岐阜大学機関リポジトリ
Gifu University Institutional Repository

脂肪酸組成の異なる細菌リポ多糖成分リピドA：類縁体の系統的化学合成

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: 木曽, 真, 鬼頭, 徳典, 長谷川, 明 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/5741

岐阜大農研報（52）：165—172，1987.

脂肪酸組成の異なる細菌リポ多糖成分リピドA類縁体の系統的化学合成

木曽　真・鬼頭徳典・長谷川明

Systematic Chemical Synthesis of Bacterial Lipid A Analogs Composed of Different Fatty Acyl Groups

Makoto KISO, Tokunori KITO and Akira HASEGAWA

SUMMARY

A series of lipid A analogs composed of different fatty acyl groups have been synthesized. Treatment of benzyl 2-amino-6-*O*-(2-amino-2-deoxy-4, 6-*O*-isopropylidene-β-D-glucopyranosyl)-2-deoxy-4-*O*-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-glucopyranoside {〔**I**〕 or 〔**I′**〕} with *a)* 3-hydroxytetradecanoic acid, *b)* (3-tetradecanoyloxy)tetradecanoic acid, or *c)* (3-benzyloxymethoxy)tetradecanoic acid in the presence of dicyclohexylcarbodiimide (DCC) gave the corresponding diacylamido derivatives **1-3** in good yields. The remaining hydroxyl groups were further acylated with tetradecanoic acid, *b)*, or *c)* in the presence of DCC and dimethylaminopyridine, to afford **4-8**, which were each converted, by the sequence of hydrolytic removal of the isopropylidene and tetrahydropyranyl group, 6′-*O*-benzyloxymethylation, 4-*O*-phosphorylation, and hydrogenolytic removal of all the protective groups, to the desired lipid A analogs (**29-33**).

Res. Bull. Fac. Agr. Gifu Univ. (52) : 165—172, 1987.

要　　約

脂肪酸組成の異なる一連の細菌リポ多糖成分リピドA類縁体が合成された。すなわち、ベンジル2-アミノ-6-*O*-(2-アミノ-2-デオキシ-4，6-*O*-イソプロピリデン-β-D-グルコピラノシル)-2-デオキシ-4-*O*-(テトラヒドロピラン-2-イル)-β-D-グルコピラノシド {〔**I**〕または〔**I′**〕} を，ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）の存在下，*a)* 3-ヒドロキシテトラデカン酸，*b)*（3-テトラデカノイルオキシ）テトラデカン酸，*c)*（3-ベンジルオキシメトキシ）テトラデカン酸と反応させることにより，収率良くジアシルアミド誘導体**1-3**を得た。残存する水酸基をテトラデカノイル化，またはDCCとジメチルアミノピリジン存在下，脂肪酸*b)*，*c)*により更にアシル化を行って化合物**4-8**を調製した。その後，イソプロピリデン基とテトラヒドロピラニル基を除去し，6′-*O*-ベンジルオキシメチル化，4′位へのリン酸基の導入を順次行い，最後に全ての保護基を水素添加により除去し，目的とするリピドA類縁体（**29—33**）を合成した。

緒　　言

細菌リポ多糖（LPS）は，致死毒性や発熱性などのいわゆる毒性を発現すると同時に，強力な腫瘍壊死作用や細菌・ウィルスに対する感染防御作用をはじめ，きわめて多彩で有用な生物活性を有しており，近

年その活性中心構成が，リピドA部分に集約されることが示唆されてきた[1]。我々はそれらの生物活性の多くが単糖ユニット構造に由来する可能性を予測し，リピドAの非還元糖サブユニット類縁体を化学合成し，分子構造と生物活性に関する研究を行ってきた[2]。この過程で，GLA—27[3,4]と呼ばれる化合物(Fig. 1)に，リピドA類似のいくつかの強い活性が初めて見出された[5]。一方，GLA—46[6]には顕著な活性は認められず，また天然の非還元糖サブユニットに相当するGLA—47[6]は，リムルス活性や補体系活性化作用を示すものの，他の有用な免疫薬理活性をほとんど発現しない[7,8]。他方，GLA—59[6]及びGLA—60[6]は，GLA-27よりも強く免疫担当細胞を賦活するとともに，より高い抗菌•抗ウィルス作用を有している[9]。しかしこれら単糖誘導体はいずれも発熱性を示さず，毒性とその他の有用な活性が解離されることが明らかとなった。本研究では，単糖構造と2糖構造の違いが生物活性に与える影響を明らかにするため，上に述べた5種類のサブユニット構造を含む一連のリピドA類縁体（**29—33**）の系統的化学合成を検討した。

結果及び考察

先の報告でその調製法を述べた，ベンジル　2-アミノ-6-*O*-(2-アミノ-2-デオキシ-4，6-*O*-イソプロピリデン-β-D-グルコピラノシル)-2-デオキシ-4-*O*-(テトラヒドロピラン-2-イル)-β-D-グルコピラノシド｛〔**I**〕または〔**I'**〕｝のアミノ基に，予め調製した3種類の脂肪酸*a)-c)*を，DCCの存在下で導入し，続いてテトラデカノイル　クロリドによる完全エステル化，または，DCC-ジメチルアミノピリジン（DMAP）の存在下で脂肪酸*b)*または*c)*を，3位および3′位水酸基に導入することにより，5種類の化合物**4-8**を収率良く調製した。次に，イソプロピリデン基とテトラヒドロピラニル（THP）基を同時に加水分解して化合物**9—13**とした後，6′位水酸基を選択的にベンジルオキシメチル化した。続いてピリジン-ジクロルメタン中，DMAPの存在下でジフェニルリン酸クロリドを20℃で反応させることにより，4′位の水酸基のみをリン酸化し，化合物**19—23**を得た。この反応を45℃で行うと，4，4′-ジリン酸誘導体が得られる。また**9—13**の4′，6′位を再びイソプロピリデン化することにより4位水酸基のみのリン酸化も可能である。次いで，ベンジルおよびベンジルオキシメチル基を，パラジウム触媒下，水添除去し化合物**24—28**へと導き，最後にリン酸の保護基であるフェニル基を，白金触媒の存在下で水添除去し，目的とした5種類のリピドA類縁体**29—33**を合成した。それぞれGLA—27，GLA—47，GLA—59，GLA—60及びGLA—46と対応しており，生物活性発現に対する2糖構造の影響が明らかにされるであろう。

実　験　の　部

Benzyl 2-deoxy-6-O-〔2-deoxy-2-(3-hydroxytetradecanamido)-4,6-O-isopropylidene-β-D-glucopyranosyl〕-2-(3-hydroxytetradecanamido)-4-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-glucopyranoside **(1)**, *Benzyl 2-deoxy-6-O-{2-deoxy-4,6-O-isopropylidene-2-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanamido〕-β-D-glucopyranosyl}-2-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanamido〕-4-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-glucopyranoside* **(2)** 及び *Benzyl 2-〔(3-benzyloxymethoxy)tetradecanamido〕-6-O-{2-〔(3-benzyloxymethoxy)tetradecanamido〕-2-deoxy-4,6-O-isopropylidene-β-D-glucopyranosyl}-2-deoxy-4-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-glucopyranoside* **(3)**

化合物〔**I**〕(0.1g)をテトラヒドロフラン（2ml）に溶解し，3-ヒドロキシテトラデカン酸(0.1g)，ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）(0.17g)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）(0.1g)を加え，混合物を室温で撹拌した。反応終了をＴＬＣ（10：1クロロホルム-メタノール）で確認後不溶物をろ別し，ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供した。溶出液75：1クロロホルム-メタノールより化合物**1**(70%)を得た。ν_{max}^{film} cm^{-1}：3600-3100(OH)，1640，1550(amide)，850(CMe_2)，720，690(Ph)；^{1}H-NMR：δ 0.88（~t，6H，Me)，1.0—1.7(m，52H，$-CH_2-$，THP，CMe_2)，2.1-2.6（m，4H，$-COCH_2-$)，7.25（~s，5H，Ph)。

化合物〔**I**〕(0.7g)を乾燥1，4-ジオキサン（10ml）に溶解し，予め調製した3-テトラデカノイルオキシテトラデカン酸（1.01g）及びDCC（0.55g）を加え，混合物を室温で撹拌した。3時間後，0.5モル当量の脂肪酸とDCCを追加して一夜撹拌を続行した。定法により処理し，生成物をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（溶出液100：1クロロホルム-メタノール）より単離精製を行って化合物 **(2)**（1.1g；65%）を得た。$[\alpha]_D$-29.4°（c1，クロロホルム）；ν_{max}^{film} cm^{-1}：3520（OH），1730（ester），1650，1560（amide），860（CMe_2），700（Ph）；^{1}H-NMR：δ 0.88（~t，12H，Me），1.0-1.8（m，96H，-CH_2-，THP，CMe_2），2.1—2.6（m，8H，-$COCH_2$-），7.34（~s，5H，Ph）。

化合物〔**I'**〕（0.1g）を乾燥1，4-ジオキサン（2ml）に溶解し，予め調製した3-ベンジルオキシメトキシテトラデカン酸（0.14g）及びDCC（0.1g）を加え，混合物を室温で4時間撹拌後，0.5モル当量の脂肪酸とDCCを追加して一夜撹拌を続けた。定法により処理，単離精製を行って化合物 **(3)**（0.14g；60%）を得た。$[\alpha]_D$-34.8°（c1.3，クロロホルム）；ν_{max}^{film} cm^{-1}：3400（OH），1650，1550（amide），860（CMe_2），730，700（Ph）；^{1}H-NMR：δ 0.88（~t，6H，Me），1.1—1.9（m，52H，-CH_2-，THP，CMe_2），2.3—2.55（m，4H，-$COCH_2$-），7.2-7.45（m，15H，Ph）。

Benzyl 2-deoxy-6-O-{2-deoxy-4,6-O-isopropylidene-3-O-tetradecanoyl-2-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanamido〕-β-D-glucopyranosyl}-3-O-tetradecanoyl-2-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecamido〕-4-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-glucopyranoside **(4)**，*Benzyl 2-deoxy-6-O-{2-deoxy-4,6-O-isopropylidene-2-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanamido〕-3-O-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanoyl〕-β-D-glucopyranosyl}-2-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanamido〕-3-O-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanoyl〕-4-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-glucopyranoside* **(5)** 及び *Benzyl 3-O-〔(3-benzyloxymethoxy)tetradecanoyl〕-6-O-{3-O-〔(3-benzyloxymethoxy)tetradecanoyl〕-2-deoxy-4,6-O-isopropylidene-2-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanamido〕-β-D-glucopyranosyl}-2-deoxy-2-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanamido〕-4-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-glucopyranoside* **(6)**

化合物 **1**（0.15g）を乾燥ジクロルメタン-ピリジン（1：1，2ml）に溶解し，4-ジメチルアミノピリジン（DMAP）（40mg）を加えた後，氷冷下，テトラデカン酸クロリド（0.18g）を滴下した。混合物を45—50℃にて一夜撹拌後，メタノールにより過剰の試薬を分解し，クロロホルム抽出を経て生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより単離精製することにより，化合物 **4**（0.19g；73%）を得た。$[\alpha]_D$-7.5°（c1.2，クロロホルム）；ν_{max}^{film} cm^{-1}：3300（NH），1740（ester），1650，1550（amide），850（CMe_2），715，690（Ph）；^{1}H—NMR：δ0.88（~t，18H，Me），1.0—1.8（m，140H，-CH_2-，THP，CMe_2），2.0—2.7（m，12H，-$COCH_2$-），7.3（~s，5H，Ph）。

化合物 **2**（0.39g）を乾燥1，4-ジオキサン（4ml）に溶解し，3-テトラデカノイルオキシテトラデカン酸（0.24g），DCC（0.12g）及びDMAP（60mg）を加え，混合物を室温にて一夜撹拌後，0.5モル当量の試薬を追加して更に一夜撹拌した。不溶物をろ別し，ろ液を減圧濃縮後，生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液250：1クロロホルム-メタノール）により単離精製することにより，化合物 **5**（0.4g；64.5%）を得た。$[\alpha]_D$-12.4°（c1，クロロホルム）；ν_{max}^{film} cm^{-1}：3300（NH），1740（ester），1660，1550（amide），860（CMe_2），700（Ph）；^{1}H-NMR：δ 0.88（~t，24H，Me），1.0-1.8（m，180H，-CH_2-，THP，CMe_2），2.0—2.7（m，16H，-$COCH_2$-），7.3（~s，5H，Ph）。

化合物 **2**（0.55g）を乾燥ジクロルメタン（4ml）に溶解し，3-ベンジルオキシメトキシテトラデカン酸（0.29g），DCC（0.2g），DMAP（0.12g）を加え，混合物を室温にて一夜撹拌した。反応終了をTLC（40：1クロロホルム-メタノール）にて確認後，生成物を化合物 **5** と同様に単離精製して化合物 **6**（0.62g；78%）を得た。$[\alpha]_D$-10°（c0.9，クロロホルム）；ν_{max}^{film} cm^{-1}：3300（NH），1740（ester），1660，1560（amide），860（CMe_2），700（Ph）。

Benzyl 2-〔(3-belzyloxymethoxy)tetradecanamido〕-6-O-{2-〔(3-benzyloxymethoxy)tetradecanamido〕-2-deoxy-4,6-O-isopropylidene-3-O-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanoyl〕-β-D-glucopyranosyl}-2-deoxy-3-O-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanoyl〕-4-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-glucopyranoside **(7)** 及び *Benzyl 2-〔(3-benzyloxymethoxy)tetradecanamido〕-3-O-〔(3-benzyloxymethoxy)tetradecanoyl〕-6-O-{2-〔(3-benzyloxymethoxy)tetradecanamido〕-3-O-〔(3-benzyloxymethoxy)tetradecanoyl〕-2-deoxy-4,6-O-isopropylidene-β-D-glucopyranosyl}-2-deoxy-4-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-glucopyranoside* **(8)**

化合物 **3**（0.41g）をDCC（0.17g），DMAP（0.1g）存在下，3-テトラデカノイルオキテトラデカン

酸（0.35g）と先程と同様に反応させ，シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成物を単離精製して化合物 **7**（0.37g；55%）を得た。〔α〕$_D$-24.7°(c1.3, クロロホルム)；ν_{max}^{film} cm^{-1}：3260(NH), 1740(ester), 1650, 1550(amide), 860(CMe_2), 730, 690(Ph)；^{1}H-NMR：δ 0.88（~t, 18H, Me), 1.0—1.8(m, 136H, -CH_2-, THP, CMe_2), 2.0—2.7 (m, 12H, -$COCH_2$-), 7.2—7.4 (m, 15H, Ph)。

化合物 **3**（0.6g）と 3-ベンジルオキシテトラデカン酸(0.41g)を，先程と同様に DCC(0.26g)と DMAP（0.15g）の存在下で反応させ，定法により化合物 **8**（0.48g；53%）を得た。〔α〕$_D$-27.5°（c1.9, クロロホルム)；ν_{max}^{film} cm^{-1}：3320 (NH), 1740 (ester), 1660, 1550 (amide), 860 (CMe_2), 730, 700 (Ph)；^{1}H-NMR：δ 0.88（~t, 12H, Me), 1.0—1.9 (m, 92H, -CH_2-, CMe_2), 7.1—7.4 (m, 25H, Ph)。

Benzyl 2-deoxy-6-O-{2-deoxy-2-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecamamido〕-3-O-tetradecanoyl-β-D-glucopyranosyl}-2-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanamido〕-3-O-tetradecanoyl-β-D-glucopyranoside **(9)**, *Benzyl 2-deoxy-6-O-{2-deoxy-2-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanamido〕-3-O-〔(3-tetradecanoyloxy)teradecanoyl〕-β-D-glucopyranosyl}-2-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanamido〕-3-O-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanoyl〕-β-D-glucopyranoside* **(10)**, *Benzyl 3-O-〔(3-benzyloxymethoxy)tetradecanoyl〕-6-O-{3-O-〔(3-benzyloxymethoxy)tetradecanoyl〕-2-deoxy-2-〔(3-tetradecanoyloxy)-tetradecanamido-β-D-glucopyranosyl}-2-deoxy-2-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanamido〕-β-D-glucopyranoside* **(11)**, *Benzyl 2-〔(3-benzyloxymethoxy)tetradeanamido〕-6-O-{2-〔(3-benzyloxymethoxy)tetradecanamido〕-2-deoxy-3-O-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanoyl〕-β-D-glucopyranosyl}-2-deoxy-3-O-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanoyl〕-β-D-glucopyranoside* **(12)** 及び *Benzyl 2-〔(3-benzyloxymethoxy)tetradecanamido〕-3-O-〔(3-bexzyloxymethoxy)tetradecanoyl〕-6-O-{2-〔(3-benzyloxymethoxy)tetradecanamido-3-O-〔(3-benzyloxymethoxy)tetradecanoyl〕-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl}-2-deoxy-β-D-glucopyranosde* **(13)**

化合物 **4**（0.2g）を酢酸（10ml）溶解した後，45℃にて水（1ml）を滴下した。反応液を50℃で1～4時間撹拌し，減圧濃縮後，生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液50；1クロロホルム-メタノール）により単離精製することにより化合物 **9**（0.16g；86%）を得た。〔α〕$_D$-19.4°（c 0.58, クロロホルム)；ν_{max}^{film} cm^{-1}：3700—3100 (OH, NH), 1740 (ester), 1660, 1550 (amide), 720, 695 (Ph), 及びイソプロピリデン基，THP 基に由来するピークの完全消失。

化合物 **5**（0.38g），化合物 **6**（0.62g），化合物 **7**（0.28g）及び化合物 8（0.28g）についても，化合物 **4** の場合と同様に90%酢酸にて処理することにより，対応するイソプロピリデン基とＴＨＰ基を脱離した化合物 **10**（定量的），**11**（98%），**12**（80%），及び **13**（81%）をそれぞれ得ることができた。

化合物 **10**：〔α〕$_D$-17.4°（c1.8, クロロホルム)；^{1}H-NMR：δ 0.88（~t, 24H, Me), 1.0—1.8 (m, 168H, -CH_2-), 7.3 (S, 5 H, Ph)。

化合物 **11**：〔α〕$_D$-21.8°（c0.9, クロロホルム)；^{1}H-NMR：δ 0.88（~t, 18H, Me), 1.0—1.7 (m, 124H, -CH_2-), 2.0—2.7 (m, 12H, -$COCH_2$-), 7.25—7.4 (m, 15H, Ph)。

化合物 **12**：〔α〕$_D$-21.1°（c1.9, クロロホルム)；^{1}H-NMR：δ 0.88（~t, 18H, Me), 1.0—2.7 (m, 136H, -CH_2-, -$COCH_2$-), 7.15—7.4 (m, 15H, Ph)。

化合物 **13**：〔α〕$_D$-26°（c1.3, クロロホルム)；^{1}H-NMR：δ 0.88（~t, 12H, Me), 1.0—2.7 (m, 88H, -CH_2-, -$COCH_2$-), 7.15—7.4 (m, 25H, Ph)。

Benzyl 6-O-{6-O-benzyloxymethyl-2-deoxy-2-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanamido〕-3-O-tetradecanoyl-β-D-glucopyranosyl}-2-deoxy-2-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanamido〕-3-O-tetradecanoyl-β-D-glucopyranoside **(14)**，並びにその他の 6-*O*-ベンジルオキシメチル誘導体（**15**, **16**, **17**, 及び**18**）

化合物 **9**（0.12g）を乾燥ジクロルメタン（2ml）に溶解し，*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン（0.16ml）を加えた後，ベンジルオキシメチルクロリド（56mg）を氷冷下で滴下し，反応液を一夜室温にて撹拌した。メタノールで過剰の試薬を分解し，減圧濃縮して得られたシラップをクロロホルム抽出に供した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液100：1クロロホルム-メタノール）により単離精

製し，化合物**14**（67%）を得た。〔α〕$_D$-18.2°（c 0.9，クロロホルム）；^{1}H-NMR：δ 0.88（~t，18H，Me），1.1—2.7（m，140H，-CH_2-，-$COCH_2$-），7.27，7.32（~2S，10H，Ph）。

同様にして，化合物**10**（0.18g），化合物**11**（0.55g），化合物**12**（0.19g），及び化合物**13**（0.28g）のC-6位水酸基をベンジルオキシメチル化することにより，化合物**15**（60%），化合物**16**（61%），化合物**17**（60%），及び化合物**18**（67%）をそれぞれ得た。

化合物**15**：〔α〕$_D$-18.1°（c 1，クロロホルム）；^{1}H-NMR：δ 7.28，7.31（~2S，10H，Ph）。

化合物**16**：〔α〕$_D$-20.8°（c1.4，クロロホルム）；^{1}H-NMR：δ 0.88（~t，18H，Me），1.0—2.7（m，136H，-CH_2-，-$COCH_2$-），7.2—7.4（broad s，20H，Ph）。

化合物**17**：〔α〕$_D$-21°（c 0.8，クロロホルム）；^{1}H-NMR：δ 0.88（~t，18H，Me），7.2—7.4（m，20H，Ph）。

化合物**18**：〔α〕$_D$-21.3°（c 0.9，クロロホルム），^{1}H-NMR：δ 0.88（~t，12H，Me），7.2—7.4（m，30H，Ph）。

Benzyl 6-O-{6-O-benzyloxymethyl-2-deoxy-4-O-diphenylphosphono-2-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanamido〕-3-O-tetradecanoyl-β-D-glucopyranosyl}-2-deoxy-2-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanamido〕-3-O-tetradecanoyl-β-D-glucopyranoside **(19)**，並びにその他の対応する4-*O*-ジフェニルホスホノ誘導体（**20**，**21**，**22**，及び**23**）

化合物**14**（0.1g）を1：1乾燥ピリジン-ジクロルメタン（2ml）に溶解し，DMAP（3.3mg）を加えた後，氷冷下ジフェニルホスホロクロリデート（46mg）を加え，反応液を20℃にて2日間攪拌した。メタノールを加えて過剰の試薬を分解後，減圧濃縮して得られたシラップをクロロホルム抽出に供した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液150：1クロロホルム-メタノール）により単離精製し，化合物**19**（60.2%）を得た。〔α〕$_D$-8.9°（c 0.6，クロロホルム）；ν_{max}^{film} cm^{-1}：950（P-O-Ph）；^{1}H-NMR：δ 0.88（~t，18H，Me），7.0—7.45（m，20H，Ph）。

同様の方法により，化合物**15**（0.3g），化合物**16**（0.28g），化合物**17**（0.24g），及び化合物**18**（0.2g）のC-4位水酸基をジフェニルホスホリル化することにより，化合物**20**（45%），化合物**21**（44%），化合物**22**（41%），及び化合物**23**（40%）をそれぞれ調製した。

化合物**20**：〔α〕$_D$-11.1°（c 0.7，クロロホルム）；ν_{max}^{film} cm^{-1}：960（P-O-Ph）；^{1}H-NMR：δ 0.88（~t，24H，Me），1.0—2.7（m，184H，-CH_2-，-$COCH_2$-），7.1—7.45（m，20H，Ph）。

化合物**21**：〔α〕$_D$-8.3°（c 0.75，クロロホルム）；ν_{max}^{film}cm^{-1}：3400，3300（OH，NH），1740（ester），1660，1550（amide），960（P-O-Ph）；^{1}H-NMR：δ 0.88（~t，18H，Me），1.0—2.7（m，136H，-CH_2-，-$COCH_2$-），7.1—7.45（m，30H，Ph）。

化合物**22**：〔α〕$_D$-16.8°（c 0.8，クロロホルム）；ν_{max}^{film} cm^{-1}：3600-3200（OH，NH），1740（ester），1660，1550（amide），960（P-O-Ph），730，700（Ph）；^{1}H-NMR：δ 0.88（~t，18H，Me），1.0—2.7（m，136H，-CH_2-，-$COCH_2$-），7.1—7.45（m，30H，Ph）。

化合物**23**：〔α〕$_D$-14°（c 0.6，クロロホルム）；ν_{max}^{film}cm^{-1}：3450，3300（OH，NH），1740（ester），1650，1550（amide），960（P-O-Ph）；^{1}H-NMR：δ 0.88（~t，12H，Me），1.0—2.7（m，88H，-CH_2-，-$COCH_2$-，），7.1—7.5（m，40H，Ph）。

2-Deoxy-6-O-{2-deoxy-4-O-diphenylphosphono-2-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanamido〕-3-O-tetradecanoyl-β-D-glucopyranosyl}-2-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanamido〕-3-O-tetradecanoyl-D-glucopyranose **(24)**，並びに一連の対応する化合物（**25**，**26**，**27**及び**28**）

化合物**19**（0.12g）を3：1エタノール-メタノール（10ml）に溶解し，予備還元済みのパラジウム黒（60mg）を加え，室温にて一夜水素添加を行った。定法通り処理し，生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液50：1クロロホルム-メタノール）により単離精製して化合物**24**（0.1g；93%）を得た。〔α〕$_D$+1.3°（c 0.5，クロロホルム）；ν_{max}^{film} cm^{-1}：3600-3200（OH，NH），1740（ester），1660，1550（amide），960（P-O-Ph）；^{1}H-NMR：δ 0.88（~t，18H，Me），1.0—2.7（m，140H，-CH_2-，-$COCH_2$-），7.0-7.4（m，10H，Ph。元素分析（$C_{108}H_{189}N_2O_{20}P$）：理論値　C，69.49；H，10.21；N，1.50．分析値

C，69.82；H，9.94；N，1.67.

同様の方法により，化合物 **20**，**21**，**22** 並びに **23** を水素添加し，ベンジル基及びベンジルオキシメチル基を除去して，対応する化合物 **25**，**26**，**27** 並びに **28** を収率83～94%で調製した。

化合物 **25**：〔α〕$_D$-1.6°（c 0.6，クロロホルム）；ν_{max}^{film} cm^{-1}：3600—3200（OH，NH），1740（ester），1660，1550（amide），960（P-O-Ph）；^{1}H-NMR：δ 0.88（～t，24H，Me）1.0—2.7（m，184H，-CH_2-，-$COCH_2$-），7.0—7.4(m，10H，Ph)。元素分析($C_{136}H_{241}N_2O_{24}P$)：理論値　C，70.43；H，10.47；N，1.21．分析値　C，70.71；H，10.69；N，0.95.

化合物 **26**：〔α〕$_D$-1°（c 0.5，クロロホルム）；ν_{max}^{film} cm^{-1}：960（P-O-Ph）；^{1}H-NMR：δ 0.88（～t，18H，Me），7.0—7.4（m，10H，Ph)。元素分析（$C_{108}H_{189}N_2O_{22}P$)：理論値　C，68.32；H，10.03；N，1.48．分析値　C，68.10；H，9.86；N，1.38.

化合物 **27**：〔α〕$_D$-3.8°（c 0.5，クロロホルム）；ν_{max}^{film} cm^{-1}：3600—3200（OH，NH），1740（ester），1660，1550（amide），960（P-O-Ph）；^{1}H-NMR：δ 0.88（～t，18H，Me），7.0—7.4（m，10H，Ph)。元素分析($C_{108}H_{189}N_2O_{22}P$)：理論値　C，68.32；H，10.03；N，1.48．分析値　C，68.50；H，10.24；N，1.29.

化合物 **28**：〔α〕$_D$-1.1°（c 0.5，クロロホルム）；ν_{max}^{film} cm^{-1}：3600—3200（OH，NH），1740（ester），1660，1550（amide），960（P-O-Ph）；^{1}H—NMR：δ 0.88（～t，12H，Me），7.0—7.4（m，10H，Ph)。元素分析($C_{80}H_{137}N_2O_{20}P$)：理論値　C，65.01；H，9.34；N，1.90．分析値　C，65.32；H，9.10；N，1.93.

*2-Deoxy-6-*O*-{2-deoxy-4-*O*-phosphono-2-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanamido〕-3-*O*-tetradecanoyl-β-*D*-glucopyranosyl}-2-〔(3-tetradecanoyloxy)tetradecanamido〕-3-*O*-tetradecanoyl-*D*-glucose* **(29)**，並びに対応する一連のリピドA類縁体（**30**，**31**，**32** 及び **33**）

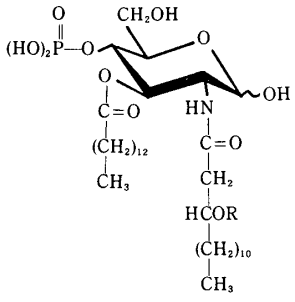
化合物 **24**（50mg）を3：1エタノール-メタノールに溶解し，予備還元済みの酸化白金（50mg）を加えて，室温にて一夜水素添加を行った。定法により処理後，生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出液5：1クロロホルム-メタノール）により単離精製し，化合物 **29**（35mg；80%）を得た。このものはリン酸検出試薬[10]に対して明らかな陽性反応を示した。〔α〕$_D$-1.4°（c 0.7，クロロホルム）；ν_{max}^{film} cm^{-1}：3700—2500（OH，NH）1740（ester），1660，1550（amide），及び960（P-O-Ph）と800—650におけるピークの完全消失；^{1}H-NMR：δ 0.88（～t，18H，Me），1.0—1.8（m，128H，-CH_2-），及び7.0—7.4におけるピークの完全消失。

化合物 **25**（60mg）を9：1エタノール-メタノールに溶解し，上と同様の方法にて水素添加を行った。生成物をPTLC(展開溶媒6：1クロロホルム-メタノール)により単離精製して，化合物 **30**(49mg；87%)を得た。リン酸検出試薬に対して陽性。〔α〕$_D$-4.1°(c 0.4，クロロホルム)；ν_{max}^{film} cm^{-1}：3700—2500(OH，NH)，1740（ester），1660，1550（amide），及び960（P-O-Ph）と800，650におけるピークの完全消失；^{1}H-NMR：δ 0.88（～t，24H，Me），及び7.0—7.4（Ph）におけるピークの完全消失。

化合物 **26**（45mg）を同様にして水素添加に供し，化合物 **31**（ほぼ定量的）を得た。リン酸検出試薬に陽性。〔α〕$_D$-2°（c 0.3，クロロホルム）；ν_{max}^{film} cm^{-1}：3700—2500（OH，NH），1740（ester），1660，1550（amide），及び960（P-O-Ph）と750—650（Ph）のピークの完全消失；^{1}H—NMR：δ 0.88（～t，18H，Me），及び7.0—7.4（Ph）におけるピークの完全消失。

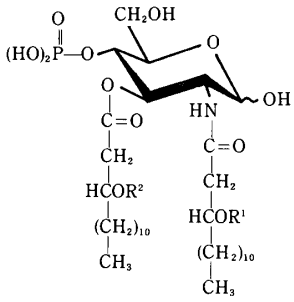
化合物 **27**(36mg)を4：1エタノール-メタノールに溶解し，同様の方法で水素添加を行った後，PTLC（展開液7：1クロロホルム-メタノール）により単離精製し，化合物 **32**（84%）を得た。〔α〕$_D$-4.8°（c 0.32，クロロホルム）；ν_{max}^{film} cm^{-1}：3700—2500（OH，NH），1740（ester），1660，1550（amide），及び960（P-O-Ph）と750—650（Ph）におけるピークの完全消失。

化合物 **28** より，同様の操作にて，化合物 **33** がほぼ定量的に得られた。〔α〕$_D$-11.8°（c 0.4，3：1クロロホルム-メタノール；文献11，—13.6°)。

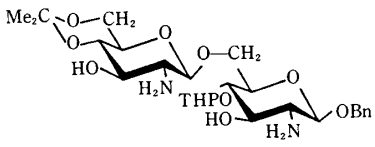


GLA-27　R = C_{14}

$C_n = CH_3(CH_2)_{n-2}CO$



	R^1	R^2
GLA-46	H	H
GLA-47	C_{14}	C_{14}
GLA-59	C_{14}	H
GLA-60	H	C_{14}



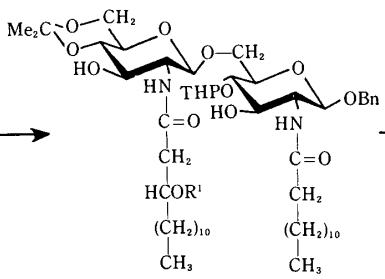
[I] , [I']

+

a) $CH_3(CH_2)_{10}CH(OH)CH_2CO_2H$

b) $CH_3(CH_2)_{12}C(=O)OCH(CH_2)_{10}CH_3CHCH_2CO_2H$

c) $PhCH_2OCH_2O$ $CH_3(CH_2)_{10}CHCH_2CO_2H$

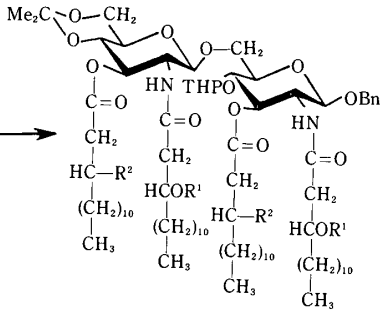


1　R = H

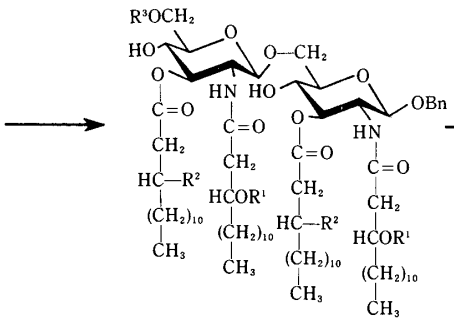
2　R = C_{14}

3　R = Bom

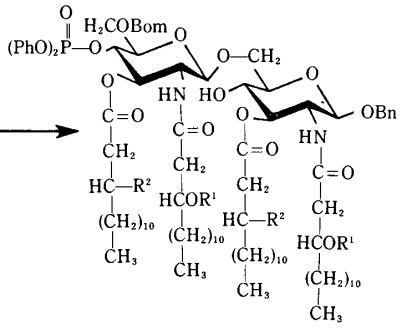
Bom = $PhCH_2OCH_2$



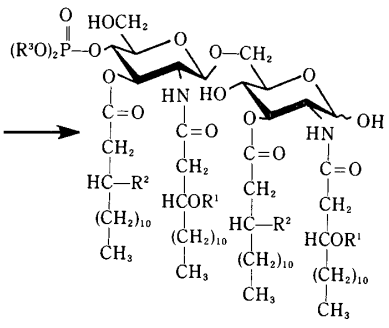
	R^1	R^2
4	C_{14}	H
5	C_{14}	O-C_{14}
6	C_{14}	O-Bom
7	Bom	O-C_{14}
8	Bom	O-Bom



	R^1	R^2	R^3
9	C_{14}	H	H
10	C_{14}	O-C_{14}	H
11	C_{14}	O-Bom	H
12	Bom	O-C_{14}	H
13	Bom	O-Bom	H
14	C_{14}	H	Bom
15	C_{14}	O-C_{14}	Bom
16	C_{14}	O-Bom	Bom
17	Bom	O-C_{14}	Bom
18	Bom	O-Bom	Bom



	R^1	R^2
19	C_{14}	H
20	C_{14}	O-C_{14}
21	C_{14}	O-Bom
22	Bom	O-C_{14}
23	Bom	O-Bom



	R^1	R^2	R^3
24	C_{14}	H	Ph
25	C_{14}	O-C_{14}	Ph
26	C_{14}	OH	Ph
27	H	O-C_{14}	Ph
28	H	OH	Ph
29	C_{14}	H	H
30	C_{14}	O-C_{14}	H
31	C_{14}	OH	H
32	H	O-C_{14}	H
33	H	OH	H

文 献

1) 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.

2) 長谷川明：細菌細胞表層成分の化学合成と生物活性．特定研究"生物トキシンの基礎的研究とその医学・生物学への応用"研究成果総括報告書，187-194，1986.

3) Kiso, M., Ishida, H. & Hasegawa, A.: Synthesis of biological active novel monosaccharide analogs of lipid A. Agric. Biol. Chem. **48**: 251-252, 1984.

4) Kiso, M., Tanaka, S., Tanahashi, M., Fujishima, Y., Ogawa, Y. & Hasegawa, A.: Synthesis of 2-deoxy-4-*O*-phosphono-3-*O*-tetradecanoyl-2-[(3*R*)- and (3*S*)-3-tetradecanoyloxytetradecanamido]-D-glucose: A diastereoisomeric pair of 4-*O*-phosphono-D-glucosamine derivatives (GLA-27) related to bacterial lipid A. Carbohydr. Res. **148**: 221-234, 1986.

5) Matsuura, M., Kojima, Y., Homma, J. Y., Kubota, Y., Yamamoto, A., Kiso, M. & Hasegawa, A.: Biological activities of chemically synthesized analogues of the nonreducing sugar moiety of lipid A. FEBS Lett. **167**: 226-230, 1984.

6) Kiso, M., Tanaka, S., Fujita M., Fujishima, Y., Ogawa, Y., Ishida, H. & Hasegawa, A.: Synthesis of the optically active 4-*O*-phosphono-D-glucosamine derivatives related to the nonreducing-sugar subunit of bacterial lipid A. Carbohydr. Res. **162**: 127-140, 1987.

7) Matsuura, M., Yamamoto, A., Kojima, Y., Homma, J. Y., Kiso, M. & Hasegawa, A.: Biological activities of chemically synthesized partial structure analogues of lipid A. J. Biochem. **98**: 1229-1237, 1985.

8) Takahashi, I., Kotani, S., Takada, H., Tsujimoto, M., Ogawa, T., Shiba, T., Kusumoto, S., Yamamoto, M., Hasegawa, A., Kiso, M., Nishijima, M., Amano, F., Akamatsu, Y., Harada, K., Tanaka, S., Okamura, H. & Tamura, T.: Requirement of a properly acylated β(1-6)-D-glucosamine disaccharide biphosphate structure for efficient manifestation of full endotoxic and associated bioactivities of lipid A. Infect. Immun. **55**: 57-68, 1987.

9) Kumazawa, Y., Nakatsuka, M., Takimoto, H., Furuya, T., Nakumo, T., Homma, J. Y., Yamamoto, A., Inada, K., Yoshida, M., Kiso, M. & Hasegawa, A.: Importance of fatty acid substituents of chemically synthesized lipid A subunit analogues in the expression of immunopharmacological activities. Infect. Immun. 56(1), 1988, in press.

10) Dittmer, J. C. & Lester, R. L.: A simple, specific spray for the detection of phospholipids on thin-layer chromatograms. J. Lipid Res. **5**:126-127, 1964.

11) Imoto, M., Yoshimura, H., Yamamoto, M., Shimamoto, T., Kusumoto, S. & Shiba, T.: Chemical synthesis of phosphorylated tetraacyl disaccharide corresponding to a biosynthetic precursor of lipid A. Tetrahedron Lett. **25**: 2667-2670, 1984.