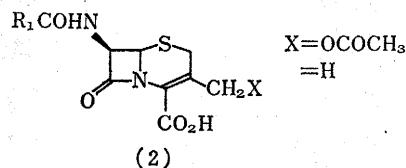
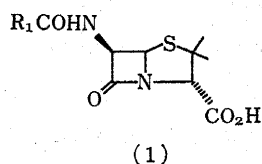


|         |                                                          |
|---------|----------------------------------------------------------|
| 氏 名     | 奥 照 夫                                                    |
| 学位の種類   | 薬 学 博 士                                                  |
| 学位記番号   | 論 薬 博 第 235 号                                            |
| 学位授与の日付 | 昭 和 55 年 5 月 23 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  | アゼチジノンジスルフィドおよび 2β-プロモメチルペナムを<br>中間体とする新 β-ラクタム抗生物質の合成研究 |

論文調査委員 (主 査) 教授 岡田壽太郎 教授 犬伏康夫 教授 藤田栄一

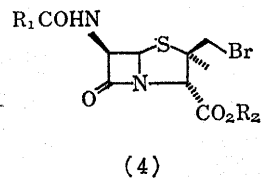
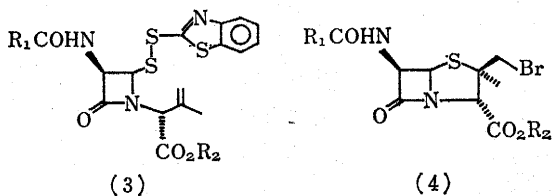
### 論 文 内 容 の 要 旨

ペニシリン(1)、セファロsporin(2)で代表されるβ-ラクタム抗生物質は、その優れた抗菌活性と治療上の有用性により、多くの研究者に研究対象として取り上げられて来ている。近年では、安価なペニシリンから、より有用なセファロsporinへの転換反応に多くの努力が払われているが、この分野の研究は、既存のペニシリン、セファロsporin誘導体とは異なる新しい骨格のβ-ラクタム抗生物質を生み出す可能性がある。



このような趣旨のもとで著者は、(1)から(2)<sub>X=H</sub>への転換反応の検討を行なった結果、本研究の重要な中間化合物となったアゼチジノンジスルフィド(3)、ならびに 2β-プロモメチルペナム(4)を高収率で合成することに成功した。

更に、これら中間化合物から既存のセファレキシン(6)のみならず、新しいβ-ラクタム化合物(5)、(7)、(8)の合成法も確立した。



これら誘導体の中で、特に (8)<sub>A</sub>(R<sub>2</sub>=H) は、相当する天然物(2)<sub>X=H</sub> よりも、おしなべて強い抗菌活性を示した。

本論文では、(3)、(4)および(6)の合成と(4)から誘導される新規β-ラクタム化合物(5)、(7)、(8)の合成について論述する。





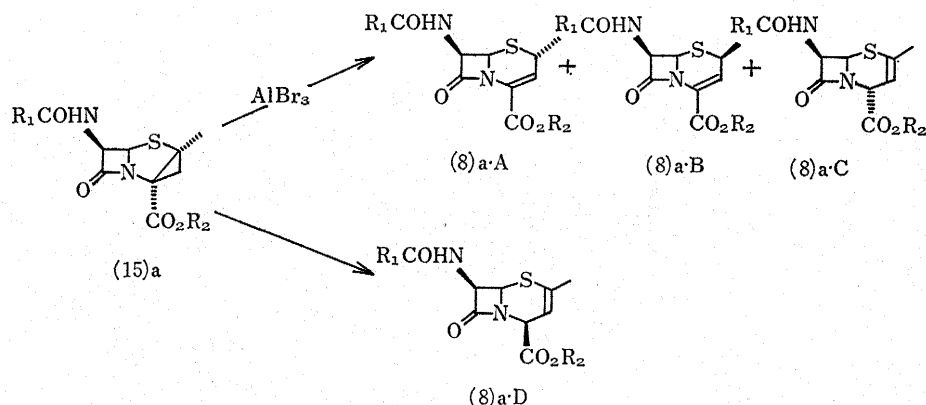
本反応がスルホキシド (16)<sub>a</sub> から進行することより、3位カルバニオンの2位プロモメチル基への直接的置換反応であることが明らかとなった。なお (16)<sub>a</sub> の立体異性体である  $\alpha$ -スルホキシドからも、(17)<sub>a</sub> の  $\alpha$ -スルホキシドが得られる。

### 3. 2-メチルセフェム<sub>a</sub>の合成

上記の反応で得られる、三環性化合物 (15)<sub>a</sub> は、その構造から推察されるごとく非常に歪みをおびている。そこで著者は、(15)<sub>a</sub> のシクロプロパン環を選択的に開環し、新しい  $\beta$ -ラクタム化合物を合成することを計画し、天然物 (2)<sub>x-H</sub> の位置異性体である 2-メチルセフェム (8)<sub>a</sub> の合成性を見出すことができた。

特に、開環反応の試剤として、 $\text{AlBr}_3$  を使用した場合は、好収率で 2 $\alpha$ -メチル-3-セフェム (8)<sub>a</sub>・A が得られ、僅少の副生成物として、2 $\beta$ -メチル-3-セフェム (8)<sub>a</sub>・B と、2-メチル-2-セフェム (8)<sub>a</sub>・C が得られる。

一方、 $\text{TiCl}_4$  を用いた場合は、2-メチル-2-セフェム (8)<sub>a</sub>・D が選択的に生成する。



以上合成した誘導体の中で 2 $\alpha$ -メチル-3-セフェム (8)<sub>a</sub> ( $\text{R}_2=\text{H}$ ) は、相当する天然物 (2)<sub>x-H</sub> よりも強い抗菌活性を示すことが判明した。この事実は、 $\beta$ -ラクタム抗生物質の構造と活性相関を考える上に重要な知見を与えるものと考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、合成による新抗生物質探索に関するものである。抗生物質として、初期に見出されたペニシリンは  $\beta$ -ラクタム環を含むペナム骨格を有し、一方最近開発されたセファロsporin は  $\beta$ -ラクタム環を含むセフェム骨格を有している。

前者が、かなり安価に入手できるため、これより後者を得る努力がなされて来た。著者はこの一環として、ペニシリンスルホキシドを原料とし、2-メルカプトベンゾチアゾールと加熱することにより、ペナム環を開裂して  $\beta$ -ラクタムジスルフィドとし、ついで臭素により閉環して、2 $\beta$ -プロモメチルペナムを立体選択的に得た。これをシリカゲルクロマトにより、更に安定な 3 $\beta$ -プロモセフェムに変換した。このようにペナム環からセフェム環を、収率良く得ることができたので、これを原料として、数工程でデスアセトキシセファロsporin、ついでセファレキシンの合成に成功した。

また、上記 2 $\beta$ -プロモメチルペナムを酸化してスルホキシド体とし、低温下 DMF 中、塩基 DBU により処理して、シクロプロパン環を含む新規な三環性化合物に変換し、スルホキシド基を還元後、ルイス

酸 ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{AlBr}_3$ , または  $\text{TiCl}_4$ ) を用いてシクロプロパン環のみを開裂することにより, 2 $\alpha$ -メチル-3 セフェム体を得た。本品は, 相当する天然品 3-メチル-3 セフェム体より, 抗菌活性の強いことが判明した。

以上の成果は, 抗生物質に関する薬化学領域において新知見を加えたものであり, 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。