), 4.52ут (1H, C6-OH), 4.86д (1H, H-1, $J_{1,2}$ 3), 5.29д (1H, C4-OH), 7.08с и 7.37с (2H, CONH₂), 7.66д (1H, NH, GlcNAc), 8.03д и 8.17д (2H, 2 NH).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lefrancier P., Derrien M., Lederman I., Nief F., Choay J., Lederer E. // *Int. J. Pept. Protein Res.* 1978. V. 11. P. 289–290.
2. Nagai Y., Akiyama K., Kotani S., Watanabe Y., Shimono T., Shiba T., Kusumoto S. // *Cell. Immunol.* 1978. V. 35. P. 168–172.
3. Parant M., Damais C., Audibert F., Parant F., Chedid L., Sache E., Lefrancier P., Choay J., Lederer E. // *J. Infect. Dis.* 1978. V. 138. P. 378–386.
4. Ponpipom M.M., Rupprecht K.M. // *Carbohydr. Res.* 1983. V. 113. P. 57–62.
5. Azuma I., Okumura H., Saiki I., Kiso M., Hasegawa A., Tanio Y., Yamamura Y. // *Infect. Immun.* 1981. V. 53. P. 834–839.
6. Земляков А.Е., Чирва В.Я. // *Химия природн. соединений.* 1987. № 5. С. 714–718.
7. Курьянов В.О., Земляков А.Е., Чирва В.Я. // *Укр. хим. журн.* 1994. Т. 60. С. 858–861.
8. Курьянов В.О., Земляков А.Е., Чирва В.Я. // *Биоорган. химия.* 1994. Т. 20. С. 439–447.
9. Земляков А.Е., Какаян Е.С., Чирва В.Я. // *Биоорган. химия.* 1989. Т. 15. С. 1527–1533.
10. Курьянов В.О., Земляков А.Е., Чирва В.Я. // *Биоорган. химия.* 1996. Т. 22. С. 287–290.
11. Калюжин О.В., Фукс Б.Б., Бовин Н.В., Земляков А.Е., Чирва В.Я. // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 1994. № 5. С. 510–513.
12. Хортон Д. // *Методы исследования углеводов / Ред. А.Я. Хорлин. М.: Мир, 1975. С. 221–224.*

The Synthesis of α -Glycosides of Methyl *N*-Acetylmuramyl-*L*-Alanyl-*D*-Isoglytamine

A. E. Zemlyakov, V. O. Kur'yanov, V. V. Tsikalov, and V. Ya. Chirva[#]

Simferopol State University, ul. Yaltinskaya 4, Simferopol, 333036 Ukraine

1-Heptanol, cyclohexanol, and cholesterol were glycosylated with α -glucosaminylchloride peracetate in the presence of HgI_2 at 80–90°C to the corresponding peracetylated α -glycosides of *N*-acetylglucosamine. Successive Zemplen deacetylation, benzylation, and alkylation with *L*-2-chloropropionic acid gave protected *D*-muramic acids. These were coupled with *L*-Ala-*D*-Glu(OMe)-NH₂ followed by deprotection to give the target α -glycosides of methyl *N*-acetylmuramyl-*L*-alanyl-*D*-isoglytamine.

Key words: glycopeptides; muramyl dipeptide; α -glycosylation, mercury (II) iodide; carbohydrate synthesis

[#] To whom correspondence should be addressed.