1 β -メチルカルバペネム鍵合成中間体の合成

伊藤 芳雄*・寺島 孜郎*

Synthesis of the 1 β -Methylcarbapenem Key Intermediates.

Yoshio ITO* and Shiro TERASHIMA*

The 1 β -methylcarbapenem antibiotics represented by 3, 4, and 5, have been the focus of current synthetic endeavor due to prominent antibacterial activities and broad spectra as well as enhanced chemical and metabolic stability. Progress of the syntheses of 1 β -methylcarbapenem key intermediates represented by 6, are reviewed based on the synthetic methods of the characteristic 1 β -methyl substituent involved in the contiguous four chiral centers of 6.

1976年 Merck 社によって放線菌 *Streptomyces Cattleya* から単離されたチエナマイシン(1)は優れた抗菌活性と広い抗菌スペクトルを有し、 β -ラクタマーゼ産生菌にも効力を有するため大変注目を集めた抗生物質である¹⁾。しかしながら、1は化学的安定性が低く、水溶液状態で短時間に分解してしまう化合物であった。さらに、1は生物学的安定性も低く、体内では主として腎において分解酵素デヒドロペプチダーゼ I (DHP-I)により水解不活性化される。これらの欠点を克服する目的で類縁体が多数合成された。まず、1の N-ホルムイミドイル体(2)において化学的安定性が1より格段に向上することが見いだされた²⁾。しかし、依然として DHP-I に対する安定性が低かったので、2は DHP-I 阻害剤であるシラスタチンとの配合剤という形で医薬品化せざるを得なかった³⁾。ところが、1984年 Merck 社によって開発された 1 β -メチルカルバペネム(3)により、これらの問題点は一挙に解決し、配合剤などを用いない単独での医薬品化が期待されることとなった⁴⁾。3はカルバペネム骨格の1位に導入された β -配置のメチル基の立体障害により DHP-I によるラクタム環開裂反応の阻止が可能となると言われている画期的なものである。従って、メチル基の立体化学は β -配置であることが不可欠である。この発見を契機に世界中で 1 β -メチルカルバペネム類縁

体の開発研究が行われた。その結果、三共の 1 β -メチル-RS-533(4)⁵⁾、住友製薬の SM-7338(5)⁶⁾をはじめとして Bristol-Myers 社⁷⁾、Lederle 社⁸⁾、藤沢薬品工業⁹⁾、塩野義製薬¹⁰⁾などの製薬企業からそれぞれ独自の2位側鎖を有する 1 β -メチルカルバペネムが特許として報告されている。

さて、これら 1 β -メチルカルバペネム類は発酵法などの生物学的手法によって合成することは不可能で、いずれも化学合成しなくてはならなかった。Merck 社によって3が発表された当時、既にチエナマイシン類の合成研究が詳しく行われており¹¹⁾、まず、これらの研究成果を応用して 1 β -メチルカルバペネムの合成研究が行われた。その結果、光学活性な単環性 β -ラクタム(6)が鍵

* (財)相模中央化学研究所 ()

* Sagami Chemical Research Center ()

合成中間体として用いられることが明らかとなった。6から最終物3, 4, 5への変換については後述するように効率的な方法がいくつか開発されているので、課題は β -ラクタム環を含んだ連続する4つの不斉中心を如何に効率よく制御して6を合成するかということとなり、合成化学的にも大変興味を持たれた。本総説では1 β -メチルカルバペネムの合成、特に、その鍵合成中間体である6の合成法の開発研究について概説する。

1. カルバペネム骨格の構築

鍵合成中間体6からカルバペネム骨格の構築法はチャート1に示した如く、チエナマイシン合成に用いられた方法を応用した代表的な3つの方法が開発されている。Merck社のShihらによる最初の1 β -メチルカルバペネム(3)の合成は下記の方法で行われた。すなわち、6からジアゾ化合物(7)を合成し、ロジウム錯体処理により生じるカルベン分子内挿入反応により閉環体(8)を得た⁴⁾。また、分子内 Wittig 反応によるペネム合成を応用して9を閉環して10を合成する方法が三共の杉村らによって報告されている^{5b)}。10は既に2位置換基が導入されているので、後は保護基を除去するだけで目的の4に誘導される。さらに、住友製薬の砂川らは6からカルボキシル基がチオールエステルとなり、しかも β -ラクタム環上の1位に酢酸残基が導入された11を合成し、このものを塩基処理すると Dieckmann 縮合反応により閉環体(12)が合成できることを報告している¹²⁾。12

Chart 1

はチオール誘導体との反応により5へ誘導された。これらの方法は、温和な条件で比較的不安定なカルバペネム骨格を簡便に合成できる極めて有効な方法である。

このように6から最終物質への誘導には有効な方法が確立しているので、その後は如何にして6に含まれる4連続不斉中心を効率よく構築するかという研究が盛んに行われ、ここ数年、その研究成果が次々と報告されている。以下に、6の合成研究をポイントとなる1位の β -配置メチル基の導入法に重点をおいて合成ルートを分類し、紹介する。

2. 1 β -メチルカルバペネム鍵合成中間体(6)の合成

2.1. 1位のメチル化による合成 チエナマイシン(1)を直接メチル化して1 β -メチルカルバペネムとすることは不可能であるが、既に詳しく研究されてきた1の合成ルート¹¹⁾の途中にメチル化工程を組み込めれば可能であろう。実際に Merck 社の Shih らによる最初の3の全合成は、このような考えに基づいてチエナマイシン合成中間体(13)のメチル化によって達成された(チャート2)。すなわち、13をジアニオン(14)としたのち、ヨウ化メチルでメチル化する方法が報告されている⁴⁾。反応は高収率で進行したが、導入されたメチル基の立体化学

Chart 2

が β -配置の15 β と α -配置の15 α の1:4の混合物であり、不要の15 α が主成績体であった。反応中間体のジアニオンが14のようなキレート構造をとるためメチル化は立体障害の少ない α -側から起ったと考えられる。両異性体を分離した後、不要の15 α をLDA処理によりジアニオン(16)とした後酢酸でプロトン化するエピメリ化法も検討されたが、15 β と15 α の等量混合物を与えるに過ぎなかった。この操作を繰り返せば15 β がかなり合成できるが、効率的とはいえない。15 β はアルカリ加水分解により6へと変換された。

最近、大野らは高立体選択的な1位メチル化法を報告している¹³⁾。酵素法により調製した光学活性なカルボン酸(17)を出発原料として合成したラクトン(18)を13と同様な条件でメチル化すると、6員環ラクトンを形成しているために14のようなキレート構造を生成できない。従って、そのままの形でメチル基がconvex面から導入され所望の19が単一成績体として生成する。メチル体(19)はラクトンの還元、エピメリ化などの7工程を経て6へと誘導された。

2.2. エキソメチレンの還元による合成 Merck社のFuentesらは、2.1.で示した方法に準じてまずメチル基とフェニルセレン基を順次導入して α -セノエステル(20)を得た(チャート3)。このものを酸化脱離反応に付し、続く水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL)還元によりオレフィン(21)を合成した。21をアミナルの形に閉環して立体配座が規制された22とし、シリル基を除去した後還元した。還元はconvex面より選択的に進行し、所望の β -メチル体(23 β)を高立体選択的に得た¹⁴⁾。なお、本研究以前に同じ著者らにより非立体選

Merck

Chart 3-(1)

Bristol-Myers

Noyori

Shibasaki

Chart 3-(2)

択的ながら23の合成が、1-アセトキシ-2-メチルブタジエンとクロロスルホニルイソシアナート(CSI)との[2+2]付加反応による β -ラクタム環の構築とそれに続くアセトアルデヒドとのアルドール反応による β -ラクタム3位側鎖の導入により達成されている¹⁵⁾。

住友製薬の砂川らは、グリオキサール酸メンチルとジ-p-アニシルメチルアミン(DAM-NH₂)を縮合して得た

イミン(24)とジケテンとの[2+2]付加反応を鍵工程として合成した β -ラクタム(25)を、エステルジメチルカルピノールへの変換、3級アルコールの脱水、アリル位への水酸基の導入などによりオレフィン(26)に誘導した。26は接触還元すると所望の27 β が立体選択的に生成した¹⁶⁾。

α -メタンスルホニルエステル(28)の脱離反応により合成した α,β -不飽和エステル(29)の接触還元も Bristol-Myers 社の Kim らによって検討されている¹⁷⁾。Rが水素の場合は不要の15 α が主に生成した。Rがトリメチルシリル(TMS)基の場合には β -体(30 β)が主成績体となったが、その生成比は高々3:1であった。また野依らは、 α,β -不飽和カルボン酸(31)の光学活性ルテニウム錯体を用いる重複不斉誘導による還元を検討し、 β -選択性を87:13にまで向上させている¹⁸⁾。

一方、柴崎らはユニークな1,4-ヒドリド還元による合成を報告している¹⁹⁾。まず、発酵法などにより安価に製造されている(R)-3-ヒドロキシ酪酸メチル(32)を出発原料として立体選択的アルドール反応などによりアセチレン(33)を合成した。続いて33のメトキシカルボニル化を行い α,β -不飽和エステル(34)を得た。このものを*sec*-ブタノールとTHFの混合溶媒中L-セレクトリドで還元すると1,4-還元が選択的に進行し、所望のエステル(35 β)が立体選択的に生成した。35 β はBirch還元などにより6に誘導されている。

2.3. アミノ酸経路の合成 基本的な β -ラクタム環構築法の1つは β -アミノ酸の閉環反応であり、連続した4つの不斉中心を制御して β -アミノ酸が合成できれば、そのものから6への誘導はDCC法、向山-大野法をはじめとする有用な閉環法により容易に達成される(チャート4および5)。

筆者らは、有用な β -アミノ酸合成法として既にチエナマイシン合成に用いられたニトロンの付加反応を応用して、6の合成を検討した²⁰⁾。発酵法などによりイソ酪酸から安価に製造されている(S)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸メチル(36)を出発原料として調製した光学活性なニترون(37)とクロトン酸ベンジルとの1,3-双極子付加反応は、トルエン中80°Cで容易に進行した。しかしながら、ニトロンの不斉による付加の立体制御はほとんど生じず、可能な4種類のジアステレオマーの混合物(38a-d)が生成し、その生成比は21:29:23:27であった。C_{3,4}-*trans*体とC_{3,4}-*cis*体ではエステルの加水分解速度に差があることを利用して、不要な38c,dの組成比を塩基処理により簡単に減少させることには成功したが、ニترون付加の立体選択性を向上させることは

Chart 4

不成功であった。得られた β -アミノ酸(39)は閉環後、ジシリル体(40)を経て6へ誘導された。これと同様の合成ルートが亀谷らによっても報告されている²¹⁾。

亀谷らはさらに立体化学を完全に制御した分子内ニترون付加反応を報告している²²⁾。まず、メチルマロン酸あるいは36を出発原料として合成したアルコール(41)をクロトン酸のエステルとし、水酸基の脱保護、酸化、N-ベンジルヒドロキシルアミンとの縮合によりニترون(42)を合成した。42を*tert*-アミルアルコール中加熱すると付加体(43)が単一成績体として生成した。43から加水分解、シリル化などによりイソオキサゾリジン(44)を合成し、44は筆者らの方法と同様にして6へ誘導された。

畠中はケテンジチオアセタールへの水酸基の分子内付加反応によるメチル基の立体制御法を報告している²³⁾。まず、3-ヒドロキシ酪酸エステルをLDAで処理して得られるジアニオン(46)に2-トリメチルシリル-1,3-ジチアンから6工程で合成したイミン(45)を作用させてケテンジチオアセタール(47および48)の混合物を合成した。主成績体(47)を単離後酸処理すると、閉環体(49)が単一成績体として高収率で生成した。新たに生成したメチル基の立体化学は(R)-配置であった。アミノ基の立体化学が異なる48の閉環においても(R)-配置のメチル基が生成することから、この反応はアミノ基の不斉による

Chart 5

1,2-不斉誘起ではなく、求核種である水酸基の不斉によって規制される1,4-不斉誘起であると考えられる。49はメトキシカルボニル基のエピメリ化などを経てラクトン(50)に誘導された。さらに50はβ-アミノ酸(51)へ開環後、ラクタム化などにより15βへ誘導された。

住友製薬の砂川らは、β-ケトエステル(52)から誘導されたエナミン(53)の還元がカテコールボラン-水素化ホウ素ナトリウムにより高立体選択的に進行し、β-アミノエステル(54)が高収率で生成することを見出した²⁴⁾。54と他の異性体との生成比は98:2であった。54は酸処理によりラクトン化、光学分割などにより6へ誘導されている。

ICI社のTurnerらは、分子軌道計算によってジェン(55)とケテンアセタール(56)とのヘテロDiels-Alder反応が容易に進行すると予測し、実際にトルエン中20°Cで付加体がジアステレオマーの混合物(57および58)として高収率で得られることを報告している²⁵⁾。Rがp-クロロフェニル基の場合、所望の57aが高立体選択的に生成した。さらにRとして光学活性アミノ基を導入した55bを用いて不斉合成の可能性も調べているが、全く不斉誘起は生じていない。付加体(57)は酸処理による開環と立体選択的還元によりラクトン(59)へと誘導され

た。59の脱保護は多少のエピメリ化を伴うものの目的物が結晶として単離され、さらに、ラクタムの開環、ラクタムへの閉環などにより15βへと誘導された。

Fraser-Reidらはエノン(60)より7工程で合成したケトン(61)とジベンジルアゾジカルボキシラート(DBAD)との反応によりケトンのα位にアミノ基を導入し、続くエキソメチレン基の導入とその還元などにより50を合成した²⁶⁾。本法は工程数が多く効率のとは言い難いが、アミノ基の簡便な導入やエキソメチレン基の立体選択的還元などは大変興味深い。

2.4. C₄-アルキル化による合成 現在、β-ラクタムの4位側鎖導入法として最も期待されているのはチャート6に示した4-アセトキシ-β-ラクタム(62)のような4位に脱離基を有するβ-ラクタム化合物の求核剤によるC₄-アルキル化反応であろう。求核剤を変えることにより、種々の4位側鎖を導入することが可能である。既にチエナマイシン類やペネム類の合成に用いられているが、本法を6の合成に応用することはメチル基の立体制御の問題が関与していて難しかった。この反応は本質的には62から誘導されるアシルイミン(63)への求核剤のアルドール反応と見ることができる。従って、近年膨大な研究が行われ多大な成果を挙げた反応速度支配のアル

ドール反応²⁷⁾を応用したメチル基の立体制御法が盛んに研究された。

2.4.1. 光学活性4-アセトキシ-β-ラクタム(62)の合成 C₄-アルキル化反応の原料である62の簡便な合成法の開発研究が種々の出発原料を用いて活発に行われた。当初は、発酵によって大量に製造されている6-アミノペニシラン酸(6-APA)²⁸⁾、D-allo-スレオニン²⁹⁾あるいはL-アスパラギン酸³⁰⁾を出発原料とする合成法などが報告されていた。これらの方法は、合成工程が長い、原料が高価である、などの理由で実用性が低かったが、最近、チャート7に示した効率的合成法が開発されている。

鐘淵化学工業の大橋らは、(R)-32から調製したエノールシリルエーテル(64)とCSIとの[2+2]付加反応を鍵工程とする合成法を報告している³¹⁾。最高9:1の立体選択性で得られた付加体(65)は容易に62に誘導される。筆者らも最近、(R)-32から調製したジオキシン(66)とCSIとの[2+2]付加反応が高立体選択的に進行するこ

とを見いだした³²⁾。付加体(67)はBaeyer-Villiger反応などにより62および(R)-1-ホルミルオキシエチル基を有する62の等価体(62: TBDMS=HCO)へ誘導される。さらに、筆者らはイミンとジケテンとの[2+2]付加反応を応用した合成法も開発している。即ち、(S)-乳酸エチルを出発原料として調製したイミン(68)とジケテンとの[2+2]付加反応により立体選択的に付加体(69)を得た³³⁾。付加体(69)は、6工程を経て62へと誘導された。L-スレオニンを出発原料とする合成法も盛んに研究された。Hanessianらはエポキシアミド(70)の塩基処理により合成した閉環体(71)から62と同等の反応活性を有する4-ベンゾイルオキシ体(72)を合成している³⁴⁾。

これらの方法は出発原料が安価であり簡便な反応操作で目的物に誘導できるので、いずれも大変実用性の大きい合成法である。また、これらの他にもイミンへのアルドール反応を応用した新しい合成法なども報告されている³⁵⁾。最近、62は鐘淵化学工業より“アゼチドン鍾化”の商品名で市販されるようになった。

2.4.2. プロピオン酸エステルエノラートによるC₄-アルキル化反応 プロピオン酸エステル由来の求核剤による62のC₄-アルキル化反応の結果を表1にまとめた。エステル(73a)から調製したエノールシリルエーテル(73b)を触媒量のルイス酸存在下62と反応させると付加体が収率よく生成する。しかし生じた付加体は、メチ

Table 1 Reaction of the 4-acetoxy-β-lactam (62) with the enol ethers or the enolates derived from the propionic acid derivatives (73)

Run	73	Reagent	Temp.(°C)	Yield (%)	β:α	Reference
1	a	LDA-TMSCI-TMSOTf	-	75	48:52	17
2 ^{a)}	b	ZnI ₂	20	60	1:1	36
3 ^{b)}	c	TMSOTf	rt	94	1:2.6	5a
4	d	LDA-Cp ₂ ZrCl ₂	0	20	33:67	37
5	e	Zn-Et ₂ AlCl	-10	73	52:48	37
6	e	Zn-Ph ₃ SnCl	23	37	42:58	37
7	e	Zn- ^t Bu ₃ BCl	0	20	45:55	37
8	e	Zn-Bu ₂ BCl	23	29	38:62	37
9	e	Zn-Cp ₂ TiCl ₂	0	71	33:67	37

a) The 4-acetoxy-β-lactam carrying 3-(1-benzoyloxyethyl) group was used instead of 62. b) The 1-trimethylsilyl derivative of 62 was used instead of 62.

ル基の立体化学が異なる β -体と α -体のほぼ等量混合物であった (Run 1)¹⁷⁾。62 の 3 位側鎖上の水酸基の保護基が *t*-ブチルジメチルシリル基からベンゾイル基に置換された 4-アセトキシ- β -ラクタムと 73b との反応も同様の立体選択性である (Run 2)³⁶⁾。また、62 の 1-トリメチルシリル体とエノールシリルエーテル (73c) との反応においては不要の α -体が主成績体となる (Run 3)^{5a)}。Bristol-Myers 社の遠藤は種々の金属イオンを対イオンとするエノラートの反応を調べているが、後述のチオールエステルを用いた場合とは異なり、用いる金属イオンによる特性はほとんど観測されずジアステレオ選択性の向上には至らなかった (Run 4~9)。

2.4.3. プロピオン酸イミドエノラートによる C_4 -アルキル化反応 近年活発に研究された不斉アルドール反応での知見を応用して (S)-4-アルキルチアゾリジン-2-チオン, または, (S)-4-アルキル-2-オキサゾリドン を第 2 の不斉源に用いて重複不斉誘起を行うメチル基の立体制御法が報告された。その他の結果と合わせて表 2 に示した。

長尾らは、74d, e を塩基存在下スズトリフラート処理により調製したスズエノラートと 62 との反応が約 9 : 1 の β -選択性で進行することを見いだした (Run 4, 5)³⁸⁾。付加体はイミダゾールで処理してイミダゾリドとした後マロン酸誘導体との反応などにより種々の 1 β -メチルカルバペネムへ誘導された³⁹⁾。また、長尾らは本法を 1 β -ヘテロ置換カルバペネム合成にも応用し成果を納めている⁴⁰⁾。ほぼ同時期に Merck 社の Fuentes らも同様の重複不斉反応を報告している⁴¹⁾。彼らは 74f を塩基共存下ジエチルホウ素トリフラートで処理して調製したホウ素エノラートと 62 との反応が高立体選択的に進行することを見だし、所望の β -配置の付加体のみを高収率で得た (Run 7)。本反応は Felkin-type の遷移状態 (75) を経て進行しているものと考えられている。反応成績体は水酸化リチウムを用いる加水分解により 76% の収率で目的のカルボン酸 (16) へ誘導された。Bayer 社の研究グループでも同様の反応を特許として報告している⁴²⁾。

カルバペネム類の合成研究は実際の医薬品開発に直接結びつくものであるから、当然実用性の大きい方法の開発が望まれる。その意味では、上記の方法は、いずれも立体選択性向上のために高価な不斉源を重複して用いる点、および、高価で反応後の廃棄物処理に問題のあるスズやホウ素のトリフラートを用いている点で実用性を犠牲にしていると言える。それで、これらの欠点を克服する努力がその後盛んに行われた。

Bristol-Myers 社の Déziel らは、無置換チアゾリジン-

2-チオン誘導体でもアセトニトリルを共溶媒として用いて 6.7 : 1 の β -選択性を達成した (Run 1)⁴³⁾。さらに市販の 2-アミノ-2-メチルプロパノールから簡便に調製される 4,4-ジメチルチアゾリジン-2-チオン誘導体 (74k) および 4,4-ジメチルオキサゾリジン-2-チオン誘導体 (74l) のスズエノラートと 62 との反応では 9-24 : 1 という高立体選択性が達成された (Run 14, 15)。付加体は、過酸化水素存在下アルカリ処理により高収率で目的のカルボン酸 (6) へ加水分解された⁴⁴⁾。一方、三共の杉村らもベンズオキサゾリドン誘導体 (74j) のホウ素エノラートが 62 と反応して高立体選択的に β -体を生成することを見いだしている (Run 13)⁴⁵⁾。これらの方法は、不斉源の重複使用は回避しているものの大量合成には不適当なスズやホウ素のトリフラートを使用している点が未だ問題として残った。

筆者らはトリフラートを用いない合成法の開発を目指して α -プロモプロピオン酸誘導体と重鉛末を用いる Reformatsky 反応による合成を検討した⁴⁵⁾。無置換の 3-(2-プロモプロピオニル)-2-オキサゾリドン (74c) を用いた場合、付加体が収率よく得られたが、付加体は 2 種のジアステレオマーの混合物であり若干の α -選択性であった (Run 3)。次に、2-オキサゾリドン環上に置換基を導入してその立体選択性への影響を調べた。4,4-ジメチル-2-オキサゾリドン (74m) の場合は、0°C の反応で β -選択性となった (Run 16)。興味あることには、反応温度を高くすると β -選択性は向上し、THF 還流下では 79 : 21 にまで上昇した (Run 17)。さらに光学活性な 2-オキサゾリドン誘導体 (74g-i) を用いてその不斉中心の β -選択性への影響を調べた (Run 8-12)。その結果、 β -選択性は低温では 2-オキサゾリドン環上の不斉中心の影響を受けて変動するが (Run 8, 10, 11)、高温では不斉中心の影響が減少し、74m を用いた場合と同等の β -選択性に近づくことが判明した (Run 9, 12)。

筆者らが見いだした Reformatsky 反応を用いる合成反応は、まず、重鉛と 76 が反応し (Z)-重鉛エノラートが生じ、これが 62 と反応して 77 β および 77 α で表わされるキレート構造を有する遷移状態を経て進行したものと考えられる。77 β の遷移状態では 2-オキサゾリドン環上の置換基 R² と β -ラクタムの C₄-H との間に立体反発があるが、反応温度が上昇すると窒素原子とのキレーションが緩くなり、R² と C₄-H が離れこの立体反発は緩和される。一方、77 α の遷移状態では高温の反応で窒素原子とのキレーションが緩んでも 2-オキサゾリドン環と β -ラクタム環 (C₃-H) との立体反発は依然として存在する。その結果、高温の反応では 77 β を経て β -体が

主に生成したものと考えられる。また光学活性体 (74 g-i) を用いた場合、高温で不斉の影響が減少するのもキレーションが緩くなることで説明できるものと考えている⁴⁶⁾。

これらの考察により、2-オキサゾリドン環上の置換基をさらに嵩高くして高温で反応させれば β -選択性がさらに向上すると予測し、実際に4置換2-オキサゾリドン誘導体 (74 n) を合成し反応した。その結果、反応は定量的に進行し、しかも、 $\beta : \alpha = 95 : 5$ という最も高い β -選択性を達成することに成功した (Run 19)。

付加成績体から6への誘導はTHF中リチウムベンジレートで処理してベンジルエステルとした後、加水素分解して高収率で達成された。また、74 n を用いた場合は上記の2工程法だけでなく水酸化ナトリウムを用いる加水分解条件でも2-オキサゾリドン環が開くことなく高収率で加水分解できる。

2.4.4. プロピオン酸チオールエステルエノラートによるC₄-アルキル化 チオールエステルについても種々の置換基と金属イオンの効果が調べられ、 α -体も β -体も容易に作り分けできるようになっている。結果を表3に示す。三共の杉村らは62の1-トリメチルシリル体のエノールシリルエーテル (78 c) をトリメチルシリルトリフラート存在下反応させ付加体を高収率で得ているが、 β -選択性は低い (Run 9)^{5a)}。Bristol-Myers社の遠藤はチオールエステルエノラートによる62のC₄-アルキル化における β -選択性是用いるエノラートの金属イオンの種類によって大きく変化することを見だし (Run 1, 2, 4-8)、ジルコニウムエノラートを用いた場合に低収率ではあるが、94 : 6 という高い β -選択性が達成できたと報告している (Run 1)³⁷⁾。Bristol-Myers社のKimらも同様のジルコニウムエノラートの反応を報告している (Run 12)¹⁷⁾。

Table 2 Reaction of the 4-acetoxy- β -lactam (62) with the imide enolates derived from the propionic acid derivatives (74).

Run	74	Reagent	Temp.(°C)	Yield (%)	$\beta : \alpha$	Reference
1	a	Sn(OTf) ₂ , EtN	0	73	6.7:1	43
2	b	Sn(OTf) ₂ , EtN	0	80	4:1	43
3	c	Zn	25	97	45:55	45
4	d	Sn(OTf) ₂ , EtN	0	80	90:10	38
5	e	Sn(OTf) ₂ , EtN	0	74	91:9	38
6	f	Sn(OTf) ₂ , EtN, ZnBr ₂	rt	80.3	92:8	41
7	f	Et ₃ BOTf, <i>i</i> -Pr ₂ NEt, ZnBr ₂	rt	>95	99:1	41
8	g	Zn	0	99	91:9	45
9	g	Zn	67	99	81:19	45
10	h	Zn	0	91	90:10	45
11	i	Zn	0	99	35:65	45
12	i	Zn	67	90	56:44	45
13	j	Bu ₂ BOTf, <i>i</i> -Pr ₂ NEt	-	-	60:1	5b
14	k	Sn(OTf) ₂ , EtN	0	75	9:1	43
15	l	Sn(OTf) ₂ , EtN	0	79	24:1	43
16	m	Zn	0	90	63:37	45
17	m	Zn	67	94	79:21	45
18	n	Zn	25	99	90:10	45
19	n	Zn	67	99	95:5	45

Bristol-Myers社のMartelらは、種々のチオールエステルから調製したエノールシリルエーテルの62へのC₄-アルキル化反応について大変興味深い結果を報告している⁴⁷⁾。まず、通常アルキルチオールエステル (78 a, d-f) を用いた反応では不要の α -体が主成績体として高立体選択的に得られた (Run 3, 11, 13, 14)。ところが、 β -位に窒素原子を有するチオールのエステル (78 l-n, p, q) を用いた反応ではジアステロ選択性が逆転し、 β -選択性となった (Run 20-23, 25, 26)。これは β -アミノ

Table 3 Reactions of the 4-acetoxy- β -lactam (62) with the thiol ester enolates derived from the propionic acid derivatives (78).

Run	78	Reagent	Temp.(°C)	Yield (%)	β : α	Reference
1	a	LDA-Cp ₂ ZrCl ₂	-78	15	94:6	37
2	a	LDA- -BCl	23	30	77:23	37
3	a	LDA-TBDMSOTf-ZnCl ₂	-	74	8:92	47
4	b	Zn-Et ₂ AlCl	0	68	25:75	37
5	b	Zn-Ph ₃ SnCl	-5~0	24	20:80	37
6	b	Sn-AgBF ₄	23	66	69:31	37
7	b	Zn-Bu ₂ BCl	-5~0	57	20:80	37
8	b	Zn-Cp ₂ TiCl ₂	-10~-5	51	16:84	37
9 ^{a)}	c	TMSOTf	rt	81	1.6:1	5a
10	d	LDA-TMSCl-TMSOTf	-	87	5:95	17
11	d	LDA-TBDMSOTf-ZnCl ₂	-	91	10:90	47
12	d	LDA-Cp ₂ ZrCl ₂	-	52	97:3	17
13	e	LDA-TBDMSOTf-ZnCl ₂	-	76	-:98	47
14	f	LDA-TBDMSOTf-ZnCl ₂	-	67	14:86	47
15	g	LDA-TBDMSOTf-ZnCl ₂	-	49	1:1	47
16	h	LDA-TBDMSOTf-ZnCl ₂	-	100	15:85	47
17	i	LDA-TBDMSOTf-ZnCl ₂	-	84	19:81	47
18	j	LDA-TBDMSOTf-ZnCl ₂	-	58	40:60	47
19	k	LDA-TBDMSOTf-ZnCl ₂	-	37	8:92	47
20	l	LDA-TBDMSOTf-ZnCl ₂	-	80	87:13	47
21	l	LDA-Cp ₂ ZrCl ₂	-	47	87:15	17
22	m	LDA-TBDMSOTf-ZnCl ₂	-	65	75:25	47
23	n	LDA-TBDMSOTf-ZnCl ₂	-	85	9:1	47
24	o	LDA-TBDMSOTf-ZnCl ₂	-	66	4:6	47
25	p	ZnCl ₂	-	85-90	>98:-	47
26	q	ZnCl ₂	-	-	84:16	47

a) The 1-trimethylsilyl derivative of 62 was used instead of 62.

チオ基が重鉛イオンに配位して、エノールエーテル部分のシリルオキシ基がルイス酸と強力な相互作用を有しない79のような遷移状態を経て付加反応が進行するためと考えている。実際に、窒素を酸素や硫黄に変えたヘテロ環を有する78h, iでは、 β -選択性が完全に消える(Run 16, 17)。また、立体的要因で窒素の配位能を下げるような基質(78g, o)(構造80および81を参照)では β -選択性は低減するが(Run 15, 24)、キレートを形成し易い基質(78p)(構造82を参照)を用いた場合はZ(0)-エノラートからは β -体のみが生成する(Run 25)。これらの反応成績は過酸化水素存在下のアルカリ加水分解により6へ誘導された。

2.4.5. その他の求核剤によるC₄-アルキル化 最後に、各種求核剤によるC₄-アルキル化の結果を表4にまとめた。

中井らはケトン(83)のスズエノラートが既述のイミドエノラートの場合と同様に高立体選択的に62と反応し β -体が生成することを見いだしている(Run 1)⁴⁸⁾。付加体は酸触媒による脱シリル化と、続く過ヨウ素酸酸化により6へ誘導された。

直接、2-オキソ吉草酸残基をC₄-アルキル化によって導入する方法も検討されている。即ち、Bristol-Myers社の遠藤らは種々の金属ジエノラートあるいはジエノールジシリルエーテルと種々のルイス酸による62のC₄-アルキル化を検討し、最高93:7の β -選択性を達成した(Run 3)⁴⁹⁾。しかしながら、 β -ラクタム環の開裂反応などのために収率は低かった。Bristol-Myers社のKimらおよびDézielらはさらに2-ジアゾ-3-オキソ吉草酸誘導体(85a, b)を用いたC₄-アルキル化を検討しているが満足できる β -選択性は達成されていない(Run 20, 21)^{17, 50)}。

また、Fliriらは62の3位側鎖上の水酸基を*t*-ブチルジフェニルシリル基で保護した4-アセトキシ- β -ラクタムに対する2-ブテニルスズ誘導体(86)のルイス酸触媒による反応を報告しているがジアステレオ選択性は低かった(Run 22, 23)⁵¹⁾。

2.5. その他の合成 Meyersらはチャート8に示したDiels-Alder反応を鍵工程とするユニークな短段階合成を報告している⁵²⁾。62は塩化亜鉛存在下酢酸を脱離

Table 4 Reactions of the 4-acetoxy- β -lactam (62) with other nucleophiles (83~86).

Run	Reactant	Reagent	Temp.(°C)	Yield (%)	β : α	Reference
1	83	Sn(OTf) ₂ , EN	-70~rt	90	95:5	48
2	84a	NaH-BuLi-ZnCl ₂	-	75	78:22	49
3	84a	NaH-BuLi-Bu ₃ B	-	28	93:7	49
4	84a	NaH-BuLi-SnCl ₂	-	30	88:12	49
5	84a	NaH-BuLi-Ti(OPr) ₄	-	66	60:40	49
6	84a	NaH-BuLi-Cp ₂ ZrCl ₂	-	10	74:26	49
7	84a	NaH-BuLi-MgCl ₂	-	26	60:40	49
8	84a	NaH-BuLi	-	38	73:23	49
9	84b	SnCl ₂	-	70	69:31	49
10	84b	Sn(OTf) ₂	-	41	73:27	49
11	84b	SnCl ₄	-	15.1	27:73	49
12	84b	ZnCl ₂	-	75	33:67	49
13	84b	Et ₂ Zn	-	33	73:27	49
14	84b	Bu ₃ B	-	100	20:80	49
15	84b	BF ₃ Et ₂ O	-	54	60:40	49
16	84b	BCl ₃	-	28	76:24	49
17	84b	MgBr ₂ Et ₂ O	-	8	83:17	49
18	84b	TiCl ₂ (OTf) ₂	-	23	64:36	49
19	84b	TMSOTf	-	75	57:43	49
20	85a	TMSOTf	-	85	33:67	17
21	85b	Sn-AgBF ₄ -I ₂	0	75-85	3:1	50
22 ^{a)}	86	BF ₃ Et ₂ O	-	71	1:1	51
23 ^{a)}	86	TMSOTf	-	75	1:1	51

a) The 4-acetoxy- β -lactam carrying 3-(1-*t*-butyldiphenylsilyloxyethyl) group was used instead of 62.

してアシルイミンとなつてから (*E*)-ジエン (87) と反応し, Diels-Alder 付加体 (88 β および 88 α) を 4:1 の生成比で与えた。一方, (*Z*)-ジエンを用いると 88 β と 88 α の生成比は 2:3 と逆転した。いずれも立体選択性が低い, これは反応中でオレフィンの異性化が起こるためと考えられる。また, 本反応ではアルドールタイプの成績体 (89) も副生する。付加体 (88) はオゾン酸化などによりカルボン酸 (90) を経て二環式 β -ラクタム (91) に誘導された。

筆者らはイミンとジケテンとの [2+2] 付加反応による *trans*-3-アセチル- β -ラクタムの合成法を脂肪族アル

Meyers

Chart 8

デヒドから調製されるイミンにも拡張し, 6 の合成に成功した (チャート 9)⁵³⁾。(S)-36 からは 4 工程, (R)-36 からは 6 工程で調製したイミン (92) とジケテンとの [2+2] 付加反応をトルエン中 4-メチルイミダゾール存在下行ったところ, β -ラクタム環の立体化学はイミンの不斉中心の影響で効果的に制御され所望の付加体 (93) が高立体選択的に得られた。反応機構の詳細については不明であるが, 立体選択性におよぼす溶媒の極性の影響が大きいことなどから, 本反応は両極性イオン中間体 (94) がまず生成し, その立体配座が付加の立体選択性を制御していると考えている^{53b, 54)}。付加体 (93) は数工程を経て目的の 6 へ高収率で誘導された。本ルートは鍵工程におけ

Terashima

Chart 9

Chart 10

Chart 11

る立体選択性が高く、各工程での操作が簡便で収率がよい効率的合成法である。

中井らは (R)-32 から誘導したエノールシリルエーテル (95) と (S)-36 から誘導したアルデヒド (96) とのアルドール反応を鍵工程とする 6 の合成法を報告している (チャート 10)⁵⁵⁾。高立体選択的に得られたアルドール成績体 (97) は 98 を経て 6 へと誘導された。

Liebeskind らは遷移金属錯体を用いる合成法を報告している。メチルケトン (99) へのアセチレン付加体をコバルト錯体 (100) とした後、Nicholas の方法などにより 101 を合成することに成功している (チャート 11)⁵⁶⁾。

おわりに

新しい抗菌剤として注目されている 1 β -メチルカルバペネム鍵合成中間体の合成法を 1 位メチル基の立体制御法に焦点を絞って概説した。これらは 1 β -メチルカルバペネムが発表された 1984 年からわずかに 5 年足らずの間の業績である。古典的なペニシリンやセファロsporin の合成研究からチエナマイシン類の合成研究で培われた合成力と近年盛んに行われた不斉合成研究の成果が 1 β -メチルカルバペネム合成研究に集中し、一気に開花した感がある。今後、従来の常識を打ち破るような有効な合成法が開発されることを期待するものである。

1 β -メチルカルバペネム類の合成研究は 1 つの研究成果が報文と特許で報告されている場合が少なくない。このような場合、報文のみを引用して本稿をまとめた。特許については極力引用するよう努力したが、筆者らの力不足も手伝ってすべてを網羅することは不可能であった。適宜なるご助言並びにご叱正を賜れば幸いである。最後に、筆者らが 1 β -メチルカルバペネムの合成研究を行った際、多くのご助言を頂いた住友製薬・砂川 海博士に深謝致します。

(平成元年 3 月 4 日受理)

文 献

- 1) J.S. Kahan, F.M. Kahan, R. Goegelman, S.A. Currie, M. Jackson, E.O. Stapley, T.W. Miller, D. Hendlin, S. Mochales, S. Hernandez, H.B. Woodruff, "The 16th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago", Abstract No.227 (1976); G. A-Schönberg, B.H. Arison, O.D. Hensens, J. Hirshfield, K. Hoogsteen, E.A. Kaczka, R.E. Rhodes, J.S. Kahan, F.M. Kahan, R.W. Ratcliffe, E. Walton, L.J. Ruswinkle, R.B. Morin, B.G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 6491 (1978); J.S. Kahan, F.M. Kahan, R. Goegelman, S.A. Currie, M. Jackson, E.O. Stapley, T.W. Miller, A.K. Miller, D. Hendlin, S. Mochales, S. Hernandez, H.B. Woodruff, J. Birnbaum, *J. Antibiotics*, **32**, 1 (1979)
- 2) W.J. Leanza, K.J. Wildonger, T.W. Miller, B.G. Christensen, *J. Med. Chem.*, **22**, 1435 (1979); H. Kropp, J.G. Sundelof, J.S. Kahan, F.M. Kahan, J. Birnbaum, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **17**, 993 (1980); H. Kropp, J.G. Sundelof, R. Hajdu, F.M. Kahan, *ibid.*, **22**, 62 (1982)
- 3) S.R. Norrby, K. Alestig, B. Björnégard, L.A. Burman, F. Ferber, J.L. Huber, K.H. Jones, F.M. Kahan, J.S. Kahan, H. Kropp, M.A.P. Meisinger, J.G. Sundelof, *ibid.*, **23**, 300 (1983)
- 4) D.H. Shih, F. Baker, L. Cama, B.G. Christensen, *Heterocycles*, **21**, 29 (1984)
- 5a) T. Shibata, K. Iino, T. Tanaka, T. Hashimoto, Y. Kameyama, Y. Sugimura, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4739 (1985)
- b) 柴田智之, 杉村征夫, 日薬第 107 年会, 京都, (1987) 2A_s3-4
- 6) M. Sunagawa, H. Matsumura, T. Inoue, M. Fukasawa, M. Kato, "The 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New York", Abstract No.752~758 (1987); *Idem*, *EP* 182,213 (1985)
- 7) A. Martel, C. Bachand, *USP* 774,628 (1985)
- 8) 松永 浩, 玉井 聖, 小林重昭, 熊谷年夫, 長瀬祐

- 之助, 日特開 昭 63-63,681 (1988); 倉本康弘, 高橋秀一, 町田良輔, 長瀬祐之助, 日特開 昭 63-63,680 (1988)
- 9) 村田正好, 津々美秀雄, 松田啓二, 服部浩二, 中 嶋尚志, 日特開 昭 63-170,379 (1988)
- 10) 上尾庄一郎, 日特開 昭 62-210,889 (1987)
- 11) 亀谷哲治, 井原正隆, 有合化, 38, 1025 (1980); T. Kametani, K. Fukumoto, M. Ihara, *Heterocycles*, 17, 463 (1982); 渋谷雅之, 有合化, 41, 62 (1983); W. Dürckheimer, J. Blumbach, R. Lat-trell, K.H. Scheunemann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 24, 180 (1985); 中井 武, 千葉敏行, フェルマシア, 22, 612 (1986); 杉村征夫, 平岡哲夫, 薬学雑誌, 107, 175 (1987); T. Nagahara, T. Kametani, *Heterocycles*, 25, 729 (1987); 小林 進, 現代化学増刊 9「抗生物質研究の最先端」東京化学同人, p.205 (1987)
- 12) M. Sunagawa, A. Sasaki, K. Goda, *EP* 188816 (1985)
- 13) H. Kaga, S. Kobayashi, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, 30, 113 (1989)
- 14) L.M. Fuentes, I. Shinkai, A. King, R. Purick, R.A. Reamer, S.M. Schmitt, L. Cama, B.G. Christensen, *J. Org. Chem.*, 52, 2563 (1987)
- 15) D.H. Shih, J.A. Fayer, L.D. Cama, B.G. Christensen, J. Hirshfield, *Tetrahedron Lett.*, 26, 583 (1985)
- 16) M. Sunagawa, H. Matsumura, T. Yano, A. Sasaki, S. Takata, *EP* 180,189 (1985)
- 17) C.U. Kim, B. Luh, R.A. Partyka, *Tetrahedron Lett.*, 28, 507 (1987)
- 18) T. Ohta, H. Takaya, M. Kitamura, K. Nagai, R. Noyori, *J. Org. Chem.*, 52, 3176 (1987)
- 19) T. Iimori, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, 27, 2149 (1986)
- 20) Y. Ito, Y. Kimura, S. Terashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 60, 3337 (1987)
- 21) M. Ihara, M. Takahashi, K. Fukumoto, T. Kametani, *Heterocycles*, 27, 327 (1988)
- 22) M. Ihara, M. Takahashi, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 9
- 23) M. Hatanaka, *Tetrahedron Lett.*, 28, 83 (1987)
- 24) 砂川 洵, 野崎義人, 佐々木章, 松村春記, 日特開 昭 63-165349 (1988)
- 25) R. Bayles, A.P. Flynn, R.H.B. Galt, S. Kirby, R.W. Turner, *Tetrahedron Lett.*, 29, 6341 (1988) *Idem, ibid.*, 29, 6345 (1988)
- 26) U.K. Udodong, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.*, 53, 2132 (1988)
- 27) C.H. Heathcock, "Asymmetric Synthesis", Vol.3, p.111, Academic Press, Inc.
- 28) W.J. Leanza, F. DiNinno, D.A. Muthard, R.R. Wilkening, K.J. Wildonger, R.W. Ratcliff, B.G. Christensen, *Tetrahedron*, 39, 2505 (1983)
- 29) M. Shiozaki, N. Ishida, H. Maruyama, T. Hiraoka, *ibid.*, 39, 2399 (1983)
- 30) P.J. Reider, E.J.J. Grabawski, *Tetrahedron Lett.*, 23, 2293 (1982)
- 31) 大橋武久, 菅 和憲, 佐田 功, 三山晃正, 渡辺 清, 日特開 昭 61-18,791; 日特開 昭 61-18,578 (1986)
- 32) Y. Ito, Y. Kobayashi, S. Terashima, in preparation
- 33) Y. Ito, T. Kawabata, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.*, 27, 5751 (1986)
- 34) S. Hanessian, A. Bedeschi, C. Battistini, N. Mongelli, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 1438 (1985)
- 35) M. Mori, K. Kagechika, K. Tohjima, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, 29, 1409 (1988); D.M. Tschaen, L.M. Fuentes, J.E. Lynch, W.L. Laswell, R.P. Volante, I. Shinkai, *ibid.*, 29, 2779 (1988); G.I. Georg, J. Kant, G.S. Gill, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 1129 (1987); T. Chiba, T. Nakai, *Chem. Lett.*, 1985, 651; *idem, Tetrahedron Lett.*, 26, 4647 (1985)
- 36) T. Chiba, M. Nagatsuma, T. Nakai, *Chem. Lett.*, 1985, 1343
- 37) M. Endo, *Can. J. Chem.*, 65, 2140 (1987)
- 38) Y. Nagao, T. Kumagai, S. Tamai, T. Abe, Y. Kuramoto, T. Taga, S. Aoyagi, Y. Nagase, M. Ochiai, Y. Inoue, E. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 4673 (1986)
- 39) 長尾善光, 化学, 42, 190 (1987)
- 40) Y. Nagao, T. Kumagai, T. Abe, M. Ochiai, T. Taga, K. Machida, Y. Inoue, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 602
- 41) L.M. Fuentes, I. Shinkai, T.N. Salzmman, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 4675 (1986)
- 42) D. Häbich, *DE-3,632,916 A1* (1988)
- 43) R. Déziel, D. Favreau, *Tetrahedron Lett.*, 27, 5687 (1986)
- 44) D.A. Evans, T.C. Britton, J.A. Ellman, *ibid.*, 28, 6141 (1987)
- 45) Y. Ito, S. Terashima, *ibid.*, 28, 6625 (1987)
- 46) 伊藤芳雄, 川端猛夫, 小林祐子, 木村芳一, 寺島 孜郎, 高瀬 満, 佐々木章, 砂川 洵, 第 30 回天然有機化合物討論会, 福岡, 講演要旨集, p.516 (1988)
- 47) A. Martel, J.-P. Daris, C. Bachand, J. Corbeil, M. Menard, *Can. J. Chem.*, 66, 1537 (1988)
- 48) F. Shirai, T. Nakai, *J. Org. Chem.*, 52, 5491 (1987)
- 49) M. Endo, R. Droghini, *Can. J. Chem.*, 66, 1400 (1988)
- 50) Déziel, M. Endo, *Tetrahedron Lett.*, 29, 61 (1988)
- 51) H. Fliri, C.-P. Mak, *J. Org. Chem.*, 50, 3438 (1985)
- 52) T.J. Sowin, A.I. Meyers, *ibid.*, 53, 4156 (1988)
- 53a) T. Kawabata, Y. Kimura, Y. Ito, S. Terashima,

- A. Sasaki, M. Sunagawa, *Tetrahedron Lett.*, 27, 6241 (1986)
 b) *Idem*, *Tetrahedron*, 44, 2149 (1988)
 54) K.G. Holden "Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics", Vol.2, eds. R.B. Morin, M. Gorman, Academic Press, Inc., New York-London, p.114 (1982); C. Hubschwerlen, G. Schime, *Helv. Chim. Acta*, 66, 2206 (1983)
 55) F. Shirai, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.*, 29, 6461 (1988).
 56) J.S. Prasad, L.S. Liebeskind, *ibid.*, 28, 1857 (1987)

次 号 予 定

巻 頭 言

学んで使って楽しんで.....大河原 信

総説および総合論文

開環ヌクレオシド類の合成.....横山 正孝
 渡辺 聡

ヌクレオシドの新しい高立体選択的合成法.....片桐 信弥

チオアミニル安定ラジカルの合成とその挙動について.....三浦 洋三

α , β -エポキシスルホキシドを経由する新規有機合成反応の開拓.....佐藤 毅
 山川 浩司

新規微生物酵素の開発と有機合成への利用.....浅野 泰久

ケミカルス覚え書き

マロン酸.....小川 清美

十 字 路

Hilbert-Johnson 法.....横山 正孝

reductive retrograde aldol 反応.....片桐 信弥

Sulfoxide-Sulfenate 転移.....佐藤 毅

レート法およびエンドポイント法.....浅野 泰久

REVINDEX, 新しい合成, ほか