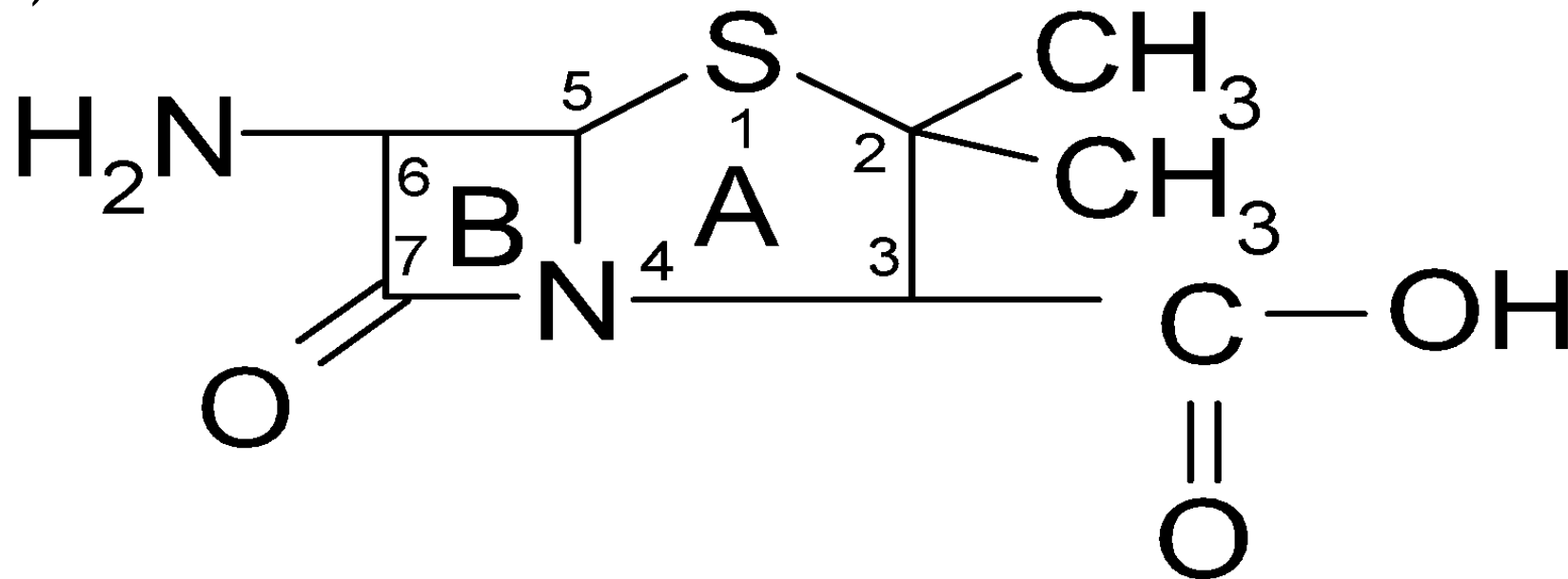


СИНТЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ
ПОЛУЧЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО
РЯДА АНТИБИОТИКИ С
ЧЕТЫРЕХЧЛЕННЫМ
АЗЕТИДИНОВЫМ ЯДРОМ

Сабит Сания ТФП13-004-2

ПЕНИЦИЛИНЫ

- Структурной основой природных и синтетических пенициллинов является 6-аминопенициллановая кислота, состоящая из тиазолидинового цикла (А) и лактамного цикла (В):

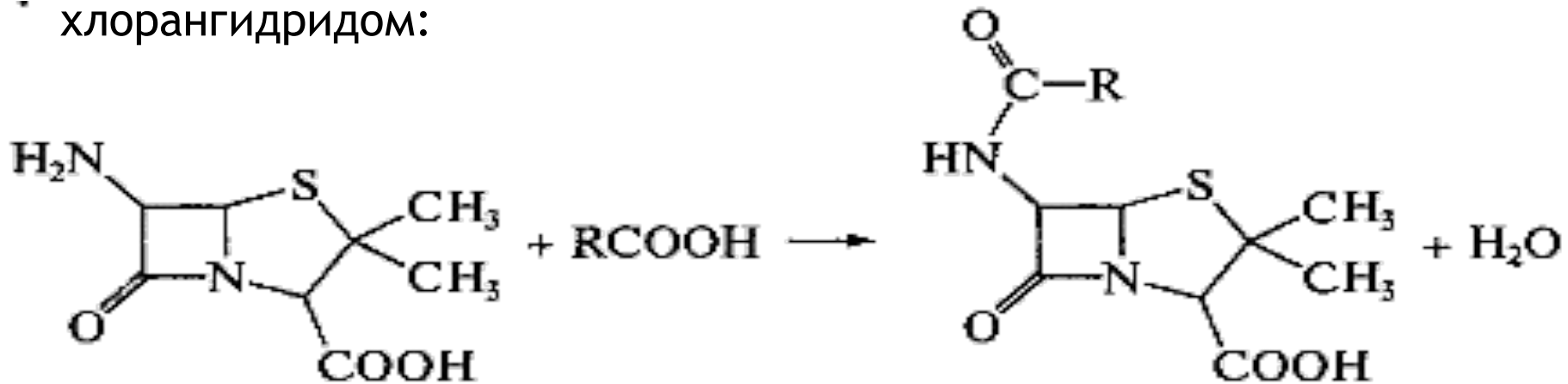


ПЕНИЦИЛИНЫ

- Специфическая биологическая активность обусловлена наличием тиазолидинового и лактамного колец, а также заместителем в 6-ом положении.
- Биосинтез природных пенициллинов осуществляется отобранными промышленными штаммами плесени, инкубированными в питательной среде, содержащей аминокислоты, углеводы, жиры и обязательно предшественников для формирования радикала в 6-ом положении.
- Для выделения и очистки пенициллинов используют хроматографию, ионообменную сорбцию.
- Природные пенициллины имеют серьезный недостаток - они легко разрушаются под действием фермента пенициллиназы (β-лактамазы). Это послужило предпосылкой для синтеза полусинтетических пенициллинов на основе 6-аминопенициллановой кислоты (6-АПК), которую чаще всего ацилируют по аминогруппе в 6-ом положении.

ПОЛУЧЕНИЕ

- При промышленном производстве пенициллинов сначала получают аминокпеницилановую кислоту из культуры плесневого гриба, а затем микробиологическим или химическим способом проводят ацилирование аминогруппы карбоновой кислотой или ее хлорангидридом:



$R = C_6H_5-CH_2$

$R = C_6H_5-OCH_2$

$R = C_6H_5-CH(NH_2)$

$R = 4-HOC_6H_4-CH(NH_2)$

— бензилпенициллин

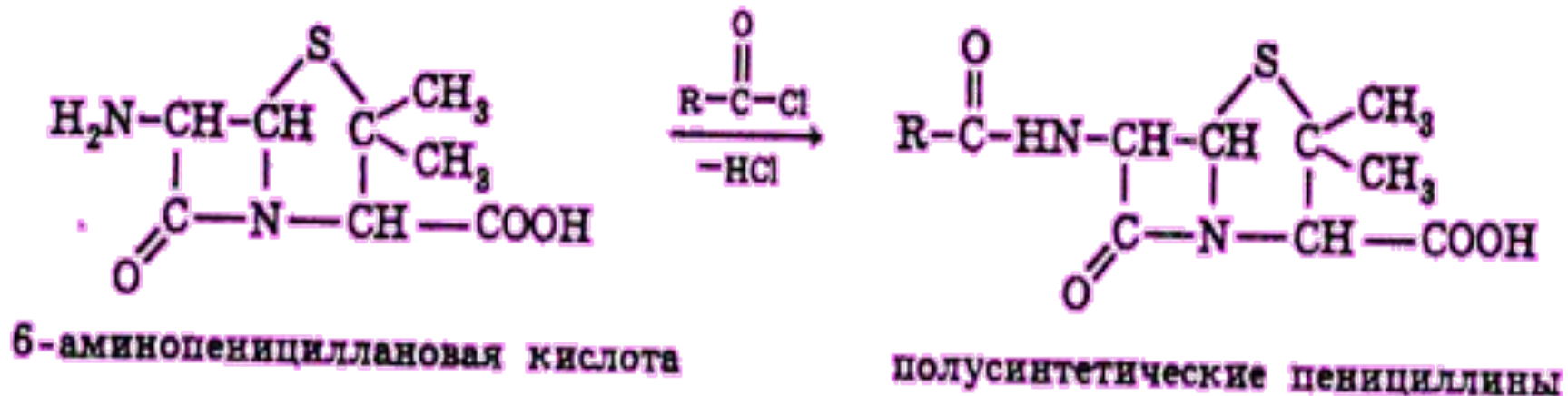
— феноксиметилпенициллин

— ампициллин

— амоксицилин (амоксициллин)

ПОЛУЧЕНИЕ

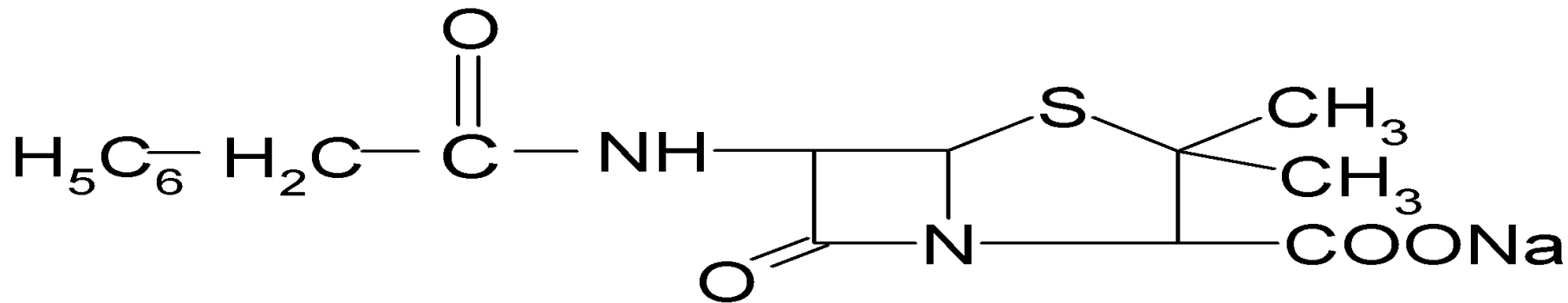
- На основе 6-АПК синтезировано большое количество полусинтетических пенициллинов, представляющих собой ацильные производные. В качестве ацилирующих агентов используют хлорангидриды карбоновых кислот:



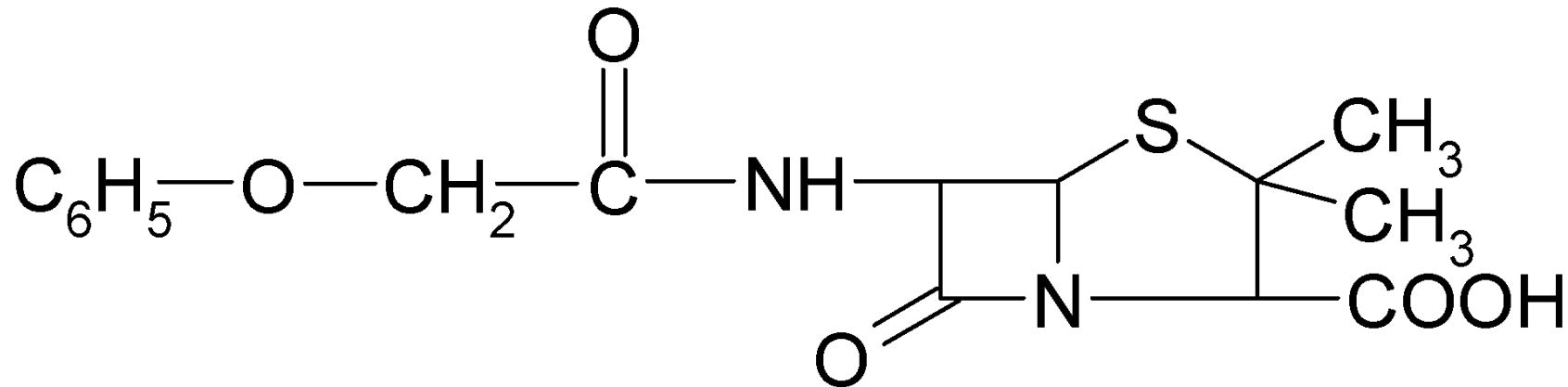
ПРИРОДНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

СТРУКТУРНЫЕ ФОРМУЛЫ

1. Бензилпенициллина натриевая (калиевая) соль
Benzylpenicillinum natrium (kalium)



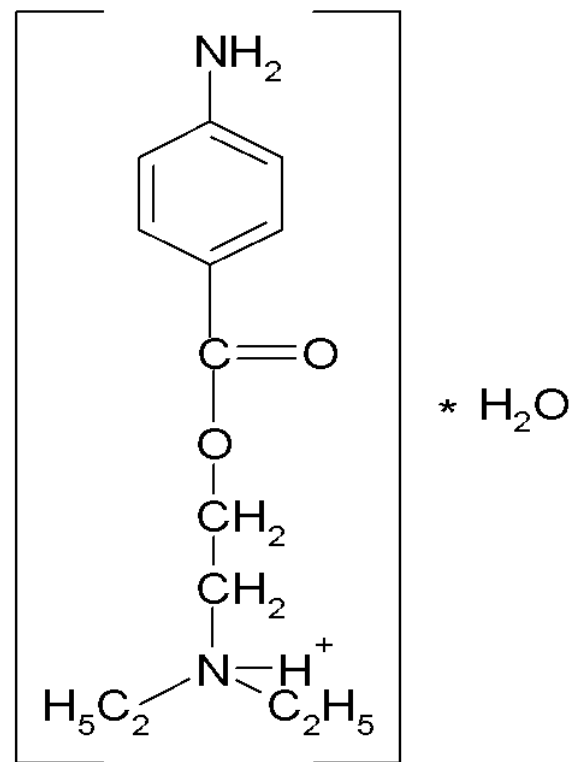
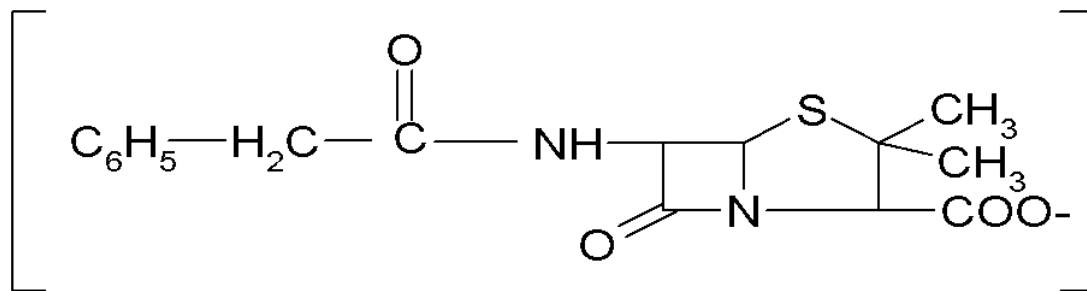
2. Феноксиметилпенициллин Phenoxyethylpenicillinum



ПРИРОДНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

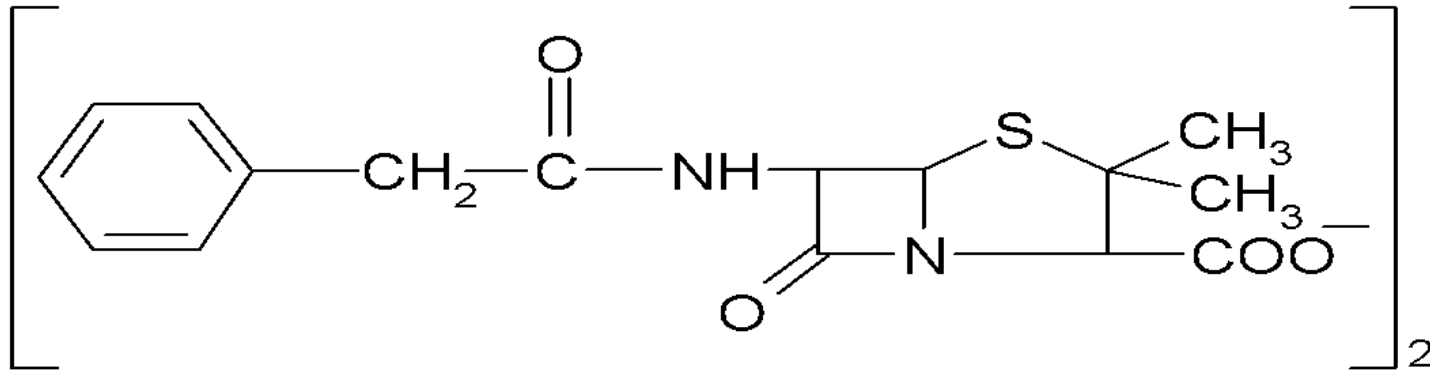
СТРУКТУРНЫЕ ФОРМУЛЫ

3. Бензилпенициллина новокаиновая соль Benzylpenicillinum novocainum

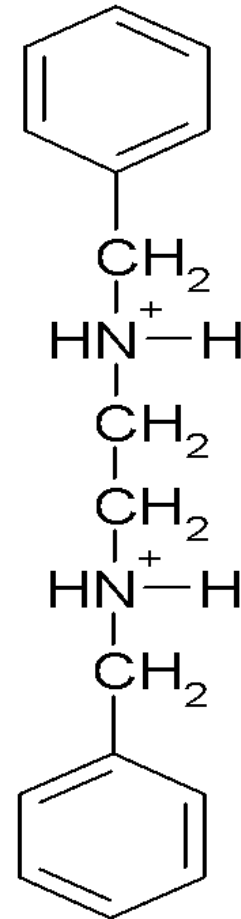


ПРИРОДНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ СТРУКТУРНЫЕ ФОРМУЛЫ

4. Бензатин-бензилпенициллин
Benzathinum Benzylpenicillinum



N,N' - дибензилэтилендиаминовая соль
бензилпенициллина



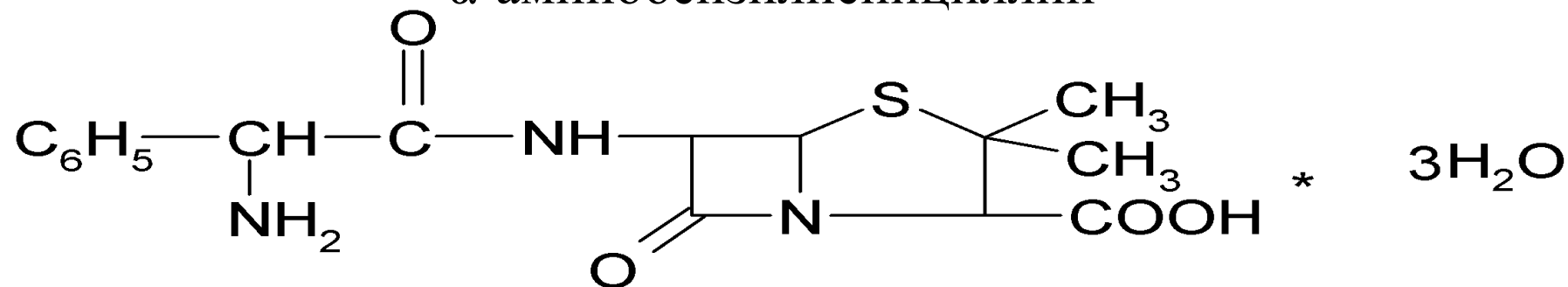
РАСТВОРИМОСТЬ ПЕНИЦИЛИНОВ

препарат	вода	спирт	хлороформ
Na,K-соли бензилпенициллин а	легко	растворим	практически нерастворим
Бензилпенициллин а новокаиновая соль	мало	мало	умеренно растворим
Бензатин- бензилпенициллин	мало	-	практически нерастворим
Феноксиметил- пенициллин	мало	растворим	растворим

ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

1. Ампицилина тригидрат Ampicillinum trihydratum

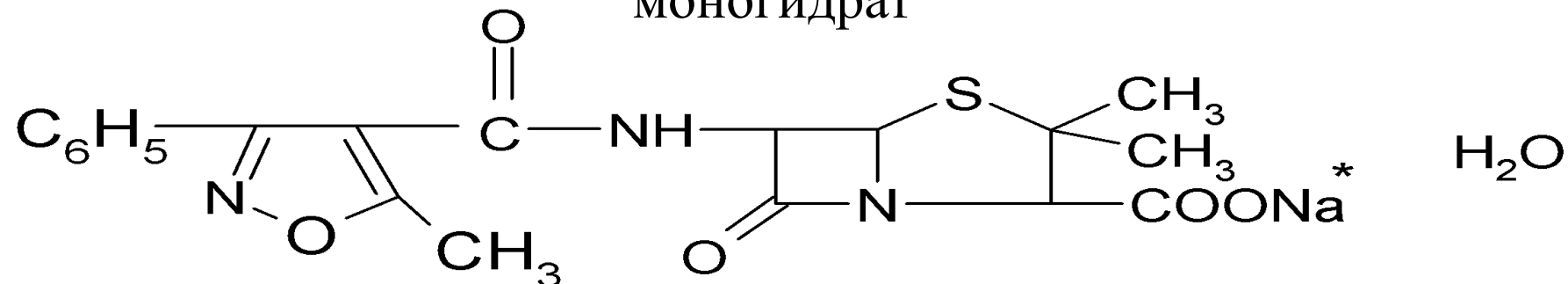
α -аминобензилпенициллин



2. Оксациллина натриевая соль Oxacillinum natrium

натриевой соли 3-фенил-5-метил-4-изоксазолилпенициллина

моногидрат



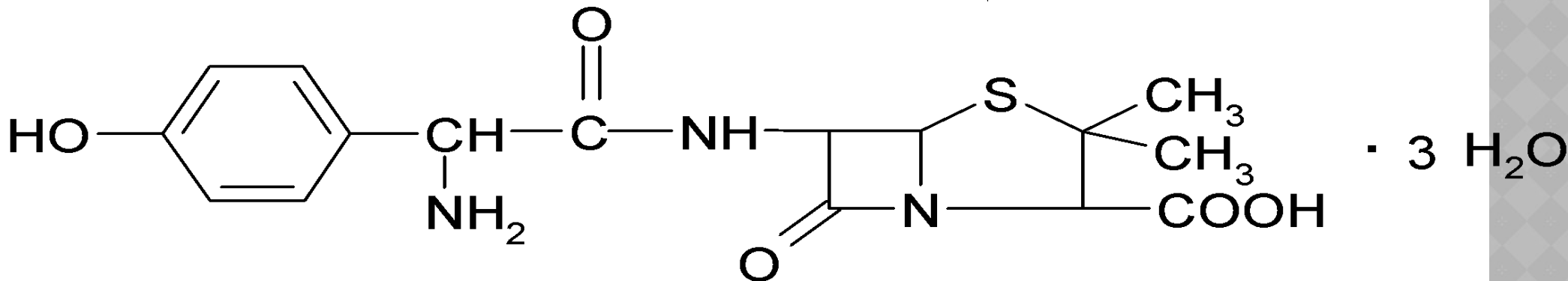
ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

3. Карбенициллина динатриевая соль Carbenicillinum dinatrium
динатриевая соль 6-(α -карбокси фенилацетамидо)пенициллановой



4. Амоксициллин Amoxicillinum trihydratum

α -амино-*p*-оксибензилпенициллин

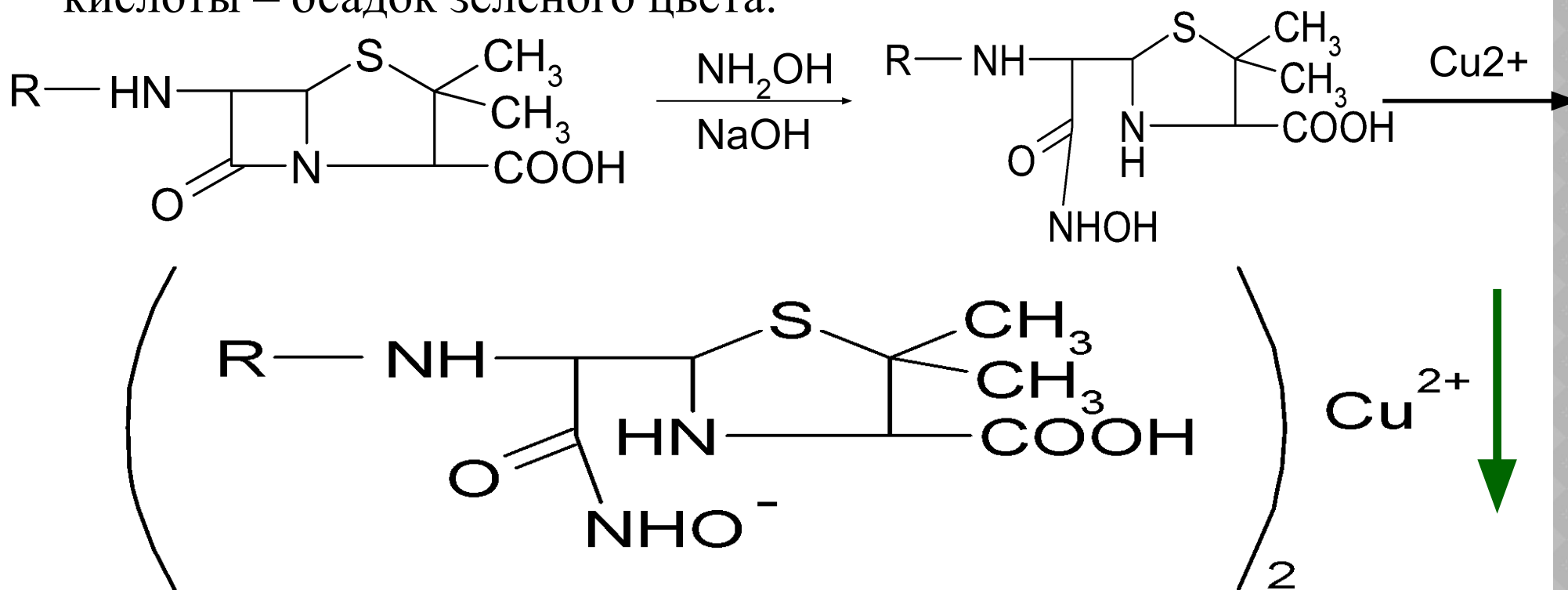


РАСТВОРИМОСТЬ ПЕННИЦИЛИНОВ

препарат	вода	спирт	хлороформ
Ампициллин	мало	практически нерастворим	практически нерастворим
Оксациллина Na- соль	легко	трудно растворим	-
Амоксициллин	мало	-	практически нерастворим
Динатриевая соль карбенициллина	легко	медленно растворим	-

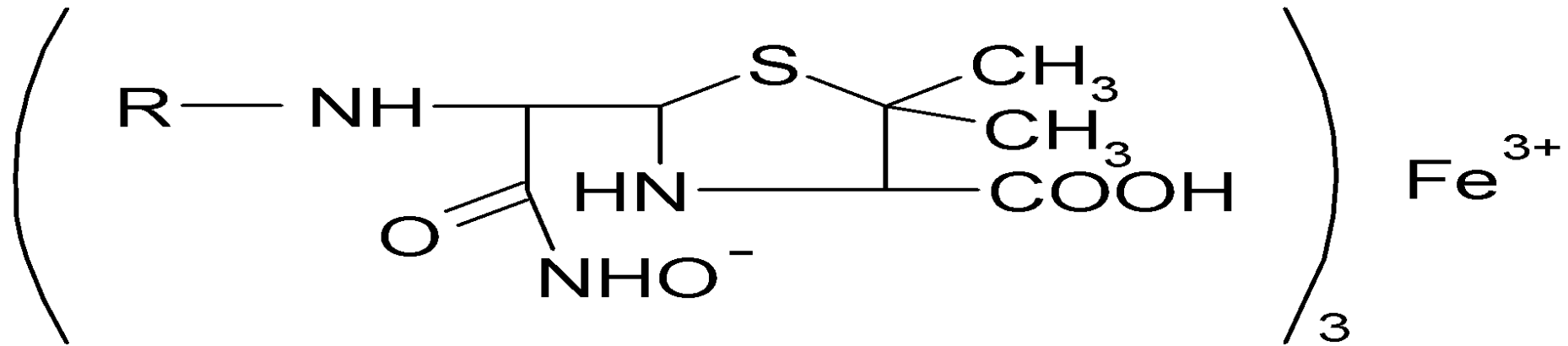
ОБЩИЕ РЕАКЦИИ ДЛЯ ГРУППЫ В - ЛАКТАМИДОВ

Разрыв β -лактамного кольца – образование медной соли гидроксамовой кислоты – осадок зеленого цвета.



Зеленый осадок

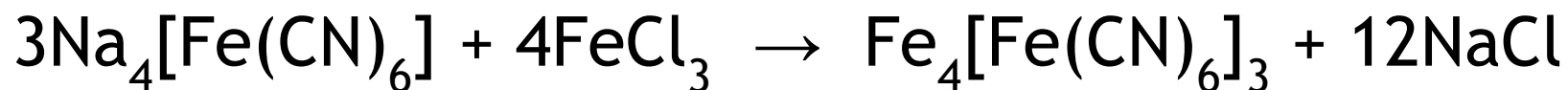
С FeCl_3 - образуется комплексная соль
красного цвета



ПРОБА ЛАССЕНЯ ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ N И S

Препарат прокаливают с солями Na, фильтруют:

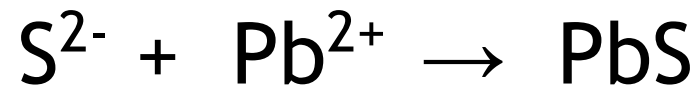
а) к части фильтрата добавляют FeSO_4 , затем при подкислении приливают FeCl_3 . Образуется синий осадок - берлинская лазурь.



б) часть фильтрата нагревают с соляной кислотой, образуется H_2S , который обнаруживается по почернению бумаги пропитанной $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$.

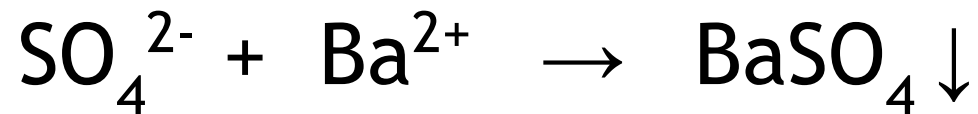
ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МИНЕРАЛИЗАЦИЯ

а) сплавление со щелочью с образованием S^{2-} иона:



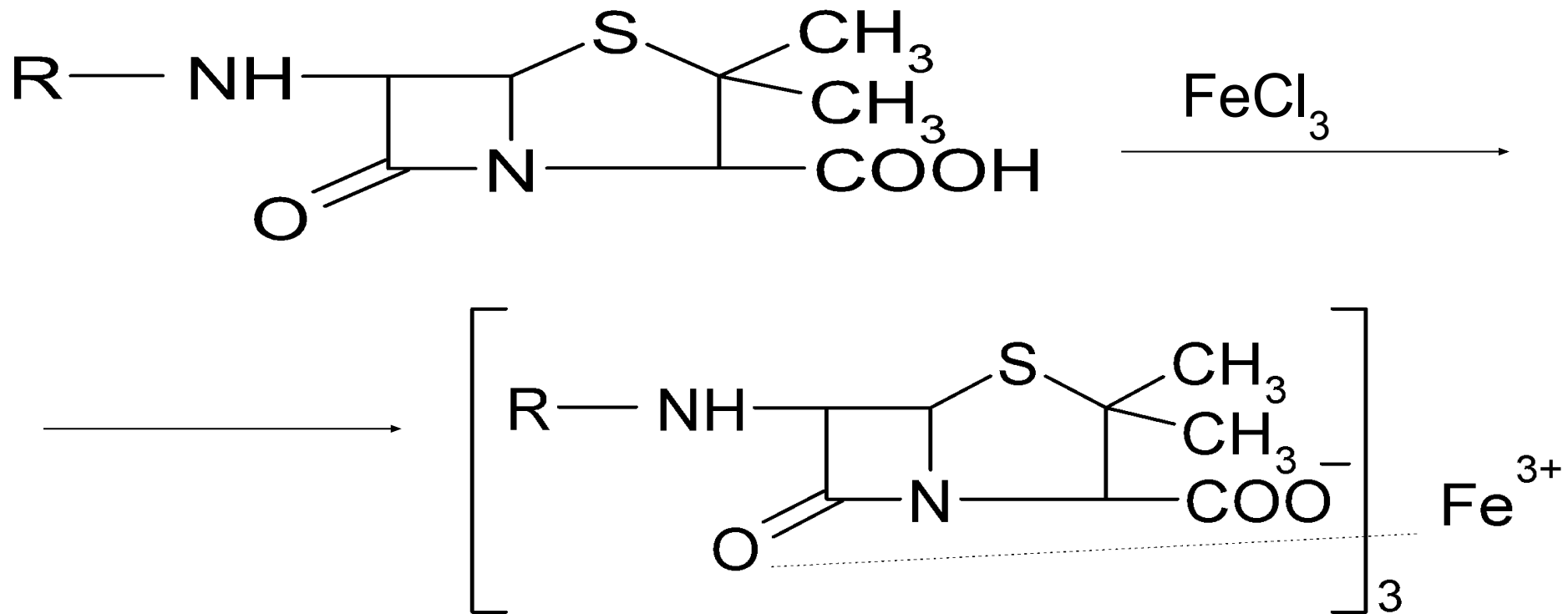
или с нитропруссидом Na - красно-фиолетовое окрашивание $Na_4[Fe(CN)_5NOS]$

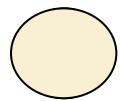
б) минерализация в концентрированной азотной кислоте (HNO_3) до сульфат - иона:



РЕАКЦИЯ НА СООН - ГРУППУ:

- образование комплексных солей с FeCl_3





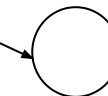
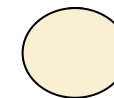
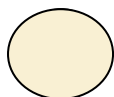
⊙ ампициллин - желтое окрашивание;



⊙ бензилпенициллин (Na, K) - желтый осадок;

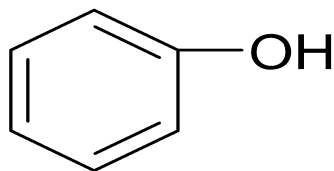


⊙ феноксиметилпенициллин - желто-зеленый осадок.



ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С РЕАКТИВОМ МАРКИ (ФОРМАЛЬДЕГИД В КОНЦЕНТРИРОВАННОЙ СЕРНОЙ КИСЛОТЕ).

- Феноксиметилпенициллин + р-в Марки - **красно-коричневое окрашивание** (ауриновый краситель).



- Реакция идет без нагревания только для феноксиметилпенициллина.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С РЕАКТИВОМ МАРКИ (ФОРМАЛЬДЕГИД В КОНЦЕНТРИРОВАННОЙ СЕРНОЙ КИСЛОТЕ).

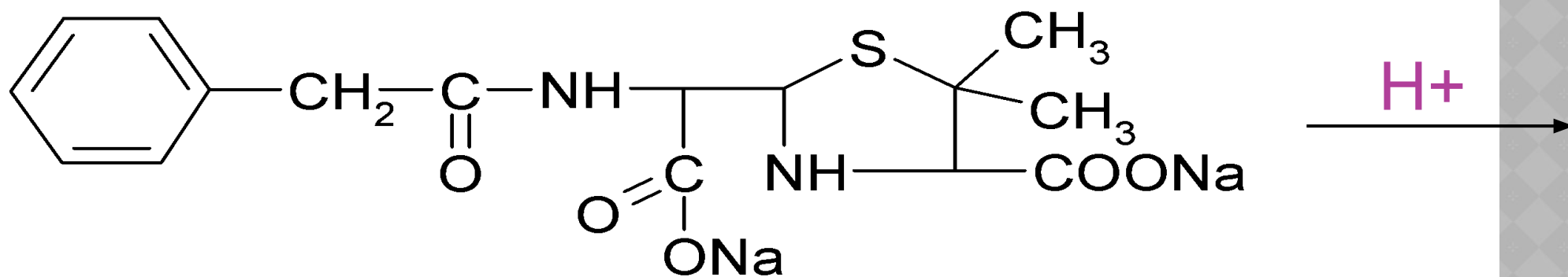
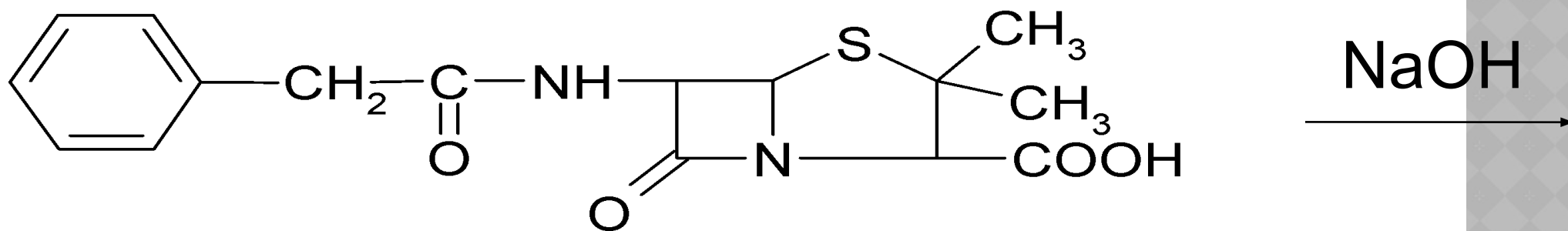
- ⊙ Соли бензилпенициллина + р-в Марки - **красно-коричневое окрашивание**
- ⊙ Ампициллин + р-в Марки - **темно-желтое окрашивание**
- ⊙ Амоксициллин + р-в Марки - **темно-желтое окрашивание**

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

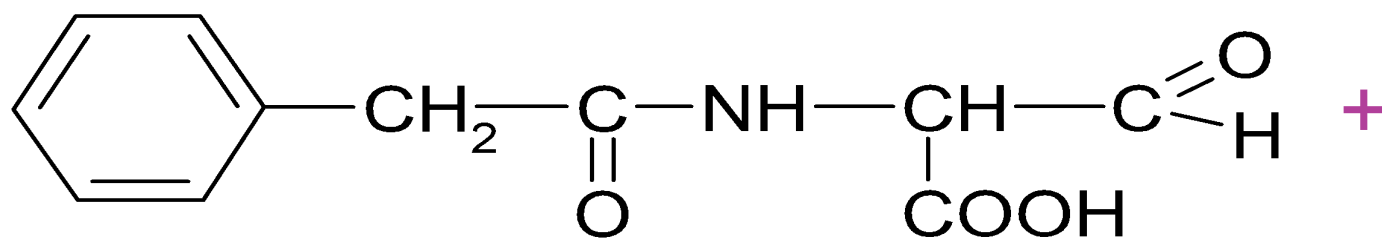
- Состоит из двух этапов: определение суммы пенициллинов и определение соответствующего препарата.

1. Обратная йодометрия (ГФХ)

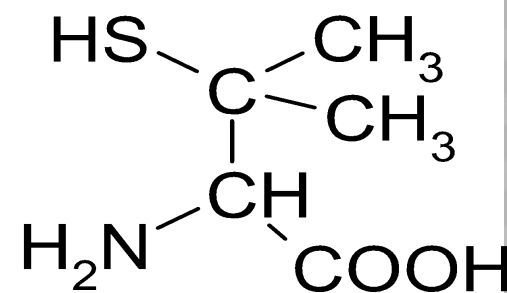
продукты последовательного щелочного, а затем кислотного гидролиза окисляют избытком стандартного раствора йода J_2 при рН 4,5



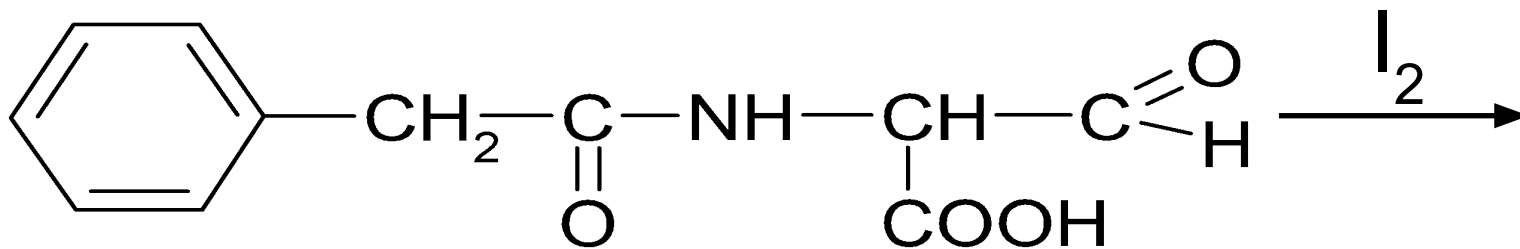
динатриевая соль пенициллоиновой кислоты



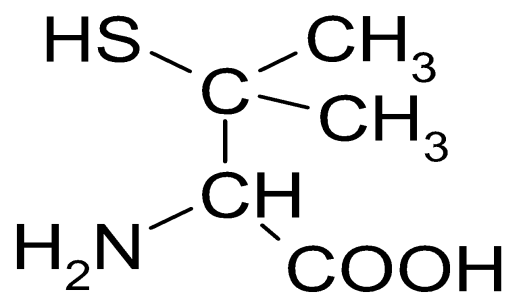
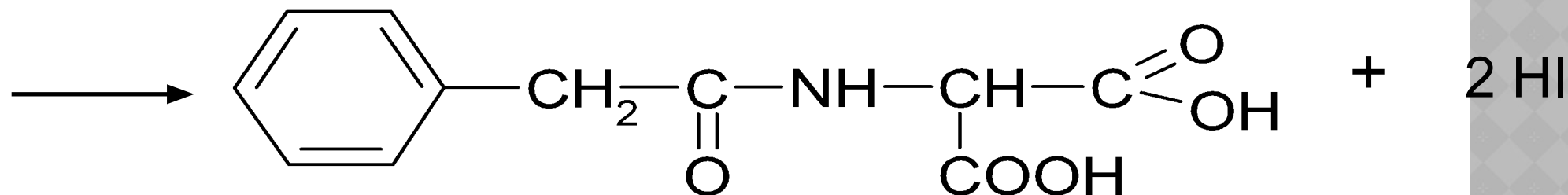
пенальдиновая кислота



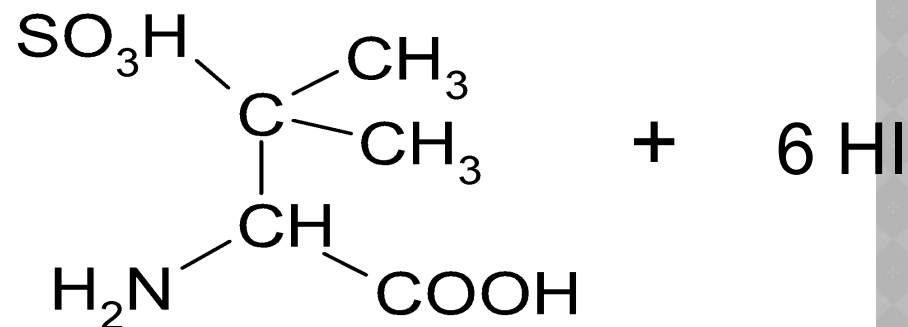
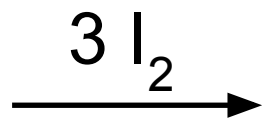
пеницилламин



пенальдиновая кислота



пенициламин

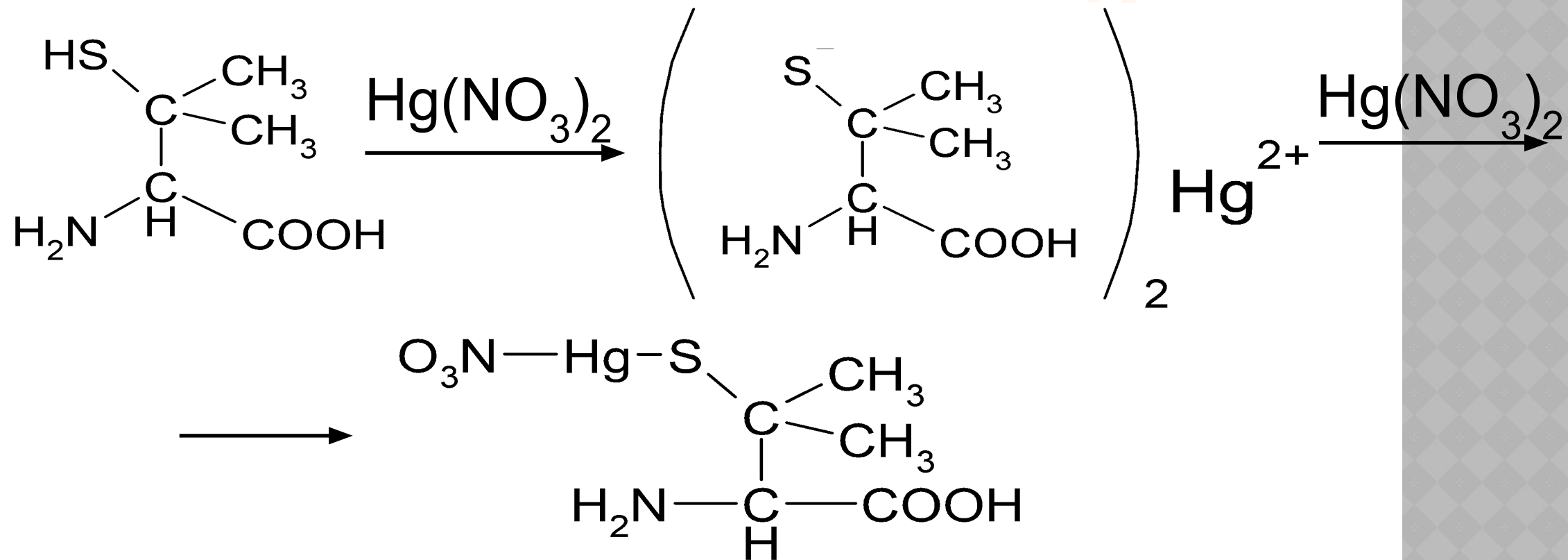


пенициламиновая кислота

Избыток I_2 оттитровывают тиосульфатом натрия $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

2. МЕРКУРИМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД

ПОСЛЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОГО ЩЕЛОЧНОГО И КИСЛОТНОГО
ГИДРОЛИЗА ТИТРУЮТ $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$



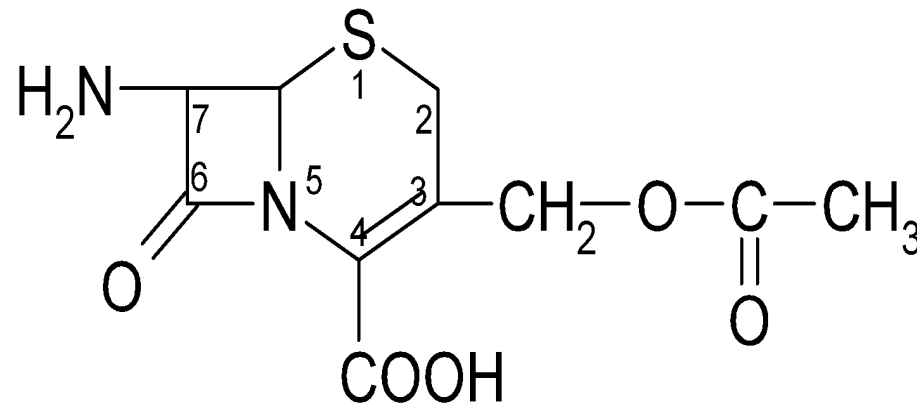
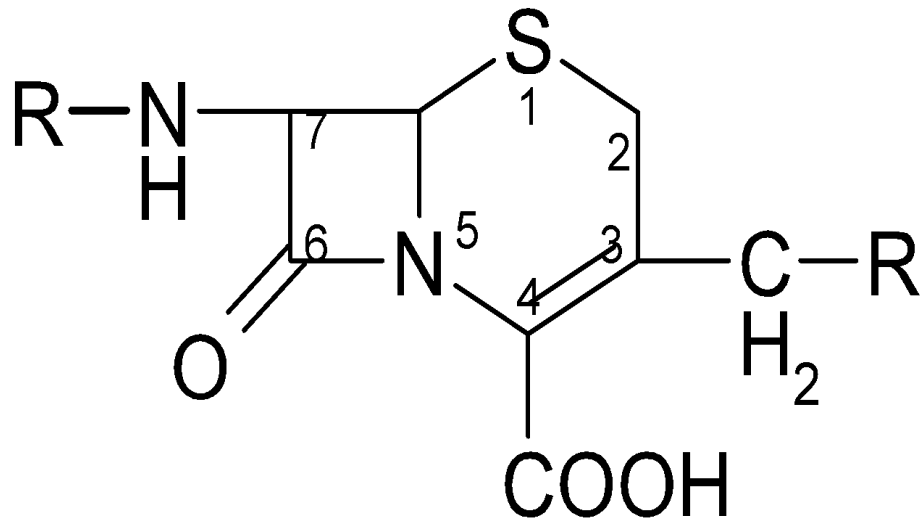
Точка эквивалентности регистрируется потенциометрически
НД (амоксициллин)

- **Применение:** антибактериальные препараты.
- **Совместимость:** пенициллины нельзя объединять с аминогликозидами в одном шприце, т.к. образующиеся пенициллоиновые кислоты дают соли с основными аминогликозидами
- **Хранение:** в сухом месте при комнатной температуре, флаконы.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

- Структурная основа - конденсированная система, состоящая из β -лактамного кольца и дигидротиазинового цикла

Цефалоспорины являются производными 7-аминоцефалоспорановой кислоты и 7-аминодезацетоксицефалоспорановой кислоты.



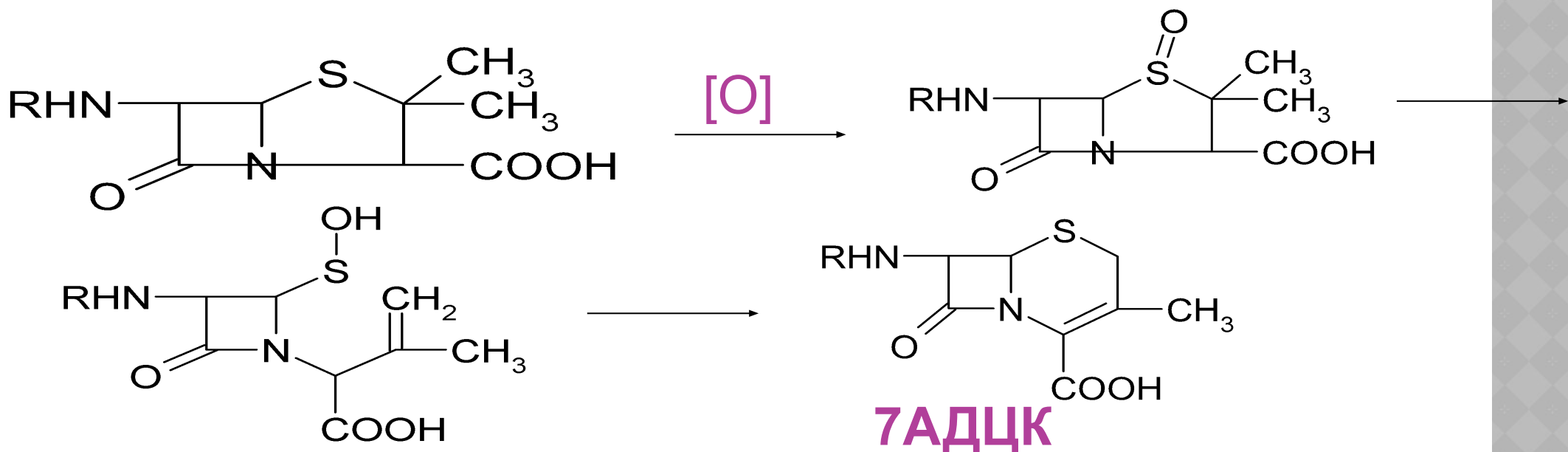
- **Описание:** белые кристаллические порошки, практически не растворимы в хлороформе и эфире. Цефалотина натриевая соль - легко растворима в воде, мало растворим в этаноле. Цефалотин - трудно растворим в воде, практически не растворим в этаноле. Цефалексин - амфотерен (-NH₂, -COOH).
- **Хранение:** в хорошо укупореженной таре.
- **Применение:** антибактериальные (грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы).



ПОЛУЧЕНИЕ

Природный цефалоспорин С - продукт жизнедеятельности плесневого гриба *Cephalosporium salmosynnematum*. Цефалоспорин С - токсичен и малоэффективен и является источником получения полусинтетических цефалоспоринов, а именно 7-аминоцефалоспоровановой кислоты.

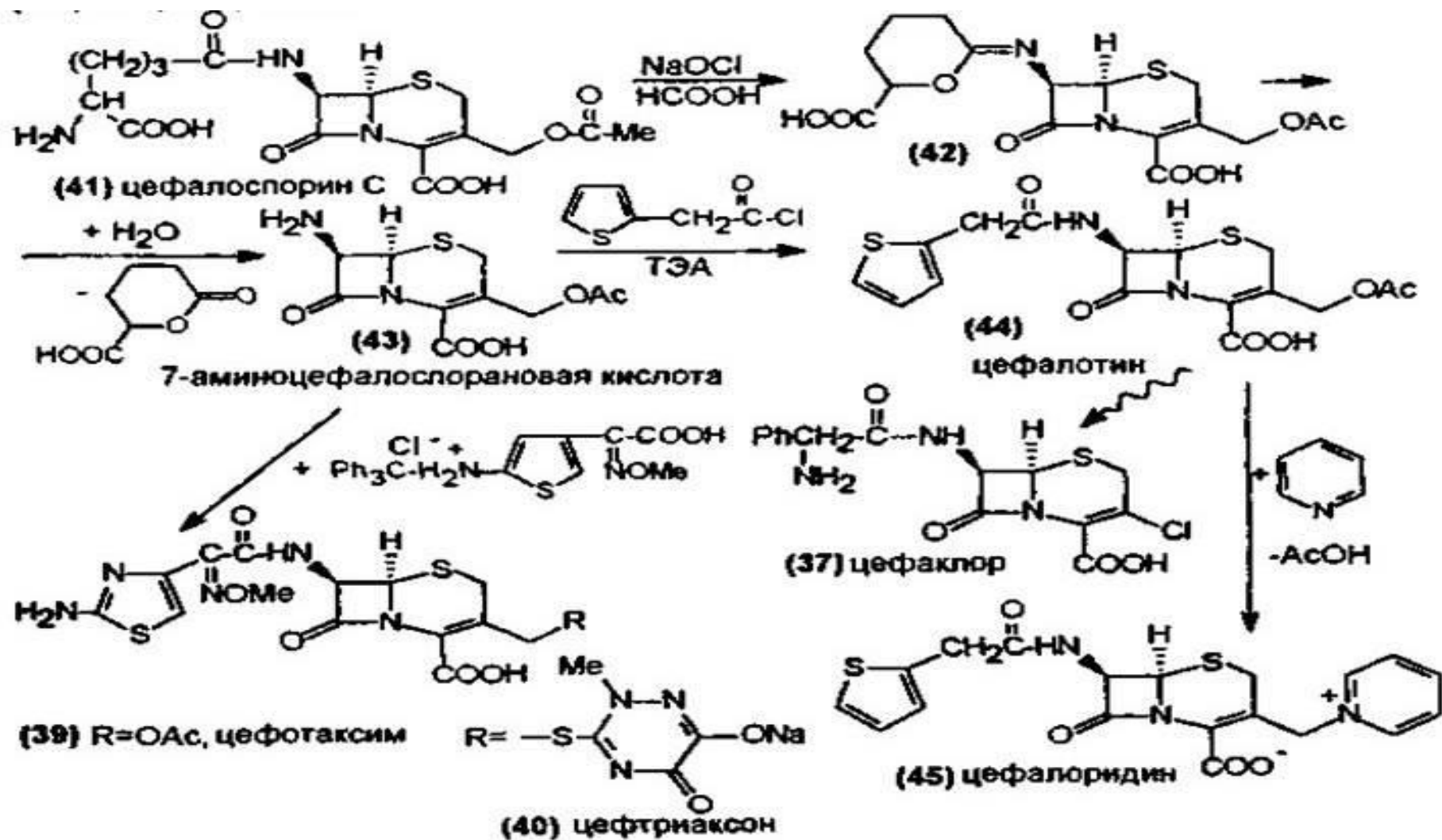
Из пенициллинов с помощью химической трансформации можно получить 7-аминодезацетоксицефалоспоровановую кислоту




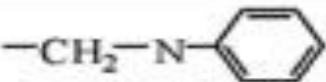

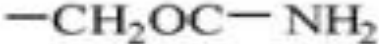


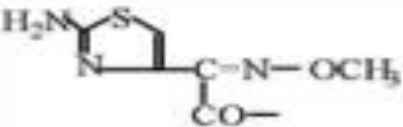

ПОЛУЧЕНИЕ

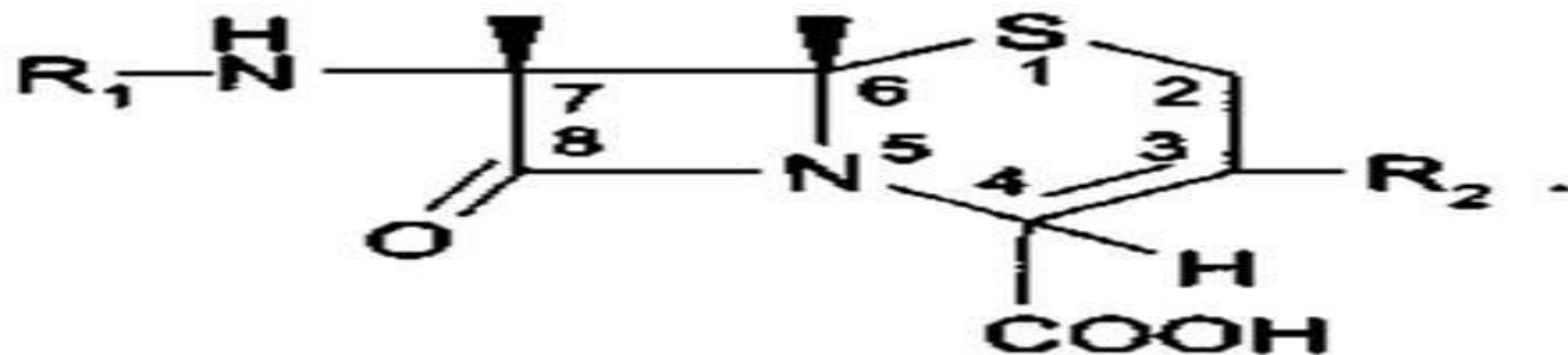
- Антибиотики цефалоспориновой группы синтезируются на основе цефалоспориноса С, получаемого ферментативным путем. В отличие от пенициллинов, в основном ядре которых допускается варьирование заместителей только по одному положению (6-аминогруппе), в случае цефалоспоринов возможны химические вариации как по 7-аминогруппе, так и по положению С-3, что позволяет синтезировать значительно более разнообразный арсенал лекарственных веществ. Цефалоспориноса С окисляют в системе $\text{NaOCl}/\text{HCOOH}$ до иминолактона, который затем гидролизуют в 7-аминоцефалоспориновую кислоту. Эта кислота в свободном виде не может быть получена ферментативно, в отличие от аминокислоты пенициллина, которую легко производят при ферментации в отсутствие ацилирующих ее карбоновых кислот. Далее проводят N-ацилирование аминокислоты и модификацию ацетилксиметильной группы в положении 3, получая различные антибиотики:

ПОЛУЧЕНИЕ



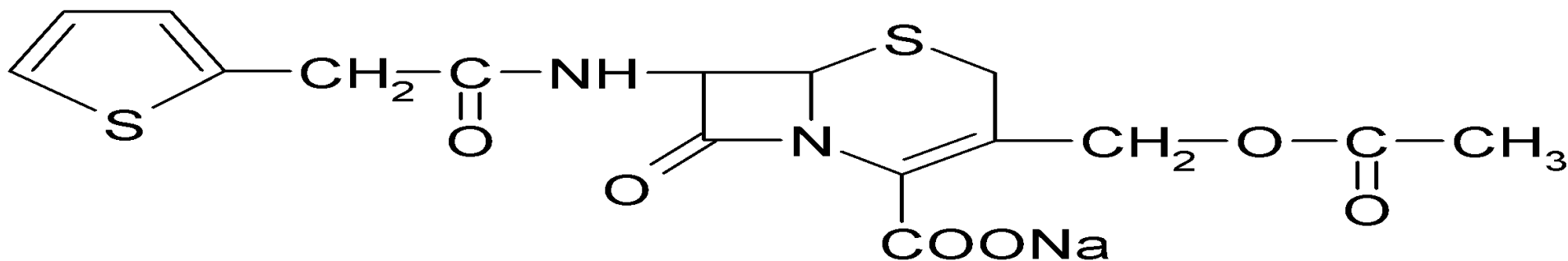
ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Медицинское название антибиотика	R ₁	R ₂
Цефалоридин		
Цефокситин		
Цефалексин		
Цефотаксим		

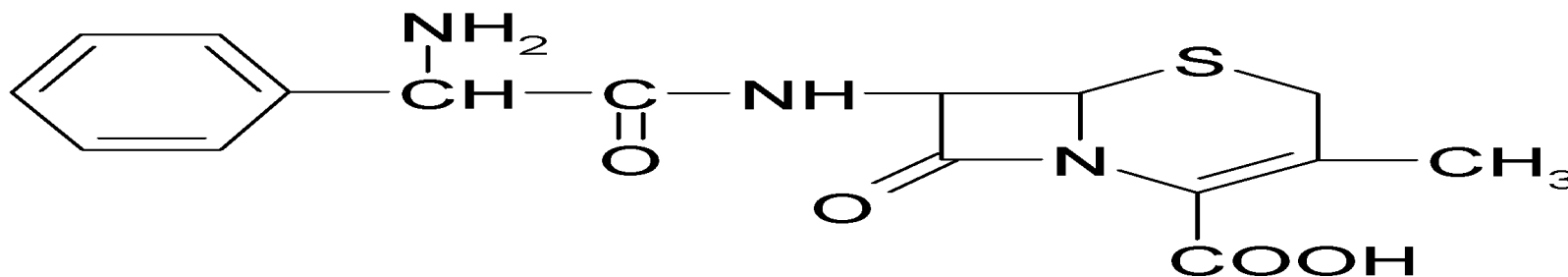


ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

- **Цефалотина натриевая соль Cefalotinum natrium**
Натриевая соль -7-(тиенилацетамидо)
цефалоспорановой кислоты



- **Цефалексин (кефлекс) Cefalexinum**
7(α-D-фенилглициламин) -3-метил-3-цефем-4 карбоновая
кислота



1. Цефалексин - на аминокислоту: нингидриновая проба и реакция комплексообразования с ионами Cu^{2+} в среде уксусной кислоты - после прибавления гидроксида натрия образуется оливково-зеленое окрашивание.

2. Со смесью 80% H_2SO_4 и 1% HNO_3 :
цефалексин - желтое окрашивание;
цефалотина натриевая соль - оливково-зеленое окрашивание.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ:

1. Обратная йодометрия
2. Меркуриметрия.
3. Цефалоспорин - неводное титрование:
 - ⊙ растворитель - смесь муравьиной и ледяной уксусной кислот и ацетона;
 - ⊙ титрант - диоксановый раствор HClO_4 ;
 - ⊙ точка эквивалентности регистрируется потенциометрически.
4. СФМ.
5. ВЭЖХ.