

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ МОНО- И БИСПЕНИЦИЛЛИНОВ

А. А. АХНАЗАРЯН, М. А. МАНУКЯН и М. Г. АРЗУМАНЯН

Ереванский государственный университет

Поступило 19 X 1989

Получены моно- и биспенициллины этиленового ряда, а также их различные производные, содержащие атомы хлора, лактонное кольцо и анилидную группы.

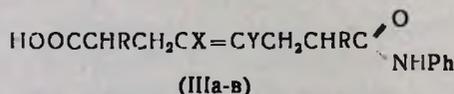
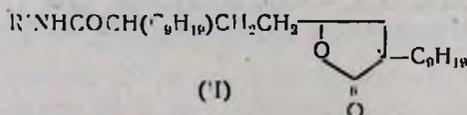
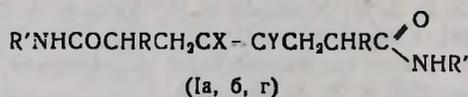
Табл. 2, библиографических ссылок 4.

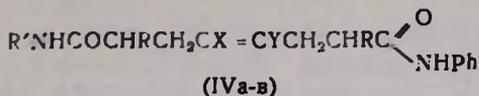
Ранее нами были синтезированы биспенициллины ацетиленового ряда [1] и было показано, что они обладают умеренным антистафилококковым эффектом. С целью изучения зависимости биологической активности от строения в настоящем сообщении описан синтез биспенициллинов этиленового ряда и их производных, а именно, дихлорпроизводных с атомами хлора при двойной связи. Синтезированы также монопенициллины, содержащие другие физиологически активные функциональные фрагменты, в частности, лактонное кольцо и анилидную группу.

Биспенициллины Ia, б, г синтезированы по методике [1] из ранее описанных 2,7-диалкил-4,5-дизамещенных (или незамещенных)-4-октен-1,8-диовых кислот [2] и 6-аминопенициллановой кислоты (6-АПК).

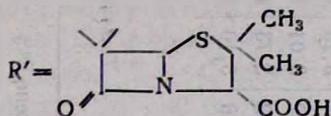
Монопенициллин II, содержащий лактонный фрагмент, получен из γ -лактона 2,7-динонил-4-оксооктан-1,8-диовой кислоты, который образуется при гидролизе и декарбоксилировании диэтилового эфира 2,7-динонил-2,7-дикарбэтокси-4-октен-1,8-диовой кислоты. Последний получен малоновым синтезом из нонилмалонового эфира и 1,4-дибром-2-бутена [3].

Исходными для синтеза монопенициллинов IV а-в, содержащих анилидную группировку, послужили моноанилиды 2,7-диалкил-4-октен-1,8-диовых кислот III а-в, полученные взаимодействием монохлорангидридов 2,7-диалкил-4-октен-1,8-диовых кислот с анилином. Указанные моноанилиды превращены в соответствующие пенициллины взаимодействием с 6-АПК.





- а) X=Y=H, R=Pr; б) X=Y=H, R=Bu; в) X=Y=Cl, R=изо-Bu;
г) X=Y=Cl, R=Am



Изучение биологической активности синтезированных соединений показало, что соединения Ia, б, г обладают большей активностью по сравнению с соединениями II и IV а-в, а также с биспенициллинами ацетиленового ряда [1]. Соединение II влияет на ионный гомеостаз клеток. У соединений Ia и Ig обнаружен умеренный антистафилококковый эффект. Соединение Ib проявило антибактериальную активность в отношении стафилококка (МБсК 1,56), пневмококка (МБсК 0,09), а также умеренную активность в отношении возбудителя дифтерии антракоида. На модели стафилококковой септицемии, вызванной штаммом «ЖАЕВ», непродуцирующим пенициллиназу, соединение Ib показало высокую химиотерапевтическую эффективность при подкожном введении в дозе 500 мг/кг. Уменьшение дозы соответственно уменьшает его эффективность, а внутрижелудочное введение вещества приводит к значительному падению его эффективности.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборах «ИКС-14» и «ИКС-22». Индивидуальность синтезированных соединений проверяли с помощью тонкослойной хроматографии по методу [4].

Биспенициллины 2,7-диалкил-4-октен-1,8-диовых кислот (I а, б). К раствору 0,02 моля 2,7-диалкил-4-октен-1,8-диовых кислот в 30 мл абс. ацетона при 0° и при перемешивании прибавляют раствор 4,8 г (0,048 моля) триэтиламина в 25 мл абс. ацетона и 5,2 г (0,056 моля) метилового эфира хлоругольной кислоты в 20 мл абс. ацетона. Смесь перемешивают 30 мин при 0°, а затем 2 ч при комнатной температуре и отфильтровывают. Фильтрат по каплям добавляют к смеси, содержащей 11,2 г (0,052 моля) 6-АПК в 100 мл абс. ацетона и 200 мл 2,5% раствора бикарбоната натрия. Смесь перемешивают 4 ч, непрореагировавшие продукты экстрагируют эфиром. Водный слой подкисляют 1 н соляной кислотой до pH 2,5—3, при 7—10°. Выделившуюся пенициллин-кислоту извлекают эфиром. Эфирные вытяжки промывают ледяной водой и высушивают над безводным сернистым магнием. Из эфирного раствора извлекают биспенициллин дробным экстрагированием 8% раствором бикарбоната натрия до pH 7—7,5 в водном слое. Водный слой промывают эфиром и лиофилизуют. Для определения физико-химических констант небольшую часть натриевой соли переводят в пенициллин-кислоту с последующей экстракцией эфиром. После удаления эфира остаток перекристаллизовывают из

Таблица .

Моно- и биспенициллины 2,7-диалкил-4-октен-1,8-диовых кислот

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С (с разл.)	Найдено, %					Брутто-формула	Вычислено, %					R _f
			C	H	Cl	N	S		C	H	Cl	N	S	
Ia	62	68—70	54,81	6,56	—	8,70	9,57	C ₃₀ H ₄₄ N ₄ O ₈ S ₂	55,21	6,75	—	8,56	9,81	0,84
Iб	60	72—74	56,25	7,25	—	8,12	9,57	C ₃₂ H ₄₈ N ₄ O ₈ S ₂	56,47	7,06	—	8,23	9,41	0,80
Г	63	128—130	52,18	6,55	8,78	6,95	8,67	C ₃₄ H ₅₀ N ₄ O ₈ Cl ₂ S ₂	52,51	6,43	9,14	7,21	8,23	0,77
IVa	59	45—47	63,14	7,64	—	7,80	6,30	C ₂₈ H ₄₀ N ₃ O ₅ S	63,30	7,55	—	7,92	6,04	0,75
IV б	62	56—58	64,70	7,72	—	7,60	5,95	C ₃₀ H ₄₄ N ₃ O ₅ S	64,51	7,88	—	7,52	5,73	0,75
IVв	60	62—64	57,25	6,55	11,07	6,70	5,40	C ₃₀ H ₄₂ N ₃ O ₅ Cl ₂ S	57,41	6,69	11,32	6,69	5,10	0,83

Таблица 2

Моноанилиды 2,7-диалкил-4-октен-1,8-диовых кислот

Соединение	Выход, %	Т. кип., (P, мм)	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
					C	H	Cl	N		C	H	Cl	N
IIIa	73	220—222/2	1,0687	1,4922	72,61	8,51	—	4,20	C ₂₀ H ₂₀ NO ₃	72,51	8,76	—	4,23
IIIб	85	226—228/1	1,0529	1,4934	73,68	9,04	—	3,80	C ₂₂ H ₃₃ NO ₃	73,54	9,19	—	3,89
IIIв	76	223—225/1	1,1727	1,5081	61,86	7,20	16,80	9,15	C ₂₂ H ₃₁ NCl ₂ O ₃	61,68	7,24	16,59	3,27

петролейного эфира. Таким же образом получен биспенициллин 2,7-диалкил-4,5-дихлор-4-октен-1,8-диовой кислоты (1 г). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1640—1660, 1710—1720, 1765—1790 ($\text{C}=\text{O}$), (табл. 1).

Пенициллин γ -лактона 2,7-динонил-4-оксиоктан-1,8-диовой кислоты (II). Аналогично вышеописанному из 4,24 г (0,01 моля) γ -лактоно-кислоты и 2,8 г (0,013 моля) 6-АПК получен с 71% выходом монопенициллин γ -лактона 2,7-динонил-4-оксиоктан-1,8-диовой кислоты, т. пл. 72—74°. Найдено, %: С 65,49; Н 8,95; N 4,34; S 5,33. $\text{C}_{34}\text{H}_{57}\text{O}_6\text{SN}_2$. Вычислено, %: С 65,70; Н 9,17; N 4,51; S 5,15. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1645—1660, 1710—1725, 1770—1790 ($\text{C}=\text{O}$) и 1050—1200 (COC).

Моноанилиды 2,7-диалкил-4-октен-1,8-диовых кислот (III а-в). 0,01 моля монохлорангидрида 2,7-диалкил-4-октен-1,8-диовой кислоты, 30 мл абс. бензола и 0,01 моля анилина нагревалось 2—3 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывался, фильтрат после отгонки растворителя фракционировался (табл. 2).

Монопенициллин моноанилида 2,7-дипропил-4-октен-1,8-диовой кислоты (IV). Аналогично получению соединений I а, б, г из 6,62 г (0,02 моля) моноанилида 2,7-дипропил-4-октен-1,8-диовой кислоты, 2,4 г (0,024 моля) триэтиламина, 2,6 г (0,028 моля) метилового эфира хлоругольной кислоты и 5,6 г (0,026 моля) 6-АПК получают монопенициллин моноанилида 2,7-дипропил-4-октен-1,8-диовой кислоты. Таким же образом получают соединения IVб и IVв (табл. 1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1645—1660, 1710—1725, 1765—1790 ($\text{C}=\text{O}$) и 700—900 (бенз. кольцо).

ՄԻ ՔԱՆԻ ՄՈՆՈ- Ե ՔԻՍՊԵՆԻՑԻԼԻՆՆԵՐԻ ՍՏԱՑՈՒՄԸ

Ա. Հ. ՀԱՆՆԱԶԱՐՅԱՆ, Մ. Ա. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ Ե Մ. Հ. ԱՐԶՈՒՄԱՆՅԱՆ

Ստացված են էթիլենային շարքի բիս- և մոնոպենիցիլիններ, որոնք պարունակում են քլորի ատոմ կրկնակի կապի մոտ, լակտոնային օղակ և անիլիդային խմբավորում:

SYNTHESIS OF SOME MONO- AND BISPENICILLINS

A. H. HAKHNAZARIAN, M. A. MANUKIAN and M. H. ARZUMANIAN

Mono- and bispenicillins of ethylene series, as well as their different derivatives containing chloro atom, lactone rings and anilide groups have been obtained.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ахназарян А. А., Манукян М. А. — Межвуз. сб. «Химия и химическая технология», 1982, т. 1, с. 144.
2. Ахназарян А. А., Хачатрян Л. А., Манукян М. А., Дангян М. Т. — ЖОрХ, 1970, т. 6, с. 1774; Ахназарян А. А., Хачатрян Л. А., Бадаляян К. С., Дангян М. Т. — ХГС, 1971, т. 12, с. 1590.
3. Хачатрян Л. А., Ахназарян А. А., Дангян М. Т. — ЖОрХ, 1975, т. 2, № 1, с. 35.
4. Васильева Б., Цесляк Ц. — Антибиотики, 1965, № 10, с. 877.