



Title	0-シリルケテンアセタールを用いる β -ラクタム系抗生物質の立体選択的合成法の開発
Author(s)	柴田, 哲男
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3065879
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	柴 田 哲 男
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 1 0 7 0 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 5 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学研究科薬品化学専攻
学 位 論 文 名	O-シリルケテンアセタールを用いるβ-ラクタム系抗生物質の立体選択的合成法の開発
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 北 泰 行 (副査) 教 授 今 西 武 教 授 岩 田 宙 造 教 授 北 川 勲

論 文 内 容 の 要 旨

β-ラクタム系抗生物質の歴史は1929年のフレミングによるペニシリンの発見より始まった。最初の抗生物質であるペニシリンは化学療法剤としてその活性を遺憾なく発揮し、現在でも重要な医薬品の一つである。1945年にはセファロスポリンが発見され、全世界で新しいβ-ラクタム系抗生物質の探索、研究に力が注がれるようになった。1970年代になるとセファマイシン、チエナマイシン、PS-5、クラブラン酸、ノルカジンAなどが相次いで発見され、中でも、チエナマイシンの発見はこれまでのβ-ラクタム系抗生物質の研究を大きく変えることとなった。チエナマイシンはメルク社によって *Streptomyces cattleya* から単離された世界初のカルバペネム系抗生物質で、優れた抗菌活性と広い抗菌スペクトルを有し、β-ラクタマーゼ生産菌にも効力を有するため大変注目を集めた。しかし、チエナマイシンに代表されるカルバペネム類は微生物による生産性は極めて悪いため医薬品化は難しく、有機合成による効果的な合成法の開発が望まれていた。また、異常に歪んだビシクロ環構造や3つの連続する不斉炭素を持つなど有機化学者の知的興味も集め、恰好の合成ターゲットとなった。

メルク社はチエナマイシンを発見するとすぐにその特異な構造に注目し、更に活性の向上を目指してチエナマイシンと同じ側鎖を持つペナムの合成を報告した。残念ながら、このものの自体の活性は低かったが、その後、同様の概念のもと、多くのチエナマイシン型ペナムやアザペナム及びオキサセフェム類の合成が競って行われるようになり、カルバペネム骨格の化学修飾が強力に行われた。

1984年、メルク研究グループは1β-メチルカルバペネムを開発し再び世に大きなインパクトを与えた。1β-メチルカルバペネムはチエナマイシンの有する幅広い抗菌性を有し、また、チエナマイシンに比べて化学的にもかなり安定であるばかりか、チエナマイシンの大きな問題点であった腎デヒドロペプチターゼIに対する抵抗性も格段に高く、これまで不可能であった単独での医薬品化に大きな期待が寄せられるようになった。その後、有機化学者のターゲットは1β-メチルカルバペネムに向けられ効率の良い立体選択的合成法の開発研究が爆発的に行われるようになった。

一般に、カルバペネム類の合成においてはカルバペネム骨格は不安定なため先にβ-ラクタム環を構築し、できるだけ最終段階で5員環部分を合成する方法がとられている。従って、適当に修飾された、4位に炭素官能基を持つβ-ラクタム環の合成が重要とされている。これまでの合成研究はケテン-イミンあるいはイソシアネートとオレフィンの〔2+2〕環化付加反応を用いてβ-ラクタム環を合成した後、4位増炭反応によりビシクロ環構築の前駆体へと

導くルートが数多く報告されてきた。また、 β -アミノ酸の向山反応剤等による縮合や、 β -ラクタム環の1, 4位結合の形成を鍵反応に用いる方法等の報告例も多い。この中でも1, 4位結合の形成を鍵反応に用いる方法は、代表的な β -ラクタム系抗生物質であるペニシリンの生合成ルートに類似した興味あるルートであるが、4位の炭素官能基の構築等に問題点があり、カルバペネム骨格合成にはほとんど用いられていない。

一方、著者らの研究室では、既にO-シリルケテンアセタールの不安定なエノール型から安定なケト型に戻ろうとする性質を利用するシリル基トランスファー反応の開発を行っており、数多くの新反応を開発してきた。中でもスルホキシド類とは、シリル基トランスファー反応に続いて、生じたエステルによる水素引き抜き反応を起こし、用いたスルホキシドやO-シリルケテンアセタールの種類に応じて異なったタイプのPummerer型反応を起こすことを報告している。またO-シリルケテンアセタールは、分子内にアミド基を持つ ω -アミドスルホキシドと分子内Pummerer型環化反応を起こして、5, 6, 7員環ラクタムを与えることも報告している。この反応はほぼ中性に近い緩和な条件下で収率良く進行する優れたラクタム環合成法となったので、先述の1, 4-結合形成を用いるルートによる β -ラクタム類合成への応用が期待された。

そこで著者は、この分子内Pummerer型環化反応を利用する β -ラクタム系抗生物質の合成研究に着手した。その結果、O-シリルケテンアセタールとスルホキシドとの二つの新反応（分子内Pummerer型反応を用いる β -ラクタム環の新合成と β -ラクタム環4位への官能基新導入反応）を開発することに成功し、カルバペネム系抗生物質合成の重要中間体を効率良く合成することができた。まず、分子内Pummerer型反応を β -アミドスルホキシドに適用すると、種々の4-チオ- β -ラクタムが効率良く合成されることを明らかにし、これを酸化して得られたスルホキシドとO-シリルケテンアセタールを用いるアゼチジノン環4位での新規炭素官能基導入法を見出し、カルバペネム類合成の鍵中間体の一般合成法を確立した。次に、 α 位にキラルな置換基を有する α , β -不飽和エステルは、チオフェノールと立体選択的マイケル付加反応を起こすことを見出し、光学活性 β -アミドスルホキシドを合成し、これに先の反応を適用して、光学活性チエナマイシン並びにPS-5の形式全合成を行った。

さらに、 β -ラクタム環4位への官能基新導入反応を拡張して、種々のタイプのO-シリルケテンアセタール、シリルエノールエーテル等との反応により様々な炭素官能基を導入し、また、含シリコンヘテロ求核種やケイ素と同族のスズ化合物であるアルコキシスタナンを用いた場合には4位にヘテロ官能基を導入できることも見出し、1- β -メチルカルバペネム、チエナマイシン型側鎖を持つペネム及びオキサセフェム類合成の重要中間体の合成を確立することができた。

論文審査の結果の要旨

O-シリルケテンアセタールは、分子内にアミド基を有する ω -アミドスルホキシド類と分子内Pummerer型環化反応を起こして5-7員環ラクタムを与えることが報告されていたが、柴田君は、これを用いて4員環ラクタムである β -ラクタム環の新規合成法を開発した。また、この反応を応用し、カルバペネム系抗生物質である(+)-チエナマイシン、(+)-PS-5及び(+)-1- β -メチルカルバペネム類の形式全合成に成功した。さらにこの反応を拡張し、 β -ラクタム環4位へ炭素官能基の他、窒素、酸素、リンなどのヘテロ官能基を直接導入する新しい方法を開発し、1- β -メチルカルバペネム、チエナマイシン型側鎖（1-ヒドロキシエチル側鎖）を有するペネム及びオキサセフェム類合成の重要中間体の簡便な合成法を確立した。

これらの研究成果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。