

## 学位論文題名

パラジウム触媒によるカルバペナム・ペネム骨格構築法の開発  
および含窒素複素環化合物合成への展開

## 学位論文内容の要旨

## 序論

1976年のMerck社の研究陣によるチェナマイシンの発見は、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質の歴史においてペニシリン(1928年)、セファロsporin(1945年)の発見と並ぶ、重要な発見の1つである。それ以来カルバペナム系抗生物質については、化学的、生物学的研究が継続的になされ、その結果、既にいくつかの抗菌剤が市販されるに至っている。しかし、現在市販されているカルバペナム剤はいまだに化学的安定性、生体内安定性、安全性など多くの課題を有しており、それらの早期の解決が望まれている。

当研究室では次世代のカルバペナム系抗生物質の探索を目指し、有機金属錯体を用いた新たな方法論に基づく、カルバペナム骨格の合成法の開発を検討している。その基本的な考え方は、 $\beta$ -ラクタム環を含む二環性のメタラサイクルからの還元的脱離によりカルバペナム骨格を構築するというものであり、既に著者はルテニウム触媒を用いることによってカルバペナム骨格の構築に成功している。今回、著者はパラジウム触媒を用いた炭素-窒素結合形成反応によるカルバペナムおよびペネム骨格の構築法の確立に成功した。またその成果を踏まえ、新しい含窒素複素環化合物の合成へと展開した。これらについて以下に述べる。

## 第1章 ビニルハライドを用いたカルバペナム骨格の構築

近年パラジウム触媒を用いた炭素-窒素結合形成反応については、Buchwald や Hartwig らにより精力的な研究がなされており、多くの知見が見い出されている。その多くはアリールハライドとアミンとのカップリング反応であるが、分子内反応の場合、アミドを用いても満足のいく収率で反応が進行することが知られている。著者はカルバペナム骨格の新規合成法の確立を目指し、ビニルハライドから生成するビニルパラジウム錯体に注目した。すなわち、 $\beta$ -ラクタム環の側鎖にビニルハライドを持つ基質 I に対し、パラジウムが作用すれば、ビニルパラジウム錯体 II を与える。次いで窒素原子がパラジウムと反応するならば、六員環パラダサイクル III を与え、続く還元的脱離によりカルバペナム IV が生成するのではないかと考えた。

この考えに基づき、カルバペナム系抗生物質の活性発現に重要である、3位にカルボキシル基、1位に $\beta$ -メチル基を有するカルバペナムを合成することにした。基質として、プロモ体 **1a**、ヨード体 **1b** を用

いて、パラジウム錯体、配位子、塩基について種々反応条件を検討したところ、Pd(OAc)<sub>2</sub>、DPEphos、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を用いるとよい収率でカルバペナム **2** を与えることを見出した。また興味深いことに、このとき K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の非存在下で基質、Pd(OAc)<sub>2</sub>、DPEphos のみで短時間加温し、その後、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を加えると **2** の収率は飛躍的に向上することがわかった。

## 第2章 プロパルギル化合物を用いた六員環パラダサイクルを経由するカルバペナム骨格の構築

著者は次に、プロパルギル化合物とパラジウムとの反応によって得られる、アレニルパラジウム錯体に注目した。すなわち、β-ラクタム環の側鎖にプロパルギルエステルを持つ基質 **V** に対し、パラジウムが作用すれば、アレニルパラジウム錯体 **VI** が生じる。次いで窒素原子がパラジウムと反応し、六員環パラダサイクル **VII** を与え、続く還元的脱離によりカルバペナム骨格 **VIII** が生成するのではないかと考えた。

まず基質の脱離基につき種々検討した。メチルカーボネート **3a**、酢酸エステル **3b**、安息香酸エステル **3c**、ジエチルリン酸エステル **3d**、フェニルエーテル **3e** を使い、トルエン中で Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、P(o-Tolyl)<sub>3</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を加え 70 °C で反応を行った。その結果、**3a**、**3b** ではカルバペナム **4** が得られるものの、基質の分解が伴うために低収率であった。反応性のより低い安息香酸エステル **3c** では、驚くべきことに **4** の収率は 44%にまで向上した。また反応温度を 55 °C まで下げたところ、収率はさらに 57%にまで向上した。リン酸エステル **3d** を用いた場合も **3c** とほぼ同様の結果が得られた。

次に本反応の配位子の効果について検討した。その結果、興味深いことに、P(o-Tolyl)<sub>3</sub>、P(2-Furyl)<sub>3</sub>、P(Cyclohexyl)<sub>3</sub> のような単座配位子を用いると目的とするカルバペナム **4** が得られるのに対し、DPPF、BINAP、DPPB のような二座配位子を用いると予想外なことに六員環骨格を持つカルバセファム **5**、**6** が得られた。特に DPPF を用いた時に 65%と高収率であった。この予想外の生成物 **5**、**6** は、アレニルパラジウム錯体 **VI** と平衡状態にある η<sup>3</sup>-プロパルギルパラジウム錯体 **IX** への窒素原子の求核反応によって得られたものと考えられる。

## 第3章 プロパルギル化合物を用いた η<sup>3</sup>-プロパルギルパラジウム錯体を経由するカルバペナム骨格の構築

先に基質 **3c** は二座配位子の存在下、パラジウムを作用させると、窒素原子が η<sup>3</sup>-錯体の中心炭素と反応し、六員環を持つカルバセファムを与えた。したがって、もし側鎖の炭素鎖が基質 **3c** より一つ短い基質に対し二座配位子を用いた反応を試みたならば、五員環のカルバペナム骨格が構築できると考えられる。すなわちプロパルギル化合物 **X** は、パラジウムとの反応によりアレニルパラジウム錯体 **XI** と平衡状態にある η<sup>3</sup>-プロパルギルパラジウム錯体 **XII** を形成する。次いでラクタムの窒素原子が中心炭素へ求核攻撃することによって π-アリルパラジウム錯体 **XIII** が生じ、β-水素脱離によりカルバペナム **XIV** が得られると考えられる。

基質として 1β-メチル基を有するジエチルリン酸エステル **7** を使い、種々反応条件を検討した結果、溶媒として THF、塩基として MeCOONa を使い、反応温度を 40 °C まで下げたところ、反応は高立体選択的に進行し、アリルエステルを有する 1β-メチルカルバペナム **8** を 78%の高収率で得ることに成功した。

#### 第4章 プロパルギル化合物を用いた単環式含窒素複素環化合物の合成

第2章、第3章では、単座配位子、二座配位子をそれぞれ用いた二つの環化反応による新しいカルバペナム化合物の合成法を確立した。著者はそれらの成果を踏まえ、本反応が他の含窒素複素環化合物の合成に適用できないかと考えた。

トシル基で保護されたアミンとプロパルギル安息香酸とを併せ持つ基質 **9** を用い、第2章と同様の条件で反応を行ったところ、予想通り  $P(o\text{-Tolyl})_3$  を用いると、アレニルパラジウム錯体を經由し五員環化合物 **10** が得られた。一方、DPPF を用いると  $\eta^3$ -プロパルギルパラジウム錯体を經由し六員環化合物 **11** が得られた。さらに鎖長をかえたものや鎖上に置換基を持つものなど他の基質を用いても、配位子の使い分けによる二種の環化体のつくり分けが可能であった。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 森 美和子  
副 査 教 授 橋 本 俊 一  
副 査 助 教 授 中 島 誠  
副 査 助 教 授 佐 藤 美 洋

## 学 位 論 文 題 名

### パラジウム触媒によるカルバペナム・ペネム骨格構築法の開発 および含窒素複素環化合物合成への展開

本論文は以下の4章からなっている。

1976年の Merck 社の研究陣によるチェナマイシンの発見は、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質の歴史においてペニシリン（1928年）、セファロスポリン（1945年）の発見と並ぶ、重要な発見の1つである。それ以来カルバペナム系抗生物質については、化学的、生物学的研究が継続的になされ、既にいくつかの抗菌剤が市販されるに至っている。しかし、いまだに化学的安定性、生体内安定性、安全性など多くの課題を有しており、それらの早期の解決が望まれている。有機金属錯体を用いた新たな方法論に基づく、カルバペナム骨格の合成法の基本的な考え方は、 $\beta$ -ラクタム環を含む二環性のメタラサイクルからの還元的脱離によりカルバペナム骨格を構築するというものである。既に古沢氏はルテニウム触媒を用いることによってカルバペナム骨格の構築に成功している。今回、古沢氏はパラジウム触媒を用いた炭素-窒素結合形成反応によるカルバペナムおよびペネム骨格の構築法の確立に成功した。またその成果を踏まえ、新しい含窒素複素環化合物の合成へと展開した。

#### 第1章 ビニルハライドを用いたカルバペネム骨格の構築

近年パラジウム触媒を用いた炭素-窒素結合形成反応については、精力的な研究がなされている。その多くはアリールハライドとアミンとのカップリング反応であるが、分子内反応の場合、アミドを用いても満足のいく結果が得られている。古沢氏は、 $\beta$ -ラクタム環の側鎖にビニルハライドを持つ基質に対し、パラジウムが作用すれば、ビニルパラジウム錯体を与え、次いで窒素原子がパラジウムと反応するならば、六員環パラダサイクルを与え、続く還元的脱離によりカルバペネムが生成するのではないかと考えた。この考えに基づき、カルバペネム系抗生物質の活性発現に重要である、3

位にカルボキシル基、1位にβ-メチル基を有するカルバペナムを合成することにした。基質として、ビニルプロミド体、ビニルヨード体を用いて、パラジウム錯体、配位子、塩基について種々反応条件を検討し、 $K_2CO_3$  の非存在下で基質、 $Pd(OAc)_2$ 、DPEphos のみで短時間加温し、その後、 $K_2CO_3$  を加えると収率は飛躍的に向上することを見出した。本法は従来 Rh 錯体を用いてカルバペナム骨格を合成してきた方法に匹敵するものであり、極めて興味のもたれる結果である。

## 第2章 プロパルギル化合物を用いた六員環パラダサイクルを経由するカルバペナム骨格の構築

古沢氏は次に、プロパルギル化合物とパラジウムとの反応によって得られる、アレニルパラジウム錯体に注目した。β-ラクタム環の側鎖にプロパルギルエステルを持つ基質に対し、パラジウムが作用すれば、アレニルパラジウム錯体が生じる。次いで窒素原子がパラジウムと反応するならば、六員環パラダサイクルを与えるのではないかと考えた。種々脱離基を検討したところ安息香酸エステルの場合、収率は57%にまで向上した。リン酸エステルを用いた場合もほぼ同様の結果を与えた。配位子の効果について検討したところ、興味深いことに、 $P(o-Tolyl)_3$ 、 $P(2-Furyl)_3$ 、 $P(Cyclohexyl)_3$  のような単座配位子を用いると目的とするカルバペナムが得られるのに対し、DPPF、BINAP、DPPB のような二座配位子を用いると予想外なことに六員環骨格を持つカルバセファムが得られた。この予想外の生成物を古沢氏は、アレニルパラジウム錯体と平衡状態にある $\eta^3$ -プロパルギルパラジウム錯体への窒素原子の求核反応によって得られたものと考えている。

## 第3章 プロパルギル化合物を用いた $\eta^3$ -プロパルギルパラジウム錯体を経由するカルバペナム骨格の構築

古沢氏はもし側鎖の炭素鎖が一つ短い基質に対し二座配位子を用いた反応を試みたならば、五員環のカルバペナム骨格が構築できると考えた。基質として1β-メチル基を有するジエチルリン酸エステルを用い、種々反応条件を検討した結果、溶媒としてTHF、塩基として $MeCOONa$  を用い、反応温度を40℃まで下げたところ、反応は高立体選択的に進行し、アリルエステルを有する1β-メチルカルバペナムを78%の高収率で得ることに成功した。

## 第4章 プロパルギル化合物を用いた単環式含窒素複素環化合物の合成

古沢氏は上記の成果を踏まえ、本反応が他の含窒素複素環化合物の合成に適用できないかと考えた。トシル基で保護されたアミンとプロパルギル安息香酸とを併せ持つ基質を用い、予想通り $P(o-Tolyl)_3$  を用いると、アレニルパラジウム錯体を経由し五員環化合物が得られた。一方、DPPF を用いると $\eta^3$ -プロパルギルパラジウム錯体を経由し六員環化合物が得られた。さらに鎖長をかえたものや鎖上に置換基を持つものなど他の基質を用いても、配位子の使い分けることによって二種の環化体のつくり分けに成功した。

以上の結果は非常に新規性が高く新しいカルバペナム・ペナム骨格構築の方法として

のみならず新しいヘテロ環合成としても興味もたれる。よって北海道大学の博士(薬学)の学位を与えるに足ると審査員一同が認めた。