

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»

## **АНТИБИОТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ГРУПП**

Методические рекомендации для вузов

Составители:  
П.М. Карлов,  
Л.Ю. Яковлев

Издательско-полиграфический центр  
Воронежского государственного университета  
2012

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Целевые задачи .....	4
УЧЕБНЫЙ МАТЕРИАЛ ПО ТЕМЕ .....	5
Беталактамыды .....	6
Пенициллины .....	6
Цефалоспорины.....	33
Аминогликозиды .....	40
ВОПРОСЫ К СЕМИНАРУ .....	53
ЛИТЕРАТУРА .....	55

К бета-лактамам относятся пенициллины и цефалоспорины. Они имеют сходную химическую структуру: содержат  $\beta$ -лактамное кольцо и являются N-ацильными производными соответствующих аминокислот – 6-аминопенициллановой (пенициллины) и 7-аминоцефалоспориновой или 7-аминодезацетоксицефалоспориновой (цефалоспорины).

### Пенициллины

Бензилпенициллин был впервые открыт А. Флемингом (1929 г.) и до сих пор широко используется в медицине.

Русские исследователи и врачи задолго до выделения Флемингом пенициллина наблюдали антибиотическое действие зеленой плесени (В.А. Манассеин и др.). Русские врачи – А.Г. Полотебнов и М.Г. Тарковский – применяли зеленую плесень в лечебных целях. Эти замечательные открытия наших русских ученых не получили широкой известности в то время (XIX в.).

Заслуга создания советского пенициллина, разработка способа его получения из отечественных штаммов плесени принадлежит З.В. Ермольевой, профессору, впоследствии академику (1942 г.).

Во Всесоюзном НИИ антибиотиков (в настоящее время – Государственный научный центр по антибиотикам) получены полусинтетические пенициллины – метициллин, оксациллин, ампициллин, карбенициллин и др., а также полусинтетические цефалоспорины и ряд других антибиотиков (С.М. Навашин и др.).

Большой вклад в развитие исследований внесли советские ученые – М.М. Шемякин, А.С. Хохлов, а в изучение молекулярных механизмов действия антибиотиков академики Ю.А. Овчинников, В.А. Энгельгардт, А.С. Спирин.

Для промышленного производства препаратов антибиотиков наибольшее значение имеют *Penicillium notatum* и *Penicillium chrysogenum*.

К природным пенициллинам относят бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин. Бензилпенициллин является довольно сильной кислотой, гигроскопичен, быстро инактивируется, и поэтому его применяют в виде солей с неорганическими и органическими основаниями (натриевой, калиевой, новокаиновой, N,N'-дибензилэтилендиаминовой и др.). Феноксиметилпенициллин обладает большей устойчивостью, применяется в виде кислоты, а за рубежом и в виде калиевой соли.

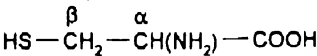
Соли бензилпенициллина и феноксиметилпенициллина активны в отношении грамположительных микроорганизмов (относительно узкий спектр действия), неустойчивы к действию кислот (кроме феноксиметилпенициллина) и пенициллиназы.

Эти недостатки природных пенициллинов стимулировали поиск новых антибиотиков. В конце 50-х гг. XX столетия начались работы по созданию активных полусинтетических антибиотиков на основе 6-аминопенициллановой кислоты (6-АПК), которая была выделена в качестве продукта биосинтеза пенициллина в 1959 г. 6-АПК может быть получена и ферментативным гидролизом бензилпенициллина. Ацилирование 6-АПК хлорангидридами различных кислот позволило получить ряд полусинтетических пенициллинов, устойчивых к кислотам (могут применяться внутрь), пенициллиназе и имеющих более широкий спектр действия.

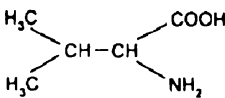
*Химическое строение,  
физические и физико-химические свойства*

В основе строения пенициллинов лежит 6-аминопенициллановая кислота (6-АПК), которая представляет собой гетероциклическую систему, состоящую из двух конденсированных колец: четырехчленного – β-лактамного (В) и пятичленного – тиазолидинового (А).

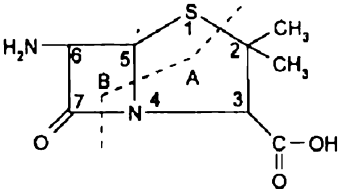
6-АПК является дипептидом, состоящим из L-цистеина и L-валина. L-цистеин (β-меркаптоаланин):



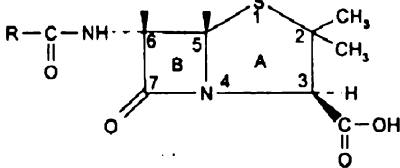
L-валин (L-Р-аминоизовалериановая кислота):



6-аминопенициллановая кислота (6-АПК):



Общая формула пенициллинов:

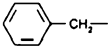
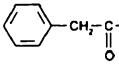
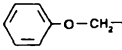
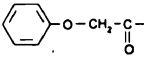
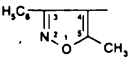
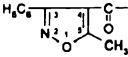
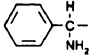
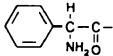
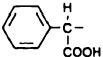
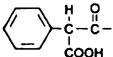


Пенициллины отличаются друг от друга строением ацильного остатка в аминогруппе 6-АПК.

Наряду с природными пенициллинами (бензилпенициллин в виде солей и феноксиметилпенициллин) в медицине применяются полусинтетические пенициллины (оксациллин, ампициллин, амоксициллин, карбенициллин и др.). Структура ацильных радикалов и соответствующих пенициллинов представлена в табл. 1.

Таблица 1

*Строение ацильных радикалов некоторых пенициллинов*

Название препарата	Значение R	Остаток кислоты $\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
1. Бензилпенициллин (натриевая, калиевая, новокаиновая соли)	 бензил	 фенилацетил (остаток фенилуксусной кислоты)
2. Феноксиметилпенициллин	 феноксиметил	 феноксиацетил (остаток феноксиуксусной кислоты)
3. Оксациллин (натриевая соль)	 3-фенил-5-метил-4-изоксазол	 остаток 5-метил-3-фенилизоксазол-4-карбоновой кислоты
4. Ампициллин (натриевая соль)	 аминобензил	 фениламиноацетил (остаток фениламиноуксусной кислоты)
5. Карбенициллин (динатриевая соль)	 карбоксибензил	 карбоксифенилацетил (остаток карбоксифенилуксусной кислоты)

Химическое строение, описание, растворимость и применение некоторых пенициллинов представлены в табл. 2.