



УДК 577.112.853 : 54.057

N-(ГЛИКОЗИЛТИОКАРБАМОИЛ)ПЕПТИДЫ — АНАЛОГИ N-АЦЕТИЛМУРАМОИЛ-*L*-АЛАНИЛ-*D*-ИЗОГЛУТАМИНА (МДП), ОТЛИЧАЮЩИЕСЯ СПОСОБОМ ПРИСОЕДИНЕНИЯ САХАРА К ПЕПТИДУ

Абашев Ю. П.*, Андропова Т. М., Зурабян С. Э.**,
Малькова В. П., Сорокина И. В., Хорлин А. Я.

Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина Академии наук СССР, Москва

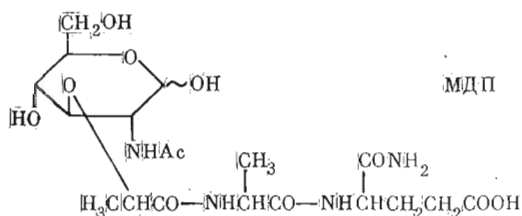
* Научно-исследовательский институт иммунологии

Министерства здравоохранения СССР, Москва

** Первый московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Осуществлен синтез N-(гликозилтиокарбамоил)пептидов общей формулы G-HNC(=S)-P (P=*L*-Ala, *L*-Ala-*D*-Glu, *L*-Ala-*D*-iGln, *D*-Ala-*L*-Ala-*D*-iGln; G=*D*-GlcNAc β 1-(4-*D*-GlcNAc β 1)_{x=0, 1, 2}, *L*-Rhap α 1) действием ацетилированных гликозилтиоцианатов на аланин или незащищенные пептиды и последующим дезацетилированием аддуктов. В тесте Йерне все гликозилтиокарбамоилаланины и рамнопиранозилтиокарбамоилпептиды оказались неактивными. Глюкозаминсодержащие гликозилтиокарбамоилпептиды влияли на индекс антителообразующих клеток, увеличивая или уменьшая его в зависимости от дозы, некоторые из них по иммуноадьювантной активности были сопоставимы с МДП.

Ввиду практической значимости иммунорегуляторы-гликопептиды, моделирующие или повторяющие строение фрагментов клеточных стенок бактерий, являются объектом многочисленных исследований (см. обзоры [1-4]). Простейшим биологически активным представителем этого ряда гликопептидов является N-ацетилмурамоил-*L*-аланил-*D*-изоглутамин (МДП).



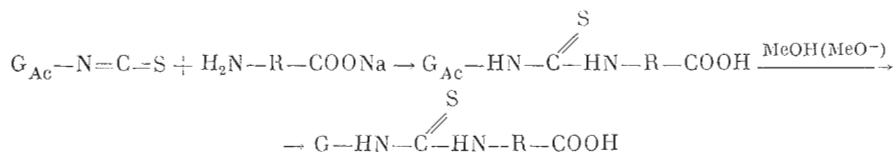
С целью изучения взаимосвязи между строением и иммуномодулирующим действием, а также с целью поиска новых иммуноактивных гликопептидов осуществлен синтез большого числа аналогов МДП [1]. Многочисленные модификации структуры МДП в синтезах его аналогов могут быть подразделены на следующие основные типы: 1) модификации пептидной части; 2) модификации углеводной части; 3) изменение положения лактиллипептидного фрагмента в остатке глюкозамина [4-6]; 4) создание олигомерных и полимерных структур, несущих МДП или его аналоги. Во всех перечисленных модификациях характер связи углеводов — пептид не менялся: углеводная часть всегда присоединялась только через остатки α -оксикислот, чаще всего через остаток молочной кислоты.

Данная работа посвящена изучению влияния характера связи углеводов — пептид на биологическую активность аналогов МДП. С этой целью синтезирован ряд гликозилтиокарбамоилпептидов — аналогов МДП, в которых связь между углеводной и пептидной частями молекул осуществляется за счет тиокарбамоильной группировки, находящейся при аномальном центре сахара. В синтезированных аналогах варьировалось также строение углеводной и пептидной частей молекулы.

Ацетилгликопиранозилизотиоцианаты

№	Соединение	Исходная ацилгалогеноза	Выход, %	Т. пл., °С	$[\alpha]_D^{25}$, град (с 1,1; хлороформ)
(I)	<i>L</i> -Rhap α 1-NCS	2,3,4-Три- <i>O</i> -ацетил- <i>L</i> -рамнопиранозилбромид	71	106,7–107,3 (эфир – гексан)	–185
(II)	<i>D</i> -GlcNAc β 1-NCS	3,4,6-Три- <i>O</i> -ацетил-2-ацетамидо-2-дезоксид- <i>D</i> -гликопиранозилхлорид	63	157–160 (хлороформ – эфир)	+9
(III)	<i>D</i> -GlcNAc β 1-4- <i>D</i> -GlcNAc β 1-NCS	3,6,3',4',6'-Пепта- <i>O</i> -ацетилди- <i>N</i> , <i>N</i> '-ацетил-хитобиозилхлорид	59	196–197 (ацетон – эфир)	–27
(IV)	<i>D</i> -GlcNAc β 1-(4- <i>D</i> -GlcNAc β 1) ₂ -NCS	3,6,3',6',3'',4'',6''-Гепта- <i>O</i> -ацетил-три- <i>N</i> , <i>N</i> ', <i>N</i> ''-ацетилхитотриозилхлорид	80	Аморфн.	–16,5

Гликозилтиокарбамоилпептиды были получены путем присоединения гликозилизотиоцианатов [7] (соед. (I) – (IV) табл. 1) к аминогруппе аланина или незащищенных пептидов [8]. В реакции вводили натриевые соли аланина или пептидов; при этом гликозилизотиоцианаты в мягких условиях взаимодействовали исключительно с аминогруппой аланина или *N*-концевой аминокислоты пептида [9]. Взаимодействия с карбоксильной группой данных соединений в условиях реакции не наблюдалось. Полученные в результате *O*-ацетилированные гликозилтиокарбамоилпептиды (соед. (V) – (XV) табл. 2) подвергались деацетилированию метилатом натрия в метаноле, которое приводило к целевым гликозилтиокарбамоилпептидам (XVI) – (XXVI) (табл. 3).



Во всех случаях реакции протекали гладко, в мягких условиях и с хорошими выходами (см. «Экспериментальную часть»). Строение синтезированных соединений прямо вытекало из способа их синтеза, чистота их подтверждалась данными элементного анализа на углерод, водород, азот и серу, а также с помощью ТСХ. Синтез трипептида *D*-аланил-*L*-аланил-*D*-изоглутамин осуществлялся конденсацией *n*-нитрофенилового эфира *трет*-бутилоксикарбонил-*D*-аланина с трифторацетатом γ -бензилового эфира *L*-аланил-*D*-изоглутамин [8] методом активированных эфиров с последующим деблокированием бензильной защиты гидролизом и *трет*-бутилоксикарбонильной защиты обработкой трифторуксусной кислотой.

Об адьювантной активности синтезированных гликопептидов судили по изменению количества антителообразующих клеток в селезенке мышей.

N-(Гликозилтиокарбамоил)аминокислоты (XVI) – (XVIII) и рамнозильные производные (XIX) и (XX) оказались полностью неактивными. Соединения (XXI) и (XXIII) показали умеренную иммуноадьювантную активность. Замена дипептида на трипептид *D*-аланил-*L*-аланил-*D*-изоглутамин дала соединения (XXIV) – (XXVI) с иммуносупрессорной активностью (см. табл. 4).

Полученные данные показали, что для иммуноадьювантной активности важно наличие дипептида (*L*-аланил-*D*-изоглутамин или *L*-аланил-*D*-глу-

Ацетаты N-(гликопиранозилтиокарбамонил)пептидов

№	Соединения (ацетаты)	Выход, %	Т. пл., °С	ТСХ			[α] _D ²² , град (с 1,1)
				R _f	R _X	Система	
(V)	<i>L</i> -Rhapα <i>L</i> -NHС (=S)- <i>L</i> -Ala	90	173,5–175,5 (ацетон – гексан)	0,30	0,50*	Г	-80 (хлоро- форм)
(VI)	<i>D</i> -GlcNAcρβ1-NHС (=S)- <i>L</i> -Ala	60	185–186,5 (вода)	0,94	3,37**	З	+4,3 (хлоро- форм)
(VII)	<i>D</i> -GlcNAcρβ1-4- <i>D</i> -GlcNAcρβ1-NHС (=S)- <i>L</i> -Ala	74	213–213,5 (этанол – эфир)	0,81	2,90**	З	-23 (хлоро- форм)
(VIII)	<i>L</i> -Rhapα <i>L</i> -NHС (=S)- <i>L</i> -Ala- <i>D</i> -iGln	92	Аморфн.	0,50	0,69**	А	–
(IX)	<i>L</i> -Rhapα <i>L</i> -NHС (=S)- <i>L</i> -Ala- <i>D</i> -Glu	76	»	0,40	0,65**	И	–
(X)	<i>D</i> -GlcNAcρβ1-NHС (=S)- <i>L</i> -Ala- <i>D</i> -iGln	71	176–177,5 (метанол – эфир)	0,29	0,43**	А	-6 (вода)
(XI)	<i>D</i> -GlcNAcρβ1-NHС (=S)- <i>L</i> -Ala- <i>D</i> -Glu	91	214–217 (метанол – эфир)	0,21	0,39**	И	+7 (метанол)
(XII)	<i>D</i> -GlcNAcρβ1-4- <i>D</i> -GlcNAcρβ1-NHС (=S)- <i>L</i> -Ala- <i>D</i> -iGln	70	Аморфн.	0,47	0,62**	Б	–
(XIII)	<i>D</i> -GlcNAcρβ1-NHС (=S)- <i>D</i> -Ala- <i>L</i> -Ala- <i>D</i> -iGln	62	»	0,22	0,32*	В	–
(XIV)	<i>D</i> -GlcNAcρβ1-4- <i>D</i> -GlcNAcρβ1-NHС (=S)- <i>D</i> -Ala- <i>L</i> -Ala- <i>D</i> -iGln	99	»	0,84	3,00**	З	–
(XV)	<i>D</i> -GlcNAcρβ1-(4- <i>D</i> -GlcNAcρβ1)-2-NHС (=S)- <i>D</i> -Ala- <i>L</i> -Ala- <i>D</i> -iGln	80	»	0,76	2,71**	З	–

Примечание. R_X — хроматографическая подвижность относительно: * изотиопианата глюкозамина (II), ** N-ацетил-*D*-глюкозамина, ** полного ацетата α-*L*-рамнозы, *** полного ацетата N-ацетил-β-*D*-глюкозамина, 5** изотиопианата хитобиозы (III).

Нагривые соли N-(гликопранозилтиокарбамил) пептидов

№	Соединение	Вязк. D ₂₀ ²⁵	R _f	R _G с nA	Систе- ма	[α] _D ²² , град. (с 0,6, вода)	Формула	Элементный анализ ***			
								C	H	N	S
(XVI)	L-Rhapα1-NHC(=S)-L-Ala	92	0,67	1,64 *	D	+9	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ O ₈ S·3H ₂ O	34,48 34,46	6,94 6,95	8,04 8,00	9,20 9,16
(XVII)	D-GlcNAcρβ1-NHC(=S)-L-Ala	87	0,36	2,00	Ж	+52 **	C ₁₂ H ₂₁ N ₃ O ₇ S	41,04 40,84	6,03 6,12	11,96 12,01	9,11 8,98
(XVIII)	D-GlcNAcρβ1-4-D-GlcNAcρβ1-NHC(=S)-L-Ala	90	0,30	1,07	З	+13	C ₂₀ H ₃₇ N ₄ O ₁₂ S·H ₂ O	41,96 41,94	6,34 6,35	9,79 9,71	5,60 5,53
(XIX)	L-Rhapα1-NHC(=S)-L-Ala-D-iGln	97	0,50	1,00 *	Ж	-38	C ₁₅ H ₂₅ N ₄ O ₈ SNa	40,54 40,48	5,67 5,69	12,61 12,53	7,21 6,99
(XX)	L-Rhapα1-NHC(=S)-L-Ala-D-Glu	93	0,62	1,25 *	Ж	-	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₉ SNa ₂	38,55 38,53	4,96 5,03	8,99 8,87	6,86 6,77
(XXI)	D-GlcNAcρβ1-NHC(=S)-L-Ala-D-iGln	99	0,37	1,17	D	+4	C ₁₇ H ₃₀ N ₅ O ₁₀ SNa·H ₂ O	39,30 38,28	5,82 5,84	13,48 13,46	6,17 6,18
(XXII)	D-GlcNAcρβ1-NHC(=S)-L-Ala-D-Glu	99	0,48	1,54	D	+4	C ₁₇ H ₂₈ N ₄ O ₁₀ SNa ₂	38,78 38,70	5,36 5,28	10,69 10,61	6,09 6,02
(XXIII)	D-GlcNAcρβ1-4-D-GlcNAcρβ1-NHC(=S)-L-Ala-D-iGln	96	0,25	0,71	E	-6	C ₂₅ H ₄₁ N ₆ O ₁₄ SNa	42,61 42,58	5,86 5,93	11,93 11,86	4,55 4,42
(XXIV)	D-GlcNAcρβ1-NHC(=S)-D-Ala-L-Ala-D-iGln	99	0,18	0,64	З	+23	C ₂₀ H ₃₃ N ₆ O ₁₀ SNa	41,96 41,89	5,81 6,01	14,68 14,57	5,60 5,49
(XXV)	D-GlcNAcρβ1-4-D-GlcNAcρβ1-NHC(=S)-D-Ala-L-Ala-D-iGln	98	0,34	1,21	З	+3 **	C ₂₈ H ₄₆ N ₇ O ₁₃ SNa	43,35 43,12	5,98 5,63	12,67 12,30	4,43 3,97
(XXVI)	D-GlcNAcρβ1-(4-D-GlcNAcρβ1) ₂ -NHC(=S)-D-Ala-L-Ala-D-iGln	97	0,21	0,75	З	+3 **	C ₃₆ H ₅₉ N ₈ O ₂₀ SNa	44,17 44,30	6,07 5,98	11,48 11,32	3,29 3,09

* Хроматографическая подвижность относительно L-рамнозы.

** с 0,9, метанол.

*** Верхнее число — вычисленное значение, нижнее — найденное.

Биологическая активность N-(гликозилтиокарбамоил)пептидов

Соединение	Адьювантная активность		Противоопухолевая активность	
	Доза, мг/мышь	Индекс АОК *	Доза, мг/кг	% торможения роста опухоли
(XXI)	1	1,1	50	20
	1000	2,2	100	22
			200	56
(XXII)	—	—	50	0
			100	10
			200	38
(XXIII)	10	0,6–1,5	50	0
	100	1,0	100	0
	1000	1,3–2,4		
XXIV	1	0,6	50	0
	100	0,66	100	0
	1000	0,69		
(XXV)	1	1,2	50	0
	100	0,54	100	0
	1000	1,53		
(XXVI)	1	0,41	50	20
	100	0,88	100	22
МДП	1000	0,48		
	1	1,26	50	16
	10	1,54	100	0
	100	1,56		
	1000	0,61		

* количество АОК на 10^6 клеток селезенки в опыте
 количество АОК на 10^6 клеток селезенки в контроле

таминовой кислоты) и углевода. Структура углевода сильно влияет на активность: замена N-ацетил-D-глюкозамина на L-рамнозу приводит к потере адьювантной активности.

Приведенные в табл. 4 данные позволяют считать, что остаток молочной кислоты может быть заменен на тиокарбамоильную группу с сохранением адьювантной активности. Активность некоторых соединений, (XXI) и (XXIII), сопоставима с адьювантной активностью МДП.

Трипептидные аналоги (XXIV) — (XXVI), обладающие большим структурным подобием лактилдипептидной части мурамоилдипептида, показали иммуносупрессорную активность, что находится в соответствии с тем, что лактилдипептидный фрагмент МДП обладает антиадьювантной активностью [10].

Противоопухолевая активность изучалась на белых беспородных мышах с персистирующей солидной саркомой-180, чувствительной к природным гликопептидам [11]. Вещество вводилось на 7-е сут после подкожной перевивки опухоли. Оценка противоопухолевого действия (табл. 4) проводилась по торможению роста опухоли на 7–14-е сут после однократного внутривенного введения гликопептида. Потенциально активными оказались только тиокарбамоилгликопептиды (XXI), (XXII) и (XXVI), которые заслуживают дальнейшего исследования.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе Voetius (ГДР). Оптическое вращение измеряли на поляриметре Perkin — Elmer 141 (США). ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 (Kavalier, СССР) в системах:

хлороформ — метанол, 6:1 (А) и 4:1 (Б), хлороформ — этанол, 5:1 (В), хлороформ — ацетон — уксусная кислота, 25:25:1 (Г), *n*-бутанол — вода — уксусная кислота, 3:1:1 (Д), *n*-бутанол — вода — уксусная кислота, 5:2:2 (Е), хлороформ — этанол — вода — уксусная кислота, 6:5:1:1 (Ж), этилацетат — вода — уксусная кислота, 3:1:1 (З), хлороформ — метанол — уксусная кислота, 80:10:1 (И). Локализацию веществ обнаруживали нагреванием пластинок при 200–250° С. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле L 40–100 мкм (Chemapol, СССР). Растворители упаривали в вакууме при 30–40° С. Аминокислотный анализ пептидов проводили в стандартных условиях на аминокислотном анализаторе Liquimat (Labotron).

Бензиловый эфир трет-бутилоксикарбонил-D-аланил-L-аланил-D-изоглутамина. К раствору 1,3 г (3,1 ммоль) трифторацетата γ -бензилового эфира *L*-аланил-*D*-изоглутамин [11] и 0,34 мг (3,1 ммоль) *N*-метилморфолина в 2 мл ДМФА добавляли 1,1 г (3,5 ммоль) *n*-нитрофенилового эфира трет-бутилоксикарбонил-*D*-аланина и выдерживали 24 ч при 40° С. Выпавший осадок промывали смесью метанол — эфир, 1:1, и эфиром. После перекристаллизации из смеси метанол — ДМФА (1:0,5) получали 1,2 г (80%) соответствующего защищенного трипептида. Т. пл. 213–214° С, $[\alpha]_D^{20}$ -9° (*c* 0,1; трифторэтанол), R_f 0,77 (З), 0,86 (В). Аминокислотный анализ: Ala 2,03, Glu 1,00.

Трет-Бутилоксикарбонил-D-аланил-L-аланил-D-изоглутамин. 1,2 г бензилового эфира трет-бутилоксикарбонил-*D*-аланил-*L*-аланил-*D*-изоглутамин суспендировали в 10 мл метанола и гидрировали над палладиевой чернью в течение 3 ч при 20° С. Растворитель упаривали, остаток пересаждали из метанола эфиром. Выход 0,9 г (92%). Т. пл. 105–107° С $[\alpha]_D^{20}$ -4° (*c* 0,1; метанол), R_f 0,73 (З), 0,42 (Б).

Трифторацетат D-аланил-L-аланил-D-изоглутамин. 0,9 г трет-бутилоксикарбонил-*D*-аланил-*L*-аланил-*D*-изоглутамин растворяли в 10 мл трифторуксусной кислоты и выдерживали 0,5 ч. Продукт реакции высаживали абсолютным эфиром. Выход 0,8 г (80%). Т. пл. 102–103° С, $[\alpha]_D^{20}$ -21° (*c* 0,1; метанол), R_f 0,3 (З). Аминокислотный анализ: Ala 2,01, Glu 1,00.

Ацетилгликозилотиоцианаты (соед. I) — (IV) табл. I. Раствор 10 ммоль ацетилированного гликозилгалогенида и 30 ммоль роданида аммония в 15 мл сухого ацетонитрила перемешивали 1,5 ч при 40–45° С. Растворитель упаривали в вакууме, остаток растворяли в 15 мл хлороформа, промывали водой (3×10 мл) и сушили CaCl₂. После отгонки растворителя остаток кристаллизовали из смеси хлороформ — эфир или ацетон — эфир. Маточный раствор упаривали, остаток хроматографировали на колонке в системе хлороформ — ацетон или эфир — ацетон (концентрация ацетона возрастала от 20 до 50%). Контроль за ходом разделения производили с помощью ТСХ (системы А и В).

N-Ацетилгликозилотиокарбамоилпептиды (V) — (XV) (табл. 2). К раствору 1 ммоль аланина или пептида в 5 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃ добавляли по каплям раствор 1,1 ммоль ацетилгликозилотиоцианата в 5 мл ацетона или пиридина. Гомогенную реакционную массу выдерживали 1–4 ч при 20° С. За ходом реакции следили с помощью хроматографии. Органический растворитель отгоняли, остаток разбавляли 10–15 мл воды и промывали хлороформом (3×10 мл) для удаления избытка изотиоцианата. Водную фазу подкисляли концентрированной HCl до pH 2 и продукт экстрагировали хлороформом или смесью хлороформ — метанол, 4:1 (4×10 мл). Хлороформный раствор упаривали, остаток кристаллизовали или пересаждали из хлороформа эфиром или ацетоном до хроматографически чистого продукта.

N-Гликопиранозилтиокарбамоилпептиды (XVI) — (XXVI) (табл. 3). К раствору 1 ммоль соединения (V) — (XV) (табл. 2) в 10 мл абс. метанола добавляли 1,1 мл 1 М раствора метилата натрия в абс. метаноле и выдерживали 15–20 мин при 20° С. Натриевую соль продукта осаждали 30 мл сухого эфира и очищали пересаждением из метанола эфиром до хроматографически чистого состояния. В случае *N*-(гликозилтиокарбамоил)-*L*-ала-

нина продукт обрабатывали смолой КУ-2 (H⁺-форма) в метаноле, смолу отфильтровывали, а продукт осаждали эфиром.

Адъювантную активность соединений (XVI) — (XXVI) (табл. 4) определяли по увеличению продукции антителообразующих клеток в селезенке мышей гибридов F₁ (СВАХ57 В1/6) по методу Йерне в модификации Каннаштейма [12] на 5-е сут после одновременного внутрибрюшинного введения эритроцитов барана и гликопептида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lefrancier P., Lederer E. Prog. Chem. Org. Natur. Products, 1981, v. 40, p. 1-47.
2. Stewart-Tull D. E. S. Ann. Rev. Microbiol., 1980, v. 34, p. 311-340.
3. Parant M. Springer semin. immunopathol., 1979, v. 2, p. 101-118.
4. Hasegawa A., Kaneda Y., Goh Y., Nishibori K., Kiso M., Azuma I. Carbohydr. Res., 1981, v. 94, p. 143-163.
5. Абашев Ю. П., Андропова Т. М., Зурабян С. Э., Хорлин А. Я. Биоорг. химия, 1981, т. 7, № 7, с. 980-987.
6. Kiso M., Kaneda Y., Goh Y., Hasegawa A., Azuma I. Agric. Biol. Chem., 1980, v. 44, № 8, p. 1971-1973.
7. А. с. 666182 (СССР). Способ получения ацетилированных гликозилотиоцианатов / Кульшин В. А., Мачарадзе Р. Г., Зурабян С. Э., Хорлин А. Я. Заявл. 21.12.77, № 2557934/23-04.- Оpubл. в Б. И., 1979, № 21.
8. Андропова Т. М., Ростовцева Л. И., Добрушкина Е. П., Гаврилов Ю. Д., Дешко Т. Н., Иванова В. Т. Биоорг. химия, 1980, т. 6, № 12, с. 1830-1841.
9. А. с. 833981 (СССР). Способ получения N-(гликозилтиокарбамоил)-аминокислот и -пептидов / Зурабян С. Э., Кульшин В. А., Хорлин А. Я., Шульман М. Л. Заявл. 11.10.79, № 2829144/23-04.- Оpubл. в Б. И., 1981, № 20.
10. Adam A., Devys M., Souvannavong V., Lefrancier P., Lederer E. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1976, v. 72, № 1, p. 339-346.
11. Ростовцева Л. И., Андропова Т. М., Малькова В. П., Сорокина Н. Б., Иванова В. Т. Биоорг. химия, 1981, т. 7, № 12, с. 1843-1858.
12. Лефкович И., Козенца У. В кн.: Методы исследований в иммунологии. М.: Мир, 1981, с. 288-295.

Поступила в редакцию
15.VI.1983

N-GLYCOSYLTHIOCARBAMOYL PEPTIDES — N-ACETYLMURAMOYL-L-ALANYL-D-ISOGLUTAMINE (MDP) ANALOGUES DIFFERING IN THE MANNER OF SUGAR LINKING TO PEPTIDE

ABASHEV Yu. P.,* ANDRONOVA T. M., ZURABYAN S. E.,**
MAL'KOVA V. P., SOROKINA I. B., KHORLIN A. Ya.

M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow; Research Institute of Immunology, Health Ministry of the USSR, Moscow;** I. M. Sechenov I Moscow Medical Institute, Moscow*

N-Glycosylthiocarbamoyl peptides of the general formula G-NC(=S)-P (P=L-Ala, L-Ala-D-Glu, L-Ala-D-iso-Gln, D-Ala-L-Ala-D-iso-Gln, and G=D-GlcNAc β 1 \rightarrow (4-D-GlcNAc β 1) $\times=0, 1, 2$, L-Rhap α 1-) were synthesized by coupling acetylated glycosylisothiocyanates with alanine or unprotected peptides, followed by deacetylation of the formed adducts. All the glycosylthiocarbamoylalanines and rhamnopyranosylthiocarbamoyl peptides were inactive as immunoadjuvants in the Jerne test. The immunoadjuvant-active compounds comparable to MDP were found among the aminosugar-containing glycosylthiocarbamoyl peptides.