

氏名(本籍) もり もと し ろう  
森 本 至 郎

学位の種類 薬 学 博 士

学位記番号 薬 第 9 7 号

学位授与年月日 昭和 4 9 年 1 2 月 1 1 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

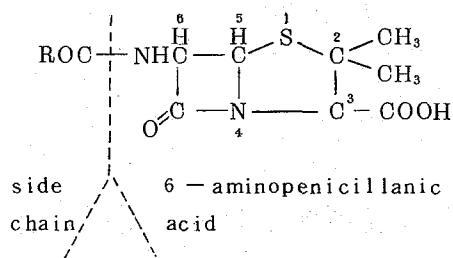
学位論文題目 スルホペニシリンの合成研究

(主 査)

論文審査委員 教授 亀 谷 哲 治 教授 竹 本 常 松  
教授 小 澤 光

# 論文内容要旨

1959年 Batchelor によりペニシリン-Gの発酵母液から6-aminopenicillanic acid (以下6-A P Aと略す)が単離精製されて以来、6-A P Aの商業的規模での生産および誘導体の研究開発が活発に行なわれた。その結果、1960年以来今日まで数千の化合物が合成され



多数の有用なペニシリンが開発された。これらの誘導体は大別して次の3群に分けられる。

1) Phenoxyalkylpenicillin 群

2) Penicillinase 抵抗性ペニシリン群

3) 広範囲ペニシリン群

4) 群および2)群に属するペニシリンについては、すでに置換フェノキシ酢酸誘導体および置換イソオキサゾール誘導体が開発されている。これらに対して現在もっとも盛んに開発されているのは広域抗菌スペクトラムをもつ3)群であり、1961年開発されたD(-)α-aminobenzylpenicillin (以下AB-Pcと略す)およびその後が開発されたα-carboxybenzylpenicillin (以下CB-Pcと略す)はこの代表であり、とりわけ後者は緑膿菌にも活性を

Table 1. Antibacterial Activity  
of Semisynthetic Penicillins

MIC Mg/ml

RCO-			
Test Organism	(1)	CB-Pc	AB-Pc
<i>Ps. aeruginosa</i> IFO 3080	2.5	2.5	> 100
<i>Ps. aeruginosa</i> IFO 3448	2.5	5.0	> 100
<i>E. coli</i> IFO 3044	2.5	12.5	12.5
<i>St. aureus</i> FDA 209p	0.78	0.39	0.025
<i>St. aureus</i> Pc-R	12.5	5.0	100

示す最初のペニシリンであった。著者はCB-Pcと同様抗緑膿菌活性をもち、しかも酸に対し安定な半合成ペニシリンを得る目的で本研究を開始した。

CB-Pcの側鎖のカルボキシル基は、ペニシリンの $\beta$ -lactamに対する $\beta$ -lactamaseの攻撃をその遮蔽効果により防禦しているといわれる。これはおそらく静電的反撥により、 $\beta$ -lactamaseの接近を妨げているためであろう。著者は側鎖の負電荷に着眼し、スルホン酸基の導入に興味をもち、また生化学的にもカルボン酸におきかえると如何なる知見が得られるかに興味をもった。

### 1. 構造活性相関

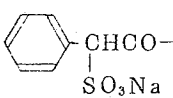
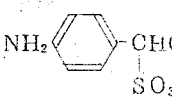
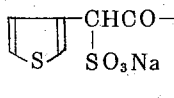
著者は側鎖にスルホン酸基をもつ数種のペニシリンを合成し、これらの抗菌活性を検討した結果次の知見を得た。

- 1) Benzylpenicillinの $\alpha$ 位にスルホン酸基をもつペニシリン(1)に比較して、スルフィンおよびスルホン誘導体は非常に狭い抗菌活性を示し、グラム陰性菌には活性を示さない。
- 2) スルホン酸基を $\alpha$ 位から他の位置へ移動させた化合物、および側鎖のフェニル基をアルキル基におきかえた化合物の陰性菌に対する活性は(1)に比較して非常に劣った。
- 3) ベンゼン環に置換基を入れた化合物は $o$ -フルオル、 $p$ -クロルおよび $p$ -アミノ誘導体(2)をのぞき、陰性菌に対する活性は低下した。またフェニル基の代わりに $\alpha$ 位にチニル基をもった化合物(3)は(1)に劣らない活性を示した。
- 4) AB-Pcのアミノ基をスルホン酸基をもつアシル化剤でアシル化した化合物は、緑膿菌には活性であったが、Pc-G耐性ブドウ球菌に対する活性は低下した。

Table 2. Antibacterial Activity

of  $\alpha$ -Sulfopenicillins

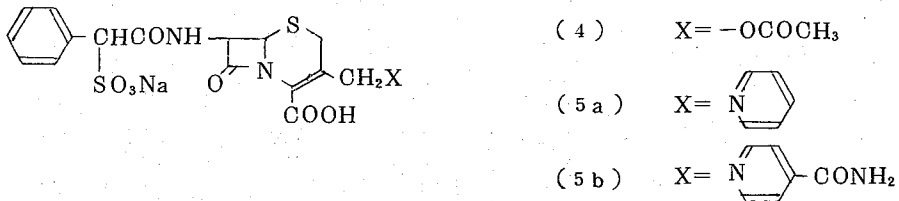
MIC Mg/ml

Test organism	R <sub>1</sub> CO-		
			
	(1)	(2)	(3)
<i>Ps. aeruginosa</i> IFO 3448	20	5	10
<i>Ps. aeruginosa</i> NCTC 10490	5	2	1
<i>E. coli</i> NIHJ	2	5	5
<i>St. aureus</i> 209p	0.5	1	1
<i>St. aureus</i> No 87 Pc-R	5	5	5

$\alpha$ -Sulfobenzylpenicillin,  $\alpha$ -sulfothienylacetylpenicillin, および p-amino- $\alpha$ -sulfobenzylpenicillin は CB-Pc に比較して同等の抗緑膿菌活性をもつとともに, Pc-G 耐性ブドウ球菌に対しても有効であることを見出した。

また, 上記新知見を 7-aminocephalosporanic acid (以下 7-ACA と略す) に応用し, (4) および (5) を合成した。この中でとくに (5b) は (1) に比較して緑膿菌に対し数倍の活性を示す興味ある化合物であった。

Fig. 1.  $\alpha$ -Sulfobenzylcephalosporins

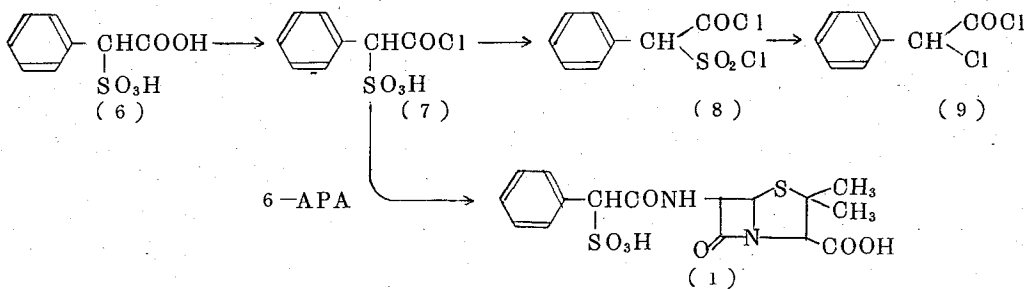


## 2. $\alpha$ -Sulfobenzylpenicillin の合成

$\alpha$ -Sulfobenzylpenicillin の出発物質である  $\alpha$ -スルホフェニル酢酸は, 1927年Brust により合成され, その後1953年Truce によりフェニル酢酸と三酸化イオウとから合成する改良法が発表され, 著者はこの改良法により合成した。

$\alpha$ -スルホフェニル酢酸の二ナトリウム塩と塩化チオニルとの反応は, 1963年Nicolaus らにより試みられた。

Chart 1. Synthesis of  $\alpha$ -Sulfobenzylpenicillin

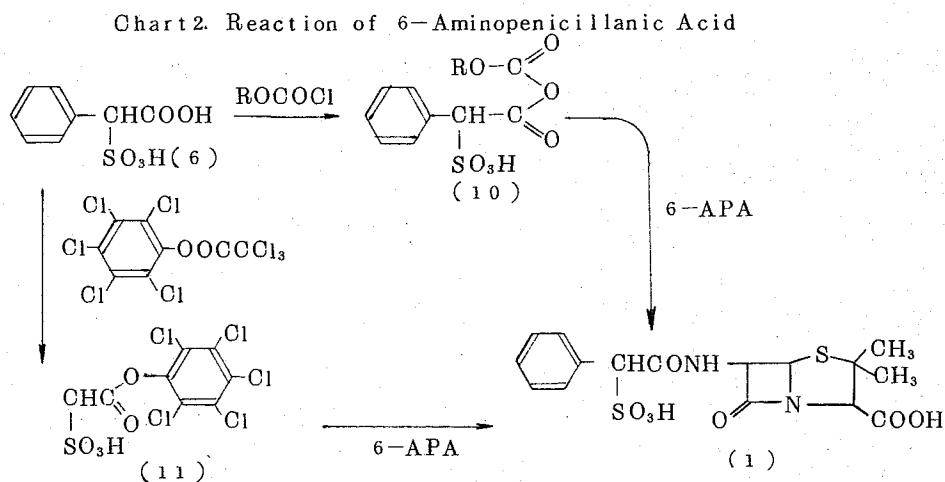


この場合カルボン酸のみのクロリド(7)を得ることが出来ず, スルホン酸基もクロル化されジクロリドが生成し, またジクロリドは加熱すると容易に二酸化イオウを放出し  $\alpha$ -クロルフェニル酢酸クロリドに分解することが報告された。

著者は反応条件をきびしく制限し, エーテル等の有機溶媒中DMFを使用し, 40°C以下で反

応を行ない、核磁気共鳴（以下NMRと略す）スペクトルで側鎖メチンプロトンの chemical shift に注目し副反応の生起を点検しながら反応を進行させ、モノクロリド(7)のみを定量的に合成した。

6-APAのアシル化反応は、6-APAのアルカリ水溶液にクロリド(7)のエーテル溶液を添加することにより定量的に進行した。



$\alpha$ -スルホフェニル酢酸のカルボキシル基における混酸無水物、あるいは活性エステル類も容易に6-APAと反応し、目的とするペニシリンを与えるが、酸クロリド法に勝るものはなかった。

著者は上記方法により得られた  $\alpha$ -sulfo benzylpenicillin (1) を原料、あるいは分解物から純粋にとり出すため種々の樹脂を検討し、amberlite XAD-2 (粒度100-200 mesh) を用いた固定相のカラムクロマトグラフィーを行なうことにより目的とするペニシリンのみを単離精製することに成功した。

6-APAと同様に7-ACAも、 $\alpha$ -スルホフェニル酢酸の各種カルボン酸の活性誘導体により容易にアシル化され、相当するセファロsporin (4) を与える。セファロsporinの3位の acetoxy 基のピリジンによる置換反応は  $S_N1$  反応であることが確認されているが、著者はこの置換反応を高速液体クロマトグラフィーで追跡し、一次反応であることを確認し、理論収率と実測値の差を検討した結果、中間に生成した carbonium ion の水、またはピリジンによる分解が低収率の原因ではないかと推測した。

### 3. Diastereoisomer と抗菌活性

$\alpha$ -Sulfo benzylpenicillin は側鎖に不斉炭素をもつため、一対の diastereoisomer が

存在する。側鎖の $\alpha$ 位に不斉炭素をもつペニシリンについては、両エピマーの抗菌活性に差のあることが知られている。

著者はL-アミノ酸を使用し $\alpha$ -スルホフェニル酢酸の光学分割を行ない、得られた左旋性化合物のモノカリウム塩についてX線回折を行なったものはD系列に属することを確認した。

この左旋性カルボン酸を塩化チオニルと反応させ酸クロリドに導き、これを6-APAと縮合させて活性なD(-)- $\alpha$ -sulfobenzylpenicillinを得た。L(+)-体に比較してD(-)-体はすべての菌に対し約4倍活性であった。

$\alpha$ -不斉炭素を有するペニシリンについて、立体配置と抗菌活性の関係は $\alpha$ -不斉炭素に結合する4つの大きさの異なる置換基の配置により決定されることが確認されている。D(-)-体の立体配置はFischer-Rosanoffの投影図で示すと、従来の活性なペニシリンの立体配置についての一般則に合致するものであった。

またD(-)-およびL(+)-対のNMRスペクトルを測定した結果、D(-)-体はL(+)-体に比して2位の1対のメチル基のシグナルは高磁場側にシフトし、この差は両者の混合比率を測定するに十分であることを見出した。

Table 3. NMR Spectral Data(60 Mc, D<sub>2</sub>O solution)

Assignment	Chemical Shift	
	D(-)	L(+)
2-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1.76 (s) 1.70 (s)	1.84 (s) 1.76 (s)
3-H	4.47 (s)	4.51 (s)
5-H	5.74 (d, J=4.0Hz)	5.80 (d, J=4.0Hz)
6-H	5.79 (d, J=4.0Hz)	5.84 (d, J=4.0Hz)
$\alpha$ -H	5.33 (s)	5.33 (s)

$\alpha$ -Sulfobenzyl基をもつセフェロsporin類では、2位のプロトンのNMRスペクトルの測定率からD-およびL-体の混合割合を測定することはむずかしく、これを解決するため高速液体クロマトグラフィーを使用し、D-およびL-体の混合比率を測定することに成功した。

#### 4. 薬理効果

$\alpha$ -Sulfobenzylpenicillinの細菌学的評価は全国34研究施設において基礎および臨床面から行なわれた。その結果、グラム陽性菌および陰性菌に対し広い抗菌スペクトラムを有し、緑膿菌に対する抗菌力はCB-Pcと同程度であるが、 $\beta$ -lactamaseに対する安定性はCB-Pcよりやや勝ることが認められた。

本ペニシリンは気道感染症に対し69.2%、胆道感染症に対し75.6%、尿路感染症に対し

67.3%, 創傷皮膚軟部感染症に対し80.8%の治療効果を示した。

現在  $\alpha$ -sulfobenzylpenicillin は臨床上緑膿菌感染症にも有効な広範囲ペニシリンとして使用されている。

## 審査結果の要旨

まず側鎖にスルホン酸基を持つ数十種のペニシリンを合成し、これらの抗菌活性を検討し、その構造活性相関を明らかにした。この結果  $\alpha$ -sulfobenzylpenicillin,  $\alpha$ -sulfotienyl-acetylpenicillin および p-amino- $\alpha$ -sulfobenzylpenicillin は  $\alpha$ -carboxybenzylpenicillin に比較して同等の抗緑膿菌活性をもつとともに、Pc-G耐性ブドウ球菌にも有効であることを見出した。とくに  $\alpha$ -sulfobenzylpenicillin は carbenicillin の欠点である製造工程中に副生する Pc-G の混入もなく、また酸に対しても安定であり、さらに  $\alpha$ -sulfobenzyl 基を 7-ACA に導入したところさらに優れた抗緑膿菌作用を示す誘導体を得ることに成功した。

つぎに  $\alpha$ -sulfobenzylpenicillin の合成を検討した。すなわち  $\alpha$ -sulfobenzylpenicillin の出発原料である  $\alpha$ -スルホフェニル酢酸は 1927 年 Brust により合成されているが、この化合物は  $\alpha$ -炭素にカルボン酸およびスルホン酸のみのクロリドを得ることは出来なかった。これを解決するため、著者はジクロリドおよび  $\alpha$ -クロルフェニル酢酸クロリドのメチンプロトンの NMR スペクトルの chemical shift の差を利用して、反応を追跡し目的とするカルボン酸クロリドのみを定量的に得る方法を発見した。

つぎに  $\alpha$ -位に不斉炭素をもつペニシリン群において、D(-) 体は L(+)-体 に比し一般に活性であることが知られている。著者は  $\alpha$ -スルホフェニル酢酸を L-アミノ酸を使って化学分割を行ない、左旋性化合物のカリウム塩につき X 線回折を行なった結果 D-系列に属することを確認した。左旋性の  $\alpha$ -スルホフェニル酢酸を塩化チオニルと反応させて酸クロリドに導き、6-APA と縮合させ、活性な D(-)- $\alpha$ -sulfobenzylpenicillin を得た。L(+)-体と比較し D(-)-体はすべての菌に約 4 倍活性であった。

この際 D(-)-および L(+)-体は、DL-体より XAD-2 のカラムクロマトグラフィーで分離し得ることを見出した。 $\alpha$ -sulfobenzyl 基をもつセファロsporin では、2 位の 2 つのプロトンの NMR の測定比率から D および L-体の混合比率を測定することはむずかしく、これを解決するため高速液体クロマトグラフィーを用い成功した。

現在  $\alpha$ -sulfobenzylpenicillin は、わが国で開発された最初の合成ペニシリンとして工業化され、臨床で緑膿菌感染症にも有効な広範囲ペニシリンとして使用されている。

以上のように本論文は学位論文として充分価値あるものと認める。