

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 11 日現在

機関番号：33905

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2012

課題番号：20550102

研究課題名（和文） アザビシクロ型高歪み小員環の合成とその反応性の解明

研究課題名（英文） Synthesis and Reaction of Strained Azabicyclic Compounds

研究代表者

林 一彦 (HAYASHI KAZUHIKO)

金城学院大学・薬学部・薬学研究科・教授

研究者番号：80410603

研究成果の概要（和文）：ユニークな高歪み小員環 1-azabicyclo[1.1.0]butane (ABB) の有用性を検討した結果、ABB を用いた  $\beta$  ラクタム系経口抗菌剤テビペネムピボキシルの新規合成法を開発した。加えて ABB から容易に誘導される新規なニューキノロン系抗菌剤を 20 種合成し、臨床で用いられているレボフロキサシンを凌駕する高活性な化合物も見出した。またリチウム系塩基を用いた 1-azabicyclo[3.1.0]hexane (ABH) の合成にも成功し、リチウムの働きについても解明した。得られた ABH については、その反応性についても解明し、興味深い結果を得ることに成功した。

研究成果の概要（英文）：The novel synthetic route of Tebipenem pivoxil (TBPM-PI), an oral carbapenem antibiotic, was developed by the use of 1-azabicyclo[1.1.0]butane (ABB), which is the highly strained bicyclic structure. Further, fluoroquinolone antibiotics (20 compounds) which were readily obtained from ABB, were synthesized. And some compounds exhibited fairly potent activities in comparison with the activities of a clinically used fluoroquinolone, Levofloxacin. 2-Bromomethylpyrrolidine were readily cyclized by *n*-BuLi and LiNH<sub>2</sub> to give the strained compound, 1-azabicyclo[3.1.0]hexane (ABH), and the role of the lithium cation was explained by some examinations in this cyclization. Further, the interesting results of the reaction of ABH with a variety of electrophilic reagents were obtained.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2009 年度	400,000	120,000	520,000
2010 年度	400,000	120,000	520,000
2011 年度	400,000	120,000	520,000
2012 年度	400,000	120,000	520,000
総計	4,000,000	1,200,000	5,200,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：ファインケミカルズ

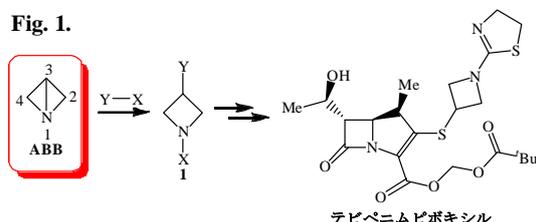
## 1. 研究開始当初の背景

ユニークな高歪み小員環化合物 1-Azabicyclo[1.1.0]butane (ABB) は、歪みの解消を伴いながら 1 位と 3 位で反応し、**azetidine** 誘導體へと容易に変換されるこ

とが知られている (Fig. 1, 1)。そのため **azetidine** 骨格を含む多くの天然物や医薬品等の有用な前駆体になり得るが、その合成の困難さゆえほとんど注目されてこなかった。研究当初、申請者はアルキルリチウムを

用いた閉環反応によって **ABB** (無置換体) の効率的 (高収率・短工程) な合成に初めて成功し、この **ABB** を用いてカルバペネム系経口抗菌剤 **テビペネムピボキシル** (Fig. 1) の合成法の開発に成功した。またその反応においてリチウムの配位効果が重要であることもあわせて解明することに成功していた。

Fig. 1.



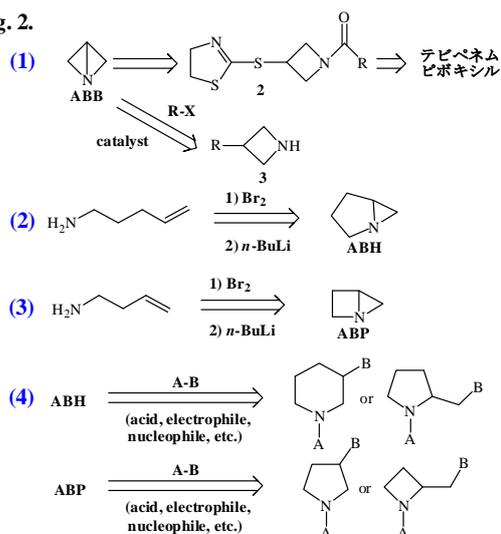
## 2. 研究の目的

**ABB** へのこの閉環反応を他の有用な高歪み小員環へ展開しその一般性を広く知らせると同時に、**ABB** そのものの新規な反応とその応用性を開拓することが、本研究の目的である。

## 3. 研究の方法

申請者は以下の (1) ~ (4) について検討した (Fig. 2)。

Fig. 2.



(1) **ABB** の有用性を示す手段として、まず **テビペネムピボキシル** への短工程・高収率な合成法 (Fig. 2、化合物 **2** を経由する方法) の開発を検討する。加えて **ABB** を活用した新規なニューキノロン系抗菌剤を合成し、その活性を確認する。さらに、遷移金属触媒を用いた **ABB** の 3 位への新規な炭素-炭素結合反応を開発する (Fig. 2、化合物 **3**)。

(2) アルキルリチウムを用いた 1-azabicyclo[2.1.0]pentane (**ABP**) への閉環方法を検討する。

(3) アルキルリチウムを活用した 1-azabicyclo[3.1.0]hexane (**ABH**) への閉環方法を検討する。

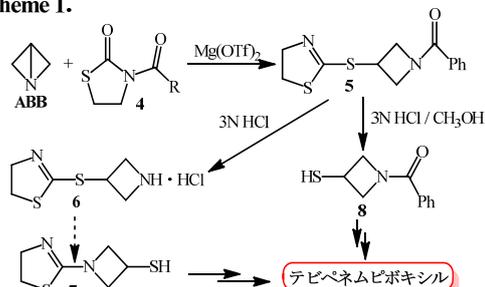
(4) 得られた **ABH** と **ABP** の反応性を解明

する。

## 4. 研究成果

(1) **ABB** と各種求電子試薬との反応を検討した結果、アシルチアゾリジンから化合物 **5** (Scheme 1) を得る手法を開発することに成

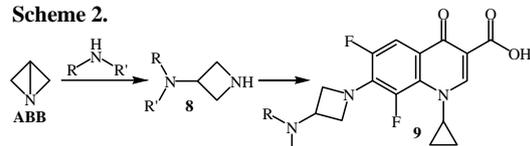
Scheme 1.



功し、**5** からチオール **8** を経由する **テビペネムピボキシル** までの新規な合成法の開発にも成功した。本内容はすでに論文へ投稿済みである。加えて、得られた化合物 **5** の加水分解反応では、塩酸のみで反応させると生成物が異なり、塩酸塩 **6** が生成するという興味深い事実を見出した。この **6** を化合物 **7** へ転移させることに成功すれば、さらなる効率的な合成法の開発につながる。現在のところ、本反応は検討中であり、まだ未投稿である。

さらに、**ABB** から容易に合成されるアゼチジン **8** を有する新規なニューキノロン誘導体 **9** を 20 種合成し、その抗菌活性を確認した (Scheme 2)。その結果、現在市販されている抗菌剤レボフロキサシンを凌駕する抗菌活性を有する化合物を見出した。**ABB** の有用性を示した例であり、本件はすでに投稿済みである。

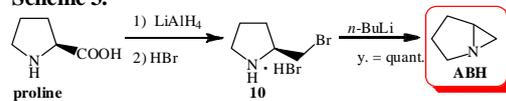
Scheme 2.



パラジウム、ニッケル等の遷移金属を触媒とした **ABB** への各種クロスカップリング反応の検討も実施したが、目的とする反応の開発には至っていない。

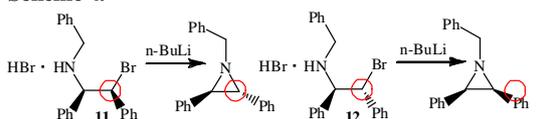
(2) 4-ペンテニルアミンの臭素化反応は問題なく進行したが、次の *n*-BuLi による閉環反応は進行しなかった。ハロゲン-リチウム交換反応が優先する事で 4-ペンテニルアミンが生成してしまうためである。そこで、プロリンから容易に導かれる 2-ブロモメチルピロリジン (**10**) を用いて、*n*-BuLi による **ABH** への閉環反応を検討したところ、定量的に反応は進行した (Scheme 3)。

Scheme 3.



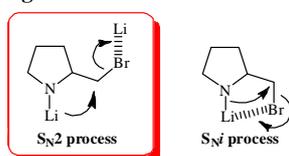
本反応において、リチウムをトラップする 12-crown-4 を添加すると著しく収率が低下し、LiNH<sub>2</sub> は NaNH<sub>2</sub> より著しく閉環収率を向上させた。この結果はリチウムの配位による C-Br 結合の活性化効果を示している。興味深いことに、LiOH による閉環反応は NaOH や KOH より高収率で進行し、水溶液中でもリチウムの配位効果があることを見出した。さらに、不斉のプロモアミン (11、12) を用いたモデル実験では、立体反転を伴いながら閉環することを確認したため (Scheme 4)、

**Scheme 4.**



この配位効果が分子内 (S<sub>N</sub>i 型) で働いているのではなく分子間 (S<sub>N</sub>2 型) で働いていると推測できた (Fig. 3)。本研究内容はすでに論文へと投稿済みである。

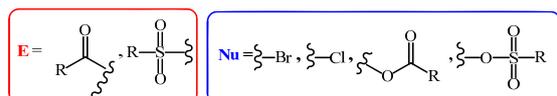
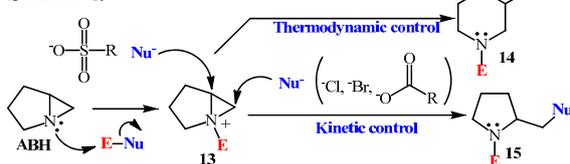
**Fig. 3.**



(3) ABP の合成に関しては、いまだ単離精製するには至っていない。

(4) ABH と求電子試薬との反応を検討した結果、試薬の種類によって生成物が異なることが判明した。まず各種酸ハロゲン化物、酸無水物、スルホニルクロライド、スルホン酸無水物 (Scheme 5, E-Nu) との反応では、求電子試薬のカウンターアニオン (Nu<sup>-</sup>) の求核性が高いものはピロリジン 15 が、求核性の低いアニオンではピペリジン 14 が主生成物として得られた (Scheme 4)。これは、最初に生成した 4 級塩 13 にアニオンが攻撃するとき、ハロゲンやカルボキシアニオンのように比較的求核性の高いアニオンは速度論的に攻撃してピロリジン 15 を生成させ、求核性の低いアニオンでは熱力学的に安定なピペリジン 14 が生成するようにアニオンが攻撃

**Scheme 4.**

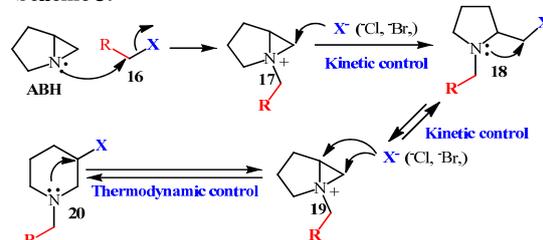


すると考察される。

また、ハロゲン化アルキル 16 との反応では、先と同様に 4 級塩 17 が生成後、比較的求核性が高いハロゲン X が 17 へ速度論的に攻撃してピロリジン 18 がまず生成する。ところ

が、この 18 の窒素原子は求核性を持つため、分子内で再度 4 級塩 19 への環化・開環平衡が起こり、熱力学的に安定なピペリジン 20 へと変換される。そのため、ハロゲン化アルキルとの反応の場合は、ピペリジン 20 が主生成物になると推測された (Scheme 5)。そ

**Scheme 5.**



の詳細な結果はすでに論文へ投稿済みである。なお、ABP と各種求電子試薬との反応は、ABP の生成を確認できなかったため、未検討である。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① 林一彦、高歪み小員環化合物 1-azabicyclo[1.1.0]butane の合成、薬学雑誌、査読あり、Vol. 130、2010、pp. 1339-1346
- ② 林一彦、久次米永子、片山肇、佐野茂樹、城始勇、長尾善光、1-azabicyclo[3.1.0]hexane の合成と反応性、Chem. Pharm. Bull.、査読あり、Vol. 57、2009、pp. 1142-1146
- ③ 林一彦、久次米永子、片山肇、佐野茂樹、長尾善光、1-azabicyclo[1.1.0]butane と活性アミドとの反応、Heterocycles、査読あり、Vol. 78、2009、pp. 1777-1786
- ④ 林一彦、小川志穂、佐野茂樹、城始勇、山口健太郎、清義久、長尾善光、ラベプラゾールにおける分子内非結合性 S...N 相互作用、Chem. Pharm. Bull.、査読あり、Vol. 56、2008、pp. 802-806
- ⑤ 池江克文、橋本佳奈、上野麻衣、中島正晃、林一彦、佐野茂樹、長尾善光、1-azabicyclo[1.1.0]butane を活用したニューキノロン系抗菌剤の合成、Chem. Pharm. Bull.、査読あり、Vol. 56、2008、pp. 346-356

[学会発表] (計 5 件)

- ① 夏目真友子、久次米永子、杉江祥子、林一彦、高歪み小員環化合物 1-azabicyclo[3.1.0]hexane と求電子試薬との反応、日本薬学会東海支部例会、2012 (7 月 7 日、静岡)
- ② 広兼綾乃、久次米永子、片山肇、林一彦、1-Azabicyclo[1.1.0]butane を活用したカル

バペネム系経口抗菌剤 Tebipenem pivoxil の合成 II、日本薬学会東海支部例会、2011 (7月9日、名古屋)

③広兼綾乃、久次米永子、片山肇、林一彦、1-Azabicyclo[1.1.0]butane を活用したカルバペネム系経口抗菌剤 Tebipenem pivoxil の合成 II、日本薬学会第 131 年会、2011 (3月31日、静岡)

④久次米永子、片山肇、林一彦、高歪み小員環化合物 1-azabicyclo[3.1.0]hexane と求電子試薬との反応、日本薬学会 第 130 年会、2010 (3月28日、岡山)

⑤久次米永子、片山肇、林一彦、高歪み小員環化合物 1-azabicyclo[1.1.0]hexane の合成、日本薬学会 第 129 年会、2009 (3月28日、京都)

[その他]

ホームページ等

<http://www.kinjo-u.ac.jp/hayashilab/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

林 一彦 (HAYASHI KAZUHIKO)

金城学院大学・薬学部薬学科・教授

研究者番号：80410603