

КРАТКИЕ НАУЧНЫЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 615.334

Ю. З. ТЕР-ЗАХАРЯН, Ш. Г. ОГАНЯН

КИСЛОТОСТОЙКОСТЬ ФУРИЛ-2-, ФУРИЛ-2-ЭТЕНИЛ-,  
 $\beta$ -(ФУРИЛ-2)- $\beta'$ -( $\alpha$ -НАФТИЛ)ИЗОПРОПИЛПЕНИЦИЛЛИНОВ

Строение боковой цепи пенициллинов в значительной степени определяет их стабильность к кислоте [5, 6, 8, 9]. Выявление связи между строением и кислотостойкостью пенициллинов представляет интерес для направленного поиска препаратов перорального применения. В связи с этим было интересно изучить кислотостойкость новых полусинтетических пенициллинов фуранового ряда, которые относятся к производным фуран-2-карбоновой, фурил-2-акриловой и  $\alpha$ -(фурфурил)- $\beta$ -( $\alpha$ -нафтил)пропионовой кислот (табл.) [2, 3].

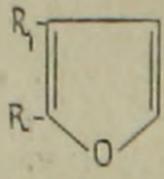
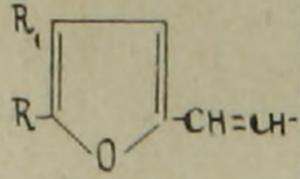
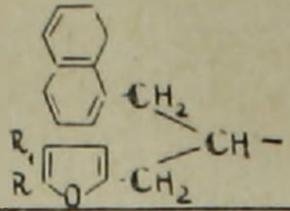
*Методика исследования.* Кислотную инактивацию полусинтетических пенициллинов проводили в водноспиртовой среде при рН—1,3 и температуре 37°. Навеску пенициллина растворяли в смеси 25 мл 0,2N раствора соляной кислоты и 25 мл этилового спирта (рН смеси определяли потенциометрией). Концентрация пенициллина в растворе составляла  $\approx 1000$  ед/мл. Полученный раствор помещали в ультратермостат, где поддерживали заданную температуру с точностью  $\pm 0,01^\circ$  и через определенные промежутки времени отбирали пробы, в которых йодометрическим методом определяли содержание пенициллина [10].

*Результаты исследования.* Из рисунка видно, что кислотная инактивация пенициллинов фуранового ряда может быть описана уравнением первого порядка. Это позволило рассчитать константы скоростей процессов по принятому уравнению и определить величину периода полураспада пенициллинов  $\left(\frac{\tau}{2}\right)$  — время, за которое гидролизуется 50% вещества [1, 4, 7].

На основании данных, приведенных на рисунке, можно судить о том, что пенициллины отличаются между собой по кислотостойкости. Сопоставление их кислотной инактивации, по вычисленным периодам полураспада, показало, что производные фуран-2-карбоновой кислоты устойчивее бензилпенициллина от 1,1 до 15 раз (табл.). Период полураспада натриевой соли бензилпенициллина в условиях нашего опыта равен 2,1 мин. Фурилпроизводное (I) стабильнее бензилпенициллина в 6 раз. Введение в фурановое кольцо брома повышает кислотостойкость. Период полураспада 5-бромфурилпенициллина (III) равен 30,1 мин, т. е. введение электроноакцепторного атома брома в боковую группировку приводит

Период полураспада пенициллинов в минутах

$$-CO-NH-CH-CH \begin{matrix} S \\ \diagup \\ C-CH_3 \\ | \\ CH-CH_3 \\ | \\ COONa \end{matrix}$$

R	R <sub>1</sub>			
		ξ мин при pH 1,3 и t 37°		
H	H	12,3 (8,6-16,0) I <sup>x1</sup>		5,5 (3,66-7,34) XIV
CH <sub>3</sub>	H			9,1 XV
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	4,9 II (4,4-5,4)		
Br	H	30,1 III (29,5-32,7)		
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OCH <sub>2</sub>	H	18,0 IV (15,0-21,0)		
 CH <sub>2</sub>	H	11,5 V (9,0-13,0)	17,0 X (10,3-24,7)	5,83 XVI (4,5-6,56)
CH <sub>3</sub>  CH <sub>2</sub>	H		11,9 XI (10,5-13,3)	
CH <sub>3</sub> O  CH <sub>2</sub>	H	3,73 VI (3,13-4,3)	12,7 XII (10,2-15,2)	11,7 XVII (9,86-13,54)
 CH <sub>2</sub>	H	8,1 VII (7,45-8,75)		
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4,0 VIII (2,7-5,3)		
CH <sub>3</sub>		4,5 IX (3,5-5,5)	54,1 XIII (40,4-67,8)	34,5 XVIII (20,8-43,2)

ξ Бензилпенициллина в тех же условиях опыта - 2,1

IXI - номер пенициллина

к наиболее кислотостойкому соединению в этом ряду. Пропилоксиметильная группа, введенная в 5-ое положение (IV), несколько повышает устойчивость к кислоте. Введение других групп в 5-ое и 4-ое положения фуранового кольца приводит к понижению кислотостойкости фурилпенициллина.

Интересно было проверить влияние удаления фуранового кольца от карбамидной группы на кислотостойкость. С этой целью был синтезирован β-фурил-2-этилпенициллин. Он оказался даже менее кислотоустойчи-

вым, чем бензилпенициллин. Период полураспада его равен 1,2 мин, а период полураспада фурил-2-пенициллина, как показано в таблице, равен 12,3 мин, т. е. удлинение алкильной цепочки между фураном и карбамидной группой привело к снижению стабильности к кислоте.

Пенициллины—производные фурил-2-акриловой кислоты более кислотостойки, чем производные фуран-2-карбоновой кислоты. Они стабильнее бензилпенициллина от 6 до 27 раз. Наиболее кислотостойким пеницил-

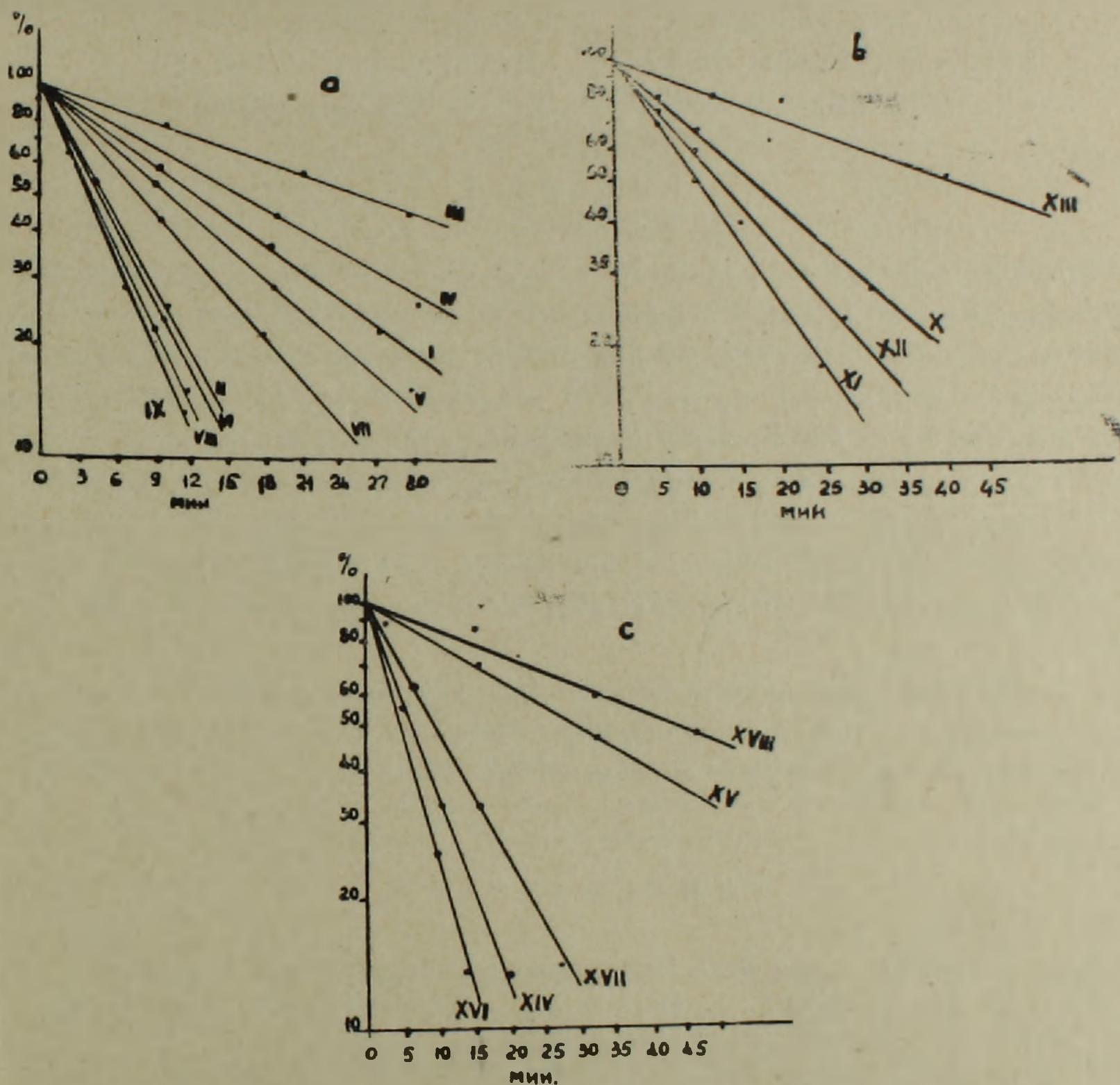


Рис. 1. Кислотная инактивация пенициллинов производных: а—фуран-2-карбоновой кислоты, б—фурил-2-акриловой кислоты, с— $\beta$ -(фурил- $\alpha$ )-пропионовой кислоты. На оси абсцисс—время инактивации. На оси ординат—оставшаяся активность пенициллина.

лином из производных этой кислоты является 4-бензил-5-метил-фурил-2-этинил-пенициллин (XIII), период полураспада которого равен 54,1 мин. Указанный пенициллин наиболее кислотостоек из всех изученных нами пенициллинов.

Введение в 5-ое положение фурфурила метильной группы, а в 4-ое бензильной приводит к увеличению кислотостойкости и у производных  $\alpha$ -(фурфурил)- $\beta$ -( $\alpha$ -нафтил)пропионовой кислоты.  $\beta$ -(5-метил-4-бензил-фурил-2)- $\beta'$ -( $\alpha$ -нафтил)-изопропилпенициллин (XVIII) в 6 раз более кислотостоек, чем другие производные  $\alpha$ -(фурфурил)- $\beta$ -( $\alpha$ -нафтил)про-

пионовой кислоты. По-видимому, создание стерических затруднений в боковой цепи пенициллинов приводит к повышению кислотостойкости.

Институт тонкой органической химии  
им. А. Л. Мнджояна АН АрмССР

Поступило 28.X 1971 г.

Յու. Չ. ՏԵՐ-ԶԱԽԱՐՅԱՆ, Շ. Գ. ՕԶԱՆՅԱՆ

ՖՈՒՐԻԼ-2-, ՖՈՒՐԻԼ-2-էթենիլ, -β(ՖՈՒՐԻԼ-2)-β′-(α-ՆԱՖՏԻԼ)-  
ԻԶՈՊՐՈՊԻԼՊԵՆԻՑԻԼԻՆՆԵՐԻ ԹԹՎԱԿԱՅՈՒՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

### Ա մ փ ո փ ու մ

Ուսումնասիրված է ֆուրանի մի շարք նոր կիսասինթետիկ պենցիլինների թթվակայունությունը, որոնք հանդիսանում են ֆուրան-2-կարբոնաթթվի, ֆուրիլ-2-ակրիլաթթվի և α-(ֆուրիլ-ֆուրիլ) -β-(α-նաֆտիլ)-պրոպիոնաթթվի ածանցյալները: Ֆուրան-2-կարբոնաթթվի ածանցյալները բենզիլպենցիլինից ավելի թթվակայուն են: Ֆուրանի և կարբամիդային խմբի միջև ալկիլ ռադիկալի շղթայի երկարացումը հանգեցնում է թթվակայունության իջեցմանը: Ֆուրիլ-2-ակրիլաթթվի ածանցյալները ավելի թթվակայուն են, քան ֆուրան-2-կարբոնաթթվի ածանցյալները: Ամենաթթվակայունը 4-բենզիլ-5-մեթիլ-ֆուրիլ-2-էթենիլպենցիլինն է, որի կիսաճեղքման տևողությունը հավասար է 54,1 րոպեի:

Ֆուրիլ-2-ակրիլաթթվի 5-րդ դրուսյունում մեթիլ, իսկ 4-րդ դրուսյունում բենզիլ խմբեր մտցնելիս թթվակայունությունը մեծանում է և α-(β-ֆուրիլ-ֆուրիլ)-β-(α-նաֆտիլ)-պրոպիոնաթթվի ածանցյալների մոտ:

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Кондратьева А. П., Брунс Б. П. Медицинская промышленность СССР, 12, 1957.
2. Мнджоян А. Л., Цинкер М. Г., Мкртчян Э. С., Тер-Захарян Ю. З., Оганян Ш. Г. Химико-фармацевтический журнал, 5, 1970.
3. Мнджоян А. Л., Бадалян В. Е., Тер-Захарян Ю. З., Оганян Ш. Г. Армянский химический журнал, XXII, 8, 1969.
4. Панарин Е. Ф., Соловский М. В. Антибиотики, 11, 1965.
5. Панарин Е. Ф., Соловский М. В., Экземпляров О. Н. Антибиотики, 8, 1967.
6. Струков И. Т. Химико-фармацевтический журнал, 3, 1971.
7. Хохлов А. С., Качалина Е. В. Антибиотики, 3, 1959.
8. Doyle F. P., Nayler J. H. C., Smith H., Stove E. R. Nature, v. 191, p. 1091, 1961.
9. Hastings G. G., Hall R. H., Jones W. W. Труды 5-го Международного биохимического конгресса. Секц. 1—13, М., 1962.
10. Ortenblad B. Acta Chem. Scand., 4, p. 518, 1950.