

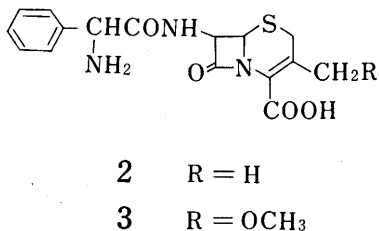
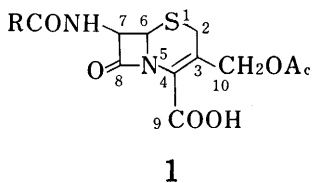
氏 名	森 本 明 もり もと あきら
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 181 号
学位授与の日付	昭 和 52 年 9 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	3 — Methylenecepham 誘導体の合成と反応に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 犬伏康夫 教授 井上博之 教授 藤田栄一

論文内容の要旨

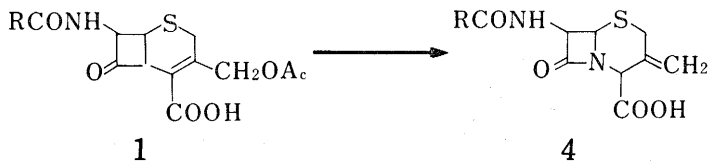
合成 cephalosporin の研究は cephalosporin C が単離され、1961年その構造が決定されて以来広汎に行なわれ、現在迄に数種のものが感染症の治療に供せられている。

著者は cephalosporanic acid 体(1)の 10-acetoxy 基の化学的な反応性に関する研究に着手し、還元反応および置換反応を検討した結果、3 位に exomethylene 基を有する新しい cepham 誘導体を得ることに成功し、さらに経口用 cephalosporin 剤として重要な cephalixin(2)の基本骨格である 3-methyl-3-cephem 体ならびに cephalixin よりすぐれた諸特性を有すると報告されている 4475(3)の基本骨格である 3-methoxymethyl-3-cephem 体の新合成法を見出した。



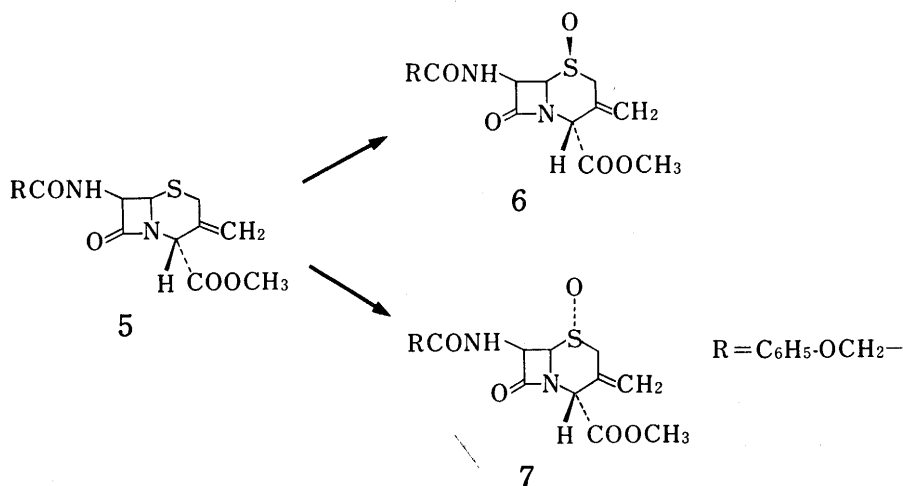
(1) 3-Methylenecepham 誘導体の合成

Cephalosporanic acid 誘導体 (1) および 1 の 10-acetoxy 基を S-nucleophile あるいは N-nucleophile で置換した誘導体を chromium (II) salt を用いた還元反応あるいは電極還元反応によって新しい誘導体 3-methylenecepham 体 (4) に変換し得ることを発見した。



(2) 3-Methylenecepham 誘導体の立体構造

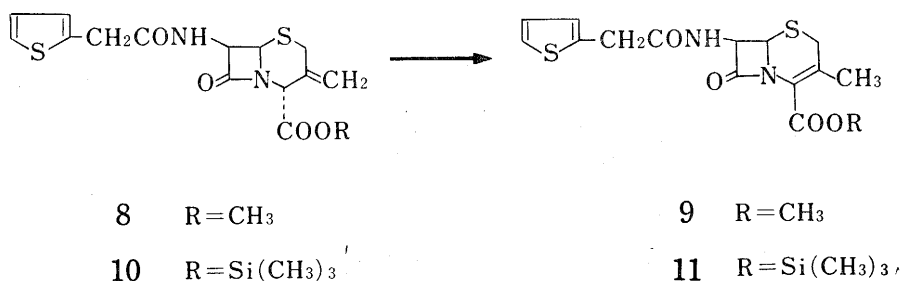
3-Methylencepham 体の4位 protonの立体配置は methyl 7-penyloxyacetamido-3-methylenecepham-4-carboxylate (5)を立体特異的に酸化して、 α -sulfoxide 体(7) および β -sulfoxide 体(6)を合成し、これらの NMR スペクトルにおける4位 proton に対する sulfoxide 結合の anisotropy effectを解析することによって β 配置であると決定した。



また methyl 7-(2-thienylacetamido)-3-methylenecepham-4-carboxylate について各 proton の NMR シフト試薬, Eu(fod)₃, による常磁性シフトをコンピューターを用いて定量的に解析することにより上の結論を支持する結果を得た。

(3) 3-Methylenecepham 誘導体の反応

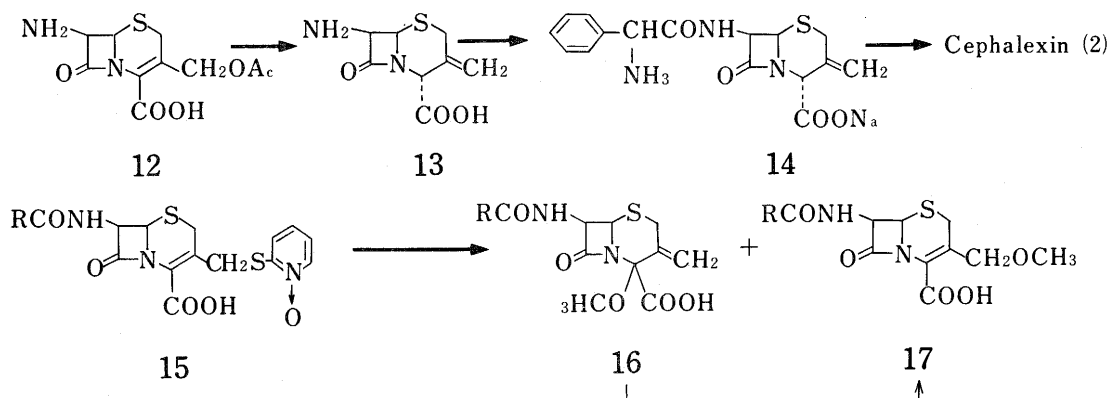
3-Methylenecepham 体の ester 体 (8, 10) が塩基の存在下 3-methyl-3-cephem 体 (9, 11) に異性化することを見出した。さらにこの知見を利用して 7-ACA(12) から誘導される 7-amino-3-methylenecepham-4-carboxylic acid (13) を用いて経口用 cephalosporin 剤として重要な cephalexin(2) を合成する新しい方法を確立した。



(4) 3-Methylene-4-methoxycepham 誘導体の合成と反応

Cephalosporanic acid 体の 10-acetoxy 基は O-nucleophile とは直接置換しないが、これを 1-oxo-2-pyridylthio 基で置換した 3-(1-oxo-2-pyridylthiomethyl)-3-cephem 体(15)として CuCl_2 で活性化すること

とによって O-nucleophile である methanol による置換反応に成功し、新しい誘導体 3-methylene-4-methoxycepham 体(16)とともに 3-methoxymethyl-3-cephem 体(17)を得ることができた。3-Methylene-4-methoxycepham 体(16)は酸を含む methanol で処理することによって 3-methoxymethyl-3-cephem 体(17)に変換できることを見出した。本反応を利用し従来容易な合成法がなかった 3-methoxymethyl-3-cephem 体の新合成法を確立した。



論文審査の結果の要旨

本論文は cephalosporin 誘導体の反応およびその新合成法の研究に関するものである。

天然の cephalosporin C はその構造のままでは比較的抗菌力が弱くしたがって抗菌力改良の目的で多数の新誘導体の合成研究が行なわれている。一方、感染症の治療に実際に用いられているもののなかには経口用としてその価値が高く評価されているものがある。しかし、それらの合成法についてはなお開発研究がつづけられている。

著者は cephalosporin 誘導体の反応とその際えられる新規化合物を用いて経口用 cephalosporin 剤の新合成法を確立した。

すなわち、cephalosporanic acid 誘導体の C₁₀ 位の acetoxyl 基およびそれを S-nucleophile または N-nucleophile で置換した誘導体を chromium (II) salt による還元あるいは電極還元すると新規誘導体である 3-methylenecepham 体がえられることを見出し、この反応の反応条件、反応機構、適用範囲について検討を加えた。またこの新誘導体の C₄ 位の立体配置に関してこの化合物の立体選択的酸化により α-sulfoxide 体と β-sulfoxide 体を合成し、これらの NMR スペクトルを検討することにより立体配置を確立した。さらに 3-methylenecepham 体は塩基の存在下で 3-methylcephem 体に異性化することを見出しこれを利用して経口用 cephalosporin 剤 cephalixin の新合成法を確立した。

つぎに cephalosporanic acid 誘導体の C₁₀ 位の acetoxyl 基は O-nucleophile で直接置換されないことが知られているがこれを 1-oxo-2-pyridylthio 基で置換し Cu Cl₂ で活性化すると直接 O-nucleophile で置換できることを見出し、この反応の反応機構、適用範囲に考察を加えた。さらに本反応を利用することにより従来容易な合成法がなかった 3-methoxymethyl-3-cephem 体の新合成法を確立した。

以上の諸知見は cephalosporin 誘導体の化学ならびにその合成法の分野に寄与するものである。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。