



УДК 547.458.412.2.057

СИНТЕЗ ПОВТОРЯЮЩЕГОСЯ ЗВЕНА И ДИМЕРА ПОВТОРЯЮЩЕГОСЯ ЗВЕНА ОСНОВНОЙ ЦЕПИ О-АНТИГЕННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ *SHIGELLA FLEXNERI*

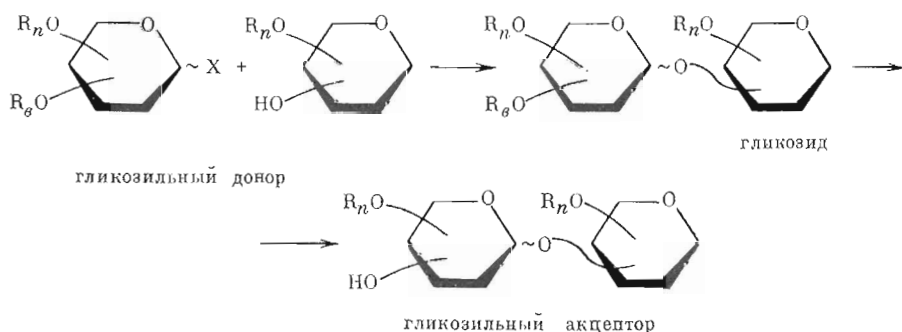
Цветков Ю. Е., Байралова П. Э., Бакиновский Л. В.,
Кочетков Н. К., Янкина Н. Ф.*

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского
Академии наук СССР, Москва;

* Институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова
Минздрава СССР, Москва

С использованием ацилированных моносахаридных синтонов осуществлен синтез метилгликозида тетрасахарида GlcNAc (β 1-2) Rha (α 1-2) Rha (α 1-3) Rha – химического повторяющегося звена основной цепи О антигенных полисахаридов *Sh. flexneri*. Димер повторяющегося звена – октасахарид [GlcNAc (β 1-2) Rha (α 1-2) Rha (α 1-3) Rha (α 1-3)]₂-ОМе получен катализируемой TiCl_4 , конденсацией производного тетрасахарида, тритилированного по положению 3 остатка глюкозамина, с 1,2-О-цианоэтилидовым производным того же тетрасахарида.

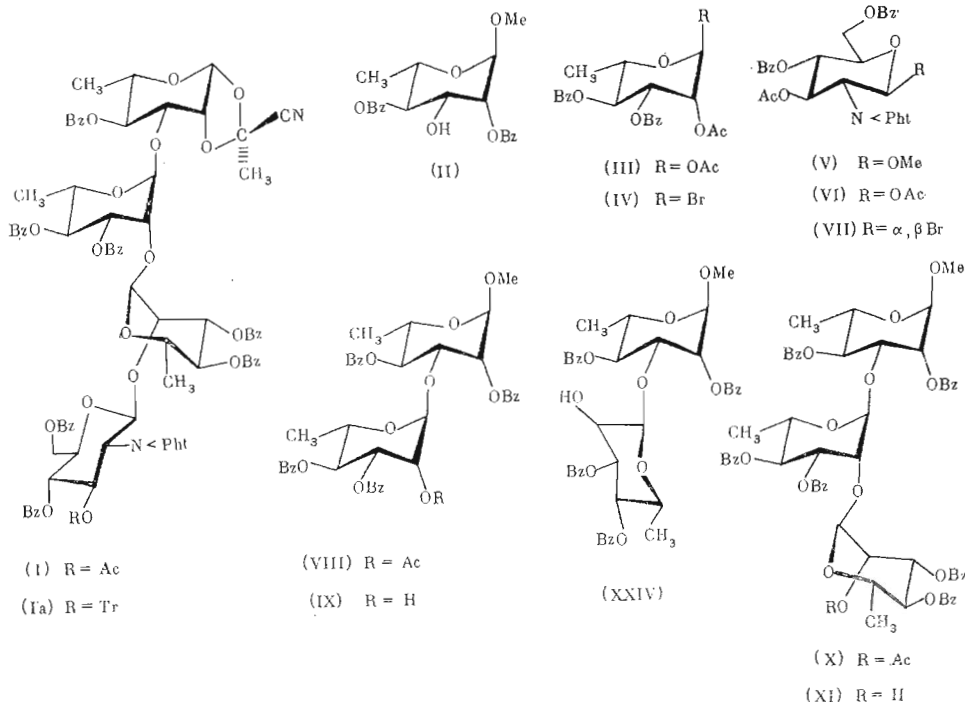
Подход к синтезу сложных олигосахаридов, являющихся фрагментами природных полисахаридов или гликоконъюгатов, с использованием стандартизованных моносахаридных интермедиатов получил в последние годы широкое распространение [1–5]. Он предусматривает создание моносахаридных синтонов с такой комбинацией «постоянных» (R_n) и «временных» (R_b) защит гидроксильных групп, которая позволяет осуществлять переход «гликозильный донор» → «гликозильный акцептор» за минимальное число максимально простых стадий. В качестве «постоянных» защитных групп в синтезе моносахаридных синтонов, как правило, используются бензильные группы, а в качестве «временных» – ацильные, аллильные, а также силильные группы (схема).



Предложенный нами недавно метод избирательного удаления О-ацетильной группы в присутствии О-бензоильных путем кислотного метанолиза [6] позволил использовать в качестве стандартизованных интермедиатов для введения в линейную олигосахаридную цепь 1,2-транс-связанных моносахаридных остатков производные, содержащие только ацильные защитные группы – ацетильную («временную») и бензоильные («постоянные»). Бензоильные группы как «постоянные» защиты имеют очевидные преимущества перед бензильными, поскольку вводятся в мягких условиях и обеспечивают гораздо более широкие возможности для избирательной

Использованные сокращения: DMAP – 4-диметиламинопиридин, PhI< – фтаоильная группа.

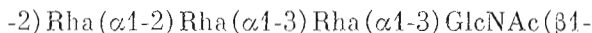
постановки. Высокая устойчивость ацильных групп по сравнению с бензильными в условиях синтеза гликозилирующих агентов, например гликозилбромидов, позволяет получать последние стандартной обработкой HBr в уксусной кислоте без применения специальных условий и реагентов. Кроме того, ацильные защитные группы могут быть удалены в одну стадию при получении целевого незащищенного олигосахарида.



Моносахаридные синтоны, содержащие только ацильные защитные группы, были с успехом использованы нами в синтезе тетрасахаридного цианоэтилиденового производного (I) — предшественника мономера для синтеза основной цепи O-антигенных полисахаридов *Shigella flexneri* [7]. В этом синтезе, однако, преимущества подобного подхода к получению сложных олигосахаридов проявлялись не в полной мере из-за наличия в молекуле цианогруппы, которая вводилась на ранних стадиях, предшествующих построению олигосахаридной цепи. Удаление ацетильной группы при получении моногидроксильных гликозильных акцепторов действием HCl в метаноле сопровождалось присоединением MeOH к цианогруппе, так что целевые продукты образовывались с умеренными выходами.

В настоящем сообщении мы описываем использование моносахаридных синтонов с ацильными защитными группами для синтеза химического повторяющегося звена и димера повторяющегося звена (в виде метилгликозидов) основной цепи O-антигенных полисахаридов *Sh. flexneri*.

В основе O-антигенных полисахаридов всех серотипов *Sh. flexneri* лежит линейная цепь с тетрасахаридным биологическим повторяющимся звеном [8]:

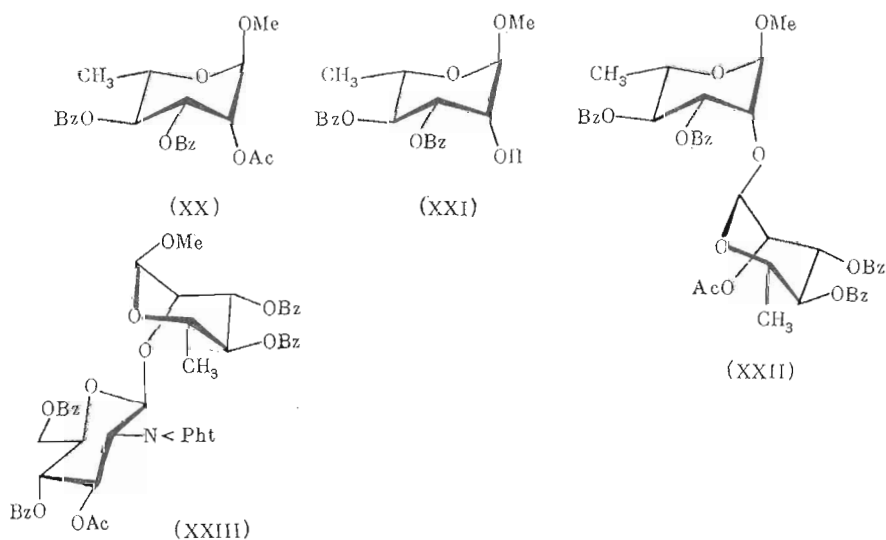


В известных синтезах химических повторяющихся звеньев O-антигенного полисахарида *Sh. flexneri* (в виде 8-метоксикарбопироктилгликозидов) синтонами для построения 3- и 2-замещенных рамнопиранозных звеньев служили соответственно производные 2,4-ди-O-бензоил- α -L-рамнопиранозы и 3,4-ди-O-бензил-L-рамнопиранозы [9–11].

В нашем ступенчатом синтезе тетрасахаридного повторяющегося звена с остатком 3-замещенной рамнозы на «восстанавливающем» конце синтонами этих рамнозных звеньев являлись метил-2,4-ди-O-бензоил- α -L-рамнопи-

ранозид (II) и 1,2-ди-О-ацетил-3,4-ди-О-бензоил-*L*-рамнопираноза (III). Мы планировали также синтез октасахаридов, содержащего фрагмент Rha (α 1-3)GlcNAc, поэтому для введения остатка глюкозамина в олигосахаридную цепь использовали производное (VI), содержащее ацетильную («временную») защитную группу при О-3. Соединения (III) и (VI) служили синтонами и для получения тетрасахаридного цианоэтилиденевого производного (I) [7]. Синтез тетрасахарида, по существу, включал две основные операции: гликозилирование производного моно- или олигосахаридов с единственной гидроксильной группой гликозилибромидом, содержащим «временную» ацетильную группу в нужном положении, и дезацетилирование полученного продукта в условиях мягкого кислотного метанолиза, после чего указанная последовательность реакций повторялась необходимое число раз.

При гликозилировании рамнозида (II) бромидом (IV), получаемым из ацетата (III) стандартной обработкой HBr в уксусной кислоте, в присутствии $Hg(CN)_2$ в ацетонитриле с выходом 97% был выделен хроматографически однородный (ТСХ) дисахарид (VIII), содержащий, по данным ВЭЖХ, незначительное (~5%) количество примеси другого компонента. В дальнейших превращениях этот продукт использовался без дополнительной очистки. Для съемки спектров ЯМР и измерения оптического вращения использовался образец дисахаридов (VIII), очищенный от примеси с помощью препаративной ВЭЖХ. Удаление единственной ацетильной группы в дисахаридном производном (VIII) проводили действием 0,6 М HCl в метаноле в течение 20–24 ч при 20°С. Продукт дезацетилирования (IX) был выделен с выходом 72% наряду с соединением с большей хроматографической подвижностью, совпадающим, по данным ТСХ, с исходным производным (VIII). Кристаллизацией последнего получено производное (XXIV) с (β 1-3)-рамнозидной связью. Строение соединения (IX), в частности локализация гидроксильной группы при С-2', однозначно следует из сопоставления спектров 1H - и ^{13}C -ЯМР соединений (VIII) и (IX). В спектрах 1H -ЯМР при переходе (VIII) \rightarrow (IX) наблюдается сильноположное смещение сигнала H-2' (5,09 \rightarrow 3,93 м.д.), а в спектрах ^{13}C -ЯМР – слабоположный сдвиг сигналов С-1' и С-3' (см. табл. 1; предположительное отнесение сигналов в спектрах ^{13}C -ЯМР этих и других синтезированных соединений сделано с привлечением данных для модельных соединений (V) [7], (XX), (XXI) [6], (XXII), (XXIII) [7]).



Строение β -дисахаридов (XXIV) было подтверждено следующими спектральными данными. В спектре 1H -ЯМР соединения (XXIV) отсутствовали сигналы ацетильных групп и имелись сигналы ОН-группы и ароматических протонов, причем интенсивность последних отвечала наличию

Данные спектров ¹³C-ЯМР гликозирванных олигосахаридов и модельных соединений (6, м. д.)

Таблица 1

| Остаток | Атом C * | Соединение | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|-------------|------------|------|--------|-------|-------|--------|-------|-------|------|---------|-------|--------|-------|-----------|-----------|
| | | (II) | (XX) | (VIII) | (XXI) | (IX) | (XXII) | (X) | (XI) | (V) | (XXIII) | (XII) | (XIII) | (XIV) | (XVIII) | (XIX) ** |
| -3) Rha | C-1 | 98,7 | | 98,3 | 100,8 | 98,6 | | 93,6 | 92,5 | | | 98,5 | 98,6 | 98,0 | 102,02 | 101,97 |
| | C-2 | 73,4 | | 72,2 | 69,6 | 72,3 | | 72,4 | 72,5 | | | 72,4 | 72,5 | 72,2 | 71,06 | 71,04 |
| | C-3 | 69,0 | | 76,2 | 72,8 | 76,0 | | 75,8 | 76,0 | | | 75,3 | 75,5 | 75,1 | 78,59 | 78,55; |
| | C-4 | 75,8 | | 73,1 | 71,6 | 73,7 | | 73,7 | 73,6 | | | 73,6 | 73,7 | 73,4 | 73,00 | 72,96; |
| | C-5 | 66,3 | | 66,5 | 66,5 | 66,7 | | 66,6 | 66,6 | | | 66,8 | 66,8 | 66,6 | 69,74 | 69,70; |
| | C-6 | 17,7 | | 17,2 | 17,6 | 17,4 | | 17,3 | 17,4 | | | 17,3 | 17,4 | 17,3 | 17,84 | 17,63; |
| 2) Rha | C-1 | | 98,7 | 99,3 | 100,8 | 101,8 | 99,6 | 100,7 | 100,9 | | | 100,6 | 100,7 | 100,5 | 102,02 | 101,97 |
| | C-2 | | 69,9 | 69,2 | 69,6 | 69,6 | 76,7 | 69,6 | 76,6 | | | 77,0 | 76,8 | 75,8 | 79,43 | 79,40; |
| | C-3 | | 70,2 | 69,9 | 72,8 | 72,6 | 74,3 | 70,7 | 74,1 | 74,1 | | 70,7 | 70,8 | 71,0 | 71,06 | 71,04 |
| | C-4 | | 71,7 | 71,3 | 71,6 | 71,5 | 72,0 | 71,7 | 71,5 | 71,7 | | 71,6 | 71,7 | 71,7 | 73,41 | 73,37 |
| | C-5 | | 67,4 | 67,3 | 66,5 | 67,4 | 66,9 | 67,5 | 67,5 | 67,4 | | 67,4 | 67,5 | 67,2 | 70,35 | 70,31 |
| | C-6 | | 17,6 | 17,6 | 17,6 | 17,6 | 17,8 | 17,2 | 17,8 | 17,8 | | 17,8 | 17,9 | 17,7 | 17,84 | 17,85 |
| -2) Rha | C-1 | | | | | | 99,9 | 99,2 | 101,2 | | | 100,5 | 100,7 | 100,3 | 102,25 | 102,21 |
| | C-2 | | | | | | 69,8 | 69,6 | 69,5 | | | 77,1 | 77,5 | 76,9 | 80,06 | 80,00; |
| | C-3 | | | | | | 70,0 | 69,8 | 72,2 | | | 71,1 | 71,3 | 71,2 | 71,06 | 71,04 |
| | C-4 | | | | | | 71,8 | 71,7 | 71,6 | | | 71,9 | 72,0 | 71,8 | 73,56 | 73,53 |
| | C-5 | | | | | | 67,6 | 67,7 | 67,6 | | | 66,5 | 67,4 | 67,3 | 70,42 | 70,42 |
| | C-6 | | | | | | 17,6 | 17,5 | 17,5 | | | 17,6 | 17,6 | 17,3 | 17,84 | 17,85 |
| -3) GlcN | C-1 | | | | | | | | | 99,2 | 99,3 | 98,8 | 99,1 | 98,3 | 103,93 | 103,32 |
| | C-2 | | | | | | | | | 54,9 | 54,9 | 54,7 | 57,2 | 56,5 | 57,41 | 56,85 |
| | C-3 | | | | | | | | | 70,8 | 70,4 | 70,3 | 70,1 | 70,2 | 74,90 | 74,87 |
| | C-4 | | | | | | | | | 70,4 | 70,2 | 70,1 | 73,4 | 73,1 | 71,06 | 69,48 |
| | C-5 | | | | | | | | | 72,1 | 72,5 | 71,9 | 72,1 | 71,9 | 77,00 | 76,97; |
| | C-6 | | | | | | | | | 63,2 | 63,0 | 62,3 | 62,6 | 63,1 | 61,90 | 61,89 |
| OAc | | 20,8 | 20,4 | 55,2 | 55,3 | 20,6 | 20,5 | 55,3 | 57,0 | 20,4 | 20,2 | 20,1 | 55,3 | 55,0 | 23,56 *** | 23,53 *** |
| OMe | | 55,3 | 55,1 | 55,1 | 55,2 | 55,1 | 55,2 | 55,3 | 57,0 | 55,1 | 55,2 | 55,2 | 55,0 | 56,00 | 55,96 | 55,96 |

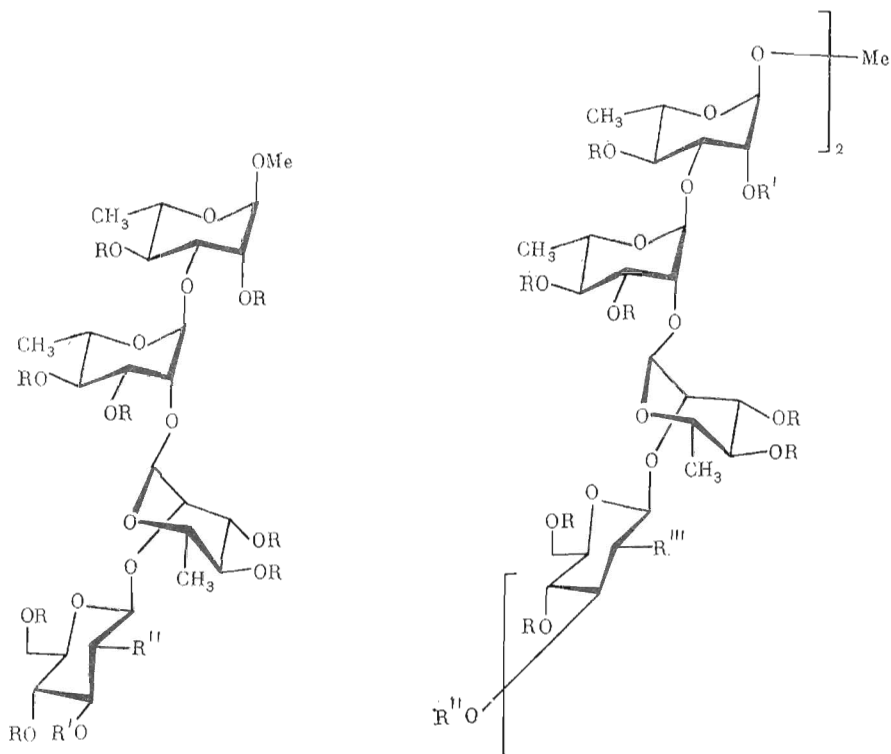
* Отнесение сигналов C-6 к тому или другому остатку рамнозы в производных олигосахаридов сделано произвольно.

** В левой колонке приведены сигналы «восстанавливающего», а в правой — «невосстанавливающего» тетрасахаридного звена. Отнесение сигналов, разделенных точкой с запятой, к указаным тетрасахаридным фрагментам не проводилось.

*** Сигналы NCOCH₃-групп.

в молекуле четырех бензоильных групп. Слабопольное положение сигналов Н-2, Н-4, Н-3' и Н-4' показывает, что бензоильные группы находятся в положениях 2 и 4 «восстанавливающего» и положениях 3 и 4 «невосстанавливающего» остатков рамнозы. Совокупность этих данных свидетельствует, что соединение (XXIV) является производным (1-3)-связанного дисахарида со свободной ОН-группой в положении 2'. β -Конфигурация гликозидной связи подтверждается данными спектра ^{13}C -ЯМР: 1) сильнопольное положение сигнала С-1' (небольшой α -эффект на С-1 гликозилирующей пиранозы) по сравнению с его положением в спектре α -дисахарида (IX) (96,4 и 100,8 м.д.) характерно для *L*-рамнопиранозил-(β 1-3)-*L*-рамнопиранозы [12]; 2) в области 66–67 м.д., характерной для С-5 защищенных α -*L*-рамнопиранозидов, присутствовал лишь один сигнал (66,3 м.д.), отвечающий С-5 «восстанавливающего» звена. Слабопольное положение сигнала С-5' (70,5 м.д.) согласуется с литературными данными для β -рамнозидов [13].

Взаимодействие гидроксильного компонента (IX) с рамнозилбромидом (IV) в ацетонитриле в присутствии $\text{Hg}(\text{CN})_2$ или $\text{Hg}(\text{CN})_2$ с HgBr_2 приводит с выходом 70% к трисахариду (X), содержащему единственную ацетильную группу в месте дальнейшего наращивания цепи. Удаление этой группы в условиях, аналогичных условиям получения дисахарида (IX) из соединения (VIII), дает трисахаридное производное (XI) с выходом 65%. Как и в случае производного (IX), положение гидроксильной группы при С-2'' следовало из сильнопольного смещения сигнала Н-2'' в спектре ^1H -ЯМР и слабопольных сдвигов сигналов С-1'' и С-3'' в спектре ^{13}C -ЯМР при переходе (X) \rightarrow (XI).



- (XII) R=Bz, R'=Ac, R''=N<Pht
 (XIII) R=Bz, R'=H, R''=N<Pht
 (XIV) R=Bz, R'=Tr, R''=N<Pht
 (XVI) R=R'=Ac, R''=NHAc
 (XVIII) R=R'=H, R''=NHAc

- (XV) R=Bz, R'=Bz, Ac, R''=Ac,
 R'''=N<Pht
 (XVII) R=R'=R''=Ac, R'''=NHAc
 (XIX) R=R'=R''=H, R'''=NHAc

Гликозилирование трисахарида (XI) гликозилбромидом (VII), получающимся при обработке ацетата (VI) раствором HBr в уксусной кислоте [7], в абс. ацетонитриле в присутствии $\text{Hg}(\text{CN})_2$ и HgBr_2 [14] приводит

к тетрасахаридному производному (XII) с выходом 68%. Это соединение было превращено в незащищенный тетрасахарид (XVIII) (см. ниже), а также послужило предшественником агликонового компонента для синтеза октасахарида.

При обработке тетрасахарида (XII) раствором HCl в метаноле гладко снимается единственная ацетильная группа при O-3''' и с выходом 84% образуется тетрасахаридный гидроксильный компонент (XIII). Слабополярный сдвиг сигналов C-2''' и C-4''' в спектре ¹³C-ЯМР при переходе (XII) → (XIII) подтверждает локализацию гидроксильной группы при C-3'''.

В синтезе октасахарида мы применили блочную схему («4+4») с использованием в качестве гликозилирующего агента тетрасахаридного цианоэтилиденового производного (I), а в качестве агликона — тритилового эфира (XIV), полученного взаимодействием гидроксильного компонента (XIII) с избытком TrClO₄ в присутствии 2,4,6-коллидина с выходом 90%. В спектре ¹³C-ЯМР тритилового эфира (XIV) имелся характерный сигнал при 88,7 м.д., отвечающий Ph₃CO-группе.

Катализируемое TrClO₄ гликозилирование тритилового эфира (XIV) цианоэтилиденовым производным (I) с высоким выходом приводит к производному октасахарида (XV). В спектре ¹³C-ЯМР полученного защищенного октасахарида в области 98–101 м.д. имелось семь сигналов (один сигнал удвоенной интенсивности), отвечающих восьми аномерным атомам углерода. Легко идентифицируются характеристичные сигналы C-6 двух остатков глюкозамина (62,4; 62,6 м.д.) и шести остатков рамнозы (17,1; 17,5×2; 17,6×2; 18,0 м.д.), а также сигналы C-2 замещенного и концевого остатков глюкозамина (56,3 и 55,3 м.д. соответственно). В области 66–68 м.д. имеются четыре сигнала (один сигнал утроенной интенсивности), отвечающих C-5 шести α-связанных остатков рамнозы, что подтверждает α-конфигурацию вновь образовавшейся рамнозил-(1-3)-глюкозамидной связи.

Получение незащищенных олигосахаридов (XVIII) и (XIX) предусматривало удаление фталоильной группы путем гидразинолиза (с одновременным O-деацелированием) с последующим N-ацелированием. Тетрасахарид (XII) и октасахарид (XV) обрабатывали гидразингидратом в кипящем этаноле. Продукты деацелирования без выделения N,O-ацелировали уксусным ангидридом в пиридине, поскольку при обработке уксусным ангидридом в метаноле N-ацелирование производных аминоксахаров со свободной аминогруппой может проходить не полностью (ср. [15]). Ацелирование не доходит до конца за 16 ч при 20°С (данные ТСХ), и для его завершения необходимо нагревание в течение 3–6 ч при 55–60°С в присутствии катализатора ацилирования — DMAPI. В результате реакции были выделены хроматографически однородные ацетаты (XVI) и (XVII) с выходами 93 и 84% соответственно. В спектрах ¹³C-ЯМР соединений (XVI) и (XVII) присутствовали, однако, сигналы при 128,4; 129,5 и 133,0 м.д., характерные для бензоильной группы, что указывало на неполноту дебензоилирования в процессе гидразинолиза. По соотношению интегральных интенсивностей сигналов бензоильной группы и сигналов аномерных атомов углерода было определено содержание остаточных бензоильных групп в ацелированных продуктах (XVI) и (XVII) (для простоты эти соединения изображены как полные ацетаты). Оно составило 0,4 и 0,6 остатков на молекулу тетрасахарида и октасахарида соответственно. В то же время сигналы фталоильной группы (123, 132 и 134 м.д.) в спектрах соединений (XVI) и (XVII) отсутствовали, что свидетельствует о полноте дефталоилирования. Поскольку получение свободных олигосахаридов предусматривает полное удаление O-ацильных защитных групп, присутствие в молекулах продуктов (XVI) и (XVII) бензоильных групп не является критическим, и мы не предпринимали попыток получения индивидуальных ацетатов (XVI) и (XVII).

O-Деацелирование производных (XVI) и (XVII) действием MeONa в метаноле не доходит до конца за 16 ч при 20°С; для его завершения

требуется нагревание при 40–45°С в течение 5 ч. Свободные олигосахариды (XVIII) и (XIX) были очищены от неполярных примесей хроматографией на колонке с обращенной фазой. Выходы соединений (XVIII) и (XIX) составили 88 и 85% соответственно.

Строение тетрасахарида (XVIII) подтверждается данными ¹³С-ЯМР; отнесение сигналов в спектре соединения (XVIII) сделано по аналогии с отнесением, приведенным для тетрасахарида, отличающегося от соединения (XVIII) только агликоном (8-метоксикарбонилэтил) у 3-замещенного остатка рамнозы [16]. В спектре октасахаридов (XIX) легко идентифицируются сигналы 3-замещенного и концевых остатков глюкозамина (первое значение соответствует 3-замещенному остатку): С-1 (103,32 и 103,86 м.д.), С-2 (56,85 и 57,07 м.д.) и С-3 (82,64 и 74,87 м.д.). Химические сдвиги сигналов «внутренних», 2-замещенных остатков рамнозы, относящихся к различным тетрасахаридным звеньям, либо совпадают (С-1, С-3, С-4, С-5), либо незначительно различаются (С-2); кроме того, значения химических сдвигов сигналов этих остатков очень близки к химическим сдвигам соответствующих сигналов в спектре тетрасахарида (XVIII). В случае концевых и «внутренних» остатков 3-замещенной рамнозы существенные различия наблюдаются для сигналов С-1 и С-2; значения химических сдвигов сигналов С-3 и С-4 очень близки.

Таким образом, предложенный нами подход, основанный на использовании моносахаридных синтонов с ацильными защитными группами, позволяет осуществлять сборку достаточно сложных олигосахаридов за небольшое число синтетически простых и однозначных стадий. Используемый в настоящей работе набор синтонов — соединений (II), (III), (VI) (вместе со своим предшественником (V)) в сочетании с синтоном (XXI), примененным нами ранее в синтезе тетрасахаридного цианоэтиленового производного (I), позволяет в принципе синтезировать любую олигосахаридную последовательность, содержащуюся в основной цепи О-антигенных полисахаридов *Sh. flexneri*.

Синтезированные нами линейные тетрасахарид (XVIII), октасахарид (XIX), а также линейный полисахарид, полученный поликонденсацией тритилированного цианоэтиленового производного (Ia) и содержащий ~10 тетрасахаридных повторяющихся звеньев [7], были исследованы как возможные ингибиторы в иммунной системе «липополисахарид *Sh. flexneri* — антисыворотка» с применением иммуноферментного анализа. В качестве компонентов этой системы естественно было выбрать те липополисахариды, которые не содержат разветвлений в О-антигенной цепи (липополисахариды серотипов 3b, 3c и варианта Y с линейными полисахаридными цепями [17]) и соответствующие им монофакторные антисыворотки. Антигенная формула липополисахарида серотипа 3b *Sh. flexneri* наиболее «богата» О-факторами (III:3,4:6) по сравнению с двумя О-факторами у серотипа 3c (III:6) и одним у варианта Y (—:3,4). В нашей работе мы использовали липополисахариды серотипа 3b и анти-III-, анти-3,4- и анти-6-сыворотки и липополисахарид варианта Y и анти-3,4-сыворотку.

Результаты иммунохимического исследования (табл. 2) свидетельствуют о том, что ни одно из изученных соединений не обладало ингиби-

Таблица 2

Доза ингибитора (в мкг), вызывающая 50% ингибирования в иммунной системе «липополисахарид — антисыворотка»

| Липополисахарид | Антисыворотка | Ингибитор | | |
|---------------------------|---------------|----------------------|-------------------|-----------------|
| | | тетрасахарид (XVIII) | октасахарид (XIX) | полисахарид [7] |
| Серотип 3b (III:3,4:6) | анти-III | 800 | 50–100 | 12 |
| | анти-3,4 | — | 200 | — |
| | анти-6 | — | — | — |
| Вариант Y (—:3,4) | анти-3,4 | 1000 | 125 | 42 |

рующей активностью в системе «липополисахарид 3b (III:3,4:6) — анти-6». Это представляется закономерным в свете данных о том, что за проявление этого фактора отвечает остаток 3-замещенной рамнозы с ацетильной группой при O-2 [17]. В системах «липополисахарид 3b (III:3,4:6) — анти-III» и «липополисахарид Y (—:3,4) — анти-3,4» полисахарид обладал заметно более высокой ингибирующей активностью по сравнению с октасахаридом, который в свою очередь намного превосходил по активности тетрасахарид. Причина того, что полисахарид не является ингибитором в системе «липополисахарид 3b (III:3,4:6) — анти-3,4», остается невыясненной. Низкая активность тетрасахарида связана, вероятно, с отсутствием в его составе фрагмента Rha(α 1-3)GlcNAc(β 1-2)Rha, который, как указано в работе [11], необходим для проявления ингибирующей активности.

Экспериментальная часть

Оптическое вращение измеряли на поляриметре Perkin — Elmer 141 в хлороформе для защищенных производных и в воде для свободных олигосахаридов при $20 \pm 2^\circ \text{C}$. Спектры ЯМР снимали на приборах Bruker WM-250 и Bruker WM-300 в дейтерохлороформе (внутренний стандарт — TMC) и D_2O (внутренний стандарт при съемке спектров ^{13}C -ЯМР — MeOH). Образцы веществ для съемки спектров ЯМР и измерения оптического вращения дополнительно очищали методом ВЭЖХ на препаративной колонке ($30 \times 2,5 \text{ см}$) с силикагелем Silasorb 600 (10 мкм; ЧССР). В качестве элюента использовали смеси гептан — этилацетат (R_f хроматографируемого вещества при ТСХ в этих системах составляет 0,35–0,40), скорость элюирования 10 мл/мин. Детектирование проводили с помощью проточного рефрактометра Клауег (ФРГ), ТСХ — на пластинках с силикагелем L5/40 мкм (ЧССР). колоночную хроматографию — на силикагеле L40/100 мкм. Растворители очищали как описано в работе [18]. Растворы упаривали в вакууме при 40°C .

Метил-3-O-(2-O-ацетил-3,4-ди-O-бензоил- α -L-рамнопиранозил)- 2,4-ди-O-бензоил- α -L-рамнопиранозид (VIII). К смеси 1,78 г (4,6 ммоль) рамнозида (II) и 1,76 г (7 ммоль) $\text{Hg}(\text{CN})_2$ в 10 мл MeCN прибавляли по каплям раствор бромид (IV) (получен из 3,2 г (7 ммоль) ацетата (III) по методике [7]) в 20 мл MeCN за 15 мин. Смесь упаривали до объема ~10 мл, разбавляли хлороформом (150 мл), промывали водой, раствором KI, водой, органический слой упаривали, остаток хроматографировали (бензол — этилацетат, 94:6) и получали 3,51 г (97%) хроматографически однородного дисахарида (VIII), R_f 0,78 (бензол — этилацетат, 4:1), $[\alpha]_D^{+102}$ (с 1,15), содержащего, по данным ВЭЖХ (колонка $25 \times 0,46 \text{ см}$, Lichrosorb Si-60, 10 мкм (Alltech, США), элюент — гептан — этилацетат, 4:1), ~5% примеси. В дальнейших превращениях дисахарид (VIII) использовали без дополнительной очистки. Препаративной ВЭЖХ получен чистый образец (VIII), сироп, $[\alpha]_D^{+101}$ (с 1,3). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 1,13; 1,26 (2д, каждый 3H, $J_{6,5}$ 6,5 Гц, CH_3 рамнопираноз), 1,92 (с, 3H, Ac), 3,57 (с, 3H, OMe), 4,06 (дк, 2H, H-5,5'), 4,42 (дд, 1H, $J_{3,4}$ 10 Гц, H-3), 4,91 (д, 1H, $J_{1,2}$ 2 Гц, H-1), 5,04 (д, 1H, $J_{1,2}$ 2 Гц, H-1'), 5,09 (дд, 1H, $J_{2,3}$ 3,5 Гц, H-2'), 5,35 (т, 1H, $J_{4,5}$ 9,5 Гц, H-4'), 5,57 (дд, 1H, $J_{3,4}$ 9,5 Гц, H-3'), 5,60 (дд, 1H, $J_{2,3}$ 3,5 Гц, H-2), 5,68 (т, 1H, $J_{4,5}$ 9,5 Гц, H-4).

Метил-2-O-(2-O-ацетил-3,4-ди-O-бензоил- α -L-рамнопиранозил)- 3,4-ди-O-бензоил- α -L-рамнопиранозид (XXII). К смеси 386 мг (1,2 ммоль) рамнозида (XXI) и 300 мг (1,2 ммоль) $\text{Hg}(\text{CN})_2$ в 2 мл MeCN прибавляли по каплям раствор бромид (IV) (получен из 550 мг (1,2 ммоль) ацетата (III)) в 3 мл MeCN за 10 мин, перемешивали 1 ч и прибавляли еще 252 мг (1 ммоль) $\text{Hg}(\text{CN})_2$ и раствор бромид (IV), полученный из 1 ммоль ацетата (III). Смесь обрабатывали как описано выше, хроматографировали и получали 760 мг (97%) дисахарида (XXII), сироп, $[\alpha]_D^{+82}$ (с 1,3). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 1,35; 1,45 (2д, каждый 3H, $J_{6,5}$ 6,5 Гц, $J_{4,5}$ 6 Гц, CH_3 рамнопираноз), 2,02 (с, 3H, Ac), 3,48 (с, 3H, OMe), 4,13 (дк, 1H, H-5 или H-5'), 4,22–4,40 (м, 2H, H-2, H-5 или H-5'), 4,91; 5,05 (2д, каждый 1H, $J_{1,2}$ 1 Гц, H-1,1'), 5,60–5,77 (м, 3H, H-4,2', 4'), 5,82 (дд, 1H, $J_{3,4}$ 10 Гц, $J_{3,2}$ 3 Гц, H-3 или H-3'), 5,92 (дд, 1H, $J_{3,4}$ 10 Гц, $J_{3,2}$ 3 Гц, H-3 или H-3').

Метил-2,4-ди-О-бензоил-β-О-(3,4-ди-О-бензоил-α-L-рамнопиранозил)-α-L-рамнопиранозид (IX). К раствору 3,5 г (4,5 ммоль) ацетата (VIII) в 10 мл хлороформа прибавляли 25 мл MeOH и 0,9 мл ацетилхлорида. Смесь выдерживали 20 ч при 20° С, нейтрализовали водн. раствором КНСО₃, экстрагировали хлороформом (3×50 мл), экстракт промывали водой и упаривали. Остаток хроматографировали (бензол — этилацетат, 94 : 6), продукт с R_f 0,78 (бензол — этилацетат, 4 : 1) кристаллизовали из смеси эфир — гексан и получали 120 мг (3,5%) β-дисахарида (XXIV). При дальнейшем элюировании (бензол — этилацетат, 88 : 12) получали 2,4 г (72%) продукта (IX), сироп, $[\alpha]_D +112^\circ$ (с 1,3), ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 1,17; 1,33 (2д, каждый 3H, $J_{6,5}$ 6 Гц, СН₃ рамнопираноз), 2,06 (д, 1H, $J_{OH,2}$ 4,5 Гц, OH), 3,48 (с, 3H, OMe), 3,93 (м, 1H, H-2'), 4,06 (м, 2H, H-5,5'), 4,43 (дд, 1H, $J_{3,4}$ 10 Гц, H-3), 4,91 (д, 1H, $J_{1,2}$ 2 Гц, H-1), 5,04 (д, 1H, $J_{1,2}$ 2 Гц, H-1'), 5,35 (дд, 1H, $J_{3,4}$ 10 Гц, H-3'), 5,40 (т, 1H, $J_{4,5}$ 10 Гц, H-4'), 5,50 (дд, 1H, $J_{2,3}$ 3,5 Гц, H-2), 5,55 (т, 1H, $J_{4,5}$ 10 Гц, H-4).

Соединение (XXIV): т. пл. 108—111° С, $[\alpha]_D +198^\circ$ (с 0,24). Спектр ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 0,91; 1,40 (2д, каждый 3H, $J_{6,5}$ 6 Гц, СН₃ рамнопираноз), 2,53 (с, 1H, OH), 3,49 (с, 3H, OMe), 3,58 (дк, 1H, H-5'), 4,08 (д, 1H, $J_{2,3}$ 2,5 Гц, H-2'), 4,11 (дк, 1H, H-5), 4,52 (дд, 1H, $J_{3,4}$ 9,5 Гц, H-3), 4,83 (с, 1H, H-1'), 4,87 (д, 1H, $J_{1,2}$ 1,5 Гц, H-1), 5,26 (дд, 1H, $J_{3,4}$ 9,5 Гц, H-3'), 5,33 (т, 2H, $J_{4,5}$ 9,5 Гц, H-4,4'), 5,60 (дд, 1H, $J_{2,3}$ 3,5 Гц, H-2), 7,25—8,15 (м, 20H, 4Bz). Спектр ¹³C-ЯМР (δ, м.д.): 17,1; 17,8 (C-6,6'), 55,2 (OMe), 66,3 (C-5), 70,5 (C-5'), 69,2; 69,5; 71,3; 72,8; 73,5×2 (C-2,3,4, C-2', 3', 4'). Найдено, %: С 66,89; Н 5,61. С₄₁Н₄₀О₁₃. Вычислено, %: С 66,48; Н 5,44.

Метил-О-(2-О-ацетил-3,4-ди-О-бензоил-α-L-рамнопиранозил)-(1→2)-О-(3,4-ди-О-бензоил-α-L-рамнопиранозил)-(1→3)-2,4-ди-О-бензоил-α-L-рамнопиранозид (X). К смеси 2,4 г (3,24 ммоль) соединения (IX) и 1,22 г (4,9 ммоль) Hg(CN)₂ в 10 мл MeCN прибавляли раствор бромида (IV) (получен из 2,22 г (4,9 ммоль) ацетата (III)) в 15 мл MeCN за 15 мин. Смесь упаривали до объема ~10 мл, разбавляли хлороформом (150 мл), промывали водой, раствором KI, водой. Органический слой упаривали, остаток хроматографировали (бензол — этилацетат, 96 : 4, 90 : 10) и получали 2,56 г (70%) трисахарида (X) и 0,7 г (29%) исходного (IX). Трисахарид (X): сироп, $[\alpha]_D +115,5^\circ$ (с 1,3). Спектр ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 1,01; 1,26; 1,36 (3д, каждый 3H, $J_{6,5}$ 6 Гц, СН₃ рамнопираноз), 1,98 (с, 3H, Ac), 3,48 (с, 3H, OMe), 3,99 (дд, 1H, $J_{2,3}$ 3 Гц, H-2'), 4,07 (м, 3H, H-5,5', 5''), 4,48 (дд, 1H, $J_{3,2}$ 3,5 Гц, $J_{3,4}$ 9,5 Гц, H-3), 4,60 (д, 1H, $J_{1,2}$ 2 Гц, H-1''), 4,94 (д, 1H, $J_{1,2}$ 1,5 Гц, H-1), 5,17 (д, 1H, $J_{1,2}$ 1,5 Гц, H-1'), 5,39 (т, 1H, $J_{3,4}=J_{4,5}=10$ Гц, H-4'), 5,43—5,62 (м, 5H, H-2,4,3', 2'', 4''), 5,73 (дд, 1H, $J_{3,2}$ 3,5 Гц, $J_{3,4}$ 10 Гц, H-3'').

Метил-О-(3,4-ди-О-бензоил-α-L-рамнопиранозил)-(1→2)-О-(3,4-ди-О-бензоил-α-L-рамнопиранозил)-(1→3)-2,4-ди-О-бензоил-α-L-рамнопиранозид (XI). 2,56 г (2,25 ммоль) трисахарида (X) в 6 мл хлороформа обрабатывали раствором HCl в метаноле, полученным из 12 мл MeOH и 0,45 мл ацетилхлорида, в течение 23 ч при 20° С как описано в синтезе соединения (IX). Получали 1,6 г (65%) производного (XI), сироп, $[\alpha]_D +131^\circ$ (с 1,2). Спектр ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 1,01; 1,23; 1,36 (3д, каждый 3H, $J_{6,5}$ 6 Гц, СН₃ рамнопираноз), 2,20 (уширенный с, 1H, OH), 3,47 (с, 3H, OMe), 3,95—4,12 (м, 4H, H-2',5,5',5''), 4,26 (плохо разрешенный дд, 1H, H-2''), 4,48 (дд, 1H, $J_{3,2}$ 3,5 Гц, $J_{3,4}$ 10 Гц, H-3), 4,63 (д, 1H, $J_{1,2}$ 2 Гц, H-1''), 4,94 (д, 1H, $J_{1,2}$ 1,5 Гц, H-1), 5,19 (д, 1H, $J_{1,2}$ 2 Гц, H-1'), 5,42—5,64 (м, 6H, H-2,4,3',4',3'',4'').

Метил-О-(3-О-ацетил-4,6-ди-О-бензоил-2-дезоксид-2-фталимидо-β-D-глюкопиранозил)-(1→2)-О-(3,4-ди-О-бензоил-α-L-рамнопиранозил)-(1→2)-О-(3,4-ди-О-бензоил-α-L-рамнопиранозил)-(1→3)-2,4-ди-О-бензоил-α-L-рамнопиранозид (XII). Смесь 2,19 г (2 ммоль) трисахарида (XI), 1,01 г (4 ммоль) Hg(CN)₂ и 0,72 г (2 ммоль) HgBr₂ сушили в вакууме 10—12 ч. Бромид (VII) (получен из 2,41 г (4 ммоль) ацетата (VI)) лиофилизировали из 15 мл бензола. К суспензии соединения (XI), Hg(CN)₂ и HgBr₂ в 10 мл MeCN (перегнан дважды над СаН₂ в вакууме) прибавляли по каплям раствор бромида (VII) в 15 мл MeCN в атмосфере арго-

на как описано в работе [14]. Смесь перемешивали 16 ч, разбавляли хлороформом (200 мл), промывали водой, раствором KI, водой, органический слой упаривали. Остаток хроматографировали (бензол — этилацетат, 92 : 8) и получали 3 г смеси тетрасахарида (XII), исходного соединения (XI) и продуктов разложения бромидов. Рехроматография смеси (гептан — этилацетат, 1 : 1) дает 2,22 г (68%) тетрасахарида (XII), т. пл. 152—154° С (этанол), $[\alpha]_D +123^\circ$ (с 1,7) и 0,37 г (17%) исходного соединения (XI). Для продукта (XII) найдено, %: С 66,61; Н 4,96; N 0,90. $C_{91}H_{81}O_{28}N$. Вычислено, %: С 66,78; Н 4,99; N 0,85.

Метил-О-(4,6-ди-О-бензоил-2-дезоксид-2-фталимидо-β-D-глюкопиранозил)-(1→2)-О-(3,4-ди-О-бензоил-α-L-рамнопиранозил)-(1→2)-О-(3,4-ди-О-бензоил-α-L-рамнопиранозил)-(1→3)-2,4-ди-О-бензоил-α-L-рамнопиранозид (XIII). 1,97 г (1,2 ммоль) тетрасахарида (XII) в 5 мл хлороформа обрабатывали раствором HCl в метаноле (получен из 6 мл MeOH и 0,4 мл ацетилхлорида) 25 ч при 20° С как описано в синтезе соединения (IX). После хроматографии (бензол — этилацетат, 90 : 10, 82 : 18) получали 1,61 г (84%) продукта (XIII), сироп, $[\alpha]_D +101^\circ$ (с 1,7) и 0,12 г (6%) исходного ацетата (XII).

Метил-О-(4,6-ди-О-бензоил-2-дезоксид-3-О-тригил-2-фталимидо-β-D-глюкопиранозил)-(1→2)-О-(3,4-ди-О-бензоил-α-L-рамнопиранозил)-(1→2)-О-(3,4-ди-О-бензоил-α-L-рамнопиранозил)-(1→3)-2,4-ди-О-бензоил-α-L-рамнопиранозид (XIV). К раствору 1,61 г (1,01 ммоль) соединения (XIII) в 15 мл хлористого метилена прибавляли 0,205 мл (1,55 ммоль) 2,4,6-коллидина и 520 мг (1,5 ммоль) $TrClO_4$. Через 1 ч прибавляли еще 0,205 мл коллидина и 520 мг $TrClO_4$. Смесь выдерживали 16 ч при 20° С, избыток $TrClO_4$ разлагали 0,2 мл пиридина, разбавляли хлороформом (100 мл) и промывали водой. Органический слой упаривали, остаток хроматографировали (бензол — этилацетат, 95 : 5) и получали 1,68 г (90%) тритилового эфира (XIV), сироп, $[\alpha]_D +116,5^\circ$ (с 1,2).

Защищенный октасахарид (XV). В одно колено λ-образной ампулы помещали раствор 700 мг (0,38 ммоль) тритилового эфира (XIV) и 600 мг (0,38 ммоль) цианоэтилиденного производного (I) [7] в 3 мл бензола, в другое — раствор 13 мг (0,038 ммоль) $TrClO_4$ в 0,2 мл нитрометана. Ампулу присоединяли к вакуумной установке и содержимое лиофилизировали. В колено с углеводными производными перегоняли 3 мл бензола (дважды перегнан над CaH_2 в вакууме) и лиофилизировали повторно. В ампулу перегоняли 5 мл хлористого метилена (дважды перегнан над CaH_2), содержимое обоих колен смешивали и оставляли на 17 ч при 20° С. Параллельно в аналогичных условиях проводили второй эксперимент с 690 мг соединения (XIV) и 590 мг соединения (I). К обеим реакционным смесям прибавляли 0,1 мл пиридина, разбавляли 50 мл хлороформа, смеси объединяли, промывали водой, органический слой упаривали. Остаток хроматографировали (бензол — этилацетат, 82 : 18) и получали 2,24 г (94%) октасахарид (XV), сироп, $[\alpha]_D +120,5^\circ$ (с 1,9).

Метил-О-(2-ацетиамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозил)-(1→2)-О-(3,4-ди-О-ацетил-α-L-рамнопиранозил)-(1→2)-О-(3,4-ди-О-ацетил-α-L-рамнопиранозил)-(1→3)-2,4-ди-О-ацетил-α-L-рамнопиранозид (XVI). 980 мг (0,6 ммоль) тетрасахарида (XII) суспендировали в смеси 15 мл этанола и 2 мл гидразингидрата, кипятили 5 ч, оставляли на 16 ч при 20° С, упаривали досуха, остаток упаривали с бутанолом. Остаток растворяли в 10 мл пиридина, прибавляли 7 мл уксусного ангидрида, выдерживали 16 ч при 20° С, прибавляли 100 мг DMAF и нагревали 3 ч при 50—55° С. Избыток уксусного ангидрида разлагали MeOH, смесь упаривали до $\frac{1}{3}$ первоначального объема, разбавляли хлороформом (100 мл), промывали водой, 1 н. HCl, насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой. Органический слой упаривали, остаток дважды хроматографировали (этилацетат) и получали 590 мг (93%) ацетата (XVI), сироп, $[\alpha]_D -38^\circ$ (с 1,7). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ, м.д.): 128,4; 129,5; 133,1 (0,4 C_6H_5CO), 22,8 (CN_2CONH).

N,О-Ацетат октасахарид (XVII). 940 мг (0,3 ммоль) октасахарид (XV) обрабатывали 2 мл гидразингидрата в 15 мл этанола как описано

выше. Продукт дезацелирования ацетилировали 7 мл уксусного ангидрида в 10 мл пиридина в течение 16 ч при 20° С и затем 6 ч при 55° С в присутствии 100 мг ДМАР. Реакционную смесь обрабатывали как описано в предыдущем эксперименте и после 2-кратной хроматографии (этил-ацетат) получали 510 мг (84%) перацетата (XVII), сироп, $[\alpha]_D -36^\circ$ (с 2,1). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м. д.): 128,4; 129,5; 133,0 (0,6 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$), 22,9; 23,2 (2 CH_2CONH).

Метил-О-(2-ацетамидо-2-дезоксид-β-D - глюкопиранозил)-(1→2)-О-α-L-рамнопиранозил-(1→2)-О-α-L-рамнопиранозил-(1→3)-α-L - рамнопиранозид (XVIII). К раствору 430 мг (0,42 ммоль) ацетата (XVI) в 10 мл MeOH прибавляли 1 мл 1 н. MeONa в MeOH, выдерживали 16 ч при 20° С, прибавляли еще 1 мл 1 н. MeONa и нагревали 5 ч при 40–45° С. Прибавляли катионит КУ-2 (H⁺) до нейтральной реакции, катионит отфильтровывали, промывали MeOH, фильтрат упаривали. Остаток хроматографировали на колонке Lobar (24×1 см) с обращенной фазой Lichroprep RP-8 (Merck, ФРГ) в системе метанол – вода, 8 : 92. Выделенный продукт лиофилизировали из воды и получали 240 мг (88%) тетрасахарида (XVIII), $[\alpha]_D -64^\circ$ (с 1,1, вода).

Свободный октасахарид (XIX). 510 мг (0,25 ммоль) соединения (XVII) дезацелилировали MeONa в MeOH как описано в предыдущем эксперименте. После аналогичной обработки реакционной смеси, хроматографии и лиофилизации получали 280 мг (85%) октасахарид (XIX), $[\alpha]_D -63^\circ$ (с 1,3, вода).

Иммунохимическое тестирование. Для постановки иммуноферментных реакций использовались: 1) кроличьи агглютинирующие адсорбированные сыворотки к *Sh. flexneri* с типовым рецептором III и групповыми рецепторами 3,4 и 6. Все сыворотки использовались в одном разведении: сыворотка 3,4 – 1 : 30, сыворотка 6 – 1 : 40, сыворотка III – 1 : 40 (продукты отечественного производства); 2) конъюгаты – иммуноглобулины барана против γ-глобулина кролика, меченные пероксидазой из хрена. Для связывания был использован глутаральдегидный метод в модификации ЦНИИВС им. И. И. Мечникова [19]. Конъюгат использовался в разведении 1 : 3000; 3) липополисахариды из *Sh. flexneri*, серотип 3b (III : 3,4 : 6), и *Sh. flexneri*, вариант Y (–:3,4), выделенные по методу Вестфалия [20]. Полистирольные планшеты сенсibilizировали липополисахаридами в концентрации 10 мкг/мл в карбонат-бикарбонатном буфере, pH 9,6.

Специфичность олигосахаридных ингибиторов проверяли методом ингибирования иммуноферментных реакций. Для этого к сывороткам, взятым в определенном разведении, прибавляли равные объемы анализируемых ингибиторов и смесь термостатировали 1 ч при 37° С. Затем смесь вносили в лунки полистирольных планшет, предварительно сенсibilizированных липополисахаридом из *Sh. flexneri*. Сенсibilizацию проводили при 37° С в течение почти с концентрацией липополисахарида 10 мкг/мл. Планшеты инкубировали при 37° С в течение 1 ч. После отмывки в лунки вносили конъюгат в разведении 1 : 3000 и инкубировали при тех же условиях. В качестве субстрата использовали 5-аминосалициловую кислоту. Учет реакции проводили спектрофотометрически при 450 нм. В качестве положительной реакции считали минимальную дозу олигосахаридов, которая дает 50% ингибирование контрольной сыворотки по поглощению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Slife C. W., Nashed M. A., Anderson L. Carbohydr. Res., 1981, v. 93, p. 219–230.
2. Arnarp J., Haraldsson M., Lönngren J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1982, p. 1841–1844.
3. Paulsen H., Kutschker W. Carbohydr. Res., 1983, v. 120, p. 25–42.
4. Oguwa T., Takahashi Y. Carbohydr. Res., 1985, v. 138, p. C5–C9.
5. Lin C.-M., Warren C. D., Jeanloz R. W. Carbohydr. Res., 1985, v. 136, p. 273–284.
6. Byramova N. E., Ovchinnikov M. V., Backinowsky L. V., Kochetkov N. K. Carbohydr. Res., 1983, v. 123, p. C8–C11.
7. Kochetkov N. K., Byramova N. E., Tsvetkov Yu. E., Backinowsky L. V. Tetrahedron, 1985, v. 41, № 16, p. 3363–3375.

8. Carlin N. I. A., Lindberg A. A., Bock K., Bundle D. R. Eur. J. Biochem., 1984, v. 139, № 1, p. 189-194.
9. Josephson S., Bundle D. R. Can. J. Chem., 1979, v. 57, № 23, p. 3073-3079.
10. Bundle D. R., Josephson S. Carbohydr. Res., 1980, v. 80, p. 75-85.
11. Wessel H.-P., Bundle D. R. Carbohydr. Res., 1983, v. 124, p. 301-311.
12. Kochetkov N. K., Chizhov O. S., Shashkov A. S. Carbohydr. Res., 1984, v. 133, p. 173-185.
13. Backinowsky L. V., Balan N. F., Shashkov A. S., Kochetkov N. K. Carbohydr. Res., 1980, v. 84, p. 225-235.
14. Байрамова Н. Э., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1985, № 5, с. 1140-1145.
15. Цветков Ю. Е., Бакиновский Л. В., Кочетков Н. К. Биооргани. химия, 1985, т. 11, № 1, с. 77-82.
16. Bock K., Josephson S., Bundle D. R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1982, p. 59-70.
17. Kenne L., Lindberg B., Petersson K., Katzenellenbogen E., Romanowska E. Eur. J. Biochem., 1978, v. 91, № 1, p. 279-284.
18. Бакиновский Л. В., Цветков Ю. Е., Овчинников М. В., Байрамова Н. Э., Кочетков Н. К. Биооргани. химия, 1985, т. 11, № 1, с. 66-76.
19. Янкина Н. Ф., Ванцева Л. Н. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1985, № 1, с. 35-40.
20. Westphal O., Lüderitz O., Bister F. Z. Naturforsch., 1952, B. 7B, S. 148-155.

Поступила в редакцию
8.1.1986

SYNTHESIS OF A REPEATING UNIT AND DIMER OF REPEATING UNIT OF THE BASIC CHAIN OF *SHIGELLA FLEXNERI* O-ANTIGENIC POLYSACCHARIDES

TSVETKOV Yu. E., BYRAMOVA N. E., BACKINOWSKY L. V.,
KOCHETKOV N. K., YANKINA N. F. *

N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow,
**I. I. Mechnikov Institute of Vaccines and Sera, Ministry of Public Health*
of the USSR, Moscow

Methyl glycoside of the tetrasaccharide $\text{GlcNAc}(\beta 1-2)\text{Rha}(\alpha 1-2)\text{Rha}(\alpha 1-3)\text{Rha}$, which represents a repeating unit of the basic chain of *Shigella flexneri* O-antigenic polysaccharides, was synthesized using acylated monosaccharide synthons. A dimer of the repeating unit, octasaccharide $[\text{GlcNAc}(\beta 1-2)\text{Rha}(\alpha 1-2)\text{Rha}(\alpha 1-3)\text{Rha}(\alpha 1-3)]_2\text{-OMe}$ was obtained by TrClO_4 -catalyzed condensation of two tetrasaccharide blocks.