

氏名	亀山 豊
学位(専攻分野)	博士(工学)
学位授与番号	博甲第 1117 号
学位授与の日付	平成 5 年 3 月 28 日
学位授与の要件	自然科学研究科物質科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Studies on New Strategies for Construction of Penam and Cephem Framework ペナム及びセフェム骨格の新規構築法に関する研究
論文審査委員	教授 鳥居 滋 教授 宇高 正徳 教授 宇根山健治 教授 原山 尚 教授 森分 俊夫

学位論文内容の要旨

今日、 β -ラクタム系抗生物質の開発研究に於て、抗菌スペクトルの広域化や、新しい耐性菌の増加に対処するため、非天然型の母核を有する β -ラクタム系抗生物質、並びに β -ラクタマーゼ阻害剤への関心が高まっている。本研究では、ペナム、ベネム、及びセフェム等の非天然型 β -ラクタム骨格の新規構築法を基盤に非天然型 β -ラクタム系抗生物質、並びに β -ラクタマーゼ阻害剤の汎用的合成法を確立した。

著者は、まず、天然のペニシリンから誘導した2-(1-(2-オキソアゼチジン))-2,3-ブタジエン酸エステルを共通の鍵中間体とする、2-エキソメチレンペナム骨格並びに3-セフェム骨格形成法を創案し、これを6-アミド-及び6-無置換-2-エキソメチレンペナム並びに非天然型セファロsporin系抗生物質の新規合成法に展開した。さらに、本法で得られる2-エキソメチレンペナムが、優れた抗生物質あるいは β -ラクタマーゼ阻害剤と目される化合物であるばかりでなく、非天然型ペナム誘導体等の汎用合成中間体となることを例証した。一方、経口剤として今日広く利用されているC3位に直接ヘテロ官能基やアルケニル基を有するセフェム誘導体の合成にも簡便な新規ルートを確立した。また、その成果を2-エキソメチレン-3-セフェムの合成法にも展開することに成功した。

論文審査の結果の要旨

今日、 β -ラクタム系抗生物質の開発研究に於て、抗菌スペクトルの広域化や、新しい耐性菌の増加に対処するため、非天然型の母核を有する β -ラクタム系抗生物質、並びに β -ラクタマーゼ阻害剤への関心が高まっている。本研究では、ペナム、ペネム、及びセフェム骨格の、新規構築法を基盤に、非天然型 β -ラクタム系抗生物質、並びに β -ラクタマーゼ阻害剤の汎用的合成法を確立し、基礎、応用の両面で意義深い成果を得ている。業績の要点を列挙すると次のようになる。

- (1) ペニシリンより誘導されるアレンカルボン酸エステル誘導体を鍵中間体とする2-エキソメチレンペナムの新規合成法を確立するとともに、このものが新規ペナム及びペネム誘導体の汎用合成中間体となることを例証した。また、本法を用いる6位アミド側鎖を持たない2-エキソメチレンペナムの合成に初めて成功し、その特異的官能基変換により新規ペネム誘導体を合成し、これらが β -ラクタマーゼ阻害剤の候補分子になることを明らかにした。
- (2) アレンカルボン酸エステル誘導体を合成戦略上の鍵化合物とするセフェム骨格の新規構築法を開発し、C3位に直接ヘテロ官能基やアルケニル基を有するセフェム誘導体の新規合成法を確立した。また、C(3)-アルケニル基の導入にあたっては、有機スズ-銅(1)からなる新規複合反応剤を創案している。
- (3) ペニシリンから調製したジエンカルボン酸エステルへの特異的1, 6付加を行なって2-エキソメチレン-3-セフェム骨格を一挙に形成する簡便な合成法を確立した。

要するに本論文に収められた諸研究は、著者自身の創案になるペナム及びセフェム骨格の新規構築法の開発に関する基礎研究、並びに有用な β -ラクタム誘導体の合成、及びその応用研究に貴重な貢献をもたらしたものである。これらの成果は学術上、及び実用上寄与する所が少なくないので、本論文を博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。