ペニシリンよりデスアセトキシセファロス ポリンおよび新しい誘導体への転換

紙 谷 孝*

Conveension of Penicillins into Desacetoxyccephalosporins
and Modified β -Lactam antibiotics

Tkashi KAMIYA*

I. はじめに

ペニシリン (以下 Pc) は最初に実用化された抗生物質であり、古くから細菌感染症の治療に使われてきた。この発見以来三十年にわたり化学的および微生物学的興味から広範な研究が行なわれ、約十数種におよぶ半合成 Pc が実用化され今日の隆盛を見るに至っている。

一方セファスポリン (以下 Cp) が単離¹⁾され、1961年その構造が決定²⁾されて以来、世界的な注目をあび、Pc と同様広範な研究が進められてきた。技術上の困難さから、1960年代後半に漸く実用化されるに至った。今日数種の半合成 Cp が市販されているが、Pc 耐性菌およびグラム陰性菌に有効などの特徴によって広く使用され、広域性抗生物質の一つとして重要な位置を占めつつある。

近年抗生物質の変換ないしは化学的修飾が重要な研究対象となっているが、これら β -ラクタム抗生物質における最近の注目すべき傾向は、Pc より Cp および新しい β -ラクタム抗生物質 (modified β -lactam antibiotics) へ化学的に変換しようとする研究である。それは Pc が工業的にしかも安価に生産されて有用な原料であること、および不安定でしかも活性に必要な β -ラクタム環の利用が可能となったからである。Morin らの Pc からデスアセトキシ Cp への転換を端緒としてぼう大かつ多岐にわたる研究が報告され実用上ばかりでなく、有機化学的にも重要な成果が上りつつある。径口 Cp 剤, Cephalixin が³⁾ Pc より工業的に生産され大きな成果を上げている

が、また同時に Cp 剤ないしは新しい β -ラクタム抗生物質に対する興味と期待がこの傾向を助長しているといえよう。さらに最近 7-methoxy-Cp⁴⁾ が醗酵生産物より新たに発見されて、これら β -ラクタム抗生物質の化学的変換ないしは修飾に対する関心が高まりますます発展しつつある。

これら最近の研究動向、特に Pc からデスアセトキシ Cp への変換および modified β -lactam antibiotics への変換について著者らの研究を含め紹介してみたい。Pc および Cp の化学、また抗菌活性などについては優れた総説⁵⁾があるので割愛する。

II. Pc よりデスアセトキシ Cp への転換

1. Pc-sulfoxide の転換 1963年 Morin ら⁶⁾ は Pc-oxide (1) からデスアセトオキシ Cp (4) への転換に始めて成功した。以来十余年にわたり多くの研究が行なわれ、転移機構の解明さらに派生した新たな展開へと今日の発展につながる重要な反応である。特に不安定な β -ラクタム環を損壊することなく、Pc の thiazolidine 環を開環した最初の例として意義が深い。まづ発展の基礎となった Morin らの方法から述べる。

Morin ら⁶⁾ は Cp が Pc より酸化段階が高いことに着目し、Pc oxide (1) を無酢と加熱還流することにより penam (2) および cepham (3) の混合物を 2:1 の割合で得た。(3) は塩基によって cephem (4) となり、(5a) の還元体⁷⁾と同定された。この結果始めて Pc と Cp とが化学的に関連づけられたことになるが、最近 desacetoxyc-Cp (5b) が醗酵生産物より単離⁸⁾されたので、直接 Pc から転換に成功したともいえよう。(4) は (1) を少量のトルエンスルホン酸とキシレン中加熱しても直接得られるがその収率は 10~15% に過ぎない。その後基本

* 藤沢薬品工業(株)中央研究所 ()

* Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. ()

反応として詳細な検討が行なわれ溶媒あるいは触媒が改良された結果, DMF-無酢⁹⁾, ジオキサン-リン酸誘導体ピリジン塩¹⁰⁾などを用いることにより, その収率は 70 ~ 80% にまで達している。cephalexin はこれらの方法によって生産されているといわれている。

Morin らはこの反応機構を次の如く, (1) から無酢によって sulfenic anhydride (6) を生じ, 次いで分子内の二重結合に付加して生じた episulfonium ion (7) より (2), および (3) を生成すると推定した。

この機構から (6) の生成前に sulfenic acid (9) の生成が考えられる。Cooper¹¹⁾ および Barton¹²⁾ らによってほとんど同時にその存在が示された。すなわち Pc(s)-oxide (8) ないしは (R)-oxide (10) を D_2O または *t*-BuOD の存在下に加熱すると β -メチル基が D 化された (s)-oxide (11) を生成する。この事実は (8) および (10)

から同一の中間体 (9) を生じ D 交換後安定な (s)-oxide (11) に再閉環したものと理解される。(12 a) でも同様であるがこの場合は安定な (R)-oxide (12b)¹³⁾ が得られる。これら Pc-oxide と sulfenic acid との相互変換は oxide と *cis* の関係にあるメチル基が 6σ の電子遷移状態を経て sulfenic acid (9) となり再閉環することが明

な結果である。(24) はベンゼン-ジメチルアセトアミド中 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ で処理すれば cephem (26)²²⁾ が、また塩化メチレン中 SO_2Cl_2 によってクロル化すれば sulfenyl chloride (28)²³⁾ をほとんど定量的に、また $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ と処理すれば高収率で (27) が得られるなど、それぞれ

既存の結果に一致しその構造が確認された。

この結果、Pc-oxide の環拡大機構は次のごとく説明できる。すなわち、まづ熱シグマ転移によって sulfenic acid を生成し酸性条件下でプロトン化あるいは混合酸無水物を形成する。次いで分子内二重結合との SN_2 反応によって episulfonium ion を生じ、以下最初に述べたとき生成物が得られる。一方 Cooper ら²⁴⁾はこの分子内二重結合との SN_2 反応の際に、生成物の立体配位が

決まるものとして立体化学的に説明している。

2. その他の方法 以上の如く, Morin らの Pc-oxide の転移に始まり上に述べたような発展をみたが, この間新しい環拡大反応が検討された。漸く十年を経て新しい報告が始めつつある。以下それらについて簡単に述べるが, いずれも Pc-oxide 転移反応と直接ないしは間接的に関係するといえよう。

Cooper ら²⁵⁾は先の (18) を三フッ化酢酸の存在下過酸により酸化的に開環し, cephem-oxide (29) を得ることに成功したが収率は良好でない。この反応では (8) など数種の生成物が得られ反応中間体として sulfenic acid (9) の存在が考えられている。

Terao ら²⁶⁾は (1) をジオキサン中 diethyl azodicarboxylate と加熱することにより 26% の収率で cephem (26) を得た。中間体として (30) を経ると推定している。またジメチルアセトアミド中 α, α -azobis (N-methylformamide) を用いれば, その収率は 30~40% に向上すると報告している。

Numata ら²⁷⁾は Pc (31) より転換を試み二段階を経て cephem (4) を得ることに成功した。(31) を硫酸銅の存在下 ethyl diazoformate と 90~100° に加熱して sulfenamide (32) を 12% の収率で得た。この機構は Pc-oxide に相当する sulfilimine を経て進行すると考えられている。(32) は $\text{Et}_3\text{N-HCl}$ と加熱し (4) を得たが収率は低いと報告している。

Kukolja²⁸⁾は Pc-oxide (23) から cephem-oxide (34) への転換に成功した。(23) 四塩化炭素中 SO_2Cl_2 を加熱して chloride (33) を定量的に得た。(33) は S 原子にもとずく二種の異性体の混合物であるが分離はできない。これを塩基で処理すればほとんど定量的に cephem-oxide (34) に閉環する。

著者ら¹⁹⁾も Pc-oxide の環拡大を検討し高収率で desacetoxycp (Cp) への転換に成功した。後述する如く単に環拡大反応だけを目的としたものでなく, 新しい誘導体の合成にも活用できるので詳しく述べたい。

前述の如く, Barton らは disulfide (22)¹⁸⁾ を合成しているが, 著者らも全く別個に Pc-oxide (8) と 2-mercaptobenzothiazole などの heterocyclic thiol との反応を検討し, disulfide (34) を 90% 以上の収率で得た。この (34) の特徴は先述のスルフエン酸捕捉体 (20), (22) などと異なり, S-S 結合を切断し再閉環できる点にある。(34) を塩化メチレン中冷却下 1/2 モルのハロゲンを作作用させればほとんど定量的に halomethyl Pc (35) が得られるが, 二重結合が共役した (36) では, 同条件下で全く原料を回収し二重結合の位置が重要であること

を示している。(35) は比較的不安定であって溶液として放置するか, やや温めれば定量的に安定な cepham (37) に転移する。(35) および (37) を塩基で処理すれば, (35) からは環の拡大を伴って cephem (40) を高収率で得ることに成功した。この反応はやゝ工程数が長い, Pc-oxide から高収率で cephem (40) に誘導できること, および, ここに得た (34) および (35) は後述する新しい誘導体合成の重要な中間体であるなどの特徴がある。

disulfide (34) から halomethyl (35) への機構は, ハロゲンによりまづ sulfenic halide (38) を生じ, 次いで episulfonium ion (39) を経ているものと考えられる。また (35) から (37) への転移, (35) および (37) から (40) への機構も同じく episulfonium ion (39) を経由すると考えている。また (35) の halomethyl 基は NOE の測定によって β 配位であることが判明したが, (37) の Br 基もその転移機構より β 配位であると推定している。

ところで先に述べた episulfonium ion (7) はハロゲンイオンが存在するならば, episulfonium ion (39) との間が平衡を生ずると考えられる。したがって Pc-oxide (8) より直接 (35) ないしは (37) が得られるものと期待された。(8) をピリジン-ピリジン塩酸塩とテトラクロルエタン中で加熱することにより, cephem (40) とともに (35a) を 15% の収率で得ることに成功した。同様に谷田ら²⁹⁾は (8) と酸クロリド-ピリジンにより, また小山ら³⁰⁾は塩化スズと加熱することにより (35a) を得たと報告している。また Kukolja ら²⁷⁾は Pc-oxide (23) を塩基の存在下塩化チオニールと加熱することにより, (35) および (37) に相当する chloride を得たと報告しているが, (37) が (35) の転移によって生じたが, あるいは直接得られたかについては言及していない。

III. Modified β -Lactam Antibiotics への変換

Pc-oxide の転移によって示されたように, β -ラクタム環を損傷することなく thiazoline 環の開環が可能となった。この結果を利用して, 活性に必要な β -ラクタム環を修飾し新しい誘導体, modified β -lactam antibiotics, の合成が行なわれてきている。すでに興味ある数種の誘導体が報告され, 有機化学的にもまた構造-活性相関性からもかなりの成果が得られている。

Azetidinone (46)³⁰⁾ は Woodward, Heusler らによる Cp-C 全合成の重要な中間体であり, S 原子および N 原子に各種の置換基を導入することができる。したが

って (46) ないしは相当する化合物を Pc より誘導できるならば有利な中間体となり得る。

Heusler³¹⁾ は次に示す如く (46) および関連する (47) の合成に成功した。すなわち Sheehan ら³²⁾ の方法によって得た (42) および (42) からそれぞれ記載の如く (44a) を合成した。同様に (42b) から (44b) を得て、これを三フッ化酢酸で処理すれば分子内閉環し azetidione (45) が得られた。(45) を常法により (46) とし、ここに Pc からの誘導が完成した。一方 dicarbamate (41c)³³⁾ を Zn-HOAc で還元的に保護基を除去して、

azetidinone (47) を一挙に得ることに成功した。この (47) は (46) と全く同様に使用でき、また後者の方法は前者と比較してかなり有利な方法である。

一方 Cooper³⁵⁾ らは (47) および関連化合物 (50) を全く別途に合成した。先の Pc-oxide 転移反応を活用するところにその骨子がある。すなわち (18a) を塩基で処理し (51) とした後、塩化メチレン中 -78° でオゾン酸化し高収率で (52) を得た。この oxalyl 側鎖をメタノール中アルコラートで処理除去して azetidinone (49) を得ることに成功した。酸化は OsO_4 ³⁴⁾ あるいは過マンガン酸³⁴⁾カリでも行なわれているが、後者では直接 (49) が得られる。(49) を Al-Hg 還元すれば azetidinone (50)³⁵⁾ が得

(50)

a) $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2$; $\text{R}^1 = \text{CCl}_2\text{CH}_2$
 b) $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $\text{R}^1 = \text{H}$

られる。この一連の反応を (18b) に適用し、先に Heusler によって合成された (47) を得ている。さらに Cooper³⁶⁾ は別法による (49) の合成を報告している。(18) ないしはその誘導体を四酢酸鉛酸化して acetate (48) を得て、次いで加水分解し側鎖を除去して (49) を得ている。この反応も収率がよい。

以上の如く Pc より得られた (46) あるいは (47) を用いて Woodward, Heusler らは数種の新しい誘導体を合成したが、それらの中には活性の高いものもあって、構造と活性との関連を考える上で興味ある知見が得られ

ている。(46)は glyoxalate と容易に縮合し adduct (53) が得られる。これを chloride とし、次いで塩基の存在下 $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$ と反応させて安定な phosphorane (51) を得た。(51)は活性なアルデヒドと反応するがケトンとは反応しない。(51)のホルマリン付加物(55)に硫化水素を付加し mercaptan (56) を得た。これを脱 *t*-Boc 化後、ヨウ度酸化して閉環し次いでアチル化して (57) を得た。(57)は二種の異性体の混合物であるが、両異性とも若干の抗菌力を示すと報告している。当然のことながら (57) に二重結合を導入した (60) は、活性が増大すると考えられる。先

の (56) をアルキル化し、得られた (58) を脱 Boc 化後ピリジンの存在下紫外線照射すれば (59) が得られる。(59) を上記と同様に沃度酸化およびアチル化して (60) を得た。予期の如く (57) より強い活性を示すと報告しているが、詳細は不明である。

さらに Woodward³⁶⁾ らは phosphorane (54) から、グラム陽性菌に強い活性を示す (62) の合成に成功した。(54) に α -ケトアルデヒドを縮合させれば *cis* および *trans* の混合物として (61) が得られる。この *trans* 体を三フッ化酢酸で処理閉環し、次いでアチル化して (62) を得た。(62) の中にはグラム陽性菌に対し Pc と

同程度の活性を示すものがあるが, *in vivo* 活性は低下すると報告している。

Woodward ら³⁷⁾は cephalicillin と命名した (65) を合成した。Cp との類似性から高い活性が期待されるが, その詳細は不明である。合成法は, 上に述べた方法と基本的には同一であり, (63) を経て phosphoran (64) とし次いで酸化し, 閉環させて (65) を得ている。また同様な方法によって, (66)³⁹⁾ および (67)³⁸⁾ を合成しているが, 後者はほとんど活性を示さない模様である。

ところで Barton らも, 先に得たスルフェン酸捕捉体 (21), (22) などの側鎖を除却し azetidinone へ誘導⁴⁰⁾, 新ためて置換基を導入し, 新しい誘導体の合成⁴¹⁾を行っているが, 特に有効な化合物は得られていないようである。すなわち先の (21) から (68) とし, これにジアゾメタンを作用させれば, 反応はきわめて遅いが定量的に付加し azine (69) が得られる。これを *t*-BuOK あるいは Zn-HOAc で処理し, それぞれ azetidinone (70)

誘導することと成功した。後者の方法がより一般的であり, この方法により (71) が合成されている。また (71) より (82) あるいは (73)⁴¹⁾ などの合成も報告している。

ところで, Wolf らの anhydro Pc (74)⁴²⁾ の合成は, 最も古くから知られている S-C₁ 結合の閉裂方法である。(74) は Pc より安定であり Cp への転換など, 利用されたが大きな発展にはない。最近 Wolf は (74) から Pc への再開環に成功⁴³⁾している。また下に示す如く Pc 類似体 (75) を合成⁴⁴⁾したが, 活性については報告がない。

Kukolja⁴⁵⁾ は S-C₂ 結合の切断に始めて成功した。(76) を 1モルの塩素または SO₂Cl₂ で処理すれば (77) が得られる。これはジオキサン中塩化スズで還元することにより (76) を再生する。また (77) にメルカプタンを反応させ disulfide (78) とし, 三フッ化酢酸中加熱閉環させて (79) および (80) を得た。これらはきわめて弱

い活性を示すに過ぎない。

最近 sheehan らは盛んに S-C₆ 結合あるいは N-C₆ 結合の開裂により新しい化合物への誘導を試みている。その中で上図の如く (81) を合成⁽⁴⁶⁾したが、グラム陽性菌に対して強い活性を示すと報告している。カルボン酸をもたないにもかかわらず活性を示すことは、興味ある知見である。

以上のように、Pc から各種の誘導体が合成されているが、いずれも繁雑でありかなりの工程数を必要とする。著者らも先に得た disulfide (34) および halomethyl (35) を用いて興味ある誘導体を簡単に、しかも高収率で誘導することに成功している。

すでに述べたように、(34) および (35) の反応からスルフェン酸誘導体 (38) ないしは episulfonium ion (39) の生成が推定され、求核試薬の導入に利用できると考えられる。以下のように全く新しい 2 置換 Pc を合成することに成功⁽⁴⁷⁾した。まづ disulfide (34) の反応について述べると、プソイドハロゲンといわれる (SCN)₂ を作用させれば、ハロゲンと同様に (82) (Y=SCN) を 90% の収率で得た。一般に S-S 結合は比較的安定であるので、求核試薬のみで切断することは困難と考えられる。しかし、重金属イオンの存在下求核試薬を作用⁽⁴⁸⁾させることにより、置換基の導入に成功した。すなわち、(34)

を CuCl₂ HgCl₂ など処理すればほとんど定量的に (82), (Y=Cl) が得られる。またメタノール中銀塩と処理すれば cepham (83), (Y=OCH₃) が、AgBF₄ の存在下アニリンを作用させれば cepham (83), (Y=NHC₆H₅) を、それぞれ 40% の収率で得られた。一方酢酸中酢酸銀で処理すれば penam (82, Y=oAc), cepham (83, Y=oAc) および cephem (40) を 8:2:3 の割合で得られる。これらの事実か

ら、スルフェン酸誘導体が中間に存在し得ると考え、比較的安定であるスルフェン酸アミドの単離を試みた。その結果、anilide (84), (Y=NHC₆H₅) を 90% の収率で単離することに成功した。これを BF₃·OEt₂ で処理すれば、先に得た (83), (Y=NHC₆H₅) が得られ中間体であることが確かめられた。この機構は下に示す如く、(34) から直接に、または (84) を経て episulfonium ion (85) を形成し、次いでそれぞれ生成物が得られるものと考えている。anilide (84), (Y=NHC₆H₅) の捕捉に成功したが、前者の機構を否定するものではない。

ところで (84) の S-N 結合は S-S 結合よりも酸に弱く、したがって適当な求核試薬の存在下ルイス酸を作用させるならば、同様に (82) および (83) の合成に利用できると考えられる。事実 (84), (Y=C₆H₅NH) に塩酸を作用させれば (82), (Y=Cl) を定量的に、またメタノール中 BF₃ で処理すれば (82), (Y=OCH₃) および (83), (Y=OCH₃) が 1:5 の割合で得られるなど、有用な中間体でもある。上記の反応では、求核試薬によって (82) および (83) の生成比が異なるが、恐らく求核性の差によるものと考えている。またこの反応で求核試薬が存在しなければ、(34) は cephem (40) に閉環するのみである。たとえば (34) をアセトニトリル中 AgF で処理すれば、(40) が高収率で得られる。ここに得た化合物の

立体配位については後述する。

一方 haloide (35) および (37) も、同様に (82) ないしは (83) の合成に利用⁴⁹⁾できる。特にこれらは、S 原子の隣接基関によって反応性は増大している。(35, b) をアセトン中 KSCN または NaN₃ を反応させれば、前者からは penam(81), (Y=CN) のみが、また後者からは (40) の副生を伴うが、penam(83), (Y=N₃) が、それぞれ収率よく得られた。また phosphate buffer (PH 6.0 ~ 7.0) 中チオール類、たとえば 2-mercaptobenzothiazole を作用させれば、disulfide (34, a) および penam (82, g) がそれぞれ 40% の収率で得られ、僅少の cepham (40) が副生する。他の異項環チオールによっても、同様に相当する化合物が得られる。

以上の結果から、episulfonium ion (85) の存在が容易に推定される。したがって (35) および (37) から、(82) および (83) が同一の割合で生成すると期待される。(35, b) および (37, b) を同一条件の中で、AgBF₄ 存在下メタノール、アニリンおよび酢酸中酢酸銀を作用させたところ全く同一の割合で (82) および (83) を得た。その結果は表 1 に示す通りであり、(85) を通る機構が確認されたこと、また penam および cepham の相互変換に成功したこととなる。最近 Kukolja²⁷⁾ も penam および cepham の相互変換について報告している。

これらの反応によって得た (82, a~g) の立体配位は、

それから誘導した sulfoxide が、いずれも 5 位の水素とメチル基との間で 13 ~ 17% の NOE が観察されること、および (82, c)¹⁴⁾ がすでに β 配位であると決定されている事実に基づき、いずれも β 配位であると結論される。一方 cepham (83a~g) では、反応機構の考察より β 配位であると推定した。以上のように上記二種の反応によって、β 体のみが立体選択的に得られる。すでに Cooper

ら²⁴⁾は生成物の配位は episulfonium ion の生成の際に決定されと述べているが、著者らの結果も、この説明に一致する。すなわち、episulfonium ion はスルフェン酸誘導体の S 原子と分子内二重結合との SN₂ 反応によって形成される。この際二種の geometry (A) および (B) が考えられ、脱離基が最も立体的な影響を受け易いとするれば、7 位置換基の影響の少ない方向に脱離する。換言すれば、(A) によって示されるごとく二重結合は β 方向より近づき、生成する episulfonium ion (85) および生成物はいずれも β 配位となると考えられよう。ここに得た (82 a~g) は、全く新しい Pc 誘導体であり、興味ある抗菌活性を示すものが少なくない。この中には Pc-G に匹敵する誘導体も得られている。

以上のように、分子求核置換反応について述べてきたが、分子間のみならず分子内置換反応⁴⁹⁾も起ることを認めた。すなわち、(35, b) 塩基で処理し cephem (40) への環拡大反応を検討中、使用する塩基によって僅少の副

表 1

Y	(82)	(83)	(40)
NHC ₆ H ₅	6	1	trace
OCOCH ₃	3	1	"
OCH ₃	1	4	"

β -ラクタム環と同一の方向であるので、かなりの歪がかかっているものと思われる。Pc あるいは Cp と同様に誘導体を合成したが、現在のところ特筆すべき誘導体は得られていない。

次いで著者らは、(86) の cyclopropane 環を開環し、新たな誘導体への展開を行ない、以下述べるようなきわめて興味ある化合物を得る⁵⁰⁾ことに成功した。

cyclopropane 環は反応性に富むが、 β -ラクタム環に損傷を与えることなく、反応を行なうのはかなりむずかしいと考えられる。著者らはLewis酸による開環反応を検討し、全く新しい誘導体 (91), (92) および (86) の合成に成功した。すなわち、(86) を塩化メチレン中、塩化アルミあるいは臭化アルミで処理すれば、主生成物として (90) が得られ、後者の場合 (91) および (92) が副生する。一方、 TiCl_4 では (92a) が主生成物であって、少量の (90) を副生するに過ぎないなど、使用するLewis酸によって著しく影響されることが判明した。種々検討の結果、 AlBr_3 を用い、反応温度を規定することによりほとんど選択的に (90) を得ることができた。その収率は80%に達する。

生物の生成を認めた。その構造を検討した結果、分子内閉環体 (86) であることが確認された。すでに述べたごとく、塩基によって (40) が高収率で得られるため、(86) を選択的に得ることは困難であると考えられた。しかし条件検討の結果、DMF 中低温で、DBU を使用することにより高収率で (86) を得ることに成功した。一方 oxide (87) も塩基によって同様に閉環体 (88) が高収率で得られる。この場合はS原子の関与がなく、環拡大の可能性はないが、6位水素が抜けて生成したと考えられる (89) を副生する。(88) と (86) とは、酸化あるいは還元によって相互に変換され、同定確認された。

この (86) は分子内に cyclopropane 環を有する三環性化合物であり、いわば Pc と Cp との中間とも考えられる化合物である。しかし cyclopropane 環は β 配位であり、

これらの構造は、それぞれ単離確認しているが、(90) および (91) の立体配位は NMR より以下のごとく決定した。すなわち (90) では2位および7位水素との間に long range coupling ($J=1\text{Hz}$)⁵¹⁾ がみられるが、(91) では認められない。一方 oxide (94) では、2位と6位の水素は1,3-diaxialの関係にあり、long range coupling ($J=1.5\text{Hz}$)⁵²⁾ が認められる。これらの結果から、メチル基の配位は、(90) では α 、また (91) では β と考えられる。さらに2位と3位水素との結合定数を比較すれば、(93) では7Hz、また (94) では2Hzであり、(94) の2位水素が axial とすればその dihedral angle は 90° に近く、また (93) では 0° に近いと考えられる結果と一致する。

一方 (92a) および (92b) は立体異性体であるが、前

者では7位水素と4位水素との間に, long range coupling ($J=1.5\text{Hz}$)⁵⁵⁾ が認められる事実より, 4位水素は(92a)では α に, また(92b)では β に配位している推定される。

(92a)および(92b)をそれぞれ過安息香酸で酸化⁵⁴⁾すれば, (93)および(94)を前者からは1.7:1, また後者からは1:2の割合で得られた。両者は分離後, それぞれ(90)および(91)を酸化して, 同定確認された。また oxide (93)をDFM-ジオキサン中ジメチルアミン塩酸塩と加熱すれば, (93)および(94)の平衡混合物が得られる。

(90)は下に示すごとく, 常法により amine (95)に導き, 再びアチル化すれば各種アチル誘導体が合成される。

ここに得られた(90)および(91)誘導体の抗菌活性は, 7位アチル基の如何にかかわらず以下に示すような関係が成立する。特に天然由来の(40)誘導体よりグラ

ム陽性および陰性菌に対し高い活性を示す事実は興味ある知見といえよう。今回は触れなかったが, (96)⁵²⁾あるいは(97)⁵³⁾など近縁な化合物が, すでに合成されグラム陽性菌に対し, 強い活性を示すと報告されている。また先に述べた(60),(62),(65),(66)および(67)の活性と, 著者らの得た結果を考え併せると, わずかなメチル基の位置の違い, あるいは α または β 配位かによって, 著しく活性に影響をおよぼしている事実は構造-活性相関を考える上できわめて興味ある知見である。

IV. む す び

PcからデスアセトキシCpへの転換, および新しい誘導体の合成について, その概要を紹介した。本分野の研究はぼう大かつ多岐にわたり, 今後ますます発展するものと考えている。これは β -ラクタム抗生物質の実用上の価値にもよるが, 同時に化学的な興味によるところも大きいといえよう。この拙文から, その間の実情をくみとって戴けたら幸甚である。また依頼を受けた主題にそぐわず, 著者の興味に片寄った感があるが, ご寛容戴ければ幸いである。最後にご鞭撻を頂いた当中央研究所長中野 浩博士, また協同研究者の寺地 勉, 斎藤能久, 橋本真志, 中口 修, 奥 照夫の諸氏に厚く謝意を表するしだいである。(昭和49年8月5日受理)

文 献

- 1) G.G. Newton, E.P. Abraham, *Nature* **175** 548 (1955)
- 2) E.P. Abraham, G.G. Newton, *Biochem. J.* **79** 377 (1961); D.C. Hodgkin, E.N. Maslen, *Biochem. J.* **79** 393 (1961)
- 3) R.R. Chauvette, P.A. Pennington, 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)
- 4) R. Nakanjan, L.D. Boeck, M. Gorman, R.L. Hamill, C.E. Higgins, M.M. Hoehn, W.M. Stark, J.G. Whitney, *J. Amer. Chem. Soc.* **93** 2308 (1971); C.E. Higgins, R.E. Kastner, *Int. J. Syst. Bacteriol.* **21** 326 (1971); G. Albers-Schönberg, B.H. Arison, J.L. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1972** 2911; 藤沢, 特開昭 49-30593
- 5) E.P. Abraham, *Quart. Rev. Chem. Soc.* **21** 231 (1967); F.P. Doyle, J.H.C. Nayler, in "Advanced in Drug Research" **1** (1964); E.M. van Heyningen, in "Advanced in Drug Research" **4** (1967); J.P. Hon, J.W. Poole, *J. Pharm. Sciences.* **60** 503 (1971); J.L. Luche, G. Balavoine, *Bull. Chem. France* **1971** 2733; R.B. Morin, B.G. Jackson, *F. Chem. org.* **28** 343 (1970); E.H. Flynn, "Cephalosporins and Penicillins" Academic Press (1972)

- 6) R.B. Morin, B.G. Jackson, R.A. Mueller, E.R. Lavagnino, W.B. Scanlon, S.L. Andrews, *J. Amer. Chem. Soc.* **85** 1896(1963); **91** 1401(1969)
- 7) C.W. Rynan, R.L. Simon, E.M. van Heyningen, *J. Med. Chem.* **12** 310 (1969)
- 8) 藤沢, 特開昭 49-25193; C.E. Higgins, R.L. Hamill, T.H. Sands, M.M. Hoehn, N.E. Davis, R. Nagarajan, L.D. Boeck, *J. Antibiotics* **27** 298 (1974)
- 9) Lilly, 特開昭 47-27-2507, cf. ref. (6)
- 10) Glaxo, 特開昭 47-10395
- 11) R.D.G. Cooper, *J. Amer. Chem. Soc.* **92** 5010 (1970); R.D.G. Cooper, F.L. Jose, *J. Amer. Chem. Soc.* **92** 2575 (1970)
- 12) D.H.R. Barton, F. Comes, D.G.T. Greig, G. Leucent, P.G. Sammes, W.G.E. Underwood, *Chem. Commun.* **1970** 1059
- 13) R.D.G. Cooper, P.V. Demarco, D.O. Spry, *J. Amer. Chem. Soc.* **91** 1528(1969) D.O. Spry, *J. Amer. Chem. Soc.* **92** 5006 (1970)
- 14) D.H.R. Barton, D.G.T. Greig, G. Lucent, P.G. Sammes, H.V. Taylor, C.M. Cooper, G. Hewitt, W.G.E. Underwood, *Chem. Commun.* **1970** 1683
- 15) D.O. Spry, *J. Amer. Chem. Soc.* **92** 5006(1970)
- 16) L.D. Hatfield, J. Fisher, F.L. Jose, R.D.G. Cooper, *Tetrahedron Lett.* **1970** 4897
- 17) D.H.R. Barton, P.G. Sammes, M.V. Tayler, C.M. Cooper, G. Hewitt, B.E. Iooker, W.G.E. Underwood, *Chem. Commun.* **1971** 1137
- 18) D.H.R. Barton, D.G.T. Greig, P.G. Sammes, M.V. Taylor, *Chem. Commun.* **1971** 845
- 19) T. Kamiya, T. Teraji, Y. Saito, M. Hashimoto, O. Nakaguchi, T. Oku, *Tetrahedron Lett.* **1973** 3001
- 20) T.S. Chou, J.R. Burgdorf, A.L. Ellis, S.R. Lammert, S.P. Kukolja, *J. Amer. Chem. Soc.* **96** 1609 (1974)
- 21) T.S. Chou, *Tetrahedron Lett.* **1974** 725
- 22) G.E. Gutowski, B.J. Foster, C.J. Daniels, L.D. Hatfield, T.W. Fisher, *Tetrahedron Lett.* **1971** 3433
- 23) S. Kukolja, S.R. Lammert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **12** 67 (1973)
- 24) R.D.G. Cooper, L.D. Hatfield, D.O. Spry, *Account. Chem. Res.* **6** 32 (1973)
- 25) R.D.G. Cooper, *J. Amer. Chem. Soc.* **94** 1018 (1972)
- 26) S. Terao, T. Matsuo, S. Tsushima, N. Matsumoto, T. Miyawaki, M. Miyamoto, *Chem. Commun.* **1972** 1304
- 26) M. Numata, Y. Imashiro, I. Minamida, M. Yokoyama, *Tetrahedron Lett.* **1972** 5097
- 27) S. Kukolja, S.R. Lammert, *J. Amer. Chem. Soc.* **94** 7169 (1972)
- 28) 塩野義, 特開昭, 49-24995
- 29) 明治製菓, 特開昭, 48-103596
- 30) R.B. Woodward, K. Heusler, T. Gostelli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan, H. Vorbrüggen, *J. Amer. Chem. Soc.* **88** 852 (1966)
- 31) K. Heusler, *Helv. Chim. Acta* **55** 388 (1972)
- 32) J.C. Sheehan, K.G. Brandt, *J. Amer. Chem. Soc.* **87** 5468 (1965)
- 33) B. Fechtig, H. Bickel, H. Heusler, *Helv. Chim. Acta* **55** 417 (1972)
- 34) E.G. Brain, A.J. Eglington, J.H.C. Nayler, M.J. Peason, R. Southgate, *Chem. Commun.* **1972** 229
- 35) R.D.G. Cooper, F.L. Jose, *J. Amer. Chem. Soc.* **94** 1921 (1972)
- 36) R.B. Woodward, I. Ernest, K. Barri, R. Friary, F. Haviv, R. Paioni, K. Syhora, Unpublished results
- 37) R. Scartazzini, H. Pefer, H. Bickel, K. Heusler, R.B. Woodward, *Helv. Chim. Acta* **55** 408 (1972)
- 38) R. Scartazzini, J. Gosteli, Bickel, R.B. Woodward, *Helv. Chim. Acta* **55** 2567 (1972)
- 39) R. Scartazzini, H. Bickel, *Helv. Chim. Acta* **55** 423 (1972)
- 40) D.H.R. Barton, D.G.T. Greig, P.G. Sammes, M.V. Taylor, *Chem. Commun.* **1971** 845
- 41) D.H.R. Barton, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1973** 1187; Glaxo, 特開昭 47-9025
- 42) S. Wolfe, J.C. Godfrey, C.T. Ifoldrege, Y.G. Perron, *Canad. J. Chem.* **46** 2549 (1968)
- 43) S. Wolfe, R.U. Bassett, S.M. Caldwell, F.I. Warson, *J. Amer. Chem. Soc.* **91** 7205 (1969)
- 44) S. Wolfe, J.B. Ducep, G. Kannengiesser, S.W. Lee, *Can. J. Chem.* **50** 2902 (1972)
- 45) S. Kukulja, P.V. Demarco, U.D. Jones, O.M. Chaney, J.W. Paschal, *J. Amer. Chem. Soc.* **94** 7590 (1972)
- 46) J.C. Sheehan, H.C. Dalzell, J.M. Greenwood, D.R. Ponzi, *J. Org. Chem.* **39** 277 (1974)
- 47) 紙谷, 寺地, 橋本, 中口, 奥 日本薬学会, 第94年会, 講演要, p.67
- 48) M.D. Beutly, I.B. Duglass, J.A. Lacadie, D.C. Weaver, F.A. Davis, S.J. Eitelman, *Chem. Commun.* **1971** 1625
- 49) 紙谷, 寺地, 橋本, 中口, 奥 日本薬学会第94年会, 講演要旨 p.68
- 50) 紙谷, 寺地, 橋本, 中口, 奥, 未発表
- 51) R.D.G. Cooper, P.V. Demarco, C.F. Murphy, L.A. Spangle, *J. Chem. Soc.* **1970** 340
- 52) I.G. Wright, C.W. Ashbrook, T. Goodson, G.V. Kaiser, E.M. Van Heyningen, *J. Med. Chem.* **14** 420 (1971)
- 53) G.V. Kaiser, C.W. Ashbrook, T. Goodson, I.G. Wright, E.M. Van Heyningen, *J. Med. Chem.* **14** 426 (1971)
- 54) G.V. Kaiser, *J. Org. Chem.* **35** 2430 (1970)
- 55) D.O. Spry, *Tetrahedron Lett.* **1973** 165