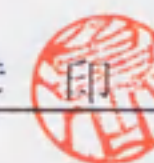


論文目録

氏名 亀山昭彦



学位論文

題目 生体機能性糖脂質ラクト系ガングリオシド類の系統的
合成研究

学位論文の基礎となる学術論文

題目 Total synthesis of sialyl Lewis X

著者名 Akihiko Kameyama, Hideharu Ishida,
Makoto Kiso, and Akira Hasegawa

学術雑誌名 Carbohydrate Research に発表

(巻・頁) 209, c1-c4

発行年 1991

題目 SYNTHETIC STUDIES ON SIALOGLYCOCONJUGATES 22;
TOTAL SYNTHESIS OF TUMOR-ASSOCIATED
GANGLIOSIDE, SIALYL LEWIS X

著者名 Akihiko Kameyama, Hideharu Ishida,
Makoto Kiso, and Akira Hasegawa

学術雑誌名 Journal of Carbohydrate Chemistry に発表

(巻・頁) 10, 549-560

発行年 1991. 8

題目 SYNTHETIC STUDIES ON SIALOGLYCOCONJUGATES 27;
SYNTHESIS OF SIALYL- α (2 \rightarrow 6)-LEWIS X

著者名 Akihiko Kameyama, Hideharu Ishida,
Makoto Kiso, and Akira Hasegawa

学術雑誌名 Journal of Carbohydrate Chemistry に発表

(巻・頁) 10, 729-738

発行年 1991. 10

題目 SYNTHETIC STUDIES ON SIALOGLYCOCONJUGATES 59;
TOTAL SYNTHESIS OF SIALYL LEWIS a GANGLIOSIDE

著者名 Akihiko Kameyama, Hideharu Ishida,
Makoto Kiso, and Akira Hasegawa

学術雑誌名 Journal of Carbohydrate Chemistry に発表予定
(巻・頁)

発行年 1994.

既発表学術論文

題目 Total synthesis of sialyl lactotetraosyl ceramide

著者名 Akihiko Kameyama, Hideharu Ishida,
Makoto Kiso, and Akira Hasegawa

学術雑誌名 Carbohydrate Research に発表
(巻・頁) 193, c1-c5

発行年 1989

題目 SYNTHETIC STUDIES ON SIALOGLYCOCONJUGATES 12:
TOTAL SYNTHESIS OF SIALYL NEOLACTOTETRAOSYL
CERAMIDE

著者名 Akihiko Kameyama, Hideharu Ishida,
Makoto Kiso, and Akira Hasegawa

学術雑誌名 Journal of Carbohydrate Chemistry に発表
(巻・頁) 8, 799-804

発行年月 1989年12月

題目 Stereoselective synthesis of sialyl-lactotetraosylceramide and
sialylneolactotetraosylceramide

著者名 Akihiko Kameyama, Hideharu Ishida,
Makoto Kiso, and Akira Hasegawa

学術雑誌名 Carbohydrate Research に発表
(巻・頁) 200, 269-285

発行年 1990

題目	SYNTHETIC STUDIES ON SIALOGLYCOCONJUGATES 12: TOTAL SYNTHESIS OF SIALYL $\alpha(2\rightarrow6)$ LACTOTETRAOSYL CERAMIDE AND SIALYL $\alpha(2\rightarrow6)$ NEOLACTOTETRAOSYL CERAMIDE		
著者名	Akira Hasegawa, Kenji Hotta, Akihiko Kameyama, Hideharu Ishida, Makoto Kiso		
学術雑誌名	Journal of Carbohydrate Chemistry	に発表	
(巻・頁)	10, 439-459		
発行年	1991. 6		

生体機能性糖脂質ラクト系
ガングリオシド類の系統的合成研究

1993年

岐阜大学大学院
延命農学研究科
生物資源科学
(岐阜大学)

亀山昭彦

②

生体機能性糖脂質ラクト系ガングリオシド類の系統的合成研究

1 9 9 3 年

岐阜大学大学院連合農学研究科
生物資源科学
(岐阜大学)

亀 山 昭 彦

目次

緒言	1
第一章 シアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ラクトテトラオシルセラミド、 及びシアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ネオラクトテトラオシルセラミドの全合成	5
第一節 シアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ガラクトース供与体の合成	7
第二節 ラクトトリオース部分の合成	10
第三節 シアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ラクトテトラオシルセラミド、 及びシアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ネオラクトテトラオシルセラミドの合成	12
第二章 シアリル $\alpha(2\rightarrow6)$ ラクトテトラオシルセラミド、 及びシアリル $\alpha(2\rightarrow6)$ ネオラクトテトラオシルセラミドの全合成	29
第一節 シアリル $\alpha(2\rightarrow6)$ ガラクトース供与体の合成	29
第二節 シアリル $\alpha(2\rightarrow6)$ ラクトテトラオシルセラミド、 及びシアリル $\alpha(2\rightarrow6)$ ネオラクトテトラオシルセラミドの合成	33
第三章 シアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ルイス X ガングリオシド、 及びシアリル $\alpha(2\rightarrow6)$ ルイス X ガングリオシドの全合成	50
第一節 チオグリコシドを糖供与体とする α -フコシル化	50
第二節 シアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ルイス X ガングリオシド、 及びシアリル $\alpha(2\rightarrow6)$ ルイス X ガングリオシドの合成	52

第四章 シアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ルイス a ガングリオシドの全合成	68
第一節 フコシルラクトトリオースを経由する	
シアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ルイス a ガングリオシドの合成検討	68
第二節 シアリルラクトテトラオースを経由する	
シアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ルイス a ガングリオシドの合成	70
第五章 シアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ SSEA-1 ガングリオシドの合成研究	84
第一節 ラクトサミン部分の合成	85
第二節 フコシルグルコサミンを用いた	
シアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ SSEA-1 ガングリオシドの合成検討	88
第二節 VIM-II エピトープ誘導体を経由する	
シアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ SSEA-1 ガングリオシドの合成検討	91
まとめ	111
謝辞	112
引用文献	113

緒言

糖鎖が示す多彩な生理機能とその発現メカニズムを解明することは、現代における糖質研究の一大テーマであり、その先駆的な研究成果は最近の優れた成書¹⁾にまとめられているが、特にシアル酸を含有するスフィンゴ糖脂質であるガングリオシドが示す、細胞分化、増殖、癌化、接着、あるいはウイルスや細菌毒素のレセプター機能などは医薬品の開発の面からも興味深い。

ところが、このガングリオシドは生体内においては極く微量しか存在せず、オリゴ糖鎖構造の多様性に加えて、シアル酸、及び脂質部分であるセラミド分子にも多様性があり、天然から純粋な単一化合物を得ることは極めて困難である。従って、ガングリオシド類の生体機能を分子レベルで解明するためには、有機化学的にこれらを合成することが必要不可欠な課題だが、ここで大事なことは目的とするガングリオシドをある程度大量にかつ簡便にそして系統的に合成できる方法論の開発であると考えた。なぜなら、分子レベルでの機能解明のためには構造的に類似した一連の(系統的な)分子が、純粋な形で、そして活性評価をするに足る十分な量で、必要となるからである。

ガングリオシドの合成はシアル酸の α -配糖体合成の困難さのため、大量にかつ簡便にという事は従来非常に難しい問題であった。事実、T. Ogawa らは早くからガングリオシド類の合成研究を推し進め、ガングリオ系モノシアロガングリオシド (GM1, GM2, GM3, GM4) の全合成²⁾に初めて成功しているが、シアル酸の α -グリコシル化の収率 (12%) が著しく低いため、その合成は困難を極めている。そこで、世界中でシアル酸の α -グリコシル化について活発に研究³⁾がなされてきたが、A. Hasegawa らはシアル酸のチオグリコシドを用いた位置及び立体選択的な α -シアリル化法⁴⁾を独自に開発し、この問題の克服に成功した。この効率的 α -シアリル化にて容易に調製し得るシアリルガラクトースは多くのシアロ糖鎖に見い出される共通構造であるが故に、これを糖鎖合成のユニットとして用いることができれば、多彩なガングリオシド分子を系統的にかつ簡便に合成することが可能になると考えられた。

ラクト系ガングリオシドは非神経系組織に広く分布し、ABO (H抗原) 式、ルイス (Le抗原) 式、Ii 式等の血液型物質に深く関係しているものもあるが、モノクローナル抗体作成技術が確立されてからは、

癌関連抗原として検出される分子も多い。Table I に現在知られている癌関連抗原ガングリオシドの代表的なものを、それを認識するモノクローナル抗体とともに示した⁵⁾。このような癌関連抗原ガングリオシドまたはそのモノクローナル抗体は、各種癌の血清診断に応用できるばかりでなく、治療を目的とした癌ワクチンの免疫抗原⁶⁾としての利用も可能である。

そこで本研究では、前述のシアリルガラクトースを合成ユニットとして用いたラクト系ガングリオシドの系統的な合成法の確立を目的として、それぞれ構造に特徴のある数種のラクト系ガングリオシド (Table II) の合成を行った。以下、シアリルルイス X ガングリオシドをはじめとするラクト系ガングリオシド類の系統的合成について、私の行った研究をまとめて記載するが、まず第 1 章と第 2 章ではそれぞれ $\alpha(2\rightarrow3)$ 及び $\alpha(2\rightarrow6)$ シアリルガラクトースの合成ユニットとしての利用方法を中心に、それを応用したラクト 1 型およびラクト 2 型の 5 糖性ガングリオシド (Table II. 1~4) の合成について、続く第 3 章及び 4 章ではフコースを含有するラクト系ガングリオシドであり、最近、接着分子セレクトインのリガンドとして癌の転移や急性炎症に絡んで世界的に注目を集めているシアリルルイス X 及びシアリルルイス a ガングリオシド⁷⁾ (Table II. 5~7) の合成について、さらに第 5 章では、ラクトサミン繰り返し構造を有する 9 糖性糖脂質であるシアリル SSEA-1 ガングリオシド (Table II. 8) の合成について、それぞれ詳述する。

Table I 癌組織または癌細胞を免疫して得られた糖脂質を認識するモノクローナル抗体

	糖脂質名	糖脂質の構造	免疫原	抗体名
ガングリオ系	GM3	Neu5Ac $\alpha(2\rightarrow3)$ Gal $\beta(1\rightarrow4)$ Glc $\beta(1\rightarrow4)$ Cer	メラノーマ	M2590
	GM2	GalNAc $\beta(1\rightarrow4)$ Gal $\beta(1\rightarrow4)$ Glc $\beta(1\rightarrow1)$ Cer Neu5Ac $\alpha 2$	メラノーマ	OFA-I-1
	GD3	Neu5Ac $\alpha(2\rightarrow8)$ Neu5Ac $\alpha(2\rightarrow3)$ Gal $\beta(1\rightarrow4)$ Glc $\beta(1\rightarrow1)$ Cer	メラノーマ	R24
			メラノーマ	MB3.6
	GD2	GalNAc $\beta(1\rightarrow4)$ Gal $\beta(1\rightarrow4)$ Glc $\beta(1\rightarrow1)$ Cer Neu5Ac $\alpha(2\rightarrow8)$ Neu5Ac $\alpha 2$	メラノーマ	抗GD2
		神経芽細胞種LAN-1	126	
ラクト(II)系	Lewis X	Gal $\beta(1\rightarrow4)$ GlcNAc $\beta(1\rightarrow3)$ Gal $\beta(1\rightarrow4)$ Glc $\beta(1\rightarrow1)$ Cer Fuc $\alpha 1$	奇形腫細胞F9 胃癌 大腸癌肝転移巣 肺癌 ヒト前骨髄性白血病HL-60	SSEA-1 WGHS29 ZWG-13,-14,-111 538F12 VEP-8, VEP-9
	Sialyl-Lewis X	Neu5Ac $\alpha(2\rightarrow3)$ Gal $\beta(1\rightarrow4)$ GlcNAc $\beta(1\rightarrow3)$ Gal $\beta(1\rightarrow4)$ Glc $\beta(1\rightarrow1)$ Cer Fuc $\alpha 1$	胃癌	CSLEX1
	Lewis Y	Gal $\beta(1\rightarrow4)$ GlcNAc $\beta(1\rightarrow3)$ Gal $\beta(1\rightarrow4)$ Glc $\beta(1\rightarrow1)$ Cer Fuc $\alpha 1$ Fuc $\alpha 1$	胃癌細胞MKN74	AH-6
	Lewis a	Gal $\beta(1\rightarrow3)$ GlcNAc $\beta(1\rightarrow3)$ Gal $\beta(1\rightarrow4)$ Glc $\beta(1\rightarrow1)$ Cer Fuc $\alpha 1$	ヒト大腸癌細胞SW1222	CO-514
	Lewis b	Gal $\beta(1\rightarrow3)$ GlcNAc $\beta(1\rightarrow3)$ Gal $\beta(1\rightarrow4)$ Glc $\beta(1\rightarrow1)$ Cer Fuc $\alpha 1$ Fuc $\alpha 1$	ヒト大腸癌細胞SW1116	CO-301,-431 1116NS-10,-33a
	Sialyl-Lewis a	Neu5Ac $\alpha(2\rightarrow3)$ Gal $\beta(1\rightarrow3)$ GlcNAc $\beta(1\rightarrow3)$ Gal $\beta(1\rightarrow4)$ Glc $\beta(1\rightarrow1)$ Cer Fuc $\alpha 1$	ヒト大腸癌細胞SW1116	N19-9
グロボ系	CTH	GalNAc $\beta(1\rightarrow3)$ Gal $\beta(1\rightarrow4)$ Gal $\beta(1\rightarrow4)$ Glc $\beta(1\rightarrow1)$ Cer	繊維肉腫KMT-17 バーキットリンパ腫	38-13

Table II Structure of target molecules

1	Neu5Ac α (2 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 3)GlcNAc β (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)Glc β (1 \rightarrow 1)Cer
2	Neu5Ac α (2 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)GlcNAc β (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)Glc β (1 \rightarrow 1)Cer
3	Neu5Ac α (2 \rightarrow 6)Gal β (1 \rightarrow 3)GlcNAc β (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)Glc β (1 \rightarrow 1)Cer
4	Neu5Ac α (2 \rightarrow 6)Gal β (1 \rightarrow 4)GlcNAc β (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)Glc β (1 \rightarrow 1)Cer
5	Neu5Ac α (2 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)GlcNAc β (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)Glc β (1 \rightarrow 1)Cer <div style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} 3 \\ \uparrow \\ \text{Fuc}\alpha 1 \end{array}$ </div>
6	Neu5Ac α (2 \rightarrow 6)Gal β (1 \rightarrow 4)GlcNAc β (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)Glc β (1 \rightarrow 1)Cer <div style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} 3 \\ \uparrow \\ \text{Fuc}\alpha 1 \end{array}$ </div>
7	Neu5Ac α (2 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 3)GlcNAc β (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)Glc β (1 \rightarrow 1)Cer <div style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} 4 \\ \uparrow \\ \text{Fuc}\alpha 1 \end{array}$ </div>
8	Neu5Ac α (2 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)GlcNAc β (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)GlcNAc β (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)Glc β (1 \rightarrow 1)Cer <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} 3 \\ \uparrow \\ \text{Fuc}\alpha 1 \end{array}$ </div> <div style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} 3 \\ \uparrow \\ \pm \text{Fuc}\alpha 1 \end{array}$ </div> </div>

本論

第1章 シアリル α (2 \rightarrow 3) ラクトテトラオシルセラミド、
及びシアリル α (2 \rightarrow 3) ネオラクトテトラオシルセラミドの全合成

ガングリオシド類は糖鎖の基本構造に従って分類されている。ラクト系列はラクトトリオース [GlcNAc β (1 \rightarrow 3) Gal β (1 \rightarrow 4) Glc -] を基本構造とする一群の分子であるが、それらのうち非還元末端側に I 型糖鎖 [-Gal β (1 \rightarrow 3) GlcNAc -] を有するものはラクト I 型、II 型糖鎖 [-Gal β (1 \rightarrow 4) GlcNAc -] を有するものはラクト II 型と呼んで区別する。シアリルラクトテトラオシルセラミド 1、シアリルネオラクトテトラオシルセラミド 2 は I 型、II 型それぞれの基本糖鎖の非還元末端にシアリ酸が α (2 \rightarrow 3) 結合した、最も単純な構造を持つラクト系ガングリオシドである。

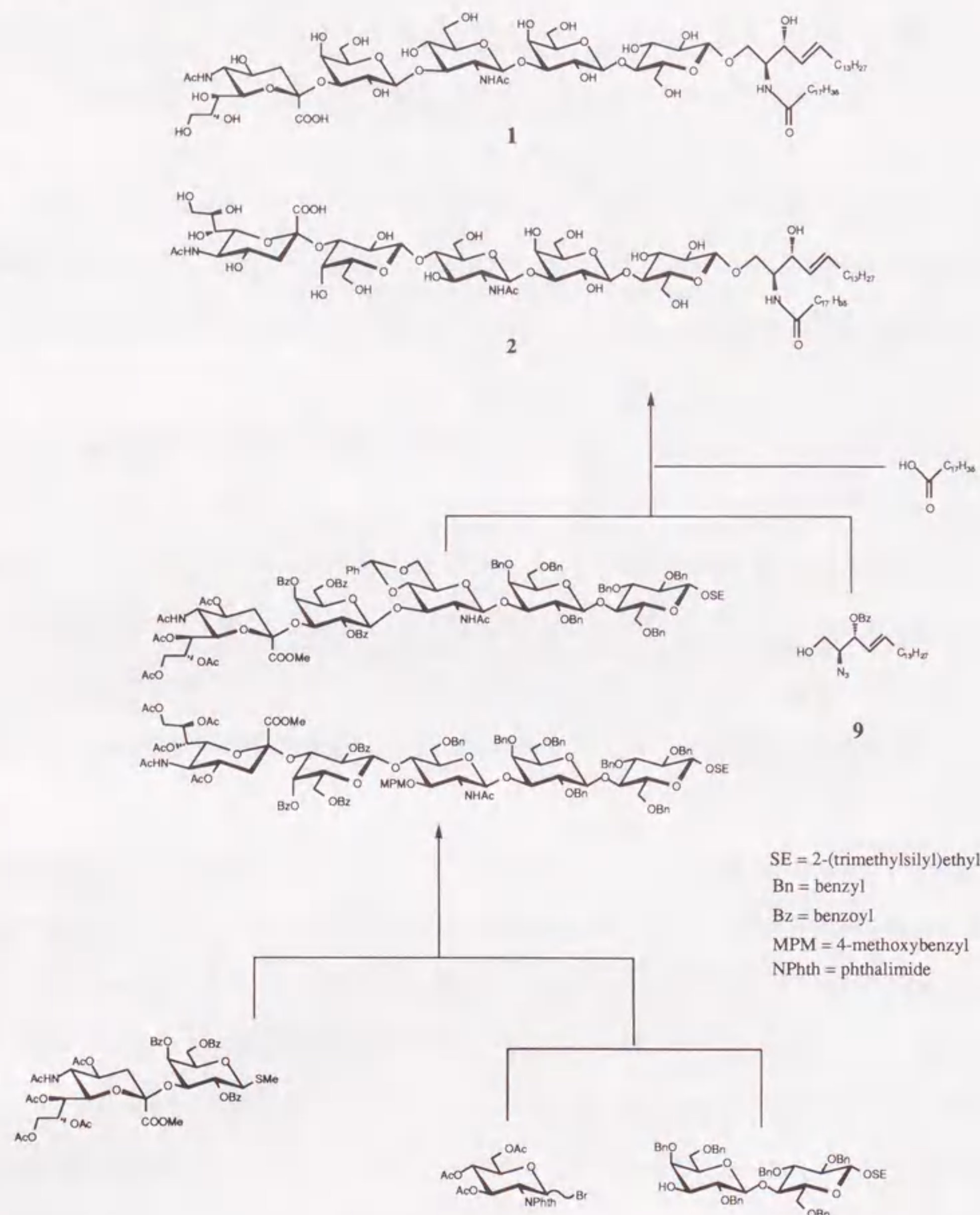
この二つの分子はともに癌関連抗原ガングリオシドとして知られている。L. Lindholm らは大腸癌細胞を免疫して得たモノクローナル抗体 C-50 の認識抗原⁸⁾ がシアリルラクトテトラオシルセラミド 1 であることを報告し、Y. Suzuki らは本研究から得たシアリルネオラクトテトラオシルセラミド 2 に対してモノクローナル抗体 NS24⁹⁾ を作成し、それがヒトの消化器系の癌細胞と反応することを見出した。

またヒトの赤血球の主要ガングリオシドであるシアリルネオラクトテトラオシルセラミド 2 は癌関連抗原以外の機能も見い出されている。Y. Suzuki らは、シアリルネオラクトテトラオシルセラミド 2 が A 型インフルエンザウイルスのヘマグルチニンレセプター¹⁰⁾ であることを報告し、M. Saito らは同じシアリルネオラクトテトラオシルセラミド 2 が前骨髄性白血病細胞 HL60 を顆粒球系の細胞へ分化誘導する活性があること¹¹⁾ を発見した。

この 2 つの分子の糖鎖は、どちらもシアリルガラクトースとラクトトリオースの縮合にて合成できる。そこで、まず系統的合成の第一段階として、シアリ酸の効率的 α -グリコシル化法⁴⁾ にて調製したシアリルガラクトースを糖供与体として利用する方法について検討し、さらにそれを用いて Scheme 1 に示す経路によるシアリルラクトテトラオシルセラミド 1、シアリルネオラクトテトラオシルセラミ

ド 2 の系統的全合成を行うこととした。

なお、セラミド部分は、やはり我々の方法にて D-Xylose から誘導したアジドスフィンゴシン **9**¹²⁾ を利用した。



Scheme 1

第 1 節 シアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ガラクトース供与体の合成

グリコシル供与体には通常、糖のアノマー位に種々の脱離基を導入したものが用いられる。しかし、それらは一般に不安定な化合物であることが多い。例えば、Koenigs-Knorr 法で使用されるグリコシルプロミド、グリコシルクロリドや、R. R. Schmidt らが開発したグリコシルイミデート¹³⁾を室温で保存しておくことは不可能である。

これに対して、グリコシルフルオリドやチオグリコシドは安定で、室温保存が可能であるばかりでなく、多くの保護基の着脱条件にも耐え得る。また、チオグリコシドのプロモーターとしては、methyl trifluoromethane sulfonate (MeOTf)¹⁴⁾、dimethyl(methylthio)sulfonium triflate (DMTST)¹⁵⁾、N-iodosuccinimide (NIS) - TfOH¹⁶⁾、methyl sulfonyl bromide (MSB) - AgOTf¹⁷⁾、iodonium collidine diperchlorate (ICDP)¹⁸⁾、N-bromosuccinimide (NBS)¹⁹⁾ などグリコシルイミデートやハロゲン化グリコシルに比べて多くのものが報告されており、それぞれ反応性に微妙な違いをもつ事が知られている。

シアリルガラクトース供与体は、本研究の系統的ガングリオシド合成において重要な中間体となる。したがって、それは長期保存できる安定な化合物である事が望ましい。また、系統的合成という視点からは、反応性の異なる多種の糖受容体と収率よく縮合できなくてはならない。この点、安定性が高いうえに、プロモーターにバリエーションが多く、さらに必要に応じてプロミド²⁰⁾やフルオリド²¹⁾に容易に変換できるというチオグリコシドの特徴は有利であると考えた。このような理由から、本研究ではシアリルガラクトース供与体としてチオグリコシドを用いる事とした。

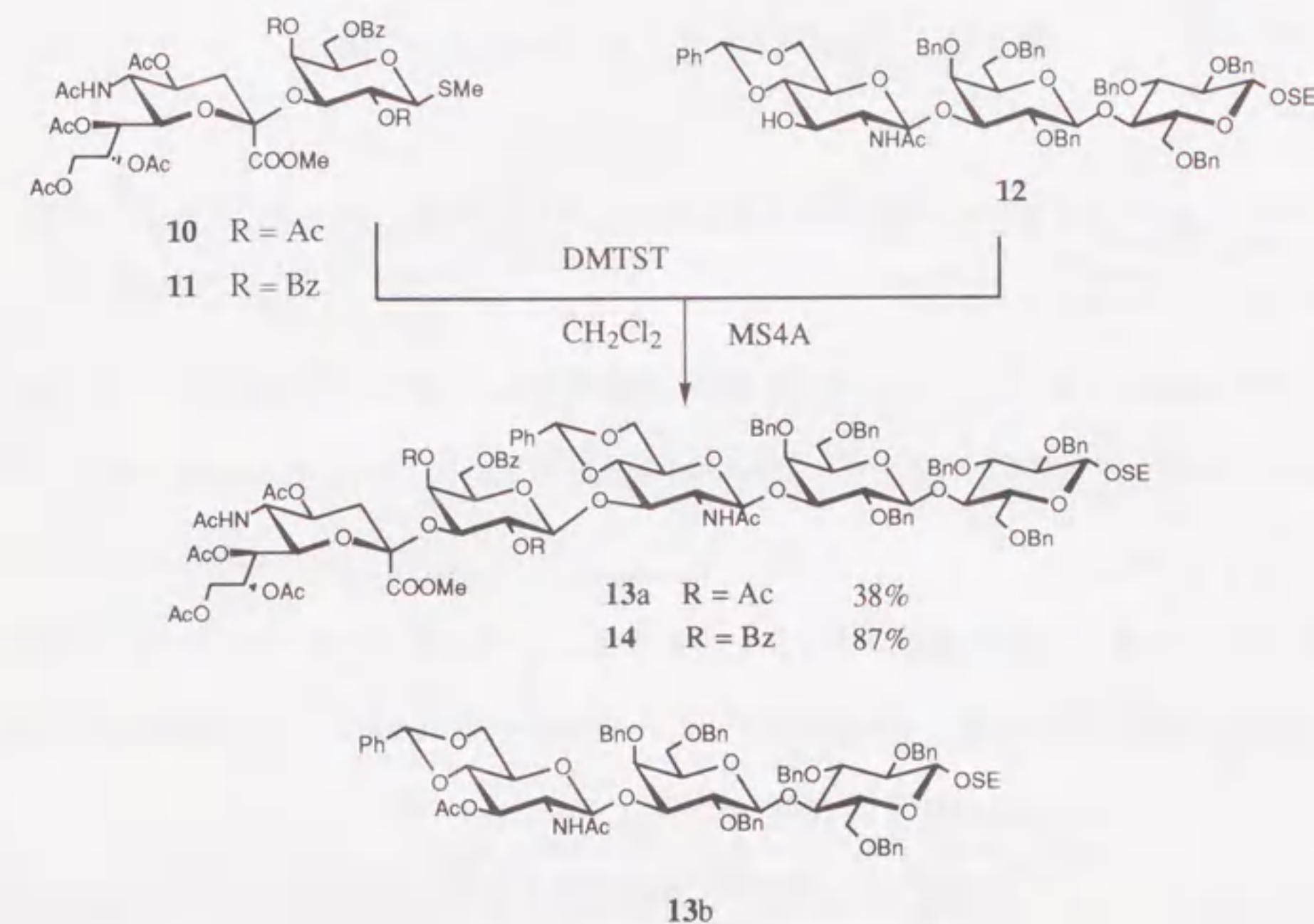
目的化合物を合成するには、シアリルガラクトースを 3 糖性の糖受容体に β -グリコシド結合させる必要がある。この立体制御は、隣接基関与を持つ保護基をガラクトース 2 位水酸基に導入しておけば容易である。アセチル基は立体的にも小さく、保護、脱保護が容易なため、まずアセチル基を導入した糖供与体 **10** を合成し、3 糖性糖受容体 **12** (この合成については第二節で述べる) との縮合を行った。その結果、糖受容体の水酸基がアセチル化された化合物 **13b** が主生成物として得られ、目的とする 5 糖誘導体 **13a** の収率は 38% であった。このような例は Koenigs-Knorr 型反応の副反応として知ら

れている。P. J. Garegg や T. Ogawa らは、2 位にアセチル基を持つ糖供与体が、反応性の悪い糖受容体に対しては、縮合反応の際、オルソエステルを経由して糖受容体のアセチル化物を与える²²⁾ 場合があることを報告している。Garegg らはこのような副反応を避けるため、オルソエステルを形成し難いと考えられる Bz 基²³⁾ を、Ogawa らは同じ理由で ピバロイル (Piv) 基²⁴⁾ をそれぞれ糖供与体の 2 位に導入して好結果を得た。

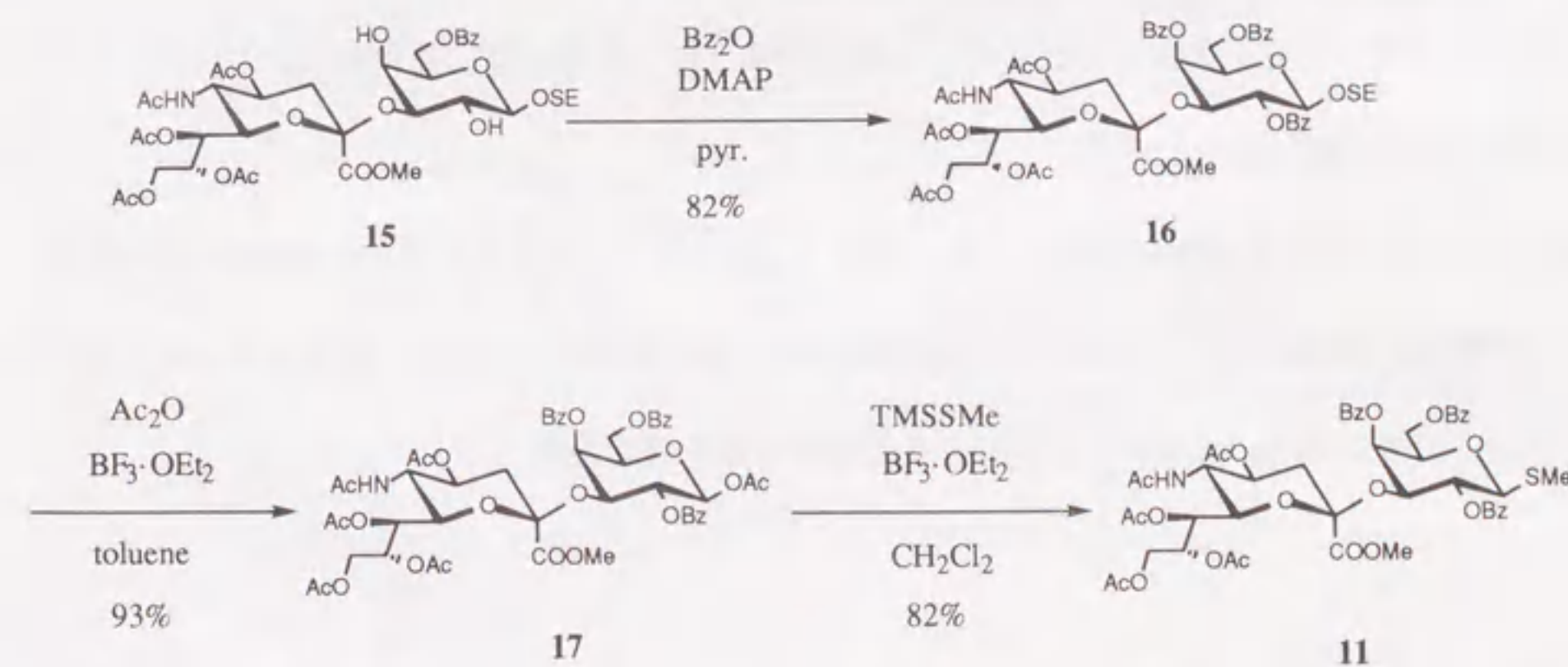
本研究ではシアリルガラクトース供与体の水酸基に Bz 基を導入し、DMTST をプロモーターとして 3 糖性糖受容体 **12** との縮合反応について検討した。Ac 基を用いた場合には、収率が 38% であったのに対し、Bz 基を導入した **11** ではオルソエステルを経由したベンゾイル化物の生成はほとんど観察されず、87% という収率で **14** を与えた。(Scheme 2)

以上の結果から、本研究ではシアリルガラクトース供与体として、ガラクトース 2 位を Bz 基で保護したチオグリコシド誘導体 **11** を用いることとした。

化合物 **11** の合成は以下のように行った。まず、T. Murase、A. Hasegawa らの方法⁴⁾ にしたがって調製したシアリルガラクトース誘導体 **15** の水酸基を benzoic anhydride - 4-dimethylamino-pyridine にてベンゾイル化 (**16**) し、次いで G. Magnusson らの方法²⁵⁾ にしたがって $\text{Ac}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3 \cdot \text{EtO}_2$ の系にて β -アセテート **17** へ導いた。この β -アセテート **17** はさらに V. Pozsgay らの方法²⁶⁾ により $\text{TMSSMe} \cdot \text{BF}_3 \cdot \text{EtO}_2$ にてメチルチオグリコシドへと変換し、シアリルガラクトース供与体 **11** とした。(Scheme 3)



Scheme 2



Scheme 3

第2節 ラクトトリオース部分の合成

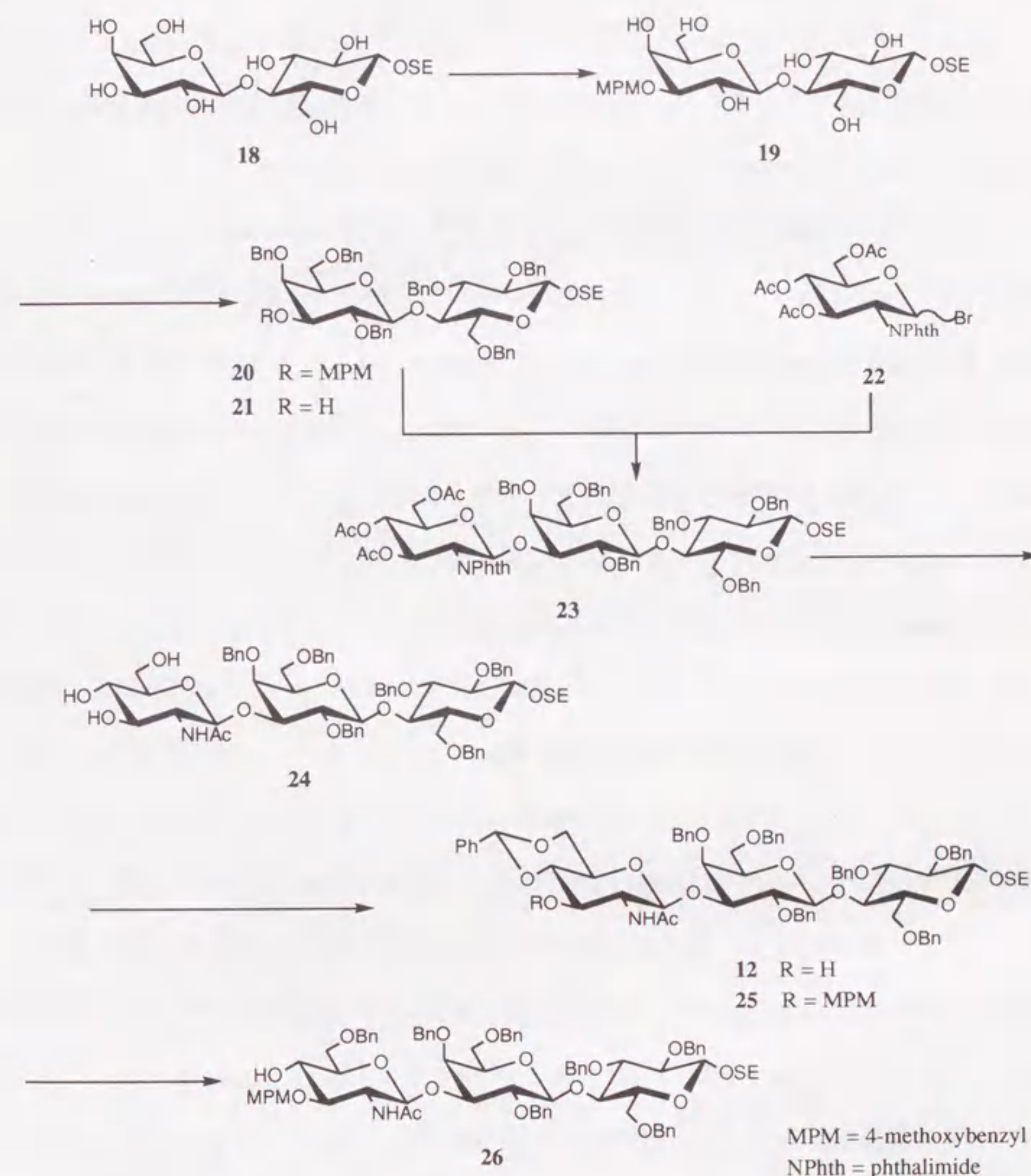
全てのラクト系ガングリオシドの基本糖鎖であるラクトトリオースは、Scheme 4 に従って、グルコサミンとラクトースから合成した。

セラミド部分と結合するラクトースの還元末端は、糖鎖構築後、選択的に脱保護できるよう、あらかじめ β -SE グリコシドとした。ラクトースの β -SE グリコシド **18** の調製は H. Lipshutz らの方法²⁷⁾ に従った。

化合物 **18** にスタニレン誘導体を経由する方法²⁸⁾ を適用し、3' 位水酸基のみメトキシベンジル化された化合物 **19** を得た。次いで残りの水酸基を常法にてベンジル化後 (**20**)、DDQ 酸化によって選択的にメトキシベンジル基を脱保護²⁹⁾ し、糖受容体 **21** とした。

この化合物 **21** と R. U. Lemieux らの方法³⁰⁾ で調製した 3,4,5-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido-D-glucopyranosyl bromide (**22**) とを、 Ag_2CO_3 - AgClO_4 -MS4A 存在下、ジクロロメタン中で Koenigs-Knorr 反応させると 87% の収率でラクトトリオース誘導体 **23** を合成することができた。**23** の ^1H NMR において δ 5.63 ppm ($J_{1,2} = 8.4$ Hz, H-1, GlcN unit) のシグナルが観測され、新たに生じたグリコシド結合は β 配置であることを確認した。化合物 **23** は抱水ヒドラジンで処理後、メタノール中、無水酢酸を加えてフタルイミド基をアセトアミド基へと変換 (**24**)、続いてジメトキシトルエン-*p*-トルエンスルホン酸にてベンジリデン化することにより、糖受容体 **12** へと導いた。糖受容体 **12** はラクト I 型糖鎖を合成する為の鍵中間体である。

糖受容体 **12** は NaH-MPMCl/DMF でメトキシベンジル化 (**25**) 後、P. J. Garegg らの方法³¹⁾ にしたがって、HCl- NaBH_3CN でベンジリデン基を還元的に開裂することにより、糖受容体 **26** へ導くことができた。糖受容体 **26** はラクト II 型糖鎖を合成する際の鍵中間体とした。



Scheme 4

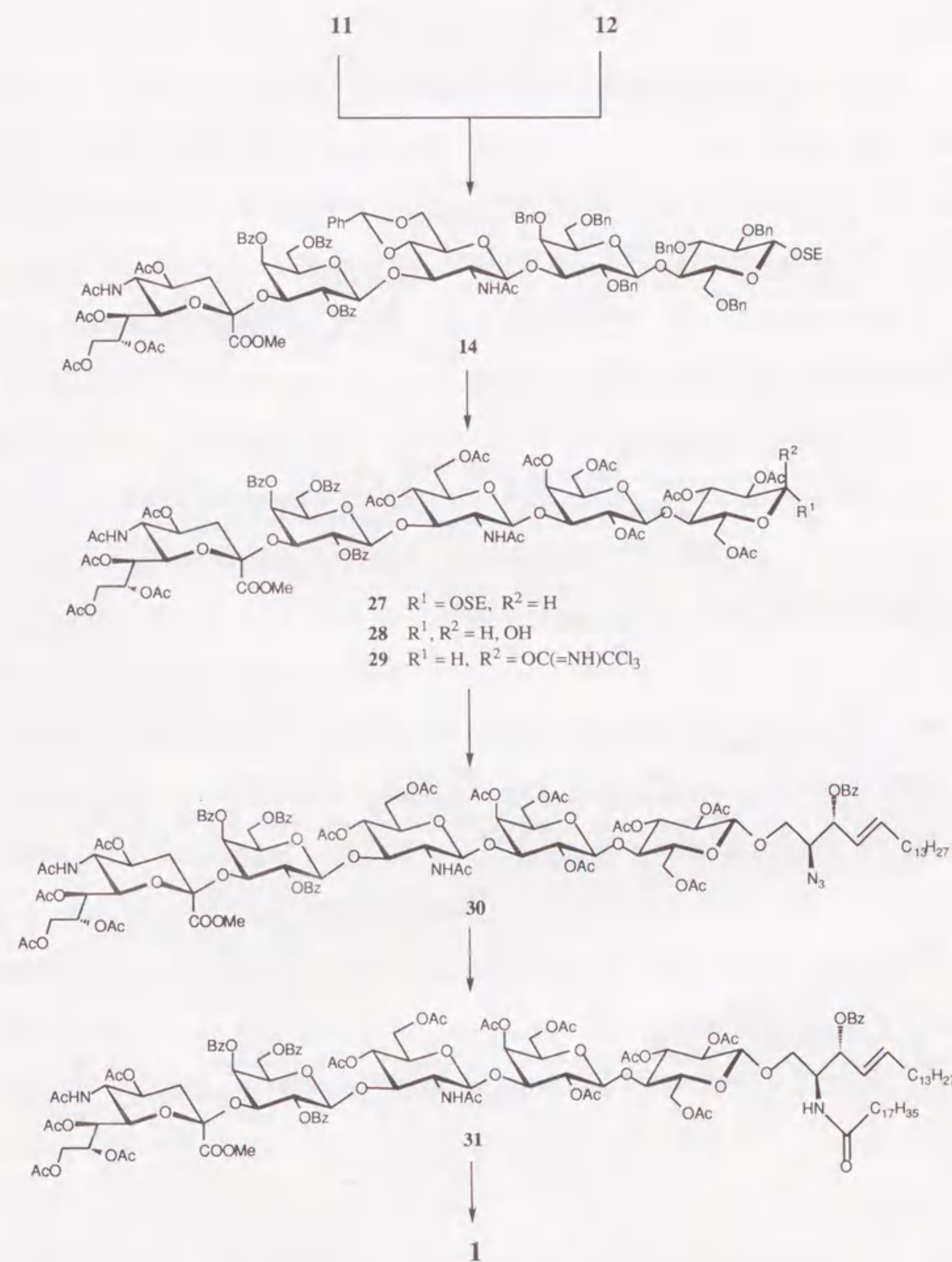
第3節 シアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ラクトテトラオシルセラミド、
及びシアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ネオラクトテトラオシルセラミドの合成³²⁾

第1節で説明したシアリルガラクトース供与体 **11** と、第2節で解説した三糖性糖受容体 (**12**, **26**) をそれぞれ縮合し、Scheme 5 と 6 にしたがって目的化合物を合成した。

シアリルガラクトース供与体 **11** と糖受容体 (**12**, **26**) をDMTST-MS4A 存在下、ジクロロメタン中で縮合させ、5 糖誘導体 (**14**, **32**) をそれぞれ 87%、72% の収率で合成した。**14**, **32** の ^1H NMR において δ 5.12 ppm ($J_{1,2} = 8.0$ Hz, H-1, Gal unit), δ 5.07 ppm ($J_{1,2} = 8.1$ Hz, H-1, Gal unit) のシグナルがそれぞれ観測され、新たな β -ガラクトシド結合の生成を確認した。化合物 **14** は接触還元にてベンジル基とベンジリデン基を脱保護後、常法にてアセチル化し、化合物 **27** とした。さらに TFA/ CH_2Cl_2 で処理することにより、化合物 **27** の SE 基を選択的に除去²⁵⁾ し (**28**)、次いでトリクロロアセトニトリル、1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7undecene³³⁾ にてトリクロロアセトイミダート体 **29** へと導いた。

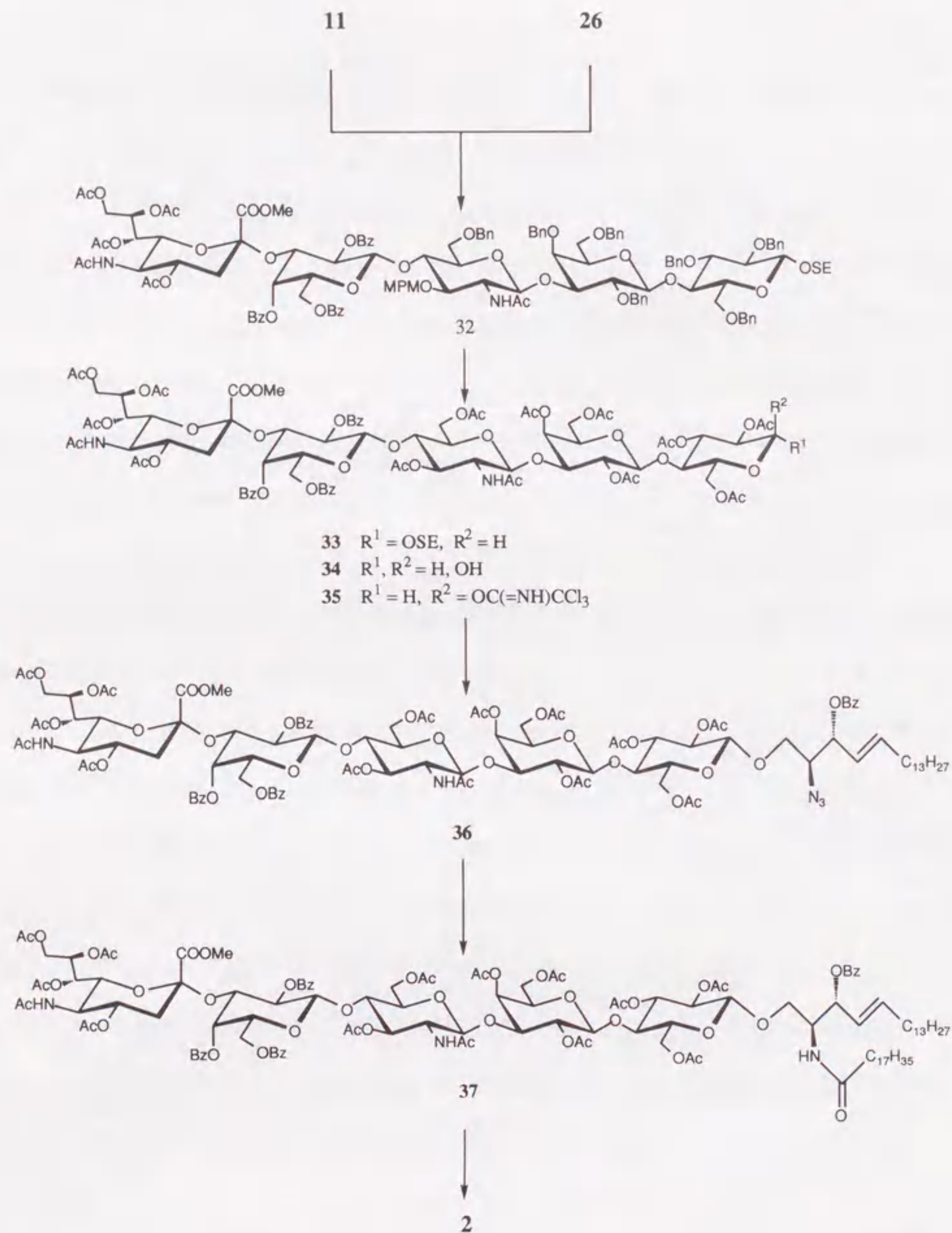
A. Hasegawa らの方法に従い、キシロースから調製したアジドスフィンゴシン誘導体 **9** を、耐酸性のモレキュラーシーブ (MS-AW300) 存在下、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ をプロモーターとして糖供与体 **29** でグリコシル化³⁴⁾ し、ガングリオシド前駆体 **30** を立体選択的に 55% で合成することができた。続いて、化合物 **30** のアジド基を $\text{H}_2\text{S-pyr.}$ にて選択的に還元³⁵⁾、アミノ基とした後、水溶性カルボジイミドを用いて、ステアリン酸と縮合することにより、ガングリオシド完全保護体 **31** を得た。最後にナトリウムメチラートで化合物 **31** の全てのアシル保護基を脱保護後、シアル酸部分のメチルエステルを加水分解し、目的とするシアリルラクトテトラオシルセラミド **1** を合成した。(Scheme 5)

もう一つの 5 糖誘導体 **32** についても同様に、保護基の変換 (**33**)、アジドスフィンゴシンとの縮合 (**36**, 42%)、ステアリン酸との縮合 (**37**, 84%) を経て、最後に脱保護し目的化合物であるシアリルネオラクトテトラオシルセラミド **2** へと導いた。(Scheme 6)



Scheme 5

実験の部



Scheme 6

融点は Yanagimoto micro melting-point apparatus で測定し、測定値は補正しなかった。旋光度は Union PM-201 で、また IR は Jasco A-100 分光計で記録した。¹H-NMR は JEOL JNM-GX-270 あるいは JMN-GSX-400 を用いて 270MHz または 400MHz で測定し、ケミカルシフト値は内部標準物質 (tetramethylsilane) に対する δ 値 (ppm) で示した。TLC は silica gel 60 F254 (Merck, aluminium sheets) を用い、検出は UV 吸収 (2536Å) 及び発色試薬 (10% H₂SO₄-EtOH) によった。カラムクロマトグラフィーは silica gel (Waco Co., 300 mesh) または Sephadex (Pharmacia, LH-20) を使用し、溶出液は (v/v) で記した。

*Methyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl-
onate)-(2 \rightarrow 3)-2,4,6-tri-O-benzoyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (11).* ——— 化合物 17 (1.61g, 1.59
mmol) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、methylthiotrimethylsilane (480 mg) と boron trifluoride
etherate (0.4 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液をジクロロメタン (40 ml)
にて希釈し、M NaHCO₃、水の順で洗浄、Na₂SO₄ にて乾燥した。減圧濃縮後、得られたシラップをカ
ラムクロマトグラフィーに供し、溶出溶媒 (80:1 dichloromethane-methanol) より化合物 11 (1.3 g,
82%) をシラップとして得た。[α]_D +34° (c 0.72, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃) : δ 1.48(s, 3H,
AcN), 1.66(t, 1H, J_{gem} = J_{3'ax,4'} = 12.6Hz, H-3'ax), 1.78,1.92, 2.08, 2.17, 2.27(5s, 15H, 4AcO and MeS),
2.48(dd, 1H, J_{3'eq,4'} = 4.6Hz, H-3'eq), 3.84(s, 3H, MeO), 4.82(m, 1H, H-4'), 4.84(d, 1H, J_{1,2} = 9.9Hz, H-1),
4.94(dd, 1H, J_{2,3} = 9.9, J_{3,4} = 3.3Hz, H-3), 5.22(dd, 1H, J_{6,7} = 2.6, J_{7,8} = 9.5Hz, H-7'), 5.44(d, 1H, J_{4,5} = 3.3Hz,
H-4), 5.57(t, 1H, H-2), 5.62(m, 1H, H-8'), 7.39-8.17(m, 15H, 3Ph).

Anal. Calc. for $C_{48}H_{53}NO_{20}S$ (996.0): C, 57.88; H, 5.36; N, 1.40. Found: C, 57.69; H, 5.43; N, 1.35.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(2-acetamido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (12). — — — — 化合物 24 (

2.9 g, 2.44 mmol) をジメチルホルムアミド (DMF, 15 ml) に溶解し、Drierite (3.0 g) 存在下、benzaldehyde dimethyl acetal (0.73 ml, 4.88 mmol) とバタトルエンスルホン酸一水和物 (30 mg) を加えて室温にて 16 時間攪拌した。反応終了後、イオン交換樹脂アンバーライト IR-410(HO) で反応液を中和、ついでセライト濾過しジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ減圧濃縮して得られたシラップをカラムクロマトグラフィーに供し、溶出溶媒 (4:1 ethyl acetate-hexane) より化合物 **12** (2.6 g, 83%) をシラップとして得た。[α]_D -23° (c 1.0, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.00(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.64(s, 3H, AcN), 5.57(s, 1H, PhCH), 7.13-7.51(m, 35H, 7Ph).

Anal. Calc. for C₇₄H₈₇NO₁₆Si(1274.6): C, 69.73; H, 6.87; N, 1.09. Found: C, 69.64; H, 6.98; N, 1.05.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2-acetamido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (**14**). ———— 化合物 **11** (472 mg, 0.47 mmol) と化合物 **12** (400 mg, 0.31 mmol) をジクロロメタン (12 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス 4A (1.5 g) 存在下室温にて 5 時間攪拌した。その後 0 °C に冷却し、dimethyl(methylthio)sulfonium triflate (DMTST; 490 mg, 1.89 mmol) とモレキュラーシーブス 4A (500 mg) を加え、0 °C にて 12 時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライト濾過し、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ、M NaHCO₃、水の順で洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (4:1 ethyl acetate-hexane) にて精製し、化合物 **14** (607 mg, 87%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D +0.37° (c 0.79, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.88, 1.45(2s, 6H, 2AcN), 0.99(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.59(t, 1H, J_{gem} = J_{3ax,4} = 12.4Hz, H-3ax, Neu5Ac unit), 1.79, 1.89, 2.02, 2.14(4s, 12H, 4AcO), 2.42(dd, 1H, J_{3eq,4} = 4.6Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.79(s, 3H, MeO), 4.91(dd, 1H, J_{2,3} = 10.0, J_{3,4} = 2.9Hz, H-3, Gal unit), 5.12(d, 1H, J_{1,2} = 8.0Hz, H-1, Gal unit), 5.20(dd, 1H, J_{6,7} = 2.6, J_{7,8} = 9.7Hz, H-7, Neu5Ac unit), 5.29(bd, 1H, J_{4,5} = 2.9Hz, H-4, Gal unit), 5.37(dd, 1H, H-2, Gal unit), 5.56(s, 1H, PhCH), 7.08-8.19(m, 50H, 10Ph).

Anal. Calc. for C₁₂₁H₁₃₆N₂O₃₆Si(2222.5): C, 65.39; H, 6.16; N, 1.26. Found: C, 65.28; H, 6.25; N, 1.23.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 3)-2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranoside (**16**). ———— 化合物 **15**⁴⁾ (500 mg, 0.59 mmol) をピリジン (5 ml) に溶解し、無水安息香酸 (402 mg, 1.77 mmol) と触媒量の 4-dimethylaminopyridine を加えて室温にて 8 時間攪拌した。反応終了後、メタノール (1 ml) を加えて過剰の酸無水物を分解し、減圧濃縮した。得られたシラップをジクロロメタン (20 ml) にて希釈し、2N HCl、及び水で洗浄後、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を留去して得られたシラップをカラムクロマトグラフィーに供し、溶出溶媒 (40:1 dichloromethane-methanol) より化合物 **16** (508 mg, 82%) をシラップとして得た。[α]_D +24° (c 0.77, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.99(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.56(s, 3H, AcN), 1.86, 2.00, 2.16, 2.26(4s, 12H, 4AcO), 1.76(t, 1H, J_{gem} = J_{3ax,4'} = 12.4Hz, H-3'ax), 2.75(dd, 1H, J_{3eq,4'} = 4.6Hz, H-3'eq), 3.93(s, 3H, MeO), 4.92(m, 1H, H-4), 4.95(d, 1H, J_{1,2} = 7.9Hz, H-1), 5.17(d, 1H, J_{NH,5} = 7.3Hz, NH), 5.30(dd, 1H, J_{6,7} = 2.6, J_{7,8} = 9.7Hz, H-7'), 5.46(d, 1H, J_{3,4} = J_{4,5} = 3.3Hz, H-4), 5.53(dd, 1H, J_{2,3} = 9.9Hz, H-2), 5.73(m, 1H, H-8'), 7.36-8.28(m, 15H, 3Ph).

Anal. Calc. for C₅₂H₆₃NO₂₁Si(1066.2): C, 58.28; H, 5.95; N, 1.31. Found: C, 58.55; H, 6.15; N, 1.28.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 3)-1-O-acetyl-2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranose (**17**). ———— 化合物 **16** (1.84 g, 1.72 mmol) をトルエン (10 ml) に溶解し、無水酢酸 (2.6 ml, 25.8 mmol) と boron trifluoride etherate (0.45 ml) を加えて室温にて 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液をジクロロメタン (40 ml) にて希釈し、M NaHCO₃、水で洗浄、次いで Na₂SO₄ で乾燥した。減圧濃縮後、得られたシラップをカラムクロマトグラフィーに供し、溶出溶媒 (50:1 dichloromethane-methanol) より化合物 **17** (1.61 g, 93%) をシラップとして得た。[α]_D +41° (c 0.93, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.56(s, 3H, AcN), 1.86, 2.01, 2.10, 2.19, 2.27(5s, 15H, 5AcO), 1.74(t, 1H, J_{gem} = J_{3ax,4'} = 12.4Hz, H-3'ax), 2.57(dd, 1H, J_{3eq,4'} = 4.5Hz, H-3'eq), 3.72(dd, 1H, J_{5,6} = 10.2, J_{6,7} = 2.6Hz, H-6'), 4.90(m, 1H, H-4'), 4.95(d, 1H, J_{1,2} = 7.9Hz, H-1), 5.13(dd,

1H, $J_{2,3} = 10.1$, $J_{3,4} = 3.3\text{Hz}$, H-3), 5.29(dd, 1H, $J_{7,8} = 9.2\text{Hz}$, H-7'), 5.52(d, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 3.3\text{Hz}$, H-4), 5.66(dd, 1H, H-2), 5.70(m, 1H, H-8'), 6.25(d, 1H, $J_{1,2} = 8.3\text{Hz}$, H-1) 7.36-8.23(m, 15H, 3Ph).

Anal. Calc. for $\text{C}_{49}\text{H}_{53}\text{NO}_{22}$ (1008.0): C, 58.38; H, 5.29; N, 1.38. Found: C, 58.21; H, 5.34; N, 1.36.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-[3-O-(4-methoxybenzyl)- β -D-galactopyranosyl]-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopyranoside (**19**).
——— 化合物 **18**²⁷⁾ をメタノール (28 ml, 6.33 mmol) に溶解し、dibutyltin oxide (2.38 g, 8.6 mmol) を加えて 45 °C にて 4 時間攪拌した後、溶媒を留去してアモルファス状の錫化合物を得た。次いでこの化合物をベンゼン (28 ml) に溶解し 4-methoxybenzyl chloride (2.58 ml, 14.3 mmol)、tetrabutylammonium bromide (1.05 g, 3.26 mmol) とモレキュラーシーブス 4 A (2.8 g) を加えて 80 °C にて 3 時間攪拌した。反応終了後、不溶物をセライト濾過し、ジクロロメタンで洗浄、濾液と洗液を合わせて減圧濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィーに供し、溶出溶媒 (30:1 dichloromethane-methanol) より化合物 **19** (2.65 g, 74%) を得た。更にエーテルより針状結晶を得た。m.p. 183.5-184.5°, $[\alpha]_D -3.2^\circ$ (c 1.00, 1:1 dichloromethane-methanol), 1H NMR data (CDCl_3): δ 3.36(m, 1H, H-5), 3.45(dd, 1H, $J_{2,3} = 10.1$, $J_{3,4} = 3.5\text{Hz}$, H-3'), 3.76(m, 1H, H-5'), 3.80(s, 3H, MeO), 4.29, 4.59(2d, $J_{\text{gem}} = 11.8\text{Hz}$, MeOPhCH₂O), 4.36(d, 1H, $J_{1,2} = 7.8\text{Hz}$, H-1), 4.46(d, 1H, $J_{1,2} = 7.8\text{Hz}$, H-1'), 4.86(t, 1H, $J_{2,3} = 7.8\text{Hz}$, H-2), 4.99(dd, 1H, $J_{2,3} = 10.0\text{Hz}$, H-2'), 5.17(dd, 1H, $J_{3,4} = 9.3\text{Hz}$, H-3), 5.44(dd, 1H, $J_{4,5} = 3.3\text{Hz}$, H-4'), 6.86, 7.15(2d, 4H, $J = 7.7\text{Hz}$, aromatic).

Anal. Calc. for $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_{12}\text{Si}$ (562.7): C, 53.36; H, 7.52. Found: C, 53.29; H, 7.60.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-[2,4,6-tri-O-benzyl-3-O-(4-methoxybenzyl)- β -D-galactopyranosyl]-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (**20**).
——— 化合物 **19** (3.05 g, 5.4 mmol) を DMF (20 ml) に溶解し、氷冷下、NaH (abt. 60% w/w in oil, 1.95 g) を加え 30 分間 0 °C にて攪拌した後 benzyl bromide (5.8 ml, 8.1 mmol) を滴下し、室温でさらに 12 時間攪拌した。反応終了後、メタノール (1 ml) を加えて過剰の試薬を分解し、濃縮して得られたシラップをジクロロメタン (60 ml) にて希釈し、水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を留去して得られたシラップをカラムクロマトグラフィーに供し、溶

出溶媒 (1:6 ethyl acetate-hexane) より化合物 **20** (4.75 g, 79%) をシラップとして得た。 $[\alpha]_D -7.5^\circ$ (c 0.4, dichloromethane), 1H NMR data (CDCl_3): δ 1.01(m, 2H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.79-7.33(m, 34H, 6Ph and 4aromatic).

Anal. Calc. for $\text{C}_{67}\text{H}_{78}\text{O}_{12}\text{Si}$ (1103.4): C, 72.93; H, 7.12. Found: C, 72.81; H, 7.15.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (**21**).
——— 化合物 **20** (4.74 g, 4.3 mmol) をジクロロメタンに溶解後、2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone (1.46 g, 6.4 mmol) と水 (3 ml) を加えて室温にて 1 時間攪拌した。沈殿物を濾別し、ジクロロメタンで洗浄後、濾液と洗液を合わせて $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液と振り混ぜ過剰の試薬を分解した。 Na_2SO_4 にて乾燥後減圧濃縮して得られたシラップをカラムクロマトグラフィーに供し、溶出溶媒 (1:5 ethyl acetate-hexane) より化合物 **21** (2.94 g, 70%) をシラップとして得た。 $[\alpha]_D +0.2^\circ$ (c 0.8, dichloromethane), 1H NMR data (CDCl_3): δ 1.00(m, 2H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 7.10-7.33(m, 30H, 6Ph).

Anal. Calc. for $\text{C}_{59}\text{H}_{70}\text{O}_{11}\text{Si}$ (983.3): C, 72.06; H, 7.17. Found: C, 72.05; H, 7.23.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (**23**).
——— 化合物 **21** (3.87 g, 2.76 mmol)、silver carbonate (1.7 g, 6.2 mmol)、silver perchlorate (1.3 g, 6.3 mmol)、及びモレキュラーシーブス 4 A (3.0 g) をジクロロメタン (7 ml) 中遮光して 20 時間攪拌したものに、あらかじめジクロロメタン (7 ml) 中、20 時間モレキュラーシーブス 4 A (3.0 g) とともに攪拌しておいた 3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido-D-glucopyranosyl bromide³⁰⁾ (**22**; 3.2 g, 6.4 mmol) を加えた。混合した反応液はそのまま遮光下、室温にて 16 時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライト濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。濾液と洗液を合わせて減圧濃縮し、得られたシラップをカラムクロマトグラフィーに供して、溶出溶媒 (1:2 ethyl acetate-hexane) から化合物 **23** (3.87g, 94%) をシラップとして得た。 $[\alpha]_D -3.7^\circ$ (c 1.1, chloroform); 1H NMR data (CDCl_3): δ 1.01(m, 2H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.84, 1.98, 2.05(3s, 9H, 3AcO), 4.13(d, 1H, $J_{1,2} = 7.1\text{Hz}$, H-1, Glc unit), 5.15(t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.3\text{Hz}$, H-3,

GlcN unit), 5.63(d, 1H, $J_{1,2} = 8.4\text{Hz}$, H-1, GlcN unit), 5.87(dd, 1H, $J_{4,5} = 10.6\text{Hz}$, H-4, GlcN unit), 6.90-7.34(m, 34H, 6Ph, phthaloyl-H).

Anal. Calc. for $\text{C}_{79}\text{H}_{89}\text{NO}_{20}\text{Si}$ (1400.7): C, 67.74; H, 6.40; N, 1.00. Found: C, 67.59; H, 6.60; N, 0.97.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (24). ——— 化合物 23 (3.87 g, 2.76 mmol) をメタノール (15 ml) に溶解し、触媒量のナトリウムメチラートを加えて室温にて 2 時間攪拌した。反応終了後、イオン交換樹脂アンバーライト IR-120(H⁺) で反応液を中和した。樹脂を濾別後、メタノールで洗浄し、濾液と洗液を合わせて減圧濃縮した。得られたシラップを 95% エタノール (40 ml) に溶解し、hydrazine hydrate (1 ml) を加えて還流下 2 時間攪拌した。室温まで冷却した後、沈殿物を濾別、エタノールにて洗浄し、濾液洗液を合わせて減圧濃縮した。得られたシラップをメタノール (50 ml) に溶解し、無水酢酸 (1 ml) を加えて 2 時間室温にて攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、得られたシラップをカラムクロマトグラフィーに供し、溶出溶媒 (4:1 ethyl acetate-hexane) より化合物 24 (2.9 g, 88%) をシラップとして得た。 $[\alpha]_D -7.3^\circ$ (c 0.4, chloroform); $^1\text{H NMR}$ data (CDCl_3): δ 1.00(m, 2H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.63(s, 3H, AcN), 7.10-7.34(m, 30H, 6Ph).

Anal. Calc. for $\text{C}_{67}\text{H}_{83}\text{NO}_{16}\text{Si}$ (1186.5): C, 62.82; H, 7.05; N, 1.18. Found: C, 67.59; H, 7.20; N, 1.21.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-[2-acetamido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-3-O-(4-methoxybenzyl)- β -D-glucopyranosyl]-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (25). ——— 化合物 12 (1.27 g, 0.99 mmol) を DMF (5 ml) に溶解し、氷冷下、NaH (abt. 60% w/w in oil, 44 mg) を加え 20 分間 0°C にて攪拌した後、4-methoxybenzyl chloride (0.17 ml, 1.28 mmol) を滴下し、室温でさらに 3 時間攪拌した。反応終了後、メタノール (1 ml) を加えて過剰の試薬を分解し、濃縮して得られたシラップをジクロロメタン (20 ml) にて希釈し、水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を留去して得られたシラップをカラムクロマトグラフィーに供し、溶出溶媒 (1:3 ethyl acetate-hexane) より化合物 25 (1.12 g, 80%) をシラップとして得た。 $[\alpha]_D -11^\circ$ (c 0.7, chloroform);

$^1\text{H NMR}$ data (CDCl_3): δ 1.00(m, 2H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.44(s, 3H, AcN), 3.76(s, 3H, MeO), 5.57(s, 1H, PhCH), 6.78-7.49(m, 39H, 7Ph, MeOPh).

Anal. Calc. for $\text{C}_{82}\text{H}_{95}\text{NO}_{17}\text{Si}$ (1394.7): C, 70.61; H, 6.86; N, 1.00. Found: C, 70.49; H, 6.95; N, 0.98.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-[2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(4-methoxybenzyl)- β -D-glucopyranosyl]-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (26). ——— 化合物 25 (1.02 g, 0.72 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス 3A (2.0 g) を加えて室温で 4 時間攪拌した。次いで sodium cyanoborohydride (910 mg) を加え、飽和 HCl エーテル溶液をガスの生成がなくなるまで室温にて滴下した。5 分後、反応終了を TLC にて確認し、不溶物を濾過後ジクロロメタンで抽出した。有機層は M NaHCO_3 で洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (1:3 ethyl acetate-hexane) で精製し、化合物 26 (540 mg, 53%) を得た。

$[\alpha]_D -5.1^\circ$ (c 0.98, chloroform); $^1\text{H NMR}$ data (CDCl_3): δ 1.00(m, 2H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.47(s, 3H, AcN), 3.77(s, 3H, MeO), 6.81-7.31(m, 39H, 7Ph, MeOPh).

Anal. Calc. for $\text{C}_{82}\text{H}_{97}\text{NO}_{17}\text{Si}$ (1396.8): C, 70.51; H, 6.99; N, 1.00. Found: C, 70.49; H, 7.15; N, 1.03.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2-acetamido-4,6-di-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranoside(27). ——— 化合物 14 (380 mg, 0.17 mmol) をエタノール (70 ml) に溶解し、蟻酸 (2 ml) と 10% パラジウムカーボン (560 mg) を加え、水素ガス雰囲気下、 45°C にて 48 時間攪拌した。反応終了後、触媒を濾別しメタノールにて洗浄、濾液と洗液を合わせて減圧濃縮した。残渣を 80% 酢酸に溶解し、 45°C にて 16 時間放置後、反応液を再び濃縮した。得られたシラップをピリジン (5 ml) に溶解し、無水酢酸 (3 ml) を加え、 45°C にて 16 時間攪拌後、減圧濃縮し、ジクロロメタンで希釈した。このジクロロメタン溶液を 2N HCl、水、M NaHCO_3 の順で洗浄し、 Na_2SO_4 に

て乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (50:1 dichloromethane-methanol) にて精製し、化合物 **27** (206 mg, 64%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D +10.0° (c 1.26, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.90(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.53, 1.77(2s, 6H, 2AcN), 1.62(t, 1H, J_{gem} = J_{3ax,4} = 12.3Hz, H-3ax, Neu5Ac unit), 1.90-2.15(11s, 36H, 12AcO), 2.44(dd, 1H, J_{3eq,4} = 4.7Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.81(s, 3H, MeO), 4.98(d, 1H, J_{1,2} = 9.7Hz, H-1, Gal unit), 5.63(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 7.40-8.19(m, 15H, 3Ph).

Anal. Calc. for C₈₈H₁₁₂N₂O₄₄Si(1929.9): C, 54.76; H, 5.84; N, 1.45. Found: C, 54.68; H, 5.93; N, 1.42.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 3)-*O*-(2,4,6-tri-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-*O*-(2-acetamido-4,6-di-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-*O*-(2,4,6-tri-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose (**28**).

——— 化合物 **27** (210 mg, 0.108 mmol) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、boron trifluoride etherate (0.14 ml) を加えて 0 °C にて 24 時間攪拌した。反応終了後、ジクロロメタンにて希釈し、M Na₂CO₃、水の順で洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (30:1 dichloromethane-methanol) に供し、化合物 **28** (173 mg, 87%) を単離した。[α]_D +30° (c 0.82, chloroform); ν_{\max} 3400 (NH, OH), 1740, 1230 (ester), 1680, 1540 (amide), 720 cm⁻¹ (Ph).

Anal. Calc. for C₈₃H₁₀₀N₂O₄₄Si(1829.7): C, 54.48; H, 5.50; N, 1.53. Found: C, 54.35; H, 5.54; N, 1.49.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 3)-*O*-(2,4,6-tri-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-*O*-(2-acetamido-4,6-di-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-*O*-(2,4,6-tri-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyl

trichloroacetimidate (**29**). ——— 化合物 **28** (172 mg, 0.09 mmol) をジクロロメタン (1.5 ml) に溶解し、トリクロロアセトニトリル (0.27 ml) を加え、-5 °C に冷却した後 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene (DBU, 14 mg) を添加して 0 °C にて 4 時間攪拌した。反応終了後減圧濃縮して得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (30:1 dichloromethane-methanol) に供し、化合物 **29** (163 mg, 88%)

をアモルファス状物質として得た。[α]_D +39° (c 0.69, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.53, 1.77(2s, 6H, 2AcN), 1.62(t, 1H, J_{gem} = J_{3ax,4} = 12.4Hz, H-3ax, Neu5Ac unit), 1.90-2.15(12s, 36H, 12AcO), 2.43(dd, 1H, J_{3eq,4} = 4.6Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.81(s, 3H, MeO), 5.51(t, 1H, J_{1,2} = J_{2,3} = 9.5Hz, H-2, Gal unit), 5.62(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 6.48(d, 1H, J_{1,2} = 3.8Hz, H-1, Glc unit), 7.30-8.19(m, 15H, 3Ph), 8.65(s, 1H, C=NH).

Anal. Calc. for C₈₅H₁₀₀Cl₃N₃O₄₄(1974.1): C, 51.71; H, 5.10; N, 2.12. Found: C, 51.58; H, 5.32; N, 2.15.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 3)-*O*-(2,4,6-tri-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-*O*-(2-acetamido-4,6-di-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-*O*-(2,4,6-tri-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-

(1 \rightarrow 1)-(2S,3R,4E)-2-azido-3-*O*-benzoyl-4-octadecene-1,3-diol (**30**). ——— 化合物 **29** (162 mg, 0.08

mmol) と (2S,3R,4E)-2-azido-3-*O*-benzoyl-4-octadecene-1,3-diol⁽¹²⁾ (**9**; 68 mg, 0.16 mmol) をジクロロメタン (3 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス 4A (AW-300, 1.6 g) 存在下、室温にて 5 時間攪拌した。

0 °C に冷却後、boron trifluoride etherate (0.05 ml) を加えそのまま 0 °C にて 8 時間攪拌した。反応終了後、不溶物をセライト濾過、ジクロロメタンにて洗浄し、ついで M NaHCO₃、水の順にて洗浄、Na₂SO₄ で乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (50:1 dichloromethane-methanol) に供し、化合物 **30** (101.3 mg, 55%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D +6.5° (c

1.0, chloroform); ν_{\max} 3400 (NH), 2100 (azide), 1750, 1230 (ester), 1680, 1540 (amide), 710 cm⁻¹ (Ph); ¹H NMR data (CDCl₃): (aglycon) δ 0.88(t, 3H, CH₃), 1.24(s, 22H, 11CH₂), 5.91(m, 1H, J_{4,5} = 13.8, J_{5,6} = J_{5,6} = 7.3Hz, H-5); (oligosaccharide) δ 1.53, 1.77(2s, 6H, 2AcN), 1.62(t, 1H, J_{gem} = J_{3ax,4} = 12.4Hz, H-3ax, Neu5Ac unit), 1.90-2.15(12s, 36H, 12AcO), 2.44(dd, 1H, J_{3eq,4} = 4.3Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.80(s, 3H, MeO), 7.40-8.19(m, 20H, 4Ph).

Anal. Calc. for C₁₀₈H₁₃₇N₅O₄₇(2241.3): C, 57.87; H, 6.16; N, 3.12. Found: C, 57.61; H, 6.2; N, 3.05.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-

(2→3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→3)-O-(2-acetamido-4,6-di-O-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(2,3,6-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-(1→1)-(2S,3R,4E)-3-O-benzoyl-2-octadecanamido-4-octadecene-1,3-diol (**31**), ———— 化合物 **30** (100 mg, 44.6 μmol) を 83% ピリジン (12 ml) に溶解し室温にて硫化水素ガスを吹き込みながら 48 時間攪拌した。反応終了を TLC にて確認後、減圧濃縮し、得られた残渣をジクロロメタン (3 ml) に溶解し、ステアリン酸 (25 mg, 87.8 μmol) と 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (WSC; 25 mg, 130 μmol) を加えて室温にて 16 時間攪拌した。反応終了後、反応液をジクロロメタンにて希釈し、水で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (50:1 dichloromethane-methanol) にて精製し化合物 **31** (87.6 mg, 79%) をアモルファス状物質として得た。
[α]_D +14° (c 0.87, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): (ceramide) δ 0.87(t, 6H, 2CH₃), 1.25(~s, 50H, 25CH₂), 1.60(m, 2H, COCH₂CH₂), 5.74(d, 1H, J_{NH,CH} = 8.9Hz, NH), 5.85(m, 1H, J_{4,5} = 14.1, J_{5,6} = J_{5,6} = 7.3Hz, H-5); (oligosaccharide) δ 1.52, 1.77(2s, 6H, 2AcN), 1.90-2.15(12s, 36H, 12AcO), 2.45(dd, 1H, J_{gem} = 13.0, J_{3eq,4} = 4.5Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.80(s, 3H, MeO), 5.61(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 7.40-8.18(m, 20H, 4Ph).

Anal. Calc. for C₁₂₆H₁₇₃N₃O₄₇(2481.8): C, 60.98; H, 7.02; N, 1.69. Found: C, 60.71; H, 7.12; N, 1.65.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2→3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-[2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(4-methoxybenzyl)-β-D-glucopyranosyl]-(1→3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-2,3,6-tri-O-benzyl-β-D-glucopyranoside (**32**), ———— 化合物 **14** の合成で記述した方法と同様にして、化合物 **11** (454 mg, 0.455 mmol) と化合物 **26** (430 mg, 0.304 mmol) より、**32** を 72% の収率で合成した。
[α]_D +7.5° (c 1.1, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.00(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.44, 1.49(2s, 6H, 2AcN), 1.78, 1.91, 1.96, 2.14(4s, 12H, 4AcO), 2.46(dd, 1H, J_{gem} = 12.4, J_{3eq,4} = 4.5Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.64(s, 3H, MeOPh), 3.82(s, 3H, MeO), 5.07(d, 1H, J_{1,2} = 8.1Hz, H-1, Gal unit), 5.22(dd, 1H, J_{6,7} = 2.6, J_{7,8} = 9.7Hz, H-7, Neu5Ac unit), 5.37(bt, 1H, J_{3,4} = J_{4,5} = 2.8Hz, H-4, Gal unit), 5.48(dd, 1H, J_{2,3} =

9.5Hz, H-2, Gal unit), 5.67(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 6.58-8.23(m, 54H, 10Ph, MeOPh).

Anal. Calc. for C₁₂₉H₁₄₆N₂O₃₇Si(2344.7): C, 66.08; H, 6.27; N, 1.19. Found: C, 65.86; H, 6.29; N, 1.15.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2→3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(2-acetamido-3,6-di-O-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-2,3,6-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranoside (**33**), ———— 化合物 **27** (520 mg, 0.22 mmol) をエタノール (70 ml) に溶解し、蟻酸 (4 ml) と 10% パラジウムカーボン (980 mg) を加え、水素ガス雰囲気下、45 °C にて 48 時間攪拌した。反応終了後、触媒を濾別しメタノールにて洗浄、濾液と洗液を合わせて減圧濃縮した。得られたシラップをピリジン (8 ml) に溶解し、無水酢酸 (6 ml) を加え、45 °C にて 16 時間攪拌後、減圧濃縮し、ジクロロメタンで希釈した。このジクロロメタン溶液を 2N HCl、水、M NaHCO₃ の順で洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (50:1 dichloromethane-methanol) にて精製し、化合物 **33** (260 mg, 60%) をアモルファス状物質として得た。
[α]_D +11.0° (c 0.87, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.26(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.52-2.12(14s, 42H, 12AcO, 2AcN), 2.46(dd, 1H, J_{gem} = 12.4, J_{3eq,4} = 4.5Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.80(s, 3H, MeO), 5.63(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 7.43-8.19(m, 15H, 3Ph).

Anal. Calc. for C₈₈H₁₁₂N₂O₄₄Si(1929.9): C, 54.76; H, 5.84; N, 1.45. Found: C, 54.65; H, 5.99; N, 1.31.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2→3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(2-acetamido-3,6-di-O-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-2,3,6-tri-O-acetyl-D-glucopyranose (**34**), ———— 化合物 **33** (177 mg, 0.09 mmol) をジクロロメタン (4 ml) に溶解し、boron trifluoride etherate (0.16 ml) を加えて 0 °C にて 8 時間攪拌した。反応終了後、化合物 **28** の合成について記述した方法と同様の操作により、化合物 **34** (131.7 mg, 78%) をアモルファス状物質として得た。
[α]_D +29° (c 1.26, chloroform); ν_{max} 3400 (NH,OH), 1740, 1230 (ester), 1670, 1540 (amide), 720 cm⁻¹ (Ph).

Anal. Calc. for $C_{83}H_{100}N_2O_{44}Si$ (1829.7) : C, 54.48; H, 5.50; N, 1.53. Found: C, 54.45; H, 5.64; N, 1.52.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-acetamido-4,6-di-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl trichloroacetimidate (**35**). ——— 化合物 **34** (131 mg, 0.07 mmol) をジクロロメタン (1 ml) に溶解し、トリクロロアセトニトリル (0.2 ml) を加え、-5 °C に冷却した後、DBU (11 mg) を添加して 0 °C にて 4 時間攪拌した。反応終了後、化合物 **29** の合成について記述した方法と同様の操作により、化合物 **35** (123 mg, 87%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D +43° (c 0.39, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃) : δ 1.53, 1.77(2s, 6H, 2AcN), 1.59(t, 1H, $J_{gem} = J_{3ax,4} = 12.4$ Hz, H-3ax, Neu5Ac unit), 1.90-2.12(12s, 36H, 12AcO), 2.46(dd, 1H, $J_{3eq,4} = 4.6$ Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.80(s, 3H, MeO), 5.62(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 6.47(d, 1H, $J_{1,2} = 3.3$ Hz, H-1, Glc unit), 7.29-8.18(m, 15H, 3Ph), 8.64(s, 1H, C=NH).

Anal. Calc. for $C_{83}H_{100}Cl_3N_3O_{44}$ (1974.1) : C, 51.71; H, 5.10; N, 2.12. Found: C, 51.62; H, 5.25; N, 2.09.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-acetamido-4,6-di-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 1)-(2S,3R,4E)-2-azido-3-O-benzoyl-4-octadecene-1,3-diol (**36**). ——— 化合物 **30** の合成で記述した方法と同様にして、化合物 **35** (110 mg, 0.054 mmol) と **9** (46 mg, 0.10 mmol) より、**36** (52 mg) を 42% の収率で合成した。[α]_D +5.4° (c 1.03, chloroform); ν_{max} 3400 (NH), 2950, 2840 (methyl, methylene), 2100 (azide), 1740, 1230 (ester), 1680, 1540 (amide), 710 cm⁻¹ (Ph); ¹H NMR data (CDCl₃) : (aglycon) δ 0.88(t, 3H, CH₃), 1.23(s, 22H, 11CH₂), 5.91(m, 1H, $J_{4,5} = 14.0$, $J_{5,6} = J_{5,6'} = 7.1$ Hz, H-5); (oligosaccharide) δ 1.53, 1.77(2s, 6H, 2AcN), 1.63(t, 1H, $J_{gem} = J_{3ax,4} = 12.4$ Hz, H-3ax, Neu5Ac unit), 1.88-2.12(12s, 36H, 12AcO), 2.46(dd, 1H, $J_{3eq,4} = 4.4$ Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.80(s, 3H, MeO), 7.42-8.21(m, 20H, 4Ph).

Anal. Calc. for $C_{108}H_{137}N_5O_{47}$ (2241.3) : C, 57.87; H, 6.16; N, 3.12. Found: C, 55.79; H, 6.25; N, 3.08.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-acetamido-4,6-di-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 1)-(2S,3R,4E)-3-O-benzoyl-2-octadecanamide-4-octadecene-1,3-diol (**37**). ——— 化合物 **31** の合成について記述した方法と同様の操作に従い、化合物 **36** (51 mg, 22.7 μ mol) とステアリン酸 (13 mg, 45.6 μ mol) より化合物 **37** (47.3 mg, 84%) を得た。[α]_D +12.3° (c 0.94, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃) : (ceramide) δ 0.87(t, 6H, 2CH₃), 1.25(~s, 50H, 25CH₂), 1.60(m, 2H, COCH₂CH₂), 5.74(d, 1H, $J_{NH,CH} = 8.8$ Hz, NH), 5.86(m, 1H, $J_{4,5} = 14.2$, $J_{5,6} = J_{5,6'} = 7.3$ Hz, H-5); (oligosaccharide) δ 1.53, 1.77(2s, 6H, 2AcN), 1.88-2.12(12s, 36H, 12AcO), 2.46(dd, 1H, $J_{gem} = 12.6$, $J_{3eq,4} = 4.2$ Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.80(s, 3H, MeO), 5.62(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 7.41-8.18(m, 20H, 4Ph).

Anal. Calc. for $C_{126}H_{173}N_3O_{47}$ (2481.8) : C, 60.98; H, 7.02; N, 1.69. Found: C, 60.79; H, 7.20; N, 1.63.

O-(5-Acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonic acid)-(2 \rightarrow 3)-O-(β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 1)-(2S,3R,4E)-2-octadecanamide-4-octadecene-1,3-diol [**1** : sialyl α (2 \rightarrow 3)lactotetraosyl ceramide] ——— 化合物 **31** (87.6 mg, 35.3 mmol) をメタノール (5 ml) に溶解し、ナトリウムメチレート (20 mg) を加えて 40 °C にて 24 時間攪拌した。その後、水 (0.5 ml) を添加し室温にてさらに 8 時間攪拌した。反応終了後、イオン交換樹脂アンバーライト IR-120 (H⁺) にて反応液を処理し、樹脂を濾別、50% メタノール水溶液にて洗浄した。濾液と洗液を合わせ、減圧下濃縮し、得られた残渣をゲルクロマトグラフィー (Sephadex LH-20; 1:1 water - methanol) に供し、化合物 **1** (55.2 mg, quantitative) を得た。[α]_D -6.2° (c 1.09, water); ¹H NMR data [400MHz, 60°, in 98:2 (CD₃)₂SO-D₂O] : (ceramide) δ 0.85(t, 6H, 2CH₃), 1.24(~s, 50H, 25CH₂), 1.46(bm, 2H, COCH₂CH₂), 1.94(~q, 2H, CH=CH-CH₂), 2.04(~t, 2H, COCH₂), 5.37(~dd, 1H, $J_{3,4} = 7.0$, $J_{4,5} = 15.4$ Hz, H-4), 5.55(m, 1H, $J_{5,6} = J_{5,6'} = \sim 7$ Hz, H-5);

(oligosaccharide) δ 1.38(t, 1H, $J_{gem} = J_{3ax,4} = 12\text{Hz}$, H-3ax, Neu5Ac unit), 1.81, 1.88(2s, 6H, 2AcN), 2.76(dd, 1H, $J_{3eq,4} = 5\text{Hz}$, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.07(~t, 1H, $J = 7\text{--}8\text{Hz}$, H-2, Glc unit), 3.88(~d, 1H, $J = 3\text{Hz}$, H-4, Gal residue of Lac unit), 4.17(d, 1H, $J_{1,2} = 7.7\text{Hz}$, H-1, Glc unit), 4.19(d, 1H, $J_{1,2} = 7.5\text{Hz}$, H-1, Gal unit), 4.29(d, 1H, $J_{1,2} = 7.5\text{Hz}$, H-1, Gal residue of Lac unit), 4.74(d, 1H, $J_{1,2} = 8.4\text{Hz}$, H-1, GlcN unit).

Anal. Calc. for $\text{C}_{73}\text{H}_{131}\text{N}_3\text{O}_{31}$ (1546.9): C, 56.68; H, 8.53; N, 2.71. Found: C, 56.48; H, 8.72; N, 2.50.

O-(5-Acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonic acid)-(2 \rightarrow 3)-O-(β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 1)-(2S,3R,4E)-2-octadecanamido-4-octadecene-1,3-diol [2: sialyl α (2 \rightarrow 3)neolactotetraosyl ceramide]. ——— 化合物 1 の合成について記述した方法と同様の操作に従い、化合物 37 (47.3 mg, 19.0 μmol) より化合物 2 (26.3 mg, 89%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D -3.8° (c 0.79, water); ¹H NMR data [400MHz, 60°, in 98:2 (CD₃)₂SO-D₂O]: (ceramide) δ 0.85(t, 6H, 2CH₃), 1.24(~s, 50H, 25CH₂), 1.46(bm, 2H, COCH₂CH₂), 1.94(~q, 2H, CH=CH-CH₂), 2.04(~t, 2H, COCH₂), 3.91(t, 1H, $J = 7.4\text{Hz}$, H-3), 5.37(~dd, 1H, $J_{3,4} = 7.0$, $J_{4,5} = 15.4\text{Hz}$, H-4), 5.55(m, 1H, $J_{5,6} = J_{5,6} = \sim 7\text{Hz}$, H-5); (oligosaccharide) δ 1.39(t, 1H, $J_{gem} = J_{3ax,4} = 12\text{Hz}$, H-3ax, Neu5Ac unit), 1.82, 1.89(2s, 6H, 2AcN), 2.76(dd, 1H, $J_{3eq,4} = 5\text{Hz}$, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.06(~t, 1H, $J = 7\text{--}8\text{Hz}$, H-2, Glc unit), 3.87(~s, 1H, H-4, Gal residue of Lac unit), 4.17(d, 1H, $J_{1,2} = 7.7\text{Hz}$, H-1, Glc unit), 4.22(d, 1H, $J_{1,2} = 7.9\text{Hz}$, H-1, Gal unit), 4.28(d, 1H, $J_{1,2} = 7.0\text{Hz}$, H-1, Gal residue of Lac unit), 4.67(d, 1H, $J_{1,2} = 8.2\text{Hz}$, H-1, GlcN unit).

Anal. Calc. for $\text{C}_{73}\text{H}_{131}\text{N}_3\text{O}_{31}$ (1546.9): C, 56.68; H, 8.53; N, 2.71. Found: C, 56.65; H, 8.61; N, 2.75.

第2章 シアリル α (2 \rightarrow 6) ラクトテトラオシルセラミド、 及びシアリル α (2 \rightarrow 6) ネオラクトテトラオシルセラミドの全合成³⁶⁾

シアリル α (2 \rightarrow 6) ネオラクトテトラオシルセラミド 4 は、1979 年、S. Hakomori らによってヒト赤血球の微量成分としてはじめて単離された³⁷⁾ が、その後 L. Svennerholm らはこの分子が、ヒト胎便中や、肺小細胞癌をはじめとする多くの癌細胞中に見い出されることを報告した³⁸⁾。

一方、シアリル α (2 \rightarrow 6) ラクトテトラオシルセラミド 3 は、現在のところ生体中からは見い出されていない分子であるが、Y. Suzuki らはインフルエンザ B 型ウイルスによって、本研究で合成したシアリル α (2 \rightarrow 6) ラクトテトラオシルセラミド 3 が特異的に認識されること¹⁰⁾ を発見した。

シアリル α (2 \rightarrow 6) ガラクトース構造はシアロ糖鎖中では、シアリル α (2 \rightarrow 3) ガラクトース構造と並んで多く見い出される構造である。従って、系統的にラクト系ガングリオシドを合成するためには、シアリル α (2 \rightarrow 6) ガラクトースという合成ユニットも必要であると考えた。そこで本章では、シアリル酸の効率的 α -グリコシル化法⁴⁾にて調製したシアリル α (2 \rightarrow 6) ガラクトースを糖供与体として利用する方法についての検討、さらにそれを用いたシアリル α (2 \rightarrow 6) ラクトテトラオシルセラミド 3、シアリル α (2 \rightarrow 6) ネオラクトテトラオシルセラミド 4 の合成について詳述する。

第1節 シアリル α (2 \rightarrow 6) ガラクトース供与体の合成

シアリル α (2 \rightarrow 6) ガラクトースは、効率的 α -シアリル化法で容易に合成できる。この場合、ガラクトースの 3 位水酸基をベンゾイル基で保護した糖受容体 38 はベンジル基で保護した 39 よりも、シアリル酸との縮合において良好な立体選択性を与える⁴⁰⁾。

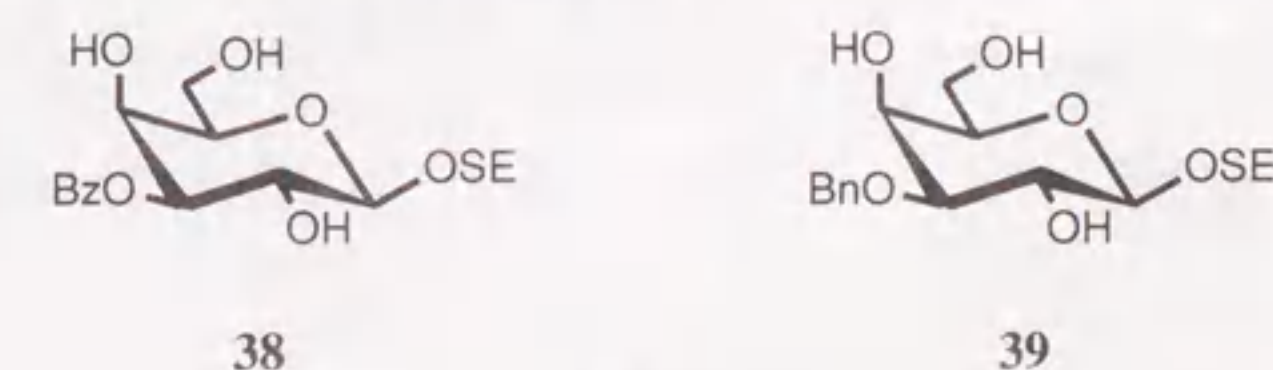
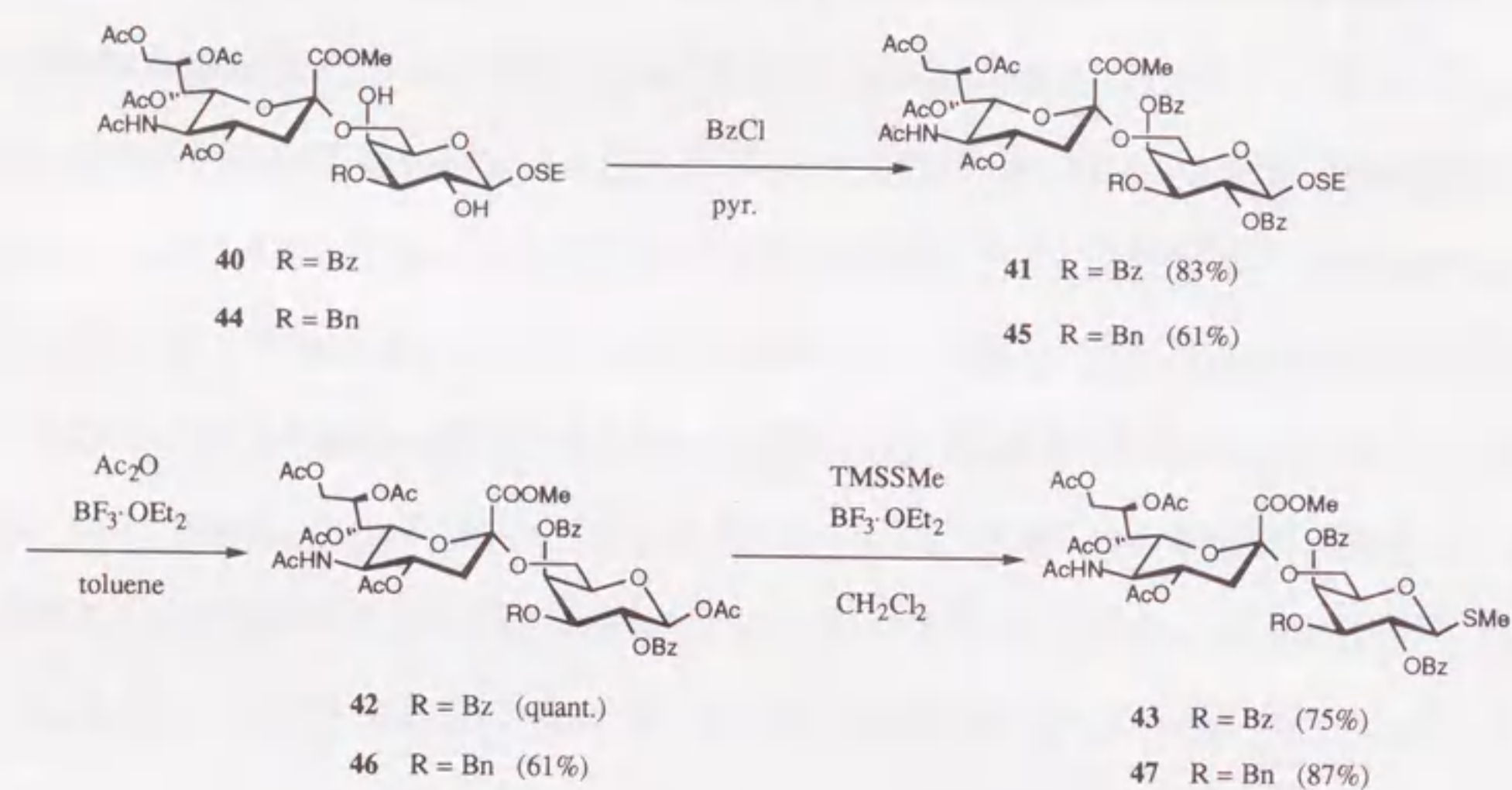
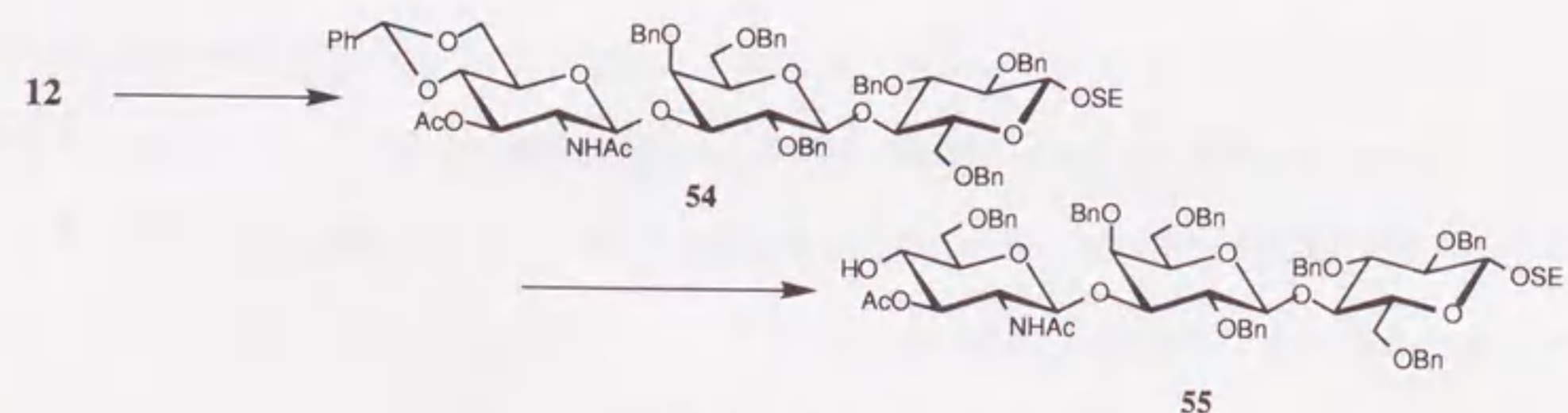


Fig. 1
29

したがってここではまず、効率を重視し、ベンゾイル基で保護された化合物 **38** を糖供与体へ導くこととした。A. Hasegawa らの方法⁴⁾に従って化合物 **40** を調製し、前章でシアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ガラクトース供与体 **11** を合成した経路と同様の方法で、化合物 **40** をまずベンゾイル化 (**41**)、続いて SE 基をアセチル基へ変換 (**42**) 後、メチルチオグリコシド **43** へ導き、シアリル $\alpha(2\rightarrow6)$ ガラクトース供与体とした。(Scheme 7)



Scheme 7



Scheme 8

この化合物 **43** が系統的ガングリオシド合成において糖供与体としての機能を十分に果たし得るかどうかを調べるため、いくつかの糖受容体³⁹⁾との縮合反応を行った。(Table III)

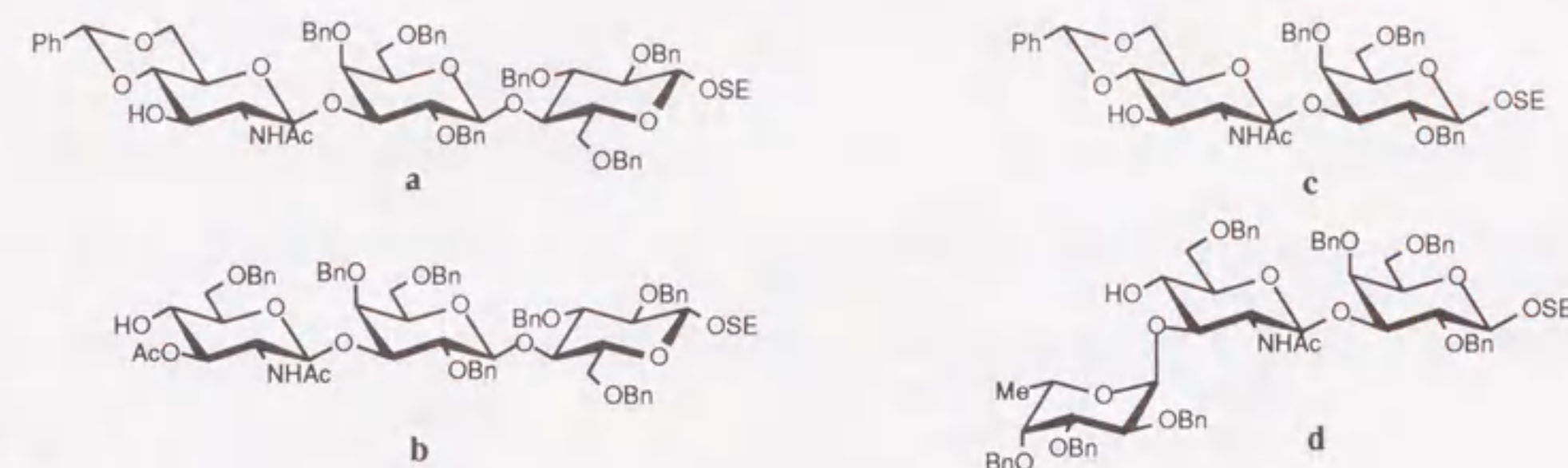


Table III Glycosylation^{a)} of various acceptors with **43**

entry	acceptor	product	yield (%)
1	a	48	52
2	b	49	25
3	c	50	9
		51	64
4	d	52	4
		53	14

a) All reactions were carried out under of dry nitrogen atmosphere in the presence of DMTST and molecular sieves 4A.

その結果、立体障害が小さく反応性の高い糖受容体 (**a**, **c**) に対しては、60 %前後の収率で縮合物が得られるが、逆に立体障害が大きく、反応性の低いと考えられる糖受容体 (**b**, **d**) での収率は 25 %以下であった。また、シアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ガラクトース供与体 **11** との縮合は立体選択的に進行するのに比べ、化合物 **43** の縮合反応では、 α -グリコシド体 (**50**, **52**) を副生成物として与えた。その割合は反応性の低いアクセプターほど高くなった。

これらのことから、化合物 **43** を系統的ガングリオシド合成におけるシアリル $\alpha(2\rightarrow6)$ ガラクトース供与体として用いることは不適当であると判断した。

ところで、化合物 **43** が上述の結果を与えた理由としては Fig. 2 に示すアシル基関与が考えられる。

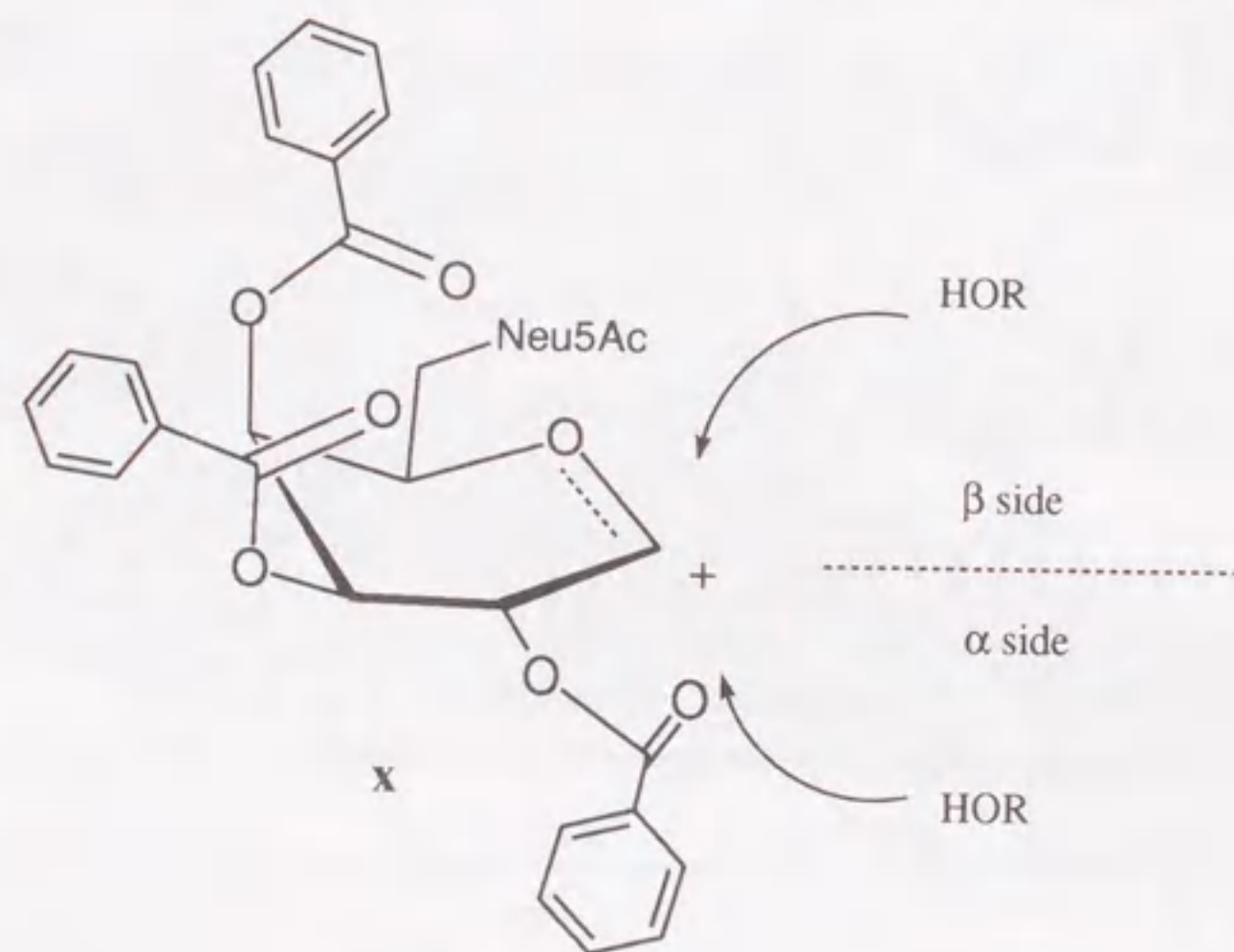


Fig. 2

化合物 **43** は、2 位に存在するベンゾイル基のため、活性化中間体 **x** の α 面に立体障害があり、普通なら β -グリコシドが立体選択的に得られる。ところが、化合物 **43** には 3 位と 4 位にもベンゾイル基があり、それらは 2 つとも β 側での立体障害となる可能性が考えられる。そのように仮定すると、活性化中間体 **x** は α 面からも β 面からもアルコールの攻撃を受けにくいことになり、縮合収率や β 選択性の低下がうまく説明できる。

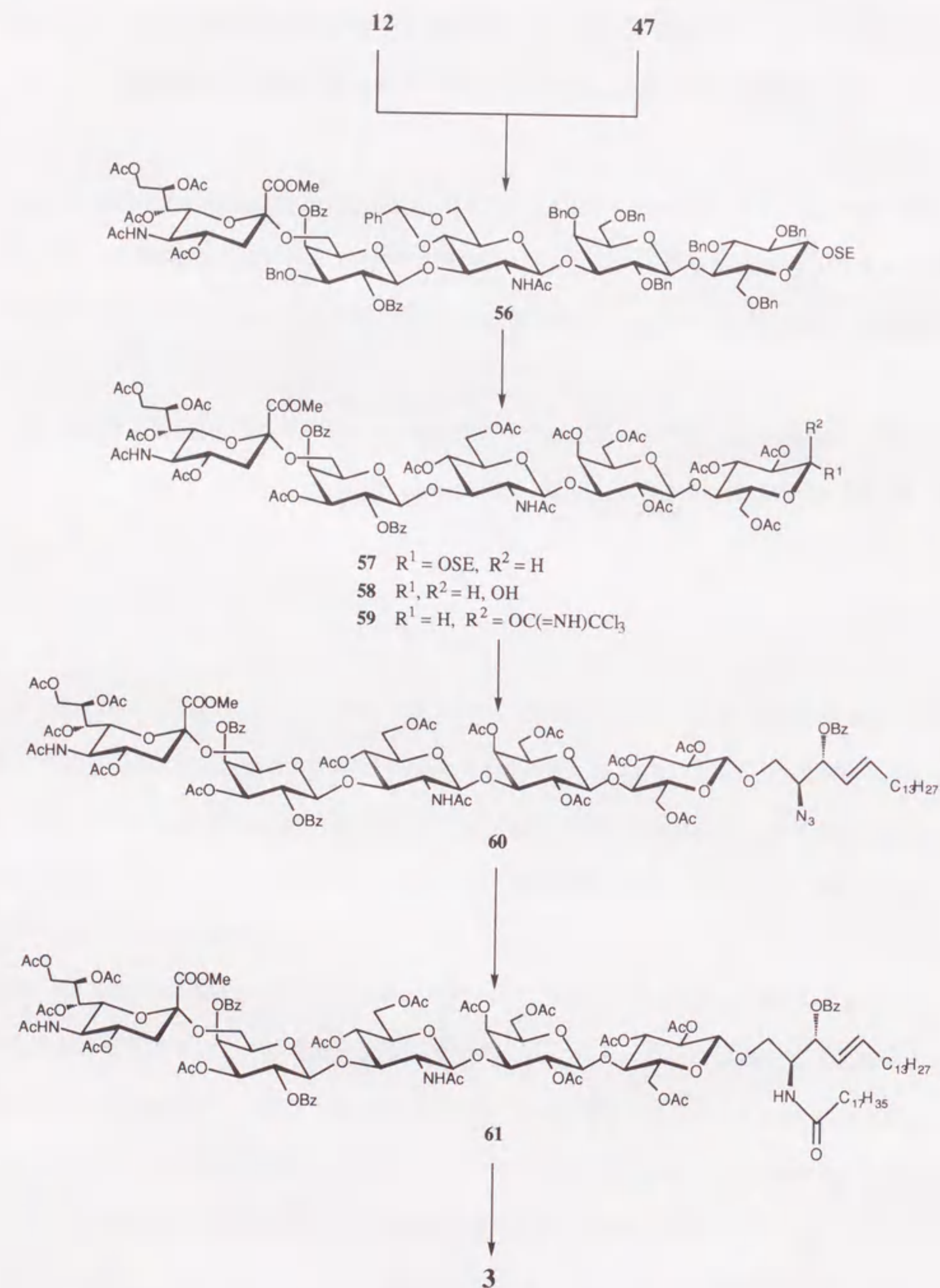
逆に考えれば、化合物 **43** の 3 位または 4 位のベンゾイル基をアシル基ではない保護基に変えると、収率や立体選択性が向上することになる。そこで、シアリル化の効率はやや低下するが、A. Hasegawa らの方法に従って、ガラクトース 3 位にベンジル基を導入したシアリル $\alpha(2\rightarrow6)$ ガラクトース **44** を合成し、先程と同様にしてチオグリコシド **47** へと導き、糖受容体 **a** との縮合反応を同条件にて行った。予想どおり収率は向上し、副生成物である α 体の生成も認められなかった。

以上のことより、化合物 **47** をシアリル $\alpha(2\rightarrow6)$ ガラクトース供与体として用いることとした。

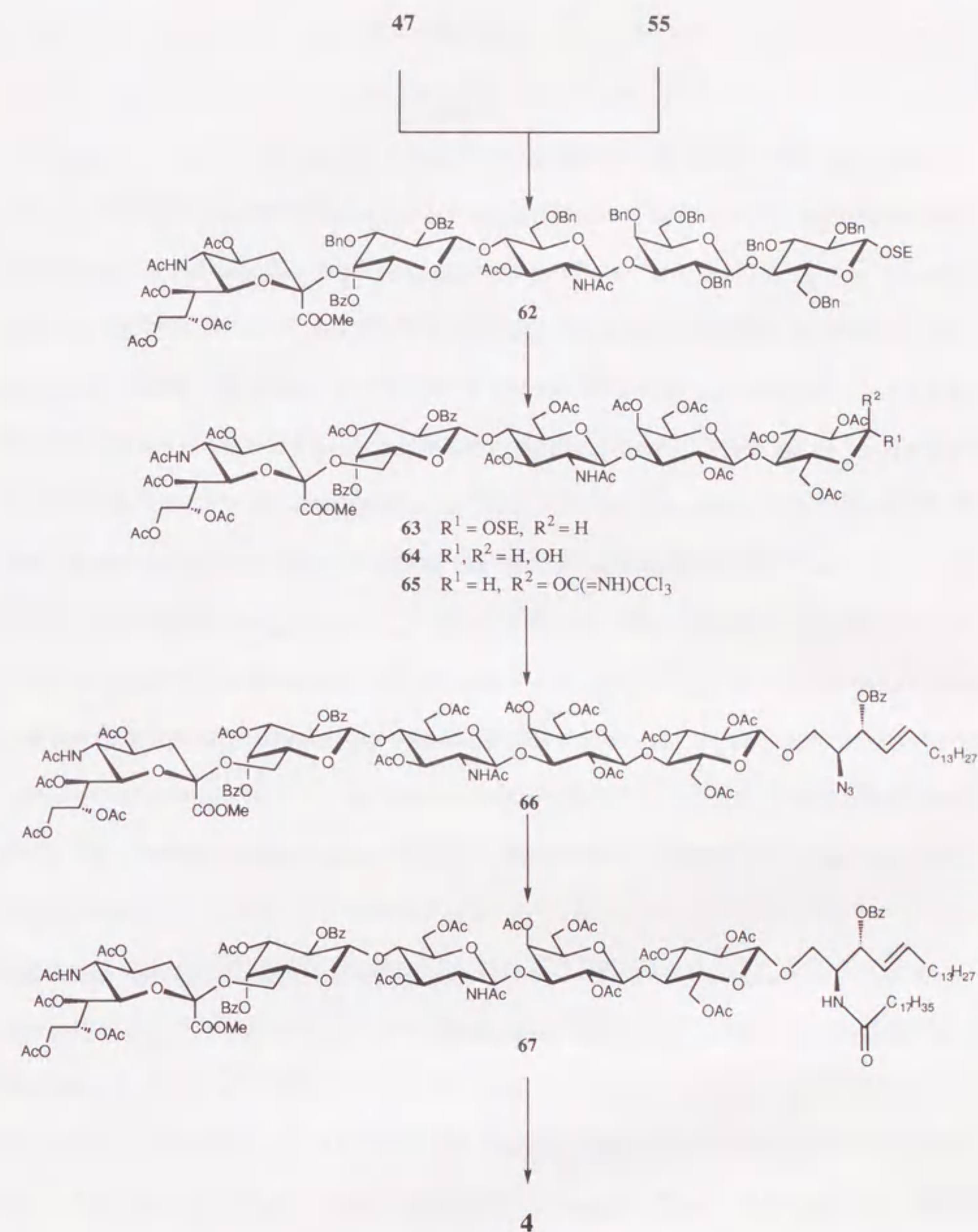
第 2 節 シアリル $\alpha(2\rightarrow6)$ ラクトテトラオシルセラミド、 及びシアリル $\alpha(2\rightarrow6)$ ネオラクトテトラオシルセラミドの合成

前節で説明したシアリル $\alpha(2\rightarrow6)$ ガラクトース供与体 **47** と、第 1 章で解説した 3 糖性糖受容体 **12**、及び **12** をアセチル化 (**54**) 後、ベンジリデン基の還元的開裂により得た化合物 **55** を、それぞれ DMTST/MS-4A 存在下、ジクロロメタン中で縮合し 5 糖誘導体 (**56, 62**) を 58 %、55 % の収率で合成した。

化合物 (**56, 62**) は、シアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ラクトテトラオシルセラミドの合成と同様の方法 (第 1 章、第 3 節) により、目的化合物 **3, 4** へ導いた。(Scheme 9, 10)



Scheme 9



Scheme 10

実験の部

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 6)-2,3,4-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranoside (**41**). ———— 化合物 **40** (Ref. 4a; 750 mg, 0.87 mmol) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、benzoyl chloride (0.3 ml, 2.61 mmol) のピリジン溶液 (0.5 ml) を攪拌しながら加えた。反応終了後、メタノール (1 ml) を加えて過剰の試薬を分解し、減圧濃縮した。得られたシラップをジクロロメタン (20 ml) にて希釈し、2N HCl、及び水で洗浄後、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を留去して得られたシラップをカラムクロマトグラフィーに供し、溶出溶媒 (25:1 toluene-methanol) より化合物 **41** (770 mg, 83%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D +46.5° (c 0.93, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.90(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.93(s, 3H, AcN), 2.06, 2.10, 2.17, 2.26(4s, 12H, 4AcO), 2.53(dd, 1H, J_{gem} = 13.2, J_{3'eq,4'} = 4.8Hz, H-3'eq), 3.42(s, 3H, MeO), 4.43(dd, 1H, J_{8,9} = 3.1, J_{gem} = 12.6Hz, H-9'), 4.82(m, 1H, H-4'), 4.91(d, 1H, J_{1,2} = 7.9Hz, H-1), 5.35(dd, 1H, H-7'), 5.45(m, 1H, H-8'), 5.65(dd, 1H, J_{2,3} = 10.4, J_{3,4} = 3.5Hz, H-3), 5.77(dd, 1H, H-2), 6.04(bd, 1H, H-4), 7.24-8.14(m, 15H, 3Ph).

Anal. Calc. for C₅₂H₆₃NO₂₁Si(1066.2): C, 58.28; H, 5.96; N, 1.31. Found: C, 58.44; H, 6.04; N, 1.38.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 6)-1-O-acetyl-2,3,4-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranose (**42**). ———— 化合物 **41** (4.9 g, 4.6 mmol) をトルエン (50 ml) に溶解し、無水酢酸 (7 ml, 69.5 mmol) と boron trifluoride etherate (1.2 ml) を加えて室温にて1時間攪拌した。反応終了後、反応液をジクロロメタン (100 ml) にて希釈し、M NaHCO₃, 水で洗浄、次いで Na₂SO₄ で乾燥した。減圧濃縮後、得られたシラップをカラムクロマトグラフィーに供し、溶出溶媒 (3:1 ethyl acetate-hexane) より化合物 **42** (4.85 g, quantitative) をアモルファス状物質として得た。[α]_D +73° (c 1.1, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.87(s, 3H, AcN), 2.00, 2.05, 2.08, 2.09, 2.20(5s, 15H, 5AcO), 2.47(dd, 1H, J_{gem} = 13.0, J_{3'eq,4'} = 4.5Hz, H-3'eq), 3.36(s, 3H, MeO),

4.80(m, 1H, H-4'), 5.27(d, 1H, J_{7,8} = 9Hz, H-7'), 5.44(m, 1H, H-8'), 5.71(dd, 1H, J_{2,3} = 10.3, J_{3,4} = 3.3Hz, H-3), 5.83(dd, 1H, J_{1,2} = 8.1Hz, H-2), 6.03(bd, 1H, H-4), 6.14(d, 1H, H-1), 7.02-8.38(m, 15H, 3Ph).

Anal. Calc. for C₄₉H₅₃NO₂₂(1008.0): C, 58.39; H, 5.30; N, 1.39. Found: C, 58.38; H, 5.42; N, 1.49.

Methyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 6)-2,3,4-tri-O-benzoyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (**43**). ———— 化合物 **11** の合成について記述した方法と同様の操作に従い、化合物 **42** (530 mg, 0.53 mmol) より化合物 **43** (392 mg, 75%) を得た。[α]_D +59.5° (c 0.96, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.86(s, 3H, AcN), 2.00, 2.04, 2.11, 2.21, (4s, 12H, 4AcO), 2.48(dd, 1H, J_{gem} = 13.0, J_{3'eq,4'} = 4.6Hz, H-3'eq), 3.42(s, 3H, MeO), 4.77(m, 1H, H-4'), 4.84(d, 1H, J_{1,2} = 9.7Hz, H-1), 5.30(dd, 1H, J_{6,7} = 1.5, J_{7,8} = 8.4Hz, H-7'), 5.45(m, 1H, H-8'), 5.70(dd, 1H, J_{2,3} = 10.1, J_{3,4} = 3.1Hz, H-3), 5.81(dd, 1H, H-2), 6.05(bd, 1H, H-4), 7.02-8.39(m, 15H, 3Ph).

Anal. Calc. for C₄₈H₅₃NO₂₀S(996.0): C, 57.88; H, 5.36; N, 1.41. Found: C, 57.60; H, 5.51; N, 1.43.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 6)-3-O-benzyl- β -D-galactopyranoside (**44**). ———— 化合物 **39** (1.0 g, 2.7 mmol) と methyl (methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid) onate¹⁾ (2.2 g, 4.37 mmol) をアセトニトリル (2.5 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス 3A (2.0 g) を加えて室温で 16 時間攪拌した。-40 °C に冷却後、DMTST (5.8g, 22.4 mmol) を加え、-15 °C にてさらに 24 時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライト濾過し、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ、M NaHCO₃, 水の順で洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (30:1 dichloromethane-methanol) にて精製し、化合物 **44** (1.03g, 45%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D -16.2° (c 1.1, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.98(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.83(s, 3H, AcN), 1.99, 2.00, 2.09, 2.11(4s, 12H, 4AcO), 2.16(dd, 1H, J_{gem} = 12.6, J_{3'eq,4'} = 4.8Hz, H-3'eq), 3.79(s, 3H, MeO), 4.27(d, 1H, J_{1,2} = 7.8Hz, H-1), 4.67, 4.74(2d, 2H, PhCH₂O), 4.75(m, 1H, H-4'), 5.29(dd, 1H, J_{6,7} = 2.0, J_{7,8} = 8.1Hz, H-7'), 5.33(m, 1H, H-8'), 7.02-7.46(m, 5H,

Ph).

Anal. Calc. for $C_{38}H_{57}NO_{18}Si$ (843.9): C, 54.08; H, 6.81; N, 1.66. Found: C, 53.87; H, 7.07; N, 1.50.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylate)-(2 \rightarrow 6)-2,4-di-O-benzoyl-3-O-benzyl- β -D-galactopyranoside (45). ———— 化合物 41 の合成について記述した方法と同様の操作に従い、化合物 44 (395 mg, 0.47 mmol) より化合物 45 (301 mg, 61%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D +39.0° (c 1.26, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.97(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.96(s, 3H, AcN), 2.11, 2.12, 2.18, 2.22(4s, 12H, 4AcO), 2.64(dd, 1H, J_{gem} = 12.8, J_{3'eq,4'} = 4.8Hz, H-3'eq), 3.37(s, 3H, MeO), 3.88(dd, 1H, J_{2,3} = 9.9, J_{3,4} = 3.3Hz, H-3), 4.41(dd, 1H, J_{8,9'} = 2.6, J_{gem} = 12.5Hz, H-9'), 4.61, 4.84(2d, 2H, PhCH₂O), 4.70(d, 1H, J_{1,2} = 8.1Hz, H-1), 5.46(m, 1H, H-8'), 5.55(dd, 1H, H-2), 6.02(bd, 1H, H-4), 7.12-8.26(m, 15H, 3Ph).

Anal. Calc. for $C_{52}H_{65}NO_{20}Si$ (1052.2): C, 59.36; H, 6.23; N, 1.33. Found: C, 59.41; H, 6.43; N, 1.30.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylate)-(2 \rightarrow 6)-1-O-acetyl-2,4-di-O-benzoyl-3-O-benzyl- β -D-galactopyranose (46). ———— 化合物 42 の合成について記述した方法と同様の操作に従い、化合物 45 (301 mg, 0.29 mmol) より化合物 46 (174 mg, 61%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D +58.5° (c 1.0, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.87(s, 3H, AcN), 2.02, 2.03, 2.04, 2.07, 2.13(5s, 15H, 5AcO), 2.55(dd, 1H, J_{gem} = 13.0, J_{3'eq,4'} = 4.6Hz, H-3'eq), 3.29(s, 3H, MeO), 4.29(dd, 1H, J_{2,3} = 12.5, J_{3,4} = 2.6Hz, H-3), 4.53, 4.77(2d, 2H, PhCH₂O), 5.38(m, 1H, H-8'), 5.58(dd, 1H, J_{1,2} = 8.4Hz, H-2), 5.87(d, 1H, H-1), 5.96(bd, 1H, H-4), 7.03-8.16(m, 15H, 3Ph).

Anal. Calc. for $C_{49}H_{55}NO_{21}$ (994.0): C, 59.21; H, 5.58; N, 1.41. Found: C, 59.08; H, 5.71; N, 1.35.

Methyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylate)-(2 \rightarrow 6)-2,4-di-O-benzoyl-3-O-benzyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (47). ———— 化合物 43 の合成について記述した方法と同様の操作に従い、化合物 46 (174 mg, 0.17 mmol) より化合物 47 (

150 mg, 87%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D +53.0° (c 0.96, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.87(s, 3H, AcN), 2.02, 2.03, 2.09, 2.13(4s, 12H, 4AcO), 2.29(s, 3H, MeS), 2.55(dd, 1H, J_{gem} = 13.0, J_{3'eq,4'} = 4.6Hz, H-3'eq), 3.34(s, 3H, MeO), 4.54, 4.79(2d, 2H, PhCH₂O), 4.55(d, 1H, J_{1,2} = 9.9Hz, H-1), 4.79(m, 1H, H-4'), 5.38(m, 1H, H-8'), 5.55(t, 1H, J_{1,2} = J_{2,3} = 9.9Hz, H-2), 5.87(d, 1H, H-1), 5.97(bs, 1H, J_{3,4} = 2.7Hz, H-4), 7.05-8.20(m, 15H, 3Ph).

Anal. Calc. for $C_{45}H_{55}NO_{19}$ (982.0): C, 58.71; H, 5.65; N, 1.43. Found: C, 59.71; H, 5.78; N, 1.42.

化合物 43 を糖供与体とするグリコシル化反応 (Table III) ———— 典型的な操作例 ————

——— 化合物 43 (250 mg, 0.25 mmol) と化合物 12 (212 mg, 0.16 mmol) をジクロロメタン (7 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス 4A (700 mg) 存在下室温にて 5 時間攪拌した。その後 0°C に冷却し、DMTST (260 mg, 1.0 mmol) を加え、0°C にて 14 時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライト濾過し、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ、M NaHCO₃、水の順で洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (4:1 ethyl acetate-hexane) にて精製し、化合物 48 (190 mg, 52%) をアモルファス状物質として得た。以下、化合物 48, 49, 50, 51, 52, 53 についてデータを示す。

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylate)-(2 \rightarrow 6)-O-(2,3,4-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2-acetamido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (48). ———— 収率 52%, [α]_D +26.0° (c 1.0, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.83(s, 3H, AcN), 0.90(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.87, 1.89, 2.01, 2.04, 2.09(5s, 15H, 4AcO, AcN), 3.02(s, 3H, MeO), 4.96(dd, 1H, J_{2,3} = 10.4, J_{3,4} = 3.5Hz, H-3, Gal unit), 5.32(dd, 1H, J_{6,7} = 2.2, J_{7,8} = 9.4Hz, H-7, Neu5Ac unit), 5.58(dd, 1H, J_{2,3} = 10.4Hz, H-2, Gal unit), 5.81(dd, 1H, H-2), 5.78(bd, 1H, H-4, Gal unit), 5.80(s, 1H, PhCH), 7.08-8.05(m, 50H, 10Ph).

Anal. Calc. for $C_{121}H_{138}N_2O_{35}Si$ (2208.5): C, 65.81; H, 6.30; N, 1.27. Found: C, 65.78; H, 6.31; N, 1.28.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-

nonulopyranosylonate)-(2→6)-O-(2,3,4-tri-O-benzoyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(2-acetamido-3-O-acetyl-6-O-benzyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-2,3,6-tri-O-benzyl-β-D-glucopyranoside (49). ———— 収率 25%, $[\alpha]_D^{25} +6.8^\circ$ (c 1.1, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.00(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.48, 1.78(2s, 6H, 2AcN), 1.86-2.11(5s, 15H, 5AcO), 2.57(dd, 1H, J_{gem} = 12.6, J_{3eq,4} = 4.6Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.36(s, 3H, MeO), 5.35(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 5.85(bd, 1H, J_{3,4} = 3.1Hz, H-4, Gal unit), 7.08-8.12(m, 50H, 10Ph).

Anal. Calc. for C₁₂₃H₁₄₀N₂O₃₇Si(2226.5): C, 65.18; H, 6.23; N, 1.24. Found: C, 65.13; H, 6.45; N, 1.20.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2→6)-O-(2,3,4-tri-O-benzoyl-α-D-galactopyranosyl)-(1→3)-O-(2-acetamido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-2,4,6-tri-O-benzyl-β-D-galactopyranoside (50). ———— 収率 9%, ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.98(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.87, 1.95, 2.01, 2.05, 2.08(5s, 18H, 4AcO, 2AcN), 2.55(dd, 1H, J_{3eq,4} = 4.8, J_{gem} = 13.6Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.13(s, 3H, MeO), 5.68(s, 1H, PhCH), 5.89(dd, 1H, J_{1,2} = 3.4, J_{2,3} = 10.2Hz, H-2, Gal unit), 5.97(bd, 1H, J_{3,4} = 2.0Hz, H-4, Gal unit), 6.26(m, 1H, H-8), 7.06-8.09(m, 35H, 7Ph).

Anal. Calc. for C₉₄H₁₀₈N₂O₃₁Si(1789.9): C, 63.08; H, 6.08; N, 1.57. Found: C, 63.05; H, 6.02; N, 1.40.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2→6)-O-(2,3,4-tri-O-benzoyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→3)-O-(2-acetamido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-2,4,6-tri-O-benzyl-β-D-galactopyranoside (51). ———— 収率 64%, ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.95(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.88, 1.94, 2.04, 2.06, 2.12(5s, 18H, 4AcO, 2AcN), 2.51(dd, 1H, J_{3eq,4} = 4.6, J_{gem} = 13.2Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.06(s, 3H, MeO), 4.75(m, 1H, H-4, Neu5Ac unit), 5.23(d, 1H, J_{1,2} = 8.2Hz, H-1, Gal unit), 5.47(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 5.64(dd, 1H, J_{2,3} = 10.1Hz, H-2, Gal unit), 5.83(bd, 1H, J_{3,4} = 3.7Hz, H-4, Gal unit), 5.84(s, 1H, PhCH), 7.19-8.08(m, 35H, 7Ph).

Anal. Calc. for C₉₄H₁₀₈N₂O₃₁Si(1789.9): C, 63.08; H, 6.08; N, 1.57. Found: C, 62.79; H, 5.89; N, 1.39.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2→6)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl-α-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(2,3,4-tri-O-benzyl-α-L-

fucopyranosyl)-(1→3)-O-(2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-2,4,6-tri-O-benzyl-β-D-galactopyranoside (52). ———— 収率 4%, ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.99(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.23(d, 3H, J_{5,6} = 6.4Hz, H-6, Fuc, unit), 1.77, 1.89(2s, 6H, 2AcN), 1.96, 2.00, 2.03, 2.11(4s, 12H, 4AcO), 2.51(dd, 1H, J_{gem} = 13.1, J_{3eq,4} = 4.4Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.23(s, 3H, MeO), 5.76(dd, 1H, J_{1,2} = 3.3, J_{2,3} = 10.1Hz, H-2, Gal unit), 5.89(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 5.96(bd, 1H, J_{3,4} = 3.1Hz, H-4, Gal unit), 7.09-8.10(m, 50H, 10Ph).

Anal. Calc. for C₁₂₁H₁₃₈N₂O₃₅Si(2208.5): C, 65.8; H, 6.30; N, 1.27. Found: C, 65.80; H, 6.18; N, 1.14.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2→6)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(2,3,4-tri-O-benzyl-α-L-fucopyranosyl)-(1→3)-O-(2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-2,4,6-tri-O-benzyl-β-D-galactopyranoside (53). ———— 収率 14%, ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.00(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.21(d, 3H, J_{5,6} = 6.4Hz, H-6, Fuc, unit), 1.78, 1.88(2s, 6H, 2AcN), 1.99, 2.00, 2.04, 2.15(4s, 12H, 4AcO), 2.46(dd, 1H, J_{gem} = 12.6, J_{3eq,4} = 4.6Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.28(s, 3H, MeO), 5.33(dd, 1H, J_{6,7} = 1.3, J_{7,8} = 8.8Hz, H-7, Neu5Ac unit), 5.57(dd, 1H, J_{1,2} = 7.5, J_{2,3} = 10.4Hz, H-2, Gal unit), 5.66(dd, 1H, J_{3,4} = 3.2Hz, H-3, Gal unit), 5.96(bd, 1H, J_{3,4} = 3.1Hz, H-4, Gal unit), 7.09-8.10(m, 50H, 10Ph).

Anal. Calc. for C₁₂₁H₁₃₈N₂O₃₅Si(2208.5): C, 65.8; H, 6.30; N, 1.27. Found: C, 65.74; H, 6.00; N, 1.05.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(2-acetamido-3-O-acetyl-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-2,3,6-tri-O-benzyl-β-D-glucopyranoside (54).

——— 化合物 12 (2.71g, 2.12 mmol) をピリジン (30 ml) に溶解し、無水酢酸 (15 ml) を加えて室温で16時間攪拌した。反応終了後、メタノール (10 ml) を加えて過剰の試薬を分解し、減圧濃縮した。溶媒を完全に留去して化合物 54 (2.46g, 88%) をアモルファス状物質として得た。 $[\alpha]_D^{25} -35.0^\circ$ (c 1.1, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.00(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.51(s, 3H, AcN), 1.99(s, 3H, AcO), 5.51(s, 1H, PhCH), 7.09-7.47(m, 35H, 7Ph).

Anal. Calc. for C₇₆H₈₉NO₁₇Si(1316.6): C, 69.33; H, 6.81; N, 1.06. Found: C, 69.31; H, 6.99; N, 1.18.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(2-acetamido-3-O-acetyl-6-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (55). ———— 化合物 26 の合成について記述した方法と同様の操作に従い、化合物 54 (167 mg, 0.13 mmol) より化合物 55 (152 mg, 91%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D -20.6° (c 1.1, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.00(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.46(s, 3H, AcN), 1.97(s, 3H, AcO), 7.09-7.47(m, 35H, 7Ph).

Anal. Calc. for C₇₆H₉₁NO₁₇Si(1318.6): C, 69.23; H, 6.96; N, 1.06. Found: C, 69.34; H, 6.96; N, 1.02.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)-(2 \rightarrow 6)-O-(2,4-di-O-benzoyl-3-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2-acetamido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (56). ———— 化合物 14 の合成で記述した方法と同様にして、化合物 55 (38.4 mg, 0.03 mmol) と化合物 47 (60 mg, 0.06 mmol) より、化合物 56 (39 mg, 72%) をアモルファス状物質として得た。¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.00(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.68, 1.87(2s, 6H, 2AcN), 1.87-2.09(4s, 12H, 4AcO), 2.58(dd, 1H, J_{gem} = 12.5, J_{3eq,4} = 4.4Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.06(s, 3H, MeO), 4.34(d, 1H, J_{1,2} = 7.3Hz, H-1, Gal residue of Lac unit), 4.63(d, 1H, J_{1,2} = 7.9Hz, H-1, Gal unit), 5.39(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 6.93-8.16(m, 50H, 10Ph).

Anal. Calc. for C₁₂₁H₁₃₈N₂O₃₅Si(2208.5): C, 68.81; H, 6.30; N, 1.27. Found: C, 68.65; H, 6.49; N, 1.26.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)-(2 \rightarrow 6)-O-(3-O-acetyl-2,4-di-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2-acetamido-4,6-di-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranoside (57). ———— 化合物 56 (647 mg, 0.29 mmol) を 80% 酢酸 (60 ml) に溶解し、60 °C にて 24 時間放置後、濃縮した。残渣をエタノール (80 ml) と酢酸 (20 ml) に溶解し、10% パラジウムカーボン (1.2 g) を加えて水素ガス気流下 45 °C にて 48 時間攪拌した。反応終了後、

触媒を濾別しメタノールにて洗浄、濾液と洗液を合わせて減圧濃縮した。得られたシラップをピリジン (8 ml) に溶解し、無水酢酸 (6 ml) を加え、45 °C にて 3 日間攪拌後、減圧濃縮し、ジクロロメタンで希釈した。このジクロロメタン溶液を 2N HCl、水、M NaHCO₃ の順で洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (50:1 dichloromethane-methanol) にて精製し、化合物 57 (350 mg, 64%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D +23.6° (c 1.0, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.89(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.85, 1.88(2s, 6H, 2AcN), 1.99-2.17(13s, 39H, 13AcO), 2.50(dd, 1H, J_{gem} = 12.8, J_{3eq,4} = 4.0Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.29(s, 3H, MeO), 4.10(dd, 1H, J_{gem} = 12.5, J_{8,9} = 4.0Hz, H-9, Neu5Ac unit), 4.25(dd, 1H, H-9', Neu5Ac unit), 4.32(d, 1H, J_{1,2} = 7.7Hz, H-1, Gal residue of Lac unit), 4.45(d, 1H, J_{1,2} = 7.7Hz, H-1, Glc unit), 4.63(d, 1H, J_{1,2} = 7.7Hz, H-1, Gal unit), 4.80(m, 1H, H-4, Neu5Ac unit), 4.86(dd, 1H, J_{2,3} = 9.1Hz, H-2, Glc unit), 4.90(t, 1H, J_{2,3} = 7.7Hz, H-2, Gal residue of Lac unit), 5.12(d, 1H, J_{5NH} = 9.2Hz, NH), 5.14(t, 1H, J_{3,4} = 9.2Hz, H-3, Glc unit), 5.29(dd, 1H, J_{6,7} = 4.3, J_{7,8} = 12.1Hz, H-7, Neu5Ac unit), 5.38(t, 1H, J_{2,3} = 7.7Hz, H-2, Gal unit), 5.71(bd, 1H, J_{3,4} = 2.9Hz, H-4, Gal unit), 7.45-8.12(m, 10H, 2Ph).

Anal. Calc. for C₈₃H₁₁₀N₂O₄₄Si(1867.9): C, 53.37; H, 5.94; N, 1.50. Found: C, 53.19; H, 6.14; N, 1.51.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)-(2 \rightarrow 6)-O-(3-O-acetyl-2,4-di-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2-acetamido-4,6-di-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranose (58). ———— 化合物 57 (329 mg, 0.18 mmol) をジクロロメタン (2 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1.0 ml) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去、得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (30:1 dichloromethane-methanol) にて精製し、化合物 58 (240 mg, 77%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D +26.0° (c 1.0, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.85, 1.88(2s, 6H, 2AcN), 2.00-2.17(13s, 39H, 13AcO), 3.30(s, 3H, MeO), 4.30(dd, 1H, J_{1,2} = J_{2,3} = 6.4Hz, H-2, Glc unit), 4.31(d, 1H, J_{1,2} = 7.7Hz, H-1, Gal residue of Lac unit), 4.63(d, 1H, J_{1,2} = 7.7Hz, H-1, Gal unit), 4.80(m, 1H, H-4, Neu5Ac unit), 5.12(d, 1H, J_{5NH} = 8.1Hz, NH), 5.35(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 5.71(bd, 1H,

$J_{3,4} = 3.1\text{Hz}$, H-4, Gal unit), 7.45-8.12(m, 10H, 2Ph).

Anal. Calc. for $\text{C}_{78}\text{H}_{98}\text{N}_2\text{O}_{44}$ (1767.6) : C, 53.00; H, 5.59; N, 1.58. Found: C, 52.79; H, 5.71; N, 1.55.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 6)-O-(3-O-acetyl-2,4-di-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2-acetamido-4,6-di-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl trichloroacetimidate (**59**). ——— 化合物 **29** の合成で記述した方法と同様にして、化合物 **58** (212 mg, 0.12 mmol) より、化合物 **59** (206 mg, 90%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D +30.3° (c 1.1, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃) : δ 1.85, 1.88(2s, 6H, 2AcN), 2.00-2.17(13s, 39H, 13AcO), 2.51(dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 13.2$, $J_{3\text{eq},4} = 4.6\text{Hz}$, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.29(s, 3H, MeO), 4.12(dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12.5$, $J_{8,9} = 2.4\text{Hz}$, H-9, Neu5Ac unit), 4.25(dd, 1H, H-9', Neu5Ac unit), 4.35(d, 1H, $J_{1,2} = 7.5\text{Hz}$, H-1, Gal residue of Lac unit), 4.62(d, 1H, $J_{1,2} = 7.5\text{Hz}$, H-1, Gal unit), 4.80(m, 1H, H-4, Neu5Ac unit), 4.92(dd, 1H, $J_{1,2} = 4.0$, $J_{2,3} = 8.2\text{Hz}$, H-2, Glc unit), 5.12(d, 1H, $J_{5,\text{NH}} = 8.1\text{Hz}$, NH), 5.30(dd, 1H, $J_{6,7} = 3.5$, $J_{7,8} = 10.2\text{Hz}$, H-7, Neu5Ac unit), 5.38(t, 1H, $J_{2,3} = 10.6\text{Hz}$, H-2, Gal unit), 5.71(bd, 1H, $J_{3,4} = 3.1\text{Hz}$, H-4, Gal unit), 6.47(d, 1H, $J_{1,2} = 3.3\text{Hz}$, H-1, Glc unit), 7.46-8.11(m, 10H, 2Ph), 8.65(s, 1H, C=NH).

Anal. Calc. for $\text{C}_{80}\text{H}_{98}\text{N}_3\text{O}_{44}\text{Cl}_3$ (1912.0) : C, 50.25; H, 5.17; N, 2.20. Found: C, 49.95; H, 5.31; N, 2.09.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 6)-O-(3-O-acetyl-2,4-di-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2-acetamido-4,6-di-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 1)-(2S,3R,4E)-2-azido-3-O-benzoyl-4-octadecene-1,3-diol (**60**). ——— 化合物 **30** の合成で記述した方法と同様にして、化合物 **9** (44 mg, 0.1 mmol) と化合物 **59** (102 mg, 0.053 mmol) より、化合物 **60** (49.3 mg, 43%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D +4.3° (c 0.9, chloroform); ν_{max} 3390 (NH), 2950, 2870 (methyl, methylene) 2110 (azide), 1750, 1230 (ester), 1680, 1540 (amide), 710 cm⁻¹ (Ph); ¹H NMR data (CDCl₃) : (aglycon) δ 0.88(t, 3H, $J_{\text{Me,CH}_2} = 6.6\text{Hz}$, CH₃CH₂), 1.25(s, 22H, 11CH₂), 5.91(m, 1H,

H-5); (oligosaccharide) δ 1.85, 1.88(2s, 6H, 2AcN), 2.00-2.11(13s, 39H, 13AcO), 3.30(s, 3H, MeO), 4.31(d, 1H, $J_{1,2} = 8.1\text{Hz}$, H-1, Gal residue of Lac unit), 4.49(d, 1H, $J_{1,2} = 7.3\text{Hz}$, H-1, Glc unit), 4.63(d, 1H, $J_{1,2} = 6.6\text{Hz}$, H-1, Gal unit), 4.80(m, 1H, H-4, Neu5Ac unit), 4.91(t, 1H, $J_{2,3} = 8.2\text{Hz}$, H-2, Gal residue of Lac unit), 5.12(d, 1H, $J_{5,\text{NH}} = 8.4\text{Hz}$, NH), 7.42-8.11(m, 15H, 3Ph).

Anal. Calc. for $\text{C}_{103}\text{H}_{135}\text{N}_5\text{O}_{46}$ (2179.2) : C, 56.77; H, 6.24; N, 3.21. Found: C, 56.51; H, 6.34; N, 3.25.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 6)-O-(3-O-acetyl-2,4-di-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2-acetamido-4,6-di-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 1)-(2S,3R,4E)-3-O-benzoyl-2-octadecanamide-4-octadecene-1,3-diol (**61**). ——— 化合物 **31** の合成について記述した方法と同様の操作に従い、化合物 **60** (49 mg, 22 μmol) とステアリン酸 (13 mg, 45 μmol) より化合物 **61** (54 mg, quantitative) を得た。[α]_D +8.6° (c 1.3, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃) : (aglycon) δ 0.88(t, 6H, $J_{\text{Me,CH}_2} = 6.4\text{Hz}$, 2CH₃CH₂), 1.26(s, 52H, 26CH₂), 5.85(m, 1H, H-5); (oligosaccharide) δ 1.84, 1.88(2s, 6H, 2AcN), 1.94-2.16(13s, 39H, 13AcO), 2.51(dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 13.2$, $J_{3\text{eq},4} = 4.4\text{Hz}$, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.31(s, 3H, MeO), 4.28(d, 1H, $J_{1,2} = 7.9\text{Hz}$, H-1, Gal residue of Lac unit), 4.42(d, 1H, $J_{1,2} = 7.7\text{Hz}$, H-1, Glc unit), 4.64(d, 1H, $J_{1,2} = 7.5\text{Hz}$, H-1, Gal unit), 4.80(m, 1H, H-4, Neu5Ac unit), 4.86(t, 1H, $J_{2,3} = 7.8\text{Hz}$, H-2, Glc unit), 5.11(d, 1H, $J_{5,\text{NH}} = 9.4\text{Hz}$, NH), 5.44(t, 1H, $J_{2,3} = 8.0\text{Hz}$, H-2, Gal unit), 5.70(bd, 1H, $J_{3,4} = 2.7\text{Hz}$, H-4, Gal unit), 7.41-8.12(m, 15H, 3Ph).

Anal. Calc. for $\text{C}_{121}\text{H}_{171}\text{N}_3\text{O}_{49}$ (2419.7) : C, 60.06; H, 7.12; N, 1.74. Found: C, 59.81; H, 7.30; N, 1.74.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 6)-O-(2,4-di-O-benzoyl-3-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-acetamido-3-O-acetyl-6-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (**62**). ——— 化合物 **55** (237 mg, 0.18 mmol) と化合物 **47** (265 mg, 0.27 mmol) をジクロロメタン (2 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス4A (500 mg) 存在下室

温にて5時間撹拌した。その後0℃に冷却し、DMTST (280 mg, 1.08 mmol) を加え、0℃にて5時間撹拌した。反応終了後、化合物 **56** の合成について記述した方法と同様の操作により、化合物 **62** (220 mg, 55%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D +28.0° (c 1.1, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.00(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.48, 1.78(2s, 6H, 2AcN), 1.86-2.11(5s, 15H, 5AcO), 2.57(dd, 1H, J_{gem} = 12.6, J_{3eq,4} = 4.6Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.36(s, 3H, MeO), 4.91(d, 1H, J_{1,2} = 7.1Hz, H-1, Gal unit), 5.29(dd, 1H, J_{6,7} = 4.2, J_{7,8} = 10.9Hz, H-7, Neu5Ac unit), 5.35(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 5.85(bd, 1H, J_{3,4} = 3.1Hz, H-4, Gal unit), 7.07-8.12(m, 50H, 10Ph).

Anal. Calc. for C₁₂₃H₁₄₂N₂O₃₆Si(2252.6): C, 65.59; H, 6.35; N, 1.24. Found: C, 65.41; H, 6.46; N, 1.25.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylate)-(2 \rightarrow 6)-O-(3-O-acetyl-2,4-di-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-acetamido-3,6-di-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranoside (**63**). ———— 化合物 **62** (520 mg, 0.23 mmol) をエタノール (80 ml) と酢酸 (20 ml) に溶解し、10% パラジウムカーボン (1.0 g) を加えて水素ガス気流下 45℃にて48時間撹拌した。反応終了後、触媒を濾別しメタノールにて洗浄、濾液と洗液を合わせて減圧濃縮した。得られたシラップをピリジン (8 ml) に溶解し、無水酢酸 (6 ml) を加え、45℃にて24時間撹拌後、減圧濃縮し、ジクロロメタンで希釈した。このジクロロメタン溶液を 2N HCl, M Na₂CO₃ の順で洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (50:1 dichloromethane-methanol) にて精製し、化合物 **63** (348 mg, 81%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D +1.4° (c 1.0, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.91(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.85, 1.89(2s, 6H, 2AcN), 1.91-2.19(13s, 39H, 13AcO), 2.51(dd, 1H, J_{gem} = 12.8, J_{3eq,4} = 4.6Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.43(s, 3H, MeO), 3.69(t, 1H, J_{3,4} = J_{4,5} = 9.2Hz, H-4, Glc unit), 4.31(d, 1H, J_{1,2} = 8.1Hz, H-1, Gal residue of Lac unit), 4.46(d, 1H, J_{1,2} = 8.1Hz, H-1, Glc unit), 4.82(d, 1H, J_{1,2} = 7.7Hz, H-1, Gal unit), 4.86(dd, 1H, J_{2,3} = 9.5Hz, H-2, Glc unit), 4.96(dd, 1H, J_{2,3} = 9.5Hz, H-2, Gal residue of Lac unit), 5.15(t, 1H, H-3, Glc unit), 5.40(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 5.77(bd, 1H, J_{3,4} = 3.3Hz, H-4, Gal unit), 7.42-8.11(m, 10H, 2Ph).

Anal. Calc. for C₈₃H₁₁₀N₂O₄₄Si(1867.9): C, 53.37; H, 5.94; N, 1.50. Found: C, 53.33; H, 5.98; N, 1.48.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylate)-(2 \rightarrow 6)-O-(3-O-acetyl-2,4-di-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-acetamido-3,6-di-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-acetyl-D-glucopyranose (**64**). ———— 化合物 **63** (343 mg, 0.18 mmol) をジクロロメタン (1.8 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.8 ml) を加えて室温で2時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去、得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (30:1 dichloromethane-methanol) にて精製し、化合物 **64** (310 mg, 95%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D +20.0° (c 1.3, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.84, 1.88(2s, 6H, 2AcN), 1.90-2.18(13s, 39H, 13AcO), 2.50(dd, 1H, J_{gem} = 12.5, J_{3eq,4} = 4.0Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.41(s, 3H, MeO), 5.45(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 7.42-8.11(m, 10H, 2Ph).

Anal. Calc. for C₇₈H₉₈N₂O₄₄(1767.6): C, 53.00; H, 5.59; N, 1.58. Found: C, 53.01; H, 5.80; N, 1.46.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylate)-(2 \rightarrow 6)-O-(3-O-acetyl-2,4-di-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-acetamido-3,6-di-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl trichloroacetimidate (**65**). ———— 化合物 **29** の合成で記述した方法と同様にして、化合物 **64** (217 mg, 0.122 mmol) より、化合物 **65** (190 mg, 81%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D +27.5° (c 1.3, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.74-2.19(15s, 45H, 2AcN, 13AcO), 3.41(s, 3H, MeO), 4.34(d, 1H, J_{1,2} = 10.3Hz, H-1, Gal residue of Lac unit), 4.81(d, 1H, J_{1,2} = 9.2Hz, H-1, Gal unit), 5.47(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 6.48(d, 1H, J_{1,2} = 3.3Hz, H-1, Glc unit), 7.35-8.11(m, 10H, 2Ph), 8.67(s, 1H, C=NH).

Anal. Calc. for C₈₀H₉₈N₃O₄₄Cl₃(1912.0): C, 50.25; H, 5.17; N, 2.20. Found: C, 50.08; H, 5.32; N, 2.19.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylate)-(2 \rightarrow 6)-O-(3-O-acetyl-2,4-di-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-acetamido-3,6-di-O-acetyl-2-deoxy- β -D-

glucopyranosyl)-(1→3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(2,3,6-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-(1→1)-(2S,3R,4E)-2-azido-3-O-benzoyl-4-octadecene-1,3-diol (66). ——— 化合物 30 の合成で記述した方法と同様にして、化合物 9 (35 mg, 78 μmol) と化合物 65 (78 mg, 41 μmol) より、化合物 66 (37 mg, 42%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D -0.65° (c 1.2, chloroform); ν_{max} 3390 (NH), 2950, 2870 (methyl, methylene), 2110 (azide), 1750, 1230 (ester), 1670, 1540 (amide), 720 cm⁻¹ (Ph); ¹H NMR data (CDCl₃): (aglycon) δ 0.88(t, 3H, CH₃CH₂), 1.25(s, 22H, 11CH₂); (oligosaccharide) δ 1.60(t, 1H, J_{gem} = J_{3ax,4} = 12.3Hz, H-3ax, Neu5Ac unit), 1.84–2.18(15s, 45H, 2AcN, 13AcO), 3.41(s, 3H, MeO), 7.74–8.14(m, 15H, 3Ph).

Anal. Calc. for C₁₀₃H₁₃₅N₅O₄₆(2179.2): C, 56.77; H, 6.24; N, 3.21. Found: C, 56.57; H, 6.41; N, 3.20.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2→6)-O-(3-O-acetyl-2,4-di-O-benzoyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(2-acetamido-3,6-di-O-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(2,3,6-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-(1→1)-(2S,3R,4E)-3-O-benzoyl-2-octadecanamido-4-octadecene-1,3-diol (67). ——— 化合物 31 の合成について記述した方法と同様の操作に従い、化合物 66 (71 mg, 33 μmol) とステアリン酸 (18 mg, 63 μmol) より化合物 67 (49.3 mg, 63%) を得た。[α]_D +6.2° (c 0.94, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): (ceramide) δ 0.90(t, 6H, J_{Me,CH2} = 6.2Hz, 2CH₃), 1.25(~s, 52H, 26CH₂), 5.85(m, 1H, J_{4,5} = 14.2, J_{5,6} = J_{5,6'} = 7.3Hz, H-5); (oligosaccharide) δ 1.84–2.17(15s, 45H, 2AcN, 13AcO), 2.50(dd, 1H, J_{gem} = 13.2, J_{3eq,4} = 4.8Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.42(s, 3H, MeO), 4.42(d, 1H, J_{1,2} = 7.7Hz, H-1, Glc unit), 4.26(d, 1H, J_{1,2} = 8.1Hz, H-1, Gal residue of Lac unit), 4.82(d, 1H, J_{1,2} = 7.7Hz, H-1, Gal unit), 5.46(dd, 1H, J_{2,3} = 10.3Hz, H-2, Gal unit), 7.41–8.11(m, 15H, 3Ph).

Anal. Calc. for C₁₂₆H₁₇₃N₃O₄₇(2419.7): C, 60.06; H, 7.12; N, 1.74. Found: C, 60.13; H, 7.19; N, 1.76.

O-(5-Acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosylonic acid)-(2→6)-O-(β-D-galactopyranosyl)-(1→3)-O-(2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-O-(β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(β-D-

glucopyranosyl)-(1→1)-(2S,3R,4E)-2-octadecanamido-4-octadecene-1,3-diol [3: sialyl α(2→6)lactotetraosyl ceramide]. ——— 化合物 1 の合成について記述した方法と同様の操作に従い、化合物 61 (54 mg, 21.8 μmol) より化合物 3 (29 mg, 83%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D -5.2° (c 0.6, 1:1:0.2 dichloromethane-methanol-water); ¹H NMR data [400MHz, 60°, in 98:2 (CD₃)₂SO-D₂O]: (ceramide) δ 0.85(t, 6H, 2CH₃), 1.24(s, 50H, 25CH₂), 1.45(m, 2H, COCH₂CH₂), 2.03(t, 2H, COCH₂), 5.36(dd, 1H, J_{3,4} = 7.1, J_{4,5} = 15.2Hz, H-4), 5.54(m, 1H, J_{5,6} = J_{5,6'} = 6.6Hz, H-5); (oligosaccharide) δ 1.82, 1.88(2s, 6H, 2AcN), 2.64(dd, 1H, H-3eq, Neu5Ac unit), 4.17(2d, 2H, J_{1,2} = 8.1Hz, H-1, Glc and Gal unit), 4.28(d, 1H, J_{1,2} = 7.1Hz, H-1, Gal residue of Lac unit), 4.79(d, 1H, J_{1,2} = 8.0Hz, H-1, GlcN unit).

Anal. Calc. for C₇₃H₁₃₁N₃O₃₁(1546.9): C, 56.68; H, 8.54; N, 2.72. Found: C, 56.41; H, 8.66; N, 2.59.

O-(5-Acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosylonic acid)-(2→6)-O-(β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-O-(β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(β-D-glucopyranosyl)-(1→1)-(2S,3R,4E)-2-octadecanamido-4-octadecene-1,3-diol [4: sialyl α(2→6)neolactotetraosyl ceramide]. ——— 化合物 1 の合成について記述した方法と同様の操作に従い、化合物 67 (47 mg, 19 μmol) より化合物 4 (28 mg, 93%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D -1.5° (c 0.9, 1:1:0.2 dichloromethane-methanol-water); ¹H NMR data [400MHz, 60°, in 98:2 (CD₃)₂SO-D₂O]: (ceramide) δ 0.86(t, 6H, 2CH₃), 1.24(s, 50H, 25CH₂), 1.46(m, 2H, COCH₂CH₂), 5.37(dd, 1H, J_{3,4} = 6.8, J_{4,5} = 15.5Hz, H-4), 5.55(m, 1H, J_{5,6} = J_{5,6'} = 6.6Hz, H-5); (oligosaccharide) δ 1.86, 1.90(2s, 6H, 2AcN), 2.66(dd, 1H, H-3eq, Neu5Ac unit), 4.17(d, 1H, J_{1,2} = 7.7Hz, H-1, Glc unit), 4.27(d, 1H, J_{1,2} = 7.7Hz, H-1, Gal unit), 4.29(d, 1H, J_{1,2} = 7.1Hz, H-1, Gal residue of Lac unit), 4.72(d, 1H, J_{1,2} = 8.4Hz, H-1, GlcN unit).

Anal. Calc. for C₇₃H₁₃₁N₃O₃₁(1546.9): C, 56.68; H, 8.54; N, 2.72. Found: C, 56.49; H, 8.80; N, 2.61.

第3章 シアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ルイス X ガングリオシド、 及びシアリル $\alpha(2\rightarrow6)$ ルイス X ガングリオシドの全合成^{40,41)}

癌組織では一般に糖鎖のシアリル化やフコシル化が亢進^{5,6)}しているため、癌関連糖脂質抗原のなかには、フコースを含有するガングリオシドが少なくない。例えば、肺腺癌や消化器系の癌マーカーとして有名なシアリルルイス X、シアリルルイス a、シアリル SSEA-1 など、そのようなフコース含有ラクト系ガングリオシドである。

そこで第3章では、系統合成の一環として糖鎖のフコシル化に重点をおき、Scheme 10 に示す経路によるシアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ルイス X ガングリオシド **5** の全合成⁴⁰⁾を目標とした。また前章での成果をふまえ、シアリル $\alpha(2\rightarrow6)$ ルイス X ガングリオシド **6** も合わせて合成⁴¹⁾することとした。

ところで本章での合成目標化合物であるシアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ルイス X ガングリオシド **5** は、1976 年、H. Rauvala らによってヒト腎臓からはじめて単離⁴²⁾され、その後 S. Hakomori らにより大腸癌、肺腺癌⁴³⁾などに、また M. Fukuda らはある種のリンパ球上に発現されていること⁴⁴⁾を報告している。

一方、シアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ルイス X 構造、Neu5Ac $\alpha(2\rightarrow3)$ Gal $\beta(1\rightarrow4)$ [Fuc $\alpha(1\rightarrow3)$]GlcNAc-、は最近、レクチン様接着分子 (LEC-CAMs) リガンドの一つであることが明らかにされてきた⁷⁾。

このような背景から、炎症反応や癌転移には、LEC-CAMs とシアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ルイス X の相互作用が重要な役割を果たしていると推定されている^{7,45)}。

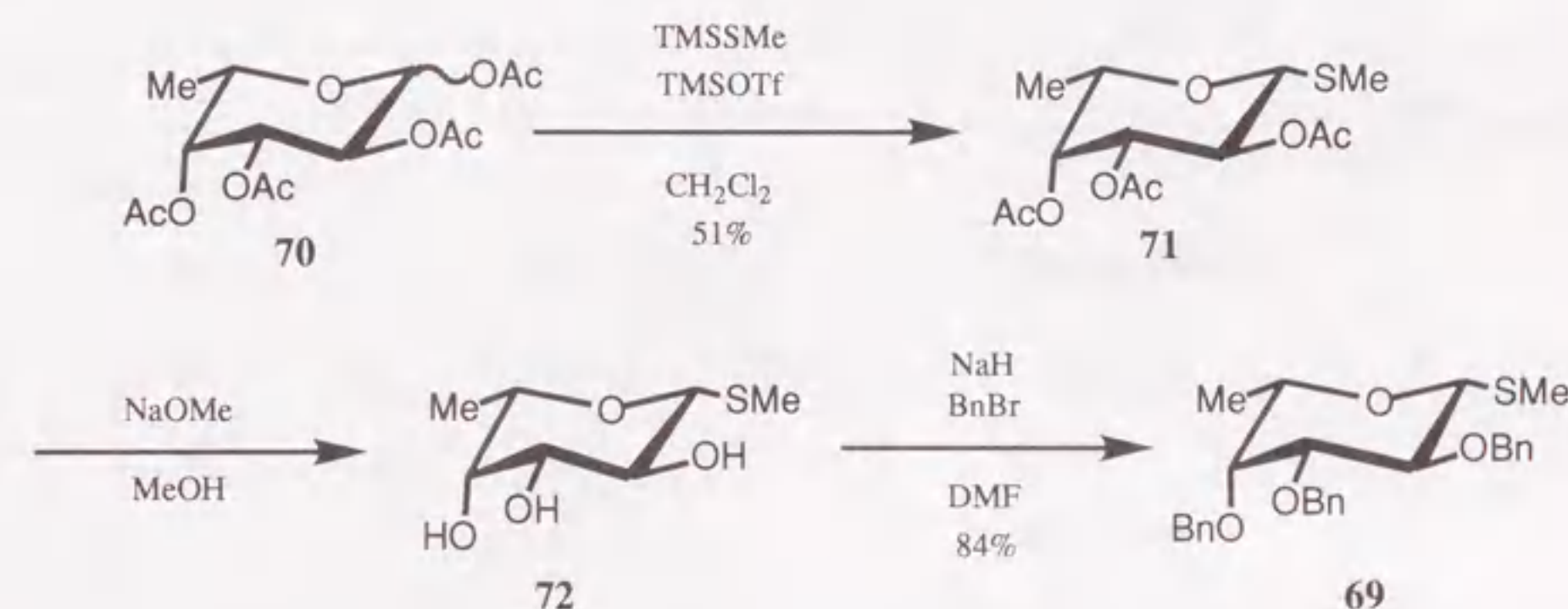
第1節 チオグリコシドを糖供与体とする α -フコシル化

α -フコシル化は α -ブロミド **68**⁴⁶⁾を糖供与体とし、縮合剤としてテトラエチルアンモニウムブロミドを用いる R. U. Lemieux の方法⁴⁷⁾が一般的である。これは反応系内で生成する β -ブロミドが対応する α -ブロミドよりも反応性に富むことを巧みに利用したものだが、反応に数日間を要することや、ブロミドが不安定という問題がある。そこで本研究では、室温で安定な β -メチルチオグリコシド **69**を

糖供与体とした α -フコシル化について検討を行った。



化合物 **69** は Scheme 11 にしたがって、アセチル誘導体 **70** を TMSOTf 存在下、TMSSMe にてメチルチオグリコシド **71** とし、常法による脱アセチル化、ベンジル化を経て容易に合成することができた。



Scheme 11

69 を糖供与体とした α -フコシル化は、ニトロメタン中、 $\text{CuBr}_2\text{-Bu}_4\text{NBr-HgBr}_2$ 存在下で立体選択的に α -フコシドが得られたとする T. Ogawa らの報告⁴⁸⁾があるが、本研究では、第1章、第2章で用いたチオグリコシド活性化剤 DMTST による α -フコシル化について実験を行った。(Table IV) 生成したフコシル化物の α/β 比は $^1\text{H-NMR}$ のフコース 6 位 (δ 0.87, α anomer; δ 1.14, β anomer) の積分比から算出した。

その結果、極性の低い溶媒中で低温で反応させた場合に、 α 選択性の向上が観察された。特にベンゼン中、 7°C という条件下では、 α/β 比 19:1、 α -体収率 86% という結果が得られ、ほぼ立体選択的な α -フコシル化を達成できた。フコース供与体は DMTST を加えた直後に分解するが、反応が終了す

るまでには4時間程度要することを考えると、この立体選択性は S_N2 的なメカニズムによるものではなく、熱力学的な制御の結果であると判断した。

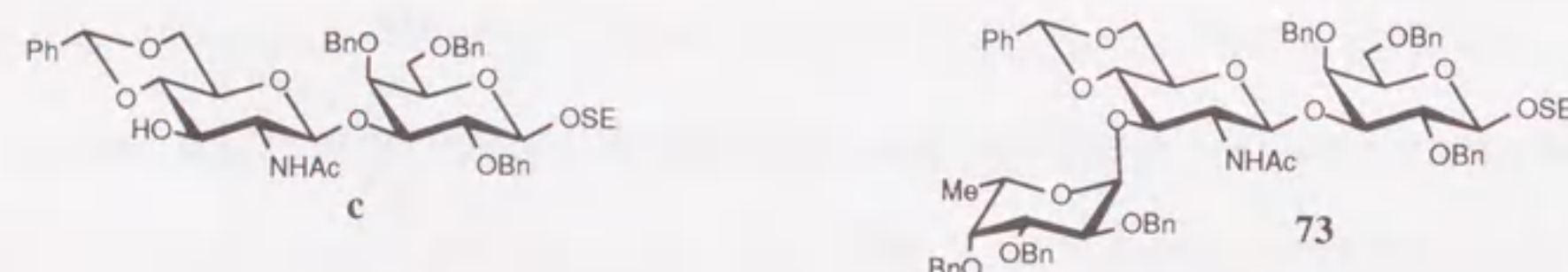


Table IV Glycosylation^{a)} of acceptor **c** with **69**

entry	solvent	temp(°C)	products	yield (%)	$\alpha : \beta$
1	CH ₂ Cl ₂	r.t.	73	92	80 : 20
2	toluene/(ClCH ₂) ₂ = 1:1	r.t.	73	90	93 : 7
3	benzene	r.t.	73	93	94 : 6
4	benzene	7 °C	73	92	95 : 5
5	acetonitrile	r.t.	73	91	67 : 33

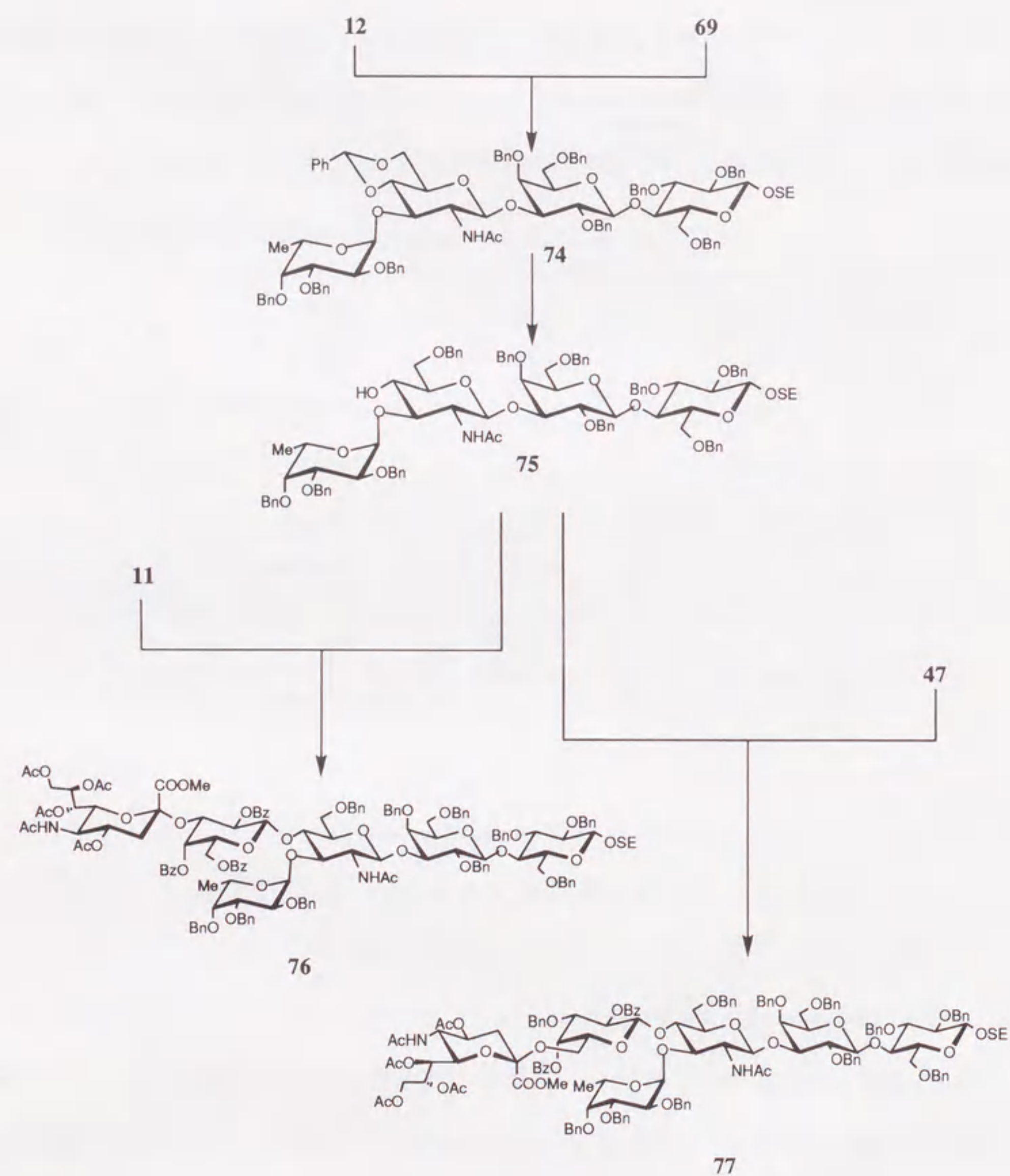
a) All reaction were carried out under atmosphere of dry nitrogen in the presence of DMTST and molecular sieves 4A.

第2節 シアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ルイス X ガングリオシド、 及びシアリル $\alpha(2\rightarrow6)$ ルイス X ガングリオシドの合成

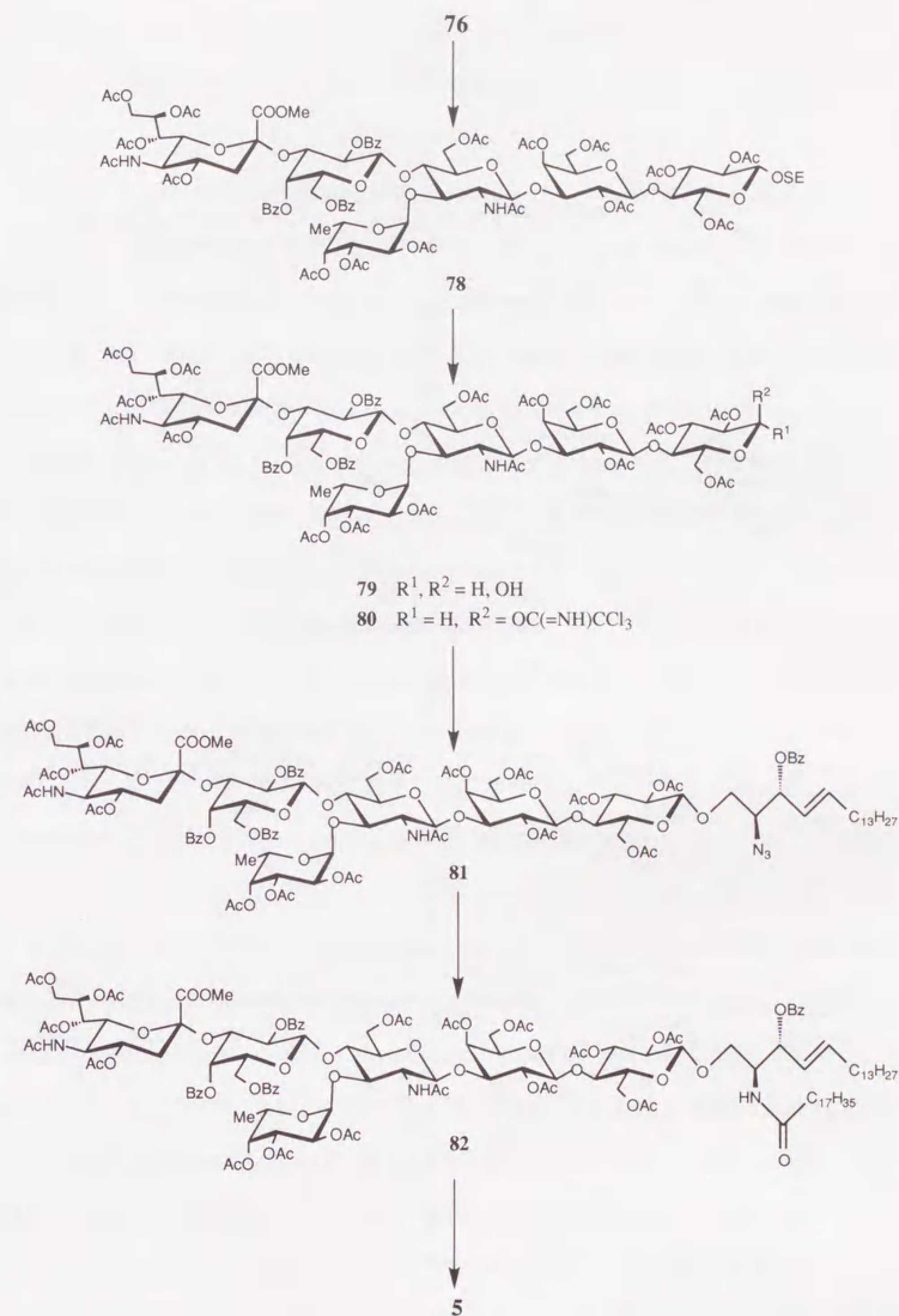
第1章で用いたラクトトリオース誘導体 **12**³²⁾ とフコース供与体 **69** を DMTST-MS4A 存在下、ベンゼン中、7 °C にて縮合させ α -フコシルラクトトリオース誘導体 **74** を収率 86% で合成した。次いで化合物 **74** のベンジリデン基を P. J. Garegg らの方法³¹⁾ に従い、HCl-NaBH₃CN にて還元的に開裂させ、糖受容体 **75** へ導いた。この糖受容体 **75** とシアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ガラクトース供与体 **11**、またはシアリル $\alpha(2\rightarrow6)$ ガラクトース供与体 **47** とをジクロロメタン中、DMTST-MS4A 存在下、5 °C にて

反応させることにより、6 糖誘導体 (**76**, **77**) をそれぞれ収率 (41%, 38%) で合成することができた。(Scheme 12) **76**, **77** の ¹H-NMR スペクトルにて δ 5.43 ($J_{1,2} = 8.1$ Hz, $J_{2,3} = 9.9$ Hz, H-2, Gal unit), δ 5.40 ($J_{1,2} = 7.8$ Hz, $J_{2,3} = 9.6$ Hz, H-2, Gal unit) の吸収がそれぞれ観測されたことより、新たに生成したガラクトシド結合は β 配置であることを確認した。

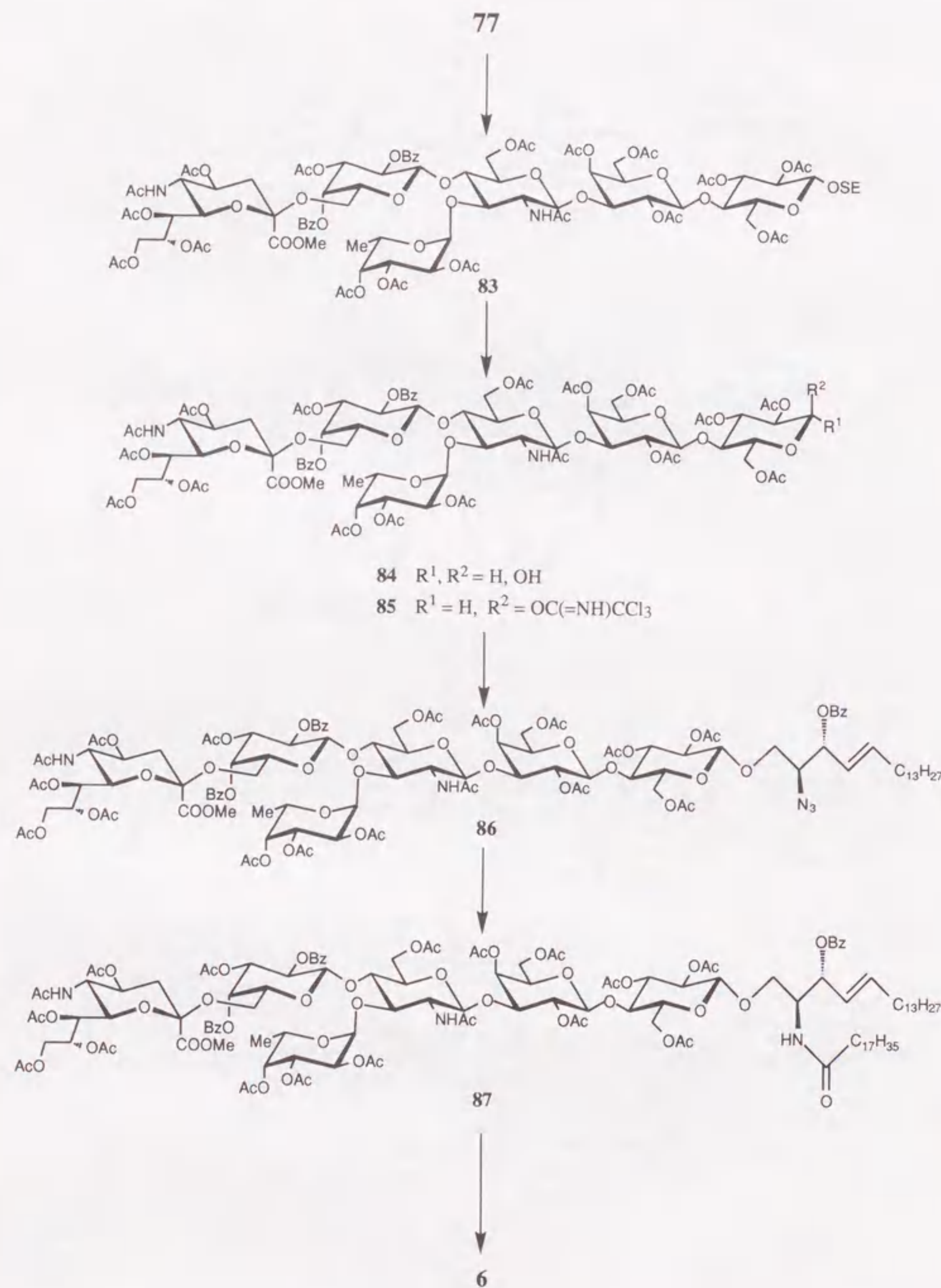
化合物 (**76**, **77**) はシアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ラクトテトラオシルセラミドの合成³²⁾と同様の方法(第1章、第3節)に従い、保護基の変換 (**78**, **83**)、スフィンゴシンの導入 (**81**, **86**)、脂肪酸の導入 (**82**, **87**)、脱保護を経て、それぞれ目的化合物 (**5**, **6**) へと導いた。(Scheme 13, 14)



Scheme 12



Scheme 13



Scheme 14

実験の部

Methyl 2,3,4-tri-O-benzyl-1-thio-β-L-fucopyranoside (69). ———— 化合物 **71** (1.3g, 4.0 mmol) をメタノール (8 ml) に溶解し、ナトリウムメチラート (30 mg) を加えて室温にて 10 分間攪拌した。反応終了後、イオン交換樹脂アンバーライト IR-120(H⁺) で反応液を中和し、樹脂を濾別後、メタノールで洗浄、濾液と洗液を合わせて減圧濃縮した。得られた残渣を DMF (7 ml) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (abt. 60% w/w in oil, 723 mg) を加え 30 分間 0 °C にて攪拌した後 benzyl bromide (2.15 ml, 18.1 mmol) を滴下し、室温でさらに 2 時間攪拌した。反応終了後、メタノール (2 ml) を加えて過剰の試薬を分解し、濃縮して得られたシラップをジクロロメタン (60 ml) にて希釈、水で洗浄後、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を留去して得られたシラップをカラムクロマトグラフィーに供し、溶出溶媒 (1:10 ethyl acetate-hexane) より化合物 **69** (1.57 g, 84%) をシラップとして得た。[α]_D -0.8° (c 1.0, chloroform); *lit.* [α]_D -0.2° (chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.20(d, 3H, J_{5,6} = 6.2Hz, H-6), 2.18(s, 3H, MeS), 3.45(m, 1H, H-5), 3.83(t, 1H, J_{1,2} = J_{2,3} = 9.3Hz, H-2), 4.28(d, 1H, H-1), 7.26-7.39(m, 15H, 3Ph).

Anal. Calc. for C₂₈H₃₂O₄S (464.6): C, 72.38; H, 6.94. Found: C, 72.20; H, 7.14.

Methyl 2,3,4-tri-O-acetyl-1-thio-β-L-fucopyranoside (71). ———— 1,2,3,4-tetra-O-acetyl-L-fucopyranose (**70**; 880 mg, 2.7mmol) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、(methylthio)trimethylsilane (637 mg, 5.3 mmol) と trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (TMSOTf; 588 mg, 2.65 mmol) を加えて 0 °C にて 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液をジクロロメタン (50 ml) にて希釈し、M Na₂CO₃、水で洗浄、次いで Na₂SO₄ で乾燥した。減圧濃縮後、得られたシラップをカラムクロマトグラフィーに供し、溶出溶媒 (1:4 ethyl acetate-hexane) より化合物 **71** (435 g, 51%) を板状結晶として得た。mp 138-141°C, *lit.* 139-141°C; [α]_D +1.6° (c 1.0, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.22(d, 3H, J_{5,6} = 6.4Hz, H-6), 1.99, 2.07, 2.17, 2.20(4s, 12H, 3AcO, MeS), 3.85(m, 1H, H-5), 4.36(d, 1H, J_{1,2} = 9.7Hz, H-1), 5.05(dd, 1H,

$J_{2,3} = 10.1$, $J_{3,4} = 3.5\text{Hz}$, H-3), 5.24(t, 1H, H-2), 5.28(dd, 1H, $J_{4,5} = 1.1\text{Hz}$, H-4).

Anal. Calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{S}$ (332.3): C, 50.60; H, 6.07. Found: C, 50.59; H, 6.14.

フコシル化反応の立体選択性に関する溶媒及び反応温度についての検討実験 (Table IV)

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -and- β -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2-acetamido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranoside (73 α and 73 β).

化合物 c と化合物 69 を Table IV に示す溶媒 (化合物 69 100 mg あたり 2 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス 3A、またはモレキュラーシーブス 4A (化合物 69 100 mg あたり 300 mg) を加えて室温にて 12 時間攪拌した。その後、グリコシルドナーに対して 3 倍等量の DMTST を加え、室温 (ベンゼンでは 6°C での反応も行った) にてさらに 10 時間攪拌した。反応終了後、不溶物を濾別、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ水にて洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥後濃縮して得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (1:2 ethyl acetate-hexane) にて精製し、化合物 73 α と化合物 73 β の混合物をシラップとして得た。73 α / 73 β は、このシラップの 270MHz- ^1H NMR スペクトルの積分比より算出した。混合物は、カラムクロマトグラフィー (1:3 ethyl acetate-hexane) に供することによりそれぞれ単離できた。

73 α : $[\alpha]_D -63^\circ$ (chloroform); ^1H NMR data (CDCl_3): δ 0.87(d, 3H, $J_{5,6} = 6.2\text{Hz}$, H-6, Fuc unit), 0.99(m, 2H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.47(s, 3H, AcN), 5.07(d, 1H, $J_{1,2} = 3.6\text{Hz}$, H-1, Fuc unit), 5.53(s, 1H, PhCH), 7.22-7.50(m, 35H, 7Ph).

Anal. Calc. for $\text{C}_{74}\text{H}_{87}\text{NO}_{15}\text{Si}$ (1258.6): C, 70.62; H, 6.97; N, 1.11. Found: C, 70.58; H, 6.91; N, 1.09.

73 β : ^1H NMR data (CDCl_3): δ 0.99(m, 2H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.14(d, 3H, $J_{5,6} = 6.2\text{Hz}$, H-6, Fuc unit), 1.66(s, 3H, AcN), 4.89(d, 1H, $J_{1,2} = 7.3\text{Hz}$, H-1, Fuc unit), 5.44(s, 1H, PhCH), 7.22-7.50(m, 35H, 7Ph).

Anal. Calc. for $\text{C}_{74}\text{H}_{87}\text{NO}_{15}\text{Si}$ (1258.6): C, 70.62; H, 6.97; N, 1.11. Found: C, 70.58; H, 6.91; N, 1.09.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2-acetamido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-

glucopyranoside (74). 化合物 12 (1.35 g, 1.06 mmol) と化合物 69 (558 mg, 1.27 mmol) をベンゼン (20 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス 4-A (4 g) を加えて室温にて 4 時間攪拌した。6°C に冷却後 DMTST (980 mg, 3.8 mmol) とモレキュラーシーブス 4-A (920 mg) を加え、そのまま 6°C にて 4 時間攪拌した。反応終了後、メタノール (3 ml) とトリエチルアミン (1 ml) を加えた後、不溶物を濾別、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ、水にて洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥後濃縮して得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (1:2 ethyl acetate-hexane) にて精製し、化合物 74 (1.53 g, 86%) をアモルファス状物質として得た。 $[\alpha]_D -37.2^\circ$ (c 0.9, chloroform); ^1H NMR data (CDCl_3): δ 0.84(d, 3H, $J_{5,6} = 6.4\text{Hz}$, H-6, Fuc unit), 1.00(m, 2H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.35(s, 3H, AcN), 5.07(d, 1H, $J_{1,2} = 3.6\text{Hz}$, H-1, Fuc nit), 7.08-7.47(m, 50H, 10Ph).

Anal. Calc. for $\text{C}_{101}\text{H}_{115}\text{NO}_{20}\text{Si}$ (1691.1): C, 71.73; H, 6.85; N, 0.83. Found: C, 71.58; H, 6.91; N, 0.85.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (75). 化合物 74 (610 mg, 0.36 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス 3A (2.0 g) を加えて室温で 1 時間攪拌した。次いで sodium cyanoborohydride (340 mg, 5.41 mmol) を加え、飽和 HCl エーテル溶液をガスの生成がなくなるまで室温にて滴下した。5 分後、反応終了を TLC にて確認し、不溶物を濾過後ジクロロメタンで抽出した。有機層は M NaHCO_3 で洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (1:1 ethyl acetate-hexane) で精製し、化合物 75 (460 mg, 75%) を得た。 $[\alpha]_D -19.5^\circ$ (c 1.1, chloroform); ^1H NMR data (CDCl_3): δ 1.00(m, 2H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.12(d, 3H, $J_{5,6} = 6.4\text{Hz}$, H-6, Fuc unit), 1.31(s, 3H, AcN), 7.09-7.38(m, 50H, 10Ph).

Anal. Calc. for $\text{C}_{101}\text{H}_{117}\text{NO}_{20}\text{Si}$ (1693.1): C, 71.64; H, 6.97; N, 0.83. Found: C, 71.63; H, 7.21; N, 0.85.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-[(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-

fucopyranosyl)-(1→3)]-O-(2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-2,3,6-tri-O-benzyl-β-D-glucopyranoside (76). ——— 化合物 **75** (473 mg, 0.28 mmol) と化合物 **11** (417 mg, 0.42 mmol) をジクロロメタン (8 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス 4A (1.0 g) 存在下室温にて 4 時間攪拌した。その後 0 °C に冷却し、DMTST (325 mg, 1.26 mmol) とモレキュラーシーブス 4A (220 mg) を加え、室温にて 20 時間攪拌した。反応終了後、メタノール (1 ml) とトリエチルアミン (0.5 ml) を加えた後、不溶物をセライト濾過し、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ、水で洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (4:1 ethyl acetate-hexane) にて精製し、化合物 **76** (300 mg, 41%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D -14.5° (c 0.79, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.00(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.06(d, 3H, J_{5,6} = 6.6Hz, H-6, Fuc unit), 1.45, 1.50(2s, 6H, 2AcN), 1.78, 1.90, 1.93, 2.13(4s, 12H, 4AcO), 2.42(dd, 1H, J_{gem} = 12.4, J_{3eq,4} = 4.6Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.77(s, 3H, MeO), 5.21(dd, 1H, J_{6,7} = 2.7, J_{7,8} = 12.1Hz, H-7, Neu5Ac unit), 5.32(bd, 1H, J_{4,5} = J_{3,4} = 3.1Hz, H-4, Gal unit), 5.43(dd, 1H, J_{1,2} = 8.1, J_{2,3} = 9.9Hz, H-2, Gal unit), 5.67(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 7.05-8.19(m, 65H, 13Ph).

Anal. Calc. for C₁₄₈H₁₆₆N₂O₄₀Si(2641.0): C,40.02; H,6.34; N,1.06. Found: C,40.11; H,6.39; N,1.00.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2→6)-O-(2,4-di-O-benzoyl-3-O-benzyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-[(2,3,4-tri-O-benzyl-α-L-fucopyranosyl)-(1→3)]-O-(2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-2,3,6-tri-O-benzyl-β-D-glucopyranoside (77). ——— 化合物 **75** (512 mg, 0.31 mmol) と化合物 **47** (445 mg, 0.48 mmol) をジクロロメタン (8 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス 4A (1.0 g) 存在下室温にて 4 時間攪拌した。その後 0 °C に冷却し、DMTST (470 mg, 1.82 mmol) とモレキュラーシーブス 4A (450 mg) を加え、0 °C にて 24 時間攪拌した。反応終了後、メタノール (1 ml) とトリエチルアミン (0.5 ml) を加えた後、不溶物をセライト濾過し、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ、水で洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (4:1 ethyl acetate-hexane) にて精製し、化合物 **77** (303 mg,

38%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D -13.0° (c 0.83, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.99(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.11(d, 3H, J_{5,6} = 6.4Hz, H-6, Fuc unit), 1.60, 1.85(2s, 6H, 2AcN), 1.93, 2.00, 2.01, 2.07(4s, 12H, 4AcO), 2.53(dd, 1H, J_{gem} = 12.9, J_{3eq,4} = 4.5Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.74(s, 3H, MeO), 5.13(d, 1H, J_{5,NH} = 9.2Hz, NH), 5.40(dd, 1H, J_{1,2} = 7.8, J_{2,3} = 9.6Hz, H-2, Gal unit), 5.88(bd, 1H, H-4, Gal unit), 7.08-8.14(m, 65H, 13Ph).

Anal. Calc. for C₁₄₈H₁₆₈N₂O₃₉Si(2627.0): C,67.67; H,6.45; N,1.07. Found: C,67.60; H,6.51; N,1.05.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2→3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-[(2,3,4-tri-O-acetyl-α-L-fucopyranosyl)-(1→3)]-O-(2-acetamido-6-O-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-2,3,6-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranoside (78). ——— 化合物 **76** (458 mg, 0.17 mmol) を、化合物 **63** の合成で記述した方法と同様の操作で処理後、カラムクロマトグラフィー (6:1 ethyl acetate-hexane) にて化合物 **78** (305 mg, 81%) を単離した。[α]_D -20.2° (c 0.74, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.93(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.20(d, 3H, J_{5,6} = 6.6Hz, H-6, Fuc unit), 1.56, 1.77(2s, 6H, 2AcN), 1.82-2.11(14s, 42H, 14AcO), 2.41(dd, 1H, J_{gem} = 12.6, J_{3eq,4} = 4.4Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.43(dd, 1H, J_{2,3} = 9.9, J_{3,4} = 3.6Hz, H-3, Gal unit), 3.81(s, 3H, MeO), 4.44(d, 1H, J_{1,2} = 7.8Hz, H-1, Glc unit), 5.06(d, 1H, J_{1,2} = 3.1Hz, H-1, Fuc unit), 5.15(t, 1H, J_{2,3} = J_{3,4} = 9.2Hz, H-3, Glc unit), 5.27(dd, 1H, J_{6,7} = 2.9, J_{7,8} = 10.3Hz, H-7, Neu5Ac unit), 5.66(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 7.42-8.17(m, 15H, 3Ph).

Anal. Calc. for C₉₈H₁₂₆N₂O₅₀Si(2160.2): C,54.49; H,5.41; N,1.30. Found: C,54.38; H,5.54; N,1.38.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2→3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-[(2,3,4-tri-O-acetyl-α-L-fucopyranosyl)-(1→3)]-O-(2-acetamido-6-O-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-2,3,6-tri-O-acetyl-D-glucopyranose (79). ——— 化合物 **78** (305 mg, 0.14 mmol) を、化合物 **64** の合成で記述した方法と同様の操作で処理後、カラムクロマトグラフィー (6:1 ethyl acetate-hexane) に

て化合物 **79** (274 mg, 94%) を単離した。[α]_D -8.4° (c 0.95, chloroform); ν_{\max} 3400 (NH, OH), 1750, 1230 (ester), 1690, 1540 (amide), 720 cm⁻¹ (Ph).

Anal. Calc. for C₉₃H₁₁₄N₂O₅₀Si (2059.9): C, 54.22; H, 5.58; N, 1.36. Found: C, 54.09; H, 5.66; N, 1.35.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylate)-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-[(2,3,4-tri-O-acetyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)]-O-(2-acetamido-6-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl trichloroacetimidate (**80**). ———— 化合物 **65** の合成について記述した方法と同様の操作により、化合物 **79** (146 mg, 0.07 mmol) から化合物 **80** (142 mg, 91%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D +1.5° (c 1.4, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.20(d, 3H, J_{5,6} = 6.6Hz, H-6, Fuc unit), 1.56, 1.77(2s, 6H, 2AcN), 1.82-2.11(14s, 42H, 14AcO), 2.40(dd, 1H, J_{gem} = 12.6, J_{3eq,4} = 4.8Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.80(s, 3H, MeO), 5.35(dd, 1H, J_{6,7} = 2.7, J_{7,8} = 9.8Hz, H-7, Neu5Ac unit), 5.66(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 6.47(d, 1H, J_{1,2} = 3.9Hz, H-1, Glc unit), 7.45-8.17(m, 15H, 3Ph), 8.65(s, 1H, C=NH).

Anal. Calc. for C₉₅H₁₁₄Cl₃N₃O₅₀ (2204.3): C, 51.76; H, 5.21; N, 1.91. Found: C, 51.70; H, 5.34; N, 1.95.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylate)-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-[(2,3,4-tri-O-acetyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)]-O-(2-acetamido-6-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 1)-(2S,3R,4E)-2-azido-3-O-benzoyl-4-octadecene-1,3-diol (**81**). ———— 化合物 **66** の合成で記述した方法と同様にして、化合物 **80** (142 mg, 64 μ mol) と **9** (56 mg, 130 μ mol) より、**81** (88.5 mg) を 56% の収率で合成した。[α]_D -23.0° (c 0.9, chloroform); ν_{\max} 3400 (NH), 2100 (azide), 1740, 1220 (ester), 1690, 1530 (amide), 750, 710 cm⁻¹ (Ph). ¹H NMR data (CDCl₃): (aglycon) δ 0.87(t, 3H, J_{Me,CH2} = 6.6Hz, CH₃CH₂), 1.24(s, 22H, 11CH₂), 5.91(dt, 1H, J_{4,5} = 13.9, J_{5,6} = J_{5,6} = 7.0Hz, H-5); (oligosaccharide) δ 1.56, 1.77(2s, 6H, 2AcN), 1.82-2.11(14s, 42H, 14AcO), 2.41(dd, 1H, J_{gem} =

12.6, J_{3eq,4} = 4.7Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.43(dd, 1H, J_{2,3} = 9.9, J_{3,4} = 3.6Hz, H-3, Gal unit), 3.80(s, 3H, MeO), 4.49(d, 1H, J_{1,2} = 7.7Hz, H-1, Glc unit), 5.06(d, 1H, J_{1,2} = 2.6Hz, H-1, Fuc unit), 5.14(t, 1H, J_{2,3} = J_{3,4} = 9.2Hz, H-3, Glc unit), 5.27(dd, 1H, J_{6,7} = 2.7, J_{7,8} = 10.2Hz, H-7, Neu5Ac unit), 5.65(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 7.42-8.17(m, 20H, 4Ph).

Anal. Calc. for C₁₁₈H₁₅₁N₅O₅₂ (2471.5): C, 57.34; H, 6.16; N, 2.83. Found: C, 57.29; H, 6.24; N, 2.81.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylate)-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-[(2,3,4-tri-O-acetyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)]-O-(2-acetamido-6-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 1)-(2S,3R,4E)-3-O-benzoyl-2-octadecanamide-4-octadecene-1,3-diol (**82**). ———— 化合物 **67** の合成について記述した方法と同様の操作に従い、化合物 **81** (116 mg, 47 μ mol) とステアリン酸 (27 mg, 92 μ mol) より化合物 **82** (103 mg, 81%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D -11.8° (c 0.78, chloroform); ν_{\max} 3400 (NH), 2950, 2900 (methyl, methylene), 1760, 1240 (ester), 1690, 1550 (amide), 760, 720 cm⁻¹ (Ph). ¹H NMR data (CDCl₃): (aglycon) δ 0.87(t, 6H, 2CH₃CH₂), 1.25(s, 52H, 26CH₂), 5.86(dt, 1H, J_{4,5} = 13.3, J_{5,6} = J_{5,6} = 7.3Hz, H-5); (oligosaccharide) δ 1.56, 1.77(2s, 6H, 2AcN), 1.82-2.11(14s, 42H, 14AcO), 2.40(dd, 1H, J_{gem} = 12.6, J_{3eq,4} = 4.7Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.40(dd, 1H, J_{2,3} = 9.9, J_{3,4} = 3.5Hz, H-3, Gal unit), 3.80(s, 3H, MeO), 4.23(d, 1H, J_{1,2} = 7.9Hz, H-1, Gal unit), 4.42(d, 1H, J_{1,2} = 7.5Hz, H-1, Glc unit), 5.06(d, 1H, J_{1,2} = 2.9Hz, H-1, Fuc unit), 5.12(t, 1H, J_{2,3} = J_{3,4} = 9.3Hz, H-3, Glc unit), 5.65(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 7.40-8.17(m, 20H, 4Ph).

Anal. Calc. for C₁₃₆H₁₈₇N₃O₅₃ (2712.0): C, 60.67; H, 6.95; N, 1.55. Found: C, 60.51; H, 7.14; N, 1.53.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylate)-(2 \rightarrow 6)-O-(3-O-acetyl-2,4-di-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-[(2,3,4-tri-O-acetyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)]-O-(2-acetamido-6-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranoside (**83**). ———— 化合物 **77** (304

mg, 0.116 mmol) を、化合物 **63** の合成で記述した方法と同様の操作で処理後、カラムクロマトグラフィー (50:1 dichloromethane-methanol) にて化合物 **83** (194 mg, 80%) を単離した。[α]_D -25.7° (c 1.1, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.90(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.28(d, 3H, J_{5,6} = 6.4Hz, H-6, Fuc unit), 1.86, 1.87(2s, 6H, 2AcN), 1.92-2.21(15s, 45H, 15AcO), 2.44(dd, 1H, J_{gem} = 12.8, J_{3eq,4} = 4.5Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.71(s, 3H, MeO), 4.27(d, 1H, J_{1,2} = 7.9Hz, H-1, Glc unit), 4.46(d, 1H, J_{1,2} = 7.9Hz, H-1, Gal residue of Lac unit), 4.54(dd, 1H, J_{gem} = 12.4, J_{8,9} = 2.4Hz, H-9, Neu5Ac unit), 4.80(m, 1H, H-4, Neu5Ac unit), 4.86(dd, 1H, J_{2,3} = 9.5Hz, H-2, Gal residue of Lac unit), 5.04(dd, 1H, J_{2,3} = 11.1, J_{3,4} = 3.8Hz, H-3, Fuc unit), 5.14(t, 1H, J_{2,3} = J_{3,4} = 9.3Hz, H-3, Glc unit), 5.20(bd, 1H, H-4, Gal residue of Lac unit), 5.30(dd, 1H, J_{6,7} = 2.0, J_{7,8} = 7.7Hz, H-7, Neu5Ac unit), 5.37(bd, 1H, H-4, Fuc unit), 5.93(bs, 1H, H-4, Gal unit), 7.45-8.06(m, 10H, 2Ph).

Anal. Calc. for C₉₃H₁₂₄N₂O₅₀Si(2098.1): C, 53.24; H, 5.96; N, 1.34. Found: C, 53.19; H, 6.12; N, 1.33.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 6)-O-(3-O-acetyl-2,4-di-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-[(2,3,4-tri-O-acetyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)]-O-(2-acetamido-6-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-acetyl-D-glucopyranose (**84**). ———— 化合物 **64** の合成で記述した方法と同様の操作に従い、化合物 **83** (191 mg, 91 μ mol) より、化合物 **84** (170 mg, 94%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D -12.5° (c 0.93, chloroform); ν_{\max} 3400 (NH, OH), 1740, 1220 (ester), 1680, 1540 (amide), 750, 710 cm⁻¹ (Ph).

Anal. Calc. for C₈₈H₁₁₂N₂O₅₀(1997.8): C, 52.91; H, 5.65; N, 1.40. Found: C, 52.78; H, 5.74; N, 1.43.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 6)-O-(3-O-acetyl-2,4-di-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-[(2,3,4-tri-O-acetyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)]-O-(2-acetamido-6-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl trichloroacetimidate (**85**). ———— 化合物 **65** の合成

で記述した方法と同様の操作に従い、化合物 **84** (170 mg, 80 μ mol) より、化合物 **85** (158 mg, 87%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D -3.2° (c 1.0, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.28(d, 3H, J_{5,6} = 6.6Hz, H-6, Fuc unit), 1.85, 1.87(2s, 6H, 2AcN), 1.93-2.21(15s, 45H, 15AcO), 2.44(dd, 1H, J_{gem} = 12.4, J_{3eq,4} = 4.5Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.70(s, 3H, MeO), 5.03(dd, 1H, J_{2,3} = 10.2, J_{3,4} = 3.8Hz, H-3, Fuc unit), 5.94(bs, 1H, H-4, Gal unit), 6.47(d, 1H, J_{1,2} = 3.7Hz, H-1, Glc unit), 7.44-8.03(m, 10H, 2Ph), 8.66(s, 1H, C=NH).

Anal. Calc. for C₉₀H₁₁₂N₃O₅₀Cl₃(2142.2): C, 50.46; H, 5.27; N, 1.96. Found: C, 50.43; H, 5.33; N, 1.89.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 6)-O-(3-O-acetyl-2,4-di-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-[(2,3,4-tri-O-acetyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)]-O-(2-acetamido-6-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 1)-(2S,3R,4E)-2-azido-3-O-benzoyl-4-octadecene-1,3-diol (**86**). ———— 化合物 **66** の合成で記述した方法と同様にして、化合物 **85** (158 mg, 74 μ mol) と **9** (63 mg, 130 μ mol) より、**86** (65 mg) を 37% の収率で合成した。[α]_D -25.2° (c 1.3, chloroform); ν_{\max} 3350 (NH), 2920, 2850 (methyl, methylene), 2100 (azide), 1740, 1220 (ester), 1680, 1530 (amide), 740, 700 cm⁻¹ (Ph). ¹H NMR data (CDCl₃): (aglycon) δ 0.88(t, 3H, J_{Me,CH2} = 6.6Hz, CH₃CH₂), 1.24(s, 22H, 11CH₂), 5.89(m, 1H, J_{4,5} = 14.0, J_{5,6} = J_{5,6} = 7.0Hz, H-5); (oligosaccharide) δ 1.85, 1.87(2s, 6H, 2AcN), 1.91-2.21(15s, 45H, 15AcO), 2.43(dd, 1H, J_{gem} = 12.6, J_{3eq,4} = 4.4Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 4.49(d, 1H, J_{1,2} = 7.7Hz, H-1, Gal residue of Lac unit), 4.87(dd, 1H, J_{2,3} = 10.7Hz, H-2, Gal residue of Lac unit), 5.05(dd, 1H, J_{2,3} = 10.9, J_{3,4} = 3.8Hz, H-3, Fuc unit), 5.20(bd, 1H, H-4, Gal residue of Lac unit), 5.35(bd, 1H, H-4, Fuc unit), 5.93(bs, 1H, H-4, Gal unit), 7.42-8.05(m, 15H, 3Ph).

Anal. Calc. for C₁₁₃H₁₄₉N₅O₅₂(2409.4): C, 56.33; H, 6.23; N, 2.91. Found: C, 56.30; H, 6.29; N, 2.86.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 6)-O-(3-O-acetyl-2,4-di-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-[(2,3,4-tri-O-acetyl- α -L-fucopyranosyl)-

(1→3)]-O-(2-acetamido-6-O-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(2,3,6-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-(1→1)-(2S,3R,4E)-3-O-benzoyl-2-octadecanamido-4-octadecene-1,3-diol (**87**). ——— 化合物 **67** の合成について記述した方法と同様の操作に従い、化合物 **86** (65 mg, 27 μmol) とステアリン酸 (16 mg, 56 μmol) より化合物 **87** (61 mg, 85%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D -16.3° (c 1.2, chloroform); ν_{max} 3350 (NH), 2920, 2850 (methyl, methylene), 1740, 1220 (ester), 1680, 1530 (amide), 750, 700 cm⁻¹ (Ph). ¹H NMR data (CDCl₃): (aglycon) δ 0.88(t, 6H, 2CH₃CH₂), 1.25(s, 50H, 25CH₂), 1.60(m, 2H, COCH₂CH₂), 5.86(dt, 1H, J_{4,5} = 14.8, J_{5,6} = J_{5,6} = 7.4Hz, H-5); (oligosaccharide) δ 2.43(dd, 1H, J_{gem} = 12.8, J_{3eq,4} = 4.4Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.72(s, 3H, MeO), 4.20(dd, 1H, J_{5,6} = 10.8, J_{6,7} = 1.8Hz, H-6, Neu5Ac unit), 4.23(d, 1H, J_{1,2} = 7.9Hz, H-1, Glc unit), 4.41(d, 1H, J_{1,2} = 7.8Hz, H-1, Gal residue of Lac unit), 4.53(dd, 1H, J_{gem} = 12.4, J_{8,9} = 2.4Hz, H-9', Neu5Ac unit), 4.78(m, 1H, H-4, Neu5Ac unit), 4.88(dd, 1H, J_{2,3} = 9.6Hz, H-2, Gal residue of Lac unit), 5.03(dd, 1H, J_{2,3} = 10.9, J_{3,4} = 4.0Hz, H-3, Fuc unit), 5.17(d, 1H, J_{1,2} = 8.8Hz, H-1, GlcNAc unit), 5.30(dd, 1H, J_{7,8} = 7.9Hz, H-7, Neu5Ac unit), 5.36(bd, 1H, H-4, Fuc unit), 5.94(bs, 1H, H-4, Gal unit), 7.40-8.05(m, 15H, 3Ph).

Anal. Calc. for C₁₃₁H₁₈₅N₃O₃₃(2649.9): C, 59.38; H, 7.04; N, 1.59. Found: C, 59.35; H, 7.19; N, 1.60.

O-(5-Acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosylonic acid)-(2→3)-O-(β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-[(α-L-fucopyranosyl)-(1→3)]-O-(2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-O-(β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(β-D-glucopyranosyl)-(1→1)-(2S,3R,4E)-2-octadecanamido-4-octadecene-1,3-diol [**5**: sialyl α(2→3)Lewis X ganglioside]. ——— 化合物 **4** の合成について記述した方法と同様の操作に従い、化合物 **82** (103 mg, 34 μmol) より化合物 **5** (65 mg, quantitative) をアモルファス状物質として得た。[α]_D -17.5° (c 0.6, 5:4:0.7 chloroform-methanol-water); ¹H NMR data [400MHz, 60°, in 98:2 (CD₃)₂SO-D₂O]: (ceramide) δ 0.85(t, 6H, 2CH₃CH₂), 1.23(s, 52H, 26CH₂), 2.03(t, 2H, COCH₂CH₂), 5.36(dd, 1H, J_{3,4} = 7.0, J_{4,5} = 15.2Hz, H-4), 5.54(m, 1H, J_{5,6} = J_{5,6} = 7.1Hz, H-5); (oligosaccharide) δ 1.01(d, 3H, J_{5,6} = 6.4Hz, H-6, Fuc unit), 1.82, 1.89(2s, 6H, 2AcN), 2.76(dd, 1H, J_{gem} = 12.6, J_{3eq,4} = 4.7Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 4.17(d, 1H, J_{1,2} = 7.3Hz, H-1, Glc unit), 4.71(d, 1H, J_{1,2} = 7.3Hz, H-1, GlcNAc unit), 4.87(d, 1H, J_{1,2} = 3.3Hz, H-1, Fuc

unit).

Anal. Calc. for C₇₉H₁₄₁N₃O₃₅(1693.0): C, 56.04; H, 8.40; N, 2.48. Found: C, 56.14; H, 8.65; N, 2.40.

O-(5-Acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosylonic acid)-(2→6)-O-(β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-[(α-L-fucopyranosyl)-(1→3)]-O-(2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-O-(β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(β-D-glucopyranosyl)-(1→1)-(2S,3R,4E)-2-octadecanamido-4-octadecene-1,3-diol [**6**: sialyl α(2→6)Lewis X ganglioside]. ——— 化合物 **4** の合成について記述した方法と同様の操作に従い、化合物 **87** (61 mg, 23 μmol) より化合物 **6** (35 mg, 90%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D -16.6° (c 0.7, 5:4:0.7 chloroform-methanol-water); ¹H NMR data [400MHz, 60°, in 98:2 (CD₃)₂SO-D₂O]: (ceramide) δ 0.83(t, 6H, 2CH₃CH₂), 1.22(s, 50H, 25CH₂), 1.44(m, 2H, COCH₂CH₂), 1.94(m, 2H, CH=CHCH₂), 2.03(t, 2H, COCH₂CH₂), 5.34(dd, 1H, J_{3,4} = 6.8, J_{4,5} = 15.6Hz, H-4), 5.54(m, 1H, J_{5,6} = J_{5,6} = 7.0Hz, H-5); (oligosaccharide) δ 0.99(d, 3H, J_{5,6} = 6.4Hz, H-6, Fuc unit), 1.80, 1.87(2s, 6H, 2AcN), 2.66(dd, 1H, J_{gem} = 12.0, J_{3eq,4} = 3.6Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 4.16(d, 1H, J_{1,2} = 7.7Hz, H-1, Glc unit), 4.24(d, 1H, J_{1,2} = 7.8Hz, H-1, Gal unit), 4.55(m, 1H, H-5, Fuc unit), 4.74(d, 1H, J_{1,2} = 7.5Hz, H-1, GlcNAc unit), 4.85(d, 1H, J_{1,2} = 3.5Hz, H-1, Fuc unit).

Anal. Calc. for C₇₉H₁₄₁N₃O₃₅(1693.0): C, 56.05; H, 8.39; N, 2.48. Found: C, 56.01; H, 8.65; N, 2.45.

第4章 シアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ルイス a ガングリオシドの全合成⁴⁹⁾

第3章ではフコースを含有するラクト2型ガングリオシドであるシアリルルイス X の合成を詳述した。本章では系統的合成の次なる展開として、フコース含有ラクト1型ガングリオシドであるシアリルルイス a の合成について解説する。

シアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ルイス a ガングリオシドは大腸癌や肺癌など消化器系癌のマーカー⁵⁾であり、シアリルルイス X とともに癌関連抗原としてよく知られた糖脂質である。1979年、H. Koprowski らはヒト大腸癌細胞株 SW1116 をマウスに免疫し、肺癌をはじめとする各種消化器系のヒト癌細胞と特異的に反応するモノクローナル抗体 N19-9⁵⁰⁾を得た。その後1982年、John L. Magnani らはこの N19-9 抗体のエピトープが SW1116 に含まれるシアリルルイス a ガングリオシド糖鎖であることを報告している⁵¹⁾。

一方、最近シアリルルイス a もまた LECCAMs のリガンドの一つであるという報告⁷⁰⁾があり、癌転移との関わりが示唆されている⁴⁵⁾。

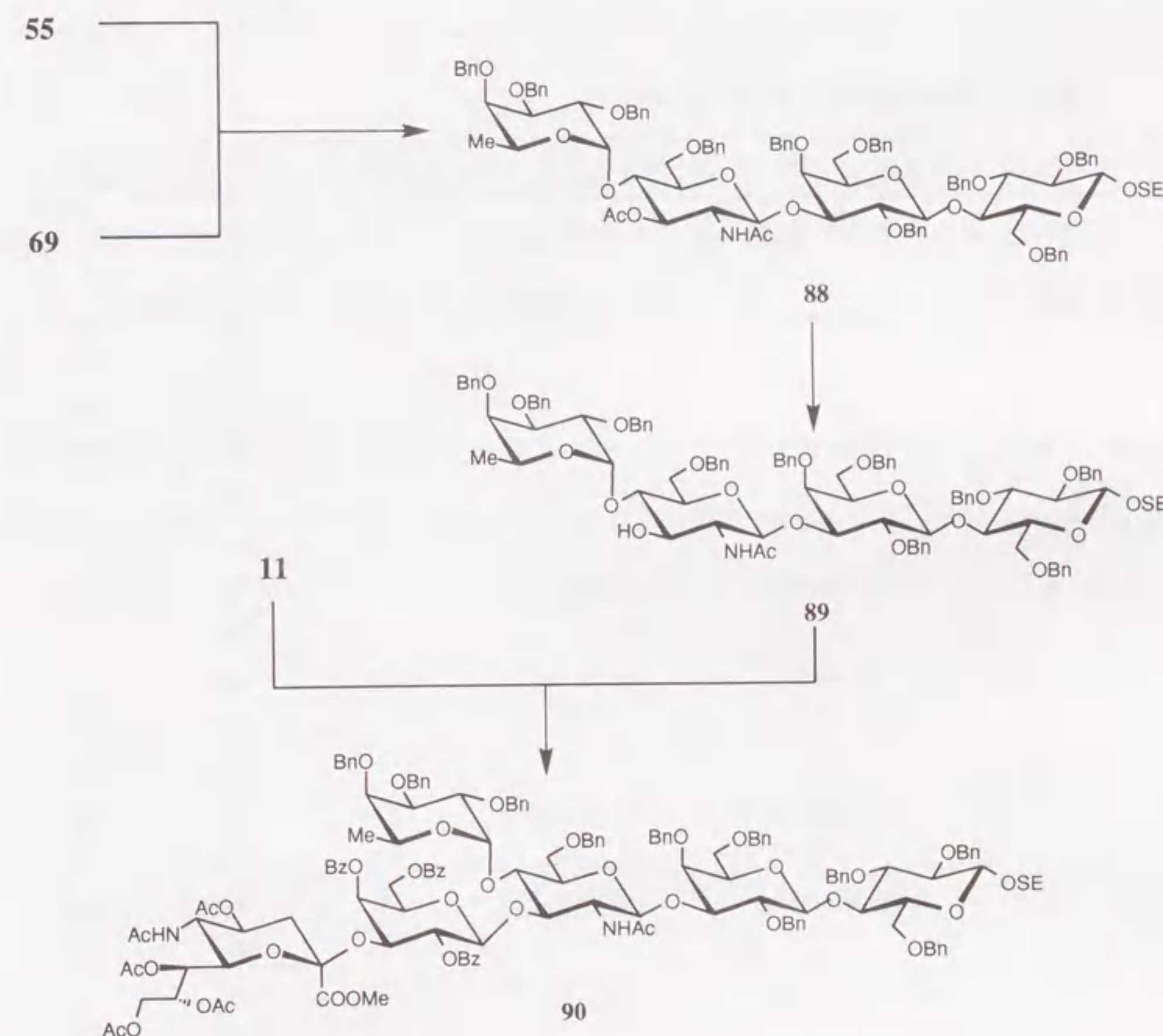
第1節 フコシルラクトトリオースを経由するシアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ルイス a ガングリオシドの合成検討

第3章までの知見を踏まえた、シアリルガラクトース、フコース、ラクトトリオースをユニットとするシアリルルイス a ガングリオシドの合成法として、Scheme 15 に示す経路を考え実験を行った。

まず第3章1節で述べた方法に基づいてラクトトリオース **55** をフコシル化 (**88**, 70%) 後、常法にてアセチル基を脱保護し、アクセプター **89** とした。次いでシアリルガラクトース供与体 **11** とアクセプター **89** をジクロロメタン中、DMTST-MS4A 存在下、5℃にて反応させることにより6糖誘導体 **90** が得られたが、収率は17%であった。

シアリルルイス X の合成でアクセプター **75** とシアリルガラクトース **11** との縮合反応では収率が

41%、またグルコサミン3位へのシアリルガラクトースの縮合は87% (第1章) であることを考えると、グルコサミン4位に α 結合したフコースがアクセプター水酸基周辺の大きな立体障害になっていると推定できる。またチオグリコシドに対する強力なグリコシル化プロモーターであると報告されている NIS-TfOH¹⁶⁾ を用いても、収率は14%でありこのアクセプターが極度に立体障害を受けていることが示唆された。



Scheme 15

第2節

シアリルラクトテトラオースを経由する

シアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ルイス a ガングリオシドの合成

前節で検討した経路での全合成は不可能ではないが、シアリルガラクトースユニットとの縮合収率を考慮すれば困難であるといわざるを得ない。そこで、同じ合成ユニットを用いた別経路 (Scheme 16) での合成を検討する事とした。

まず、ラクトトリオース **12** のベンジリデン基を還元的に開裂させジオール **91** (61%) を調製し、シアリルガラクトース **11** との縮合反応について検討した。 (Table V)

Table V Glycosylation^{a)} of diol **91** with **11**

entry	solvent	promoter	temp(°C)	products	yield (%)
1	dichloromethane	DMTST	-15	92	29
				93	39
2	toluene	DMTST	50	92	24
				93	17
				93α	7
3	toluene	NIS-TfOH	0	92	9
				93α	5
				94	25
4	dichloromethane	MSB-AgOTf	0	92	38
				93	31
5	toluene	MSB-AgOTf	0	92	32
				93	24
				93α	10
6	nitromethane	MSB-AgOTf	-20	92	18
				93	24
7	dichloromethane	MSB-AgOTf	-15	92	45
				93	36
8	dichloromethane	MSB-AgOTf	-30	92	43
				93	34

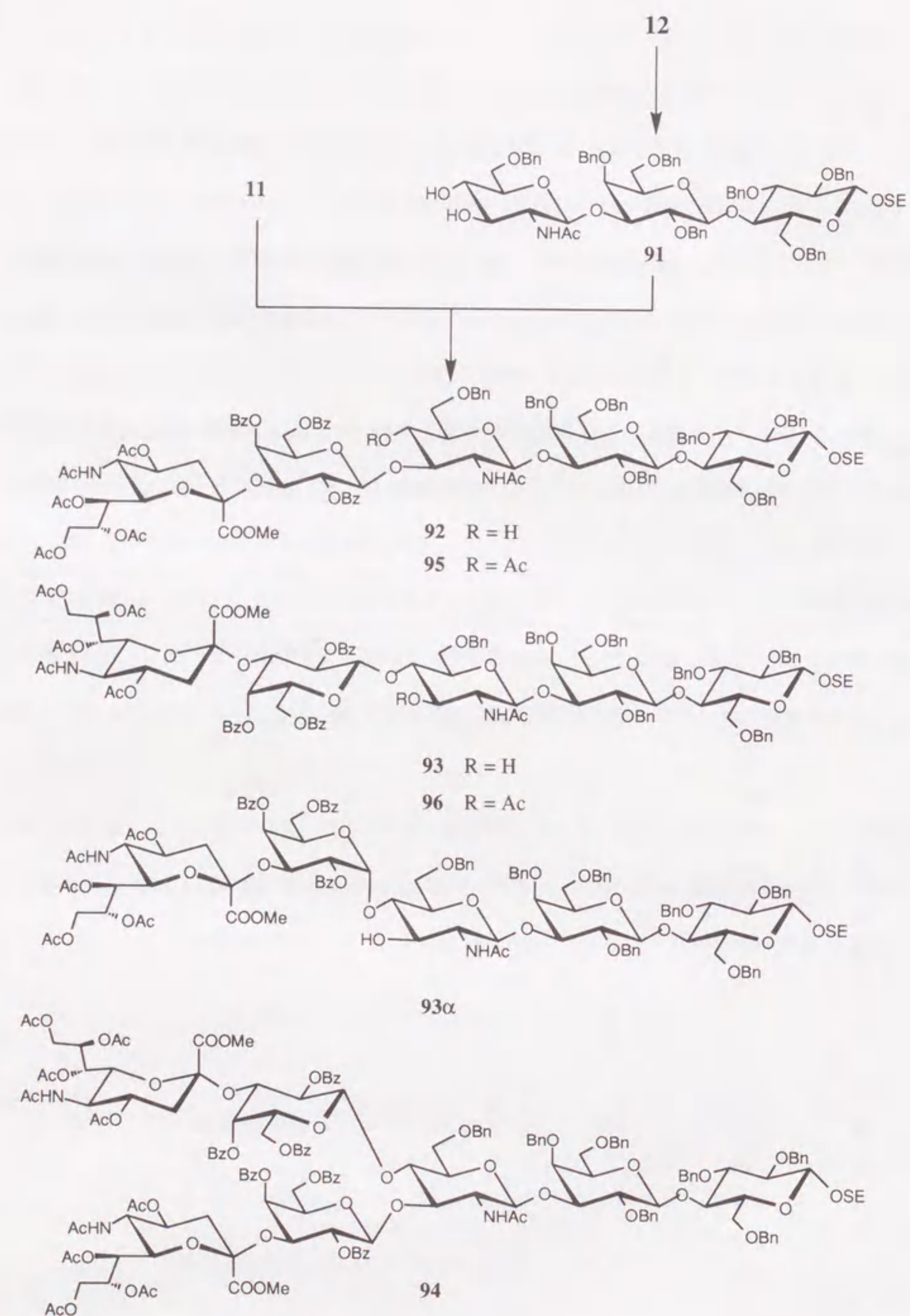
a) All reaction were carried out under atmosphere of dry nitrogen in the presence of molecular sieves 4A.

位置選択性や収率はグリコシルプロモーター、反応溶媒あるいは反応温度により変化した。

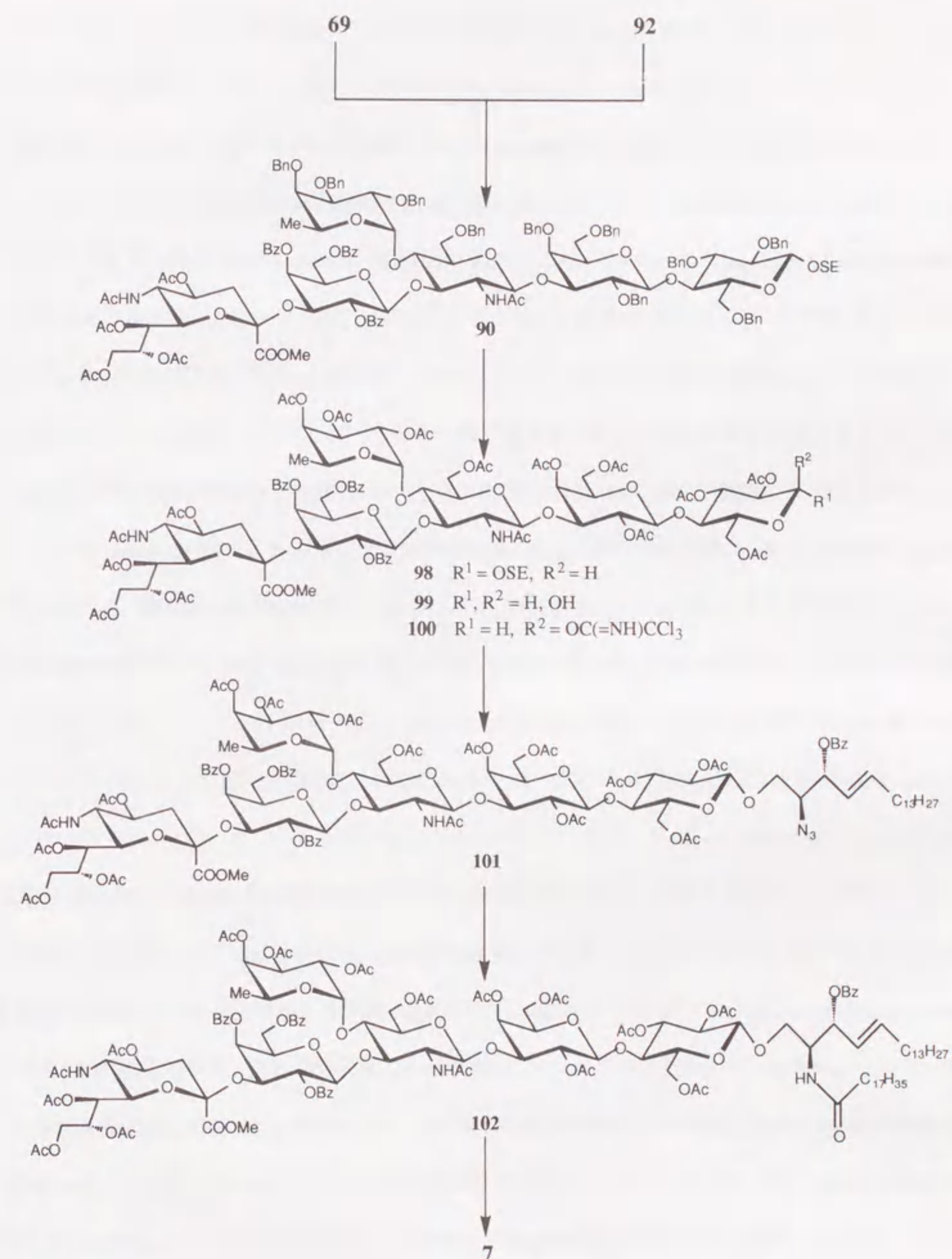
DMTST-トルエンあるいは methyl sulphenyl bromide(MSB)¹⁷⁾-AgOTf-トルエンの系で反応させた場合、およそ3:2の割合で目的とする **92** が優先的に得られたが、副産物として α -体 **93 α** を生じた。またプロモーターとして NIS-TfOH を用いた場合には両方の水酸基にシアリルガラクトースが結合した7糖誘導体 **94** を与えたり、目的化合物 **92** との分離が非常に困難な副産物を生じた。これに対し、MSB-AgOTf-ジクロロメタン系では **92** と **93** との比率が5:4ではあるが、最も収率良く化合物 **92** (45%) を得ることができた。**92** と **93** の構造はそれぞれアセチル化した化合物 **95**、**96** の H-H COSY-NMR スペクトルから帰属した GlcNAc 部分のケミカルシフト H-3 (δ 4.60 for **95**; δ 4.92 for **96**) と H-4 (δ 4.55 for **95**; δ 4.00 for **96**) より、それぞれ GlcNAc の3位、4位にグリコシル化した構造であることを確認した。

次に化合物 **92** のフコシル化を行った。第3章でのフコシル化と同条件 (DMTST-benzen-7°C) では低収率 (14%) であったが、プロモーターを NIS-TfOH 系に変えて反応を行うと60%に収率が向上した。また、生成物のフコース C-1 位の立体配置は ¹H-NMR (δ 5.04, J = 2.7 Hz) により α -配置と確認した。

化合物 **97** はシアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ ラクトテトラオシルセラミドの合成と同様の方法 (第1章、第3節) に従い、保護基の変換 (**98**)、スフィンゴシンの導入 (**101**)、脂肪酸の導入 (**102**)、脱保護を経て、目的化合物 **7** へと導いた⁴⁹⁾。



Scheme 16



Scheme 17

実験の部

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-acetamido-3-O-acetyl-6-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (**88**). ——— 化合物 **55** (1.98 g, 1.50 mmol) と化合物 **69** (837 mg, 1.80 mmol) をベンゼン (40 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス4-A (6.0 g) を加えて室温にて 8 時間攪拌した。6 °C に冷却後 DMTST (1.40 g, 5.43 mmol) とモレキュラーシーブス4-A (1.85 g) を加え、そのまま 6 °C にて 4 時間攪拌した。反応終了後、メタノール (5 ml) とトリエチルアミン (1.5 ml) を加えた後、不溶物を濾別、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ、水にて洗浄、Na₂SO₄ で乾燥後濃縮して得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (2:1 ethyl acetate-hexane) にて精製し、化合物 **88** (1.82 g, 70%) をシラップとして得た。¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.00(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.05 (d, 3H, J_{5,6} = 6.6Hz, H-6, Fuc unit), 1.43(s, 3H, AcN), 1.95 (s, 3H, AcO), 4.97(d, 1H, J_{1,2} = 3.6Hz, H-1, Fuc nit), 7.11-7.40(m, 50H, 10Ph).

Anal. Calc. for C₁₀₃H₁₁₉NO₂₁Si(1735.2): C, 71.30; H, 6.91; N, 0.81. Found: C, 71.22; H, 6.71; N, 0.54.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (**89**). ——— 化合物 **88** (1.76 g, 1.01 mmol) をメタノール (20 ml) に溶解し、触媒量のナトリウムメチラートを加えて室温にて 2 時間攪拌した。反応終了後、イオン交換樹脂アンバーライト IR 120 (H⁺) にて反応液を中和、樹脂を濾別しメタノールにて洗浄した。濾液と洗液を合わせて減圧濃縮し、得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (2:1 ethyl acetate-hexane) に供し化合物 **89** (1.59 g, 93%) を得た。¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.00(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.11(d, 3H, J_{5,6} = 6.4Hz, H-6, Fuc unit), 1.44(s, 3H, AcN), 7.11-7.39(m, 50H, 10Ph).

Anal. Calc. for C₁₀₁H₁₁₇NO₂₀Si(1693.1): C, 71.65; H, 6.97; N, 0.83. Found: C, 71.59; H, 6.76; N, 0.57.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylate)-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-[(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)]-O-(2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (**90**). ——— 第 1 節の方法 ——— 化合物 **89** (113 mg, 66.7 μ mol) と化合物 **11** (100 mg, 100 μ mol) をジクロロエタン (2 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス4A (600 mg) 存在下室温にて 8 時間攪拌した。その後 DMTST (78 mg, 302 μ mol) とモレキュラーシーブス4A (90 mg) を加え、50 °C にて 20 時間攪拌した。反応終了後、メタノール (1 ml) とトリエチルアミン (0.5 ml) を加えた後、不溶物をセライト濾過し、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ、水で洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (4:1 ethyl acetate-hexane) にて精製し、化合物 **90** (29.6 mg, 17%) をアモルファス状物質として得た。プロモーターとして NIS-TfOH を用いた場合には化合物 **89** (142 mg, 83.9 μ mol) と化合物 **11** (100 mg, 100 μ mol) より **90** (31 mg) を収率 14% にて得た。

第 2 節の方法 ——— 化合物 **92** (1.06 g, 0.48 mmol) と化合物 **69** (376 mg, 0.72 mmol) をトルエン (15 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス 4A (4.0 g) を加えて室温にて 8 時間攪拌した。*N*-iodosuccinimide (NIS; 161 mg, 0.72 mmol) を加え、-15 °C に冷却した後、trifluoromethanesulfonic acid (TfOH; 6.3 ml, 0.07 mmol) を添加、-5 °C にてさらに 24 時間攪拌した。反応終了後、不溶物をセライト濾過し、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ、Na₂S₂O₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (ethyl acetate: hexane: methanol = 20:10:0.3) にて精製し、化合物 **90** (755 mg, 60%) をアモルファス状物質として得た。プロモーターとして DMTST を、溶媒としてベンゼンを用いた場合には化合物 **92** (196 mg, 88.1 μ mol) と化合物 **69** (61 mg, 131 μ mol) より **90** (32 mg) を収率 14% にて得た。[α]_D -29.5° (c 0.88, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.00(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.39(d, 3H, J_{5,6} = 6.4Hz, H-6, Fuc unit), 1.60, 1.62(2s, 6H, 2AcN), 1.78, 1.88, 1.95, 2.13(4s, 12H, 4AcO), 2.39(dd, 1H, J_{gem} = 12.7, J_{3eq,4} = 4.7Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.65(s, 3H, MeO), 4.97(d, 1H, J_{1,2} = 8.5Hz, H-1, Gal unit), 5.04(d, 1H, J_{1,2} = 2.7Hz, H-1, Fuc unit),

5.25(dd, 1H, $J_{6,7} = 2.6$, $J_{7,8} = 9.5$ Hz, H-7, Neu5Ac unit), 5.28(bd, 1H, $J_{4,5} = J_{3,4} = 3.6$ Hz, H-4, Gal unit), 5.47(dd, 1H, $J_{2,3} = 10.0$ Hz, H-2, Gal unit), 5.59(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 7.02-8.16(m, 65H, 13Ph).

Anal. Calc. for $C_{148}H_{166}N_2O_{40}Si$ (2641.0): C, 67.31; H, 6.34; N, 1.06. Found: C, 67.01; H, 6.19; N, 0.96.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (**91**). ———— 化合物 **12** (315 mg, 0.25 mmol) をテトラヒドロフラン (6 ml) に溶解しモレキュラーシーブス 4A (400 mg) を加えて室温にて 4 時間攪拌した。次いで sodium cyanoborohydride (234 mg, 3.72 mmol) を加え、飽和 HCl エーテル溶液をガスの生成がなくなるまで室温にて滴下した。5 分後、反応終了を TLC にて確認し、不溶物を濾過後ジクロロメタンで抽出した。有機層は M NaHCO₃ で洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (dichloromethane : methanol = 1 : 1) で精製し、化合物 **91** (193 mg, 61%) を得た。[α]_D -9.0° (c 0.81, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.00(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.37(s, 3H, AcN), 7.09-7.37(m, 35H, 7Ph).

Anal. Calc. for $C_{74}H_{89}NO_{16}Si$ (1276.6): C, 69.62; H, 7.03; N, 1.00. Found: C, 69.35; H, 6.85; N, 1.04.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylate)-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (**92**), and 2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylate)-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (**93**). ———— 化合物 **91** (1.34 g, 1.05 mmol) と化合物 **11** (1.36 g, 1.36 mmol) をジクロロメタン (36 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス 4A (6.0 g) を加えて室温にて 8 時間攪拌した。Silver trifluoromethanesulfonate (539 mg, 2.10 mmol) を加え、-15 °C に冷却した後、methyl sufanyl bromide (MSB¹⁷⁾, 2.2 ml, 2.20 mmol) を 2 回に分けて 30 分間隔で添加、-15 °C にてさら

に 24 時間攪拌した。反応終了後、メタノール (1 ml) とトリエチルアミン (0.5 ml) を加え、不溶物をセライト濾過し、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ、水で洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー [(a) 6 : 1, (b) 4 : 1 dichloromethane - acetone] にて精製し、溶出液 (a) より化合物 **92** (1.06 g, 45%) を、溶出液 (b) より化合物 **93** (847 mg, 36%) をアモルファス状物質として得た。

92; [α]_D +13.8° (c 1.23, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.99(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.05, 1.75(2s, 6H, 2AcN), 1.81, 1.90, 2.02, 2.18(4s, 12H, 4AcO), 2.41(dd, 1H, $J_{gem} = 12.5$, $J_{3eq,4} = 4.6$ Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.84(s, 3H, MeO), 4.82(d, 1H, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, H-1, Gal unit), 5.28(dd, 1H, $J_{6,7} = 2.6$, $J_{7,8} = 9.5$ Hz, H-7, Neu5Ac unit), 5.35(bd, 1H, $J_{4,5} = J_{3,4} = 2.9$ Hz, H-4, Gal unit), 5.50(dd, 1H, $J_{2,3} = 10.5$ Hz, H-2, Gal unit), 5.64(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 7.04-8.19(m, 50H, 10Ph).

Anal. Calc. for $C_{121}H_{138}N_2O_{36}Si$ (2224.5): C, 65.33; H, 6.25; N, 1.26. Found: C, 65.26; H, 6.17; N, 1.25.

93; [α]_D +26.2° (c 1.38, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.00(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.45, 1.57(2s, 6H, 2AcN), 1.77, 1.91, 2.03, 2.19(4s, 12H, 4AcO), 2.45(dd, 1H, $J_{gem} = 12.7$, $J_{3eq,4} = 4.7$ Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.87(s, 3H, MeO), 5.07(d, 1H, $J_{1,2} = 8.0$ Hz, H-1, Gal unit), 5.22(dd, 1H, $J_{6,7} = 2.7$, $J_{7,8} = 9.5$ Hz, H-7, Neu5Ac unit), 5.33(bd, 1H, $J_{4,5} = J_{3,4} = 3.1$ Hz, H-4, Gal unit), 5.54(dd, 1H, $J_{2,3} = 10.0$ Hz, H-2, Gal unit), 5.66(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 7.04-8.29(m, 50H, 10Ph).

Anal. Calc. for $C_{121}H_{138}N_2O_{36}Si$ (2224.5): C, 65.33; H, 6.25; N, 1.26. Found: C, 65.07; H, 6.21; N, 1.04.

Table V の実験 ———— 化合物 **92** の合成で記述した方法に準じ、化合物 **11** と化合物 **91** を用いてそれぞれ Table V に記載した溶媒及びプロモーターを用いて反応を行った。以下に副生成物のデータを記す。

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylate)-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (**93 α**); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.00(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.50(s, 3H, AcN), 1.77,

1.84, 1.90, 2.02, 2.16(5s, 15H, 4AcO, AcN), 2.44(dd, 1H, $J_{gem} = 12.6$, $J_{3eq,4} = 4.5$ Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.81(s, 3H, MeO), 5.22(dd, 1H, $J_{2,3} = 10.7$, $J_{3,4} = 3.1$ Hz, H-1, Gal unit), 5.31(dd, 1H, $J_{6,7} = 2.4$, $J_{7,8} = 9.4$ Hz, H-7, Neu5Ac unit), 5.43(dd, 1H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-2, Gal unit), 5.52(bd, 1H, H-4, Gal unit), 5.59(d, 1H, H-1, Gal unit), 7.06-8.24(m, 50H, 10Ph).

Anal. Calc. for $C_{121}H_{138}N_2O_{36}Si$ (2224.5) : C, 65.33; H, 6.25; N, 1.26. Found: C, 65.07; H, 6.12; N, 1.07.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylate)-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-[(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylate)-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)]-O-[(2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)]-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (94); 1H NMR data ($CDCl_3$) : δ 1.00(m, 2H, $Me_3SiCH_2CH_2O$), 1.45, 1.47, 1.49(3s, 9H, 3AcN), 1.74-2.12(8s, 24H, 8AcO), 2.35(dd, 1H, $J_{gem} = 12.7$, $J_{3eq,4} = 4.6$ Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 2.43(dd, 1H, $J_{gem} = 12.5$, $J_{3eq,4} = 4.3$ Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.70, 3.79(2s, 6H, 2MeO), 5.50(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 5.61(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 7.05-8.14(m, 65H, 13Ph).

Anal. Calc. for $C_{168}H_{187}N_3O_{56}Si$ (3172.4) : C, 65.33; H, 6.25; N, 1.26. Found: C, 65.07; H, 6.21; N, 1.04.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylate)-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2-acetamido-4-O-acetyl-6-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)]-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (95). ———— 化合物 92 (50 mg, 22.4 μ mol) をピリジン (2 ml) に溶解し、無水酢酸 (1 ml) を加え、室温にて 16 時間攪拌後、減圧濃縮し、ジクロロメタンで希釈した。このジクロロメタン溶液を 2 N-HCl、水、M $NaHCO_3$ の順で洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥後濃縮し、化合物 95 (50 mg, quantitative) をアモルファス状物質として得た。[α] $_D^{+2.4^\circ}$ (c 0.78, $CHCl_3$); 1H NMR data ($CDCl_3$) : δ 1.00(m, 2H, $Me_3SiCH_2CH_2O$), 1.43, 1.52(2s, 6H, 2AcN), 1.77, 1.88, 1.89, 1.99, 2.12(5s, 15H, 5AcO, 5AcO), 2.43(dd, 1H, $J_{gem} = 12.6$, $J_{3eq,4} = 4.6$ Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 2.85(broad quartet, 1H, H-2,

GlcNAc unit), 3.79(s, 3H, MeO), 4.55(1H, H-4, GlcNAc unit), 4.60(1H, H-3, GlcNAc unit), 5.21(dd, 1H, $J_{6,7} = 2.8$, $J_{7,8} = 9.9$ Hz, H-7, Neu5Ac unit), 5.58(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 7.07-8.11(m, 50H, 10Ph).

Anal. Calc. for $C_{123}H_{140}N_2O_{36}Si$ (2250.5) : C, 65.64; H, 6.27; N, 1.24. Found: C, 65.57; H, 6.07; N, 1.17.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylate)-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)]-O-(2-acetamido-3-O-acetyl-6-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)]-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (96). ———— 化合物 95 の合成について記述した方法と同様の操作により、化合物 93 (50 mg, 22.4 μ mol) から化合物 96 (50 mg, quantitative) をアモルファス状物質として得た。[α] $_D^{+12.7^\circ}$ (c 1.00, $CHCl_3$); 1H NMR data ($CDCl_3$) : δ 1.00(m, 2H, $Me_3SiCH_2CH_2O$), 1.44, 1.47(2s, 6H, 2AcN), 1.77, 1.91, 2.01, 2.11(4s, 15H, 5AcO, 5AcO), 2.47(dd, 1H, $J_{gem} = 12.5$, $J_{3eq,4} = 4.6$ Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.79(s, 3H, MeO), 4.00(1H, H-4, GlcNAc unit), 4.92(1H, H-3, GlcNAc unit), 5.07(d, 1H, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, H-1, Gal unit), 5.19(dd, 1H, $J_{6,7} = 2.7$, $J_{7,8} = 9.8$ Hz, H-7, Neu5Ac unit), 5.34(broad d, 1H, $J_{3,4} = 3.0$ Hz, H-4, Gal unit), 5.38(dd, 1H, $J_{2,3} = 9.9$ Hz, H-2, Gal unit), 5.69(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 7.05-8.27(m, 50H, 10Ph).

Anal. Calc. for $C_{123}H_{140}N_2O_{36}Si$ (2250.5) : C, 65.64; H, 6.27; N, 1.24. Found: C, 65.43; H, 6.13; N, 1.22.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylate)-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-[(2,3,4-tri-O-acetyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)]-O-(2-acetamido-6-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)]-2,3,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranoside (98). ———— 化合物 90 (755 mg, 0.29 mmol) をエタノール (80 ml) と酢酸 (20 ml) に溶解し、10% パラジウムカーボン (700 mg) を加えて水素ガス気流下 45 $^\circ$ C にて 4 日間攪拌した。反応終了後、触媒を濾別しメタノールにて洗浄、濾液と洗液を合わせて減圧濃縮した。得られたシラップをピリジン (10 ml) に溶解し、無水酢酸 (6 ml) を加え、45 $^\circ$ C にて 16 時間攪拌後、減圧濃縮し、ジクロロメタンで希釈した。このジクロロメタン溶

液を2 N-HCl、水、M NaHCO₃の順で洗浄し、Na₂SO₄にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー（35:1 dichloromethane-methanol）にて精製し、化合物 **98**（505 mg, 82%）をアモルファス状物質として得た。[α]_D -25.0° (c 1.08, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.90(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.24(d, 3H, J_{5,6} = 6.6Hz, H-6, Fuc unit), 1.58-2.12(14s, 48H, 2AcN, 14AcO), 2.39(dd, 1H, J_{gem} = 12.8, J_{3eq,4} = 4.5Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 2.72(broad quartet, 1H, H-2, GlcNAc unit), 3.77(s, 3H, MeO), 4.24(dd, 1H, J_{gem} = 12.4, J_{8,9} = 2.6Hz, H-9, Neu5Ac unit), 4.30(d, 1H, J_{1,2} = 7.8Hz, H-1, Gal residue of Lac unit), 4.46(d, 1H, J_{1,2} = 7.9Hz, H-1, Glc unit), 5.25(dd, 1H, J_{6,7} = 2.6, J_{7,8} = 9.8Hz, H-7, Neu5Ac unit), 5.33(d, 1H, J_{3,4} = J_{4,5} = 3.7Hz, H-4, Gal unit), 5.37(dd, 1H, J_{1,2} = 8.6, J_{2,3} = 9.6Hz, H-2, Gal unit), 5.61(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 5.71(d, 1H, J_{2,NH} = 7.1Hz, NH, GlcNAc unit), 7.39-8.21(m, 15H, 3Ph).

Anal. Calc. for C₉₈H₁₂₆N₂O₅₀Si(2160.2): C, 54.49; H, 5.88; N, 1.30. Found: C, 54.29; H, 5.64; N, 1.24.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2→3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→3)-O-[(2,3,4-tri-O-acetyl-α-L-fucopyranosyl)-(1→4)]-O-(2-acetamido-6-O-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-2,3,6-tri-O-acetyl-D-glucopyranose (**99**). ———— 化合物 **98**（316 mg, 0.15 mmol）を、化合物 **84**の合成で記述した方法と同様の操作で処理後、カラムクロマトグラフィー（20:1 dichloromethane-methanol）にて化合物 **98**（254 mg, 84%）を単離した。[α]_D -11.4° (c 1.14, chloroform); ν_{max} 3380 (NH,OH), 1745, 1225 (ester), 1690, 1540 (amide), 720 cm⁻¹ (Ph).

Anal. Calc. for C₉₃H₁₁₄N₂O₅₀Si(2059.9): C, 54.22; H, 5.58; N, 1.36. Found: C, 54.05; H, 5.51; N, 1.35.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2→3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→3)-O-[(2,3,4-tri-O-acetyl-α-L-fucopyranosyl)-(1→4)]-O-(2-acetamido-6-O-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-2,3,6-tri-O-acetyl-α-D-glucopyranosyl trichloroacetimidate (**100**). ———— 化合物 **85**の合成について記述した方法と同様の操作により、化合物 **99**（254 mg, 0.12 mmol）から化合物 **100**（265 mg, 98%）

をアモルファス状物質として得た。[α]_D +0.92° (c 1.06, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.23(d, 3H, J_{5,6} = 6.7Hz, H-6, Fuc unit), 1.58-2.12(16s, 48H, 2AcN, 14AcO), 2.40(dd, 1H, J_{gem} = 12.8, J_{3eq,4} = 4.6Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 2.69(broad quartet, 1H, H-2, GlcNAc unit), 3.77(s, 3H, MeO), 4.23(dd, 1H, J_{gem} = 12.4, J_{8,9} = 2.6Hz, H-9, Neu5Ac unit), 4.34(d, 1H, J_{1,2} = 7.9Hz, H-1, Gal residue of Lac unit), 5.25(dd, 1H, J_{6,7} = 2.7, J_{7,8} = 10.0Hz, H-7, Neu5Ac unit), 5.33(d, 1H, J_{3,4} = J_{4,5} = 3.8Hz, H-4, Gal unit), 5.37(dd, 1H, J_{1,2} = 8.8, J_{2,3} = 9.7Hz, H-2, Gal unit), 5.61(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 5.71(d, 1H, J_{2,NH} = 7.1Hz, NH, GlcNAc unit), 6.48(d, 1H, J_{1,2} = 3.8Hz, H-1, Glc unit), 7.15-8.21(m, 15H, 3Ph), 8.65(s, 1H, C=NH).

Anal. Calc. for C₉₅H₁₁₄Cl₃N₃O₅₀(2204.3): C, 51.76; H, 5.21; N, 1.91. Found: C, 51.65; H, 5.01; N, 1.67.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2→3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→3)-O-[(2,3,4-tri-O-acetyl-α-L-fucopyranosyl)-(1→4)]-O-(2-acetamido-6-O-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(2,3,6-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-(1→1)-(2S,3R,4E)-2-azido-3-O-benzoyl-4-octadecene-1,3-diol (**101**). ———— 化合物 **86**の合成で記述した方法と同様にして、化合物 **100**（260 mg, 118 μmol）と **9**（101 mg, 235 μmol）より、**101**（132 mg）を45%の収率で合成した。[α]_D -22.7° (c 1.32, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): (aglycon) δ 0.89(t, 3H, J_{Me,CH2} = 6.6Hz, CH₃CH₂), 1.24(s, 22H, 11CH₂), 5.91(dt, 1H, J_{4,5} = 13.9, J_{5,6} = J_{5,6'} = 7.0Hz, H-5); (oligosaccharide) δ 1.58-2.10(13s, 48H, 2AcN, 14AcO), 1.65(t, 1H, J_{gem} = J_{3ax,4} = 12.6Hz, H-3ax, Neu5Ac unit), 2.40(dd, 1H, J_{3eq,4} = 4.5Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 2.71(broad quartet, 1H, H-2, GlcNAc unit), 3.77(s, 3H, MeO), 4.23(dd, 1H, J_{gem} = 12.4, J_{8,9} = 2.6Hz, H-9, Neu5Ac unit), 4.29(d, 1H, J_{1,2} = 7.9Hz, H-1, Gal residue of lactose unit), 4.50(d, 1H, J_{1,2} = 7.8Hz, H-1, Glc unit), 5.25(dd, 1H, J_{6,7} = 2.7, J_{7,8} = 9.9Hz, H-7, Neu5Ac unit), 5.33(broad d, 1H, J_{3,4} = J_{4,5} = 3.7Hz, H-4, Gal unit), 5.37(dd, 1H, J_{1,2} = 8.6, J_{2,3} = 10.6Hz, H-2, Gal unit), 5.64(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 5.69(d, 1H, J_{2,NH} = 7.1Hz, NH, GlcNAc unit), 7.28-8.23(m, 20H, 4Ph).

Anal. Calc. for C₁₁₈H₁₅₁N₅O₅₂(2471.5): C, 57.34; H, 6.16; N, 2.83. Found: C, 57.33; H, 5.99; N, 2.78.

O-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-[(2,3,4-tri-O-acetyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)]-O-(2-acetamido-6-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 1)-(2S,3R,4E)-3-O-benzoyl-2-octadecanamido-4-octadecene-1,3-diol (**102**). ——— 化合物 **87** の合成について記述した方法と同様の操作に従い、化合物 **101** (65 mg, 26 μ mol) とステアリン酸 (15 mg, 53 μ mol) より化合物 **102** (48 mg, 67%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D -16.0° (c 0.96, chloroform); ν_{max} 3380 (NH), 2920, 2850 (methyl, methylene), 1750, 1230 (ester), 1680, 1530 (amide), 720 cm^{-1} (Ph). ¹H NMR data (CDCl₃): (aglycon) δ 0.88(t, 6H, 2CH₃CH₂), 1.25(s, 52H, 26CH₂), 5.45(dd, 1H, J_{3,4} = 7.4, J_{4,5} = 14.9Hz, H-4), 5.53(t, 1H, J_{2,3} = J_{3,4} = 7.4Hz, H-3, Ceramide), 5.74(d, 1H, J_{2,NH} = 9.1Hz, HN), 5.86(dt, 1H, J_{5,6} = J_{5,6'} = 7.2Hz, H-5); (oligosaccharide) δ 1.58-2.09(16s, 48H, 2AcN, 14AcO), 2.39(dd, 1H, J_{gem} = 12.6, J_{3eq,4} = 4.1Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 2.70(broad quartet, 1H, H-2, GlcNAc unit), 3.77(s, 3H, MeO), 4.23(dd, 1H, J_{gem} = 12.4, J_{8,9} = 2.6Hz, H-9, Neu5Ac unit), 4.55(t, 1H, J_{2,3} = J_{3,4} = 9.2Hz, H-3, GlcNAc unit), 5.25(dd, 1H, J_{6,7} = 2.6, J_{7,8} = 9.9Hz, H-7, Neu5Ac unit), 5.33(d, 1H, J_{3,4} = J_{4,5} = 3.6Hz, H-4, Gal unit), 5.37(dd, 1H, J_{1,2} = 8.5, J_{2,3} = 9.7Hz, H-2, Gal unit), 5.61(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 5.68(d, 1H, J_{2,NH} = 7.0Hz, NH, GlcNAc unit), 7.39-8.20(m, 20H, 4Ph).

Anal. Calc. for C₁₃₆H₁₈₇N₃O₅₃ (2712.0): C, 60.23; H, 6.95; N, 1.55. Found: C, 60.13; H, 6.76; N, 1.41.

O-(5-Acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonic acid)-(2 \rightarrow 3)-O-(β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-[(α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)]-O-(2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 1)-(2S,3R,4E)-2-octadecanamido-4-octadecene-1,3-diol [**7**: sialyl α (2 \rightarrow 3)Lewis a ganglioside]. ——— 化合物 **6** の合成について記述した方法と同様の操作に従い、化合物 **102** (48 mg, 19.5 μ mol) より化合物 **7** (30 mg, quantitative) をアモルファス状物質として得た。[α]_D -18.8° (c 0.45, 5:4:0.7 chloroform-methanol-water); ¹H NMR data [300MHz, 60°, in 98:2 (CD₃)₂SO-D₂O]: (ceramide) δ 0.85(t, 6H, 2CH₃CH₂), 1.24(s, 52H, 26CH₂), 2.03(t, 2H, COCH₂CH₂), 5.36(dd, 1H, J_{3,4} = 7.1, J_{4,5} = 15.3Hz, H-4), 5.55(m, 1H, J_{5,6} = J_{5,6'} = 7.5Hz, H-5); (oligosaccharide) δ 1.00(d, 3H, J_{5,6} =

6.3Hz, H-6, Fuc unit), 1.83, 1.89(2s, 6H, 2AcN), 2.77(dd, 1H, J_{gem} = 11.8, J_{3eq,4} = 4.3Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 4.18(d, 1H, J_{1,2} = 8.1Hz, H-1, Glc unit), 4.35(d, 1H, J_{1,2} = 7.7Hz, H-1, Gal residue of lactose unit), 4.65(d, 1H, J_{1,2} = 7.1Hz, H-1, Gal unit), 4.73(d, 1H, J_{1,2} = 7.9Hz, H-1, GlcNAc unit), 4.79(d, 1H, J_{1,2} = 3.9Hz, H-1, Fuc unit).

Anal. Calc. for C₇₉H₁₄₁N₃O₃₅ (1693.0): C, 56.04; H, 8.40; N, 2.48. Found: C, 55.90; H, 8.22; N, 2.42.

SSEA-1 抗原は、D. Solter, B. B. Knowless らによりマウスの着床前の初期胚に発見された糖鎖抗原であり、胚発生の一定の時期に出現するため、stage-specific embryonic antigen-1 と名付けられた⁵²⁾。これを略してSSEA-1 抗原と呼ばれている。その化学構造は 1982 年に解明された⁵³⁾ がそれは単一の構造からなるものではなく、SSEA-1 抗原という名称は、ラクトサミンの直鎖型繰り返し構造からなる長短さまざまな 2 型基幹糖鎖中に X ハプテンを有するものの総称として用いられる。

Y. Fukushi らは、大腸の腺癌組織からフコースを含むモノシアログングリオシドを単離し、マウスに免疫する事によりモノクローナル抗体 FH-6 を得た⁵⁴⁾。この抗体はシアリル SSEA-1 抗原、とくにシアリル LeX -i (Fig. 3) を特異的に認識し、また肺腺癌、卵巣癌、脾癌を初めとする各種癌細胞、及び患者血清と反応することから、癌の血清診断薬として臨床にも応用されている^{5a, 55)}。

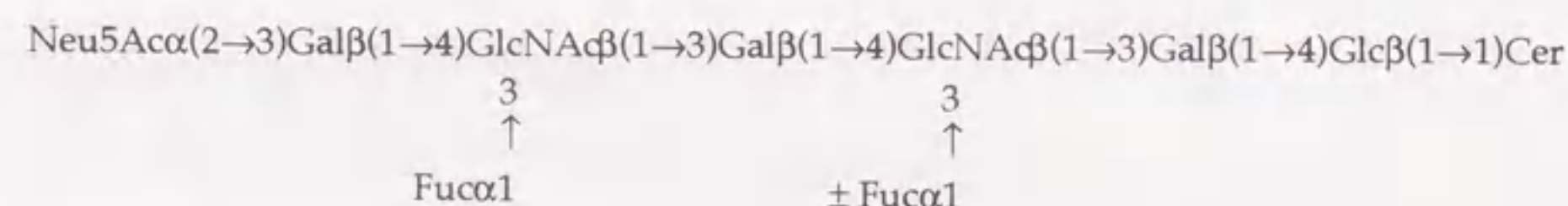


Fig. 3 Sialyl Le^x-i

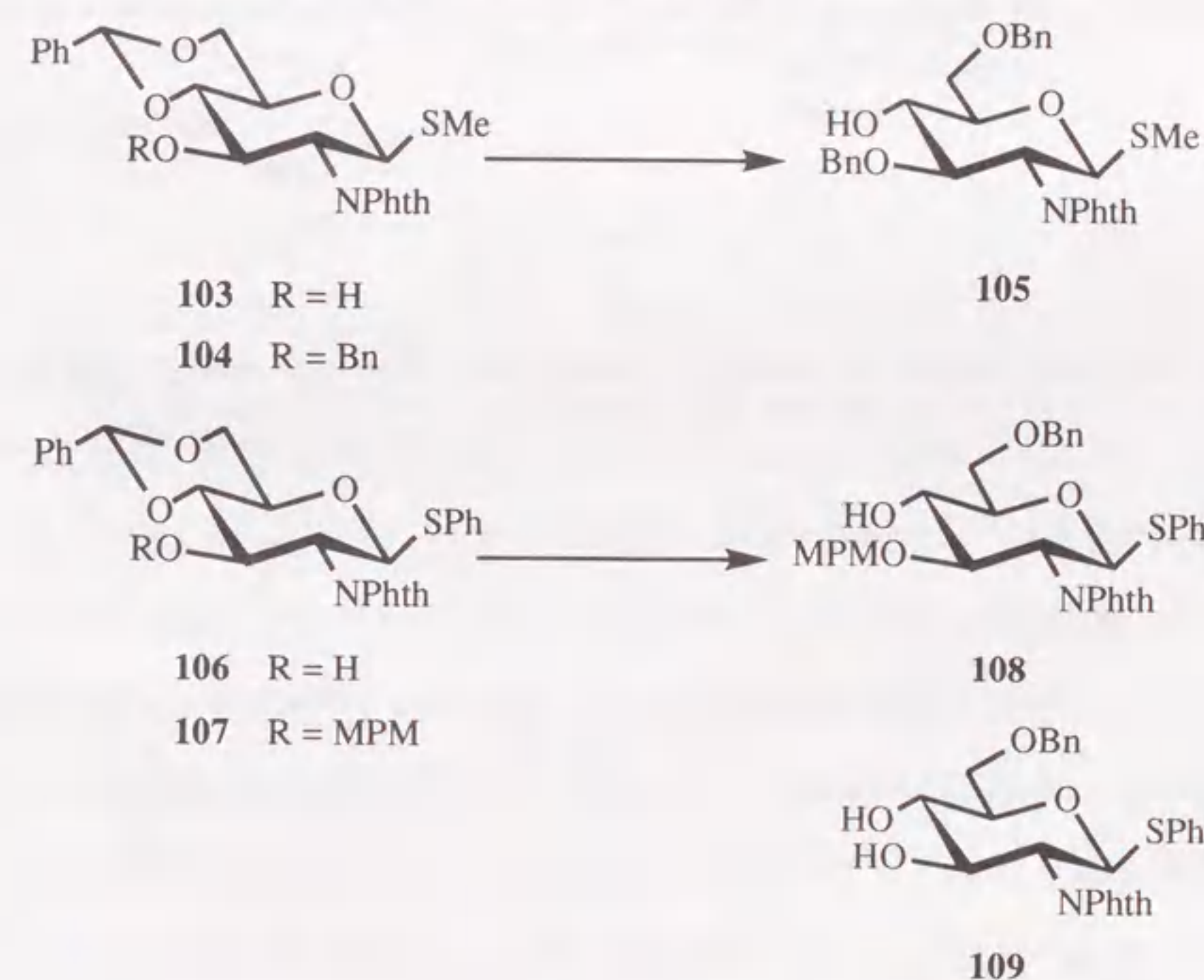
本章では系統合成の一環としてラクトサミン繰返し構造を有するラクト系ガングリオシド、その中でも特にこの FH-6 抗体によって特異的に認識される癌関連抗原であるシアリル LeX-i ガングリオシドの全合成を目標に実験を行った。

シアリル LeX-i の糖鎖部分の化学合成については 1992 年 K. C. Nicolaou らにより報告⁵⁶⁾されているが、それは X ハプテンの 3 糖誘導体にシアリ酸を T. Ogawa らの方法³⁾にて縮合するという点に特徴があり、ラクト系ガングリオシド類の系統的な合成を指向したものではない。

本研究ではシアリルガラクトースを合成ユニットとして用いる、簡便で系統的な合成法の開発を念頭に置き合成スキームを考えた。

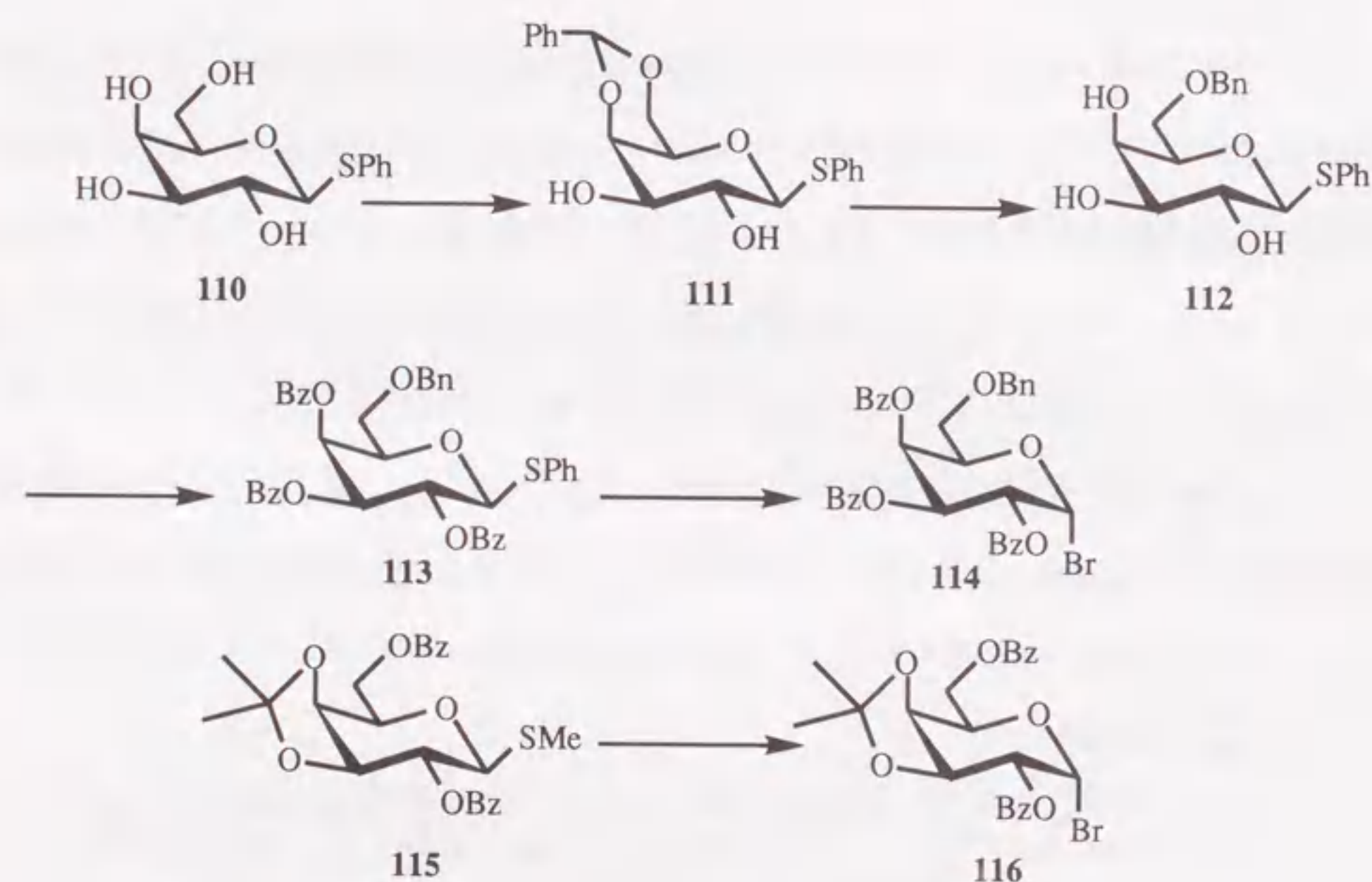
ラクトサミンの合成については2糖から誘導する方法、例えばラクタール誘導体のアジドナイトレーションによりアジド誘導体⁵⁷⁾を得る方法、3-O-β-D-galactopyranosyl-D-arabinose からグルコノトリル誘導体を経てラクトサミン塩酸塩を得る J. Alais らの合成法⁵⁸⁾なども報告されているが、水酸基の位置選択的な保護が容易なことや、4章までに既に用いた中間体を利用できることを考慮し、本研究ではグルコサミンとガラクトースとの縮合によるラクトサミンの合成を行うこととした。

まずグルコサミン部分は、T. Ogawa らの方法⁵⁹⁾により調製した *N*-フタロイルグルコサミンのベンジリデン誘導体 **103** の 3 位水酸基をベンジル化後、ベンジリデン基の還元的開裂により合成した **105** と、K. L. Matta らの方法にて得た **106**⁶⁰⁾ をメトキシベンジル化後、同様にベンジリデン基を開裂させて合成した **108** をアクセプターとして用いた。(Scheme 18)



Scheme 18

一方ガラクトースは **110** をベンジリデン化後、ベンジリデン基の開裂、次いでベンゾイル化して得られる **113** と P. J. Garegg らの方法⁶¹⁾ により調製した **115** の 2 種の分子をそれぞれ臭素にてプロミド **114**, **116** へと導きガラクトシルドナーとした。(Scheme 19)



Scheme 19

105 と **116** をシルバートリフラートをグリコシルプロモーターとして -30°C にて縮合させると収率 64% にてラクトサミン誘導体 **117** を合成することができた。アクセプターとして **108** を用い、同条件にて縮合反応を行うと収率は 53% に、また **114** をドナーとして **108** と縮合させると目的物 **119** は 26%、副生成物としてメトキシベンジル基が脱保護されたもの **120** が 17% で得られた。これはシルバートリフラートの酸による副反応と考えられたので、酸補足剤として tetramethylurea や 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine を加えて反応を行ったが、いずれの場合もオルソエステルを主生成物として与え目的とするラクトサミンを得ることはできなかった。

そこで、酸によりメトキシベンジル基が脱保護されてしまうならば、初めからグルコサミン 3 位の水酸基をあえて保護しないジオール体 **109**⁶⁰⁾ をアクセプターとして用いることにより縮合収率が向上

すると思え実験を行った。シルバートリフラートをプロモーターとして同条件で反応を行ったところ予想通り収率は向上し 75% にて化合物 **120** が得られた。(Table VI) 化合物 **120** の構造は $^1\text{H-NMR}$ により確認し、この反応が位置選択的であることが判明した。

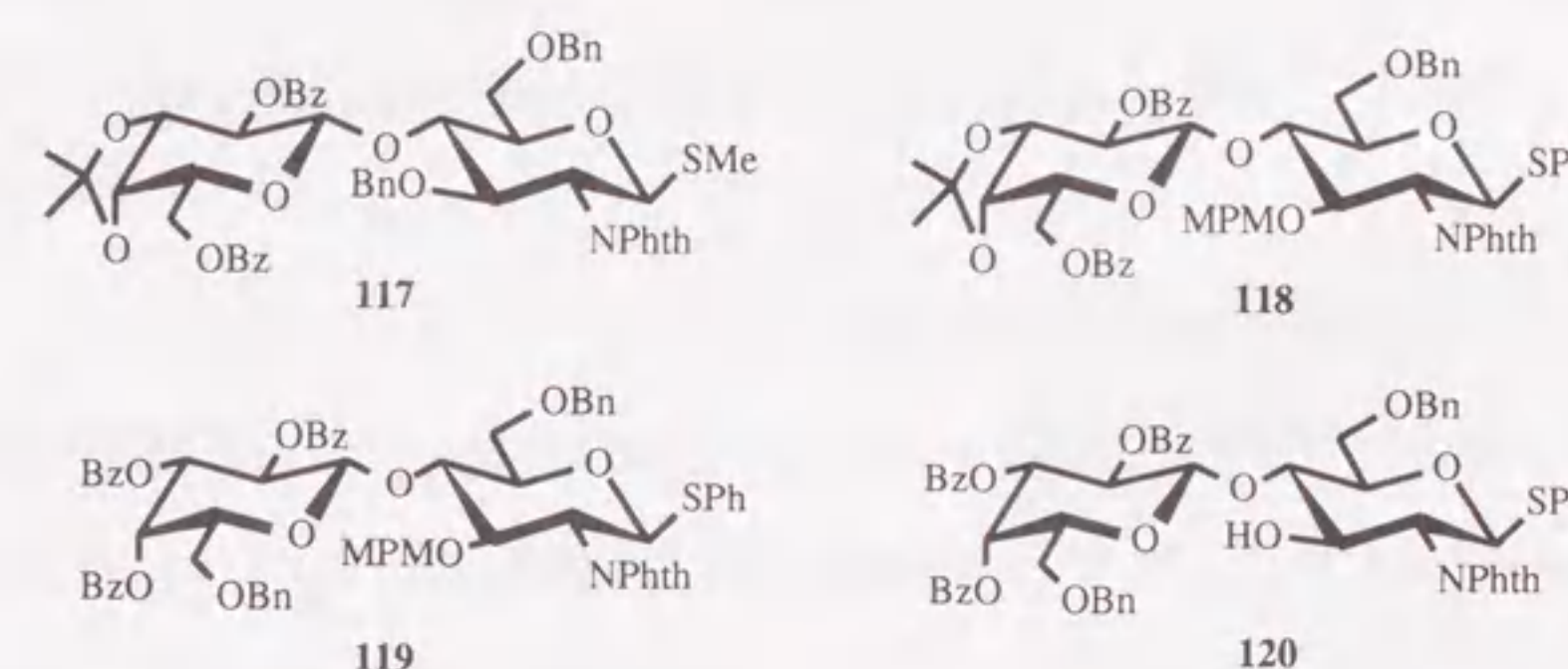


Table VI Synthesis^{a)} of lactosamine derivatives by the coupling of acceptors (**105**, **108**, **109**) and donors (**114**, **116**).

entry	acceptor	donor	temp ($^{\circ}\text{C}$)	products	yield (%)
1	105	114	-30	117	64
2	108	114	-30	118	53
				120	17
3	108	116	-30	119	26
4	109	114	-40	120	75

a) All reaction were carried out in dichloromethane under atmosphere of dry nitrogen in the presence of AgOTf and molecular sieves 4A.

同様なグルコサミンのジオール体を用いたガラクトシル化は T. Ogawa⁶²⁾ や K. L. Matta⁶⁰⁾ らによっても報告されている。T. Ogawa らは 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-galactopyranosyl trichloroacetimidate をガラクトシルドナーとし、boron trifluoride etherate をプロモーターとして縮合反応を行っているが、この場合の 3 位、4 位の位置選択性はほぼ 1 : 1 で副生成物として α -ガラクトシド体も生じている。K. L. Matta らは 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-galactopyranosyl fluoride をドナーとして向山法⁶³⁾ で縮合し、ほぼ位置選択的に収率 64% にてラクトサミン誘導体を得ている。

本節での **109** と **114** とによるラクトサミン合成は完全に位置選択的であり、また収率的にも K. L. Matta らの方法を上まわる優れた方法であるといえる。

第2節 フコシルグルコサミンを用いた シアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ SSEA-1 ガングリオシドの合成検討

本節では、前節で述べたラクトサミン誘導体 **117** とフコシルグルコサミン **123** を用いたシアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ SSEA-1 ガングリオシドの合成を目標に行った実験 (Scheme 20) について解説する。

目的化合物の糖鎖を今まで述べてきた合成ユニットに分解すると、ラクトース、ラクトサミン、シアリルガラクトースになり、フコシルグルコサミン部分が残る。そこで、このフコシルグルコサミン部分を合成すれば、Scheme 20 に従い各合成ユニットを縮合していくことで目的とするシアリル SSEA-1 ガングリオシド糖鎖が合成できると考えた。

まず、第3章、第4章で用いたフコシルドナー **69** と前節で述べた *N*-フタロイルグルコサミンのベンジリデン誘導体 **103** との縮合反応について実験した。グリコシルドナー、グリコシルアクセプターともにチオグリコシドであるが、F. Reid らが報告した "armed, disarmed" の原理⁶⁴⁾ に基づいて考えるとフコシルドナーが "armed"、グルコサミンアクセプターが "disarmed" となり条件を選べば選択的にフコシル化のみが進行し、グルコサミン側のチオグリコシドは分解されずに残ることが予想された。DMTST をプロモーターとしてベンゼン中 7 °C にてこの縮合反応を行ったところ、予想通り立体選択的にかつ化学選択的にフコシルグルコサミン誘導体 **121** を収率 88% で得ることができた。フコシド結合の立体化学は ¹H-NMR スペクトルにて δ 4.83 (d, *J* = 2.9 Hz, H-1, Fuc) が観測されたことより、 α 配置であると同定した。

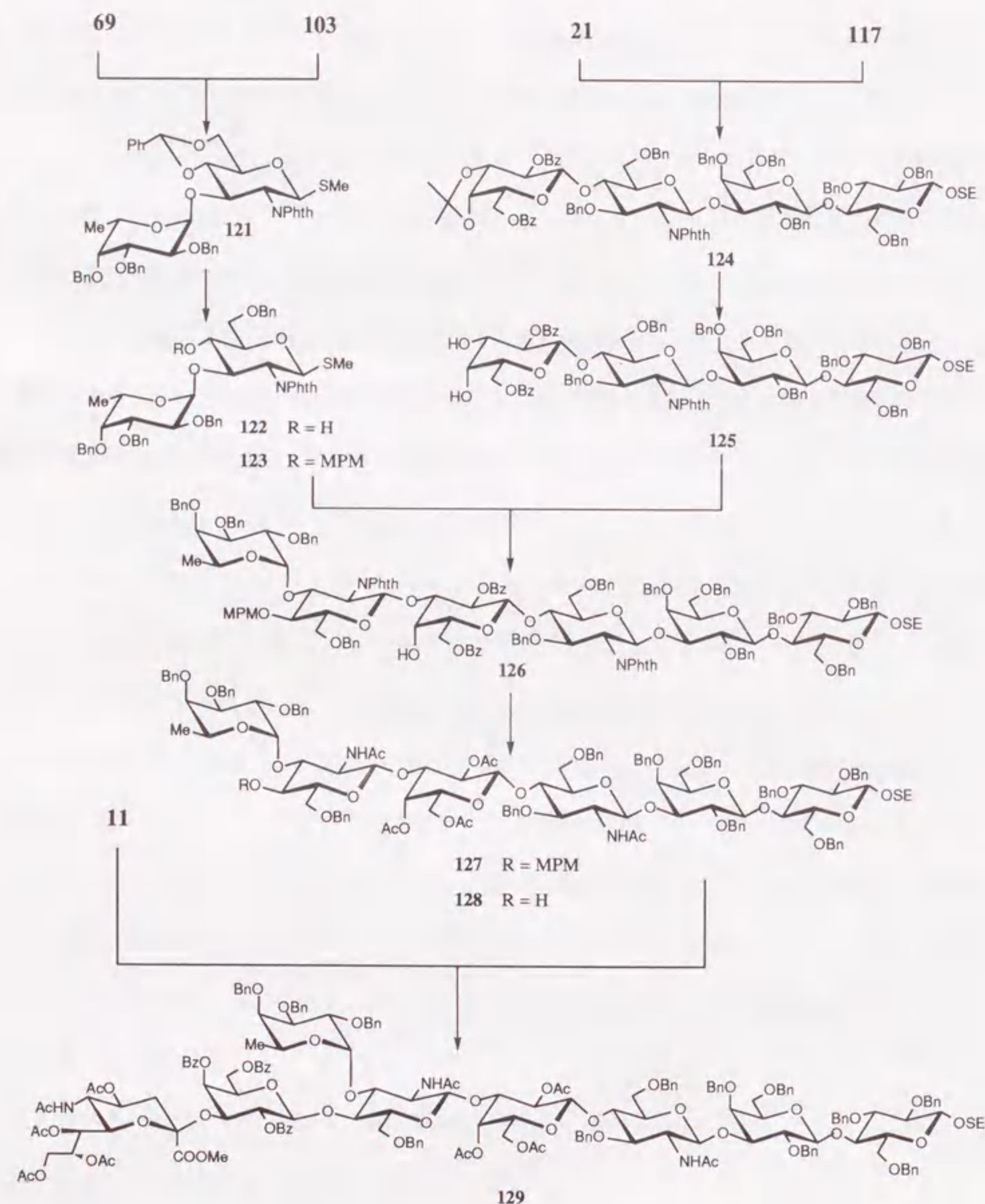
化合物 **121** はベンジリデン基を還元的に開裂後 (88%)、水酸基をメトキシベンジル化し (73%)、フコシルグルコサミンドナー **123** とした。

前節で解説したラクトサミン誘導体 **117** をジクロロメタン中、DMTST-MS4A 存在下、第1章で用いたラクトースアクセプター **21** と縮合し、収率 86% にて4糖誘導体 **124** を得た。化合物 **124** はイ

ソプロピリデン基を脱保護後、ジクロロメタン中、DMTST-MS4A 存在下、50 °C にてフコシルグルコサミンドナー **123** と縮合すると収率 77% にて6糖誘導体 **126** を与えた。**126** はエタノール中 80 °C にて抱水ヒドラジンで処理後、常法にてアセチル化し **127** とした。化合物 **127** の構造は ¹H-NMR スペクトル δ 5.35 (d, *J* = 3.6 Hz, H-4, Gal unit) により、ラクトサミン部分のガラクトース3位にグルコサミンが結合していることが確かめられた。化合物 **127** はメタノール中、硝酸セリウム (IV) アンモニウム (CAN)⁶⁵⁾ で処理することによりアクセプター **128** (70%) へと導いた。

最後にシアリルガラクトース **11** とアクセプター **128** とをジクロロメタン中 DMTST をプロモーターとして縮合反応を行うことにより、収率 13% にて目的とする8糖誘導体 **129** を合成することができた。この反応はプロモーターや、反応温度を変えても収率を向上させることはできなかった。

この収率のままでガングリオシドまで誘導することは不可能ではないが、極めて困難であると言わざるを得ない。そこで、シアリルガラクトースとの縮合収率を向上させることに重点をおいて新たにスキームを考えた。



Scheme 20

第3節

VIM-II エピトープ⁶⁶⁾ 誘導体を経由する

シアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ SSEA-1 ガングリオシドの合成検討

本節ではシアリルガラクトースの縮合を収率よく行う事に重点をおき、非還元末端側のフコースを最後に縮合するスキームでのシアリル $\alpha(2\rightarrow3)$ SSEA-1 ガングリオシドの合成について行った実験 (Scheme 21) を解説する。

非還元末端側のフコースを最後に縮合するためには保護基の関係から前節で用いたラクトサミン 117 を利用することは困難である。そこで、本節では第1節で解説したもう一つのラクトサミン 120 を利用しフコースを2残基有する目的化合物の合成を検討した。

まず、ラクトサミン 120 のフコシル化について実験した。前節と同様に DMTST をプロモーターとしてベンゼン中で反応を行った場合には、収率は 73% だったが、NIS-TfOH をプロモーターとし、トルエン中 -30°C にてフコシル化すると 93% に向上した。生成物 130 の立体配置は $^1\text{H-NMR}$ δ 5.07 (d, $J = 2.8$ Hz, H-1, Fuc unit) より α -配置であり、この反応が立体選択的かつ化学選択的に進行することを確認した。次いで化合物 130 をラクトースアクセプターと DMTST-MS4A 存在下、ジクロロメタン中で反応させ、5 糖誘導体 131 を収率 86% にて得ることができた。

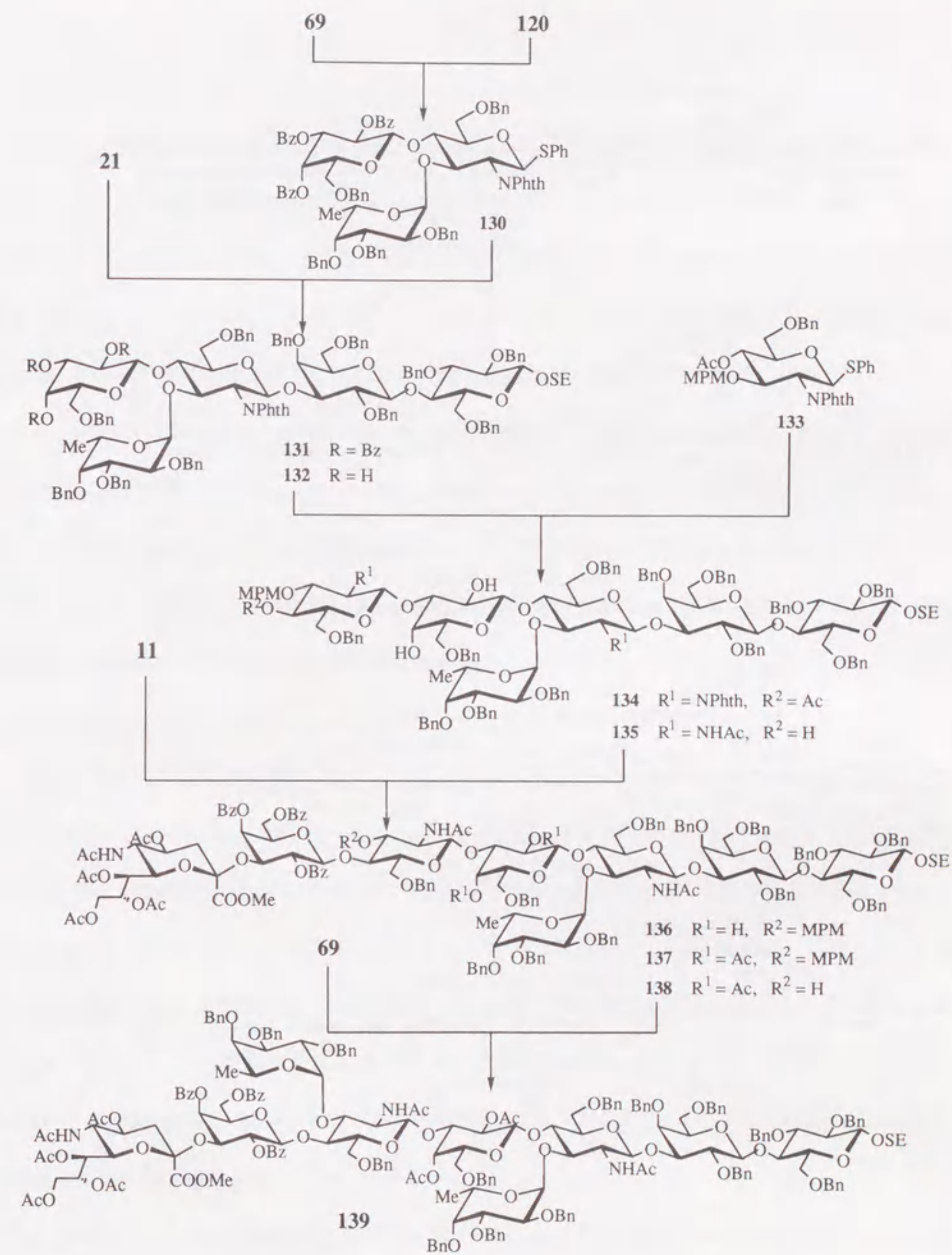
化合物 131 はナトリウムメチラートを用いた Bz 基の脱保護によりトリオール 132 へ導き、グルコサミン誘導体 133 との縮合反応を行なった。ジクロロメタン中、NIS-TfOH をプロモーターとし、 -60°C で反応させると 62% にて 6 糖誘導体 134 が得られた。134 はアセチル化後、 $^1\text{H-NMR}$ δ 4.66 (dd, $J_{1,2} = 7.8$, $J_{2,3} = 10.5$ Hz, H-2, Gal unit), 5.51 (d, $J_{3,4} = 3.6$ Hz, H-4, Gal unit) が観測されたことより、非還元末端のガラクトース C-3 位にグルコサミンが結合した構造であることを確認した。

続いて抱水ヒドラジンによる処理後、メタノール中、無水酢酸を加えてフタルイミド基をアセトアミド基へと変換し、トリオール 135 とした。この 135 はジクロロメタン中、DMTST をプロモーターとして -15°C にてシアリルガラクトースドナー 11 と縮合反応を行なうと、収率 53% にて 8 糖誘導体 136 を与えた。この反応は完全に位置選択的で他の生成物は得られなかった。136 はアセチル化

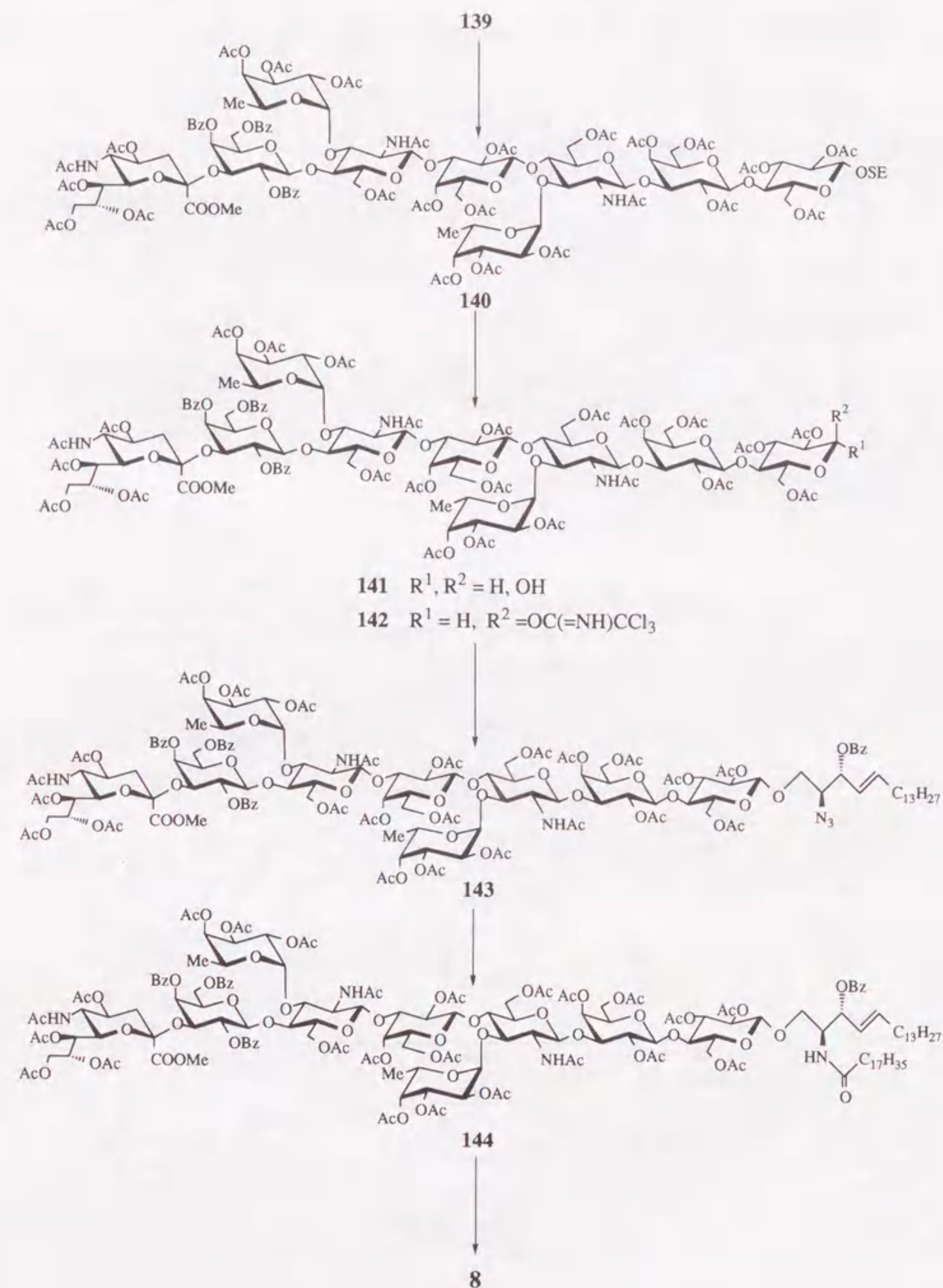
後 (137) の $^1\text{H-NMR}$ にて δ 4.96 (dd, $J_{1,2} = 7.2$, $J_{2,3} = 10.6$ Hz, H-2, Gal unit), 5.36 (d, $J_{3,4} = 3.5$ Hz, H-4, Gal unit) が観測されたことより、非還元末端の GlcNAc へのシアリルガラクトースの結合が確認された。

その後、CAN / MeOH にて選択的に 137 のメトキシベンジル基を脱保護後 (138; 95%)、トルエン中、 -15°C にて NIS-TfOH をプロモーターとしてフコシルドナー 69 と縮合反応を行ない、収率 46% にて目的とする 9 糖誘導体 139 を合成することができた。

化合物 139 はシアリル $\alpha(2 \rightarrow 3)$ ラクトテトラオシルセラミドの合成と同様の方法 (第 1 章、第 3 節) に従い、保護基の変換 (98)、スフィンゴシンの導入 (101)、脂肪酸の導入 (102)、脱保護を経て、目的化合物 8 へ導けるものと考えている。(Scheme 22)



Scheme 21



Scheme 22

実験の部

Phenyl 4,6-O-benzylidene-2-deoxy-3-O-(4-methoxybenzyl)-2-phthalimido-1-thio-β-D-glucopyranoside (107).

化合物 **106** (ref.60; 3.0 g, 6.1 mmol) を DMF (30 ml) に溶解し、氷冷下、NaH (約 60% w/w オイル中、270 mg) を加え 30 分間 0 °C にて攪拌した後 methoxybenzyl chloride (1.0 ml, 7.3 mmol) を滴下し、-15 °C にてさらに 12 時間攪拌した。反応終了後、メタノール (1 ml) を加えて過剰の試薬を分解し、クエン酸にて反応液を中和した。沈殿物を濾別後、濃縮して得られたシラップをジクロロメタン (60 ml) にて希釈し、水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を留去して得られたシラップをカラムクロマトグラフィーに供し、溶出溶媒 (1:3 ethyl acetate-hexane) より化合物 **107** (2.66 g, 71%) をシラップとして得た。さらに ethyl acetate-hexane より 8 面体結晶を得た。m.p. 168.5-169.5°; $[\alpha]_D^{25} +101.8^\circ$ (c 1.04, chloroform); 1H NMR data ($CDCl_3$): δ 3.61(s, 3H, MeO), 5.61(d, 1H, $J_{1,2} = 10.5$ Hz, H-1), 5.63(s, 1H, PhCH), 6.34-7.86(m, 18H, 2Ph and 2aromatic).

Anal. Calc. for $C_{35}H_{31}NO_8S$ (625.7): C, 67.19; H, 4.99; N, 2.24. Found: C, 67.07; H, 4.95; N, 2.19.

Phenyl 6-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(4-methoxybenzyl)-2-phthalimido-1-thio-β-D-glucopyranoside (108).

化合物 **107** (374 mg, 0.61 mmol) をテトラヒドロフラン (4 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス 3A (2.0 g) を加えて室温で 4 時間攪拌した。次いで sodium cyanoborohydride (578 mg) を加え、飽和 HCl エーテル溶液をガスの生成がなくなるまで室温にて滴下した。5 分後、反応終了を TLC にて確認し、不溶物を濾過後ジクロロメタンで抽出した。有機層は M $NaHCO_3$ で洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (2:5 ethyl acetate-hexane) で精製し、化合物 **108** (364 mg, 97%) を得た。

$[\alpha]_D^{25} +73.1^\circ$ (c 1.06, chloroform); 1H NMR data ($CDCl_3$): δ 1.00(m, 2H, $Me_3SiCH_2CH_2O$), 1.47(s, 3H, AcN), 3.77(s, 3H, MeO), 6.81-7.31(m, 39H, 7Ph, MeOPh).

Anal. Calc. for $C_{35}H_{33}NO_7S$ (611.7): C, 68.72; H, 5.44; N, 2.29. Found: C, 68.68; H, 5.21; N, 2.07.

Phenyl 6-O-benzyl-1-thio-β-D-galactopyranoside (112). ——— 化合物 **110** (8.0 g, 29.4 mmol) を DMF (50 ml) に溶解し、Drierite (25 g) を加えて室温で 1 時間攪拌した。次いで benzaldehyde dimethyl acetal (11 ml, 71.3 mmol) と触媒量の 4-toluenesulfonic acid を加え、そのまま室温にて 16 時間攪拌した。反応終了後、にて反応液を中和、不溶物を濾別後、濃縮して得られたシラップを酢酸エチルにて希釈し水にて洗浄した。Na₂SO₄にて乾燥後濃縮乾固し、THF (200 ml) に溶解、モキュラーシーブス 3A (14 g) を加えて室温にて 2 時間攪拌した。次いで sodium cyanoborohydride (28 g) を加え、飽和 HCl エーテル溶液をガスの生成がなくなるまで室温にて滴下した。5 分後、反応終了を TLC にて確認し、不溶物を濾過後ジクロロメタンで抽出した。有機層は M NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (25:1 dichloromethane-methanol) で精製し、化合物 **112** (6.35 g, 60%) を得た。構造はベンゾイル化後 (化合物 **113**) の ¹H NMR データにて確認した。[α]_D -46.4° (c 1.16, chloroform).

Anal. Calc. for C₁₉H₂₂O₅S (362.5): C, 62.96; H, 6.12. Found: C, 62.79; H, 5.87.

Phenyl 2,3,4-tri-O-benzoyl-6-O-benzyl-1-thio-β-D-galactopyranoside (113). ——— 化合物 **112** (2.18 g, 6.0 mmol) をピリジン (20 ml) に溶解し、benzoyl chloride (3.5 ml, 30 mmol) を加えて室温で 8 時間攪拌した。反応終了後、メタノール (5 ml) を加え過剰の酸クロリドを分解した後、減圧濃縮した。得られたシラップをジクロロメタン (40 ml) にて希釈し、2N HCl、及び水で洗浄後、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を留去して得られたシラップをカラムクロマトグラフィーに供し、溶出溶媒 (1:3 ethyl acetate-hexane) より化合物 **113** (3.42 g, 84%) をシラップとして得た。[α]_D +115.5° (c 1.19, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 3.63(dd, 1H, J_{gem} = 9.8, J_{5,6} = 6.3Hz, H-6), 3.74(dd, 1H, J_{5,6} = 6.3Hz, H-6'), 4.21(m, 1H, H-5), 4.45, 4.54(2d, 2H, J_{gem} = 11.8Hz, CH₂Ph), 4.99(d, 1H, J_{1,2} = 9.8Hz, H-1), 5.55(dd, 1H, J_{2,3} = 9.9, J_{3,4} = 3.2Hz, H-3), 5.71(t, 1H, H-2), 5.95(near d, 1H, H-4), 7.20-7.99(m, 25H, 5Ph).

Anal. Calc. for C₄₀H₃₄O₈S (674.7): C, 71.20; H, 5.08. Found: C, 71.17; H, 5.07.

2,3,4-Tri-O-benzoyl-6-O-benzyl-β-D-galactopyranosyl bromide (114). ——— 化合物 **113** (4.25 g, 6.30 mmol) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、-20 °C に冷却後、臭素 (370 μl, 7.19 mmol) を加えて室温で 30 分間攪拌した。tetraethylammonium bromide (686 mg, 3.27 mmol) を加え、そのまま -20 °C にてさらに 2 時間攪拌した。反応終了後、Na₂S₂O₃ 水溶液にて過剰の臭素を分解し、Na₂SO₄ にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィーに供し、溶出溶媒 (1:3 ethyl acetate-hexane) より化合物 **114** (3.22 g, 79%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D +226.7° (c 1.06, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 4.43, 4.54(2d, 2H, J_{gem} = 11.9Hz, CH₂Ph), 4.75(m, 1H, H-5), 5.60(dd, 1H, J_{2,3} = 10.4, J_{1,2} = 3.9Hz, H-2, Gal unit), 6.00(dd, 1H, J_{3,4} = 3.3 Hz, H-3, Gal unit), 6.06(near d, 1H, H-4, Gal unit), 6.95(d, 1H, J_{1,2} = 3.9Hz, H-1), 7.18-8.04(m, 20H, 4Ph).

Anal. Calc. for C₃₄H₂₉O₈Br (645.5): C, 63.26; H, 4.53. Found: C, 63.25; H, 4.47.

2,6-Di-O-benzoyl-3,4-O-isopropylidene-β-D-galactopyranosyl bromide (116). ——— 化合物 **114** の合成について記述した方法と同様の操作により、化合物 **115** (ref.61; 3.0 g, 6.54 mmol) から化合物 **116** (2.47 g, 77%) をシラップとして得た。

Anal. Calc. for C₂₃H₂₃O₇Br (491.3): C, 56.23; H, 4.72. Found: C, 55.99; H, 4.68.

Methyl O-(2,6-di-O-benzoyl-3,4-O-isopropylidene-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-3,6-di-O-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio-β-D-glucopyranoside (117). ——— 化合物 **105** (1.60 g, 3.08 mmol) と化合物 **116** (2.27 g, 4.62 mmol) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス 4A (8 g) 存在下室温にて 8 時間攪拌した。その後 -30 °C に冷却し、silver triflate (1.58 g, 6.15 mmol) を加え、-30 °C にて 16 時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライト濾過し、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ、M NaHCO₃、水の順で洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (1:4 ethyl acetate-hexane) にて精製し、化合物 **117** (1.84 g, 64%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D +63.3° (c 1.23, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.34, 1.60(2s, 6H, Me₂C), 2.05(s, 3H, MeS), 4.67(d, 1H, J_{1,2} = 8.5Hz, H-1, Gal unit), 5.02(d, 1H, J_{1,2} = 10.1Hz, H-1, GlcN unit),

5.29(dd, 1H, $J_{2,3} = 6.9\text{Hz}$, H-2, Gal unit), 6.75-8.15(m, 24H, 4Ph and NPhth).

Anal. Calc. for $\text{C}_{52}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{S}$ (930.0) : C, 67.16; H, 5.53; N, 1.51. Found: C, 67.01; H, 5.43; N, 1.38.

Phenyl O-(2,6-di-O-benzoyl-3,4-O-isopropylidene-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-6-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(4-methoxybenzyl)-2-phthalimido-1-thio-β-D-glucopyranoside (118). ———— 化合物 117 の合成について記述した方法と同様の操作により、化合物 108 (143 mg, 0.23 mmol) と化合物 116 (126 mg, 0.26 mmol) から化合物 118 (127 mg, 53%) をアモルファス状物質として得た。 ^1H NMR data (CDCl_3) : δ 3.58(s, 3H, MeO), 4.96(d, 1H, $J_{1,2} = 7.9\text{Hz}$, H-1, Gal unit), 5.43(d, 1H, $J_{1,2} = 10.1\text{Hz}$, H-1, GlcN unit), 5.44(dd, 1H, $J_{2,3} = 10.4$, $J_{3,4} = 3.4\text{Hz}$, H-3, Gal unit), 5.74(dd, 1H, H-2, Gal unit), 5.91(d, 1H, H-4, Gal unit), 6.94-7.98(m, 38H, aromatic).

Anal. Calc. for $\text{C}_{58}\text{H}_{55}\text{NO}_{14}\text{S}$ (1022.1) : C, 68.16; H, 5.42; N, 1.37. Found: C, 68.03; H, 5.15; N, 1.08.

Phenyl O-(2,3,4-tri-O-benzoyl-6-O-benzyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-6-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(4-methoxybenzyl)-2-phthalimido-1-thio-β-D-glucopyranoside (119). ———— 化合物 117 の合成について記述した方法と同様の操作により、化合物 108 (200 mg, 0.33 mmol) と化合物 114 (274 mg, 0.42 mmol) から化合物 119 (98 mg, 26%) をアモルファス状物質として得た。また副成物として化合物 120 (64 mg, 17%) を得た。 $[\alpha]_D + 77.7^\circ$ (c 1.01, chloroform); ^1H NMR data (CDCl_3) : δ 3.58(s, 1H, MeO), 4.96(d, 1H, $J_{1,2} = 7.9\text{Hz}$, H-1, Gal unit), 5.43(d, 1H, $J_{1,2} = 10.1\text{Hz}$, H-1, GlcN unit), 5.44(dd, 1H, $J_{2,3} = 10.4$, $J_{3,4} = 3.4\text{Hz}$, H-3, Gal unit), 5.74(dd, 1H, H-2, Gal unit), 5.91(near d, 1H, H-4), 6.94-7.98(m, 38H, 5Ph and 2aromatic).

Anal. Calc. for $\text{C}_{69}\text{H}_{61}\text{NO}_{15}\text{S}$ (1176.3) : C, 70.45; H, 5.23; N, 1.19. Found: C, 70.26; H, 5.22; N, 1.17.

Phenyl O-(2,3,4-tri-O-benzoyl-6-O-benzyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-6-O-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio-β-D-glucopyranoside (120). ———— 化合物 109 (477 mg, 0.97 mmol) と化合物 114 (752 mg, 1.16 mmol) トルエン (10 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス 4A (3 g) 存在下室温にて 8 時間攪拌した。その後 -40°C に冷却し、silver triflate (329 mg, 1.28 mmol) を加え、 -40°C にて 16 時間攪拌し

た。反応終了後、反応液をセライト濾過し、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ、M NaHCO₃、水の順で洗浄し、Na₂SO₄にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (9:1 dichloromethane-hexane) にて精製し、化合物 120 (773 mg, 75%) をアモルファス状物質として得た。化合物は ethylacetate-hexane より再結晶した。m.p. $197.8-199.4^\circ$, $[\alpha]_D + 80.6^\circ$ (c 1.05, chloroform); ^1H NMR data (CDCl_3) : δ 3.49(d, 1H, $J_{3,\text{OH}} = 2.8\text{Hz}$, HO-3, GlcN unit), 4.59(m, 1H, H-3, GlcN unit), 4.86(d, 1H, $J_{1,2} = 8.0\text{Hz}$, H-1, Gal unit), 5.50(dd, 1H, $J_{2,3} = 10.5$, $J_{3,4} = 3.4\text{Hz}$, H-3, Gal unit), 5.56(d, 1H, $J_{1,2} = 10.5\text{Hz}$, H-1, GlcN unit), 5.76(dd, 1H, H-2, Gal unit), 5.85(bd, 1H, H-4, Gal unit), 7.10-8.00(m, 34H, 6Ph and NPhth).

Anal. Calc. for $\text{C}_{61}\text{H}_{53}\text{NO}_{14}\text{S}$ (1056.2) : C, 69.37; H, 5.06; N, 1.33. Found: C, 69.10; H, 4.76; N, 1.27.

Methyl O-(2,3,4-tri-O-benzyl-α-L-fucopyranosyl)-(1→3)-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio-β-D-glucopyranoside (121). ———— 化合物 103 (200 mg, 0.47 mmol) と化合物 69 (370 mg, 0.70 mmol) ベンゼン (5 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス 4A (500 mg) 存在下室温にて 8 時間攪拌した。その後 7°C に冷却し、DMTST (260 mg, 1.00 mmol) を加え、 7°C にて 4 時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライト濾過し、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ、M NaHCO₃、水の順で洗浄し、Na₂SO₄にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (1:4 ethyl acetate-hexane) にて精製し、化合物 121 (346 mg, 88%) をアモルファス状物質として得た。 $[\alpha]_D - 13.7^\circ$ (c 0.92, chloroform); ^1H NMR data (CDCl_3) : δ 0.86(d, 3H, $J_{5,6} = 6.5\text{Hz}$, H-6, Fuc unit), 2.18(s, 3H, MeS), 4.83(d, 1H, $J_{1,2} = 2.9\text{Hz}$, H-1, Fuc unit), 5.38(d, 1H, $J_{1,2} = 10.6\text{Hz}$, H-1, GlcN unit), 5.56(s, 1H, PhCH), 7.01-7.63(m, 24H, 4Ph and NPhth).

Anal. Calc. for $\text{C}_{49}\text{H}_{49}\text{NO}_{10}\text{S}$ (844.0) : C, 69.73; H, 5.85; N, 1.66. Found: C, 69.45; H, 5.71; N, 1.57.

Methyl O-(2,3,4-tri-O-benzyl-α-L-fucopyranosyl)-(1→3)-6-O-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio-β-D-glucopyranoside (122). ———— 化合物 121 (500 mg, 0.59 mmol) をテトラヒドロフラン (7 ml) に溶解し、sodium cyanoborohydride (386 mg, 6.14 mmol) を加え、飽和 HCl エーテル溶液をガスの生

成がなくなるまで室温にて滴下した。5分後、反応終了を TLC にて確認し、不溶物を濾過後ジクロロメタンで抽出した。有機層は M NaHCO₃ で洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (4:1 ethyl acetate-hexane 2:7) で精製し、化合物 **122** (442 mg, 88%) を得た。[α]_D+31.0° (c 1.07, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.06(d, 3H, J_{5,6} = 6.5Hz, H-6, Fuc unit), 2.20(s, 3H, MeS), 4.63(d, 1H, J_{1,2} = 2.6Hz, H-1, Fuc unit), 5.35(d, 1H, J_{1,2} = 10.2Hz, H-1, GlcN unit), 6.95-7.85(m, 24H, 4Ph and NPhth).

Anal. Calc. for C₄₉H₅₁NO₁₀S(846.0): C, 69.57; H, 6.08; N, 1.66. Found: C, 69.38; H, 5.97; N, 1.65.

Phenyl O-(2,3,4-tri-O-benzyl-α-L-fucopyranosyl)-(1→3)-6-O-benzyl-2-deoxy-4-O-(4-methoxybenzyl)-2-phthalimido-1-thio-β-D-glucopyranoside (123). ——— 化合物 **122** (632 mg, 0.75 mmol) を DMF (4 ml) に溶解し、氷冷下、NaH (約 60% w/w オイル中, 33 mg) を加え 30 分間 0 °C にて攪拌した後 methoxybenzyl chloride (102 μl, 0.75 mmol) を滴下し、0 °C にてさらに 12 時間攪拌した。反応終了後、メタノール (1 ml) を加えて過剰の試薬を分解し、クエン酸にて反応液を中和した。沈殿物を濾別後、濃縮して得られたシラップをジクロロメタン (10 ml) にて希釈し、水で洗浄後、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を留去して得られたシラップをカラムクロマトグラフィーに供し、溶出溶媒 (1:4 ethyl acetate-hexane) より化合物 **123** (524 mg, 73%) をシラップとして得た。[α]_D+13.5° (c 0.85, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.03(d, 3H, J_{5,6} = 6.5Hz, H-6, Fuc unit), 2.18(s, 3H, MeS), 3.76(s, 3H, MeO), 4.99(d, 1H, J_{1,2} = 2.7Hz, H-1, Fuc unit), 5.32(d, 1H, J_{1,2} = 10.4Hz, H-1, GlcN unit), 6.76-7.79(m, 28H, 4Ph and 2aromatic).

Anal. Calc. for C₅₇H₅₉NO₁₁S(966.2): C, 70.86; H, 6.16; N, 1.45. Found: C, 70.78; H, 6.07; N, 1.20.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(2,6-di-O-benzoyl-3,4-O-isopropylidene-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(3,6-di-O-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-2,3,6-tri-O-benzyl-β-D-glucopyranoside (124). ——— 化合物 **21** (639 mg, 0.65 mmol) と化合物 **117** (786 mg, 0.85 mmol) をジクロロメタン (15 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス 4A (5.0 g)

存在下室温にて 8 時間攪拌した。その後 0 °C に冷却し、DMTST (873 mg, 3.38 mmol) を加え、0 °C にて 6 時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライト濾過し、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ、M NaHCO₃、水の順で洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (1:4 ethyl acetate-hexane) にて精製し、化合物 **124** (1.04 g, 86%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D+13.5° (c 0.77, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.97(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.36, 1.63(2s, 6H, Me₂C), 5.29(d, 1H, J_{1,2} = 8.3Hz, H-1, GlcN unit), 6.75-8.14(m, 54H, 10Ph and NPhth).

Anal. Calc. for C₁₁₀H₁₁₇NO₂₄Si(1865.2): C, 70.83; H, 6.32; N, 0.75. Found: C, 70.68; H, 6.29; N, 0.57.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(2,6-di-O-benzoyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(3,6-di-O-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-2,3,6-tri-O-benzyl-β-D-glucopyranoside (125). ——— 化合物 **124** (378 mg, 0.20 mmol) を 80% 酢酸 (12 ml) に溶解し、50 °C にて 16 時間放置した。反応終了後、溶媒を留去し、トルエン共沸後得られたシラップをカラムクロマトグラフィーに供して化合物 **125** (339 mg, 92%) をアモルファス状物質として得た。[α]_D+6.0° (c 1.07, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.98(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 5.31(d, 1H, J_{1,2} = 8.2Hz, H-1, GlcN unit), 7.00-8.11(m, 54H, 10Ph and NPhth).

Anal. Calc. for C₁₀₇H₁₁₃NO₂₄Si(1825.2): C, 70.41; H, 6.24; N, 0.77. Found: C, 70.29; H, 5.95; N, 0.61.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(2,3,4-tri-O-benzyl-α-L-fucopyranosyl)-(1→3)-O-[6-O-benzyl-2-deoxy-4-O-(4-methoxybenzyl)-2-phthalimido-β-D-glucopyranosyl]-(1→3)-O-(2,6-di-O-benzoyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-O-(3,6-di-O-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-2,3,6-tri-O-benzyl-β-D-glucopyranoside (126). ——— 化合物 **125** (145 mg, 79 μmol) と化合物 **123** (100 mg, 104 μmol) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス 4A (1.5 g) 存在下室温にて 8 時間攪拌した。その後 0 °C に冷却し、DMTST (88 mg, 340 μmol) を加え、0 °C にて 16 時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライト濾過し、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と

洗液を合わせ、**M** NaHCO₃、水の順で洗浄し、Na₂SO₄にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー（2:7 ethyl acetate-hexane）にて精製し、化合物 **126**（167 mg, 77%）をアモルファス状物質として得た。[α]_D +9.9° (c 0.63, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.98(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.04(d, 3H, J_{5,6} = 6.5Hz, H-6, Fuc unit), 3.80(s, 3H, MeO), 5.19(d, 1H, J_{1,2} = 8.1Hz, H-1, GlcN residue of lactosamine unit), 5.42(dd, 1H, J_{1,2} = 8.3, J_{2,3} = 9.4 Hz, H-2, Gal unit), 5.48(d, 1H, J_{1,2} = 8.2Hz, H-1, GlcN unit), 6.74-8.12(m, 82H, 14Ph and 3aromatic).

Anal. Calc. for C₁₆₃H₁₆₈N₂O₃₅Si(2743.2): C, 71.37; H, 6.17; N, 1.02. Found: C, 71.07; H, 6.11; N, 0.89.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-[2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy-4-O-(4-methoxybenzyl)- β -D-glucopyranosyl]-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-acetamido-3,6-di-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (**127**). ———— 化合物 **126**（167 mg, 61 μ mol）を 95 % エタノール（9 ml）に溶解しhydrazine hydrate（1.5 ml）を加えて還流下 8 時間攪拌した。室温まで冷却した後、沈殿物を濾別、エタノールにて洗浄し、濾液洗液を合わせて減圧濃縮した。得られたシラップをピリジン（2 ml）に溶解し、無水酢酸（1 ml）を加えて 16 時間室温にて攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して得られたシラップをカラムクロマトグラフィーに供し、溶出溶媒（1:1 ethyl acetate-hexane）より化合物 **127**（137 mg, 91%）をアモルファス状物質として得た。[α]_D -21.3° (c 1.08, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.98(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.01(d, 3H, J_{5,6} = 6.3Hz, H-6, Fuc unit), 1.47, 1.66(2s, 6H, 2AcN), 1.78, 1.90, 2.10(3s, 9H, 3AcO), 3.79(s, 3H, MeO), 5.22(d, 1H, J_{1,2} = 3.2Hz, H-1, Fuc unit), 5.35(broad d, 1H, J_{3,4} = 3.6Hz, H-4, Gal unit), 6.79-7.66(m, 64H, 12Ph and MeOPh).

Anal. Calc. for C₁₄₃H₁₆₆N₂O₃₄Si(2485.0): C, 69.12; H, 6.73; N, 1.13. Found: C, 69.02; H, 6.61; N, 1.08.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-acetamido-3,6-di-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-

glucopyranoside (**128**). ———— 化合物 **127**（657 mg, 264 μ mol）をメタノール（65 ml）に溶解し、ceric ammonium nitrate（CAN; 1.45 g, 2.64 mmol）を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応終了後、反応液に NaHCO₃を加え攪拌した後セライト濾過し、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ水で洗浄し、Na₂SO₄にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー（3:2 ethyl acetate-hexane）にて精製し、化合物 **128**（436 mg, 70%）をアモルファス状物質として得た。[α]_D -15.6° (c 0.68, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.00(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.14(d, 3H, J_{5,6} = 6.5Hz, H-6, Fuc unit), 1.45, 1.59(2s, 6H, 2AcN), 1.90, 1.98, 2.06(3s, 9H, 3AcO), 5.12(d, 1H, J_{1,2} = 2.7Hz, H-1, Fuc unit), 5.37(broad d, 1H, J_{3,4} = 3.4Hz, H-4, Gal unit), 7.07-7.43(m, 60H, 12Ph).

Anal. Calc. for C₁₃₅H₁₅₈N₂O₃₃Si(2364.8): C, 68.57; H, 6.73; N, 1.18. Found: C, 68.28; H, 6.61; N, 1.02.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-[(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)]-O-(2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-acetamido-3,6-di-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (**129**). ———— 化合物 **128**（34 mg, 14.4 μ mol）と化合物 **11**（20 mg, 20.1 μ mol）をジクロロメタン（0.3 ml）に溶解し、モレキュラーシーブス4A（200 mg）存在下 室温にて 8 時間攪拌した。その後 0 °C に冷却し、DMTST（30 mg, 116 μ mol）を加え、7 °C にて 48 時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライト濾過し、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ、**M** NaHCO₃、水の順で洗浄し、Na₂SO₄にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー（35:1 dichloromethane-methanol）にて精製し、化合物 **129**（6 mg, 13%）をアモルファス状物質として得た。[α]_D -6.0° (c 0.32, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.96(d, 3H, J_{5,6} = 7.0Hz, H-6, Fuc unit), 0.99(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.45-2.20(10s, 30H, 3AcN, 7AcO), 2.42(dd, 1H, J_{gem} = 12.6, J_{3eq,4} = 4.3Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.80(s, 3H, MeO), 5.19(dd, 1H, J_{6,7} = 2.7, J_{7,8} = 10.3Hz, H-7, Neu5Ac unit), 5.31(broad d, 1H, J_{3,4} = 3.5Hz, H-4, Gal unit), 5.47(dd, 1H, J_{1,2} = 8.2, J_{2,3} = 10.0Hz, H-2, Gal unit), 5.77(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 7.07-8.23(m, 75H, 15Ph).

Anal. Calc. for $C_{182}H_{207}N_3O_{53}Si$ (3312.7): C, 65.99; H, 6.30; N, 1.27. Found: C, 65.84; H, 6.26; N, 1.15.

Phenyl $O-(2,3,4\text{-tri-}O\text{-benzoyl-6-}O\text{-benzyl-}\beta\text{-D-galactopyranosyl})-(1\rightarrow4)\text{-}O\text{-}[(2,3,4\text{-tri-}O\text{-benzyl-}\alpha\text{-L-fucopyranosyl})-(1\rightarrow3)]\text{-}O\text{-}6\text{-}O\text{-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio-}\beta\text{-D-glucopyranoside}$ (**130**). ——— 化合物 **120** (100 mg, 94.7 μmol) と化合物 **69** (100 mg, 190 μmol) をトルエン (2 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス 4A (700 mg) 存在下室温にて 3 時間攪拌した。その後 0 °C に冷却し、NIS (43 mg, 191 μmol) を加え 1 時間攪拌後、さらに -15 °C まで冷却してトリフルオロメタンスルホン酸 (1.7 μl , 19 μmol) を添加し、-15 °C にて 16 時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライト濾過し、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ、 $Na_2S_2O_3$ 、 $M NaHCO_3$ 、水の順で洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (2:5 ethyl acetate-hexane) にて精製し、化合物 **130** (129 mg, 93%) をアモルファス状物質として得た。トルエン中 DMTST をプロモーターとして反応を行った場合には、化合物 **120** (50 mg, 47.8 μmol) と化合物 **69** (100 mg, 95 μmol) より、**130** (51 mg) を収率 73% にて得た。 $[\alpha]_D^{+8.2}$ (c 1.02, chloroform); 1H NMR data ($CDCl_3$): δ 1.30(d, 3H, $J_{5,6} = 6.5\text{Hz}$, H-6, Fuc unit), 4.47(t, 1H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 10.5\text{Hz}$, H-2, GlcN unit), 4.78(dd, 1H, $J_{3,4} = 9.0\text{Hz}$, H-3, GlcN unit), 5.05(d, 1H, $J_{1,2} = 8.2\text{Hz}$, H-1, Gal unit), 5.07(d, 1H, $J_{1,2} = 2.8\text{Hz}$, H-1, Fuc unit), 5.40(dd, 1H, $J_{3,4} = 3.5$, $J_{2,3} = 10.4\text{Hz}$, H-3, Gal unit), 5.45(d, 1H, H-1, GlcN unit), 5.66(dd, 1H, H-2, Gal unit), 5.87(d, 1H, H-4, Gal unit), 7.00-7.98(m, 49H, 9Ph, Nphth).

Anal. Calc. for $C_{88}H_{81}NO_{18}S$ (1472.7): C, 71.77; H, 5.54; N, 0.95. Found: C, 71.71; H, 5.32; N, 0.68.

2-(Trimethylsilyl)ethyl $O-(2,3,4\text{-tri-}O\text{-benzoyl-6-}O\text{-benzyl-}\beta\text{-D-galactopyranosyl})-(1\rightarrow4)\text{-}O\text{-}[(2,3,4\text{-tri-}O\text{-benzyl-}\alpha\text{-L-fucopyranosyl})-(1\rightarrow3)]\text{-}O\text{-}(6\text{-}O\text{-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-}\beta\text{-D-glucopyranosyl})-(1\rightarrow3)\text{-}O\text{-}(2,4,6\text{-tri-}O\text{-benzyl-}\beta\text{-D-galactopyranosyl})-(1\rightarrow4)\text{-}2,3,6\text{-tri-}O\text{-benzyl-}\beta\text{-D-glucopyranoside}$ (**131**). ——— 化合物 **21** (48 mg, 48.8 μmol) と化合物 **130** (48 mg, 32.6 μmol) をジクロロメタン (2 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス 4A (1.0 g) 存在下室温にて 3 時間攪拌した。その後 0 °C に冷却し、NIS (23 mg, 102 μmol) を加え、さらに -60 °C まで冷却してトリフルオロメタンスルホン酸 (1.4 μl , 15.8 μmol)

を添加し、-60 °C にて 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライト濾過し、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ、 $Na_2S_2O_3$ 、 $M NaHCO_3$ 、水の順で洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (2:7 ethyl acetate-hexane) にて精製し、化合物 **131** (66 mg, 86%) をアモルファス状物質として得た。 $[\alpha]_D^{-18.6}$ (c 1.01, chloroform); 1H NMR data ($CDCl_3$): δ 0.99(m, 2H, $Me_3SiCH_2CH_2O$), 1.37(d, 3H, $J_{5,6} = 6.5\text{Hz}$, H-6, Fuc unit), 5.02(d, 1H, $J_{1,2} = 3.3\text{Hz}$, H-1, Fuc unit), 5.10(d, 1H, $J_{1,2} = 8.7\text{Hz}$, H-1, Gal unit), 5.31(d, 1H, $J_{1,2} = 8.3\text{Hz}$, H-1, GlcN unit), 5.44(dd, 1H, $J_{3,4} = 3.5$, $J_{2,3} = 10.4\text{Hz}$, H-3, Gal unit), 5.71(dd, 1H, H-2, Gal unit), 5.93(d, 1H, H-4, Gal unit), 6.83-7.98(m, 74H, 14Ph, Nphth).

Anal. Calc. for $C_{141}H_{145}NO_{29}Si$ (2345.8): C, 72.20; H, 6.23; N, 0.60. Found: C, 72.00; H, 6.19; N, 0.32.

2-(Trimethylsilyl)ethyl $O-(6\text{-}O\text{-benzyl-}\beta\text{-D-galactopyranosyl})-(1\rightarrow4)\text{-}O\text{-}[(2,3,4\text{-tri-}O\text{-benzyl-}\alpha\text{-L-fucopyranosyl})-(1\rightarrow3)]\text{-}O\text{-}(6\text{-}O\text{-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-}\beta\text{-D-glucopyranosyl})-(1\rightarrow3)\text{-}O\text{-}(2,4,6\text{-tri-}O\text{-benzyl-}\beta\text{-D-galactopyranosyl})-(1\rightarrow4)\text{-}2,3,6\text{-tri-}O\text{-benzyl-}\beta\text{-D-glucopyranoside}$ (**132**). ——— 化合物 **131** (1.88 g, 0.80 mmol) をメタノール (40 ml) とジクロロメタン (20 ml) の混合溶媒に溶解し、触媒量のナトリウムメチラートを加えて室温にて 4 時間攪拌した。反応収量後、イオン交換樹脂アンバーライト IR120 (H^+) にて反応液を中和し、樹脂を濾別した。濾液を濃縮してえられたシラップをカラムクロマトグラフィー (50:1 dichloromethane-methanol) にて精製し、化合物 **132** (1.60 g, 98%) をアモルファス状物質として得た。 $[\alpha]_D^{-18.6}$ (c 0.81, chloroform); 1H NMR data ($CDCl_3$): δ 0.99(m, 2H, $Me_3SiCH_2CH_2O$), 1.05(d, 3H, $J_{5,6} = 6.4\text{Hz}$, H-6, Fuc unit), 5.42(d, 1H, $J_{1,2} = 8.4\text{Hz}$, H-1, GlcN unit), 7.15-7.65(m, 59H, 11Ph, Nphth).

Anal. Calc. for $C_{120}H_{133}NO_{26}Si$ (2033.5): C, 70.88; H, 6.59; N, 0.69. Found: C, 70.59; H, 6.59; N, 0.62.

Phenyl $4\text{-}O\text{-acetyl-6-}O\text{-benzyl-2-deoxy-3-}O\text{-}(4\text{-methoxybenzyl})\text{-2-phthalimido-1-thio-}\beta\text{-D-glucopyranoside}$ (**133**). ——— 化合物 **108** (2.2 g, 3.60 mmol) をピリジン (15 ml) に溶解し、無水酢酸 (5 ml) を加えて室温にて 16 時間攪拌した。反応終了後、反応液にメタノールを加え過剰の無水酢酸を分解

した後、減圧濃縮し、ジクロロメタンで希釈した。このジクロロメタン溶液を 2N-HCl、水、M NaHCO₃ の順で洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (1:3 ethyl acetate-hexane) にて精製し、化合物 **133** (2.1 g, 89%) をアモルファス状物質として得た。
[α]_D +103.1° (c 0.83, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 1.99(s, 3H, AcO), 3.58(s, 3H, MeO), 4.27(t, 1H, J_{1,2} = J_{2,3} = 10.4Hz, H-2), 4.42(dd, 1H, J_{3,4} = 8.9Hz, H-3), 5.10(dd, 1H, J_{4,5} = 10.0Hz, H-4), 5.55(d, 1H, H-1), 6.39-7.81(m, 18H, aromatic).

Anal. Calc. for C₃₇H₃₅NO₈S(653.7): C, 67.98; H, 5.40; N, 2.14. Found: C, 67.95; H, 5.10; N, 2.03.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-[4-O-acetyl-6-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(4-methoxybenzyl)-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl]-(1 \rightarrow 3)-O-(6-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-[(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)]-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (**134**). ——— 化合物 **132** (300 mg, 147 μ mol) と化合物 **133** (78 mg, 119 μ mol) をジクロロメタン (3 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス 4A (1.2 g) 存在下室温にて 24 時間攪拌した。その後、NIS (47 mg, 209 μ mol) を加え、さらに -60°C まで冷却してトリフルオロメタンスルホン酸 (5 μ l, 20 μ mol) を添加し、-60°C にて 24 時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライト濾過し、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ、Na₂S₂O₃、M NaHCO₃、水の順で洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (2:3 ethyl acetate-hexane) にて精製し、化合物 **134** (181 mg, 62%) をアモルファス状物質として得た。
[α]_D -2.1° (c 0.99, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.77(d, 3H, J_{5,6} = J_{5,6'} = 6.5Hz, H-6, Fuc unit), 0.99(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.99(s, 3H, AcO), 3.57(s, 3H, MeO), 5.11(dd, 1H, J_{3,4} = 9.3, J_{4,5} = 9.9Hz, H-4, GlcN unit), 5.28(d, 1H, J_{1,2} = 8.3Hz, H-1, GlcN unit), 5.38(d, 1H, J_{1,2} = 8.5Hz, H-1, GlcN residue of lactosamine unit), 6.44-7.62(m, 72H, aromatic).

134 (Ac化物) ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.91(d, 3H, J_{5,6} = J_{5,6'} = 6.5Hz, H-6, Fuc unit), 0.98(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.71, 1.90, 2.00(3s, 9H, 3AcO), 3.62(s, 3H, MeO), 4.66(dd, 1H, J_{1,2} = 7.8, J_{2,3} = 10.5Hz, H-2, Gal unit), 5.08(t, 1H, J_{3,4} = J_{4,5} = 10.1Hz, H-4, GlcN unit), 5.09(d, 1H, J_{1,2} = 8.0Hz, H-1, GlcN unit), 5.26(d,

1H, J_{1,2} = 8.4Hz, H-1, GlcN residue of lactosamine unit), 5.51(d, 1H, J_{3,4} = 3.7Hz, H-4, Gal unit), 6.45-7.74(m, 72H, aromatic).

Anal. Calc. for C₁₅₁H₁₆₂N₂O₃₄Si(2577.0): C, 70.38; H, 6.34; N, 1.09. Found: C, 70.37; H, 6.24; N, 1.02.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-[2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(4-methoxybenzyl)- β -D-glucopyranosyl]-(1 \rightarrow 3)-O-(6-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-[(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)]-O-(2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (**135**). ——— 化合物 **134** (250 mg, 97 μ mol) を 95 %エタノール (10 ml) に溶解しhydrazine hydrate (0.2 ml) を加えて加熱還流下 48 時間攪拌した。室温まで冷却した後、沈殿物を濾別、エタノールにて洗浄し、濾液洗液を合わせて減圧濃縮した。得られたシラップをメタノール (7 ml) に溶解し、無水酢酸 (1 ml) を加えて 16 時間室温にて攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して得られたシラップをカラムクロマトグラフィーに供し、溶出溶媒 (40:1 dichloromethane-methanol) より化合物 **135** (161 mg, 66%) をアモルファス状物質として得た。
[α]_D -23.4° (c 0.84, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.98(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.03(d, 3H, J_{5,6} = J_{5,6'} = 6.5Hz, H-6, Fuc unit), 1.24, 1.25(2s, 6H, 2AcN), 3.66(s, 3H, MeO), 6.78-7.47(m, 64H, aromatic).

Anal. Calc. for C₁₃₇H₁₆₀N₂O₃₁Si(2358.9): C, 69.76; H, 6.84; N, 1.19. Found: C, 69.46; H, 6.61; N, 1.19.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-[2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(4-methoxybenzyl)- β -D-glucopyranosyl]-(1 \rightarrow 3)-O-(6-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-[(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)]-O-(2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (**136**). ———

化合物 **135** (42 mg, 17.8 μ mol) と化合物 **11** (23 mg, 23.1 μ mol) をジクロロメタン (1 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス 4A (200 mg) 存在下室温にて 16 時間攪拌した。その後 -15°C に冷却し、DMTST (25 mg, 96.7 μ mol) を加え、-15°C にて 24 時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライト濾

過し、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ、 M NaHCO_3 、水の順で洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー（12:8:0.9 dichloromethane-ethyl acetate-methanol）にて精製し、化合物 **136**（31 mg, 53%）をアモルファス状物質として得た。 $[\alpha]_D^{25} -9.3^\circ$ (c 1.08, chloroform); $^1\text{H NMR}$ data (CDCl_3): δ 1.00(m, 2H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.08(d, 3H, $J_{5,6} = J_{6,5} = 6.5\text{Hz}$, H-6, Fuc unit), 1.48-2.17(7s, 21H, 4AcO, 3AcN), 2.45(dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12.6$, $J_{3\text{eq},4} = 4.6\text{Hz}$, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.71(s, 3H, MeO), 3.84(s, 3H, MeOOC), 5.21(dd, 1H, $J_{6,7} = 2.7$, $J_{7,8} = 9.7\text{Hz}$, H-7, Neu5Ac unit), 5.38(d, 1H, $J_{3,4} = 3.2\text{Hz}$, H-4, Gal residue of sialyl Gal unit), 5.49(dd, 1H, $J_{1,2} = 7.9$, $J_{2,3} = 10.0\text{Hz}$, H-2, Gal residue of sialyl Gal unit), 5.66(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 6.73-8.21(m, 79H, aromatic).

Anal. Calc. for $\text{C}_{184}\text{H}_{209}\text{N}_3\text{O}_{51}\text{Si}$ (3306.8): C, 66.83; H, 6.37; N, 1.27. Found: C, 66.56; H, 6.32; N, 1.08.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-[2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(4-methoxybenzyl)- β -D-glucopyranosyl]-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4-di-O-acetyl-6-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-[(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)]-O-(2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (**137**). ———— 化合物 **136**（69 mg, 20.9 μmol ）をピリジン（1 ml）に溶解し、無水酢酸（0.5 ml）と触媒量の 4-dimethylaminopyridine を加えて室温にて 16 時間撹拌した。反応終了後、反応液にメタノールを加え過剰の無水酢酸を分解した後、減圧濃縮し、得られたシラップをカラムクロマトグラフィー（30:1 dichloromethane-methanol）にて精製し、化合物 **137**（67 mg, 95%）をアモルファス状物質として得た。 $^1\text{H NMR}$ data (CDCl_3): δ 1.00(m, 2H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.07(d, 3H, $J_{5,6} = J_{6,5} = 6.4\text{Hz}$, H-6, Fuc unit), 1.41-2.20(9s, 27H, 6AcO, 3AcN), 2.45(dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12.7$, $J_{3\text{eq},4} = 4.4\text{Hz}$, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.68(s, 3H, MeO), 3.84(s, 3H, MeOOC), 4.96(dd, 1H, $J_{1,2} = 7.2$, $J_{2,3} = 10.6\text{Hz}$, H-2, Gal residue of lactosamine unit), 5.10(d, 1H, $J_{1,2} = 3.5\text{Hz}$, H-1, Fuc unit), 5.15(d, 1H, $J_{1,2} = 7.9\text{Hz}$, H-1, Gal residue of sialyl Gal unit), 5.20(dd, 1H, $J_{6,7} = 2.8$, $J_{7,8} = 9.7\text{Hz}$, H-7, Neu5Ac unit), 5.36(d, 1H, $J_{3,4} = 3.5\text{Hz}$, H-4, Gal residue of lactosamine unit), 5.38(d, 1H, $J_{3,4} = 3.3\text{Hz}$, H-4, Gal residue of sialyl Gal unit), 5.47(dd, 1H, $J_{2,3} =$

10.0Hz, H-2, Gal residue of sialyl Gal unit), 5.72(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 6.66-8.25(m, 79H, aromatic).

Anal. Calc. for $\text{C}_{188}\text{H}_{213}\text{N}_3\text{O}_{53}\text{Si}$ (3390.8): C, 66.59; H, 6.33; N, 1.24. Found: C, 66.31; H, 6.29; N, 1.21.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4-di-O-acetyl-6-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-[(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)]-O-(2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranoside (**138**). ———— 化合物 **137**（83 mg, 24.5 μmol ）をメタノール（8 ml）に溶解し、ceric ammonium nitrate（CAN; 134 mg, 245 μmol ）を加え、室温にて 4 時間撹拌した。反応終了後、反応液に NaHCO_3 を加え撹拌した後セライト濾過し、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ水で洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー（30:1 dichloromethane-methanol）にて精製し、化合物 **137**（76 mg, 95%）をアモルファス状物質として得た。 $[\alpha]_D^{25} +3.0^\circ$ (c 0.76, chloroform); $^1\text{H NMR}$ data (CDCl_3): δ 1.00(m, 2H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.08(d, 3H, $J_{5,6} = J_{6,5} = 6.3\text{Hz}$, H-6, Fuc unit), 1.36-2.20(9s, 27H, 6AcO, 3AcN), 2.45(dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12.5$, $J_{3\text{eq},4} = 4.7\text{Hz}$, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.84(s, 3H, MeOOC), 5.34(d, 1H, $J_{3,4} = 3.1\text{Hz}$, H-4, Gal residue of lactosamine unit), 5.44(d, 1H, $J_{3,4} = 2.7\text{Hz}$, H-4, Gal residue of sialyl Gal unit), 5.52(dd, 1H, $J_{1,2} = 8.2$, $J_{2,3} = 9.9\text{Hz}$, H-2, Gal residue of sialyl Gal unit), 5.67(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 7.05-8.29(m, 75H, aromatic).

Anal. Calc. for $\text{C}_{180}\text{H}_{205}\text{N}_3\text{O}_{52}\text{Si}$ (3270.7): C, 66.10; H, 6.32; N, 1.28. Found: C, 65.93; H, 6.13; N, 1.26.

2-(Trimethylsilyl)ethyl O-(methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-[(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)]-O-[2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(4-methoxybenzyl)- β -D-glucopyranosyl]-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4-di-O-acetyl-6-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-[(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)]-O-(2-acetamido-6-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-

(1→4)-2,3,6-tri-O-benzyl-β-D-glucopyranoside (**139**). ——— 化合物 **138** (76 mg, 23.2 μmol) と化合物 **69** (24 mg, 45.6 μmol) をトルエン (1 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス4A (400 mg) 存在下室温にて5時間攪拌した。その後、NIS (11 mg, 48.9 μmol) を加え、さらに -10 °C まで冷却してトリフルオロメタンスルホン酸 (2 μl, 8 μmol) を添加し、-10 °C にて16時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライト濾過し、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ、Na₂S₂O₃, M NaHCO₃、水の順で洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥後濃縮した。得られたシラップをカラムクロマトグラフィー (30:1 dichloromethane-methanol) にて精製し、化合物 **139** (39 mg, 46%) をアモルファス状物質として得た。
 $[\alpha]_D^{25} -24.8^\circ$ (c 0.78, chloroform); ¹H NMR data (CDCl₃): δ 0.97(m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂O), 1.01(d, 3H, J_{5,6} = J_{5,6'} = 6.9 Hz, H-6, Fuc unit), 1.03(d, 3H, J_{5,6} = J_{5,6'} = 6.1 Hz, H-6, Fuc unit), 1.24-2.19(8s, 27H, 6AcO, 3AcN), 2.41(dd, 1H, J_{gem} = 12.2, J_{3eq,4} = 4.3 Hz, H-3eq, Neu5Ac unit), 3.78(s, 3H, MeOOC), 5.30(d, 1H, J_{3,4} = 3.6 Hz, H-4, Gal residue of sialyl Gal unit), 5.47(dd, 1H, J_{1,2} = 8.0, J_{2,3} = 10.0 Hz, H-2, Gal residue of sialyl Gal unit), 5.74(m, 1H, H-8, Neu5Ac unit), 7.03-8.25(m, 90H, aromatic).

Anal. Calc. for C₂₀₇H₂₃₃N₃O₅₆Si (3687.2): C, 67.43; H, 6.37; N, 1.14. Found: C, 67.36; H, 6.20; N, 0.91.

まとめ

本研究ではラクト系ガングリオシドの系統的合成法の開発を目指し、細胞接着分子 LECCAMs のリガンドであり新たな抗炎症剤、癌転移阻害剤の候補として注目を集めているシアリルルイス X、及びシアリルルイス a を含む7種のガングリオシドの全合成に成功した。

系統的なガングリオシド合成を可能にした鍵は A. Hasegawa らの方法によって容易に合成できるシアリル α(2→3) ガラクトース、シアリル α(2→6) ガラクトースを、それぞれシアリルガラクトースドナーという合成ユニットとして利用する方法を開発したことであり、その成果は第1章、第2章に述べたとおりである。またフコシル化については、従来法で用いられたプロミドよりも非常に安定なチオグリコシドを用いるという点と、迅速に反応が進行するという点、特にプロモーターとして NIS-TfOH を用いた場合には反応性の悪い糖受容体に対しても、立体選択的に高収率でフコシル体が得られるという点で5糖以上の糖鎖に対するフコシル化も容易に行うことが可能となった。(第3, 4, 5章)

ラクト系 II 型ガングリオシドではラクトサミンの繰り返しもその構造的特徴のひとつである。本研究ではグルコサミンの位置選択的なガラクトシル化にて収率良くラクトサミン誘導体を得ることに成功した。ラクトサミンの繰り返し構造を有するガングリオシドについてはこのラクトサミン誘導体と、4章までの知見、即ち基軸になる構造を先に構築し、枝葉であるフコースを後に縮合するというストラテジーで合成することができた。(第5章)

ガングリオシド類は生体微量成分である上に、その分子多様性のため有機化学的な手法に拠ることなしに多種類の分子を純粋な標品として得ることは困難である。そのためガングリオシドの生体機能には未解明の部分が多く残されている。本研究において系統的に合成された7種の分子は、癌関連抗原、インフルエンザウイルスレセプター、LECCAMs リガンド等として研究に利用されており、分子レベルでの詳細な研究成果が着々と蓄積されつつある。また本研究の成果を基礎に、さまざまなガングリオシドを合成することは、それらの分子が持つ未知の生体機能の発見にもつながると思われる。

謝辞

本研究に際して、終始御懇篤なご指導を賜りました恩師長谷川明教授、並びに木曾真教授に深く感謝いたします。また本論文に関し、御校閲を頂きました岐阜大学農学部原徹夫教授、信州大学農学部柴田久夫教授、静岡大学農学部碓氷泰市教授に感謝申し上げます。

本研究の遂行に辺り、終始御指導、御助言を頂きました岐阜大学農学部石田秀治助教授に感謝いたします。

岐阜大学大学院連合農学研究科に於ける本研究の実施に際し、深い理解と御援助を賜りました外山高久日清製油（株）元常任顧問、福田稔部長をはじめ、日清製油株式会社医薬品部の皆様に心より御礼申し上げます。

最後に、本研究の共同研究者として特に御協力いただきました堀田憲司氏、江原多朗氏を始めとする岐阜大学農学部旧植物成分化学講座、並びに日清製油医薬品部研究室の皆様に感謝いたします。

引用文献

- 1) 糖鎖工学研究協議会監修、(1992)、糖鎖工学、初版、産業調査会バイオテクノロジー情報センター、東京
- 2) a) Numata, M., Sugimoto, M., Koike, K., Ogawa, T. (1987). *Carbohydr. Res.*, **163**, 209-225; b) Sugimoto, M. and Ogawa, T. (1985). *Glycoconj. J.*, **2**, 5-9; c) Sugimoto, M., Numata, M., Koike, K., Nakahara, Y., Ogawa, T. (1986). *Carbohydr. Res.*, **156**, c1-c5
- 3) a) Okamoto, K. and Goto, T. (1990). *Tetrahedron*, **46**, 5835-5857; b) Ito, Y. and Ogawa, T. (1987). *Tetrahedron Lett.*, 6221-6224; c) Paquet, F. and Sinaÿ, P. (1984). *Tetrahedron Lett.*, 3071-3074; d) Birberg, W. and Lönn, H. (1991). *Tetrahedron Lett.*, 7457-7459; e) Ito, Y., Ogawa, T. (1990). *Tetrahedron*, **46**, 89-102
- 4) a) Murase, T., Ishida, H., Kiso, M. and Hasegawa, A. (1988). *Carbohydr. Res.*, **184**, c1-c4; b) Hasegawa, A., Ohki, H., Nagahama, T., Ishida, H. and Kiso, M. (1991). *Carbohydr. Res.*, **212**, 277-281
- 5) 神奈木玲児、平岩望、板井茂行、原田良策 (1990). 病理と臨床、**8**, 85-99
- 6) a) 神奈木玲児 (1989) 癌抗原と腫瘍マーカー、松橋直、尾形稔編、臨床病理臨時増刊第82号、52-86、東京 b) Livingston, P. O., Natoli, E. J., Calves, M. J., Stockert, E., Oettgen, H. F., Old, L. J. (1987). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **84**, 2911-2915; c) Livingston, P. O., Ritter, G., Srivastava, P., Padavan, M., Calves, M. J., Oettger, H.F., Old, L. J. (1989). *Cancer Res.*, **49**, 7045-7050
- 7) a) Walz, G., Aruffo, A., Kolanus, W., Bevilacqua and Seed, B. (1990). *Science*, **250**, 1132-1135; b) Polley, M. J., Philips, M. L., Wayner, E., Nudelman, E., Singhal, A. K., Hakomori, S. and Paulson, J. C. (1991). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **88**, 6224-6228; c) Philips, M. L., Nudelman, E., Gaeta, F. C. A., Perez, M., Singhal, A. K., Hakomori, S. and Paulson, J. C. (1990). *Science*, **250**, 1130-1132; d) Tiemeyer, M., Swiedler, S. J., Ishihara, M., Moleland, M.,

- Schweingruber, H., Hirtzer, P. and Brandley, B. K. (1991). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **88**, 1138-1142; e) Takada, A., Ohmori, K., Takahashi, N., Tsuyuoka, K., Yago, K., Zenita, K., Hasegawa, A., and Kannagi, R. (1991). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **179**, 713-719
- 8) a) Mansson, J. E., Fredman, P., Nilsson, O., Lindholm, L., Holmgren, J. and Svennerholm, L. (1985). *Biochim. Biophys. Acta*, **834**, 110-117; b) Nilsson, O., Mansson, J. E., Lindholm, L., Holmgren, J. and Svennerholm, L. (1985). *FEBS Lett.*, **182**, 398-402
- 9) Suzuki, Y., Nishi, H., Hidari, K., Hirabayashi, Y., Matsumoto, M., Kobayashi, T., Watarai, S., Yasuda, T., Nakayama, J., Maeda, H., Katsuyama, T., Kanai, M., Kiso, M. and Hasegawa, A. (1991). *J. Biochem.*, **109**, 354-360
- 10) Suzuki, Y., Kato, H., Naeve, C. W., Webster, R. G. (1989). *J. Virol.*, **63**, 4298-4302
- 11) Nojiri, H., Takaku, F., Tetsuka, T., Motoyoshi, K., Miura, Y. and Saito, M. (1984). *Blood*, **64**, 534-541
- 12) Kiso, M., Nakamura, A., Tomita, T. and Hasegawa, A. (1986). *Carbohydr. Res.*, **158**, 101-111; b) Schmidt, R. R. and Zimmermann, P. (1986). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 725-726
- 13) Schmidt, R. R., Michel, J. (1980). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **19**, 731-732
- 14) Lönn, H. (1985). *Carbohydr. Res.*, **139**, 105-113
- 15) Fugedi, P. and Garegg, P. J. (1986). *Carbohydr. Res.*, **149**, c9-c12
- 16) a) Konradsson, P., Mootoo, D. R., McDevitt, R. E. and Fraser-Reid, B. (1990). *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 270-272; b) Veeneman, G. H., van Leeuwen, S. H., van Boom, J. H. (1990). *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1331-1334
- 17) a) Dasgupta, F., Garegg, P. J. (1988). *Carbohydr. Res.*, **177**, c13-c17; b) Dasgupta, F., Garegg, P. J. (1990). *Carbohydr. Res.*, **202**, 225-238
- 18) a) Lemieux, R. W. and Morgan, A. R. (1965). *Can. J. Chem.*, **43**, 2190; b) Fraser-Reid, B., Udodong, U. E., Zufan, W., Ottasson, H. (1990). *J. Org. Chem.*, **55**, 6068-6070
- 19) Nicolaou, K. C., Seitz, S. P. and Papahatjis, D. P. (1983). *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 2430-2434

- 20) a) Weygand, F. and Ziemann, H. (1962). *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **657**, 179-198; b) Garegg, P. J., Oscarson, S. (1985). *Carbohydr. Res.*, **136**, 207-213
- 21) Nicolaou, K. C., Dolle, R. E., Papahatjis, D. P. and Randall, J. L. (1984). *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4189-4192
- 22) Garegg, P. J., Konradsson, P., Kvarnstrom, I., Norberg, T., Svensson, S. C. T. and Wigilius, B. (1985). *Acta Chem. Scand. B.*, **39**, 569-577
- 23) Garegg, P. J. and Norberg, T. (1979). *Acta Chem. Scand. B.*, **33**, 116-118
- 24) a) Kunz, H. and Harreus, A. (1982). *Liebigs Ann. Chem.*, 41-48; b) Sato, S., Ito, Y. and Ogawa, T. (1988). *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4097-4100
- 25) Jansson, K., Ahlfors, S., Frejd, T., Kihlberg, J., Magnusson, G., Dahmen, J., Noori, G., Stenvall, K. (1988). *J. Org. Chem.*, **53**, 5629-5647
- 26) Poszgay, V. and Jennings, H. J. (1987). *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1375-1376
- 27) Lipshutz, B. H., Pegram, J. J., Morey, M. C. (1981). *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4603-4606
- 28) Haque, M. E., Kikuchi, T., Yoshimoto, K., and Tsuda, Y. (1985). *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2243-2255
- 29) Oikawa, Y., Tanaka, T., Horita, K., Yoshida, T. and Yonemitsu, O. (1984). *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5393-5396
- 30) Lemieux, R. U., Takeda, T., and Chung, B. Y., (1976). *ACS Symp. Ser.*, **39**, 90-115
- 31) Garegg, P. J., Hultberg, and Wallin, S. (1982). *Carbohydr. Res.*, **108**, 97-101
- 32) Kameyama, A., Ishida, H., Kiso, M., Hasegawa, A. (1990). *Carbohydr. Res.*, **200**, 269-285
- 33) Schmidt, R. R., and Grundler, G. (1981). *Synthesis*, 885
- 34) Ito, Y., Kiso, M., and Hasegawa, A. (1989). *J. Carbohydr. Chem.*, **8**, 285-294
- 35) Adachi, T., Yamada, Y., Inoue, I. and Saneyoshi, M. (1977). *Synthesis*, 45-46; b) Paulsen, H., Schultz, M., Kamann, J. D., Waller, B., and Paar, H. (1985). *Liebigs Ann. Chem.*, 2028-2048; c) Murase, T., Ishida, H., Kiso, M., Hasegawa, A. (1989). *Carbohydr. Res.*, **188**, 71-80

- 36) Hasegawa, A., Hotta, K., Kameyama, A., Ishida, H., Kiso, M. (1991). *J. Carbohydr. Chem.*, **10**, 439-459
- 37) Watanabe, K., Powell, M. E., and Hakomori, S. (1979). *J. Biol. Chem.*, **254**, 8223
- 38) Nilsson, O., Lindholm, L., Holmgren, J., and Svennerholm, L. (1985). *Biochim. Biophys. Acta*, **835**, 577
- 39) Hasegawa, A., Ando, T., Kameyama, A., Kiso, M., (1992). *Carbohydr. Res.*, **230**, c1-c5
- 40) a) Kameyama, A., Ishida, H., Kiso, M., and Hasegawa, A. (1991). *Carbohydr. Res.*, **209**, c1-c4;
b) Kameyama, A., Ishida, H., Kiso, M., and Hasegawa, A. (1991). *J. Carbohydr. Chem.*, **10**, 549-560
- 41) Kameyama, A., Ishida, H., Kiso, M., and Hasegawa, A. (1991). *J. Carbohydr. Chem.*, **10**, 729-738
- 42) Rauvala, H. (1976). *J. Biol. Chem.*, **251**, 7517-1520
- 43) Fukushima, K., Hirota, M., Terasaki, P. I., Wakisaka, A., Togashi, H., Chia, D., Suyama, N., Fukushima, Y., Nudelman, S., and Hakomori, S. (1984). *Cancer Res.*, **44**, 5279-5285
- 44) Fukuda, M., Spooncer, E., Oates, J. E., Dell, A., and Klock, J. C. (1984). *J. Biol. Chem.*, **259**, 10925-10935
- 45) Matsushita, Y., Nakamori, S., Seftor, E. A., Hendrix, M. J. C., and Irimura, T. (1991). *Exp. Cell Res.*, **196**, 20-25
- 46) Dejter-Juszynski, M., and Flowers, H. M., (1971). *Carbohydr. Res.*, **18**, 219-226
- 47) Lemieux, R. U., Bundle, D. R., and Baker, D. A. (1975). *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4076-4083
- 48) a) Sato, S., Mori, M., Ito, Y., Ogawa, T. (1986). *Carbohydr. Res.*, **155**, c6-c10; b) Sato, S., Ito, Y., Ogawa, T. (1986). *Carbohydr. Res.*, **155**, c1-c5
- 49) Kameyama, A., Ishida, H., Kiso, M., and Hasegawa, A. (1994). *J. Carbohydr. Chem.*, in press.
- 50) Koprowski, H., Steplewski, Z., Mitchell, K., Herlyn, M., Herlyn, D., and Fuhrer, P. (1979). *Somat. Cell Genet.*, **5**, 957-972

- 51) Magnani, J. L., Nilsson, B., Brockhaus, M., Zopf, D., Steplewski, Z., Koproeski, H., and Ginsburg, V. (1982). *J. Biol. Chem.*, **257**, 14365-14369
- 52) Solter, D., Knowles, B. B. (1978). *Proc. Natl. Acad. Sci., USA.*, **75**, 5565-5569
- 53) Kannagi, R., Nudelman, E., Levery, S. B., Hakomori, S. (1982). *J. Biol. Chem.*, **257**, 14865-14874
- 54) Fukushi, Y., Nudelman, E., Levery, S. B., Hakomori, S., Rauvala, H. (1984). *J. Biol. Chem.*, **259**, 10511-10517
- 55) Kannagi, R. (1986). *Cancer Res.*, **46**, 2619-2626
- 56) Nicolaou, K. C., Hummel, C. W., Iwabuchi, Y. (1992). *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 3126-3128
- 57) a) Grundler, G., Schmidt, R. R. (1984). *Liebigs Ann. Chem.*, 1826; b) Grundler, G., Schmidt, R. R. (1985). *Carbohydr. Res.*, **135**, 203; c) Lemieux, R. U., Burzynska, M. H. (1982). *Can. J. Chem.*, **60**, 76
- 58) Alais, J., and Veyrières, A. (1981). *Carbohydr. Res.*, **93**, 164-165
- 59) Sato, S., Ito, Y., Ogawa, T. (1986). *Carbohydr. Res.*, **155**, c1-c5
- 60) Jain, R. K., Matta, K. L. (1992). *Carbohydr. Res.*, **226**, 91-100
- 61) Garegg, P. J., Oscarson, S. (1985). *Carbohydr. Res.*, **136**, 207-213
- 62) Sato, S., Ito, Y., Nukada, T., Nakahara, Y., Ogawa, T. (1987). *Carbohydr. Res.*, **167**, 197-210
- 63) a) Mukaiyama, T., Murai, Y., and Shoda, S. (1981). *Chem. Lett.*, 431-432; b) Mukaiyama, T., Hashimoto, Y., and Shoda, S. (1983). *Chem. Lett.*, 935-936
- 64) a) Konradsson, P., Mootoo, D. R., McDevitt, R. E., and Fraser-Reid, B. (1990). *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 270-272; b) Fraser-Reid, B., Wu, Z., Udodong, U. E., Ottosson, H. (1990). *J. Org. Chem.*, **55**, 6068-6070
- 65) Nilsson, M., and Norberg, T. (1990). *J. Carbohydr. Chem.*, **9**, 1-14
- 66) Macher, B. A., Buehler, J., Scudder, P., Knapp, W., Feizi, T. (1988). *J. Biol. Chem.*, **263**, 10186-10191

