

## BLOQUE TEMÁTICO 6.- Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

### Síntesis química de Inhibidores enzimáticos de la Pared Celular

**Daniel Collado Martín**

*Departamento de Química Orgánica*

*Facultad de Ciencias*

# Penicilinas

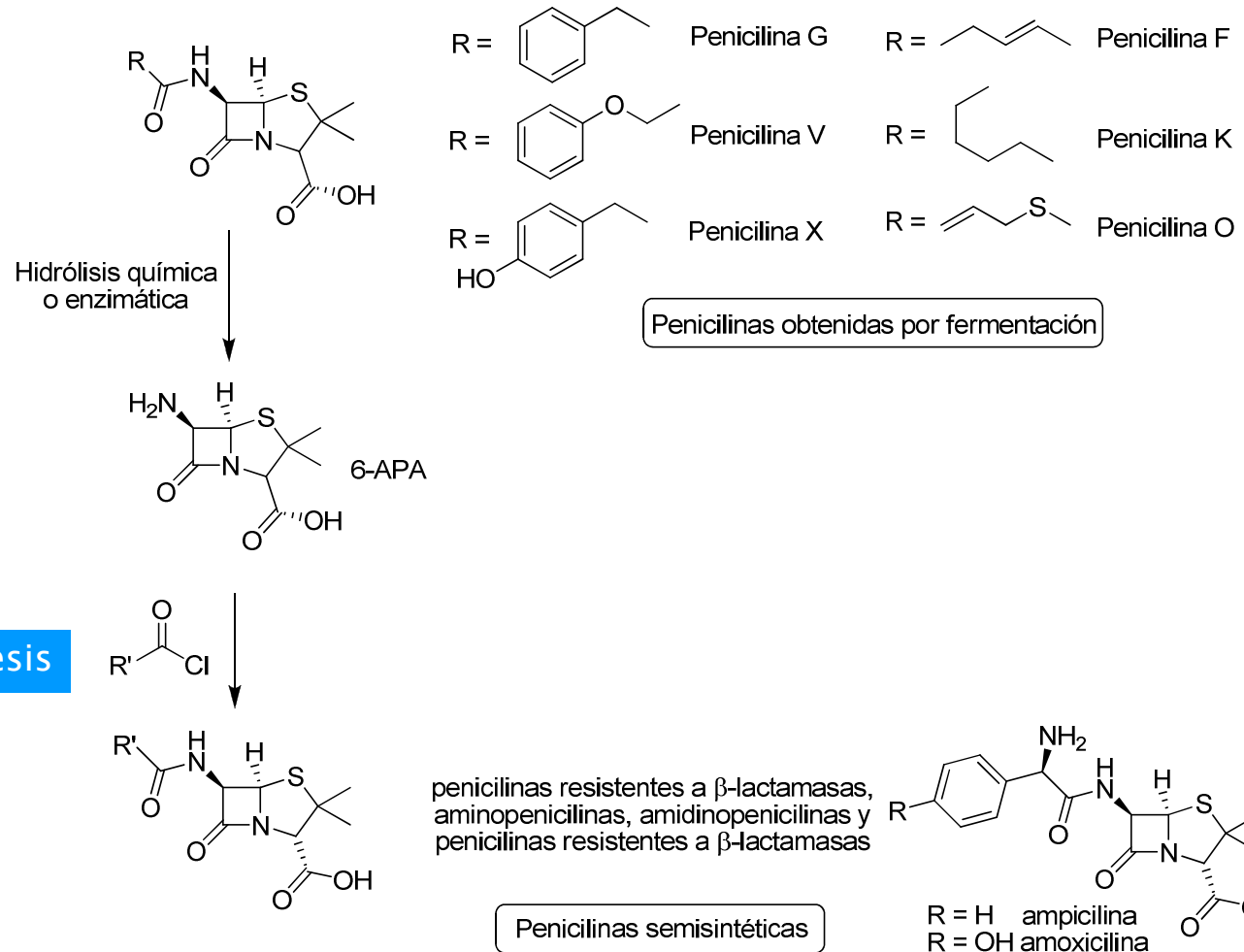
Las penicilinas son el grupo de antibióticos más usado en la actualidad. Estas se obtienen mediante fuente natural y mediante síntesis parciales.



Fermentación

Penicilinas

Síntesis parcial o semisíntesis



# Penicilinas

El intermedio en la síntesis de las penicilinas semisintéticas es el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) que puede obtenerse a partir de la bencilpenicilina o penicilina G natural por hidrólisis enzimática o por métodos químicos.

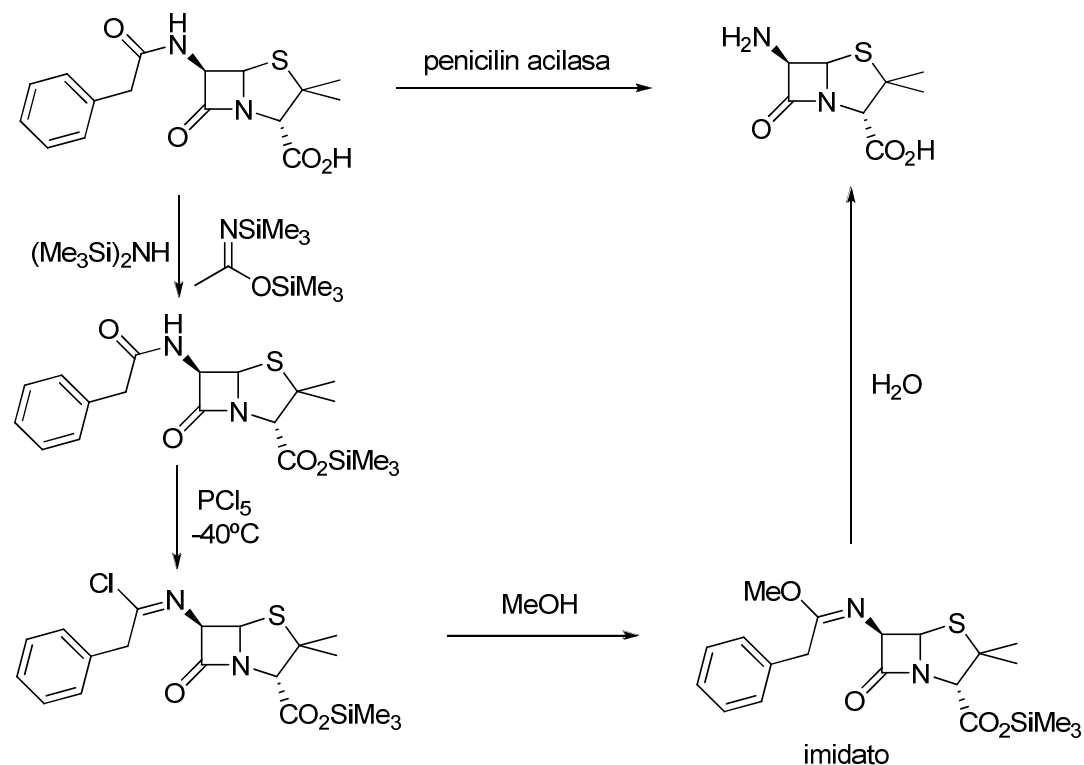


## Protección ácido carboxílico

Los ésteres silílicos son estables en condiciones no acuosas y se pueden desproteger con alcohol a reflujo. A mayor sustitución en el átomo de silicio mayor estabilidad y por tanto hay que usar medio ácido o básico suave para desprotección. Se forman:

- 1.-  $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{pyr}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $30^\circ$ .
- 2.-  $\text{MeC}(\text{OSiMe}_3)=\text{NSiMe}_3$ ,  $\text{HBr}$ , dioxano.
- 3.-  $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $30^\circ$

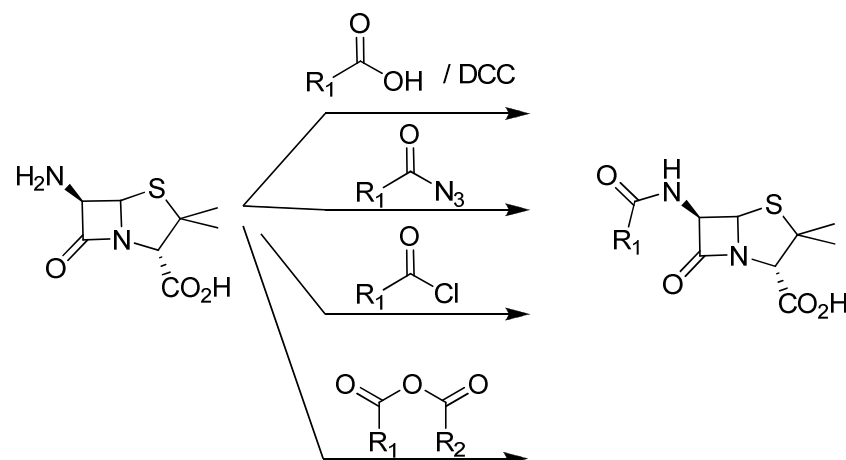
En las primeras condiciones se protegen también alcoholes.





## Activación de ácidos carboxílicos

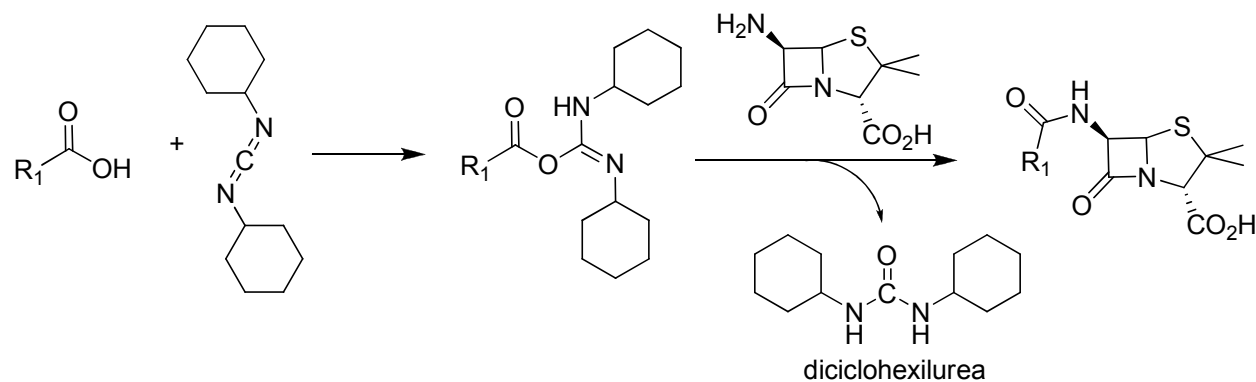
La labilidad del sistema de  $\beta$ -lactama hace necesario el empleo de condiciones de acilación muy suaves. Así, suelen emplearse directamente ácidos carboxílicos en presencia de agentes de acoplamiento (DCC o similares), así como cloruros de ácidos, acilazidas o anhídridos en presencia de bases y a bajas temperaturas.



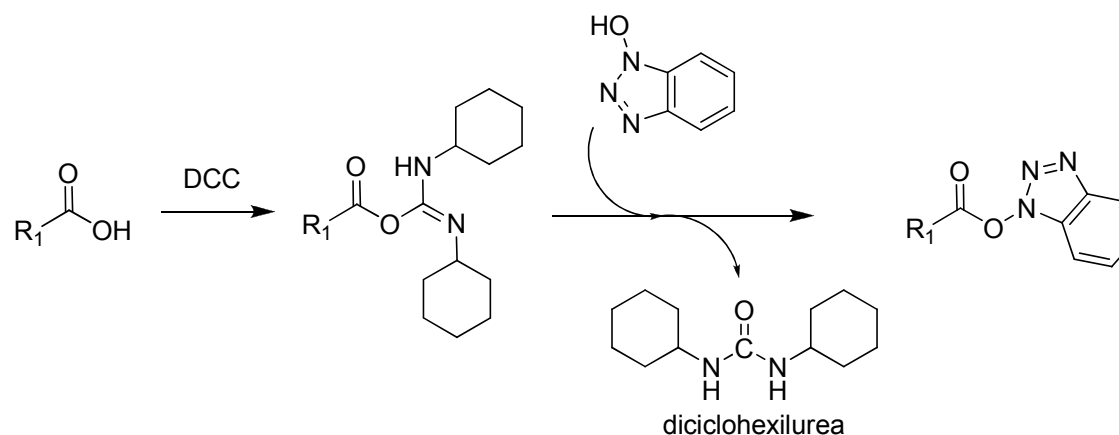


## Activación de ácidos carboxílicos

El empleo de reactivos de acoplamiento constituye la estrategia más usual para la formación de enlaces peptídicos. La activación del ácido tiene lugar *in situ* por la formación de un intermedio activado por la reacción entre el grupo carboxilo y el agente activante. La *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) es un compuesto orgánico cuyo uso principal es la formación de enlaces amida por lo que se ha usado extensamente en la síntesis de péptidos.



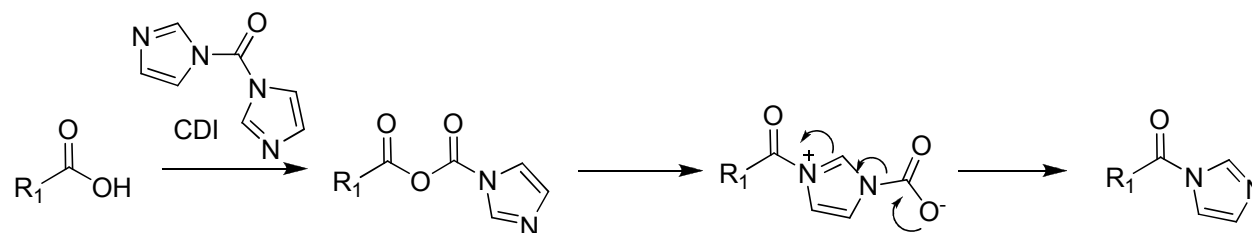
La DCC puede dar reacciones no deseadas como reacciones de acilación intramolecular para dar una *N*-acil-*N,N'*-dicyclohexilurea no reactiva. Esto se evita añadiendo en el medio de reacción 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) como catalizador del proceso.



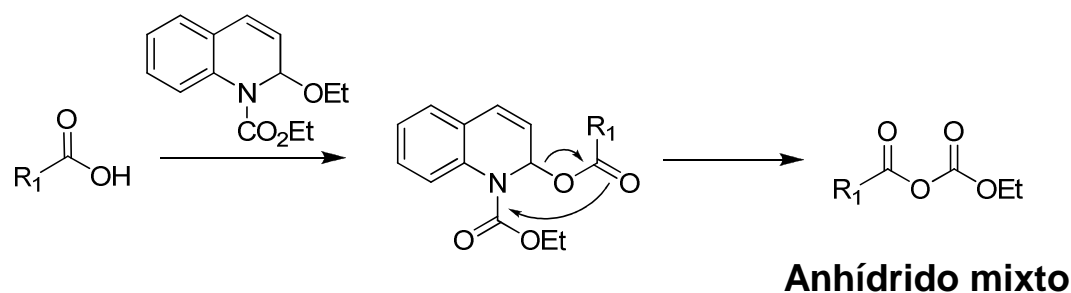


## Activación de ácidos carboxílicos

Otros reactivos de acoplamiento que se usan habitualmente son el carbonildiimidazol,



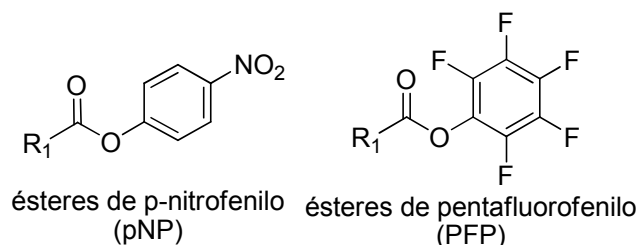
y el reactivo de Belleau (1-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinoleína, EEDQ). En ambos casos, tiene lugar la activación del grupo carbonilo en el medio de reacción.





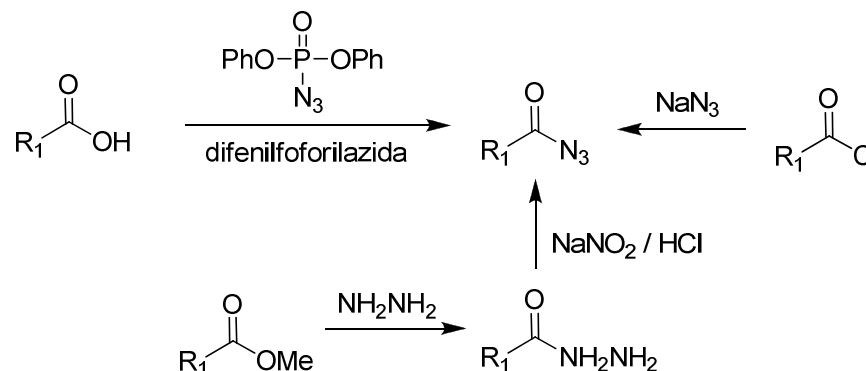
## Activación de ácidos carboxílicos

Otro método alternativo para la formación de enlaces amidas consiste en el empleo de los denominados ésteres activados. Dicha activación se fundamenta en la presencia de un buen grupo saliente capaz de estabilizar la carga negativa.



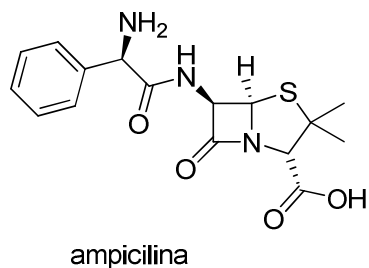
La activación del grupo carboxilo puede llevarse también en forma de acilazidas, mediante alguno de los métodos clásicos.

Las acilazidas son relativamente inestables y evolucionan fácilmente a isocianatos por medio de la *transposición de Curtius*, por lo que su uso es escaso.

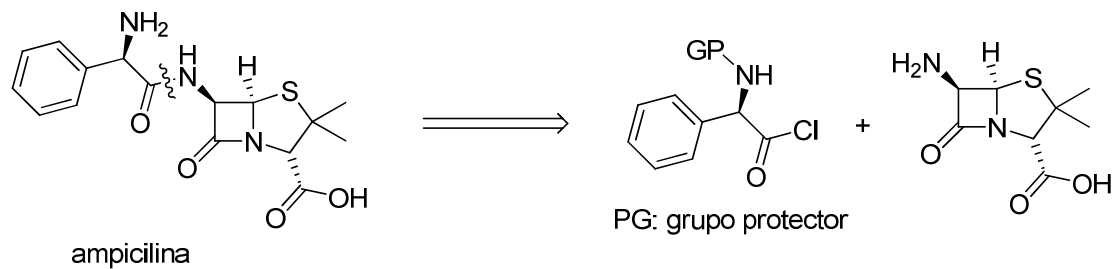




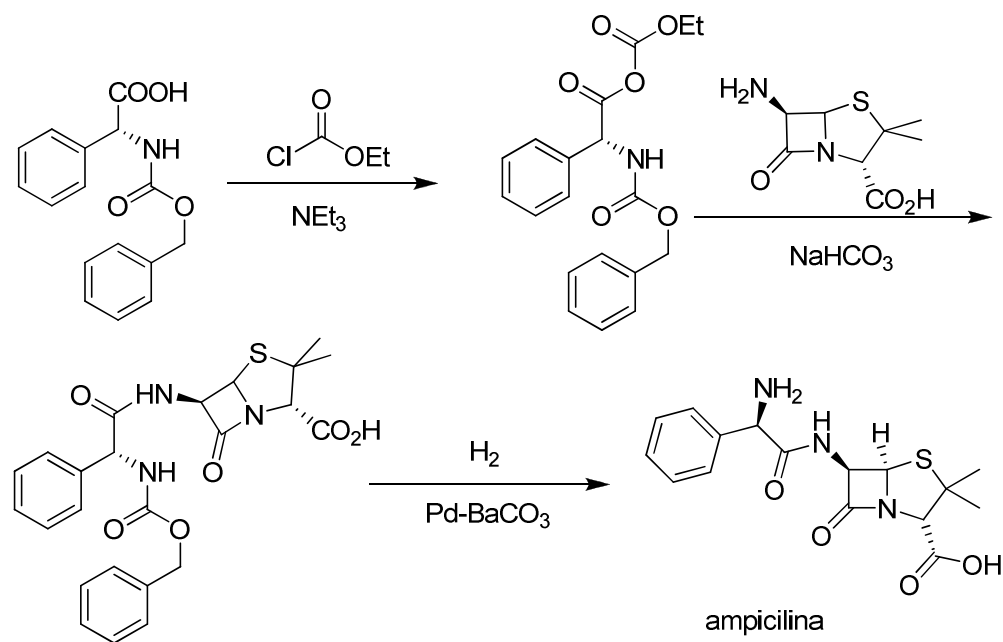
# Penicilinas



## Análisis retrosintético



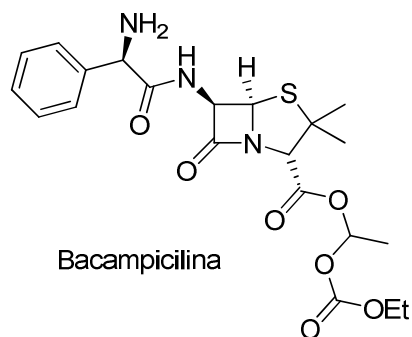
## Síntesis



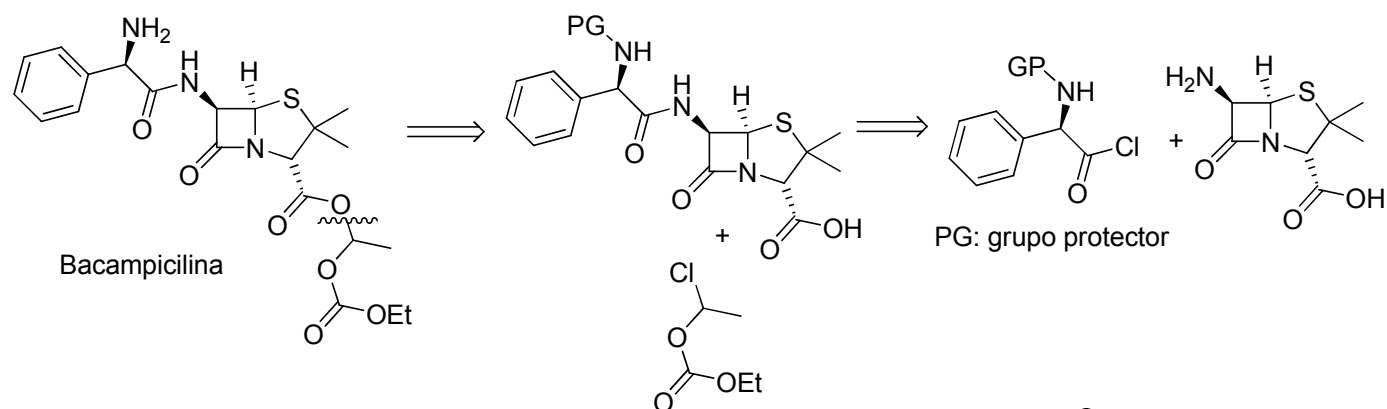




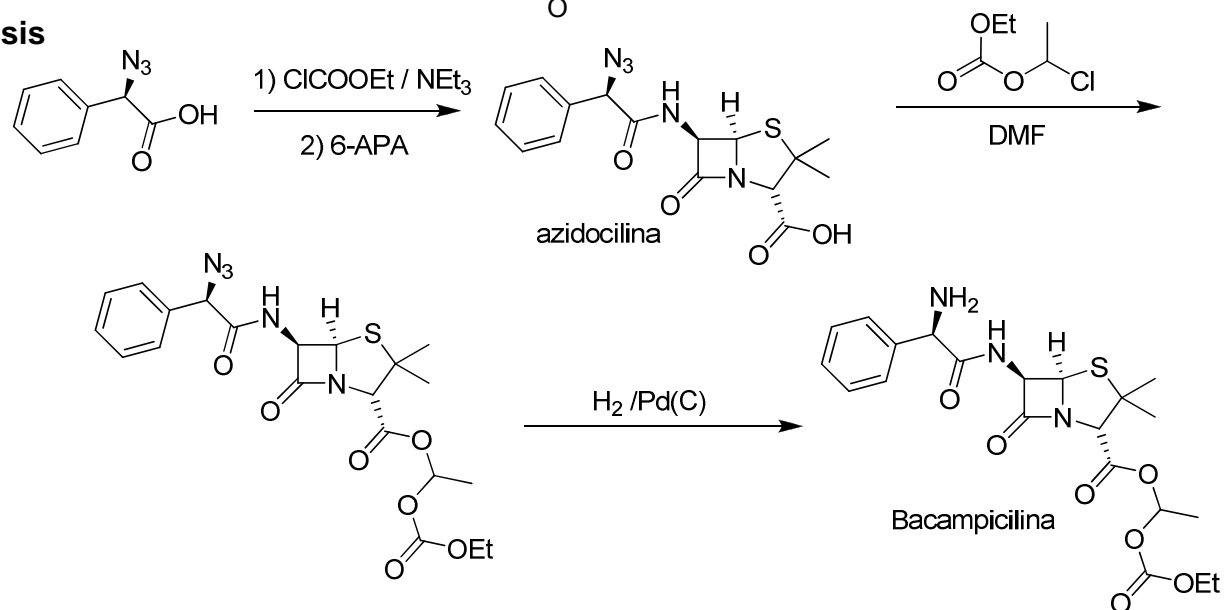
# Penicilinas



## Análisis retrosintético



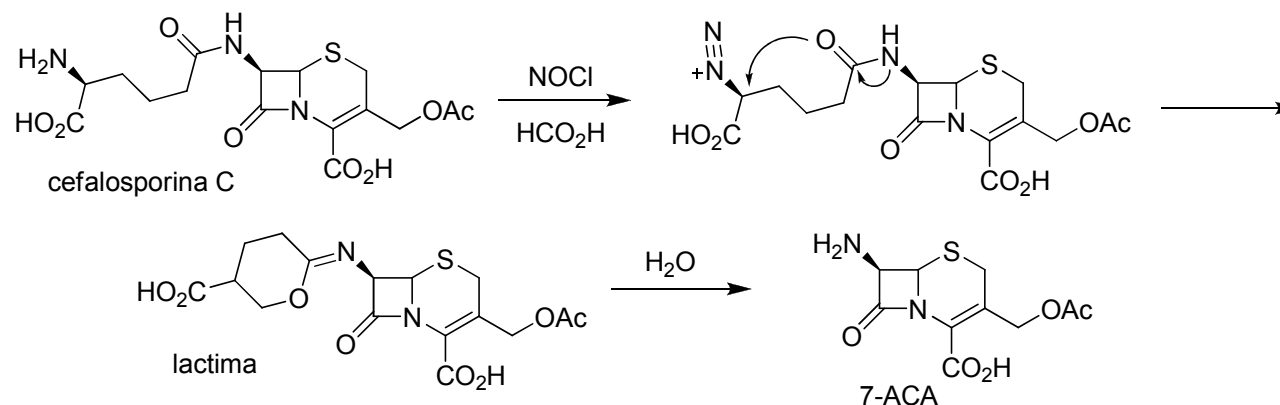
## Síntesis





## Cefalosporinas

De forma similar a las penicilinas donde el intermedio clave es el 6-APA, el intermedio clave en la síntesis de cefalosporinas es el ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) que se obtiene industrialmente a partir de la cefalosporina C. En este caso no ha encontrado todavía una vía enzimática adecuada para realizar esta transformación a escala industrial, por lo que se lleva a cabo por vía química.

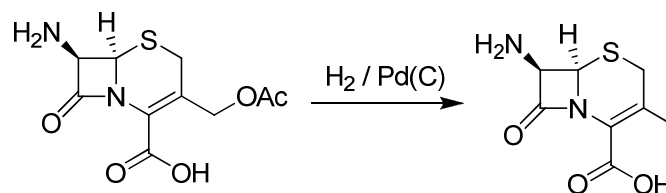


El método químico se basa en la diazotación con cloruro de nitrosilo ( $\text{ClNO}$ ) del grupo  $\alpha$ -amino del resto de  $\alpha$ -aminoadipilo de la cadena lateral de la cefalosporina C, seguido de desplazamiento intramolecular de la sal de diazonio intermedia por parte del grupo amida para dar una lactima fácilmente hidrolizable.

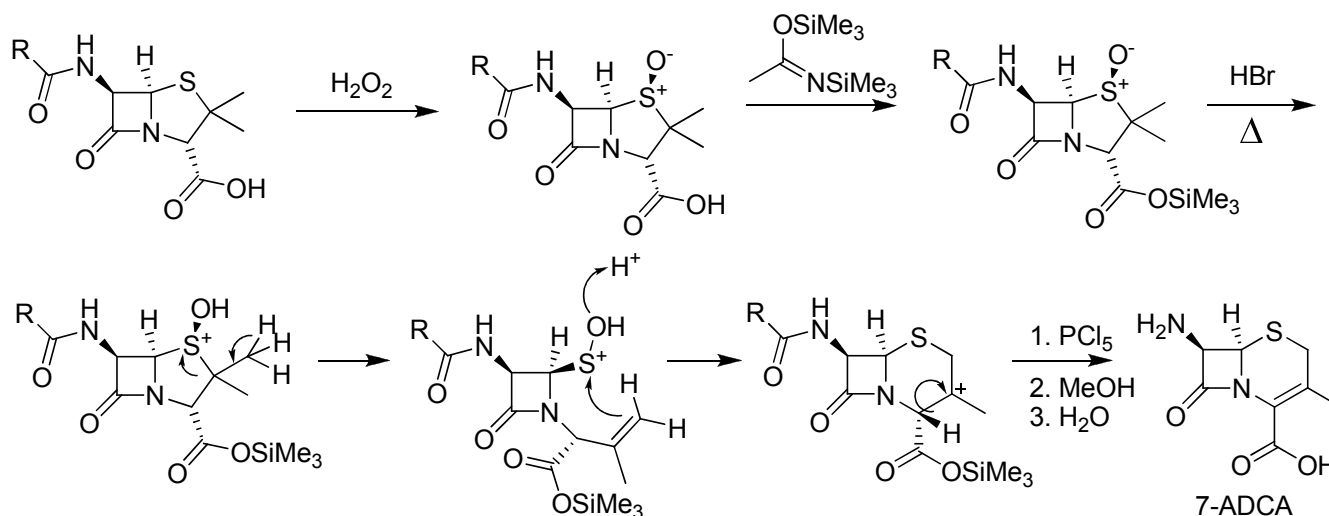
# Cefalosporinas



Otro método de síntesis de cefalosporinas es a partir de penicilinas. El producto final es un ácido 7-amino-3-desacetoxicefalosporánico (7-ADCA), importante intermedio en la síntesis parcial de cefalosporinas. Inicialmente, la síntesis del 7-ADCA se llevó a cabo por hidrogenación del ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA), si bien con rendimientos moderados.

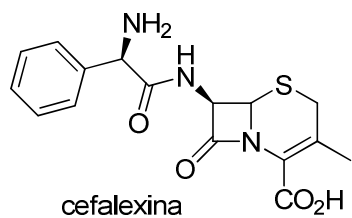


Métodos más modernos implican una reacción de *transposición de Pummerer* modificada. La oxidación al correspondiente sulfóxido y posterior tratamiento con HBr en caliente proporciona el esqueleto de cefalosporina. El curso de la reacción necesita de la protección del ácido carboxílico como éster silílico.

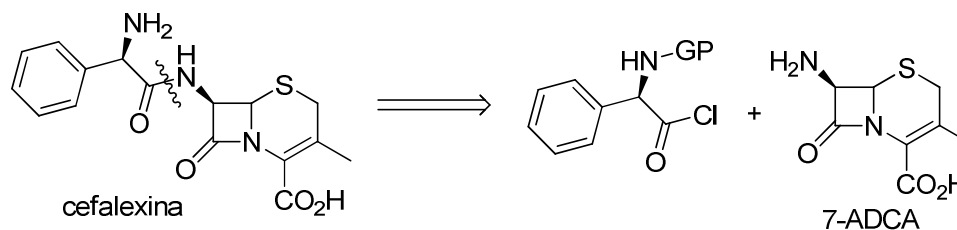




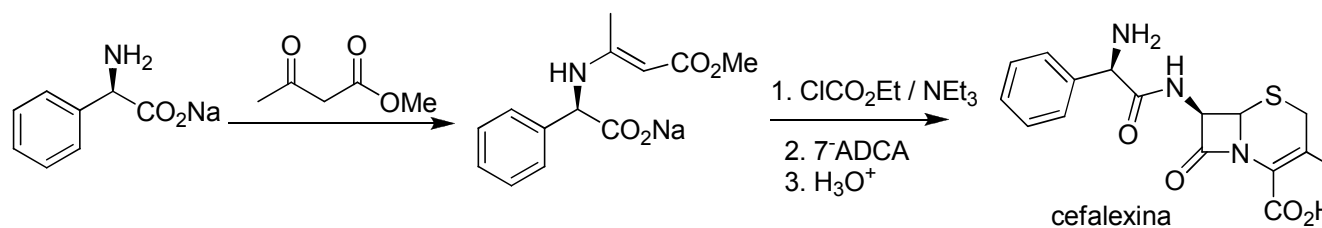
## Cefalosporinas



### Análisis retrosintético

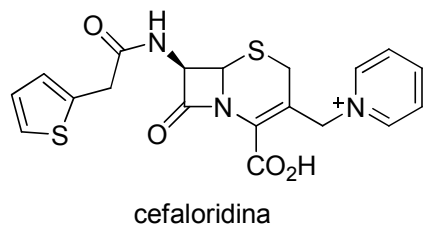


### Síntesis

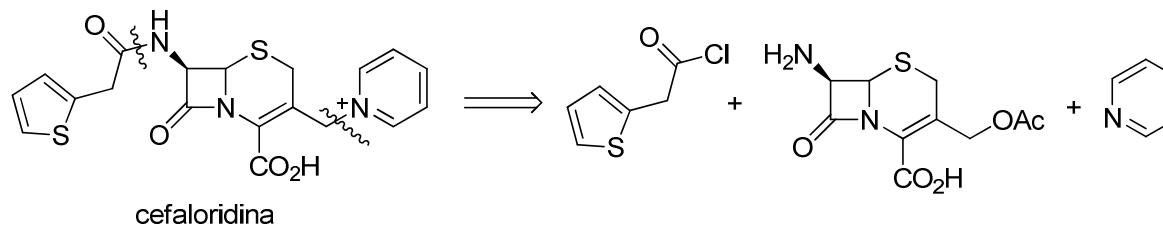




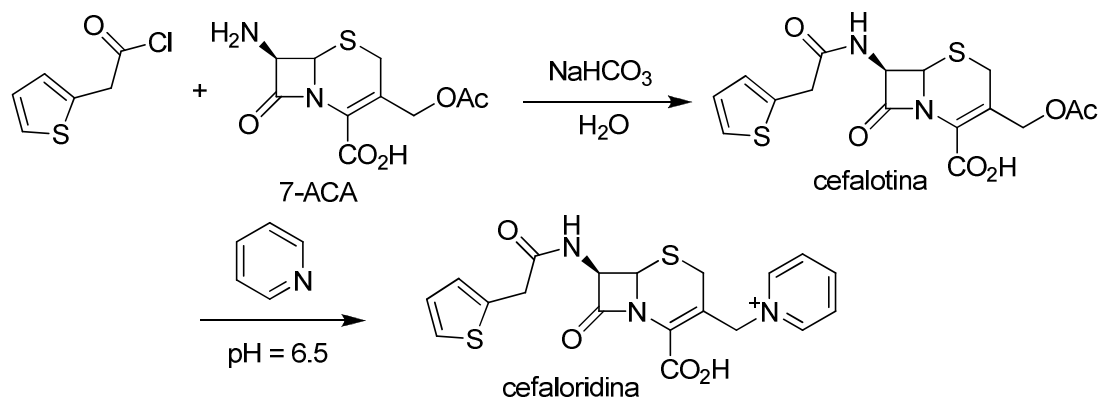
# Cefalosporinas



## Análisis retrosintético



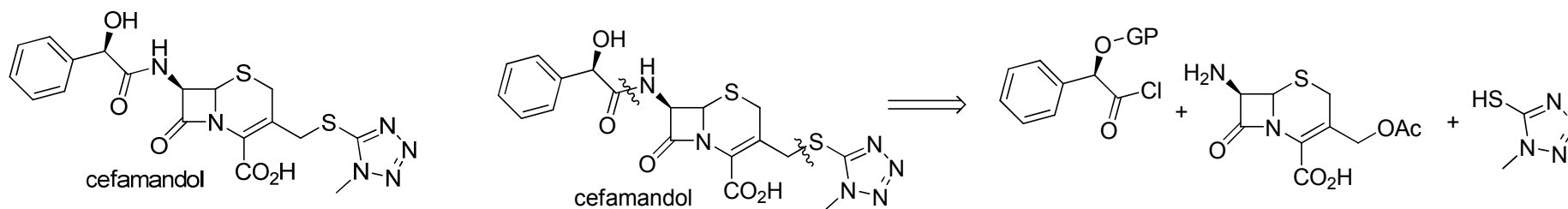
## Síntesis



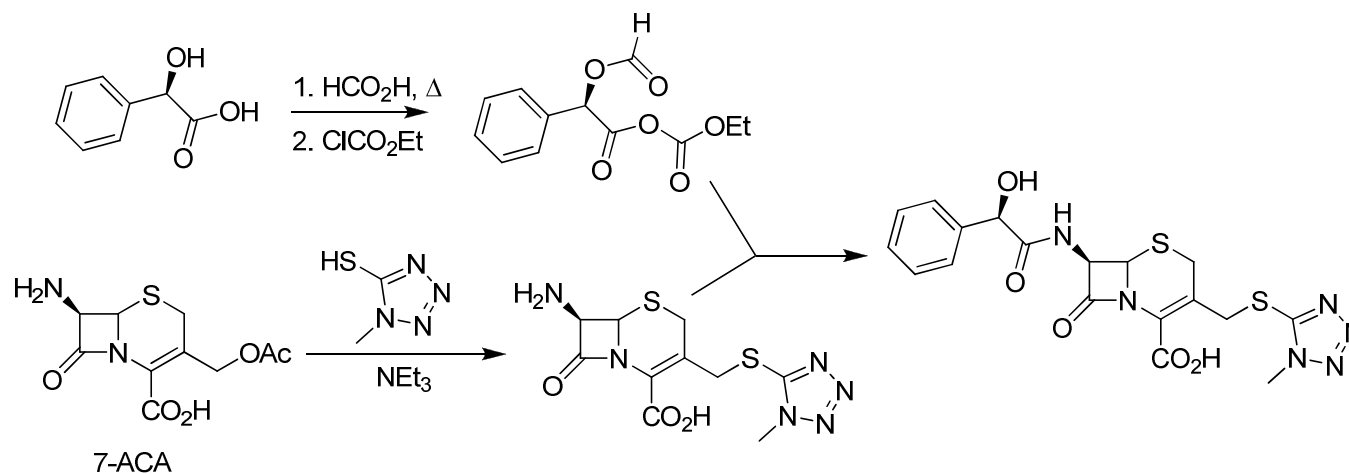


# Cefalosporinas

## Análisis retrosintético



## Síntesis

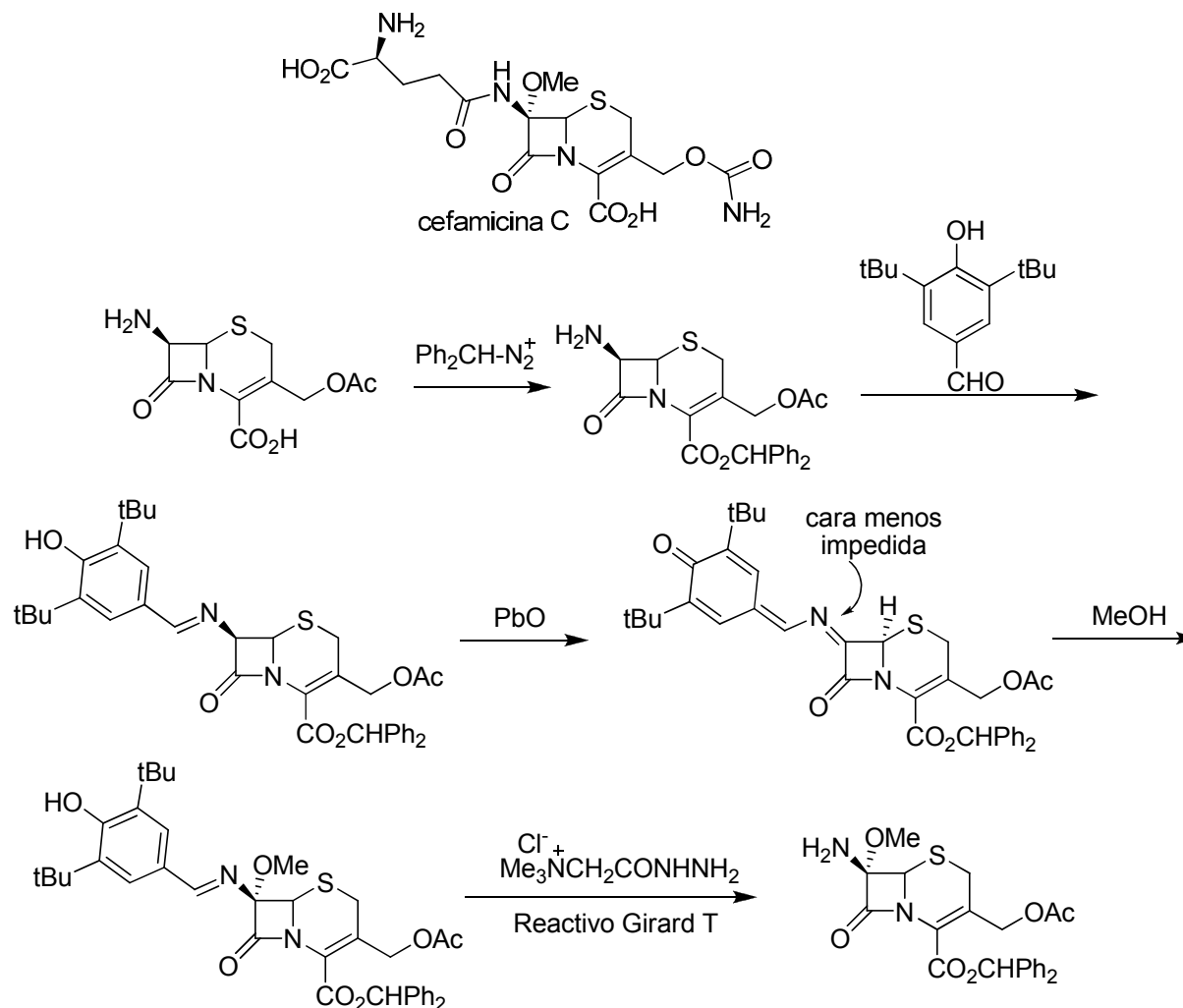


# Cefamicinas

La cefamida es un producto natural descubierto a partir de cultivos de *Streptomyces clavurlegus*, estructuralmente está relacionado con las cefalosporinas que posee un grupo metoxi en posición 7 $\alpha$  lo que les confiere una mayor resistencia a las  $\beta$ -lactamasas.



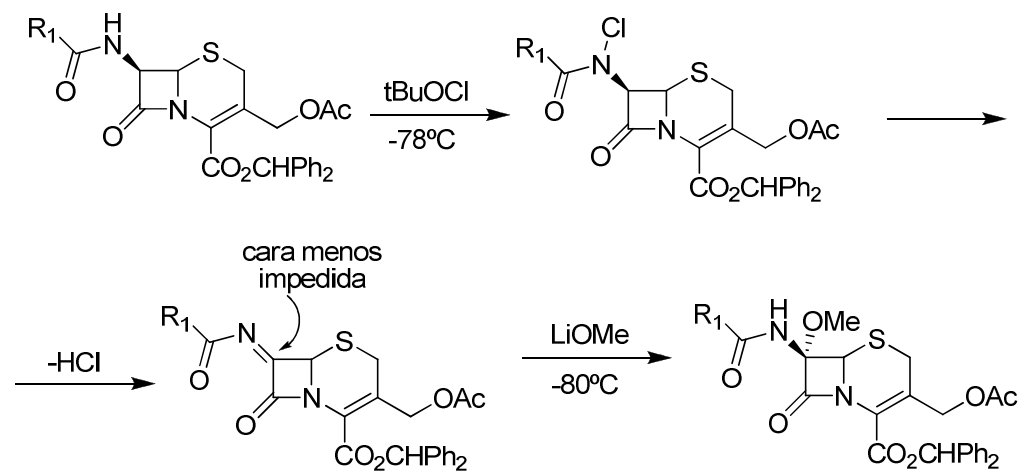
La introducción del grupo metoxilo, aunque aparentemente difícil, se lleva a cabo eficientemente por tratamiento a baja temperatura de 7-ACA previamente protegido como éster.





## Cefamicinas

Esta reacción se puede llevar de manera análoga con derivados 7-acilamino-3-cefemo con tratamiento con hipoclorito de *tert*-butilo seguido de metóxido de litio.

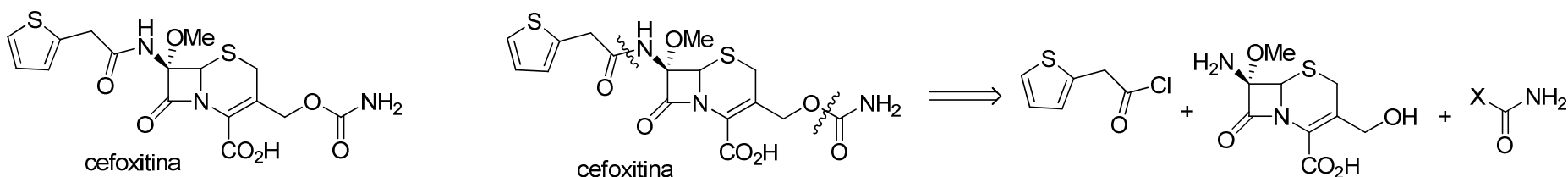




# Cefamicinas



## Análisis retrosintético



## Síntesis

