

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИХ
ПЕНИЦИЛЛИНОВII. НЕКОТОРЫЕ α -ЗАМЕЩЕННЫЕ β -(1-НАФТИЛ)ЭТИЛПЕНИЦИЛЛИНЫ

А. Л. МНДЖОЯН, В. Е. БАДАЛЯН, Ю. З. ТЕР-ЗАХАРЯН и Н. Г. ОГАНЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 27 XII 1968

Получено несколько α -замещенных β -(1-нафтил)этилпенициллинов. В качестве заместителей взяты фуран, тетрагидрофуран, бензофуран и 5- и 4,5-замещенные фураны. Полученные пенициллины обладают антибактериальным действием, спектр которого совпадает со спектром бензилпенициллина. Некоторые из них по уровню антибактериальной активности сравнимы с бензилпенициллином и в 15—60 раз более активны в отношении устойчивых к бензилпенициллину стафилококков; скорость их инактивации в 2—3 раза меньше, чем у бензилпенициллина.

Рис. 1, табл. 2, библ. ссылок 10.

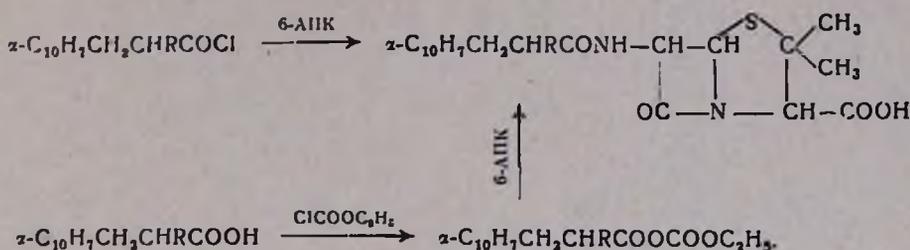
Количество производимых промышленностью биосинтетических пенициллинов очень ограничено и они имеют ряд существенных недостатков: ограниченный грамположительными микробами спектр действия, устойчивость многих штаммов к применяемым в настоящее время пенициллинам, нестойкость в кислой среде и т. д.

Получение новых пенициллинов определенного строения стало возможным лишь после открытия 6-аминопенициллановой кислоты (6-АПК) [1] и, в особенности, после разработки удобного энзиматического гидролиза бензилпенициллина [2, 3]. В зависимости от строения карбоновых кислот в 6-АПК можно ввести любой ацилирующий остаток со всевозможными алифатическими, ароматическими и гетероциклическими остатками. Кроме того, это направление дает гораздо больше возможностей для изучения зависимости антибиотических свойств пенициллинов от строения боковой цепи.

Нами получено несколько пенициллинов, содержащих в боковой цепи, как ароматический, так и гетероциклический остатки. В качестве ароматического радикала был выбран 1-нафтил, так как некоторые производные нафталина, как, например, нафциллин—натриевая соль 6-(2-алкокси-1-нафтимидо)пенициллановой кислоты, оказались более активными и устойчивыми, чем метициллин [4, 5], а в качестве второго заместителя были взяты производные фурана, также хорошо зарекомендовавшие себя при синтезе различных полусинтетических пенициллинов [6].

Ожидалось, что сочетание в боковой цепи молекулы пенициллина нафтильной и фурильной групп придаст ему как повышенную кислотостойкость, так и широкий спектр антибактериального действия.

Синтез исходных кислот и их хлорангидридов описан ранее [7]. Ацилирование 6-АПК производилось двумя методами: хлорангидридным [8] и смешанно-ангидридным [9], по схеме:



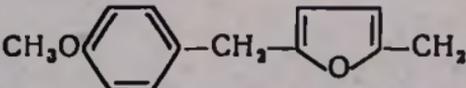
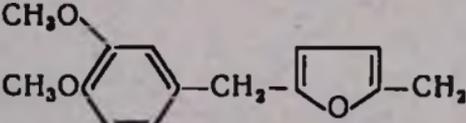
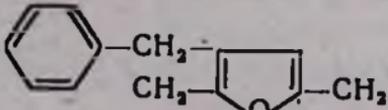
ИК спектры подтвердили наличие в полученных пенициллинах β -лактамного и тиазолидинового колец (поглощение в области $1750\text{--}1780\text{ см}^{-1}$), амидной (1667 см^{-1}), карбоксильной группы и соответствующих заместителей в боковой цепи. Тонкослойная хроматография пенициллинов, проведенная по методу Васильевой [10], показала их достаточную чистоту. В таблице 1 приведены некоторые физико-химические свойства и антибактериальные спектры полученных пенициллинов.

Пенициллины испытаны в виде натриевых солей. Однократно переносимая доза при внутривенном введении мышам колеблется от 125 до 750 мг/кг. Йодометрическая активность пенициллинов этой группы показала наличие как активных препаратов (936—1062 ед./мг), так и препаратов, полностью лишенных активности.

Изучение антибактериальных свойств пенициллинов проводилось методом двукратных серийных разведений на мясопептонном бульоне (рН 7,2—7,4). Действие препаратов изучалось на грамположительных и грамотрицательных бактериях: *staph. aureus* 209 p, *staph. albus*, *B. subtilis*, *B. megaterium*, *E. coli*, *E. tymph.*, *sh. dysenteriae Flexneri*, *prot. Vulgaris*, *ps. aeruginosa*, *V. Metschnikoff*.

Испытанные пенициллины обладают антибактериальным действием только в отношении грамположительных микроорганизмов. В таблице 1 приведены минимальные концентрации пенициллинов, задерживающие рост грамположительных бактерий. По уровню антибактериальной активности препараты №№ 3, 5, 6, 7, 10 сопоставимы с бензилпенициллином. Антибактериальное действие полученных пенициллинов определялось также в отношении устойчивых к бензилпенициллину штаммов стафилококков, выделенных в клинике (табл. 2). Как видно из приведенной таблицы, некоторые пенициллины обладают заметной активностью (препараты №№ 3, 5, 9, 10); их минимальная бактериостатическая концентрация в 15—60 раз меньше, чем у бензилпенициллина.

Для определения скорости инактивации активных пенициллинов был изучен их гидролиз стафилакокковой пенициллиназой. Скорость гидролиза определялась йодометрическим методом. На рисунке 1 при-

1	2	3	4
7		$C_{34}H_{34}N_2O_8S$	69,8
8		$C_{35}H_{36}N_2O_7S$	58,1
9		$C_{28}H_{30}N_2O_5S$	70,3
10		$C_{34}H_{34}N_2O_5S$	65,2

* Плавятся с разложением.

Продолжение таблицы 1

5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
101—103*	4,54	4,68	5,43	5,35	0,78	518	0,09	0,19	7,8	15,6	125
82—84*	4,21	4,45	5,23	5,09	0,75	345	0,24	0,48	15,6	31,2	125
96—98*	5,36	5,53	6,25	6,33	0,79	236	0,39	0,19	7,8	7,8	250
82—84	4,80	4,81	5,28	5,50	0,74	936	0,04	0,003	3,9	31,2	125

ведены данные о сравнительной инактивации пенициллинов за 1 час. Из приведенных данных видно, что эти препараты гидролизуются в меньшей степени, чем бензилпенициллин. Гидролиз наиболее устойчивого пенициллина (препарат № 10) изучался в динамике. Если за 35 часа бензилпенициллин, взятый в опыт, инактивируется на 100%, то в тех же условиях препарат № 10 инактивируется только на 36%.

Таблица 2

№ препарата	Число штаммов устойчивых стафилококков		
	5	3	4
	Минимальная бактериостатическая концентрация, мкг/мл		
1	>500	>500	>500
2	31,2—125	125—500	62,5—500
3	7,8—250	62,5—250	250—500
4	>500	>500	>500
5	15,6—31,2	31,2—125	31,2—250
6	15,6—125	62,5—125	31,2—62,5
7	31,2—125	62,5—125	62,5—125
8	31,2—125	125—250	125—500
9	3,9—31,2	31,2—250	15,6—500
10	7,8—31,2	31,2—62,5	15,6—125
Бензил-пенициллин	250—500	500—1000	1000—2000

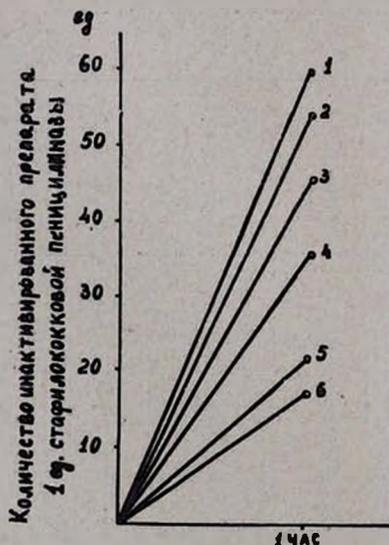


Рис. Скорость инактивации препаратов: 1 — бензилпенициллин, 2 — препарат № 4, 3 — препарат № 5, 4 — препарат № 6, 5 — препарат № 7, 6 — препарат № 10.

Экспериментальная часть

Хлорангидридный метод. В круглодонную колбу помещают раствор 0,1 моля хлорангидрида в 20 мл ацетона и при перемешивании и охлаждении ледяной водой в течение 15—20 минут добавляют водно-ацетоновый раствор натриевой соли 6-АПК, полученной прибавлением 2,16 г (0,01 моля) 6-АПК в 20 мл ацетона к раствору 2,2 г (0,025 моля) бикарбоната натрия в 40 мл воды. Смесь перемешивают 4 часа, прибавляют 100 мл воды и в вакууме на холоду отгоняют большую часть ацетона. Остаток экстрагируют эфиром, водный слой подкисляют 1 н соляной кислотой до pH 2 и выделившийся пенициллин экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты промывают водой и в течение 30—40 минут взбалтывают с 2—3 г активированного угля. Эфирный раствор отфильтровывают и обрабатывают 5%-ным раствором бикарбоната натрия до pH 7. Водный слой экстрагируют эфиром и подвергают лиофильной сушке (табл. 1).

Ангидридный метод. К раствору 0,01 карбоновой кислоты в 30 мл ацетона при перемешивании и охлаждении ледяной водой прибавляют раствор 1,2 г (0,012 моля) триэтиламина в 15 мл ацетона и 1,5 г (0,014 моля) этилхлорформината в 10 мл ацетона. Смесь перемешивают 30 минут, удаляют охлаждающую баню, дают принять комнатную температуру и отфильтровывают осадок. Фильтрат прибавляют при перемешивании к смеси 2,8 г (0,013 моля) 6-АПК в 60 мл ацетона и 100 мл 2,5%-ного раствора бикарбоната натрия. Если при этом происходит выделение маслянистого осадка, то к смеси прибавляют ацетон до его полного исчезновения. Смесь оставляют на ночь, после чего экстрагируют эфиром. Водный слой подкисляют 1 н соляной кислотой до pH 2 и выделившийся пенициллин экстрагируют эфиром. К эфирному экстракту добавляют 10—15 мл воды и подщелачивают 2,5%-ным раствором бикарбоната натрия до pH 8. Выделение, очистку и сушку пенициллина производят аналогично вышеописанному (табл. 1).

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԿԻՍԱՍԻՆԹԵՏԻԿ ՊԵՆԻՑԻԼԻՆՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ:

II. ՄԻ ՔԱՆԻ α -ՑԵՂԱԿԱՂՎԱԾ β -(1-ՆԱՅԹԻԼ)-ԷԹԻԼՊԵՆԻՑԻԼԻՆՆԵՐ

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Վ. Ե. ԲԱԿԱՃԱՆ, ՅՈՒ. Զ. ՏԵՐ-ԶԱՔԱՐՅԱՆ և Ե. Գ. ՕՂԱՆՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ստացվել է փորձարկվել են մի քանի α -տեղակալված β -(1-նաֆթիլ)-էթիլպենիցիլիններ, որոնցից մի քանիսն իրենց ազդեցությամբ համեմատելի են բենզիլպենիցիլինի հետ, 15—60 անգամ ավելի ակտիվ են բենզիլպենիցիլինի հանդեպ կալուն շտամների նկատմամբ և 2—4 անգամ ավելի դանդաղ են քայքայվում, քան բենզիլպենիցիլինը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *F. Batchelor, F. Dojle, H. Nayler, G. Robinson*, *Nature*, **183**, 257 (1959).
2. *H. Huang, A. English, T. Seto, G. Shul, B. Sobin*, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3790 (1960).
3. *G. Rolinson, F. Batchelor, D. Butterworth, J. Cameron-Rood, M. Cole, G. Enstence, M. Hart, M. Richards, E. Chein*, *Nature*, **187**, 236 (1960).
4. *A. White*, Сборник „Antimicrobial Agents and Chemotherapy“, Ann. Arbor. Michigan, 1962 г., стр. 629.
5. *E. Foltz, B. Graves, A. Rosenblatt*, Сборник „Antimicrobial Agents and Chemotherapy“, Ann. Arbor. Michigan, 1962 г., стр. 568.
6. *А. Л. Мнджоян*, История естествознания и техники в Армении, **5**, (1969).
7. *А. Л. Мнджоян, В. Е. Бадалян*, Арм. хим. ж. (в печати).
8. *Y. Perron, W. Minor, C. Holdrege, W. Gottstein, J. Godfrey, L. Crast, R. Babel, L. Cheny*, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3934 (1960).
9. *C. Alfred, W. Hoover, R. John*, патент США 3,041,332 26/VI, 1962; [С. А., **57**, 15117 (1962)].
10. *Б. Васильева, И. Цесляк*, Антибиотики, **10**, 877 (1965)..