



Title	イソチアゾール-4-カルボン酸誘導体に関する研究
Author(s)	中川, 晋
Citation	大阪大学, 1974, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31279
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

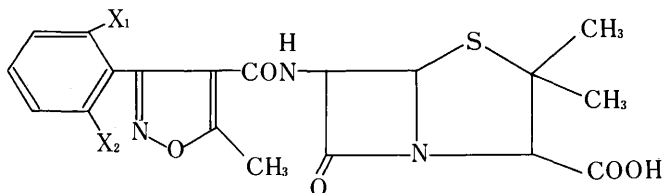
The University of Osaka

氏 名・(本籍)	中 川 晋
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	第 3 1 4 6 号
学位授与の日付	昭 和 49 年 5 月 13 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学 位 論 文 題 目	イソチアゾール-4-カルボン酸誘導体に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 青 沼 繁 (副査) 教 授 田 村 恭 光 教 授 池 原 森 男 教 授 吉 岡 一 郎

論 文 内 容 の 要 旨

緒 論

6-アミノペニシラン酸 (6-APA) が発見されて以来任意のカルボン酸で、そのアミノ基をアシル化することにより自由にペニシリンが合成出来るようになったので、抗菌スペクトル、耐性菌、吸収、安定性等の点で既知のペニシリンよりも優れたものを得るために世界各所でぼう大な数のペニシリンが合成されている。私はペニシリン研究の一環として耐性ブドウ球菌に著効を示す oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin の thioanalogues すなわち側鎖のイソキサゾール環の O 原子のかわりに S 原子が導入されたイソチアゾールペニシリンの合成を目指して研究に着手した。



oxacillin	$X_1 \text{ \& } X_2 = H$
cloxacillin	$X_1 = Cl \quad X_2 = H$
dicloxacillin	$X_1 \text{ \& } X_2 = Cl$

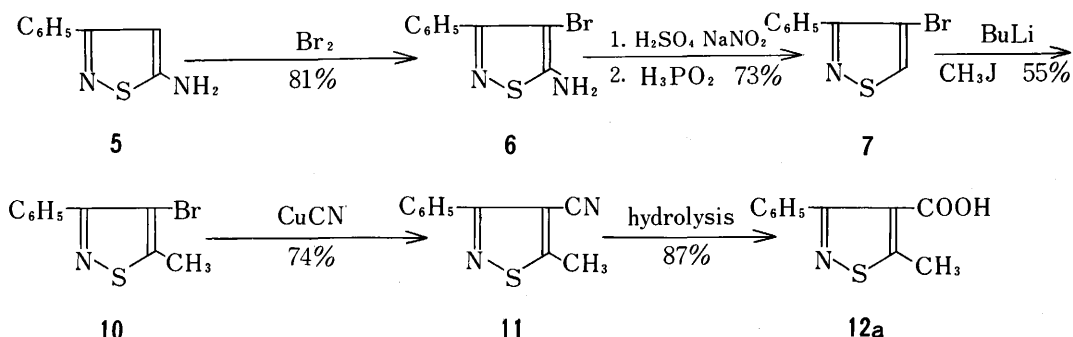
単環のイソチアゾールの歴史は新しく、1956年 Adams によって初めて 5-アミノベンツイソチアゾールの酸化により合成された。それ以来いくつかのイソチアゾール環の合成法が開発されているが、目的とする 3-aryl-5-methylisothiazole-4-carboxylic acids は未知であった。Caton らは、3,5-dimethyliso-

thiazole-4-carboxylic acid を合成していたので彼らの方法に従って 5-amino-3-phenylisothiazole より後で述べるように 5-methyl-3-phenylisothiazole-4-carboxylic acid を合成した。またベンゼン環へのクロル、ブロム、ニトロの導入も行なった。しかし置換基を後から導入することには Limitations があり, overall の収率も悪くなるので最初から置換基を導入しておいて, 塩化チオニル, または塩化硫黄によって閉環させるイソチアゾール環の新合成法を開発した。従来方法, 並びに新合成法により得た 3-aryl-5-methylisothiazole-4-carboxylic acids は酸クライド法により 6-APA と縮合させ, isothiazolylpenicillins を合成した。これらのペニシリンのうち目的としたオキサゾールペニシリンの thioanalogues は活性並びに安定性の点で非常に優れていた。

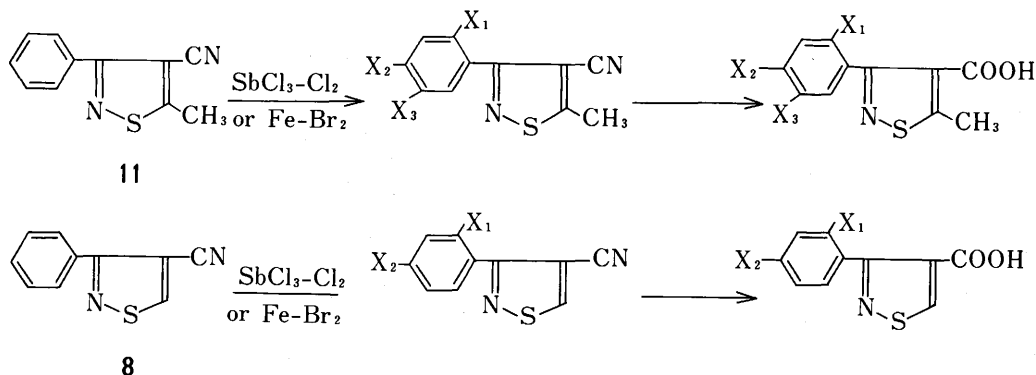
本 論

従来法による 3-arylisothiazole-4-carboxylic acids の合成

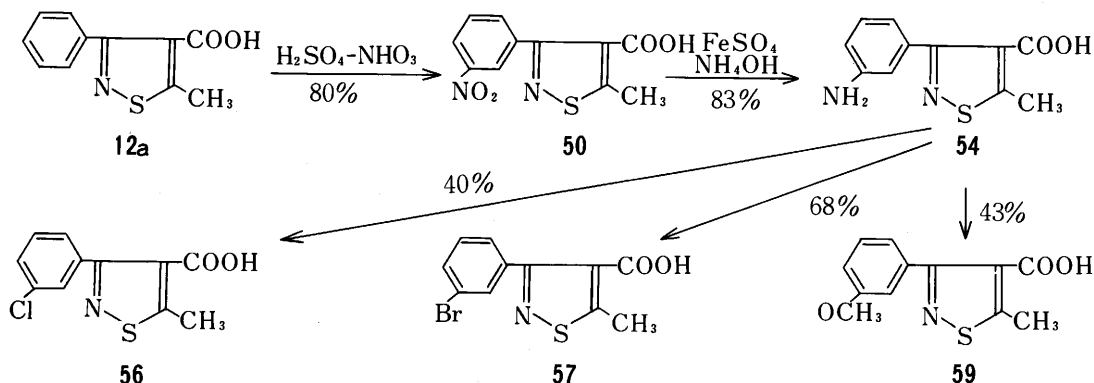
Goerdeler らの報告している 5-amino-3-phenylisothiazole より次の式で示す一連の反応で **12a** を合成した。



11 並びに **7** より誘導した 4-cyano-3-phenylisothiazole (**8**) は SbCl_3 存在下加熱しながらクロルを通じてベンゼン環にクロルを導入し, **11** からは 2-Cl 体 (**31**), 4-Cl 体 (**32**), 2,4-di-Cl 体 (**33**), 2,4,5-tri Cl 体 (**34**) を, **8** からは 2-Cl 体 (**41**), 4-Cl 体 (**42**) を得た。また **11** 及び **8** を鉄粉の存在下, ブロム化を行ない, **11** からは 2-Br 体 (**35**), **8** からは同じく 2-Br 体 (**43**) を得た。これらベンゼン環にハロゲンの導入されたニトリルは加水分解して相当するカルボン酸に変換した。

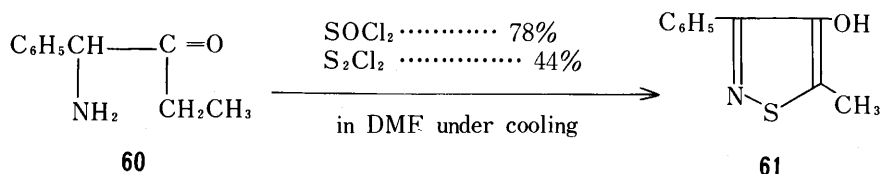


12a を混酸でニトロ化すると meta 置換体(50)が好収率で得られた。これを硫酸第一鉄，アンモニア水で還元してアミノ体(54)に変換し，サンドマイヤー反応で m-Cl 体(56)，m-Br 体(57)，m-OH 体を経て m-OCH₃ 体(59)に誘導した。

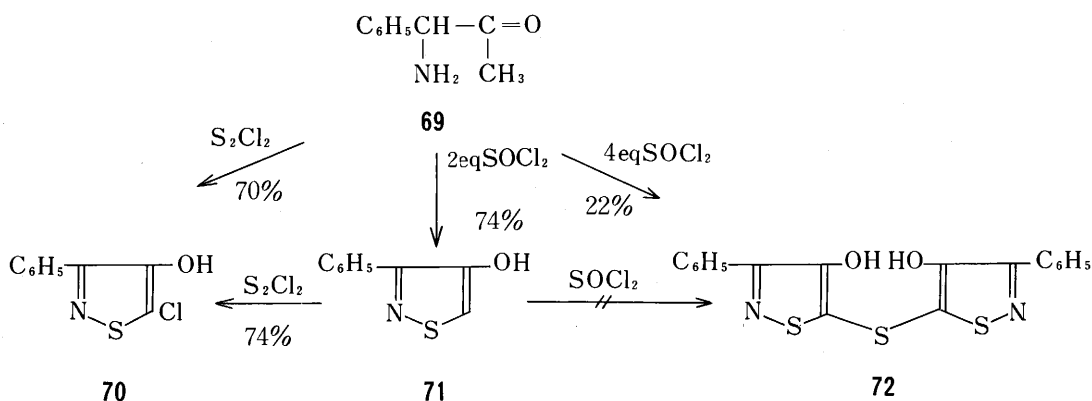


イソチアゾールの新合成法

先に述べた従来の 3-aryl-5-methylisothiazole-4-carboxylic acids の合成法はルートも長く，over-all yield も悪いし，CH₃，CN，halogen 等を後から導入しているので制約も多い。そこでもっと容易なイソチアゾールの合成を検討した。



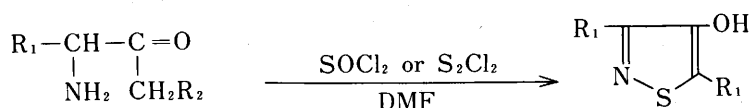
アミノケトン(60)を DMF 中冷却下 SOCl₂ を作用させると 4-hydroxy-5-methyl-3-phenylisothiazole(61)が好収率で得られた。4 位に OH の導入されたイソチアゾールは今まで知られていなかった。この OH は酸性を示し，苛性アルカリに可溶でジアゾメタンで容易にメチル化される。



アミノケトン**69**を S_2Cl_2 と反応させると、5位にClが導入された**70**が得られた。**69**を2eqの $SOCl_2$ と反応させると、5位は無置換のイソチアゾール**71**が得られた。**71**に S_2Cl_2 を反応させると**70**への変換が容易におこった。

69に4eqの $SOCl_2$ を反応させると、5,5'-sulfide **72**が得られた。**71**から**72**への変換を $SOCl_2$ を用させて試みたが出来なかった。

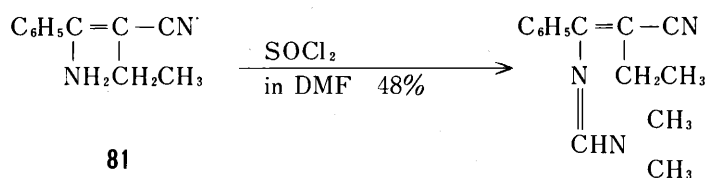
アミノケトンの4-hydroxyisothiazole への閉環反応の一般性を調べるため R_1 、 R_2 を変えて検討した。



			収率
73	$R_1 \text{ \& } R_2 = C_6H_5$	74	$R_1 \text{ \& } R_2 = C_6H_5$
			$\left\{ \begin{array}{l} SOCl_2 \quad 66\% \\ S_2Cl_2 \quad 37\% \end{array} \right.$
75	$R_1 \text{ \& } R_2 = CH_3$	76	$R_1 \text{ \& } R_2 = CH_3$
			$\left\{ \begin{array}{l} SOCl_2 \quad 7\% \\ S_2Cl_2 \quad 9\% \end{array} \right.$
77	$R_1 = CH_3, R_2 = H$	78	$R_1 = CH_3, R_2 = Cl$
			$\left\{ \begin{array}{l} SOCl_2 \quad 7\% \\ S_2Cl_2 \quad 19\% \end{array} \right.$
79	$R_1 = CH_3, R_2 = C_6H_5$	80	$R_1 = CH_3, R_2 = C_6H_5$
			$SOCl_2 \quad 42\%$

収率を最高に上げる検討はしなかったが、 R_1 か R_2 のどちらか一方または両方共フェニルの時は、収量よく閉環したが R_1 、 R_2 がHまたはアルキルのアミノケトンの場合には収率が悪かった。

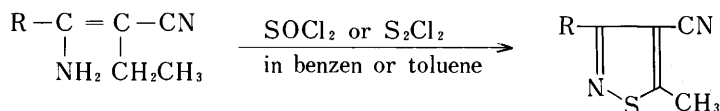
このように簡単なアミノケトンから3,5二置換の4-hydroxyisothiazolesの合成に成功したが、このものでは直接にイソチアゾール-4-カルボン酸には結びつかない。そこでケトンのかわりにニトリルを有する β -cyanoenamines (**81**)を $SOCl_2$ とDMF中で反応させたが、期待したイソチアゾールは得られずDMFがアミノ基に縮合したアミジン**82**が得られるのみであった。



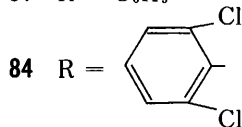
81

82

そこで β -cyanoenamines (**81**)と $SOCl_2$ をベンゼンまたはトルエン中で加熱還流させると、目的の4-cyano-5-methyl-3-phenylisothiazole (**11a**)が得られた。また S_2Cl_2 を用いてもこの反応はうまくいくことがわかった。

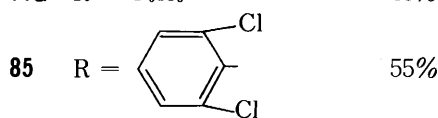


81 R = C₆H₅



86 R = nC₃H₇

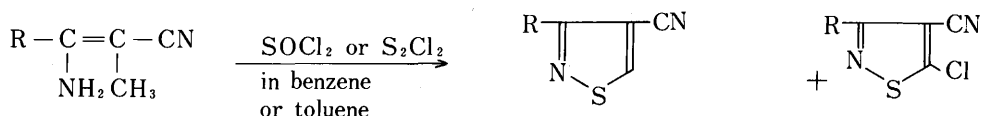
11a R = C₆H₅ 46%



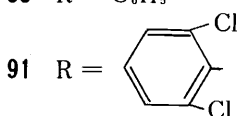
87 R = nC₃H₇ 7.5%

同様にして β -cyanoenamides **84** (R = 2,6-di-Cl), **86** (R = nC₃H₇) を閉環させて相当するイソチアゾール **85**, **87** を得たが, 4-hydroxyisothiazoles の時と同じく, R がアルキルの時は収率が低かった。

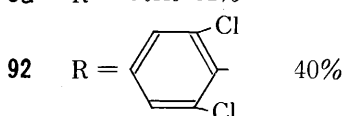
81 よりメチレン鎖の一つ短いエナミンを同様にして SOCl₂ で反応させると 4-cyano-3-phenylisothiazole (**8a**) が 31% と 5 位に Cl が置換した 5-chloro-4-cyano-3-phenylisothiazole (**90**) が 3.5% の収率で得られた。



88 R = C₆H₅



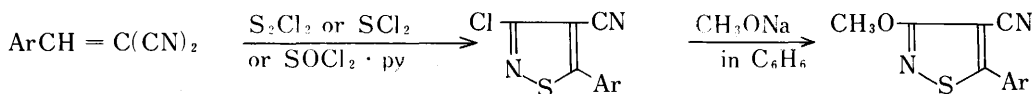
8a R = C₆H₅ 31%



R = C₆H₅ 3.5%

この様にして得られた 4-cyanoisothiazoles は加水分解して相当するカルボン酸に変換した。この新合成法を用いると β -cyanoenamine の合成も含めて三段階で 3-aryl-5-methylisothiazole-4-carboxylic acid が容易に合成出来るようになった。

次に benzaldehydes と molononitrile の縮合により定量的に得られる benzylidenemalononitriles と S₂Cl₂ または SCl₂ または SOCl₂ とピリジンの存在下に反応させると, 5-aryl-3-chloro-4-cyanoisothiazoles が好収率で得られた。



141 Ar = C₆H₅

142 Ar = p-Cl-C₆H₄

143 Ar = o-Cl-C₆H₄

144 Ar = 2,6-bi-Cl-C₆H₃

145 収率※ 80%

146 72%

147 73%

148 73%

149 収率 90%

150 74%

151 72%

152 60%

※ S₂Cl₂ を用いた時の収率

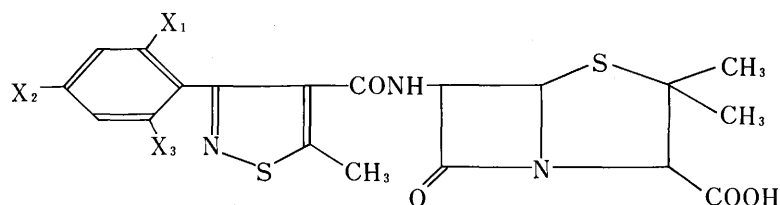
S₂Cl₂ または SCl₂ の場合は 140~150° で数時間の反応を要したが, SOCl₂ の場合は約 60 時間 reflux しても収率は 38~43% と塩化硫黄の場合よりも低かった。3 位の Cl は CH₃ONa とベンゼン中 2 時間

reflex させると容易にメトキシに置換出来た。

ペニシリンの合成とその抗菌活性

これらの方法で合成した 3-aryliothiazole-4-carboxylic acids は SOCl_2 または PCl_5 と反応させて酸クロライドに導き、6-アミノペニシラン酸と縮合させてイソチアゾールペニシリンを合成した。これら新ペニシリンは、一般的に感受性ブドウ球菌に対して抗菌活性は優れた値を示した。しかし耐性ブドウ球菌に対してイソチアゾール環の 5 位に置換基を有するものは特に優れた抗菌活性を示したが、5 位無置換のものは活性がおちる。これらの観察は耐性ブドウ球菌に効くための要因は 6 位のアシル基に適度の障害があり β -lactam を包み込んでペニシナーゼの攻撃を防ぐことといわれているがこの場合その経験則によく一致した。

次にこれらペニシリンの中から、オキサシリンの thio-analogue (119), クロキサシリンのそれ(120), P-Cl 体 (126), ジクロキサシリンの thio-analogue (130) の 4 つを選んで種々な菌に対する抗菌活性を調べた。



119 $X_1 \text{ \& } X_2 \text{ \& } X_3 = \text{H}$

120 $X_1 = \text{Cl}, X_2 \text{ \& } X_3 = \text{H}$

126 $X_2 = \text{Cl}, X_1 \text{ \& } X_3 = \text{H}$

130 $X_1 \text{ \& } X_2 = \text{Cl}, X_3 = \text{H}$

これらペニシリンはコントロールのオキサシリン、ジクロキサシリンと全く同様の抗菌活性を示している。特に 130 は活性が強く、*B. subtilis* PCI-219, *B. mycoides* strain "O", *B. cereus* 10702 等に対してジクロキサシリンの 4 倍の活性を示した。また pH 2, 37°C での安定性(half-life) はオキサシリンの 130 分, ジクロキサシリンの 180 分と比較してこれらのペニシリンは 250~310 分と可成優れた値を示した。

また、耐性ブドウ球菌の菌濃度を変えてこれらペニシリンの MIC を測定したが、菌濃度(dilution)を 10^4 , 10^2 , 10^1 と濃くするとオキサシリンは 0.4, 1.6, 6.3 と 4 倍間隔で活性はおちたが、イソチアゾールペニシリンは 2 倍間隔で菌数に対する影響はオキサシリンよりもずっと少ない。

次に *B. cereus* の生産に対するペニシリナーゼに対する安定性(half-life) を測ったが、オキサシリンの 0.4 時間に対して 119 が 1.9 時間, 120, 126, 130 はいずれもジクロキサシリンと共に 20 時間以上で非常に安定である。

結 論

1. 以上述べた如く塩化チオニルまたは塩化硫黄を用いるイソチアゾール環の新合成法が確立した。

よってこの方法は 3-aryl-5-methylisothiazole-4-carboxylic acids, 3,5 二置換の 4-hydroxyisothiazoles,

Antibacterial activity and acid stability of 5-methyl-3-phenyl-4-isothiazolylpenicillin and its chlorophenyl analogues

Test organism	MIC (μ g/ml)				Oxa- cillin	Dicloxa- cillin
	Compound No.					
	119	120	126	130		
Staphylococcus aureus Smith	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	0.1
S. aureus 209P	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.005
S. aureus BX-1633 ^a	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
S. aureus 193 ^a	0.8	0.8	0.2	0.2	0.4	0.4
S. aureus 5434 ^a	0.8	0.4	0.2	0.4	0.4	0.2
S. albus	0.4	0.4	0.4	0.2	0.2	0.2
Diplococcus pneumoniae DP-3-5A	0.3	0.3	0.15	0.3	0.15	0.3
Streptococcus pyogenes type 3	0.03	0.03	0.03	0.016	0.016	0.016
S. faecalis B-402-3	6.3	6.3	6.3	3.1	3.1	3.1
Bacillus anthracis 115	0.8	0.8	0.8	0.2	0.4	0.2
B. subtilis PCI-219	0.2	0.2	0.2	0.05	0.1	0.2
B. sphaericus 122	6.3	3.1	6.3	3.1	3.1	3.1
B. mycoides strain "O"	100	100	100	12.5	100	50
B. cereus 10702	50	50	50	6.3	50	25
Lactobacillus acidophilus B-406-1	25	12.5	6.3	6.3	12.5	6.3
L. casei ZAM 1118	25	25	12.5	6.3	12.5	12.5
Escherichia coli NIHJ	100	100	100	100	100	100
Klebsiella pneumoniae PCI 602	100	100	100	100	100	100
Acid stability, half-life at 37°C, pH 2	280min	310min	250min	300min	130min	180min

a : Benzylpenicillin-resistant organism

Resistance to penicillinases of staphylococci and *Bacillus cereus*

Compound No.	Inoculum size (dilution) of <i>S. aureus</i> BX-1633-2			Half-life of <i>B. cereus</i> penicillinase (50,000 units/ml)
	$\times 10^4$	$\times 10^2$	$\times 10$	
1119	0.4 ^a $\mu\text{g/ml}$	0.8 $\mu\text{g/ml}$	1.6 $\mu\text{g/ml}$	1.9 hr
120	0.4	0.8	1.6	20
126	0.4	0.8	1.6	22
130	0.4	0.8	1.6	>24 ^b
Oxacillin	0.4	1.6	6.3	0.4
Dicloxacillin	0.2	0.8	1.6	>24 ^c

a : Minimal inhibitory concentration.

b : Retained 84% of the initial activity at 24 hr.

c : Retained 82% of the initial activity at 24 hr.

5-aryl-3-chloro-4-cyanoisothiazoles 等の合成の一般法となり得ると考える。

2. 旧法並びに新合成法を用いて合成したオキサゾールペニシリンの thioanalogues は耐性菌に対する抗菌活性，安定性等がオキサゾールペニシリンと同じ位かそれ以上に優れていた。

論文の審査結果の要旨

Oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin などのO原子のかわりにS原子を導入したイソチアゾールペニシリンの合成を目指し研究を行ない，イソチアゾールの新合成法を開発して合成を完成した。そして新合成法により多数のオキサゾールペニシリンのチオ誘導体を合成し，抗菌活性，安定性などがより優れているものを見出した。よって本論文が薬学博士として価値あるものと認めた。