最近のβ-ラクタム抗生物質の化学

橋 本 眞 志 Masashi HASHIMOTO

紙 谷 孝 Takashi KAMIYA

藤沢薬品工業(株)中央研究所

ペニシリンおよびセファロスポリンで代表されるβ-ラクタム抗生物質は、優れた抗菌活性と毒性の低さから近年特に注目を浴びている。これらβ-ラクタム抗生物質の化学修飾は、天然物より得られる6-APA (6-aminopenicillanic acid; 1) および7-ACA (7-aminocephalosporanic acid; 2) をアシル化する、いわゆる半合成的手段による方法が主流であり、このようにして今日まで数多くの誘導体が医薬品として実用化されてきた。特にセファロスポリンは、より広範囲な抗菌スペクトルを有すること、またβ-ラクタム分解酵素であるβ-ラクタマーゼに対してより安定であることなどの理由で、現在ではセファロスポリンの化学修飾により多くの努力がはらわれている。しかし、醗酵によって得られるセファロスポリンC (3) はより高価であるため、ペニシリンからセファロスポリンへの化学変換が試みられるようになり、現在経口セファロスポリン剤として実用化されているセファレキシン(4) の工業的合成法の成功を契機に、ペニ

シリンから新しいセファロスポリンへの変換が最近の重要な研究対象として注目されている。

この変換のためには、ペニシリンのチアゾリジン環を化学的に開環し、次いでセファロスポリンのジヒドロチアジン環へ再閉環する。この方法により、天然にない新しいセフェム骨格の合成が可能となった。これは、天然に存在するペニシリンのβ-ラクタム環を有効に利用しようとするものであるが、ごく最近、これらβ-ラクタム抗生物質の骨格をより大きく変換させることを目的に、全合成による研究が行なわれるようになってきた。この方法は、その合成法にまだ解決さるべき問題が残されており、現在のところ工業的に利用されるには至っていないものの、天然物よりも優れた抗菌力を有する化合物も数種合成されており、構造と活性との相関関係に新しい概念を導入するなど、重要な成果を上げつつある。

本稿では、最近の研究動向を中心に、ペニシリンから新しいβ-ラクタム抗生物質への変換および全合成によ

る新しい β -ラクタム骨格の合成についてまとめてみたい。また、セファマイシン(5)の発見を契機に、天然よりの新しい β -ラクタム抗生物質の探索が活発に行なわれるようになり、数種の新物質が発見されているので、これについても少しふれてみたい。

1. ペニシリンよりセファロsporinへの化学変換

現代の醗酵技術の発展にともなってペニシリンは工業的に大量生産されるようになり、セファロsporinへの変換のための粗原料として大量に使用しうるまでになってきた。セファロsporinは前述のごとく、より優れた活性とペニシリン耐性菌にも有効なことから、セファロsporinの化学修飾、特にペニシリンからセファロsporinへの変換が、最近の β -ラクタム抗生物質の研究において最も重要な研究課題としてとり上げられるようになった。

1963年、Morin ら⁽¹⁾が初めてペニシリンスルホキシド(6)から3-メチルセフェム(9)への変換に成功して以来、本反応の反応機構の解明と応用について多くの研究が行なわれた。本反応では6が熱転位によりスルフェン酸(7)となり、次いで酸により脱水と同時に分子内二重結合の攻撃を受け、エピスルホニウムイオン(8)となって転位することが実証された^(2,3)。さらに、この反応の改良についても検討が加えられ、現在では工業的製法として確立されてセファレキシン(4)の合成に利用されるに至った⁽⁴⁾。

本転位反応の重要な中間体であるスルフェン酸(7)はその後単離もされている⁽⁵⁾が、一般に不安定であるためその誘導体として単離する方法が研究され、他の有用なセファロsporinの合成に利用されている。その有用な単離方法の一つとして、ペニシリンスルホキシド(6)をトリメチルホスファイトとともに加熱し、生じたスルフェン酸(7)を還元してチオール(10)とする方法がある⁽⁶⁾。この場合、10は分子内で閉環を起こしてチアゾリン(11)となる。また、無水酢酸の存在下にこの反応を行なうと10はアセチル化を受け、アセチル体(12)として単離される。

さらに、他の重要なスルフェン酸捕捉方法として、チオール剤を用いる方法がある⁽⁷⁾。これは、スルフェン酸(7)のイオウ原子上において水酸基をチオール剤で求核置換させる方法である。筆者らは、試剤として2-メルカプトベンズチアゾールを用いた場合、高収率でジスルフィド(13)の得られることを見いだした⁽⁸⁾。すなわち、トルエン中スルホキシド(6)を2-メルカプトベンズチアゾールとともに加熱還流すると結晶性のよい13が90%以上の収率で得られる。この13の特徴は、容易にジスルフィド結合を切断することができ、再閉環によって新しい β -ラクタムに導くことができる点にある。筆者らは、次のように、この中間体を用いて数種の新しい β -ラクタムを合成した。

ジスルフィド(13)に塩化メチレン中 Br_2 を作用させると、定量的かつ一方的に2 β -ブROMOMETHYLペナム(14)

のみが得られる⁽⁸⁾。これに各種の求核試剤を作用させると、今までに例のないメチル基に置換基を有するペニシリン誘導体(15)が得られるばかりでなく、14をピリジンなどの塩基で処理すると前述の3-メチルセフェム(9)が収率良く得られる(これらについてはすでに総説として発表しているので、それを参照されたい⁽⁹⁾)。この置換および環拡大反応は、イオウ原子の隣接寄与によりエプスルホニウムイオン(8)を経て進行するため、容易に反応が起こる。しかし、14をスルホキンド(16)に導くと、もはや上記の反応は起こらず、代りに強塩基で処理すると、分子内で3-カルバニオンのプロモメチル基への求核反応が起こり、新しい三環性β-ラクタム(17)が得られる⁽¹⁰⁾。すなわち、16をDMF中低温下にDBUで処理すると17が約80%の収率で得られた。常法通り三塩化リンでオキシドを還元し、スルフィド(18)に導いた。この骨格はペニシリンとセファロsporinの中間に位置するものとして興味を持たれたが、その誘導体の抗菌活性は特に優れているというものではなかった。

最初に述べたように、新しいセフェム骨格の合成がβ-ラクタム研究の最も重要な主題であることから、筆者らもこの三環性の化合物からセフェム骨格への変換を試み、

ルイス酸を用いてシクロプロパン環を開環することにより、抗菌活性の高い2-メチルセフェム(19)の合成に成功した⁽¹¹⁾。シクロプロパン環の開環反応は文献上多くの例が知られているが、この場合には種々検討の結果 $AlBr_3$ が最適である。塩化メチレン中、冷却下に $AlBr_3$ を作用させると、2-α-メチル-3-セフェム(19)が80%、2-β-メチル-3-セフェム(20)および2-メチル-2-セフェム(21)がそれぞれ2~3%の収率で得られた。2-α-メチル-3-セフェム(19)について常法により各種アシル誘導体(22)を合成したところ、興味あることにアシルの如何にかかわらず天然の3-メチル-3-セフェム(23)よりも強い抗菌活性が認められた。これは、23の電子供給性の3位メチル基を除去したことによりβ-ラクタムの反応性が高くなった結果と考えられる。

Woodward および Ciba-Geigy 社グループは、ペニシリンより別途3-デスメチルセフェム(24)を合成しており⁽¹²⁾、この骨格も同様の理由から興味あるものである。

このように、ペニシリンから出発すれば、天然にない骨格で、しかも抗菌活性の高いセフェム誘導体を得られることから、世界中の主要な製薬会社を中心に多くの試みがなされるようになった。そのうち、最近の最も注目

すべき研究として 3-ヒドロキシセフェム(29)の合成をあげることができる。この化合物自身は不安定であるが、これから誘導される 3-メトキシセフェム(31)および 3-クロロセフェム(35)は強い抗菌活性を有しているといわれ、Ciba-Geigy 社および Lilly 社でそれぞれ開発が進められている。この 3-ヒドロキシセフェム(29)は、最初は天然のセファロsporinより数工程を経て誘導されたものであるが^(13,14)、ペニシリンより導いたほうがより有利との考えから、多くのグループがその合成法を検討している。

Ciba-Geigy グループは Woodward と組み、次のような方法を見いだした^(15,16)。すなわち、ジスルフィド(13)を原料とし、これをチオトシレート(25)に変換した後、オゾン酸化して化合物 26 を得る。次いで、ジフェニルジアゾメタンで処理し、エノールを保護した後 DBU を用いて閉環を行ない、最後にトリフルオロ酢酸で保護基を除去して 29 を得ている。ジフェニルジアゾメタンの代りにジアゾメタンを用いると、直接 3-メトキシセフェム(31)が得られる。一方、Lilly グループは、ペニシリンスルホキシド(6)を NCS で酸化してスルフィニ

ルクロリド(32)とした後、SnCl₄ で処理すると 3-メチレンセフェム(33)の得られることを見いだした⁽¹⁷⁾。これをオゾン酸化して 34 とした後、クロル化、次いで還元を行ない、3-クロロセフェム(35)を合成している。また、シオノギグループも新しい方法を発表している⁽¹⁸⁾。チアゾリン(11)をオゾン酸化した後、メタンスルホニル体(37)を経てエナミン 38 に誘導し、次いでブrom化することにより 39 を得る。これを塩酸で処理するとチアゾリン環が開環し、それと同時にセフェム骨格への閉環が起こって好収率で 29 が得られる。このようにして得られた 3-メトキシセフェム(29)および 3-クロロセフェム(35)のフェニルグリシン誘導体 40 および 41 は、経ロセファロsporin 剤として開発が期待されている。

前述の 3-デスメチルセフェム(24)の合成の際、Woodward と Ciba-Geigy グループは Wittig 反応をたくみに利用している。最近、彼らはこの方法を用いて、不安定と思われていたペネム骨格の合成に成功した⁽¹⁹⁾。ジスルフィド(13)を出発原料とし、オゾン酸化を含む一連の反応により N の置換基を除去して 42 とした後、Wittig 試薬(43)を反応させてケトエステル(44)を得た。こ

れをギ酸-酢酸の存在下に NaBH_4 で還元すると、 $\alpha\beta$ -不飽和エステル (**45**) が得られた。これにグリオキシル酸エステルを反応させ、次いで水酸基をクロル化した後トリフェニルホスフィンを用いて、ホスホラン (**46**) とした。この **46** をオゾン酸化して閉環を行なうと、ペネム骨格 (**48**) が得られた。また、ほぼ同様の方法により、2-メチルペネム (**49**) も合成している。このものはペニシリン骨格でありながら抗菌活性はセファロsporin系に近いといわれている。

2. セファロsporinの全合成

Sheehan のペニシリンの全合成 (1957 年)⁽²⁰⁾ および Woodward のセファロsporin C の全合成 (1966 年)⁽²¹⁾ に次いで、最近生合成的見地から岸⁽²²⁾ および Baldwin⁽²³⁾ によりセファロsporin 骨格およびペニシリン骨格の全合成がそれぞれ発表された。これらの全合成は、学術的意義のみならず、 β -ラクタム抗生物質の化学修飾の研究にも少なからぬ影響を与えた。天然物の化学修飾にはおのずと限度があるが、全合成によればより広範囲な骨格変換が可能となるからである。最近、このような全合成による新しい β -ラクタム骨格の合成研究が増加の傾向にあり、 β -ラクタム抗生物質の研究は新たな展開を迎えたといえる。ここでは誌面の関係上、ごく最近の研究動向についてのみ述べることにする。

β -ラクタム環の最も一般的な合成法として、イミンとケテンの付加反応がある⁽²⁴⁾。Merck グループはこの方法を利用して数種のセファロsporin 型骨格の全合成を行なった⁽²⁵⁾。アミノ酸 (**50**) を合成し、チオホルムアミド (**51**) を経てチオイミデート (**52**) とした後、アジド酢酸クロリドを反応させ β -ラクタム (**53**) を合成した。これを塩基で閉環し、さらに 7 位を天然物と同配置に異性化させる工程を含め数工程を経て、一連のセファロsporin 誘導体 (**55**) を合成した。ほぼ同様のルートによって、1-オキサセフェム (**56**)⁽²⁶⁾ および 1-カルバセフェム (**57**)⁽²⁷⁾ も合成した。これら化合物はいずれも抗菌活性を有し、特に **56** および **57** には相当する天然物とほぼ同等あるいはそれ以上の抗菌力があった。このことは、セファロsporin の 1 位のイオウ原子は抗菌活性にとって必須のものではないことを示すものであり、その後の β -ラクタム研究に一つの大きな示唆を与えることとなった。

その後、Bristol⁽²⁸⁾ および Smith Kline⁽²⁹⁾ のグループによって、2-オキササイロセフェム (**61**) および 2-イソセフェム (**67**) がそれぞれ合成された。Bristol グループは、まずアミノ酸 (**58**) を合成し、これを Schiff 塩基 (**59**) とした後、アジド酢酸クロリドを作用させて β -ラクタム (**60**) を合成した。次いで、オゾン酸化、還元、メタンスルホニル化、エチレンケタールの除去および閉環などの数工程を経て目的物 (**61**) を得た。また、Smith Kline

グループは、シッフ塩基(62)とアジド酢酸クロリドからβ-ラクタム(63)を合成し、アジドの還元、そのアシル化およびNの保護基の酸化的除去により化合物64を得た。次いで、64を数工程を経てチオール(65)に導き、β-プロモピルビン酸エステルを反応させ、最後に脱水して2-イソセフェム(67)を合成した。同様に彼らは68も合成した。このように合成された61、67および68

は、いずれも天然物に匹敵する抗菌活性を有していることがわかった。

その他、多くのペニシリンおよびセファロスポリン骨格の全合成が報告されているが、ここでは省略する。全合成によれば天然物からは誘導しえない骨格の合成が可能であり、今後ますますこの領域の研究が増加するであろう。

69

70

71

72

73

74

75

76

79

77

78

etc.

3. 醱酵法による β -ラクタム抗生物質の探索研究

新しい β -ラクタム抗生物質の探索研究のもう一つの方法として、天然からの抽出があげられる。Lilly⁽³⁰⁾ および Merch グループ⁽³¹⁾ によるセファマイシンの発見を契機に、最近相次いで新しい β -ラクタム抗生物質が見いだされた。

Beecham グループは *Streptomyces clavuligerus* よりクラブラン酸(69)を単離し、X線解析によりその構造を決定した⁽³²⁾。このものは抗菌力はないが、 β -ラクタマゼ阻害剤としての作用を有し、ペニシリンと併用するとペニシリンは耐性菌にも有効になるといわれる。

ごく最近、Merck⁽³³⁾ および Beecham グループ⁽³⁴⁾ は、それぞれチエナマイシン(70) および MM 4550 (71) を単離した。これらは不安定であるものの、グラム陽性、陰性両菌に対して強い抗菌力を有するといわれる。くわしくは不明であるが、その化学修飾および合成が精力的に行なわれているといわれる。

藤沢薬品においても、最近青木ら⁽³⁵⁾ により新しい β -ラクタム抗生物質ノカルジシンAが発見され、筆者らはそ

の構造決定と合成を行ない、72の構造であることを明らかにした^(36,37)。本物質は、特に現在問題とされている緑膿菌に対して強い抗菌活性を有しており、時代の要請する抗生物質として興味ある物質である。現在、この抗生物質の化学修飾について研究中であるが、その間に本物質の基本骨格である 3-ANA (3-aminonocardicin acid; 77) の合成に有利な新しい β -ラクタム合成法も開拓した⁽³⁸⁾。

前述のごとく、 β -ラクタム環の最も一般的な合成法はイミンとケテンの付加反応である⁽²⁴⁾。しかし、この方法による限り、4位に置換基を有する β -ラクタムしか合成できず、3-ANA のような4位無置換の β -ラクタムを得るには、環形成後何らかの方法により置換基を除去しなければならない。この点、筆者らの新しい合成法によれば、一工程で4位無置換の β -ラクタムを収率良く得ることができ、また立体選択性も良好であり、3-ANAの合成法としては最適である。アミノ酸(73)にホルマリンを作用させると、ヘキサヒドロ-1,3,5-トリアジン(74)が得られる。これに BF_3 を作用させ、冷却下ピリジンの存在下にフタルイミド酢酸クロリドと反応させると、

目的とする β -ラクタムがジアステレオ混合物として得られ、天然物と同配置の **75** とその逆配置の **76** の生成比は 3:1 であった。再結晶により **75** を 40% の収率で得、保護基を除去して 3-ANA を得た。この反応の機構および立体選択性の詳細についてはここでは省略するが、反応はホルムアルジミン(**79**)を経て進行し、両反応分子の置換基の影響により立体選択性が生じるものと考えられる。この方法により、3-ANA のみならずその同属体(**78**)も数種合成した。これらのアシル化による化学修飾については、目下研究中である。

*

β -ラクタム抗生物質の化学修飾について述べてきたが、誌面の関係上、その化学のほんの一端を紹介したにすぎず、他にも多くの重要な研究が報告されている。最近の β -ラクタム化学の進展にはめざましいものがあり、新しい β -ラクタム骨格の合成によって、構造と活性の相関性に新たな概念が導入されてきた。このようにして、活性に対する構造の特性がより明確になるにつれ、今後より活性の優れた β -ラクタム抗生物質が創製されるものと思われる。化学の進歩とともに、 β -ラクタムの合成研究も新たに展開されるものと思われ、将来実用上のみならず、化学的貢献においても大きな成果が期待される。

文 献

- 1) R. B. Morin, B. G. Jackson, R. A. Mueller, E. R. Lavagnino, W. B. Sanlon & S. L. Andrews: *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1896 (1963); *ibid.*, **91**, 1401 (1969).
- 2) R. D. G. Cooper: *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 5010 (1970).
- 3) D. H. R. Barton, F. Comer, D. G. T. Greig, G. Lucente, P. G. Sammes & W. G. E. Underwood: *Chem. Commun.*, 1059 (1970).
- 4) R. R. Chauvette, P. A. Pennigton, C. W. Ryan, R. D. G. Cooper, F. L. Jose, I. G. Wright, E. M. Van Heyningen & G. W. Huffman: *J. Org. Chem.*, **36**, 1259 (1971).
- 5) T. S. Chou, J. R. Bugtorf, A. I. Ellis, S. R. Lammert & S. Kukolja: *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 1609 (1974).
- 6) L. D. Hatfield, J. Fischer, F. L. Jose & R. D. G. Cooper: *Tetrahedron Lett.*, 4897 (1970).
- 7) D. H. R. Barton, P. G. Sammes, M. V. Taylor, C. M. Cooper, G. Hewitt, B. E. Looker & W. G. E. Underwood: *Chem. Commun.*, 1137 (1971).
- 8) T. Kamiya, T. Teraji, Y. Saito, M. Hashimoto, O. Nakaguchi & T. Oku: *Tetrahedron Lett.*, 3001 (1973).
- 9) 紙谷 孝: 有機合成化学, **33**, 24 (1975).
- 10) T. Kamiya, T. Teraji, M. Hashimoto, O. Nakaguchi & T. Oku: *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 5020 (1975).
- 11) T. Kamiya, T. Teraji, M. Hashimoto, O. Nakaguchi & T. Oku: *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 2342 (1976).
- 12) R. Scartazzini & H. Bickel: *Helv. Chim. Acta.*, **55**, 423 (1972).
- 13) R. R. Chauvette & P. A. Pennigton: *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 4986 (1974).
- 14) R. Scartazzini & H. Bickel: *Helv. Chim. Acta.*, **57**, 1919 (1974).
- 15) J. Gosteri: *Chimia*, **30**, 13 (1976).
- 16) H. L. Phaendler, P. A. Rossy, J. Gosteri & R. B. Woodward: *Heterocycles*, **51**, 293 (1976).
- 17) S. Kukolja, S. R. Lammert, M. R. B. Gleissner & A. I. Ellis: *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 5041 (1976).
- 18) Y. Hamashima, K. Ishikura, H. Ishitobi, H. Itani, T. Kubota, K. Minami, M. Murakami, W. Nagata, Y. Nishitani, T. Okada, H. Onoue, H. Satoh, Y. Sendo, T. Tsuji & M. Yoshioka: "Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics", ed. by J. Elks, Chem. Soc. spl. publication, No. 28, 1977.
- 19) R. B. Woodward: "Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics", ed. by J. Elks, Chem. Soc. spl. publication, No. 28, 1977.
- 20) J. C. Sheehan & K. R. Henery-Logan: *J. Am. Chem. Soc.*, 1262 (1957); *ibid.*, **81**, 3089 (1959).
- 21) R. B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteri, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan & H. Vorburggen: *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 852 (1966).
- 22) S. Nakatsuka, H. Tannino & Y. Kishi: *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 5008, 5010 (1975).
- 23) J. E. Baldwin, M. A. Christie, S. B. Haber & L. I. Kruse: *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3045 (1976).
- 24) A. K. Bose, H. Spiegelman & M. S. Manhas: *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4506 (1968).
- 25) R. W. Ratcliffe & B. G. Christensen: *Tetrahedron Lett.*, 4645 (1973).
- 26) L. D. Cama & B. G. Christensen: *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7582 (1974).
- 27) R. N. Guthikonda, L. D. Cama & B. G. Christensen: *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7584 (1974).
- 28) T. W. Doyle, B. Belleau, B. Luh, T. T. Conway, M. Menard, J. L. Douglas, D. T. Chu, G. Lim, L. R. Morris, P. Rivest & M. Casey: *Can. J. Chem.*, **55**, 484 (1977).
- 29) D. B. Bryan, R. F. Hall, K. G. Holden, W. F. Huffman & J. G. Gleason: *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 235 (1977).
- 30) R. Nagarajan, L. D. Boeck, M. Gorman, R. L. Hamill, C. E. Higgins, M. M. Hoehn, W. M. Stark & J. G. Whitney: *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2308 (1971).
- 31) T. W. Miller, R. T. Goegelman, R. G. Weston, I. Putter & F. J. Wolf: *Antimicrob. Agents and Chemother.*, **2**, 132 (1972).
- 32) T. T. Howarth & A. G. Brown: *Chem. Commun.*, 266 (1976).
- 33) J. S. Kahan, F. M. Kahan, F. O. Stapley, R. T. Goegelman & S. Hernandez: U. S. Patent 3950357 (1976).
- 34) D. Butterworth, M. Cole & J. D. Hood: British Patent 1467413 (1977).
- 35) H. Aoki, H. Sakai, M. Kohsaka, T. Konomi, J. Hosoda, T. Kubochi, E. Iguchi & H. Imanaka, *J. Antibiot.*, **29**, 492 (1976).
- 36) M. Hashimoto, T. Komori & T. Kamiya: *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3023 (1976); *J. Antibiot.*, **29**, 890 (1976).
- 37) 紙谷 孝, 橋本眞志, 小森忠昭, 中口 修, 奥 照夫: 第3回反応と合成の進歩シンポジウム講演要旨集, p. 17, 1976.
- 38) T. Kamiya, M. Hashimoto, O. Nakaguchi, T. Oku & H. Takeno: in preparation.