

Penicilinas semisintéticas derivadas del ácido 9-xantenoacético

R. LEÓN RODRÍGUEZ, L. RODÉS GÁLVEZ Y J.C. GARCÍA

Dpto. de Cinética Química, Centro Nacional de Investigaciones Científicas
y Dpto. de Microbiología, Centro Nacional de Salud Animal,
La Habana, Cuba

Recibido: 12 de febrero de 1983

ABSTRACT. The synthesis, characterization and antimicrobial activity of a new semisynthetic penicillin are described. The compound showed high activity against gram-positive bacteria and promising antibacterial activity "in vitro" against *Nocardia asteroides* when it was compared with benzilpenicillin.

RESUMEN. Se describen la síntesis, caracterización y actividad antimicrobiana de una nueva penicilina semisintética. Este compuesto fue efectivo contra bacterias gram-positivas y presentó una mayor actividad "in vitro" contra cepas de *Nocardia asteroides* al ser comparado con la bencilpenicilina.

INTRODUCCION

Se ha comprobado que el reemplazamiento del grupo bencilico en la penicilina G potásica por otros grupos, provoca profundos cambios en la actividad antibiótica de este compuesto, también es conocido la resistencia del género *Nocardia* a la acción de ésta. Pier^{1,2} evidenció la supervivencia de la *Nocardia asteroides* en una mezcla con 30 mL de solución salina, $3 \cdot 10^5$ Nocardias/mL, $1 \cdot 10^5$ UI de penicilina y 250 µg de dihidroestreptomicina después de 7 semanas de permanecer en ésta a temperatura ambiente.

Wendt³⁻⁵ informa la ausencia de efectividad de la penicilina G potásica a 3 UI frente a la *Nocardia asteroides*.

Lindner⁶ estudiando 24 cepas aisladas en su mayoría de ganado vacuno encontró 23 de estas *Nocardias sp.* resistentes a la acción de la bencilpenicilina.

Kurup⁷ señala la ineficacia de la bencilpenicilina a 48 UI/mL, tanto para *Nocardia asteroides*; *Nocardia caviae*; *Nocardia brasiliensis* y *Nocardia madurae*.

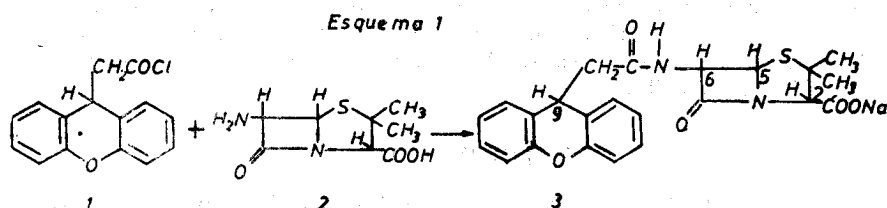
Goodfellow⁸ estudiando la acción de algunas penicilinas frente a 10 cepas de *Nocardia asteroides*; 11 de *Nocardia brasiliensis* y 8 de *Nocardia caviae*, reporta que a concentraciones inferiores a 100 µg/mL para la *Nocardia asteroides* y *Nocardia brasiliensis* y 50 µg/mL para *Nocardia caviae* no encontró actividad antimicrobiana.

En el reporte⁹ presentado anteriormente, se describen una serie de penicilinas semisintéticas las cuales tienen sustituido el grupo 9-xantenoacético o derivados de éste y que mostraron buena actividad antimicrobiana^{10,11}. A causa de su bajo nivel de toxicidad y su actividad, ha sido

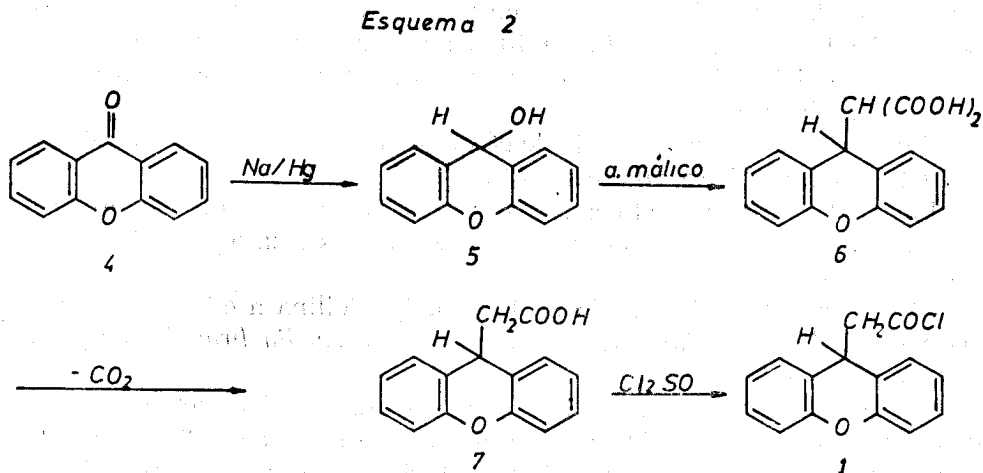
seleccionado un miembro de esta serie para su posterior desarrollo, por lo que se describe aquí su síntesis y caracterización, así como algunos resultados de las pruebas microbiológicas realizadas "in vitro" frente a cepas de *Nocardia asteroides* aisladas en este medio y otras traídas de instituciones extranjeras. También fue probada 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

Las síntesis de este derivado de penicilina se efectuó según se muestra en el esquema 1, condensando el cloruro del ácido 9-xantenoacético (1) con el ácido 6-aminopenicilánico (2) en solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. El producto (3) se obtiene en forma de sal de sodio.



La obtención del cloruro del ácido 9-xantenoacético se realizó según se plantea en el esquema 2.



Los compuestos químicos involucrados en estos procesos se describen a continuación:

Xantona (4)

Fue obtenida según el método descrito por Holleman¹² rendimiento 71 %, punto de fusión 168 a 169 °C, la cual se recrystaliza de una mezcla

El espectro de RMN se obtuvo en un equipo Hitachi H-60 a 34 °C empleando como solvente DMSO-d₆ y TMS como referencia (Tabla I).

TABLA I
Valores de los desplazamientos químicos

δ (ppm)	asignación
1,45	gem-dimetil
2,45	DMSO (solvente)
2,60	—CH ₂ —
3,82	protón C ₂
4,50	protón C ₉
5,35 (como centro)	protones C ₅ —C ₆
6,90 a 7,40	protones aromáticos
8,40	N-H

Espectroscopia IR

El espectro IR se obtuvo en un equipo Pye Unicam SP-1 000 en pastillas de bromuro de potasio (Tabla II).

TABLA II
Principales frecuencias características en IR de la sal de sodio de la 9-xantenoaoetil penicilina

Vibración	Número de onda (cm ⁻¹)	Observaciones
OH (v)	3 400	Agua de cristalización
NH (v)	3 420	
CH (v)	3 060	Aromático y hetero-aromático
CH (v)	2 980	CH ₃ ; CH ₂
	2 940	
	2 870	
CO (v)	1 780	β -lactámico
Amida I	1 660	
ν_{asCOO^-} ; δ_{NH} ; $\nu_{C=O}$	1 630 a 1 580	COO ⁻ ; C=C anillo xantona; NH
Amida II; $\nu_{C=O}$	1 530	C=C aromático
$\nu_{C=O}$; δ_{CH_3} ; δ_{CH_2}	1 480	C=C típico anillo xantona
	1 460	CH ₃ anillo tiazolidínico
ν_{sCOO^-}	1 400	
Amida III; ν_{CN}	1 320	
$\nu_{(=C-H)}$	760	Fuera del plano, típico anillo xantona

Actividad antibacteriana

Con el objeto de conocer la sensibilidad de este derivado penicilánico frente a diferentes microorganismos¹¹, se tomaron 12 cepas de *Staphylococcus aureus* y 9 de *Streptococcus agalactiae* aislados ambos de mastitis bovina y 14 cepas de *Corynebacterium pyogenes* aislados de endometritis bovina. Se colocaron en presencia de 14 concentraciones del producto sintetizado en un rango entre 128 y 0,001 6 $\mu\text{g/mL}$.

Los resultados fueron analizados estadísticamente mediante un test de comparación de proporciones múltiples, con una confiabilidad de $p < 0,001$. El análisis matemático demuestra acción antibacteriana del producto para los tres géneros estudiados; el 100 % de las cepas estudiadas fueron sensibles a concentraciones iguales o menores de 4 $\mu\text{g/mL}$.

Los resultados de estos análisis son presentados en la Tabla III.

TABLA III

Géneros bacterianos	$\mu\text{g/mL}$								
	4	2	1	0,5	0,25	0,125	0,063	0,031	0,016
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	14	14	14	14	14	14	14	14	14
<i>Staphylococcus aureus</i>	12	12	12	12	12	12	12	12	12
<i>Streptococcus agalactiae</i>	9	9	9	9	9	9	9	9	9

Esta nueva penicilina semisintética también fue probada "in vitro" frente a cepas de *Nocardia asteroides* aisladas en el medio de trabajo y otras traídas de instituciones extranjeras¹⁰ y a su vez fue comparada su acción con la de la bencilpenicilina frente a este tipo de microorganismos. Los resultados obtenidos se exponen en la Tabla IV en la cual n es el número de cepas trabajadas.

La 9-xantenoacetil penicilina resultó eficaz a 100 $\mu\text{g/mL}$, inhibiendo el 71 % de las cepas empleadas, no ocurriendo así con la bencilpenicilina, la cual solamente inhibe el 22 % de las cepas a esa misma concentración, resultados similares se obtienen cuando se trabaja con cepas de instituciones extranjeras.

CONCLUSIONES

Se sintetizó una nueva familia de penicilinas semisintéticas derivadas del ácido 9-xantenoacético, los productos obtenidos fueron caracterizados empleando los métodos espectroscópicos y de análisis conocidos.

TABLA IV

	Nocardia asteroides (aisladas en Cuba)								Nocardia asteroides (ceparios extranjeros)							
	n	10	n	50	n	100	$\mu\text{g/mL}$ n 500		n	10	n	50	n	100	n	500
penicilina																
bencilpenicilina	9	0	9	11	9	22	9	55	9	0	9	11	9	22	9	56
9-xantenoacetilpenicilina sódica	22	4	22	36	21	71	17	76	10	0	10	0	10	60	9	56

n : número de cepas trabajadas

Fue comprobada la eficacia "in vitro" de esta nueva familia de penicilinas semisintéticas frente a microorganismos del género *Nocardia* en cepas aisladas en Cuba.

Se recomienda como dosis óptima entre 0,5 y 4 $\mu\text{g/mL}$; 0,25 $\mu\text{g/mL}$ y 0,125 $\mu\text{g/mL}$ para *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Corynebacterium pyogenes* respectivamente.

RECONOCIMIENTOS

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

REFERENCIAS

1. PIER A. C. *Am. J. Vet. Res.* 22, 502, 1961.
2. PIER A. C. *Am. J. Vet. Res.* 22, 698, 1961.
3. WENDT K. *Mitteilung: Klinik und Pathologie*, 1969.
4. WENDT K. *Vet. Med.* 24, 254, 1969.
5. WENDT K. *Vet. Med.* 24, 259, 1969.
6. LINDNER K. E. *Archiv. fur Exp. Veterinarni* 24, 1283, 1970.
7. KURUP P. V. *Can. J. Microb.* 19, 1035, 1973.
8. GOODFELLOW M. *J. Gen. Microb.* 83, 375, 1974.
9. LEÓN R. D., RODÉS L. D. Y GARCÍA J. C. Patente Cuba C 07D 499/16; 34362.
10. GARCÍA J. C. Y MARTÍNEZ E. *Revista Salud Animal* 1, 57, 1979.
11. TABLADA L., MARTÍNEZ A. Y MARTÍNEZ E. *Comunicación personal*.
12. HOLLEMAN A. F. *Organic Syntheses*, coll. 1, 1961.
13. GOLDBERG A. A. AND WRAGG A. H. *J. Chem. Soc.* 4823, 1957.