

氏名	徳丸 祥久
授与した学位	博士
専攻分野の名称	工学
学位授与番号	博乙第4316号
学位授与の日付	平成21年 9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第5条第2項該当)
学位論文の題目	Studies on synthesis of $\beta$ -lactam antibiotics by use of electrochemical and multi redox-driven electron transfer reactions (電気化学的及び複合金属レドックスが駆動する電子移動反応による $\beta$ -ラクタム系抗生物質の合成に関する研究)
論文審査委員	教授 田中 秀雄      教授 菅 誠治      准教授 黒星 学

## 学位論文内容の要旨

近年、ますます精密化が進む $\beta$ -ラクタム系抗生物質の合成研究では、目的の変換だけを効率的に行う特異的変換法の開発が求められている。一方、スルフィドの電解酸化により発生するラジカルカチオン種は、その構造や反応条件により多様な反応をすることが報告されている。また、複数の金属が介在する複合金属レドックスが駆動する電子移動反応は、単一の金属反応剤では見られない特徴ある活性金属反応種が生成するため、新しい有機合成反応を生み出す方法論として注目されている。しかし、これら電解酸化や複合金属レドックスの反応を、多くの官能基を有する複雑な化合物の高選択的な官能基変換法に活用した例は極めてまれで、あまり研究が進んでいないのが現状である。本論文は、スルフィドの電解酸化により生じるラジカルカチオン種および複合金属レドックス系で生じる活性金属反応種を活用する $\beta$ -ラクタム系化合物の高選択的官能基変換に関する研究を取りまとめたものである。

第一章は序論と論文全体の総括である。

第二章は、3-アリアルチオメチル- $\Delta^3$ -セフェム誘導体の電解酸化による3-位メチル基の特異的官能基変換を取扱っている。新規な電解補助基として種々のアリアルチオ基を導入した $\Delta^3$ -セフェム誘導体を調製し、その電解酸化の挙動を精査した。電解はアリアルチオ基で選択的に起こり、電解補助基を適宜選ぶことにより3-メトキシメチル- $\Delta^3$ -セフェム、ビス(セフェム-3-イルメチル)ジスルフィド及び3-ジメトキシメチル- $\Delta^3$ -セフェムをそれぞれ選択的に得ることに成功した。その生成物選択性はアリアルチオ基上の置換基に依存し、置換基の電気的効果と立体電子効果によって制御されることを明らかにした。

第三章は、マンガン/塩化ニッケル・ビピリジル錯体/塩化アルミニウム複合金属レドックスを用いた3-アリル-及び3-ベンジル- $\Delta^3$ -セフェム誘導体の簡便な新規合成法について記している。本反応では、ペニシリンから調製した3,4-二置換2-ブテン酸エステル誘導体に複合金属レドックス系で生成する活性金属マンガんとアリル或いはベンジルニッケル反応剤が順次作用し、一挙に3-アリル-及び3-ベンジル- $\Delta^3$ -セフェムを与える。

第四章は、アルケニルスズ/塩化銅/ビピリジン複合金属レドックスを用いる3-アルケニル- $\Delta^3$ -セフェムの短段階合成について記している。この反応は、ペニシリンから調製した3,4-ジクロロ-2-ブテン酸エステル誘導体にアルケニルスズと塩化銅との反応で生じる活性な低原子価銅が作用してアレンカルボン酸エステルが生じ、さらにアルケニル銅反応剤が付加・環化することにより3-アルケニル- $\Delta^3$ -セフェムを与える。

第五章では、アルミニウム/塩化ビスマス/塩化アルミニウム複合金属レドックスを用いる3-置換- $\Delta^3$ -セフェムからペナム/ペネムへの変換反応が記されている。この反応では、複合金属レドックスが駆動する3-クロロ- $\Delta^3$ -セフェムの還元的1,2-脱離により開環反応が起こり、生成するアレンカルボン酸エステル誘導体の再閉環により2-*exo*-メチレンペナムを与える。

本論文で開発された方法により提供される $\beta$ -ラクタム化合物は、有用なセファロsporin系抗生物質や新規なペナム/ペネム系抗生物質の合成中間体として活用することが期待される。

## 論文審査結果の要旨

近年、ますます精密化が進む $\beta$ -ラクタム系抗生物質の合成研究では、目的の変換だけを効率的に行う特異的変換法の開発が求められている。一方、スルフィドの電解酸化により発生するラジカルカチオン種は、その構造や反応条件により多様な反応をすることが報告されている。また、複数の金属が介在する複合金属レドックスが駆動する電子移動反応では、単一の金属の反応では見られない特徴ある活性金属反応種が生成するため、新しい有機合成反応を生み出す方法として注目されている。しかし、これら電解酸化や複合金属レドックスの反応を、多くの官能基を有する複雑な化合物の高選択的官能基変換に活用した例は極めてまれである。本論文は、スルフィドの電解酸化により生じるラジカルカチオン種および複合金属レドックス系で生じる活性金属反応種を活用する $\beta$ -ラクタム系化合物の高選択的官能基変換に関する研究を取りまとめたものである。

まず、3-アリアルチオメチル- $\Delta^3$ -セフェム誘導体の電解酸化による3-位メチル基の特異的官能基変換を取扱っている。3-位メチル基に電解補助基として種々のアリアルチオ基を導入した $\Delta^3$ -セフェム誘導体を調製し、その電解酸化を精査した結果、電解酸化はアリアルチオ基で選択的に起こり、電解補助基を適宜選ぶことにより、3-メトキシメチル- $\Delta^3$ -セフェム、ビス(セフェム-3-イルメチル)ジスルフィド及び3-ジメトキシメチル- $\Delta^3$ -セフェムをそれぞれ選択的に与えることを見出した。また、その生成物選択性はアリアルチオ基上の置換基に依存し、置換基の電気的効果と立体電子効果によって制御されることを明らかにした。

つぎに、マンガン/塩化ニッケル・ビピリジル錯体/塩化アルミニウム複合金属レドックスを用いた3-アリアル-及び3-ベンジル- $\Delta^3$ -セフェム誘導体の簡便な新規合成法を開発している。本反応では、ペニシリンから調製した3,4-二置換-2-ブテン酸エステル誘導体に複合金属レドックス系で生成する活性金属マンガンとアリアル或いはベンジルニッケル反応剤が順次作用し、一挙に3-アリアル-及び3-ベンジル- $\Delta^3$ -セフェムを与える。

また、アルケニルスズ/塩化銅/ビピリジン複合金属レドックスを用いる3-アルケニル- $\Delta^3$ -セフェムの短段階合成にも成功している。本反応は、アルケニルスズと塩化銅との反応で生じる活性な低原子価銅とアルケニル銅反応剤が、ペニシリンから調製した3,4-ジクロロ-2-ブテン酸エステル誘導体に作用して、1,2-脱離と付加・環化の反応が順次起こり、3-アルケニル- $\Delta^3$ -セフェムを与える。

さらには、アルミニウム/塩化ビスマス/塩化アルミニウム複合金属レドックスを用いる3-置換- $\Delta^3$ -セフェムからペナム/ペネムへの変換反応が記されている。この反応では、複合金属レドックスが駆動する3-クロロ- $\Delta^3$ -セフェムの還元的1,2-脱離による開環反応と、生成するアレンカルボン酸エステル誘導体の再閉環により2-*exo*-メチレンペナムを与える極めてユニークな反応である。

本論文で開発された方法により提供される $\beta$ -ラクタム誘導体は、有用なセファロsporin系抗生物質や新規なペナム/ペナム系抗生物質の合成中間体として活用することが期待されるものであり、本研究は学術的にも実際的にも有意義なもので、学位論文としての要件を満足しているものと評価する。