



Title	1 $\beta$ -メチルカルバペネム系抗生物質の高立体選択的合成
Author(s)	山中, 武志
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43244">https://hdl.handle.net/11094/43244</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名	山 中 武 志
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学位記番号	第 16590 号
学位授与年月日	平成13年11月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	1 $\beta$ -メチルカルバペネム系抗生物質の高立体選択的合成
論文審査委員	(主査) 教授 北 泰行  (副査) 教授 田中 徹明 教授 大森 秀信 教授 今西 武

### 論 文 内 容 の 要 旨

フレミングによってペニシリンが発見されて以来、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質は人類には不可欠の薬剤の一つとなっている。特に1976年に Merck 社によって発見されたチエナマイシンは、新規なカルバペネム骨格を持ち、抗菌活性および抗菌スペクトルの優秀さと、耐性菌に対する有効性故に、次世代を担う抗菌薬として大変注目を集めた。このカルバペネム誘導体は代謝安定性に問題があり、配合剤でしか用いることが出来ないという欠点があったが、更なる研究の結果、カルバペネム骨格の1位に $\beta$ -メチル基を導入することにより、代謝安定性が飛躍的に向上し、単独での投与が可能となることがわかった。

この発見を契機に世界中で本化合物誘導体の開発研究が行われた結果、メロペネム、ピアペネムが既に上市されており、著者らも2位側鎖をチオピロリジンチオンに変換したTA-949を見出したが、1 $\beta$ -メチルカルバペネム誘導体は、発酵生産により安価に製造できないため、その開発には効率の良い合成法の確立が不可欠であり、著者らも効率的な合成法を独自に開発する必要があった。

その合成法としては、まず市販の4-アセトキシアゼチジノンを原料として用い、 $\beta$ -メチル部分を導入する反応(Step1)、カルバペネム環骨格を構築する反応(Step2)、そして脱保護(Step3)を鍵反応とする方法が一般的である。

Step1に関しては、まず $\beta$ -メチル部分を導入後、鍵中間体へと変換する方法が数多く報告されており、その多くは3種類の間体を経るものであった。著者は、これらの中の一つであるプロピオニルアミド誘導体を用いた方法に着目した。しかし従来報告されていた方法では複雑な補助基の合成が必要、用いるルイス酸が高価で毒性を持つ等の問題点があり、安価な補助基の開発、あるいは安価で毒性のない試薬を用いる反応を開発することが工業的製法確立には不可欠であった。

Step2のカルバペネム環骨格構築反応も数多く報告されていたが、いずれも3種類の方法を基本とするものであった。すなわち分子内にジアゾ基を導入し、カルベンを発生させて環化する方法、カルバペネム2位側鎖をチオールエステルとして導入後、Wittig反応を利用して環化する方法、Dieckmann縮合を利用して環化する方法である。しかし、これらの方法はいずれも環化反応を行う前段階で $\beta$ -メチル部分導入(Step1)における中間体を更に変換した鍵中間体を経る必要があるなど、多工程を要するという問題点があり、さらに工程を短縮する必要があった。

Step3の水酸基およびカルボキシル基保護基の脱保護においては、不安定な1 $\beta$ -メチルカルバペネムの骨格を損な

わない様に注意を要するために、水酸基の保護基は合成途中で *t*-ブチルジメチルシリル (TBS) 基から他の置換基に変換されていた。一方でカルボキシル基の保護基としてはほとんどの場合にベンジル型の保護基が用いられていたが、ベンジル型置換基は分子量が大きく、中間体重量が増加するために工業的には不向きであった。これらの理由から、著者は水酸基の保護基として市販の出発原料である 4-アセトキシアゼチジノンに用いられている TBS 基、カルボキシル基の保護基として分子量の小さいアリル基を最終工程で除去する独自の方法を見出すことにした。

著者は TA-949 の合成法を開発するにあたり、Step1 の  $\beta$ -メチル部分導入反応で使用するプロピオン酸誘導体として汎用されているプロピオニルアミドを用い、各工程で前述の問題点を解決する方法、そして 2 位側鎖である (*R*)-4-メルカプトピロリジン-2-チオンは入手容易で安価な L-アスパラギン酸を原料とする合成戦略をたてた。

本合成ルートにおいて重要な役割を担い、前述の従来法の問題点を克服した実用的な方法を可能とするプロピオニルアミドの補助基として、1)  $\beta$ -メチル基導入反応 (Step1) において高い選択性を誘起できること、2) カルバペネム骨格構築反応 (Step2) において脱離基として働くこと、3) 安価で合成容易であること、の全ての要件を満たす 4-オキソ-1, 3-ベンズオキサジン考えた。

実際に合成した種々の 4-オキソ-1, 3-ベンズオキサジンを補助基として用い、前述の合成戦略に従った TA-949 の合成法を検討した結果、以下に示す成果を得た。

まず、独自の 4-オキソ-1, 3-ベンズオキサジンを補助基として用いた立体選択的  $\beta$ -メチル部分導入反応を検討した結果、Reformatsky 反応においては高い立体選択性と収率 ( $\beta:\alpha=92:8$ , 96%) で目的物が得られることを見出した。また、aldol 型反応においては従来必須であったルイス酸を用いることなく、塩基のみの系において、これまでの報告の中で最も高い立体選択性と収率 ( $\beta:\alpha=>99:1$ , 87%) で目的物が得られることを見出した。

TA-949 の 2 位側鎖である (*R*)-4-メルカプトピロリジン-2-チオンは新規の化合物であるため、その実用的合成法が存在しなかった。著者は入手容易で安価な L-アスパラギン酸を原料とする合成法を検討した結果、8 工程、総収率 31% で目的物を得る方法を開発することができた。

カルバペネム骨格構築法を検討した結果、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、クロロトリメチルシランを用いる Dieckmann 縮合反応、および環化前段階でチオールエステルとして導入したカルバペネム 2 位側鎖が環化時に脱離し、かつチオールが求核性を持つという性質を利用し、再びカルバペネム環 2 位に攻撃させることで、一気に目的物を得る counterattack 法を開発した。

TBS 基とアリル基の簡便な除去法を検討した結果、酸-塩基複合試薬であるアンモニウムフルオリド・フッ化水素塩を用いると、 $\beta$ -ラクタム環が開裂することなく、高収率で脱シリル体が見出された。また、安価で安定な 2 価の酢酸パラジウムを用い、THF-水の溶媒系で反応を行うと、脱アリル体が高収率で見出された。

確立した脱保護法を、TA-949 に適用したところ、脱シリル、脱アリルともに高収率で進行し、更にエステル化でプロドラッグとすることで、目的の TA-949 を得ることが出来た。

## 論文審査の結果の要旨

ペニシリンなどの  $\beta$ -ラクタム系抗生物質は人類には不可欠の薬剤であるが、次々と発生する耐性菌のために、種々な新規骨格を有する抗生物質の探索が続けられている。1976年に発見されたチエナマイシンは、カルバペネムというペニシリンやセファロsporin と異なった骨格を有し、優れた抗菌活性と  $\beta$ -ラクタマーゼに安定となり、さらに 1 位に  $\beta$ -メチル基を導入すると代謝酵素に対する安定性が飛躍的に向上し、酵素阻害剤と配合剤とする必要なく単独での投与が可能な優れた抗菌剤として注目を集めている。

こういった背景下、山中君は 2 位側鎖にチオピロリジンチオンに変換した新規 1 $\beta$ -メチルカルバペネム TA-949 を見出した。その合成のための鍵中間体を得るために 4-オキソベンズオキサジンを補助基としたプロピオン酸誘導体と 4-アセトキシアゼチジノンとの高立体選択的な Reformatsky 反応およびアルドール型反応が有用であることを明らかにし、原料 (*R*)-4-メルカプトピロリジン-2-チオンの実用的合成法を見出した。また、1 $\beta$ -メチルカルバペネム

骨格の効果的な構築法と、合成過程で用いている保護基の除去法を見出し、TA-949を得る実用的な合成法を確立した。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。