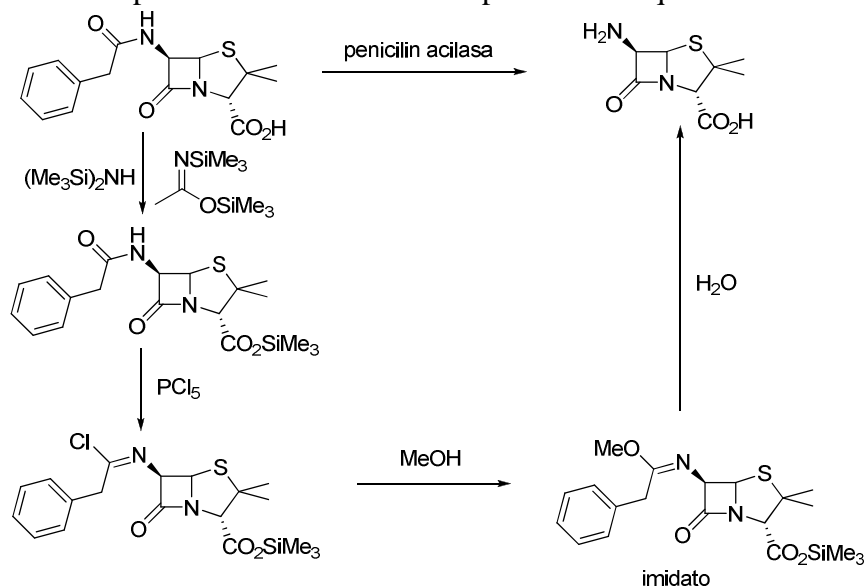


Diseño y síntesis de Fármacos

Inhibidores de Pared Celular

1. Semisíntesis de 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.



El método químico implica una hidrólisis selectiva de la amida acíclica mediante PCl_5 a -40°C aprovechando la mayor nucleofilia del oxígeno de la amida comparado con el oxígeno β -lactámico como consecuencia de la menor donación de electrones por parte del nitrógeno β -lactámico. Previamente es necesaria la protección del ácido en forma de éster trimetilsilílico fácil de hidrolizar en condiciones ácidas suaves. Pueden utilizarse como agente sililante reactivos como N,O-bis(trimetilsilil)acetimidato o hexametildisilazano. El tratamiento con metanol en frío da a lugar al iminoéster que por adición de agua conduce a 6-APA mediante hidrólisis simultánea del éster silílico y del iminoéster.

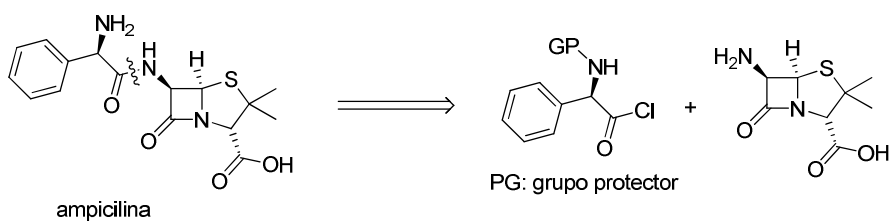
Los ésteres silílicos son estables en condiciones no acuosas y se pueden desproteger con alcohol a reflujo. A mayor sustitución en el átomo de silicio mayor estabilidad y por tanto hay que usar medio ácido o básico suave. Se forman:

- 1.- $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{pyr}$, CH_2Cl_2 , 30° .
- 2.- $\text{MeC}(\text{OSiMe}_3)=\text{NSiMe}_3$, HBr , dioxano.
- 3.- $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$, CH_2Cl_2 , 30°

En las primeras condiciones se protegen también alcoholes.

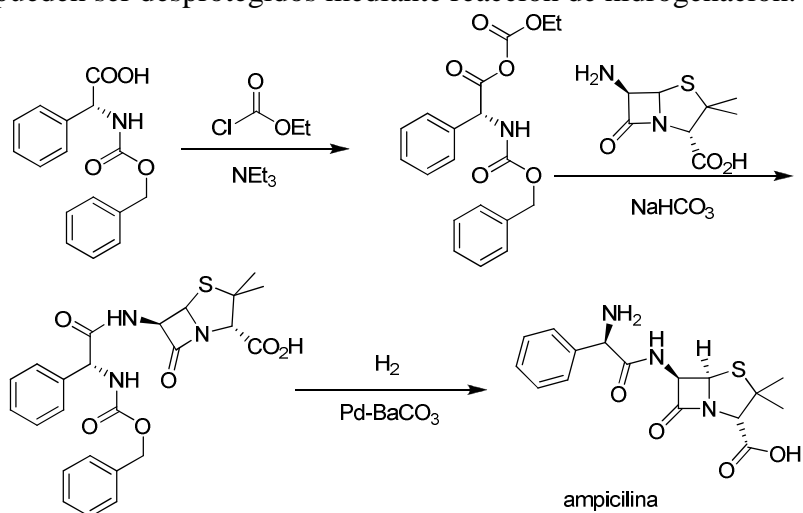
Ampicilina

El análisis retrosintético usando como producto de partida el ácido penicilánico (6-APA) nos lleva al uso de una fenilglicina con el correcto centro quiral.

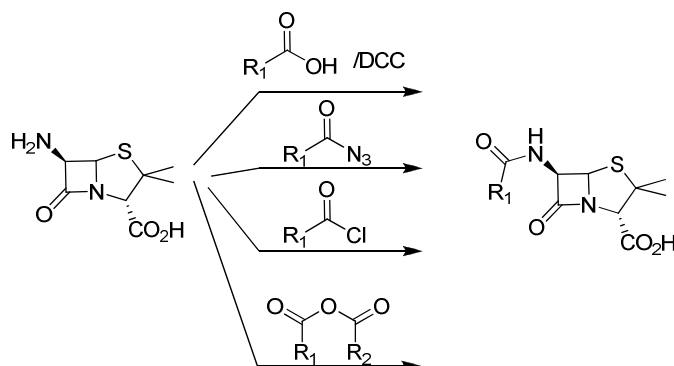


La síntesis parte de (D)-fenilglicina con su grupo amino protegido en forma de carbamato de bencilo. Posteriormente, se activa del grupo carboxilo mediante la formación de anhídrido mixto por condensación con cloroformiato de etilo. En este anhídrido mixto la función más activa es la del ácido de partida y no la del ácido carbónico (en esta última la función carbonílica posee un grupo etoxi que resta actividad).

La protección del grupo amino necesaria para llevar a cabo la reacción de acoplamiento se lleva a cabo formando un carbamato, en este caso un bencilcarbamato. Estos tienen la ventaja que pueden ser desprotegidos mediante reacción de hidrogenación.

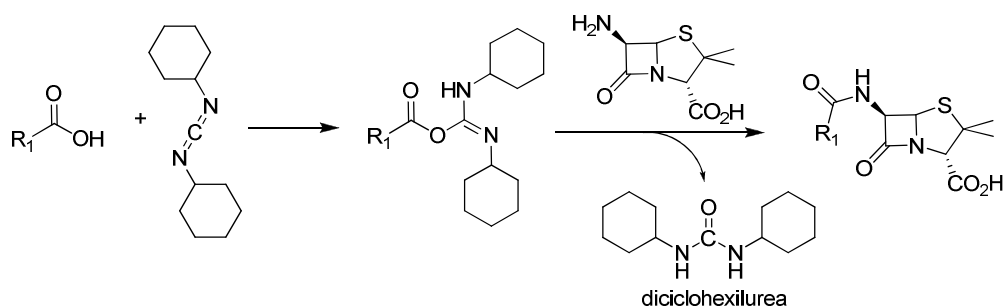


Activación de ácidos carboxílicos. La labilidad del sistema de β -lactama hace necesario el empleo de condiciones de acilación muy suaves. Así, suelen emplearse directamente ácidos carboxílicos en presencia de agentes de acoplamiento (DCC o similares), así como cloruros de ácidos, acilazidas o anhídridos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

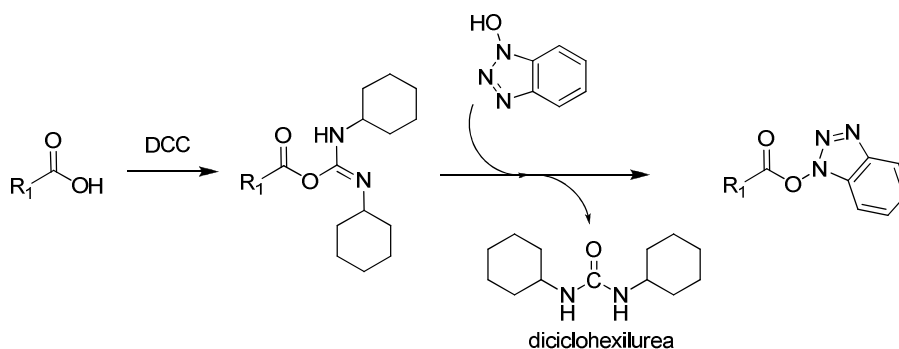


El empleo de reactivos de acoplamiento constituye la estrategia más usual para la formación de enlaces peptídicos. La activación del ácido tiene lugar *in situ* por la

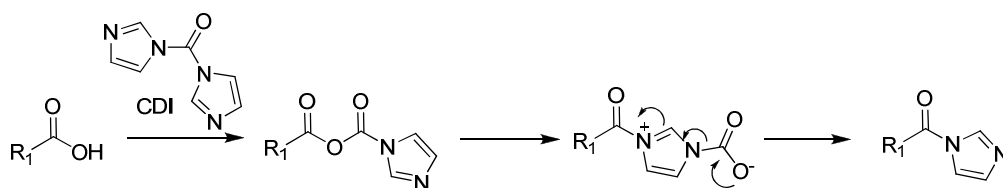
formación de un intermedio activado por la reacción entre el grupo carboxilo y el agente activante. Las carbodiimidas suelen usarse para tal fin. La *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) es un compuesto orgánico cuyo uso principal es la formación de enlaces amida por lo que se ha usado extensamente en la síntesis de péptidos. Es altamente soluble en diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo y dimetilformamida, pero es insoluble en agua.



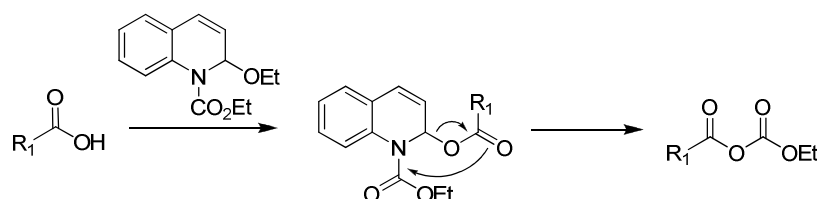
La DCC puede dar reacciones no deseadas como reacciones de acilación intramolecular para dar una *N*-acil-*N,N'*-diciclohexilurea no reactiva. Esto se evita añadiendo en el medio de reacción 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) como catalizador del proceso.



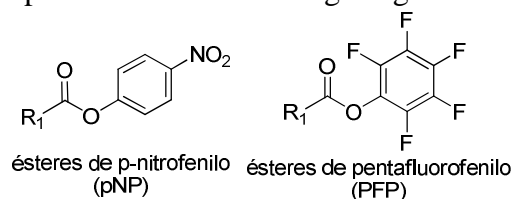
Otros reactivos de acoplamiento que se usan habitualmente son el carbondiidimidazol,



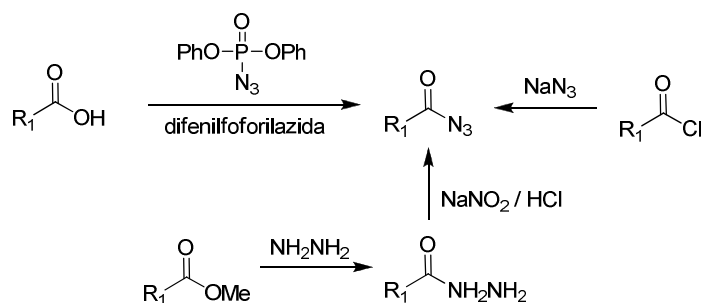
y el reactivo de Belleau (1-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinoleína, EEDQ). En ambos casos, tiene lugar la activación del grupo carbonilo en el medio de reacción.



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.



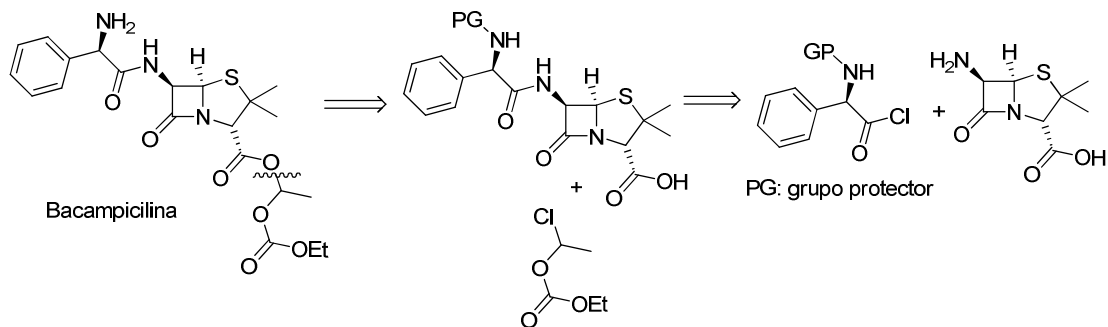
La activación del grupo carboxilo puede llevarse también en forma de acilazidas, mediante alguno de los métodos clásicos.



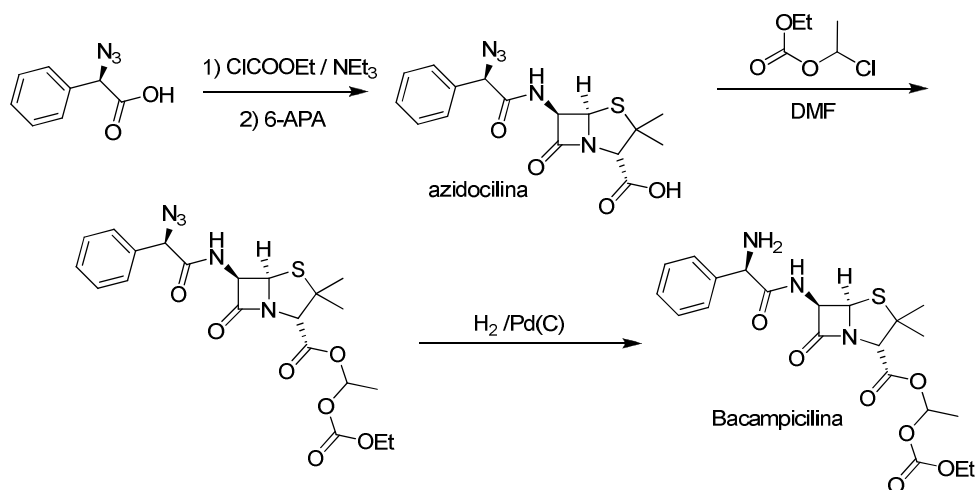
Las acilazidas son relativamente inestables y evolucionan fácilmente a isocianatos por medio de la transposición de Curtius, por lo que su uso es escaso.

Bacampicilina

La bacampicilina es un derivado de la ampicilina en el cual el ácido carboxílico está en forma de éster. Este éster en el organismo a pH ácido se hidroliza a ampicilina.

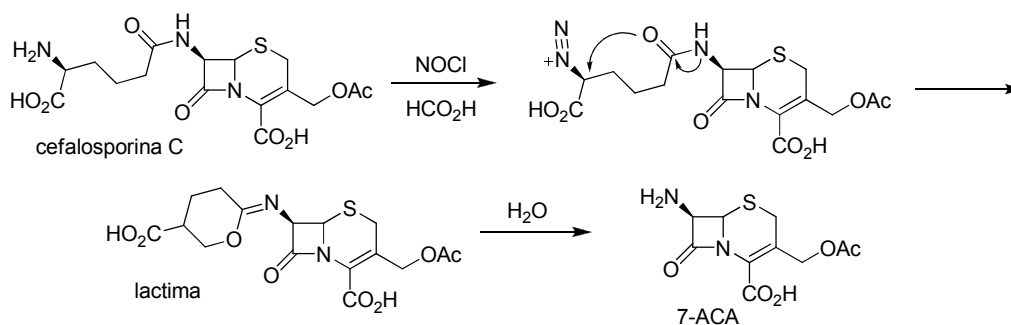


Una ruta alternativa supone el uso de un grupo análogo a la amina el cual pueda transformarse fácilmente en las condiciones adecuadas de no apertura de la β -lactama. Estas condiciones suaves son hidrogenaciones.



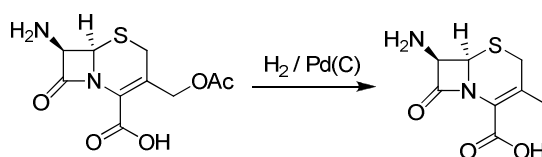
2. Semisíntesis de cefalosporinas

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.

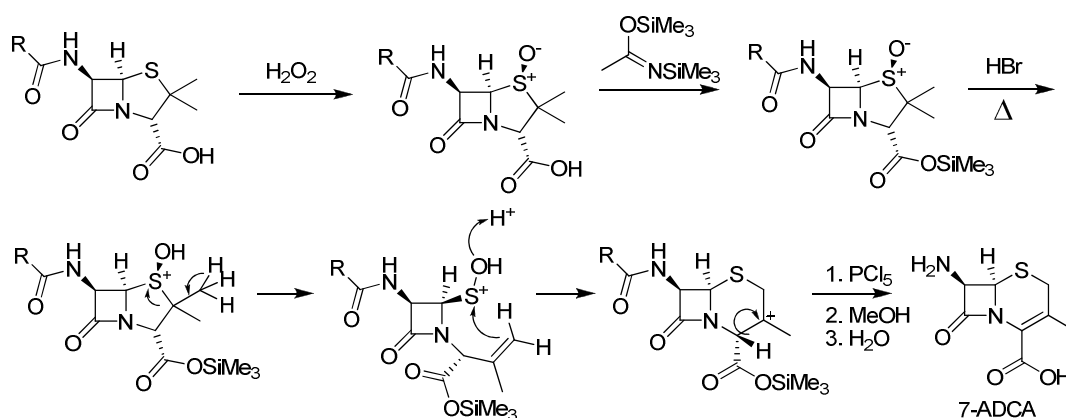


El método químico se basa en la diazotación con cloruro de nitrosilo (ClNO) del grupo α-amino del resto de α-aminoadipoilo de la cadena lateral de la cefalosporina C, seguido de desplazamiento intramolecular de la sal de diazonio intermedia por parte del grupo amida para dar una lactima fácilmente hidrolizable.

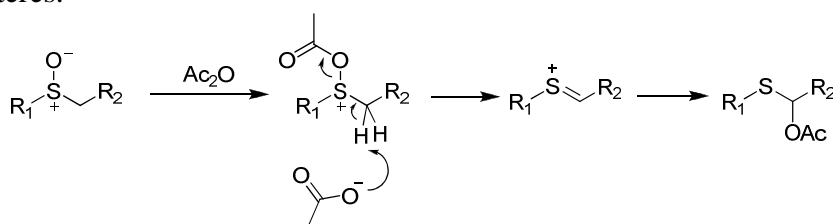
Otro método de síntesis de cefalosporinas es a partir de penicilinas. El producto final es un ácido 7-amino-3-desacetoxicefalosporánico (7-ADCA), importante intermedio en la síntesis parcial de cefalosporinas. Inicialmente, la síntesis del 7-ADCA se llevó a cabo por hidrogenación del ácido 7-aminocefalosporánico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

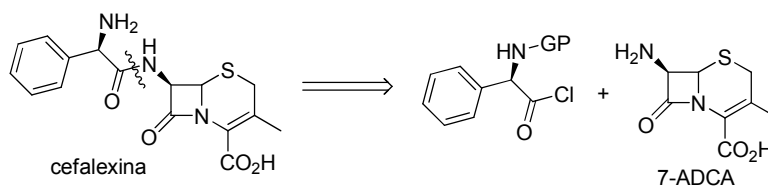


Desde un punto de vista mecanístico, la transposición de Pummerer es una reacción característica de los sulfóxidos. Por tratamiento de éstos con Ac_2O se obtienen α -acetoxioésteres.

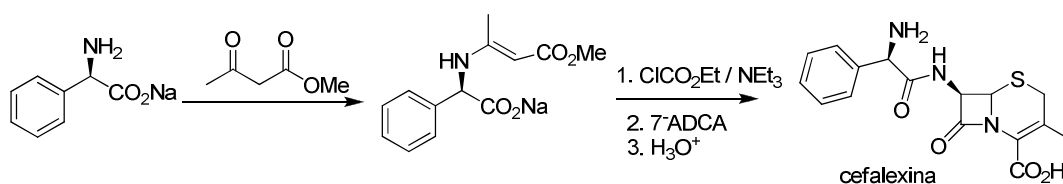


Cefalexina

La cefalexina tiene como estructura principal un sistema 7-ADCA y una cadena lateral similar a la ampicilina.

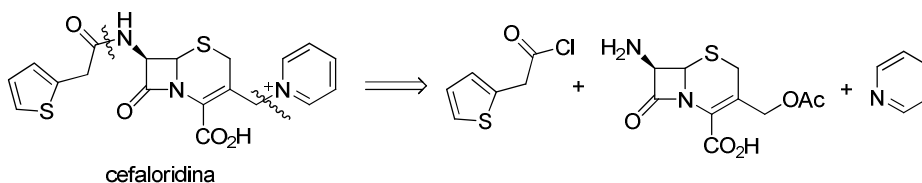


En este caso partimos de la D-fenilglicina con la precaución de proteger el grupo amino. Este grupo protector debe poderse eliminar en medio ácido en condiciones suaves. A diferencia de las penicilinas, las cefalosporinas tienen un doble enlace que puede ser parcialmente reducido en condiciones de hidrogenación. Por ello se puede proteger el grupo amino en forma de enamina con acetoacetato de metilo.

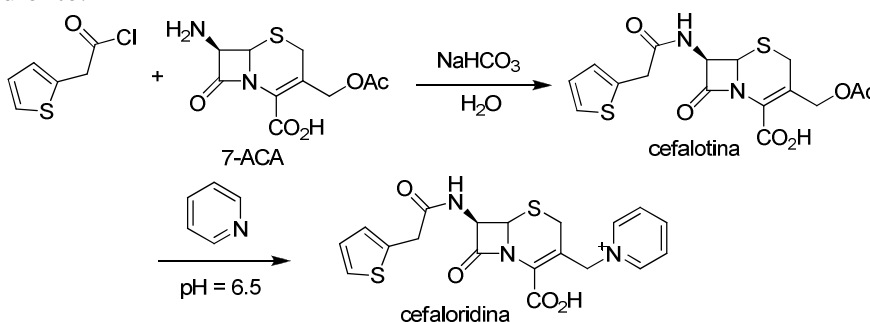


Cefaloridina

En la síntesis de la cefaloridina hay que tener en cuenta que se introduce en la estructura de 7-ACA dos modificaciones: cadena lateral y sustituyente en posición 3.



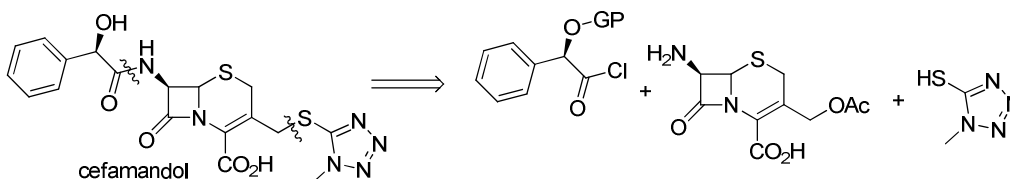
Para la primera reacción no se requiere de la protección de ningún grupo funcional y la función amida se obtiene de forma convencional con el cloruro de ácido correspondiente.



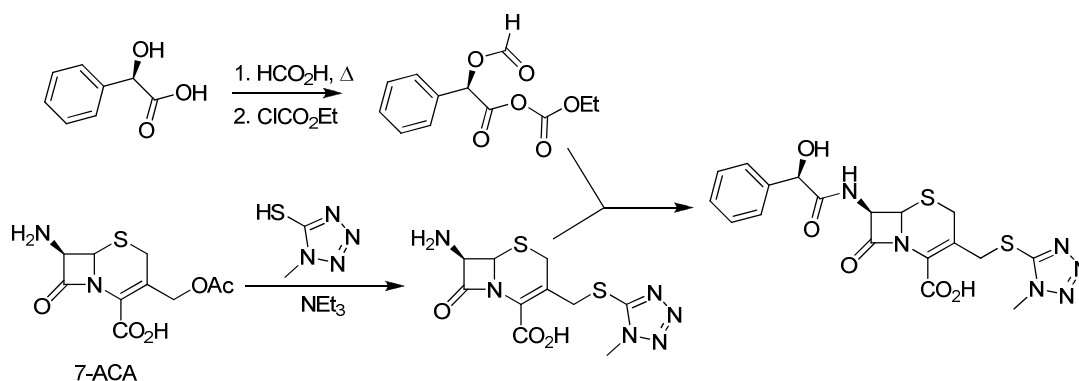
El carácter arílico del grupo acetoximetilo de la posición 3 de las cefalosporinas permite la introducción de otros grupos funcionales mediante reacciones de sustitución nucleófila. Aunque la piridina no es un buen nucleófilo, el desplazamiento del grupo se ve favorecida por la estabilidad del carbocatión intermedio.

Cefazolina

La síntesis de la síntesis de cefamandol ilustra la preparación de otra cefalosporina sustituida en posición 3. Otro tipo de sustituyentes muy habituales son los derivados de arilmercaptanos, en los que se aprovecha el carácter nucleófilo del grupo tiol, especialmente notable en medio básico.

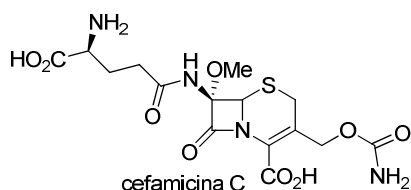


En este caso el grupo hidroxilo se protege en forma de éster con ácido fórmico a reflujo. Seguido de una secuencia normal de acilación y posterior sustitución nucleófila en medio básico con el mercapto-1,2,3,4-tetraazol.

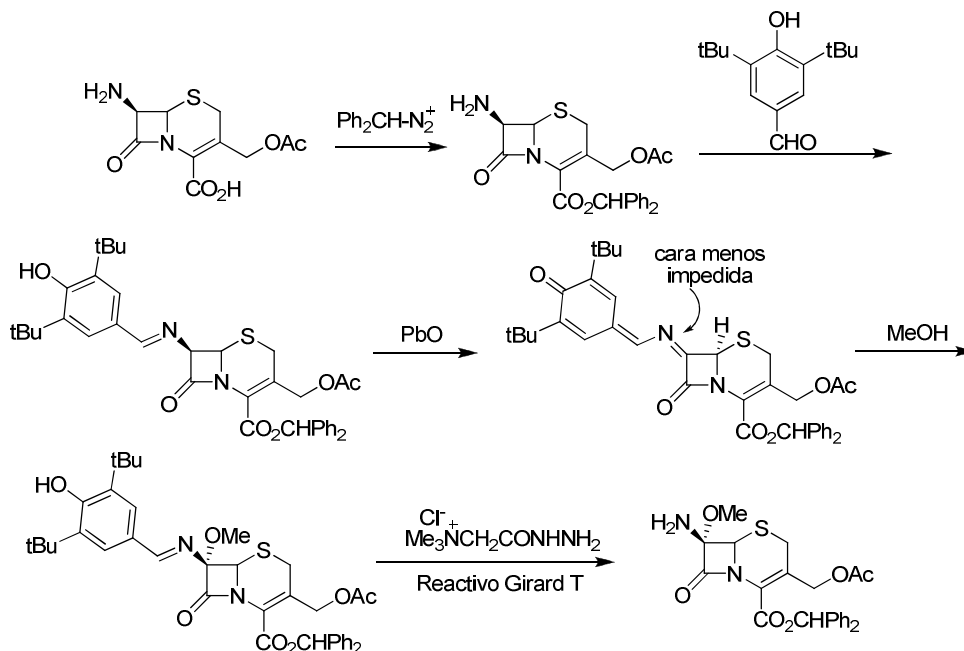


3. Semisíntesis de Cefamicinas

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 7α lo que les confiere una mayor resistencia a las β -lactamasas.



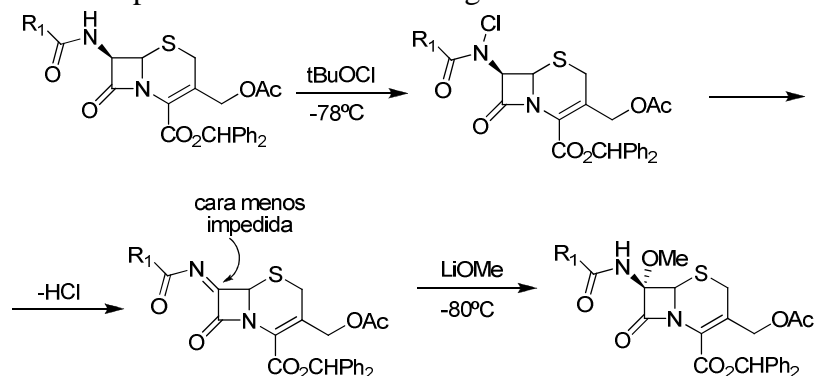
La introducción del grupo metoxilo, aunque aparentemente difícil, se lleva a cabo eficientemente por tratamiento a baja temperatura de 7-ACA previamente protegido como éster.



La protección se realiza con difenildiazometano. Esta reacción transcurre con liberación de nitrógeno. El grupo éster difenilmetílico pueden hidrolizarse en condiciones ácidas por rotura del enlace O-CHPh_2 a través de un mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$. La etapa clave es la

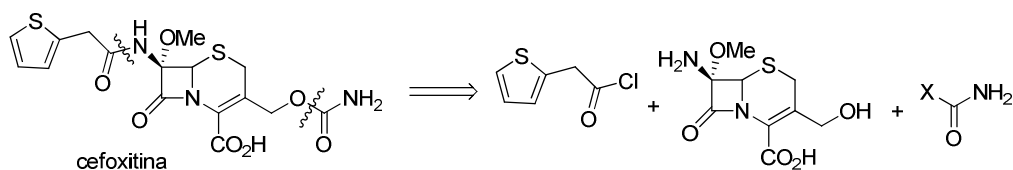
formación de la imina y su oxidación con PbO para dar una imina intermedia que por adición de metanol por la cara menos impedida da el grupo methoxi con la configuración deseada. La función imina se hidroliza por adición del reactivo de Girard T. Este reactivo es una hidrazida que se adiciona al carbono imídico y posterior hidrólisis libera la amina primaria así como la hidrazona derivada del reactivo de Girard T.

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.

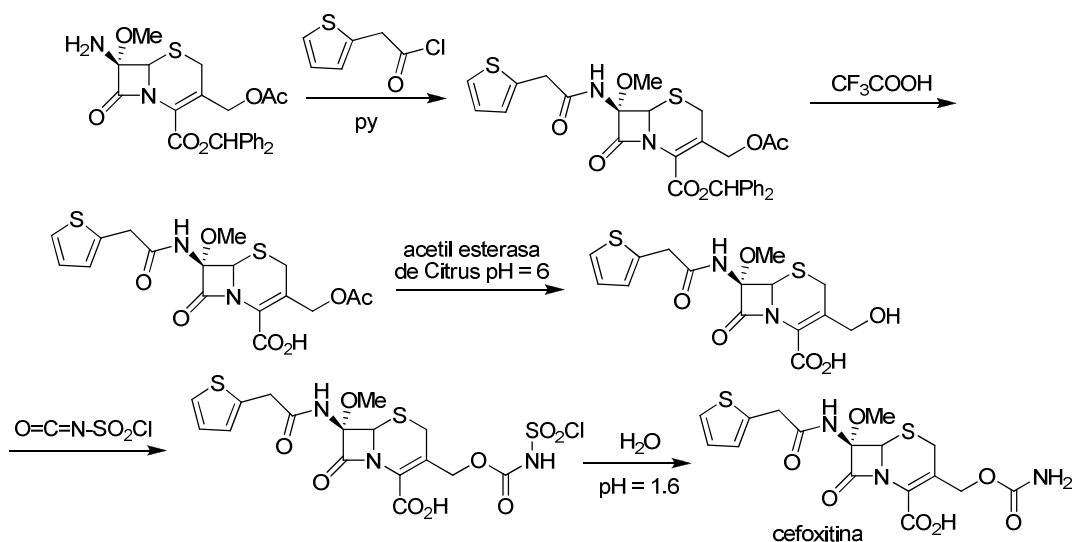


Cefoxitina

A partir del intermedio metoxilado de las cefamicinas es posible sintetizar derivados más complejos.



La reacción de acilación de la amina con el cloruro del ácido tiofeno-2-acético no plantea problemas de protección de grupos funcionales. La hidrólisis selectiva del éster difenilmético se efectúa en medio ácido, sin afectar la función amida ni éster acético. Este último se hidroliza enzimáticamente para ser después convertido en función carbamato por reacción con isocianato de clorosulfonilo. El *N*-clorosulfonil-carbamato formado se hidroliza en medio ácido a la cefoxitina.



Bibliografía utilizada

- 1) Fundamentos de Síntesis de Fármacos, P. Camps García, S. Vázquez Cruz, C. Escolano Mirón, Ed. Universitat de Barcelona, 2005. ISBN: B-84-475-2876-6.
- 2) Principles of Medicinal Chemistry, D. A. Williams, T. L. Lemke, Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2002. ISBN: 0-683-30737-1.
- 3) Introducción a la Síntesis de Fármacos, A. Delgado, C. Minguillón, J. Joglar, Ed. Síntesis, 2002. ISBN: 84-9756-029-9.