

氏名	児玉和也
生年月日	
本籍	大阪府
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	博甲第471号
学位授与の日付	平成14年3月22日
学位授与の要件	課程博士(学位規則第4条第1項)
学位授与の題目	N-ビニル- α -ハロアミドのラジカル環化反応における位置選択性とカルベパネム合成への応用
論文審査委員(主査)	石橋 弘行(薬学部・教授)
論文審査委員(副査)	花岡美代次(薬学部・教授) 染井 正徳(自然科学研究科・教授) 向 智里(薬学部・教授) 山田 文夫(自然科学研究科・助教授)

学位論文要旨

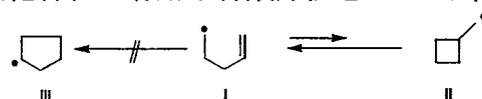
Radical cyclizations are now widely used in the synthesis of cyclic compounds. Previously, our laboratory reported efficient 4-*exo*- and 5-*endo-trig* radical cyclizations of *N*-vinyl- α -halo amides which consisted of treatment with Bu₃SnH in the presence of 1,1'-azobis(isobutyronitrile) (AIBN). My attention has now been turned to the detailed studies on the regioselectivity in 4-*exo*- and 5-*endo-trig* radical cyclizations and an application of the former method to the synthesis of several carbapenem antibiotics.

Radical cyclization of α -bromo amides **10** and **13**, bearing 3-methoxyphenyl and phenylthio groups at the terminus of the *N*-vinylic bond, proceeded in a 4-*exo-trig* manner to give β -lactams **11** and **14**. Compounds **11** and **14** were transformed to the key intermediates, 4-oxo-2-azetidineacetic acids **12** and **15**, for the synthesis of carbapenem antibiotics (+)-PS-5 (**9**) and (+)-thienamycin (**16**), respectively. Furthermore, we accomplished the syntheses of the key intermediate **22** for the synthesis of (-)-1 β -methylcarbapenem (**23**) using the asymmetric radical cyclization of α -bromo amide **20**, bearing (*S*)-oxygen functionality at the side chain and (*S*)-1-phenylethyl group on the nitrogen atom.

Compound **24**, upon treatment with Bu₃SnH-Et₃B in boiling toluene, gave the 5-*endo* cyclization product **26** as a sole product. On the other hand, similar treatment of **24** at room temperature gave only β -lactam **25**. In the case of the 5-*endo-trig* cyclization of *N*-(cyclohex-1-enyl)- α -halo amides **33**, the occurrence of the single electron transfer (SET) reaction, between the radical intermediates **30** and the starting enamides **33**, was suggested for the formation of products.

近年、ラジカル環化反応は複素環を含む環状化合物の有用な合成方法として広く利用され、その有用性が示されている。

ラジカル環化反応の反応様式は多岐にわたる



Scheme 1

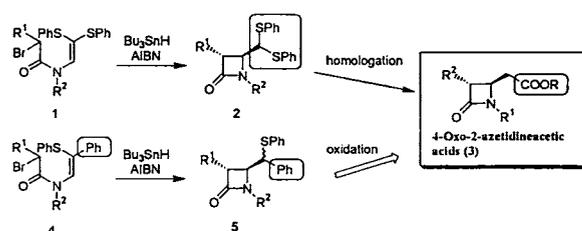
が、4-ペンテニルラジカル (I) の 4-*exo-trig*

型環化反応 (I) → (II) 及び 5-*endo-trig* 型環化反応 (I) → (III) についての報告例は少ない (Scheme 1)。今回、筆者は、以前筆者のグループが見出した 4-*exo-trig* 型及び 5-*endo-trig* 型ラジカル環化反応の更なる展開を求めて検討を行った。以下に、それらの結果について概略を述べる。

【第一章】 フェニル基等のラジカル安定化能を利用した *N*-ビニル- α -ハロアミドの 4-*exo-trig* 型ラジカル環化反応とカルバペネム系抗生物質合成への応用

以前、我々の研究グループは生成するラジカルをフェニルチオ基で安定化させることにより 4-*exo-trig* 型環化反応が効率良く進行する例を見出し、この反応を利用してカルバペネム系の抗生物質である (+)-PS-5 (9) や (+)-thienamycin (16) の形式合成を達成した。

これらの合成においては、いずれも 2-アゼチジノンの 4 位側鎖上の硫黄原子を手掛かりに、その官能基変換を行ったものである。しかし、カルバペネム系抗生物質のより有用な合成中間体である 4-オキソ-2-アゼチジン酢酸類 3 へ変換するには増炭反応が必要である。



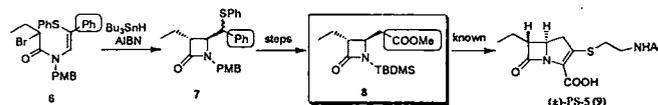
Scheme 2

そこで筆者は、ビニル基末端にフェニル基を有するブロミド 4 のラジカル環化反応を検討した。(Scheme 2)。

第一節 フェニル基及びフェニルチオ基をラジカル安定化基として用いる (±)-PS-5 の形式合成

N-ビニル基末端に 1 つのフェニル基のみを有するブロミドのラジカル環化反応においては、その位置選択性に問題があった。そこで、*N*-ビニル基末端にフェニル基とフェニルチオ基を有するブロミド 6 のラジカル環化反応を検討したところ、4-*exo* 選択的にラジカル環化反応が進行し、*trans*- β -ラクタム 7 が収率よく得られた。

さらに、 β -ラクタム 7 の脱硫、脱保護、*N*-シリル化、フェニル基の酸化、エステル化を経て (±)-PS-5 (9) の合成中間体 8 を合成した (Scheme 3)。



Scheme 3

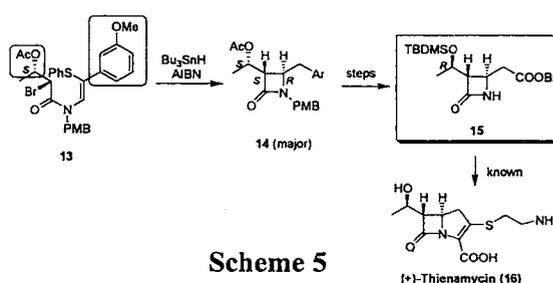
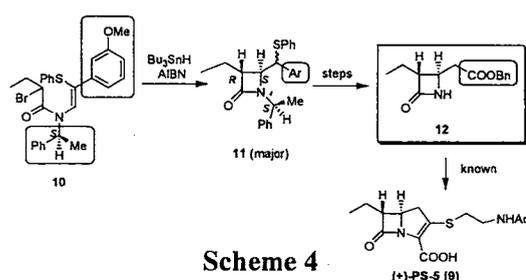
第二節 1,3-不斉誘起反応を用いる光学活性 (+)-PS-5 の形式合成

次に、窒素原子上の不斉を β -ラクタム環の 4 位に転写する 1,3-不斉誘起反応を用いる光学活性 (+)-PS-5 (9) の合成中間体 12 の合成を検討した。すなわち、ブロミド 10 を

AIBN 存在下 Bu_3SnH で処理したところ、(+)-PS-5 (9) と同一の立体化学を有する (3*R*,4*S*)-2-アゼチジノン **11** を主成績体とする混合物が得られた。さらに、この混合物の官能基変換の過程においてその主成績体を分離することにより、(+)-PS-5 (9) の合成中間体 **12** を合成した (Scheme 4)。

第三節 1,2-不斉誘起反応を用いる光学活性 (+)-thienamycin の形式合成

さらに、ブロミド **13** の側鎖の不斉を β -ラクタム環の 3 位に転写する 1,2-不斉誘起反応を用いる (+)-thienamycin (**16**) の合成中間体 **15** の合成を検討した。すなわち、ブロミド **13** を AIBN 存在下 Bu_3SnH で処理し、次いで、脱硫したところ、(+)-thienamycin (**16**) と同一の立体化学を有する (3*S*,4*R*)-2-アゼチジノン **14** を主成績体とする混合物が得られた。次に、この混合物の酸素官能基の立体反転を含む過程においてその主成績体を分離し、(+)-thienamycin (**16**) の合成中間体 **15** を合成した (Scheme 5)。



[第二章] 光学活性 (-)-1 β -methylcarbapenem の形式合成

N-ビニル基末端にメチル基及びフェニル基を有するブロミド **17** のラジカル環化反応を行った。主成績体の化学変換によって得られた (\pm)-**19** の X 線結晶構造解析を行ったところ、 β -ラクタム環の 4 位側鎖のメチル基は β 配置をとっていることが分かった。

この知見を基に、ブロミド **20**

のラジカル環化反応を検討したと

ころ、(-)-1 β -methylcarbapenem (**23**)

の連続する 3 つの不斉中心と同一

の立体配置を有する 2-アゼチジノン

21 を主成績体とする混合物が

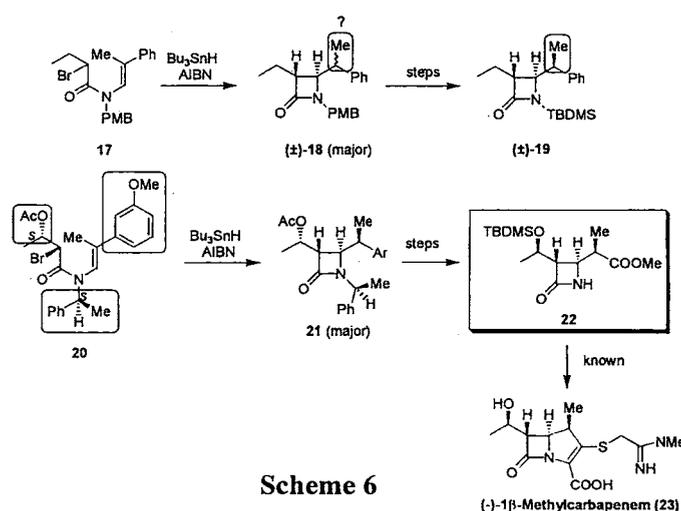
得られた。次いで、それらの官能

基変換の過程でその主成績体を分

離し、(-)-1 β -methylcarbapenem (**23**)

の合成中間体 **22** の合成を達成し

た (Scheme 6)。



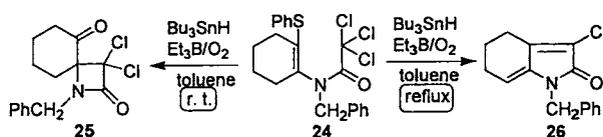
[第三章] *N*-シクロヘキセニル- α -ハロアミドのラジカル環化反応における位置選択性

次に、*N*-(1-シクロヘキセニル)基の 2 位にフェニルチオ基またはフェニル基を有する *N*-シクロヘキセニル- α -ハロアミドのラジカル環化反応の位置選択性について詳細に検討を

行った。

第一節 ビニル基末端にフェニルチオ基を導入した *N*-シクロヘキセニル- α -ハロアミドのラジカル環化反応

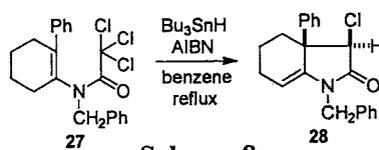
N-(1-シクロヘキセニル)基の 2 位にフェニルチオ基を有するトリクロロアセトアミド **24** を還流トルエン中 $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ で処理したところ、5-*endo* 型環化反応成績体である化合物 **26** のみが得られた。一方、トリクロロアセトアミド **24** を室温下 $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{Et}_3\text{B}$ で処理したところ、 β -ラクタム **25** のみが得られた。以上のように、4-*exo-trig* 型及び 5-*endo-trig* 型環化反応の方向性（位置化学）が活性種であるカルバモイルメチルラジカル上の置換基の種類及び環化反応に用いる反応温度によって著しく影響を受けることがわかった (Scheme 7)。



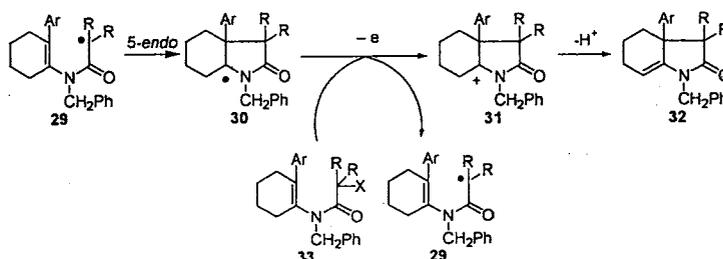
Scheme 7

第二節 ビニル基末端にフェニル基を導入した *N*-シクロヘキセニル- α -ハロアミドのラジカル環化反応

次に、*N*-(1-シクロヘキセニル)基の 2 位にフェニル基を有するトリクロロアセトアミド **27** を還流ベンゼン中 $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{AIBN}$ で処理したところ、5-*endo* 型環化反応成績体である化合物 **28** のみが高収率で得られた (Scheme 8)。第三章第一節の結果と併せて本反応を考察したところ、*N*-シクロヘキセニル- α -ハロアミド **33** が 5-*endo-trig* 型で環化反応が進行する場合、環化したラジカル中間体 **30** と原料であるエナミド **33** との間で一電子移動反応が起きている可能性が高いことを見出した (Scheme 9)。



Scheme 8



Scheme 9

学位論文審査結果の要旨

N-ビニル- α -ハロアミドのラジカル環化反応は4員環生成と5員環生成を起こし得る。本論文は、ビニル基末端の置換基効果に基づく環化の位置化学を明らかにし、4員環生成反応をカルバペネム系 β -ラクタム抗生物質の新しい合成法へと応用したものである。これらの結果は以下のように要約される。

- 1) ビニル基末端にフェニル基とフェニルチオ基を導入すると、*N*-ビニル- α -ハロアミドの環化反応は4員環生成のみを起こし、 β -ラクタム誘導体を与えることを明らかにした。さらに、本反応を1, 2-および1, 3-不斉誘起反応に適用し、フェニル基をカルボキシル基等価体として用いることによりカルバペネム系抗生物質(+)-PS-5 および(+)-チエナマイシンの光学活性中間体の合成を達成した。また、ビニル基末端にフェニル基とメチル基を有する *N*-ビニル- α -ハロアミドのラジカル環化反応も4員環生成のみを起こすことを明らかにし、本反応を1 β -メチルカルバペネムの光学活性中間体の合成に応用した。
- 2) アルケン部にフェニルチオ基を導入した *N*-(1-シクロヘキセニル)- α -ハロアミドのラジカル環化反応を検討することにより、低温では4員環生成を、高温では5員環生成を行うことを明らかにし、反応温度によってラジカル環化反応の環化様式が異なる例を見出した。

以上のように、本論文はラジカル環化反応の位置化学について有用な知見を提供すると共に、本反応の合成化学的有用性を示したものである。よって、本論文は博士(薬学)論文に値するものと判定した。