

PENICILINAS SEMISINTÉTICAS DERIVADAS DE LA XANTONA Y DEL ACIDO 9-XANTENO CARBOXILICO

R. León Rodríguez y L. Rodés Gálvez

Dpto. de Cinética Química, Centro Nacional de Investigaciones Científicas Ciudad de la Habana, Cuba

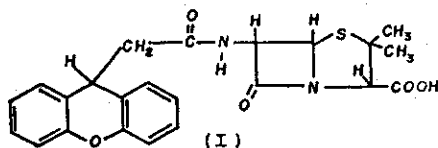
Recibido: 7 de septiembre de 1983

ABSTRACT. The synthesis, characterization, and antimicrobial activity of two new families of semisynthetic penicillins containing a xantone ring are described. The stability to aqueous medium of these new penicillin derivatives made feasible the use of water in their obtention. Their antimicrobial activities against *S. aureus*, *S. Agalactiae* and *C. Pyogenes* strains isolated in Cuba were determined.

RESUMEN. Con el objetivo de ampliar los estudios de introducción del anillo de xantona en este tipo de compuestos, se describen la síntesis, caracterización y actividad antimicrobiana de dos nuevas familias de penicilinas semisintéticas. Estos nuevos derivados penicilánicos presentan estabilidad al medio acuoso, pudiéndose emplear el agua como solvente en la reacción de obtención. Fueron determinadas sus actividades antimicrobianas frente a cepas de *S. aureus*, *S. agalactiae* y *C. pyogenes* aisladas en Cuba.

INTRODUCCION

En trabajos anteriores^{1,2} se presentó la síntesis de nuevos derivados de la penicilina las cuales tenían sustituida en la cadena lateral del ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) el sistema tricíclico del ácido 9-xantenoacético (Fig. 1).



Estas penicilinas semisintéticas mostraron buena eficacia en pruebas de dilución "in vitro" frente a cepas de microorganismos del género *Nocardia*, así como, frente a cepas de otros microorganismos: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* y *Corynebacterium pyogenes*, causantes de enfermedades que pueden manifestarse en el ganado bovino, tales como mastitis y endometritis².

Con vista a ampliar los estudios de introducción del anillo de xantona en este tipo de penicilinas semisintéticas y su posible relación con las propiedades biológicas, se proyectó la síntesis de dos nuevos grupos de este tipo de antibióticos³.

Variando el largo de la cadena lateral del enlace amídico (penicilinas semisintéticas derivadas del ácido 9-xanteno carboxílico) por eliminación del grupo $-CH_2-$ de (I).

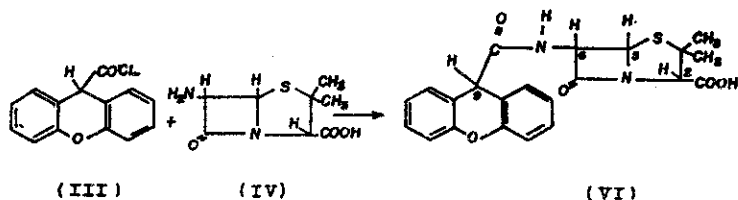
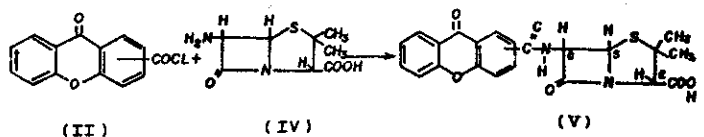
Situando la agrupación amídica directamente en el anillo aromático (penicilinas semisintéticas derivadas de carboxixantonas) de la xantona.

Las penicilinas semisintéticas así obtenidas posteriormente se probarían frente a cepas de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus agalactiae*, aislados de casos de mastitis bovina, y *Corynebacterium pyogenes*, aislados de casos de endometritis bovina.

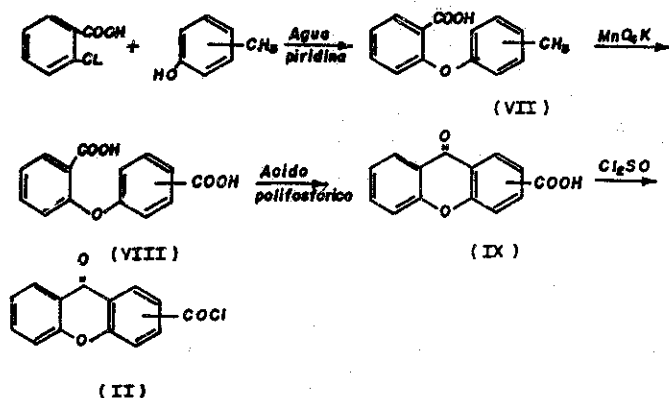
RESULTADOS Y DISCUSION

La introducción del radical heterocíclico de los ácidos carboxílicos derivados de xantona y del ácido 9-xanteno carboxílico en el sistema bicíclico condensado tiazolidínico-β-lactámico se realizó de la forma siguiente.

Para las síntesis proyectadas, el cloruro de los ácidos carboxílicos derivados de xantona (II) y del ácido 9-xanteno carboxílico (III) fueron condensados con el 6-APA (IV) en solución acuosa de acetona en presencia de hidrógenocarbonato de sodio según se muestra en la figura 2, obteniéndose las correspondientes penicilinas semisintéticas.



La síntesis de los productos intermedios en el caso de los ácidos carboxílicos derivados de xantona fue llevada a cabo según muestra la figura 3.



Como ejemplo de la familia de compuestos (V), se plantea la síntesis y caracterización de la 2-xanteno carboxil penicilina y sus intermediarios.

Ácido 4'-metil-2-carboxidifeniléter (VII)

Para la síntesis de este compuesto, fue empleado el método de obtención descrito por Pellón y Rodés⁴, el cual plantea el empleo de agua como solvente de la reacción y piridina como catalizador, este método permite obtener estos ácidos con alto grado de pureza, rendimiento 77 %, el cual se recrystaliza de una mezcla de benceno-éter de petróleo 40 a 70°, punto de fusión 127 a 128 °C (rep. lit.⁵⁻⁷ 121 a 123 °C).

Ácido 2,4'-dicarboxílico difeniléter (VIII)

Este producto fue obtenido según el método descrito por Ullman y Zlokasoff⁸ con buena pureza y un rendimiento de 65 %, se recrystalizó de una mezcla de etanol 95 % - agua (1:1), punto de fusión 225 a 226 °C (rep. lit.⁸ 224 °C).

2-carboxixantona (IX)

Para la obtención de este compuesto fue escogida la técnica descrita por Goldberg y Wragg^{9,10} la cual presenta como ventajas la rapidez con que se realiza la síntesis y la calidad del producto final, rendimiento 88 %, punto de fusión 298 °C (rep. lit.^{9,10} 298 °C).

Cloruro de ácido 2-xanteno carboxílico (II)

Este producto fue obtenido según el método descrito por Goldberg y Wragg⁹, rendimiento 81 %, recrystalizándose de una mezcla de acetona-agua, obteniéndose un sólido de color blanco con punto de fusión 150 °C (rep. lit.⁹ 150 °C).

Análisis para C₁₄H₇O₃Cl

Calculados: % Cl = 13,73

Encontrado: = 13,70

2-xantenocarboxil penicilina (V)

Para la síntesis de este antibiótico se siguió el método descrito por los autores³, adicionándose al final de la reacción una solución de 2-etil-hexanoato de sodio en acetato de n-butilo, precipitando la sal de sodio de la

penicilina correspondiente, la cual se separa por filtración, rendimiento 64 %, punto de fusión 218 a 220 °C (desconocido).

Análisis para C₂₂H₁₇N₂O₅SNa

Calculado: % C 57,39; % H 3,69; % N 6,08; % S 6,95

Encontrado: 57,27; 3,55; 6,21; 7,02

Empleando esta vía fueron sintetizados otros derivados de penicilina de esta familia³.

Posteriormente, se procedió a la síntesis de otra familia de penicilinas, llevando a cabo la condensación a través de la posición 9 del ácido 9-xanteno carboxílico y derivados de éste.³

Como ejemplo de esta serie, se plantea la síntesis y caracterización de la 9-xantenocarboxilpenicilina (VI).

9-xantenocarboxilpenicilina (VI)

Este producto fue sintetizado según el método descrito por los autores³, rendimiento 41 %, el cual se purifica con diclorometano seco y pequeñas porciones de agua, punto de fusión 209 °C (desconocido).

Análisis para C₂₂H₁₈N₂O₅SNa

Calculado: % C 56,89; % H 4,52; % N 6,03; % S 6,89

Encontrado: 56,87; 4,50; 6,14; 6,84

Los productos finales obtenidos en ambos casos presentan resistencia al medio acuoso, por lo que las reacciones pueden llevarse a cabo empleando agua como solvente, no siendo necesario utilizar solventes orgánicos. Con estos métodos empleados se disminuye considerablemente la formación de productos colaterales que dificultarían el proceso de purificación.

Los espectros de RMN de ambos grupos de penicilina se obtuvieron en un equipo Hitachi H-60 a 34 °C, empleando como solvente DMSO-d₆ y TMS como referencia interna.

En la Tabla I se muestran los valores de los desplazamientos químicos (δ) correspondientes.

TABLA I
Desplazamientos químicos de sales de sodio de las xantenocarboxil penicilina

Sal de sodio de la 2-xanteno-carboxilpenicilina (V)		Sal de sodio de la 9-xantenocarboxil-penicilina (VI)	
δ (ppm)	asignación	δ (ppm)	asignación
1,75	gem-dimetil	1,55	gem-dimetil
2,45	DMSO (solvente)	2,45	DMSO (solvente)
4,35	protón C ₂	3,97	protón C ₂
		5,05	protón C ₉
5,65 (centro)	protones C ₅ -C ₆	5,40 (centro)	protones C ₅ -C ₆
8,20 a 8,50	protones aromáticos	6,90 a 7,50	protones aromáticos
9,75	NH	9,15	NH

Los espectros IR fueron obtenidos en un equipo UR-20 de la Karl Zeiss, en pastillas de bromuro de potasio.

En la Tabla II se muestran las principales frecuencias características en espectros IR.

TABLA II
Principales frecuencias características en espectros IR de las sales de sodio de las xantenocarboxilpenicilinas

Vibración	Sal de sodio de la 2-xantenocarboxilpenicilina (V) (cm ⁻¹)	Sal de sodio de la 9-xantenocarboxilpenicilina (VI) (cm ⁻¹)	Observaciones
OH(ν), NH(ν)	3 400	3 400	Agua de cristalización
CH (ν)	3 080	3 080	Aromáticos y heteroaromáticos
CH (ν)	2 980 2 920 2 880	2 990 2 940 2 900	-CH ₃
CO(ν _{as})	1 780	1 770	β-lactámico
Amida I ν _{as} COO ⁻ ; δ _{NH}	1 660 1 610	1 660 1 600	COO ⁻ , C=C anillo xantona, NH
ν _{C=C}			
Amida II ν _{C=C}	1 530 1 480	1 530 1 480	C=C típico anillo xantona
δ _{CH₃}	1 460	1 460	CH ₃ anillo tiazolidínico
ν _{as} COO ⁻	1 400	1 400	
Amida III; ν _{CN}	1 320	1 330	
ν _i (C-H)	760	760	Fuera del plano típico anillo xantona

Actividad antimicrobiana

Con la finalidad de conocer la sensibilidad de estos derivados penicilánicos sintetizados, se realizó un trabajo con 3 cepas de *Staphylococcus aureus*, 2 de *Streptococcus agalactiae* y 8 de *Corynebacterium pyogenes*. Los dos primeros fueron aislados de casos de mastitis bovina y el tercero de casos de endometritis bovina, todas ellas tomadas de ganado cubano.

Se colocaron en presencia de 3 concentraciones diferentes de los productos sintetizados, estas concentraciones trabajadas son aquellas descritas y utilizadas como máximo y mínimo para otros antibióticos, conocidos así como una dosis intermedia. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla III.

TABLA III
Resultados de las pruebas microbiológicas

Géneros bacterianos y especie	128	2 (μg/mL)	0,16	Total de cepas trabajadas
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	8	5	0	8
V <i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	0	3
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	2	0	2
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	8	5	0	8
VI <i>Staphylococcus aureus</i>	3	0	0	3
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	0	0	2

V sal de sodio de la 2-xantenocarboxilpenicilina; VI sal de sodio de la 9-xantenocarboxilpenicilina

CONCLUSIONES

Analizando los datos anteriores se puede plantear para ambos compuestos probados, que la mayor actividad antibacteriana se presentó frente a *Corynebacterium pyogenes*, seguido de *Streptococcus agalactiae* y *Staphylococcus aureus*. Observándose que la dosis necesaria para lograr un 100 % de morbilidad coincide con el máximo descrito y utilizado.

RECONOCIMIENTOS

Queremos agradecer a los compañeros del Laboratorio de Microbiología del CENSA por las pruebas realizadas a los productos.

BIBLIOGRAFIA

1. León R. D., Rodés L. D. y García J. C. Patente Cuba 34362, 1977.
2. León R. D. Rodés L. D. y García J. C. *Revista de Ciencias Químicas*, 16, Número Especial, dic., 1985.
3. León R. D. y Rodés L. D. Patente Cuba 34796, 1977.
4. Pellón R. F. y Rodés L. D. Patente Cuba 34797, 1977.
5. Ullmann F. *Ber.* 36, 2382, 1903.
6. Ullmann F. *Ber.* 37, 2001, 1904.
7. Ullmann F. and Lehner A. *Ber.* 38, 729, 1905.
8. Ullmann F. and Zlokasoff M. *Ber.* 38, 2111, 1905.
9. Goldberg A. A. and Wragg A. H. *J. Chem. Soc.* 4823, 1957.
10. Goldberg A. A. and Wragg A. H. *J. Chem. Soc.* 4227, 1957.

PUBLICACIONES

Glosario de términos político-sociales autóctonos de actualidad

Español - Inglés

Jesús A. Núñez Romay

En este libro se presenta un conjunto de términos autóctonos del ámbito no-laboral, socio-político y de los relacionados con diversos aspectos de la vida laboral actual que han sido obtenidos a partir de la consulta y la comparación de textos, así como de criterios de diversos especialistas de reconocido prestigio y nivel científico-técnico.



Editorial CENIC

Ave. 25 y calle 158, Cubanacán, Playa
Apartados Postales 6880 y 6990
Ciudad de La Habana, Cuba
Teléfono 21 8066
Télex: 51 1582 CNIC CU FAX 21 9446