



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

細菌リポ多糖成分リピドAの生物活性発現部位に関する研究：

リピドAの非還元側サブユニット類縁体の合成

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2022-06-07 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 木曾, 真, 石田, 秀治, 鬼頭, 徳典, 田中, 進二, 長谷川, 明 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/5732

細菌リポ多糖成分リピド A の生物活性発現部位に関する 研究—リピド A の非還元側サブユニット類縁体の合成

木曾 真・石田秀治・鬼頭徳典
田中進二・長谷川明

(1984年 7 月31日受理)

Molecular Requirements for Manifestation of Biological Activities of Lipid A : Synthesis of the Non-reducing Part Subunit Analogs.

Makoto KISO, Hideharu ISHIDA, Tokunori KITO,
Shinji TANAKA and Akira HASEGAWA.

(Received July 31, 1984)

SUMMARY

In order to clarify the moiety of the structure that is required for manifestation of the biological activities of lipid A in bacterial lipopolysaccharides, a variety of monosaccharide analogs (I-XIII) of the non-reducing part subunit have been synthesized.

Benzyl 2-deoxy-2-(3-hydroxydodecanoylamino)-4, 6-O-isopropylidene- α -D-glucopyranoside (2 α), for example, was esterified with dodecanoyl chloride, and then the product underwent mild hydrolysis to give benzyl 2-deoxy-2-[(3-O-dodecanoyl) dodecanoylamino]-3-O-dodecanoyl- α -D-glucopyranoside (6 α). After tritylation of the 6-OH group, quantitative phosphorylation of the 4-OH group with diphenyl phosphorochloridate was carried out. Removal of the all protective groups gave compound I. The other analogs (II-XIII) were prepared in the similar manners. Among the synthetic analogs, 2-deoxy-4-O-phosphoryl-2-[(3-O-tetradecanoyl) tetradecanoylamino]-3-O-tetradecanoyl-D-glucose (III) exhibited the most distinct and strong biological activities.

Res. Bull. Fac. Agr. Gifu Univ. (49) : 171-181, 1984.

要 約

細菌リポ多糖成分リピド A の生物活性発現部位を明らかにするために、様々な非還元側サブユニット類縁体 (I~XIII) が合成された。例えば Benzyl 2-deoxy-2-(3-hydroxydodecanoylamino)-4, 6-O-isopropylidene- α -D-glucopyranoside (2 α) の 2 個の水酸基を同時に Lauroyl 化した後、脱 isopropylidene 化すると容易に benzyl 2-deoxy-2-[(3-O-dodecanoyl) dodecanoylamino]-3-O-dodecanoyl- α -D-glucopyranoside (6 α) が得られる。この C-4 位水酸基を diphenyl phosphorochloridate により定量的にリン酸化した。すべての保護基を脱離すると化合物 I が得られる。類似の方法によりその他の類縁体 II ~ XIII が合成された。これら類縁体のうち、2-deoxy-4-O-phosphoryl-2-[(3-O-tetradecanoyl) tetra-

decanoylamino]-3-O-tetradecanoyl-D-glucose (III) が最も明白で強い生物活性を発現した。

緒 言

グラム陰性菌細胞壁外膜に存在するリポ多糖 (LPS) の構成成分であるリピド A は, 内毒素特有の多彩な生物活性を発現することが示唆されてきたが^{1,2)}, 単離, 精製の困難さが研究の大きな防げとなってきた。我々は数年来, このリピド A の活性中心構造ならびにその類縁化合物を有機合成化学的に人工合成し, 分子構造と生物活性の本質を解明する研究を行ってきた^{3,4)}。有機合成化学の積極的な介入により1983年にリピド A の新構造式 (Fig. 1) が確立され, また新構造に対応した生合成中間体も単離されるなど内毒素に関する研究は大

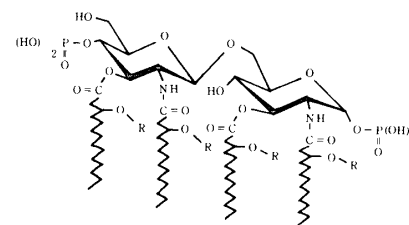


Fig. 1. Lipid A (R=fatty acyl or H)

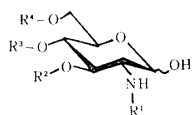


Table 1. Structures of monosaccharide analogs (I-XIII) of the non-reducing part subunit of lipid A

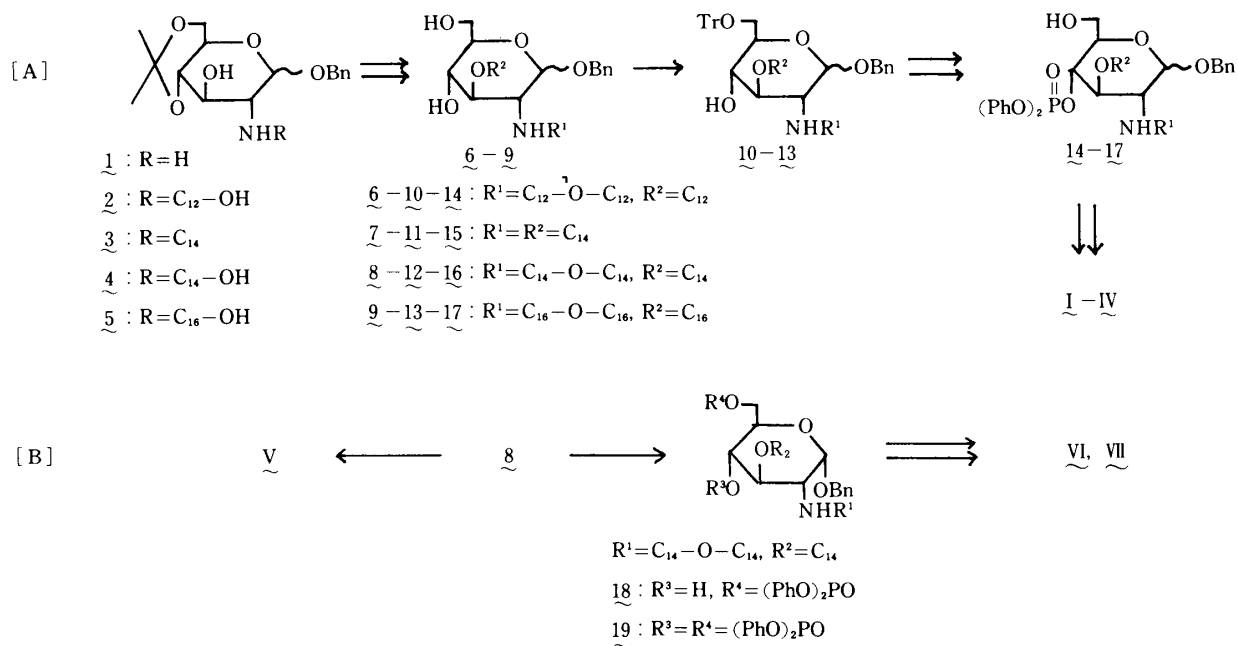
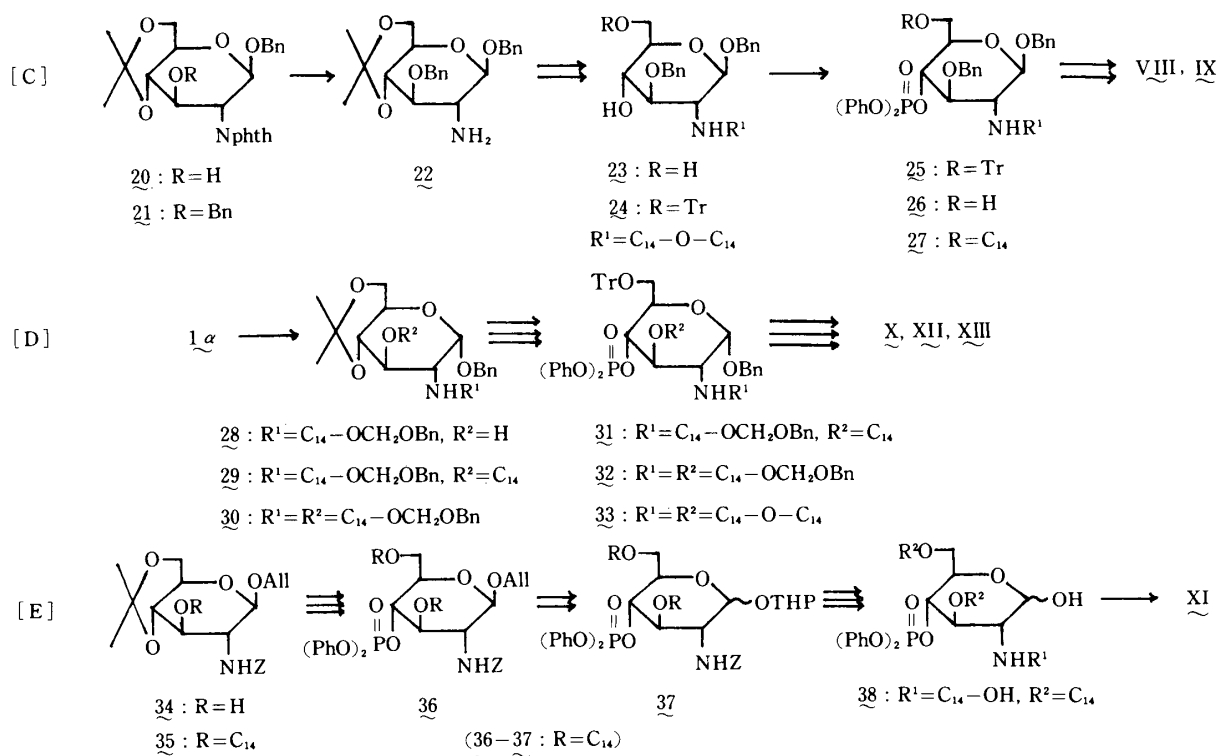
Compounds No.	Substituents			
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
I	C ₁₂ -O-C ₁₂	C ₁₂	P	H
II	C ₁₄	C ₁₄	P	H
III	C ₁₄ -O-C ₁₄	C ₁₄	P	H
IV	C ₁₆ -O-C ₁₆	C ₁₆	P	H
V	C ₁₄ -O-C ₁₄	C ₁₄	H	H
VI	C ₁₄ -O-C ₁₄	C ₁₄	H	P
VII	C ₁₄ -O-C ₁₄	C ₁₄	P	P
VIII	C ₁₄ -O-C ₁₄	H	P	H
IX	C ₁₄ -O-C ₁₄	H	P	C ₁₄
X	C ₁₄ -OH	C ₁₄	P	H
XI	C ₁₄ -OH	C ₁₄	P	C ₁₄
XII	C ₁₄ -OH	C ₁₄ -OH	P	H
XIII	C ₁₄ -O-C ₁₄	C ₁₄ -O-C ₁₄	P	H

C₁₄, Tetradecanoyl; C₁₄-OH, (R) -3-Hydroxytetradecanoyl; C₁₄-O-C₁₄, (R) -3-Tetradecanoyloxytetradecanoyl; P, Phosphoryl

きく前進した^{5a)}。その共通した化学構造の特徴は, β -1, 6 結合した 2 つのグルコサミン骨格上のアミノ基ならびに C-3, 3' 位水酸基に 3-ヒドロキシミリスチン酸がアミドおよびエステル結合し, さらに C-1, 4' 位にリン酸基を有する両親媒性のユニークな分子構造にある。2 つのグルコサミン骨格は互いにサブユニット構造を形成し, 菌株により 3-ヒドロキシミリスチン酸の水酸基のいくつかが更にアシル化された複雑な構造を形成している。本研究では, 生物活性を発現する最小構造ならびに活性発現部位を究明するために, リピド A の様々な非還元側サブユニット類縁体 (I~XIII) を化学合成した。若干の生物活性試験の結果についても言及する。

結果及び考察

脂肪酸の鎖長の違いによる生物活性への影響を調べるために, 化合物 I ~ IV がルート [A] (Scheme 1) に従って合成された。すなわち予め調製された化合物 2 ~ 5 (化合物 3, 4 の調製法については文献 6・7 を参照) の残存するすべての水酸基をアシル化した後 isopropylidene 基を加水分解した。得られた化合

SCHEME-1 Synthetic routes to compounds I-VIISCHEME-2 Synthetic routes to compounds VIII-XIII

物 **6** ~ **9** の C-6 位水酸基を選択的に trityl (Tr) 化し、それぞれ化合物 **10** ~ **13** へと導いた。次に CH_2Cl_2 中, pyridine, 4-dimethylaminopyridine (DMAP) 存在下 diphenyl phosphorochloridate を作用させ、C-4 位を定量的にリン酸化することに成功した。続いて酸加水分解により Tr 基を、またパラジウム炭素および酸化白金触媒下での水素添加により、ベンジル (Bn) 基とフェニル (Ph) 基をそれぞれ除去し、化合物 **I** ~ **IV** を合成した。

リン酸基の活性発現に対する役割および位置特異性を明らかにするために、化合物 **8 β** を水素添加して dephospho 体 **V** を調製する一方、化合物 **8 β** と diphenyl phosphorochloridate を 0°C で反応させることにより化合物 **18** を、また室温にて一夜反応させることにより化合物 **19** をそれぞれルート [B] に従って合成した。化合物 **18**, **19** の保護基を脱離することにより **VI** と **VII** が調製された。

次に脂肪酸の数や結合位置の違いによる活性発現への影響を調べるために、化合物 **VIII** ~ **XI** が合成された。まず化合物 **20** の C-3 位水酸基を NaH にて活性化した後、benzyl bromide を作用させ化合物 **21** とし、続いて hydrazine にて phthaloyl 基を除去すると収率良く化合物 **22** が得られる。定法により N-アシル化、6-O-trityl 化ならびにリン酸化を行い、最後に保護基を還元脱離して化合物 **VIII** が合成された (ルート [C], Scheme 2)。また化合物 **26** の C-6 位水酸基を myristoyl 化した後脱保護すると化合物 **IX** が得られる。一方、化合物 **1 α** のアミノ基に、予め調製された 3-O-benzyloxymethylmyristic acid ($\text{C}_{14}\text{-OCH}_2\text{OBn}$) を導入し、続いて糖骨格の C-3 位水酸基を myristoyl 化して化合物 **29** とした。定法に従い脱 isopropylidene 化, trityl 化およびリン酸化を経て化合物 **X** が合成された (ルート [D], Scheme 2)。3,6-di-O-myristoyl 化合物 **XI** の合成は、ルート [E] に従って達成された。すなわちアシルグリコシド **34** を出発物質とし、3,6-位水酸基をアシル化した後 C-4 位にリン酸基を導入し、脱アシル化, tetrahydropyranyl (THP) 化により化合物 **37** とした。Benzyloxycarbonyl (Z) 基を還元脱離し、生成したアミノ基に 3-hydroxymyristic acid を導入した後保護基を除去すると化合物 **XI** が得られる。

Lehmann's precursor として知られているリピド A 生合成中間体のサブユニット構造 **XII** およびそのダブルアシル体 **XIII** を合成するために、化合物 **1 α** のアミノ基と水酸基を同時に 3-O-benzyloxymethylmyristoyl 化した。得られた化合物 **30** を定法によりリン酸化し、脱保護すると化合物 **XII** が得られる。また化合物 **32** の benzyloxymethyl 基を選択的に還元脱離したのち生じた水酸基を myristoyl 化し、保護基を脱離すると化合物 **XIII** が得られる。

以上の様に合成した一連の類縁体について得られた生物試験の結果^{5b)}、化合物 **III** に最も明白で強いリピド A 類似の生物活性が認められた。

実験の部

Benzyl 2-deoxy-2-(3-hydroxydodecanoylamino)-4, 6-O-isopropylidene- α -D-glucopyranoside (**2 α**)
及び *benzyl 2-deoxy-2-(3-hydroxyhexadecanoylamino)-4, 6-O-isopropylidene- α -D-glucopyranoside* (**5 α**)

予め調製した 3-hydroxylauric acid (0.25 g) を無水 1, 4-dioxane (8 ml) に溶解し、N-hydroxysuccinimide (HOSu) (0.16 g), dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (0.3 g) を加え、室温にて攪拌し、脂肪酸が完全に活性化された後に別に調製しておいた化合物 **1 α** (Benzyl 2-amino-2-deoxy-4, 6-O-isopropylidene- α -D-glucopyranoside) (0.43 g) を加え室温にて一夜攪拌した。DC-urea をろ別し、ろ液を減圧濃縮して得た syrup をカラムクロマトグラフィー [Wacogel C-200, 流出液 CHCl_3 -MeOH (100:1v/v)] に供し油状化合物 **2 α** (0.56 g, 80%) を得た。 $[\alpha]_D^{+68.5}$ ($\text{C}0.8$, CHCl_3) 同様の操作により 3-hydroxypalmitic acid を **1 α** と反応させると油状化合物 **5 α** (71%) を得た。 $[\alpha]_D^{+62.2}$ ($\text{C}0.9$, CHCl_3)。IR $_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3600-3200 (OH, NH), 1650, 1550 (amide), 860 (Me_2C), 760-700 (Ph)。

Benzyl 2-deoxy-2-[(3-O-dodecanoyl) dodecanoylamino]-3-O-dodecanoyl- α -D-glucopyranoside (**6 α**) 及び *benzyl 2-deoxy-2-[(3-O-hexadecanoyl) hexadecanoylamino]-3-O-hexadecanoyl- α -D-glucopyranoside* (**9 α**)

化合物 **2 α** (0.56 g) を無水 pyridine (10ml) に溶解し、触媒量の DMAP を加え、 0°C に冷却・攪拌

しながら Lauroyl chloride (0.76 g) を滴下し室温にて一夜攪拌した。過剰の MeOH を加え減圧濃縮して得た syrup を CHCl_3 で抽出した。 CHCl_3 層を 2N-HCl, 10% Na_2CO_3 水溶液, 水の順に洗浄し, 無水 Na_2SO_4 にて脱水後減圧濃縮した。得られた生成物 $[\text{IR}_{\text{max}}^{\text{film}}\text{cm}^{-1}: 3350 (\text{NH}), 1740 (\text{ester}), 1640, 1540 (\text{amide}), 860 (\text{Me}_2\text{C}), 740\text{--}700 (\text{Ph})]$ を $\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$ (1 : 1, 20ml) に溶解し, 酢酸 (1 ml) 及び触媒量の p-TsOH を加え室温にて攪拌した。反応終了後減圧濃縮して得た syrup をカラムクロマトグラフィーにて単離精製し, 化合物 **6 α** (0.43 g, 60%) を得た。 $[\alpha]_{\text{D}} + 59^\circ$ (C0.7, CHCl_3)。同様の操作により化合物 **5 α** に palmitoyl chloride を反応させて化合物 **9 α** (69%) を得た。 $[\alpha]_{\text{D}} + 50^\circ$ (C0.8, CHCl_3)。 $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{film}}\text{cm}^{-1}: 3600\text{--}3200 (\text{OH}, \text{NH}), 1740 (\text{ester}), 1660, 1550 (\text{amide}), 740\text{--}700 (\text{Ph})$ 。

Benzyl 2-deoxy-2-tetradecanoylamino-3-O-tetradecanoyl- β -D-glucopyranoside (**7 β**) 及び *benzyl 2-deoxy-2-[(3-O-tetradecanoyl) tetradecanoylamino]-3-O-tetradecanoyl- β -D-glucopyranoside* (**8 β**)

化合物 **3 β** (0.3 g)^{6,7)} 及び **4 β** (0.2 g)^{6,7)} を先と同様な操作で myristoyl chloride と反応させ, 前者の生成物は再結晶法にて, また後者の生成物はカラムクロマトグラフィーにて単離精製した。得られた *benzyl 2-deoxy-4, 6-O-isopropylidene-2-tetradecanoylamino-3-O-tetradecanoyl- β -D-glucopyranoside* [m.p. 112°C, $[\alpha]_{\text{D}} + 43^\circ$ (C0.6, CHCl_3), $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{Nujol}}\text{cm}^{-1}: 3340 (\text{NH}), 1740 (\text{ester}), 1660, 1530 (\text{amide}), 860 (\text{Me}_2\text{C}), 730 (\text{Ph})]$ 及び *benzyl 2-deoxy-4,6-O-isopropylidene-2-[(3-O-tetradecanoyl) tetradecanoylamino]-3-O-tetradecanoyl- β -D-glucopyranoside* $[[\alpha]_{\text{D}} - 30^\circ$ (C0.8, CHCl_3), $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{film}}\text{cm}^{-1}: 3340 (\text{NH}), 1740 (\text{ester}), 1660, 1540 (\text{amide}), 860 (\text{Me}_2\text{C}), 730\text{--}700 (\text{Ph})$, NMR data (90 MHz, CDCl_3): δ 0.75–0.95 (9H, Me), 1.1–1.7, 2.05–2.45 (70H, CH_2), 1.32, 1.95 (6H, 2s, Me_2C), 7.23 (5H, Ph)] のイソプロピリデン基を先に述べた様に加水分解して化合物 **7 β** 及び **8 β** $[[\alpha]_{\text{D}} - 20^\circ$ (C1.7, CHCl_3), $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{film}}\text{cm}^{-1}: 3500\text{--}3000 (\text{OH}, \text{NH}), 1710\text{--}1740 (\text{ester}), 1640, 1550 (\text{amide}), 750\text{--}680 (\text{Ph})]$ を定量的に得た。

Benzyl 2-deoxy-2-[(3-O-dodecanoyl) dodecanoylamino]-3-O-dodecanoyl-6-O-trityl- α -D-glucopyranoside (**10 β**) 及び *benzyl 2-deoxy-2-[(3-O-hexadecanoyl) hexadecanoylamino]-3-O-hexadecanoyl-6-O-trityl- α -D-glucopyranoside* (**13 α**)

化合物 **6 α** (0.26 g) を無水 pyridine (4 ml) に溶解し 90°C にて trityl chloride (0.13 g) を加え数時間攪拌した。反応終了後過剰の MeOH を加え減圧濃縮して得た syrup を定法により CHCl_3 抽出した。生成物をカラムクロマトグラフィー [Wacogel C-200, 流出液 CHCl_3] より単離精製し化合物 **10 α** (0.27 g, 76%) を得た。

$[\alpha]_{\text{D}} + 41.4^\circ$ (C0.7, CHCl_3), $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{film}}\text{cm}^{-1}: 3600\text{--}3200 (\text{OH}, \text{NH}), 1740 (\text{ester}), 1650, 1540 (\text{amide}), 780\text{--}700 (\text{Ph})$, NMR data (60MHz, CDCl_3): δ 0.75–2.5 (67H, Me, CH_2), 7.1–7.5 (20H, Ph)。同様な操作で化合物 **9 α** より **13 α** , $[\alpha]_{\text{D}} + 37^\circ$ (C0.54, CHCl_3) を 82% の収率で得た。

Benzyl 2-deoxy-2-tetradecanoylamino-3-O-tetradecanoyl-6-O-trityl- β -D-glucopyranoside (**11 β**) 及び *benzyl 2-deoxy-2-[(3-O-tetradecanoyl) tetradecanoylamino]-3-O-tetradecanoyl-6-O-trityl- β -D-glucopyranoside* (**12 β**)

化合物 **7 β** 及び **8 β** より上記と同様な操作にて化合物 **11 β** (86%), $[\alpha]_{\text{D}} - 31.2^\circ$ (C1.2, CHCl_3), $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{film}}\text{cm}^{-1}: 3600\text{--}3200 (\text{OH}, \text{NH}), 1740 (\text{ester}), 1660, 1560 (\text{amide}), 780\text{--}700 (\text{Ph})$, NMR data (90 MHz, CDCl_3): δ 0.8–0.95 (6H, Me), 1.15–2.45 (54H, CH_2), 7.1–7.5 (20H, Ph), 及び化合物 **12 β** (79%), $[\alpha]_{\text{D}} - 22.5^\circ$ (C1.12, CHCl_3), $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{film}}\text{cm}^{-1}: 3600\text{--}3200 (\text{OH}, \text{NH}), 1740 (\text{ester}), 1650, 1560 (\text{amide}), 780\text{--}700 (\text{Ph})$ を得た。

Benzyl 2-deoxy-4-O-diphenyl phosphoryl-2-[(3-O-dodecanoyl) dodecanoylamino]-3-O-dodecanoyl- α -D-glucopyranoside (**14 α**) 及び *benzyl 2-deoxy-4-O-diphenyl phosphoryl-2-[(3-O-hexadecanoyl) hexadecanoylamino]-3-O-hexadecanoyl- α -D-glucopyranoside* (**17 α**)

化合物 **10 α** (0.27 g) を無水 CH_2Cl_2 (2ml) と無水 pyridine (1 ml) の混合溶媒に溶解し, DMAP (0.06 g) を加え 0°C に冷却・攪拌しながら, 予め無水 CH_2Cl_2 (1 ml) に溶解した diphenyl phosphorochloridate (0.2 g) を滴下した。室温にて一夜攪拌し, 過剰の MeOH を加え減圧濃縮した。残渣を定法通り CHCl_3 抽出して得られたリン酸化物を CHCl_3 と MeOH の混合溶媒に溶かし, 酢酸と水を加え 45°C にて攪拌し

た。反応終了後減圧濃縮して得られた syrup をカラムクロマトグラフィー〔Wacogel C-200, 流出液 CHCl_3 -MeOH (200:1 v/v)〕により精製し, 化合物 **14 α** (0.24 g, 87%) を得た。 $[\alpha]_D + 37.3^\circ$ (C1.16, CHCl_3), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3600-3200 (OH, NH), 1740 (ester), 1670, 1530 (amide), 960 (P-O-Ph), 800-680 (Ph), NMR data (90 MHz, CDCl_3): δ 0.75-1.0 (9H, Me), 1.0-2.45 (58H, CH_2), 7.0-7.4 (15H, Ph). 同様の操作にて化合物 **17 α** (89%) を得た。 $[\alpha]_D + 30^\circ$ (C1.06, CHCl_3), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3600-3200 (OH, NH), 1740, 1720 (ester), 1660, 1550 (amide), 960 (P-O-Ph), 800-680 (Ph), NMR data (90 MHz, CDCl_3): δ 0.75-1.0 (9H, Me), 1.0-2.45 (82H, CH_2), 7.0-7.45 (15H, Ph). 元素分析: $\text{C}_{61}\text{H}_{94}\text{NO}_{12}\text{P}$ (**14 α**), 理論値 C, 68.83; H, 8.90; 分析値 C, 69.23; H, 8.58, $\text{C}_{73}\text{H}_{118}\text{NO}_{12}\text{P}$ (**17 α**), 理論値 C, 71.13; H, 9.65; 分析値 C, 71.45; H, 9.93.

Benzyl 2-deoxy-4-O-diphenyl phosphoryl-2-tetradecanoylamino-3-O-tetradecanoyl- β -D-glucopyranoside (**15 β**) 及び *benzyl 2-deoxy-4-O-diphenyl phosphoryl-2-[(3-O-tetradecanoyl) tetradecanoylamino]-3-O-tetradecanoyl- β -D-glucopyranoside* (**16 β**)

化合物 **11 β** 及び **12 β** のリン酸化は上記と同様の方法で達成され, 前者より *benzyl 2-deoxy-4-O-diphenyl phosphoryl-2-tetradecanoylamino-3-O-tetradecanoyl-6-O-trityl- β -D-glucopyranoside* $[[\alpha]_D - 15.5^\circ$ (C1.2, CHCl_3), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3275 (NH), 1750 (ester), 1650, 1560 (amide), 960 (P-O-Ph), 800-680 (Ph), NMR data (60MHz, CDCl_3): δ 0.75-1.0 (6H, Me), 1.0-2.4 (48H, CH_2), 6.8-7.6 (30H, Ph)] が得られ, 続いて脱トリチル化により化合物 **15 β** を92%の収率で得た。 $[\alpha]_D - 37^\circ$ (C0.68, CHCl_3). **12 β** より得られたリン酸化物は単離精製することなく脱トリチル化され, 定法に従い化合物 **16 β** (95%) を得る。 $[\alpha]_D - 28^\circ$ (C0.8, CHCl_3), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3480 (OH), 3280 (NH), 1740 (ester), 1650, 1560 (amide), 960 (P-O-Ph), 800-680 (Ph), NMR data (90 MHz, CDCl_3): δ 0.75-1.0 (9H, Me), 1.0-2.45 (70H, CH_2), 7.0-7.45 (15H, Ph). 元素分析: $\text{C}_{67}\text{H}_{106}\text{NO}_{12}\text{P}$, 理論値 C, 70.06; H, 9.30; 分析値 C, 70.35; H, 9.07.

化合物 I - V の調製法

(i) 化合物 **14 α** (100mg) を MeOH に溶解し, あらかじめ予備還元をしたパラジウム炭素を加え, 水を少量加えた後50℃にて水素添加を行う。反応終了後触媒をろ別し, ろ液を減圧濃縮して得た syrup をプレパラティブクロマトグラフィー (Kieselgel 60F₂₅₄) に供し, 生成物を単離精製した。 $[\alpha]_D + 5^\circ$ (C0.61, MeOH), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3600-3200 (OH, NH), 1740 (ester), 1650, 1560 (amide), 960 (P-O-Ph), 800-680 (Ph), NMR data (90MHz, CDCl_3): δ 0.75-1.0 (9H, Me), 1.0-2.5 (58H, CH_2), 7.0-7.4 (10H, Ph). 最後にこれを再び MeOH に溶解し, 予備還元をすませた酸化白金を加えて40℃にて水素添加を行った。反応終了後 CHCl_3 を加えて析出した生成物を溶解し触媒をろ別し, ろ液を減圧濃縮して得た残渣を 1, 4-dioxane 懸濁液より凍結乾燥すると化合物 **I** の無色粉末を得た。m.p. 180-185℃ (dec.), 大過剰の熱 CHCl_3 -MeOH (2:1 v/v) に可溶。同様に化合物 **17 α** を MeOH に溶解し, パラジウム炭素触媒下 C-1 位のベンジル基を還元脱離した。 $[\alpha]_D + 3.3^\circ$ (C0.54, CHCl_3), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3600-3200 (OH, NH), 1730 (ester), 1650, 1550 (amide), 960 (P-O-Ph), 800-680 (Ph), NMR data (90MHz, CDCl_3): δ 0.75-1.0 (9H, Me), 1.0-2.5 (82H, CH_2), 7.0-7.4 (10H, Ph). 上記と同様の操作にて Ph 基を除去し凍結乾燥すると化合物 **IV** の無色粉末を得た。m.p. 165-170℃ (dec.), 大過剰の CHCl_3 -MeOH (3:1 v/v) に可溶。

(ii) 化合物 **15 β** 及び **16 β** を EtOH-MeOH 混合溶媒に溶解し, あらかじめ予備還元したパラジウム炭素を加え定法通り水素添加すると C-1 位のベンジル基が定量的に脱離する。触媒をろ別し, ろ液を減圧濃縮して得られる残渣を再び EtOH-MeOH 混合溶媒に溶解し, 予め予備還元した酸化白金を加え水素添加する。反応液をセライトろ過し, ろ液を減圧濃縮後(i)と同様に 1, 4-dioxane 懸濁液より凍結乾燥すると定量的に化合物 **II**, m.p. 171-173℃ (dec.), $[\alpha]_D + 20^\circ$ [C0.3, 0.01% NEt_3 含有 N,N-dimethylformamide (DMF)] 及び化合物 **III**, m.p. 159-162℃ (dec.), $[\alpha]_D + 13^\circ$ (C0.3, 0.01% NEt_3 含有 DMF) の無色粉末を得る。またこの方法により化合物 **8 β** のベンジル基を脱離させると定量的に化合物 **V** を得る。 $[\alpha]_D + 6.4^\circ$ (C0.41, CHCl_3 -MeOH 4:1 v/v). β -ベンジルグリコシドは還元脱離が容易であるので(i)より勝れた方法である。

Benzyl 2-deoxy-6-O-diphenyl phosphoryl-2-O-[(3-O-tetradecanoyl) tetradecanoylamino] -3-O-tetradecanoyl- α -D-glucopyranoside (18) 及び *benzyl 2-deoxy-4,6-di-O-diphenyl phosphoryl-2-O-[(3-O-tetradecanoyl) tetradecanoylamino] -3-O-tetradecanoyl- α -D-glucopyranoside (19)*

化合物 **8 α** (0.1 g) を無水 CH_2Cl_2 (0.5 ml) に溶解し、無水 pyridine (0.5 ml), 触媒量の DMAP を加えた後 0 °C に冷却・攪拌しながら少量の CH_2Cl_2 に溶かした diphenyl phosphorochloridate (0.04 g) を滴下した。0 °C にて 8 時間攪拌後 MeOH を加え減圧濃縮した。得られた syrup を定法通り CHCl_3 抽出し、生成物をカラムクロマトグラフィー [Wacogel C-200, 流出液 CHCl_3 -MeOH (400 : 1 v/v)] にて単離精製し、化合物 **18** (0.1 g, 77%) を得る。 $[\alpha]_D + 36.8^\circ$ (C0.9, CHCl_3), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3600-3200 (OH, NH), 1740, 1720 (ester), 1660, 1540 (amide), 950 (P-O-Ph), 800-680 (Ph), NMR data (90 MHz, CDCl_3): δ 7.1-7.3 (15H, Ph).

化合物 **8 α** (0.2 g) を無水 CH_2Cl_2 (2 ml) と無水 pyridine (2 ml) に溶解し DMAP を加える。0 °C に冷却・攪拌しながら diphenyl phosphorochloridate (0.25 g) を滴下し、室温にて一液攪拌した。反応液を上と同様に処理し、化合物 **19** (0.28 g) を得る。 $[\alpha]_D + 41^\circ$ (C0.9, CHCl_3), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3300 (NH), 960 (P-O-Ph), NMR data (90 MHz, CDCl_3): δ 7.1-7.3 (25H, Ph).

2-Deoxy-6-O-phosphoryl-2-[(3-O-tetradecanoyl) tetradecanoylamino] -3-O-tetradecanoyl-D-glucose (VI) 及び *2-deoxy-4,6-di-O-phosphoryl-2-[(3-O-tetradecanoyl) tetradecanoylamino] -3-O-tetradecanoyl-D-glucose (VII)*

化合物 **18** (0.1 g) を MeOH (5 ml) と酢酸 (1 ml) に溶解し、水 (0.3 ml) を加え、化合物 **I-IV** の調製法(i)に従ってベンジル基を脱離した。生成物 $[\alpha]_D + 9^\circ$ (C0.25, CHCl_3), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3600-3200 (OH, NH), 1730 (ester), 1650, 1540 (amide), 960 (P-O-Ph), 800-680 (Ph)] を MeOH に溶解し酸化白金触媒下室温にて一夜水素添加を行った。生成物をカラムクロマトグラフィー [Wacogel C-200, 流出液 CHCl_3 -MeOH (5 : 1 v/v)] にて精製し、凍結乾燥後、化合物 **VI** の無色粉末を得た。m.p. 180-190 °C (dec.), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 3600-2000 [PO (OH)₂, OH, NH], 1730 (ester), 1660, 1550 (amide).

同様に化合物 **19** の保護基を還元脱離し、凍結乾燥することにより化合物 **VII** を 87% の収率で得た。 $[\alpha]_D + 29^\circ$ (C0.33, CHCl_3 -MeOH (2 : 1 v/v)).

Benzyl 2-amino-3-O-benzyl-2-deoxy-4,6-O-isopropylidene- β -D-glucopyranoside (22)

化合物 **20** をベンジル化して得た化合物 **21**³⁾ (3.26 g) を EtOH (60 ml) に溶解し、過剰の $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ を加え 5 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、定法により CHCl_3 抽出を行った。生成物をカラムクロマトグラフィー [Wacogel C-200, 流出液 CHCl_3 -MeOH (500 : 1 v/v)] にて単離精製し、化合物 **22** を定量的に得た。 $[\alpha]_D - 30^\circ$ (C0.87, CHCl_3), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3400, 3330, 1680-1560 (NH_2), 860 (Me_2C), 760-690 (Ph), NMR data (60 MHz, CDCl_3): δ 1.32, 1.39 (6H, 2s, Me_2C), 1.73 (2H, s, NH_2), 4.34 (1H, d, $J_{1,2}$ 8 Hz, H-1), 7.25 (10H, Ph).

Benzyl 3-O-benzyl-2-deoxy-2-[(3-O-tetradecanoyl) tetradecanoylamino]- β -D-glucopyranoside (23)

3-Hydroxymyristic acid (1.25 g) を無水 1,4-dioxane (3 ml) に溶解し、DCC (1.27 g), HOSu (0.7 g) を加え室温にて 30 分間攪拌した。少量の無水 1,4-dioxane に溶解した過剰量の化合物 **22** を加え、室温にて一夜攪拌した。定法通り処理し、カラムクロマトグラフィー [Wacogel C-200, 流出液 CHCl_3 -MeOH (300 : 1 v/v)] により 2-(3-hydroxytetradecanoylamido) 誘導体を得た。 $[\alpha]_D - 14^\circ$ (C0.88, CHCl_3), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 1650, 1560 (amide). これを CH_2Cl_2 -pyridine (1 : 1 v/v) 中 myristoyl chloride と反応させ、2-[(3-O-tetradecanoyl) tetradecanoylamido] 誘導体とした。 $[\alpha]_D - 10^\circ$ (C0.9, CHCl_3), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3280 (NH), 1740 (ester), 1650, 1560 (amide), 860 (Me_2C), NMR data (90 MHz, CDCl_3): δ 0.8-1.0 (6H, Me), 1.1-2.45 (46H, CH_2), 1.4, 1.48 (6H 2s, Me_2C). これを 95% 酢酸水溶液中 45 °C にて 4 時間放置し減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー [Wacogel C-200, 流出液 CHCl_3 -MeOH (100 : 1 v/v)] にて精製し、化合物 **23** (53%, 3 段階) を得た。 $[\alpha]_D - 17^\circ$ (C0.96, CHCl_3), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3600-3200 (OH, NH), 1650, 1730 (ester), 1650, 1550 (amide), 860 (Me_2C) の吸収消失。

Benzyl 3-O-benzyl-2-deoxy-4-O-diphenyl phosphoryl-2-[(3-O-tetradecanoyl) tetradecanoylamino]

-6-O-trityl-β-D-glucopyranoside (25)

化合物 **23** (1.1 g) をルート [A] で述べた方法にて trityl 化し, 化合物 **24** (1.14 g, 82%) を得た。[α]_D-17° (C0.76, CHCl₃)。化合物 **24** (0.4 g) の C-4 位を定法によりリン酸化し, 生成物をカラムクロマトグラフィー [Wacogel C-200, 流出液 CHCl₃-MeOH (300:1 v/v)] にて精製すると, 化合物 **25** (80%) を得た。[α]_D-0.7° (C0.76, CHCl₃), IR $\nu_{\max}^{\text{film}}$ cm⁻¹: 3300 (NH), 960 (P-O-Ph), NMR data (60MHz, CDCl₃): δ 6.8-7.6 (35H, Ph).

2-Deoxy-4-O-phosphoryl-2-[(3-O-tetradecanoyl)-tetradecanoylamino]-D-glucose (VIII)

化合物 **25** (0.3 g) を定法により脱 trityl 化し, カラムクロマトグラフィー [Wacogel C-200, 流出液 CHCl₃-MeOH (300:1 v/v)] により精製して化合物 **26** を定量的に得た。[α]_D+4° (C0.66, CHCl₃), IR $\nu_{\max}^{\text{film}}$ cm⁻¹: 3440 (OH), 3330 (NH)。化合物 **26** (0.09 g) を EtOH-MeOH (1:1 v/v) (4 ml) に溶解し, 予め予備還元して洗浄したパラジウム炭素 (0.05 g) に加え 40°C にて 5 時間水素添加を行った。反応終了後, パラジウム炭素をろ別し, ろ液を減圧濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー [Wacogel C-200, 流出液 CHCl₃-MeOH (50:1 v/v)] にて精製し 2-deoxy-4-O-diphenyl phosphoryl-2-[(3-O-tetradecanoyl) tetradecanoylamino]-D-glucose を定量的に得た。[α]_D+14.6° (C0.48, CHCl₃), IR $\nu_{\max}^{\text{film}}$ cm⁻¹: 1740 (ester), 1660, 1550 (amide), 960 (P-O-Ph), NMR data (60MHz, CDCl₃): δ 7.0-7.3 (10H, Ph)。続いてこの化合物を EtOH-MeOH (1:1 v/v) に溶解し, 酸化白金触媒下水素添加を行った。定法により処理し, 凍結乾燥することにより化合物 **VIII** を定量的に得た。[α]_D+24.5° [C0.2, CHCl₃-MeOH (2:3 v/v)], IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3600-2000 [PO (OH)₂, OH, NH], 1740 (ester), 1650, 1550 (amide)。

2-Deoxy-4-O-phosphoryl-2-[(3-O-tetradecanoyl) tetradecanoylamino]-6-O-tetradecanoyl-D-glucose (IX)

化合物 **26** の C-6 位を定法により myristoyl 化して得られた化合物 **27** [[α]_D+3.3° (C0.7, CHCl₃), IR $\nu_{\max}^{\text{film}}$ cm⁻¹: 3300 (NH), 1740 (ester), NMR data (90MHz, CDCl₃): δ 0.75-1.0 (9H, Me), 1.1-2.4 (70H, CH₂), 7.0-7.4 (20H, Ph)] のベンジル基を先と同様の操作で還元脱離し, 続いて得られた化合物を EtOH-MeOH (1:1 v/v) に溶解し, 酸化白金触媒下水素添加を行った。生成物を凍結乾燥して化合物 **IX** を定量的に得た。[α]_D+30° [C0.2, CHCl₃-MeOH (3:1 v/v)], IR $\nu_{\max}^{\text{film}}$ cm⁻¹: 3600-2000 [PO (OH)₂, OH, NH], 1740 (ester), 1660, 1540 (amide)。

Benzyl 2-[(3-O-benzyloxymethyl) tetradecanoylamino]-2-deoxy-4, 6-O-isopropylidene-α-D-glucopyranoside (28)

予め調製した 3-O-benzyloxymethylmyristic acid (0.56 g) を無水 dioxane (10ml) に溶解し DCC (0.6 g) と HOSu (0.24 g) を加え, 室温にて 30 分間攪拌した。化合物 **1α** (0.5 g) を加え, 室温にて一夜攪拌した。DC-urea をろ別し, ろ液を減圧濃縮して得られた syrup をカラムクロマトグラフィー [Wacogel C-200, 流出液 CHCl₃-MeOH (100:1 v/v)] にて単離精製し, 化合物 **28** (0.6 g, 64%) を得た。[α]_D+54.6° (C1, CHCl₃), IR $\nu_{\max}^{\text{film}}$ cm⁻¹: 3500-3200 (OH, NH), 1650, 1550 (amide), 860 (Me₂C), 740, 700 (Ph), NMR data (90MHz, CDCl₃): δ 0.75-1.0 (3H, t, Me), 1.15-1.65 (20H, -CH₂-), 1.42, 1.50 (6H, 2s, Me₂C), 2.4-2.5 (2H, -COCH₂-), 7.25-7.3 (10H, Ph)。

Benzyl 2-[(3-O-benzyloxymethyl) tetradecanoylamino]-2-deoxy-4, 6-O-isopropylidene-3-O-tetradecanoyl-α-D-glucopyranoside (29)

化合物 **28** (0.3 g) を定法に従い myristoyl chloride (0.2 g) と反応させ, 化合物 **29** (83%) を得た。[α]_D+53.2° (C0.9, CHCl₃), IR $\nu_{\max}^{\text{film}}$ cm⁻¹: 3350 (NH), 1740 (ester), 1660, 1530 (amide), 850 (Me₂C), NMR data (90MHz, CDCl₃): δ 0.8-1.0 (6H, Me), 1.2-1.6 (42H, -CH₂-), 1.38, 1.48 (6H, 2s, Me₂C), 2.18-2.43 (4H, -COCH₂-)。

Benzyl 2-[(3-O-benzyloxymethyl) tetradecanoylamino]-3-O-[(3-O-benzyloxymethyl) tetradecanoyl]-4, 6-O-isopropylidene-α-D-glucopyranoside (30)

3-O-Benzyloxymethylmyristic acid (2.8 g) を THF (25ml) に溶解し, 1-hydroxy benzotriazole

hydrate (HOBt) (2.1 g), 化合物 **1a** (1 g), DMAP (1.9 g), DCC (3.2 g) を加え, 室温にて一夜攪拌する。定法に従い処理し, カラムクロマトグラフィー [Wacogel C-200, 流出液 CHCl_3 -MeOH (400 : 1 v/v)] にて単離精製し, 化合物 **30** (45%) を得た。 $[\alpha]_D + 42^\circ$ ($\text{C}1.2, \text{CHCl}_3$), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3350 (NH), 1740 (ester), 1670, 1540 (amide), 860 (Me_2C), NMR data (90MHz, CDCl_3): δ 0.75-1.0 (6H, Me), 1.15-1.6 (40H, $-\text{CH}_2-$), 1.32, 1.44 (6H, 2s, Me_2C), 2.2-2.7 (4H, $-\text{COCH}_2-$), 7.25-7.35 (15H, Ph).

Benzyl 2-[(3-O-benzyloxymethyl) tetradecanoylamino] -2-deoxy-4-O-diphenyl phosphoryl-3-O-tetradecanoyl-6-O-trityl- α -D-glucopyranoside (31)

化合物 **29** (0.33 g) を酢酸 (10ml) に溶解し, 水 (1.8ml) を 50°C にて滴下・攪拌した。反応終了後減圧濃縮して得られた syrup をカラムクロマトグラフィー [Wacogel C-200, 流出液 CHCl_3 -MeOH (100 : 1 v/v)] にて精製した。 $[\alpha]_D + 56.4^\circ$ ($\text{C}0.7, \text{CHCl}_3$), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3600-3150 (OH, NH), 850 (Me_2C) の吸収消失, この化合物 (0.3 g) を定法によりトリチル化し, 続いて前述したリン酸化を行うと化合物 **31** (52%, 3段階) を得る。 $[\alpha]_D + 43^\circ$ ($\text{C}0.5, \text{CHCl}_3$), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3320 (NH), 1740 (ester), 1670, 1530 (amide), 960 (P-O-Ph), 800-680 (Ph).

Benzyl 2-[(3-O-benzyloxymethyl) tetradecanoylamino]-3-O-[(3-O-benzyloxymethyl) tetradecanoyl]-2-deoxy-4-O-diphenyl phosphoryl-6-O-trityl- α -D-glucopyranoside (32)

化合物 **30** (0.5 g) を上と同様に脱 isopropylidene 化した。 $[\alpha]_D + 36^\circ$ ($\text{C}1, \text{CHCl}_3$), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3600-3150 (OH, NH), 860 (Me_2C) の吸収消失。これを定法により trityl 化し, 単離精製した後リン酸化を行い, 化合物 **32** (48%, 3段階) を得る。 $[\alpha]_D + 47.3^\circ$ ($\text{C}0.6, \text{CHCl}_3$), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3300 (NH), 960 (P-O-Ph), NMR data (90MHz, CDCl_3): δ 6.7-7.5 (40H, Ph).

Benzyl 2-deoxy-4-O-diphenyl phosphoryl-2-[(3-O-tetradecanoyl) tetradecanoylamino] -3-O-[(3-O-tetradecanoyl) tetradecanoyl] -6-O-trityl- α -D-glucopyranoside (33) 及び *benzyl 2-deoxy-4-O-diphenyl phosphoryl-2-[(3-O-tetradecanoyl) tetradecanoylamino] -3-O-[(3-O-tetradecanoyl) tetradecanoyl]- α -D-glucopyranoside (33')*

化合物 **32** (0.5 g) を EtOH (5 ml), MeOH (15ml) に溶解し, 予備還元したパラジウム炭素 (0.25 g) を加え 40°C にて水素添加を行い 2 個の benzyloxymethyl 基を選択的に除去した。 $[\alpha]_D + 45^\circ$ ($\text{C}1, \text{CHCl}_3$), NMR data (90MHz, CDCl_3): δ 6.8-7.5 (30H, Ph)。生成した 2 個の側鎖水酸基を myristoyl chloride によりアシル化し化合物 **33** とした。しかしこのままでは単離精製が困難であるので, 脱 trityl 化後カラムクロマトグラフィー [Wacogel C-200, 流出液 CHCl_3 -MeOH (400 : 1 v/v)] により化合物 **33'** として精製した。 $[\alpha]_D + 24^\circ$ ($\text{C}0.76, \text{CHCl}_3$), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3450 (OH), 3330 (NH), 1730 (ester), 1650, 1540 (amide), 960 (P-O-Ph), NMR data (90 MHz, CDCl_3): δ 0.7-1.0 (12H, Me), 1.1-2.5 (92H, CH_2), 7.1-7.4 (15H, Ph).

2-Deoxy-2-(3-hydroxytetradecanoylamino) -4-O-phosphoryl-3-O-tetradecanoyl-D-glucose (X) 及び *2-deoxy-2-(3-hydroxytetradecanoylamino) -3-O-(3-hydroxytetradecanoyl) -4-O-phosphoryl-D-glucose (XII)*

化合物 **31** (0.2 g) 及び化合物 **32** (0.15 g) を 80% 酢酸水溶液中 $45-50^\circ\text{C}$ にて脱トリチル化した。反応液を減圧濃縮して得られた syrup をカラムクロマトグラフィー [Wacogel C-200, 流出液 CHCl_3 -MeOH (200 : 1 v/v) 及び (100 : 1 v/v)] によりそれぞれ単離精製した。次に各々 0.1 g を MeOH (10ml), 酢酸 (2 ml) に溶解し, 予備還元したパラジウム炭素を加え 45°C にて水素添加した。得られた生成物をカラムクロマトグラフィー [Wacogel C-200, 流出液 CHCl_3 -MeOH (50 : 1 v/v)] により単離精製した。化合物 **31** より 2-deoxy-4-O-diphenyl phosphoryl-2-(3-hydroxytetradecanoylamino) 3-O-tetradecanoyl-D-glucose, $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3600-3150 (OH, NH), 1740 (ester), 1650, 1540 (amide), 960 (P-O-Ph), 化合物 **32** より 2-deoxy-4-O-diphenyl phosphoryl-2-(3-hydroxytetradecanoylamino) -3-O-(3-hydroxy-tetradecanoyl) -D-glucose, $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3600-2150 (OH, NH), 1740 (ester), 1660, 1540 (amide), 960 (P-O-Ph) を得た。続いて定法により, フェニル基を脱離して化合物 **X** 及び **XII** を 45~50% (3 段

階) で得た。X; $[\alpha]_D + 17.3^\circ$ [C0.42, CHCl_3 -MeOH (2:1 v/v)], $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3600-2000 [PO (OH)₂, OH, NH], 1730 (ester), 1640, 1550 (amide). XII; $[\alpha]_D + 15.7^\circ$ [C0.28, CHCl_3 -MeOH (3:1 v/v)].

2-Deoxy-4-O-phosphoryl-2-[(3-O-tetradecanoyl) tetradecanoylamino]-3-O-[(3-O-tetradecanoyl) tetradecanoyl]-D-glucose (XII)

化合物 33 より調製した化合物 33' (0.08 g) を前述と同様の操作で脱ベンジル化すると, 2-deoxy-4-O-diphenyl phosphoryl-2-[(3-O-tetradecanoyl) tetradecanoylamino]-3-O-[(3-O-tetradecanoyl) tetradecanoyl]-D-glucose を得た。 $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3440, 3380 (OH), 3320 (NH), 1730 (ester), 1660, 1550 (amide), 970 (P-O-Ph). 続いて定法によりフェニル基を除去し, 凍結乾燥することにより化合物 XII を得た。 $[\alpha]_D + 11^\circ$ [C0.14, CHCl_3 -MeOH (3:1 v/v)].

Allyl 2-benzyloxycarbonylamino-2-deoxy-4, 6-O-isopropylidene-3-O-tetradecanoyl-β-D-glucopyranoside (35)

化合物 34⁸⁾ (1.5 g) を無水 CH_2Cl_2 (10ml), 無水 pyridine (5 ml) に溶解し定法通り myristoyl 化した。カラムクロマトグラフィー [Wacogel C-200, 流出液 CHCl_3 -MeOH (300:1 v/v)] により単離精製し, 化合物 35 (2.1 g, 87%) を得た。 $[\alpha]_D - 19.3^\circ$ (C1.1, CHCl_3), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 3320 (NH), 1730 (ester), 1680, 1520 (amide), 860 (Me_2C), 720, 690 (Ph).

Allyl 2-benzyloxycarbonylamino-2-deoxy-4-O-diphenyl phosphoryl-3, 6-di-O-tetradecanoyl-β-D-glucopyranoside (36)

化合物 35 (2.0 g) を70%酢酸水溶液 (40ml) 中45℃で数時間放置し脱 isopropylidene 化した。生成物をカラムクロマトグラフィー [Wacogel C-200, 流出液 CHCl_3 -MeOH (100:1 v/v)] により精製した。

$[\alpha]_D - 11.3^\circ$ (C1.12, CHCl_3)。次にこの syrup (1.8 g) を無水 CH_2Cl_2 (10ml), 無水 pyridine (7 ml) に溶解し, 0℃で冷却・攪拌しながら myristoyl chloride (1 g) と反応させ C-6 位水酸基を選択的にアシル化した。カラムクロマトグラフィーにより精製後, ether-hexane より結晶化し, allyl 2-benzyloxy-carbonylamino-2-deoxy-3, 6-di-O-tetradecanoyl-β-D-glucopyranoside の針状結晶を得た。m.p. 91.5-92℃, $[\alpha]_D - 15^\circ$ (C1, CHCl_3)。この結晶 (0.9 g) を定法によりリン酸化し, 化合物 36 (1.2 g, 78%) を得た。 $[\alpha]_D + 0.03^\circ$ (C1.1, CHCl_3), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3260 (NH), 1740 (ester), 1680, 1540 (amide), 960 (P-O-Ph), 800-680 (Ph), NMR data (60MHz, CDCl_3): δ 0.75-1.0 (6H, Me), 1.0-2.4 (48H, CH_2), 7.0-7.4 (15H, Ph).

2-Benzyloxycarbonylamino-2-deoxy-4-O-diphenyl phosphoryl-3, 6-di-O-tetradecanoyl-1-O-(tetrahydropyran-2-yl)-D-glucopyranose (37)

化合物 36 (0.1 g) を無水 1, 4-dioxane (3 ml) に溶解し, 酢酸 (10ml) と selenium dioxide (13mg) を加え, 85℃にて12時間攪拌し脱アリル化を行った。反応液をセライトろ過し, ろ液を減圧濃縮し得た残渣を定法通り CHCl_3 抽出した。生成物をカラムクロマトグラフィー [Wacogel C-200, CHCl_3 -MeOH (300:1 v/v)] により精製し 37 の1-OH 誘導体を70~80%の収率で得た。 $[\alpha]_D + 28.4^\circ$ (C0.67, CHCl_3), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3380 (OH), 3300 (NH), 1720 (ester), 1690, 1500 (amide), 950 (P-O-Ph), 780-680 (Ph). 続いてこの syrup (0.16 g) を無水 CH_2Cl_2 (5 ml) に溶解し, 3, 4-dihydro-α-pyran (0.08ml) と触媒量の p-TsOH を加え室温にて1時間攪拌した。MeOH を加え, イオン交換樹脂により中和し, カラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 37 (0.12 g, 76%) を得た。 $[\alpha]_D + 53.3^\circ$ (C1, CHCl_3), NMR data (90MHz, CDCl_3): δ 1.5-1.7 (THP 基の環プロトン).

2-Deoxy-4-O-diphenyl phosphoryl-2-(3-hydroxytetradecanoylamino)-3, 6-di-O-tetradecanoyl-D-glucopyranose (38)

化合物 37 (0.9 g) をEtOH (10ml) に溶解し, 予め予備還元しよく洗浄したパラジウム炭素 (0.05 g) を加え室温にて1時間水素添加を行った。定法通り処理し Z 基が脱離した化合物を定量的に得た。 $[\alpha]_D + 55^\circ$ (C0.77, CHCl_3), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3700-3200, 1470 (NH_2), 1750 (ester), 960 (P-O-Ph), NMR data (90MHz, CDCl_3): δ 7.0-7.4 (10H, Ph). 生成したアミノ基に定法通り DCC-HOSu 法にて 3-hydro-

xymyristoyl 基を導入し、生成物をプレパラティブクロマトグラフィー (Kieselgel 60F₂₅₄) に供した。シリカゲルより生成物を抽出する過程でTHP基が脱離した結果、化合物 **38** を72%の収率で得た。 $[\alpha]_D + 39^\circ$ (C0.8, CHCl₃), $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}^{\text{film}} \text{cm}^{-1}$: 3600–3200 (OH, NH), 1740 (ester), 1670, 1530 (amide), 960 (P–O–Ph), NMR data (90MHz, CDCl₃): δ 0.75–1.0 (9H, Me), 1.0–2.4 (70H, CH₂).

2-Deoxy-2-(3-hydroxytetradecanoylamino)-4-O-phosphoryl-3,6-di-O-tetradecanoylamino-D-glucose (XI)

化合物 **38** を EtOH に溶解し、予備還元した酸化白金触媒下定法通り水素添加して、化合物 **XI** を定量的に得た。 $[\alpha]_D + 36^\circ$ (C0.7, CHCl₃).

文 献

- 1) Galanos, C., Lüderitz, O., Rietschel, E. T. & Westphal, O.: 'Biochemistry of Lipids II,' in "International Review of Biochemistry Vol. 14," Goodwin, T. W., ed., Baltimor: University Park Press, 239–335, 1977.
- 2) Lüderitz, O., Galanos, C., Lehmann, V., Mayer, H., Rietschel, E. T. & Weckesser, J.: Chemical structure and biological activities of lipid A's from various bacterial families. *Naturwissenschaften* **65**: 578–585, 1978.
- 3) Kiso, M. & Hasegawa, A.: 'Synthetic studies on the lipid A component of bacterial lipopolysaccharide', in "Bacterial Lipopolysaccharides: Structure, Synthesis and Biological Activities", Anderson, L. & Unger, F. eds., ACS Symposium Series, No. **231**, ACS Washington DC: 277–300, 1983.
- 4) 木曾 真: 免疫調節活性を有する細菌細胞表層複合糖質成分の有機合成化学的研究. *日本農芸化学会誌* **57**: 1235–1245, 1983.
- 5 a) 長谷川明・木曾 真: 細菌細胞表層複合糖質の合成と生物活性. *有機合成化学会協会誌* **42**: 303–320, 1984.
- 5 b) Matsuura, M., Kojima, Y., Homma, J. Y., Kubota, Y., Yamamoto, A., Kiso, M. & Hasegawa, A.: Biological activities of chemically synthesized analogs of the nonreducing sugar moiety of Lipid A. *FEBS Letters* **167**: 226–230, 1984.
- 6) Kiso, M., Nishiguchi, H. & Hasegawa, A.: Application of ferric chloride-catalyzed glycosylation to a synthesis of glycolipids. *Carbohydr. Res.* **81**: c13–c15, 1980.
- 7) Kiso, M., Ishida, H. & Hasegawa, A.: Synthesis of biologically active novel monosaccharide analogs of lipid A. *Agric. Biol. Chem.* **48**: 251–252, 1984.
- 8) Kiso, M. & Hasegawa, A.: 'Synthetic studies on lipid A and related compounds', in "Bacterial Endotoxin: Chemical, Biological and Clinical Aspects", Homma, J. Y., Kanegazaki, S. & Lüderitz, O. eds., *Verl. Chemie*: 39–49, 1984.