

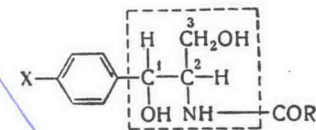
Член-корреспондент АН СССР М. М. ШЕМЯКИН, М. Н. КОЛОСОВ,
М. М. ЛЕВИТОВ, К. И. ГЕРМАНОВА, М. Г. КАРАПЕТЯН, Ю. Б. ШВЕЦОВ
и Э. М. БАМДАС

О ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ СТРОЕНИЕМ И АНТИМИКРОБНОЙ
АКТИВНОСТЬЮ ХЛОРОМИЦЕТИНА (ЛЕВОМИЦЕТИНА)
И МЕХАНИЗМЕ ЕГО ДЕЙСТВИЯ

За последние годы осуществлен синтез нескольких сотен аналогов и производных хлоромецетина (хлорамфеникола, левомецетина) (I), причем многие из синтезированных соединений были подвергнуты биологическим испытаниям. Однако имевшиеся до настоящего времени экспериментальные данные позволяли сделать достаточно определенный вывод о степени и характере влияния на антимикробную активность хлоромецетина лишь аминопропандиольной части его молекулы. Здесь обращал на себя внимание тот факт, что практически любые структурные или пространственные изменения аминопропандиольной цепи, меняющие природу или взаиморасположение отдельных атомов и групп в этой части молекулы, приводят к полной или почти полной потере антимикробной активности (1). Отсюда было естественно прийти к выводу, что аминопропандиольная цепь хлоромецетина служит для его связывания со специфическими белками ферментов, необходимых для нормальной жизнедеятельности микроорганизмов. Впервые к этому выводу пришла в 1952 г. группа английских исследователей (2), считавших, что в результате именно такого взаимодействия хлоромецетина с микробными клетками происходит нарушение нормального обмена по следних*.

Если воспользоваться данными рентгеноструктурного анализа броманалога хлоромецетина (3) и одновременно учесть, что молекула хлоромецетина обладает стойкой дис-конформацией (4), то резко бросается в глаза одна очень своеобразная особенность этого соединения — исключительная пространственная близость и в то же время пространственная доступность его ациламино- и оксигрупп, что создает возможность их сильного взаимодействия с пептидными группировками белковых молекул. Таким образом, амидная и две гидроксильные группы алифатической цепи хлоромецетина образуют тот активный центр (пунктирный треугольник на рис. 1 а), который обеспечивает присоединение этой молекулы к специфическим центрам некоторых бактериальных ферментов.

Какова же роль двух других, не менее важных частей молекулы хло-



(I): X=O₂N, R=CHCl₂
(II): X варьирует, R=CHCl₂
(III): X=O₂N, R варьирует

На рис. 2 показана зависимость отношения выхода бензола (в мольных процентах) к суммарному выходу толуола и этилбензола от начальной концентрации водорода при 475° и различной продолжительности опытов. Оказалось, что это отношение при $t = 2, 3, 4$ и 5 час. в интервале начальных давлений водорода 0—200 атм. возрастает приблизительно пропорционально квадрату давления.

Таким образом, повышение давления водорода при гомогенном деструктивном гидрировании изопропилбензола обуславливает значительное увеличение выходов бензола и пропана по сравнению с выходами других жидких и газообразных продуктов реакции. То обстоятельство, что отношение (бензол):(толуол + этилбензол) (рис. 2) возрастает с повышением давления водорода в большей степени, чем отношение (пропан):(метан + этан) (рис. 1), легко объяснимо. Бензол образуется как непосредственно из изопропилбензола, так и из этилбензола и толуола, выходы которых уменьшаются с повышением давления водорода. В противоположность бензолу, пропан образуется из основного только из изопропилбензола; рекомбинация метильных и этильных радикалов с образованием пропана происходит, повидимому, в незначительной степени* и во всяком случае не ускоряется, а замедляется с повышением концентрации водорода.

Результаты проведенного исследования подтверждают изложенные в настоящей статье соображения о механизме гомогенного деструктивного гидрирования алкилбензолов.

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского
Академии наук СССР

Поступило
26 I 1955

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ М. С. Немцов, Усп. хим., 7, 1617 (1938). ² М. Г. Гоникберг, В. Е. Никитенков, Изв. АН СССР, ОХН, 936 (1954). ³ M. Szwarc, J. Chem. Phys., 16, 128 (1948). ⁴ B. de B. Darwent, Disc. Farad. Soc., № 14, 129 (1953). ⁵ M. Szwarc, J. Chem. Phys., 17, 431 (1949). ⁶ А. Ф. Добрянский, Э. К. Канэп, С. В. Кацман, Тр. завода «Химгаз», 3, 1 (1936). ⁷ W. Jost, L. Müffling, Zs. Elektrochem., 47, 766 (1941). ⁸ R. C. Archibald, N. C. May, B. S. Greensfelder, Ind. Eng. Chem., 44, 1811 (1952). ⁹ V. N. Ipatieff, B. Kventinska et al., J. Am. Chem. Soc., 75, 3323 (1953). ¹⁰ C. H. Leigh, M. Szwarc, J. Chem. Phys., 20, 844 (1952). ¹¹ Н. Н. Семенов, О некоторых проблемах химической кинетики, Изд. АН СССР, 1954, стр. 27.

* При термическом распаде изопропилбензола в газообразных продуктах содержатся метан и этан, но почти нет пропана.

* В развитие своей гипотезы указанные исследователи изложили и ряд дальнейших соображений о причинах и характере этого взаимодействия (2), которые, однако, по нашему мнению, нельзя принимать во внимание, так как они основаны на неправильной пространственной модели хлоромецетина, соответствующей на самом деле его эритро-изомеру, а также на ошибочных результатах некоторых микробиологических испытаний (см. (1) и ниже).