

Методы синтеза и технология производства лекарственных средств

© В. Г. Алексеев, 2010

В. Г. Алексеев

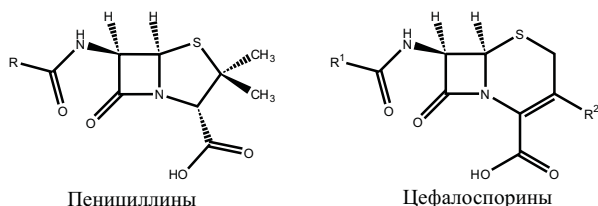
КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ПЕНИЦИЛЛИНОВ И ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

Тверской государственный университет, Тверь, Россия, e-mail: Alekseev.Vladimir@tversu.ru

Представлен обзор литературных данных по кислотно-основным свойствам пенициллиновых и цефалоспориновых антибиотиков. Предложена классификация пенициллинов и цефалоспоринов по кислотно-основному типу. Рассмотрено влияние структуры антибиотика, условий и метода определения на значения констант ионизации протондонорных групп.

Ключевые слова: кислотность пенициллинов, кислотность цефалоспоринов.

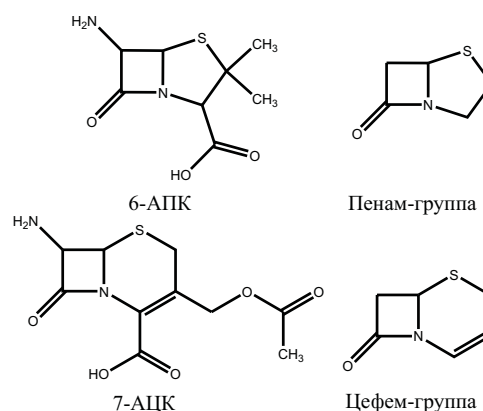
Пенициллины (пенамы) и цефалоспорины (цефемы) — две обширные, химически родственные группы антибиотиков, относящихся к классу β -лактамов [1]. К этому классу относят также и другие антибиотики: монобактамы, клавамы, пенемы, оксапенемы, карбапенемы, цефамицины, оксацефемы и карбацефемы [2], однако они не нашли пока такого широкого применения в медицинской практике, как пенициллины и цефалоспорины.



Природные и полусинтетические пенициллины были первыми антибиотиками, использованными в химиотерапии. Их промышленный выпуск был начат в 40-х годах XX века. С 1964 г. в медицинскую практику были внедрены и полусинтетические цефалоспорины [3]. На сегодняшний день пенициллины и цефалоспорины являются наиболее часто используемыми антибактериальными препаратами [4]. В медицинской практике применяются десятки препаратов этого типа, синтезируются новые антибиотики, более эффективные и химически устойчивые, менее токсичные. По оценкам специалистов эта ситуация сохранится и в обозримом будущем [5].

С химической точки зрения пенициллины являются производными 6-аминопенициллановой кислоты (6-АПК). Основу их молекул составляют соединенные между собой β -лактамовый и тиазолидиновый циклы (пенам-группа). Цефалоспорины являются производными 7-аминоцефалоспориновой кислоты и содержат цефем-группу, состоящую из β -лактамового и дигидротиазинового циклов. Так называемые боковые цепи — радикалы R, R₁, R₂ — могут иметь различную химиче-

скую природу. От их структуры в значительной степени зависят антимикробная активность, химическая устойчивость, растворимость и кислотно-основные свойства антибиотиков. Молекулы пенициллинов и цефалоспоринов имеют некоторое сходство с молекулами дипептидов и могут рассматриваться как их структурные аналоги. Действие этих антибиотиков обусловлено их структурным сходством с D-аланил-D-аланином — субстратом транспептидазной реакции синтеза пептидогликана, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. β -лактамовые антибиотики подавляют синтез пептидогликана, необратимо повреждая клетки микроорганизмов [3].



Молекулы пенициллинов и цефалоспоринов могут содержать различные функциональные группы, имеющие выраженный кислотный (карбоксильная, сульфоновая), или основной характер (аминная, аминотиазольная), а также группы, слабо участвующие в кислотно-основных взаимодействиях (фенольная, амидная). Структуры молекул наиболее распространенных пенициллинов и цефалоспоринов приведены в табл. 1 и 2. В зависимости от комбинации функциональных групп антибиотик может проявлять свойства кислоты, основания либо амфотерного соединения. Большое значение имеет точное определение констант кислот-

но-основных равновесий, характерных для данного вещества. Это позволяет определить форму существования антибиотика в растворе при различных значениях pH (недиссоциированная молекула, катион, анион, цвиттер-ион), а следовательно форму его существования в тех или иных биологических жидкостях, прежде всего в крови, и возможность его взаимодействия с компонентами этих жидкостей и другими лекарственными веществами. По типу участия в кислотно-основных взаимодействиях пенициллины и цефалоспорины можно разделить на несколько групп.

1. Антибиотики — кислоты

Обычно такие антибиотики содержат одну карбоксильную группу (соединения I–XI, XVIII–XXII, XXIV), реже — 2 карбоксильные группы (XII, XIII) либо карбоксильную и сульфоновую группы (XXIII). В водных растворах эти антибиотики ведут себя как органические кислоты. Экспериментальные значения pK_a приведены в табл. 3.

Некоторые значения взяты из электронного справочника лекарственных средств [6], в котором, к сожа-

лению, не указан литературный источник данных, условия и метод определения pK_a . Видно, что кислотные свойства карбоксильной группы у β -лактамных антибиотиков выражены сильнее, чем у алифатических карбоновых кислот — уксусной, пропионовой и т.д., для которых $pK_a > 4,5$. Это объясняется отрицательным индуктивным эффектом пенам- и цефем-групп. При этом цефалоспорины — несколько более сильные кислоты, чем пенициллины. Для антибиотиков — двухосновных кислот — значения pK_1 и pK_2 близки. К сожалению, для двухосновных кислот XII и XXIII приведено только одно значение pK_a , и непонятно, какой ступени диссоциации оно соответствует. Цефоперазон (XXIV) имеет, помимо карбоксильной, слабокислотную фенольную группу, для которой также не приведено значение pK_a . Все антибиотики этой группы полностью диссоциируют по кислотному типу при

Таблица 1

Строение молекул пенициллинов [3, 16]

Соединение	Название	R
I	бензилпенициллин (пенициллин G)	
II	феноксиметилпенициллин (пенициллин V)	
III	фенетициллин	
IV	пропициллин	
V	метициллин	
VI	оксациллин	
VII	клоксациллин	
VIII	диклоксациллин	

Таблица 1 (продолжение)

Соединение	Название	R
IX	флоксациллин	
X	карфециллин	
XI	пиперациллин	
XII	тикарциллин	
XIII	карбенициллин	
XIV	циклациллин	
XV	ампициллин	
XVI	амоксициллин	
XVII	аспоксициллин	

Строение молекул цефалоспоринов [3, 6, 16]

Соединение	Название	R ¹	R ²
XVIII	цефалотин		
XIX	цефазолин		
XX	цефамандол		
XXI	цефуроксим		
XXII	цефалоридин		
XXIII	цефсулодин		
XXIV	цефоперазон		
XXV	цефрадин		-CH ₃
XXVI	цефроксадин		-O-CH ₃
XXVII	цефалоглицин		
XXVIII	цефалексин		-CH ₃
XXIX	цефаклор		-Cl
XXX	цефепирин		
XXXI	цефадроксил		-CH ₃
XXXII	цефпрозил		-CH=CH-CH ₃
XXXIII	цефтизоксим		H
XXXIV	цефетамет		-CH ₃

Соединение	Название	R ¹	R ²
XXXV	цефподоксим		
XXXVI	цефотаксим		
XXXVII	цефузонам		
XXXVIII	цефменоксим		
XXXIX	цефтриаксон		
XL	цефепим		
XLI	цефпиром		
XLII	цефодизим		
XLIII	цефтибутен		H
XLIV	цефиксим		-CH=CH ₂
XLV	цефтазидим		
XLVI	цефдинир		-CH=CH ₂
XLVII	цефотиам		
XLVIII	цефозопран		

pH 5 и выше. В крови человека (т.е. при pH около 7) присутствуют в виде одно- или двухзарядных анионов. Исключением является цефалоридин (XXII), содержащий положительно заряженный четвертичный атом азота. Вследствие этого в нейтральной и щелочной среде XXII существует в виде цвиттер-иона.

2. Амфотерные антибиотики с карбоксильными и аминными группами

Эти антибиотики, как правило, содержат одну карбоксильную и одну аминогруппу (XIV, XV, XXV – XXIX). К этой же группе можно отнести и цефепирин (XXX), содержащий пиридиновый цикл вместо аминогруппы. По структуре молекул и кислотно-основным свойствам они близки к аминокислотам

и дипептидам, могут существовать в виде аниона L^- (в щелочной среде), цвиттер-иона HL^\pm (в нейтральной среде) или катиона H_2L^+ (в кислой среде), которые находятся в равновесии. Для этих антибиотиков характерны 2 константы кислотной диссоциации. K_1 соответствует диссоциации катиона с отщеплением протона от карбоксильной группы и образованием цвиттер-иона: $H_2L^+ \leftrightarrow HL^\pm + H^+$. K_2 соответствует диссоциации цвиттер-иона с отщеплением протона, координированного аминогруппой, и образованием аниона: $HL^\pm \leftrightarrow L^- + H^+$. Экспериментальные значения констант приведены в табл. 4.

Значения K_1 (COOH) — примерно такие же, как и у антибиотиков первой группы. Значения K_2 (NH^+) —

Таблица 3

Константы диссоциации антибиотиков — кислот

Антибиотик	pK _a	Условия определения	Метод определения ¹	Литература
I	2,56	20 °C	P	[17]
	2,97	20 °C, 1,0 М KCl	П	[10]
	3,01	20 °C, 0,7 М KCl	П	[10]
	3,04	20 °C, 0,4 М KCl	П	[10]
	3,11	20 °C, 0,1 М KCl	П	[10]
	3,02	20 °C, 1,0 М KNO ₃	П	[10]
	3,04	20 °C, 0,7 М KNO ₃	П	[10]
	3,08	20 °C, 0,4 М KNO ₃	П	[10]
	3,11	20 °C, 0,1 М KNO ₃	П	[10]
	3,04	20 °C, I → 0	П	[10]
	2,75	37 °C, 0,15 М KCl	П	[18]
	2,78	60 °C, 0,5 М NaCl	П	[19]
	2,8	0,1 М KCl	П	[20]
	2,76	[6]
	II	2,79	37 °C, 0,15 М KCl	П
3,00		80 °C, 0,5 М NaCl	П	[21]
III	2,90	35 °C, 0,5 М KCl	П	[22]
	2,80	37 °C, 0,15 М KCl	П	[18]
IV	2,76	37 °C, 0,15 М KCl	П	[18]
V	2,74	25 °C, 0,5 М KCl	П	[23]
	2,77	37 °C, 0,15 М KCl	П	[18]
VI	2,69	20 °C	P	[17]
	2,73	37 °C, 0,15 М KCl	П	[18]
VII	2,78	37 °C, 0,15 М KCl	П	[18]
VIII	2,62	20 °C	P	[17]
	2,76	37 °C, 0,15 М KCl	П	[18]
IX	2,76	37 °C, 0,15 М KCl	П	[18]
X	2,70	20 °C	P	[17]
	2,91	37 °C, 0,15 М KCl	П	[18]
XI	2,3	[6]
XII	3,0	[6]
XIII	2,42 (1) ² , 3,39 (2)	20 °C	P	[17]
	2,46 (1), 3,44 (2)	20 °C, 1,0 М KCl	П	[10]
	2,55 (1), 3,50 (2)	20 °C, 0,7 М KCl	П	[10]
	2,65 (1), 3,55 (2)	20 °C, 0,4 М KCl	П	[10]
	2,79 (1), 3,64 (2)	20 °C, 0,1 М KCl	П	[10]
	2,67 (1), 3,49 (2)	20 °C, 1,0 М KNO ₃	П	[10]
	2,70 (1), 3,54 (2)	20 °C, 0,7 М KNO ₃	П	[10]
	2,76 (1), 3,57 (2)	20 °C, 0,4 М KNO ₃	П	[10]
	2,81 (1), 3,65 (2)	20 °C, 0,1 М KNO ₃	П	[10]
	2,79 (1), 3,63 (2)	20 °C, I → 0	П	[10]

Таблица 3 (продолжение)

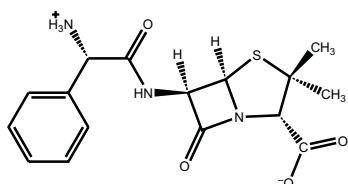
Антибиотик	pK _a	Условия определения	Метод определения ¹	Литература	
XVIII	2,60 (1), 3,19 (2)	35 °C, 0,5 М KCl	П	[24]	
	2,29	20 °C	P	[17]	
	2,33	20 °C, 1,0 М KCl	П	[9]	
	2,45	20 °C, 0,7 М KCl	П	[9]	
	2,52	20 °C, 0,4 М KCl	П	[9]	
	2,64	20 °C, 0,1 М KCl	П	[9]	
	2,41	20 °C, 1,0 М KNO ₃	П	[9]	
	2,51	20 °C, 0,7 М KNO ₃	П	[9]	
	2,58	20 °C, 0,4 М KNO ₃	П	[9]	
	2,65	20 °C, 0,1 М KNO ₃	П	[9]	
	2,74	20 °C, I → 0	П	[9]	
	2,35	25 °C	П	[25]	
	2,22	35 °C, I 0,5	П	[26]	
	2,2	[27]	
	XIX	2,67	20 °C, 1,0 М KCl	П	[9]
2,73		20 °C, 0,7 М KCl	П	[9]	
2,79		20 °C, 0,4 М KCl	П	[9]	
2,86		20 °C, 0,1 М KCl	П	[9]	
2,71		20 °C, 1,0 М KNO ₃	П	[9]	
2,77		20 °C, 0,7 М KNO ₃	П	[9]	
2,81		20 °C, 0,4 М KNO ₃	П	[9]	
2,87		20 °C, 0,1 М KNO ₃	П	[9]	
2,95		20 °C, I → 0	П	[9]	
2,75		25 °C	П	[25]	
2,54		35 °C, I 0,5	П	[26]	
2,1		[6]	
XX	2,1	[27]	
	2,60	25 °C, 0,15 М KCl	П	[15]	
	2,46	25 °C	КЭ	[15]	
	2,46	[27]	
	XXI	2,04	25 °C, 0,15 М KCl	П	[15]
		2,17	25 °C	КЭ	[15]
	2,5	[27]	
	XXII	1,67	35 °C, I 0,5	П	[26]
	XXIII	2,6	[6]
	XXI	2,3	[6]
	XXV	[6]

примечания : ¹ P — метод растворимости, П — метод потенциометрического титрования, СФ — метод УФ спектрофотометрии, КЭ — метод капиллярного электрофореза. ² Приведены первая (1) и вторая (2) константы диссоциации двухосновной кислоты.

Константы диссоциации амфотерных антибиотиков с карбоксильными и аминными группами

Антибиотик	pK_a (COOH)	pK_a (NH ⁺)	Условия определения	Метод определения	Литература
XIV	2,64	7,18	37 °C, I = 0,5	П	[28]
	2,68	7,50	[6]
XV	2,83	7,28	20 °C, 1,0 M KCl	П	[10]
	2,89	7,27	20 °C, 0,7 M KCl	П	[10]
	2,95	7,26	20 °C, 0,4 M KCl	П	[10]
	3,01	7,25	20 °C, 0,1 M KCl	П	[10]
	2,97	7,48	20 °C, 1,0 M KNO ₃	П	[10]
	2,99	7,37	20 °C, 0,7 M KNO ₃	П	[10]
	3,02	7,35	20 °C, 0,4 M KNO ₃	П	[10]
	3,04	7,28	20 °C, 0,1 M KNO ₃	П	[10]
	2,96	7,22	20 °C, I → 0	П	[10]
	2,39	6,86	25 °C, 0,1 M NaNO ₃	П	[29]
	...	6,87	25 °C, 0,1 M KCl	П	[30]
	2,67	6,95	37 °C, I = 0,5	П	[28]
	2,50	7,05	37 °C, 0,1 NaNO ₃	П	[31]
	...	7,37	20 °C, 0,3 M KCl	П	[32]
	...	7,30	25 °C, 0,3 M KCl	П	[32]
	...	7,16	30 °C, 0,3 M KCl	П	[32]
	...	6,95	35 °C, 0,3 M KCl	П	[32]
...	6,88	40 °C, 0,3 M KCl	П	[32]	
...	6,78	45 °C, 0,3 M KCl	П	[32]	
2,38	7,06	[33]	
2,5	7,0	[6]	
XXV	2,01	7,57	25 °C, 0,1 M NaNO ₃	П	[34]
	2,53	7,30	35 °C, I = 0,5	П	[26]
	2,63	7,35	37 °C, I = 0,5	П	[28]
	2,6	7,3	[27]
XXVI	3,30	7,00	37 °C	П	[35]
	3,2	7,5	[6]
XXVII	1,78	7,22	25 °C	П	[25]
	1,91	6,90	35 °C, I = 0,5	П	[26]
	2,03	6,89	37 °C, I = 0,5	П	[28]
XXVIII	2,58	6,58	20 °C	Р	[17]
	3,06	7,71	20 °C, 1,0 M KCl	П	[9]
	3,11	7,65	20 °C, 0,7 M KCl	П	[9]
	3,22	7,57	20 °C, 0,4 M KCl	П	[9]
	3,26	7,53	20 °C, 0,1 M KCl	П	[9]
	2,94	7,63	20 °C, 1,0 M KNO ₃	П	[9]
	3,05	7,58	20 °C, 0,7 M KNO ₃	П	[9]
	3,17	7,54	20 °C, 0,4 M KNO ₃	П	[9]
	3,24	7,52	20 °C, 0,1 M KNO ₃	П	[9]
	3,22	7,57	20 °C, I → 0	П	[9]
	2,53	7,13	25 °C, 0,2 M KCl	П	[14]
	2,93	7,18	25 °C	КЭ	[14]
	2,34	7,08	25 °C, 0,15 M KCl	П	[15]
	3,11	6,79	25 °C	КЭ	[15]
	2,62	7,18	25 °C, 0,1 M KNO ₃	П	[36]
	1,68	7,06	25 °C, 0,1 M NaNO ₃	П	[34]
	2,56	6,88	I = 0,5, 35 °C	П	[26]
2,67	6,96	I = 0,5, 37 °C	П	[28]	
5,3	7,3	[27]	
3,56	7,14	[6]	
XXIX	...	7,19	25 °C, 0,15 M KCl	П	[15]
	2,69	7,38	25 °C	КЭ	[15]
	1,5	7,07	25 °C, 0,2 M KCl	П	[14]
	1,74	7,19	25 °C	КЭ	[14]
	1,5	7,17	[37]
	...	8,03	[27]
XXX	1,56	7,22	[6]
	1,83	5,48	25 °C	П	[25]

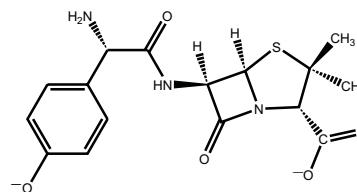
больше, чем у аминокислот на 2 порядка и близки к соответствующим константам дипептидов. Так, для GlyGly и GlyAla pK_2 при 25 °C и $I = 0,1$ равны 8,09 и 8,19 соответственно [7]. Очевидно, это является следствием отрицательного индуктивного эффекта амидной группы в дипептидах и антибиотиках.



Цвиттер-ион ампициллина (XV)

3. Амфотерные антибиотики с карбоксильными, аминными и фенольными группами

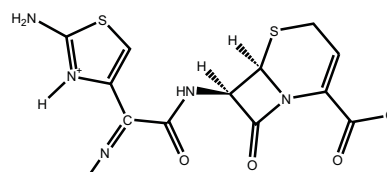
Антибиотики этой группы по структуре молекул и кислотно-основным свойствам также близки к аминокислотам и дипептидам. Как правило, они содержат одну карбоксильную, одну аминную и одну фенольную группу (соединения XVI, XVII, XXXI, XXXII), поэтому для них определяются 3 константы кислотной диссоциации. K_1 соответствует диссоциации карбоксильной группы катиона $H_3L^+ \rightleftharpoons H_2L^{\pm} + H^+$, K_2 — диссоциации аммонийного протона $H_2L^{\pm} \rightleftharpoons HL^- + H^+$, K_3 — диссоциации фенольной группы $HL^- \rightleftharpoons L^{2-} + H^+$. В кислой среде существуют в виде катиона H_3L^+ , в нейтральной — в виде цвиттер-иона H_2L^{\pm} , в слабощелочной — в виде аниона HL^- , в сильнощелочной — в виде аниона L^{2-} . Экспериментальные значения pK_a представлены в табл. 5. Значения K_1 (COOH) и K_2 (NH^+) близки к соответствующим константам антибиотиков второй группы. K_3 (ArOH) соответствуют значениям для *para*-замещенных фенолов.



Анион амоксициллина (XVI)

4. Амфотерные антибиотики с карбоксильными и аминотиазольными группами

Многие цефалоспорины содержат в боковой цепи аминотиазольную группу. Слабоосновный атом азота тиазольного цикла способен присоединять протон. Если молекула не содержит других активных в кислотно-основных взаимодействиях групп, то для таких соединений (XXXIII – XLI) определяются две константы кислотной диссоциации. При этом K_1 соответствует диссоциации карбоксильной группы катиона с образованием цвиттер-иона $H_2L^+ \rightleftharpoons HL^{\pm} + H^+$, а K_2 — диссоциации протона, координированного аминотиазольной группой, с образованием аниона $HL^{\pm} \rightleftharpoons L^- + H^+$. Эти антибиотики существуют в виде катиона (в сильнокислой среде), цвиттер-иона (в слабощелочной) и аниона (в нейтральной и щелочной). Цефепим (XL) и цефпиром (XLI) благодаря наличию положительно заряженного четвертичного атома азота и в щелочной среде существуют в виде цвиттер-ионов.



Цвиттер-ион цефтизоксима (XXXIII)

Таблица 5

Константы диссоциации амфотерных антибиотиков с карбоксильными, аминными и фенольными группами

Антибиотик	pK_a (COOH)	pK_a (NH^+)	pK_a (ArOH)	Условия определения	Метод определения	Литература
XVI	2,92	7,74	9,70	20 °C, 1,0 M KCl	П	[11]
	2,99	7,70	9,74	20 °C, 0,7 M KCl	П	[11]
	3,04	7,68	9,78	20 °C, 0,4 M KCl	П	[11]
	3,09	7,65	9,88	20 °C, 0,1 M KCl	П	[11]
	2,96	7,84	9,36	20 °C, 1,0 M KNO ₃	П	[11]
	3,04	7,78	9,49	20 °C, 0,7 M KNO ₃	П	[11]
	3,06	7,73	9,64	20 °C, 0,4 M KNO ₃	П	[11]
	3,10	7,66	9,84	20 °C, 0,1 M KNO ₃	П	[11]
	3,04	7,71	10,09	20 °C, $I \rightarrow 0$	П	[11]
	2,41	7,19	9,38	25 °C, 0,1 M NaNO ₃	П	[38]
	2,67	7,11	...	37 °C, $I = 0,5$	П	[28]
	2,6	7,3	9,7	[6]
	XVII	2,72	6,92	9,46
XXXI	2,86	7,14	...	25 °C	КЭ	[15]
	2,65	7,59	...	25 °C, 0,15 M KCl	П	[15]
	1,38	7,55	10,10	20 °C, 0,05 KCl	П	[39]
	1,70	7,07	9,14	25 °C, 0,1 M NaNO ₃	П	[34]
	2,6	7,3	[27]
	2,52	7,65	...	25 °C	КЭ	[14]
	2,48	7,37	9,64	25 °C, 0,2 M KCl	П	[14]
	XXXII	2,8	7,3	9,7

Константы диссоциации амфотерных антибиотиков с карбоксильными и аминотиазольными группами

Антибиотик	pK _a (COOH)	pK _a (NH ⁺)	Условия определения	Метод определения	Литература
XXXIII	...	2,95	[27]
	2,78	2,95	[6]
XXXIV	2,93	3,07	25 °C, 0,2 M KCl	П	[40]
	...	3,08	25 °C, 0,2 M NaNO ₃	П	[41]
	...	3,07	25 °C, 0,1 M NaNO ₃	П	[41]
	...	3,08	25 °C, 0,05 M NaNO ₃	П	[41]
	...	3,09	25 °C, I → 0	П	[41]
	...	3,02	30 °C, 0,1 M NaNO ₃	П	[41]
XXXV	...	3,2	[27]
XXXVI	2,14	3,58	20 °C, 1,0 M KCl	П	[8]
	2,22	3,48	20 °C, 0,7 M KCl	П	[8]
	2,27	3,40	20 °C, 0,4 M KCl	П	[8]
	2,30	3,32	20 °C, 0,1 M KCl	П	[8]
	1,99	3,36	20 °C, 1,0 M KNO ₃	П	[8]
	2,11	3,33	20 °C, 0,7 M KNO ₃	П	[8]
	2,21	3,31	20 °C, 0,4 M KNO ₃	П	[8]
	2,29	3,30	20 °C, 0,1 M KNO ₃	П	[8]
	2,26	3,36	20 °C, I → 0	П	[8]
	2,9	...	25 °C, 0,15 M KCl	П	[15]
	2,09	...	25 °C	КЭ	[15]
	2,21	3,15	25 °C, 0,2 M KCl	П	[40]
	2,30	3,37	25 °C, 0,2 M KCl	П	[14]
	...	3,20	25 °C	КЭ	[14]
	2,1	3,4	[42]
	...	3,75	[27]
2,4	3,4	[6]	
XXXVII	2,37	3,16	[6]
XXXVIII	2,97	3,54	[6]
XXXIX	3,11	4,30	20 °C, 1,0 M KCl	П	[8]
	3,16	4,27	20 °C, 0,7 M KCl	П	[8]
	3,20	4,23	20 °C, 0,4 M KCl	П	[8]
	3,25	4,19	20 °C, 0,1 M KCl	П	[8]
	2,93	4,21	20 °C, 1,0 M KNO ₃	П	[8]
	3,04	4,20	20 °C, 0,7 M KNO ₃	П	[8]
	3,12	4,19	20 °C, 0,4 M KNO ₃	П	[8]
	3,22	4,18	20 °C, 0,1 M KNO ₃	П	[8]
	3,19	4,24	20 °C, I → 0	П	[8]
	3,03	4,21	25 °C, 0,2 M KCl	П	[40]
	3,2	4,1	[27]
	XL	...	3,03	25 °C, 0,15 M KCl	П
...		3,36	25 °C	КЭ	[15]
1,12		3,07	25 °C	П	[43]
...		3,00	25 °C	СФ	[43]
1,5		3,1	[42]
1,3		3,2	[44]
1,11		3,00	[6]
XLI	...	3,04	25 °C, 0,15 M KCl	П	[15]
	...	3,10	25 °C	КЭ	[15]
	1,62	3,11	25 °C	П	[43]
	...	3,04	25 °C	СФ	[43]
XLII	2,85 (1), 3,4 (2)	4,2	[27]
XLIII	2,3 (1), 3,2 (2)	4,5	...	П	[45]
XLIV	2,10 (1), 2,69 (2)	3,73	[6]
	2 (1), 2,5 (2)	[27]
XLV	2,91	3,81	25 °C, 0,15 M KCl	П	[15]
	2,19	3,98	25 °C	КЭ	[15]
	1,8 (1), 2,7 (2)	4,1	[27]
...	4,1	[6]	
XLVI	1,9	3,3, 9,9 (CNOH)	[6]
XLVII	2,6	4,6, 7,0 (NH ⁺)	[6]
XLVIII	2,5	[6]

Некоторые цефалоспорины содержат одну аминотиазольную и две карбоксильные группы (соединения XLII – XLV). Для этих соединений характерны 3 константы диссоциации. K_1 соответствует диссоциации карбоксильной группы, связанной с цефем-группой, K_2 — диссоциации карбоксильной группы боковой цепи, K_3 — диссоциации протона, координированного тиазольным циклом. В кислой среде эти антибиотики существуют в виде катиона или цвиттер-иона, в нейтральной и щелочной — в виде аниона или, при наличии четвертичного атома азота, в виде цвиттер-иона (XLV). Экспериментальные значения pK_a представлены в табл. 6.

У некоторых новых цефалоспориновых антибиотиков, также имеющих амфотерный характер, встречается более сложная комбинация кислотно-основных групп. Так, цефдинир (XLVI) помимо карбоксильной и аминотиазольной содержит кетоксимную группу, а цефотиам (XLVII) и цефозопран (XLVIII) — аминокгруппу. Константы ионизации для этих веществ также приведены в табл. 6.

5. Антибиотики — основания

Немногочисленная группа сложных эфиров антибиотиков. К ней относятся пенициллины и цефалоспорины, у которых этерифицирована карбоксильная груп-

па, соединенная с пенам- или цефем-группой (атом N заменен на радикал R^3): бакампициллин (XLIX), цефподоксим проксетил (L), цефотиам гексетил (LI). Структура радикалов R^3 представлена в табл. 7. Эфиры антибиотиков сами по себе обладают малой антимикробной активностью, но они легче всасываются из желудочно-кишечного тракта, а затем легко гидролизуются до исходных высокоактивных пенициллинов или цефалоспоринов.

Эти антибиотики имеют только функциональные группы основного характера (аминную, аминотиазольную) и в водном растворе ведут себя как органические основания. В щелочной и нейтральной среде они существуют в виде молекул, в слабокислой присоединяют протоны, превращаясь в одно- или двухзарядный катион. Значения pK_a протонированных аминной и аминотиазольной групп представлены в табл. 7. Они практически совпадают с соответствующими константами исходных (неэтерифицированных) антибиотиков. Таким образом, этерификация карбоксильной группы, соединенной с цефем- или пенамгруппой мало влияет на основные свойства групп боковых цепей.

Анализируя совокупность литературных данных по константам кислотно-основных равновесий в растворах пенициллинов и цефалоспоринов, можно отме-

Таблица 7
Структура радикала R^3 и константы кислотной диссоциации протонированных аминной (A) и аминотиазольной (AT) групп эфиров пенициллинов и цефалоспоринов. По данным [6]

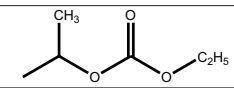
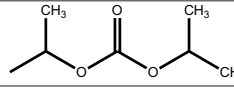
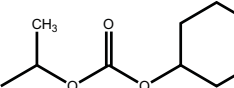
Антибиотик	R^3	pK_a (A)	pK_a (AT)
XLIX		6,8	—
L		—	3,2
LI		7,2	4,6

Таблица 8
Константы кислотной диссоциации амидных групп цефалоспоринов

Антибиотик	pK_a	Условия определения	Метод определения	Литература
XXXIV	10,65	25 °C, 0,2 M KCl	П	[40]
	10,34	25 °C, 0,2 M NaNO ₃	П	[41]
	10,38	25 °C, 0,1 M NaNO ₃	П	[41]
	10,49	25 °C, 0,05 M NaNO ₃	П	[41]
	10,56	25 °C, I → 0	П	[41]
	10,48	30 °C, 0,1 M NaNO ₃	П	[41]
XXXVI	10,87	25 °C, 0,2 M KCl	П	[40]
	10,9	[46]
	10,9	[42]
	11,5	[6]
XXXIX	10,74	25 °C, 0,2 M KCl	П	[40]
XL	10,8	[43]
XLI	10,8	[43]

тить, что взаимное влияние карбоксильной группы ядра молекулы и функциональных групп боковых цепей несущественно. Исключением является тот случай, когда боковая цепь цефалоспоринов (R^2) содержит четвертичный атом азота (XXII, XXIII, XL, XLV, XLIII). Для этих соединений наблюдается увеличение $K_a(\text{COOH})$ на порядок. Возможной причиной данного эффекта является близость положительно заряженного N^+ к карбоксильной группе и, вследствие этого, электростатическое отталкивание протона.

Для большинства исследованных антибиотиков характерен значительный разброс экспериментальных значений pK_a , в том числе и определенных при сходных условиях (температура, ионная сила). Можно предполагать, что основными причинами этого являются:

1. Недостаточная степень чистоты использованных антибиотиков, обусловленная сложностью очистки.

2. Склонность пенициллинов и цефалоспоринов к гидролизу в кислой и щелочной среде, что вызывает изменение состава раствора в процессе подготовки и проведения эксперимента.

Для ряда антибиотиков (I, XIII, XV, XVI, XVIII, XIX, XXVIII, XXXVI, XXXIX) потенциометрическим методом были определены концентрационные значения pK_a для различных ионных сил и фоновых электролитов, на основании которых путем экстраполяции к нулевой ионной силе в соответствии с уравнением Хьюккеля были рассчитаны термодинамические значения pK_a° [8 – 11]. При этом для процесса диссоциации протонированных аминных (XV, XVI, XXVIII) и амидноазольных групп (XXXVI, XXXIX) был отмечен интересный эффект увеличения pK_a° с ростом ионной силы, характерный для аминокислот.

В некоторых работах сообщается также об определении констант кислотной диссоциации амидной группы, входящей в структуру молекул всех пенициллинов и цефалоспоринов. Найденные значения pK_a приведены в табл. 7. Однако, известно, что амидная группа способна отщеплять протон только в сильно щелочной среде. В литературе приведено значение $pK_a = 17$ [12]. Для дипептидов — структурных аналогов пенициллинов и цефалоспоринов — диссоциация протона амидной группы происходит при pH около 10 только в случае присутствия в растворе сильных комплексообразователей (Ni^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+}), координирующих амидную группу и тем самым промотирующих отрыв протона [13]. В отсутствие катионов-комплексообразователей K_a для амидной группы дипептидов в водном растворе не определяется. Поэтому есть вероятность, что найденные значения pK_a амидных групп цефалоспоринов — “кажущиеся” и обусловлены каким-либо побочным процессом, например, щелочным гидролизом антибиотика.

Интересным фактом является также зависимость значений pK_a от метода определения. Большинство представленных в литературе констант определено классическим потенциометрическим методом. Использовались также методы растворимости, УФ-спек-

трофотометрии и капиллярного электрофореза. Сравнение значений, полученных в одинаковых условиях методами потенциометрии и капиллярного электрофореза, дано в работах [14, 15] (см. табл. 5 и 6). Во всех случаях имеется большее или меньшее различие в значениях pK_a , однако какая-либо тенденция завышения или занижения pK_a не прослеживается. Какой метод в данном контексте заслуживает большего доверия — пока остается под вопросом.

Работа выполнена при финансовой поддержке АВЦП “Развитие научного потенциала высшей школы (2009 – 2010 годы)”, проект № 2.1.1/6867.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. Лоу, *Антибиотики с β -лактамно́й группировкой /Общая органическая химия*, Т. 10, Химия, Москва (1983), сс. 336 – 368.
2. J. M. T. Hamilton-Miller, *Pharmacother.*, **23**(11), 1497 – 1507 (2003).
3. Д. Ланчини, Ф. Паренти, *Антибиотики*, Мир, Москва (1985).
4. Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов, *Современная антимикробная химиотерапия*, Боргес, Москва (2002).
5. G. S. Singh, *Mini Rev. Med. Chem.*, **4**(1), 69 – 109 (2004).
6. *A Dictionary of Medicines*, Yaku Yaku Daijiten (2003), <http://medicine.cug.net>.
7. К. Б. Яцимирский, Е. Е. Крисс, В. Л. Гвяздовская, *Константы устойчивости комплексов металлов с биолгандами*, Наука думка, Киев (1979).
8. В. Г. Алексеев, Н. В. Воробьев, Ю. Я. Якубович, *Журн. физ. химии*, **80**(9), 1615 – 1619 (2006).
9. В. Г. Алексеев, В. С. Даландуцкая, С. В. Маркелова, А. А. Авилкина, *Журн. общ. химии*, **75**(8), 1349 – 1352 (2005).
10. В. Г. Алексеев, Е. В. Демская, М. С. Додонова, *Журн. общ. химии*, **75**(6), 1049 – 1054 (2005).
11. В. Г. Алексеев, Е. В. Демская, Е. А. Милашс, В. В. Иголкин, *Журн. общ. химии*, **75**(7), 1211 – 1214 (2005).
12. А. Гордон, Р. Форд, *Спутник химика*, Мир, Москва (1976), с. 76.
13. *Неорганическая биохимия*, Т. 1, Г. Эйхгорн (ред.), Мир, Москва (1978).
14. M. Andradi, P. Buglyo, L. Zekany, and A. Gaspar, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **44**(5), 1040 – 1047 (2007).
15. Y. Mrestani, R. Neubert, A. Munk, and M. Wiese, *J. Chromatogr. A.*, **803**, 273 – 278 (1998).
16. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва (2005).
17. Г. С. Либинсон, *Антибиотики*, **27**(3), 207 – 221 (1982).
18. A. Tsuji, O. Kubo, and E. Mijamoto, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1675 – 1679 (1977).
19. P. Finholt, G. Jurgensen, and H. Kristiansen, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 387 – 393 (1965).
20. A. Weiss, S. Fallab, and H. Erlenmeyer, *Helv. Chim. Acta*, **40**, 611 – 615 (1957).
21. P. Finholt, R. Erichsen, and R. Pedersen, *Med. Norsk. Farm. Sel.*, **30**, 69 – 84 (1968).
22. M. A. Schwartz, A. P. Granatek, and F. H. Buckwalter, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 523 – 526 (1962).
23. M. A. Schwartz, E. Bara, and I. Rubycz, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 149 – 150 (1965).
24. H. Zia, M. Tehrani, and R. Zargarbashi, *Canad. J. Pharm. Sci.*, **9**, 112 – 117 (1974).
25. W. H. Streng, *J. Pharm. Sci.*, **67**(5), 666 – 669 (1978).
26. T. Yamana and A. Tsuji, *J. Pharm. Sci.*, **65**(11), 1563 – 1574 (1976).

27. S. R. El-Shaboury, G. A. Saleh, F. A. Mohamed, and A. H. Rageh, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **45**(1), 1 – 19 (2007).
28. A. Tsuji, E. Nakashima, and T. Yamana, *J. Pharm. Sci.*, **68**(3), 308 – 311 (1979).
29. M. M. Shoukry, *Annali di Chim.*, **83**, 147 – 154 (1993).
30. M. C. Abd El Wahed and M. Ayad, *Anal. Let.*, **17**(B3), 205 – 216 (1984).
31. G. Mukherjee and T. Ghosh, *J. Inorg. Biochem.*, **59**, 827 – 833 (1995).
32. M. J. Zaworotko, H. H. Hammud, I. Abbas, et al., *J. Coord. Chem.*, **59**(1), 65 – 84 (2006).
33. Е. М. Савицкая, П. С. Ныс, М. С. Булычева, *Хим.-фарм. журн.*, **3**(7), 32 – 38 (1969).
34. M. M. Shoukry, A. K. Abdel Hadi, and W. M. Hosny, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, **25**(1), 45 – 56 (1995).
35. M. J. Nieto, J. L. Gonzalez, A. Dominguez-Gil, and J. M. Lanao, *J. Pharm. Sci.*, **76**(3), 228 – 230 (1987).
36. J. M. Moratal, J. Borrás, A. Donaire, and M. Martínez, *Inorg. Chim. Acta*, **162**, 113 – 119 (1989).
37. J. L. Lorenz, *Anal. Profiles Drug Subst.*, **9**, 107 – 111 (1980).
38. M. M. Shoukry, *Talanta*, **39**(12), 1625 – 1628 (1992).
39. Marino E. L. and Dominguez-Gil A., *Int. J. Pharm.*, **8**, 25 – 33 (1981).
40. M. Aleksic, V. Savic, G. Popovic, et al., *J. Pharm. Biomed. Analysis*, **39**(3 – 4), 752 – 756 (2005).
41. M. Kosanic, V. Kapetanovic, L. Milovanovic, et al., *Monatshefte Chem.*, **128**, 137 – 146 (1997).
42. H. Fabre, N. H. Eddine, G. Berge, and M. D. Blanchin, *J. Pharm. Sci.*, **75**(1), 85 – 86 (1985).
43. V. Evagelou, A. Tsantili-Kakoulidou, and M. Koupparis, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **31**, 1119 – 1128 (2003).
44. S. M. Rabouan-Guyon, A. F. Guet, P. Y. Courtois, and D. C. Barthes, *Int. J. Pharm.*, **154**, 185 – 190 (1997).
45. N. Hashimoto and K. Hirano, *J. Pharm. Sci.*, **87**(9), 1091 – 1096 (1998).
46. E. E. Roots, J. H. Hoogmartens, and H. J. Vanderhaeghe, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, **64**, 166 – 172 (1981).

Поступила 05.05.08

ACID – BASE PROPERTIES OF PENICILLINS AND CEPHALOSPORINS (A REVIEW)

V. G. Alekseev

Tver State University, Tver, Russia
e-mail: Alekseev.Vladimir@tversu.ru

Published data on the acid – base properties of penicillin and cephalosporin antibiotics are summarized and systematized. It is suggested to classify penicillins and cephalosporins with respect to the acid – base type. The influence of the structure of antibiotics, conditions, and method used for determining the ionization constants of proton-donor groups in antibiotics is considered.

Key words: Acidity of penicillins, acidity of cephalosporins