

## Caracterización Estructural del 6 $\beta$ -Sulfóxido de la Bencilpenicilina

Ofelia FERNÁNDEZ, Rizette ÁVILA\*, Maritza GONZÁLEZ\* y Bárbara VALDÉS

*Centro de Química Farmacéutica, Departamento de Síntesis Química, Calle 200 y 21, Atabey, Playa, CP 14042, Ciudad de la Habana, Cuba.*

---

**RESUMEN.** Se reporta la caracterización estructural del 6 $\beta$ -sulfóxido de la bencilpenicilina, intermediario clave en la síntesis de antibióticos cefalosporánicos. Las técnicas aplicadas fueron: análisis elemental, Difracción de Rayos X, Espectroscopía IR y Resonancia Magnética Nuclear  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . Al comparar los resultados de los análisis del producto sintetizado con los de la sustancia de referencia, se concluye que el producto obtenido corresponde a la estructura propuesta.

**SUMMARY.** "Structural Characterization of Bencilpenicillin Sulfoxide". In the present paper the structural characterization of the bencilpenicillin 6 $\beta$ -sulfoxide, key intermediary for the cephalosporin synthesis, is reported. Elemental analysis, IR spectroscopy, X-ray diffraction and NMR  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  were the techniques used. The product, obtained by chemical synthesis from bencilpenicillin, showed good analytical results when compared with a reference sample.

---

### INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha producido un incremento de las investigaciones en el campo de las penicilinas y las cefalosporinas, dirigidas hacia la búsqueda de nuevos derivados semisintéticos con diferente espectro de acción farmacológica, resistentes a la acción de las  $\beta$ -lactamasas, menos tóxicos y con mejores propiedades farmacocinéticas.<sup>1</sup>

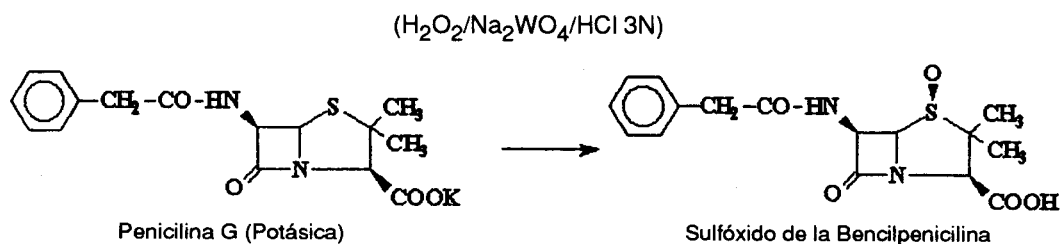
En penicilinas, las modificaciones estructurales que mejores resultados han dado en la obtención de compuestos más activos han sido la modificación de la cadena acilamino en posición 6 $\beta$ , la introducción de sustituyentes en posición 6 $\alpha$  y la modificación del grupo carboxilo en posición 3.<sup>1</sup>

Se conocen diversos agentes oxidantes, en presencia de los cuales las penicilinas se transforman en sus correspondientes sulfóxidos<sup>2,3</sup>. En general, se plantea que la oxidación de las penicilinas presenta características estereoselectivas y que mediante el uso de peróxido de hidrógeno puede obtenerse 100% de configuración  $\beta$ (s) para la bencilpenicilina.

**PALABRAS CLAVE:** Bencilpenicilina, Cefalosporinas, Síntesis, 6 $\beta$ -sulfóxido.

**KEY WORDS:** Bencilpenicillin, Cephalosporins, Synthesis, 6 $\beta$ -sulfoxidè.

\* Autoras a quienes debe dirigirse la correspondencia



Se plantea que cuando hay un grupo 6β-amino o 6β-acetamido sustituido, que es el caso de la bencilpenicilina, el grupo amino dirige la oxidación hacia la cara β, obteniéndose el 6β-sulfóxido, debido a la posibilidad de formación de puentes de hidrógeno entre el grupo 6β amino y el 6β-sulfóxido. <sup>4</sup>

En este trabajo se reporta la caracterización estructural del 6β-sulfóxido de la bencilpenicilina (6β-BPSO), mediante el uso de diferentes técnicas tales como Espectroscopía IR, Difracción de Rayos-X, Resonancia Magnética Nuclear <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C y análisis elemental, apoyadas todas por la aplicación de la cromatografía de capa delgada (CCD) y la utilización de sustancias de referencia.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Para realizar este trabajo se utilizó bencilpenicilina potásica (Antibióticos SA), 6β-sulfóxido de la bencilpenicilina (Antibióticos SA), *n*-butanol (Merck), ácido acético (Merck), bromuro de potasio (BDH, calidad espectroscópica) y cloroformo deuterado (Merck).

La síntesis del 6β-sulfóxido de la bencilpenicilina se logró disolviendo 100g de penicilina G potásica en 340 mL de agua destilada y adicionándole 230,4 mg de tungstato de sodio a 8 °C. La mezcla reaccionante se agitó a 200 rpm y se agregaron gota a gota 32,3 mL de peróxido de hidrógeno al 30% durante 30 min. Se mantuvo la agitación durante otros 30 min y la mezcla reaccionante se vertió sobre 2,3 L de agua 8 °C, adicionando luego gota a gota ácido clorhídrico 3N hasta lograr un valor de pH 1,5 y manteniendo la agitación durante una hora. El precipitado se filtró al vacío, se lavó con agua destilada y se secó en estufa a 50 °C. Se obtuvieron 81g (rendimiento = 85%) de 6β-sulfóxido de la bencilpenicilina.

Para obtener los espectros IR se utilizó la técnica de disco de bromuro de potasio en un equipo IR-Specord-M-80. Los difractogramas fueron obtenidos en un equipo TU RM-62 1426-4 por el método de punto a punto, en un rango de 4 a 60°, con paso angular de medición de 0.1° y el tiempo de conteo de 5s. La radiación utilizada fue Cu k(α) λ=1,54178Å, cuarzo orientado en la dirección cristalográfica (1111). El almacenamiento y procesamiento de los datos se realizó en una LTEL/24 con los programas DIFA, SPECAN y DISTA. Los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se registraron en un equipo Bruker de 250 MHz a temperatura ambiente. El análisis elemental se realizó en un equipo EA 1108, Carlo Erba, Eager 200. Las muestras se trituraron en un mortero de ágata y se colocaron en un portamuestra plano de 1 mm de espesor. La cromatografía de capa delgada (CCD) se realizó en placas de gel de sílice 60 con indicador de fluorescencia. Se empleó lámpara UV-Visible CAMAG a 254 nm y como fase móvil se utilizó la mezcla *n*-butanol: ácido acético:agua (60:15:25).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

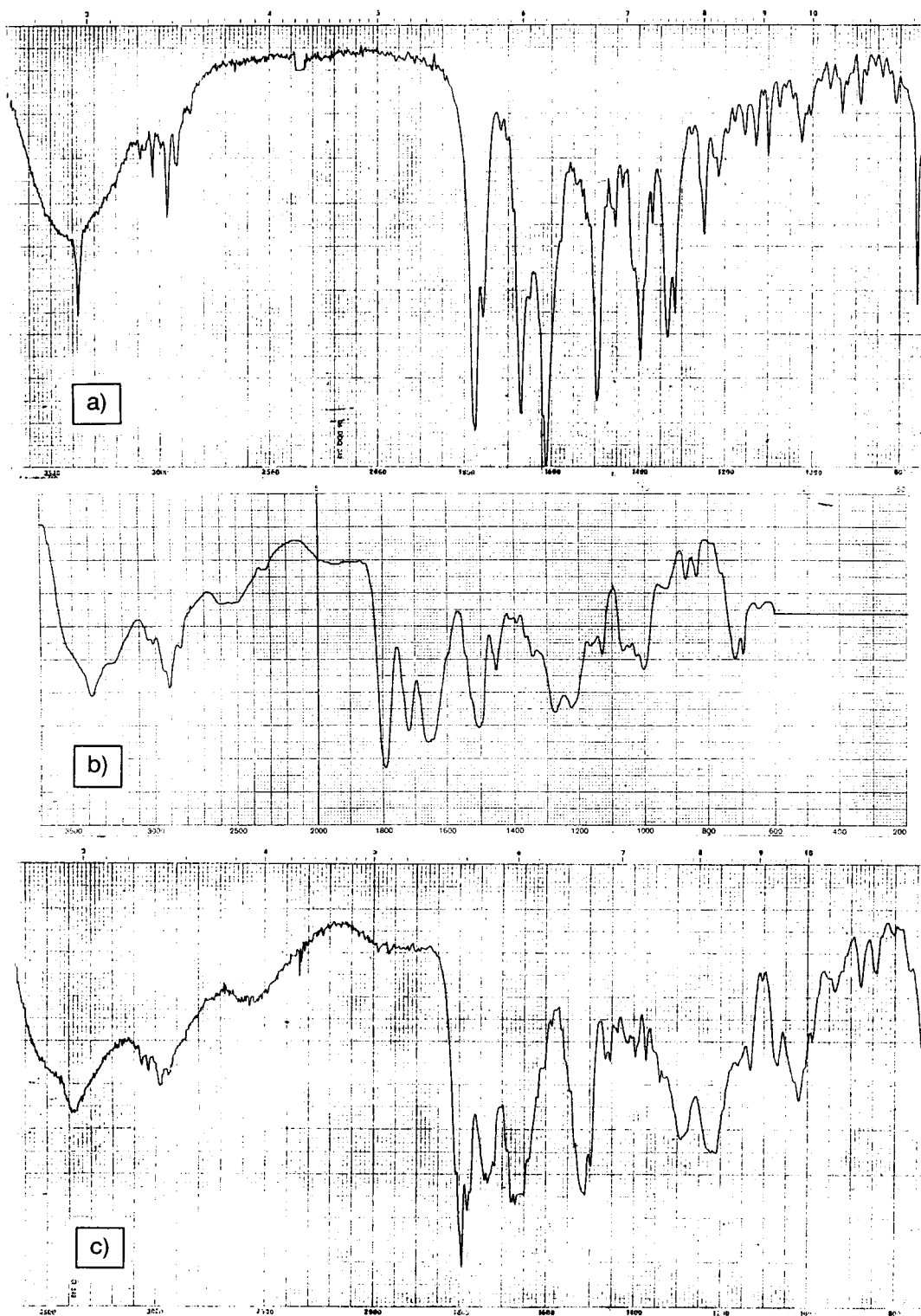
Se puede obtener información acerca de la estructura de las penicilinas conociendo las frecuencias de vibración de los tres grupos carbonilos presentes en esta familia de compuestos. Las frecuencias de vibración del grupo carbonilo  $\beta$ -lactámico en las penicilinas puede ser afectada por la variación del estado de oxidación del azufre <sup>5-7</sup>.

Señales	Bencilpenicilina	6 $\beta$ -BPSO referencia	6 $\beta$ -BPSO muestra
NH Amida	3390	3400	3390
CH-Aromático	2900-3100	2900-3100	2900-3100
OH-COOH	-	2500-2700	2500-2700
C=O $\beta$ -lactámico	1775	1790	1793
C=O-COOH	1760	1720	1780
C=O Amida sec.	1670-1495	1720-1515	1735-1515
C=C/COO <sup>-</sup>	1610	-	-
C=C Aromático	1455	1450	1455
S=O Sulfona	-	1340-1130	1340-1130
C-O/O-H	-	1200-1300	1200-1300
S-O Sulfóxido	-	1010,1020, 1010,1020,	1045,1065, 1030,1070
C-H Aromático	700-760	690-720	690-730
C-S Sulfuro	665	650	645

**Tabla 1.** Frecuencias de vibración más importantes en la transformación de bencilpenicilina en su 6 $\beta$ -sulfóxido. ( $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ )

En la Tabla 1 y en la Figura 1 (a-c) se muestran los resultados de los espectros IR, donde se puede apreciar que al transformarse la penicilina en sulfóxido la frecuencia de vibración del grupo carbonilo  $\beta$ -lactámico varía de 1775  $\text{cm}^{-1}$  a 1793  $\text{cm}^{-1}$  (para esta transformación se reportan valores cercanos a 1800  $\text{cm}^{-1}$ ), además aparece un conjunto de bandas de poca intensidad, correspondientes a la transformación sulfuro-sulfóxido. Debe tenerse presente también la correspondencia observada entre referencia y muestra del 6 $\beta$ -BPSO en estudio.

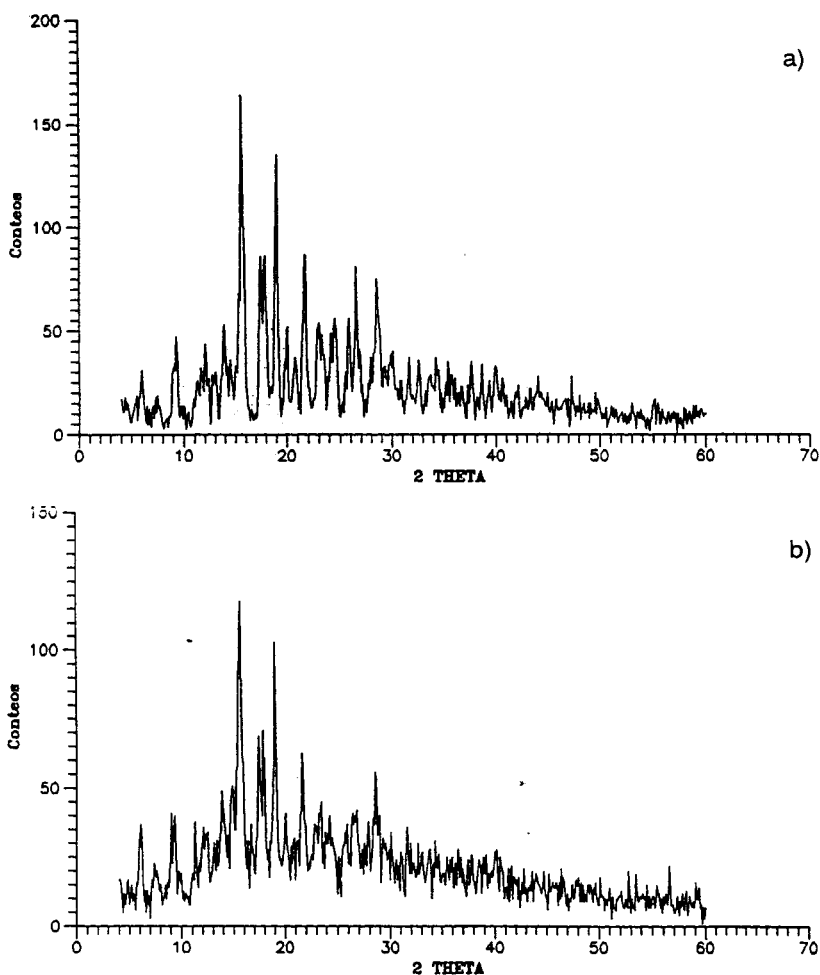
El análisis estructural por Difracción de Rayos-X, juega un papel importante en la caracterización estructural de penicilinas y cefalosporinas. La estructura de la penicilina y el conocimiento detallado de la conformación alrededor de las  $\beta$ -lactamas resulta de vital importancia para el desarrollo de la química de éstas <sup>8</sup>. El análisis realizado (Tabla 2 y Figura 2) por esta técnica corrobora que el producto de la síntesis corresponde satisfactoriamente a la sustancia utilizada como referencia, tanto al analizar la distancia interplanar,  $d(\text{Å})$ , como los valores angulares,  $2(\theta)$ , pudiendo comprobarse que la señal de mayor intensidad ( $I/I_{\text{max}}$ ) se corresponde en ambos casos, tanto en distancia interplanar como en valor angular. La resonancia magnética nuclear ha evolucionado hasta convertirse en uno de los más importantes métodos químico-físicos de análisis usados en la caracterización estructural de penicilinas y cefalosporinas <sup>9-11</sup>.



**Figura 1.** Espectros IR, a) bencilpenicilina G potásica; b) 6 $\beta$ -sulfóxido de la bencilpenicilina de referencia; c) 6 $\beta$ -sulfóxido de la bencilpenicilina obtenida por síntesis.

N°	6β-BPSReferencia			6β-BPSMuestra		
	d (nm)	I/Imax.	2θ	d (nm)	I/Imax.	2θ
1	14,608	20	6,05	14,632	32	6,04
2	9,4082	34	9,40	9,7176	20	9,10
3	5,9454	43	14,90	9,5091	29	9,30
4	5,6442	100	15,70	6,3708	32	13,90
5	5,0675	58	17,50	6,1085	22	14,50
6	4,9009	52	18,10	5,6802	100	15,60
7	4,6465	87	19,10	5,0675	52	17,50
8	4,0953	53	21,70	4,9552	52	17,90
9	3,3608	50	26,52	4,6465	82	19,10
10	3,1210	47	18,60	4,0953	53	21,70
11	-	-	-	3,1317	46	28,50

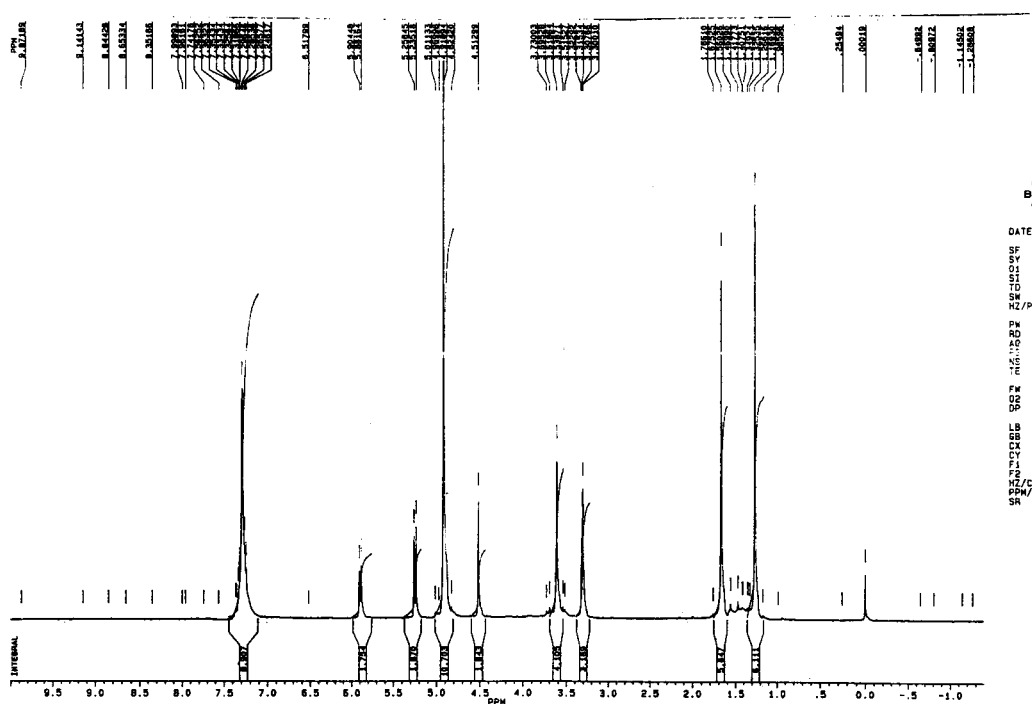
**Tabla 2.** Análisis por Difracción de rayos X. (:valores angulares, I/Imáx: intensidad de las señales y d(nm): distancia interplanar



**Figura 2.** Espectros de RMN <sup>13</sup>C del 6β-sulfóxido de la bencilpenilina. a) referencia; b) producto de síntesis.

Grupos	6 $\beta$ -BPSO Referencia	6 $\beta$ -BPSO Muestra
$\alpha$ -CH <sub>3</sub>	1,23s	1,27s
$\beta$ -CH <sub>3</sub>	1,67s	1,67s
H 3	4,59s	4,51s
H 5	5,00d	4,92d
H 6	5,98dd	5,90dd
CH <sub>2</sub> -	3,59	3,62
Fenil	7,3m	7,32m
NH <sup>+</sup>	7,0-7,3	7,0-7,3

**Tabla 3.** Resultados correspondientes al análisis por RMN-<sup>1</sup>H. Comparación de los datos teóricos y prácticos del 6 $\beta$ -Sulfóxido de la bencilpenicilina



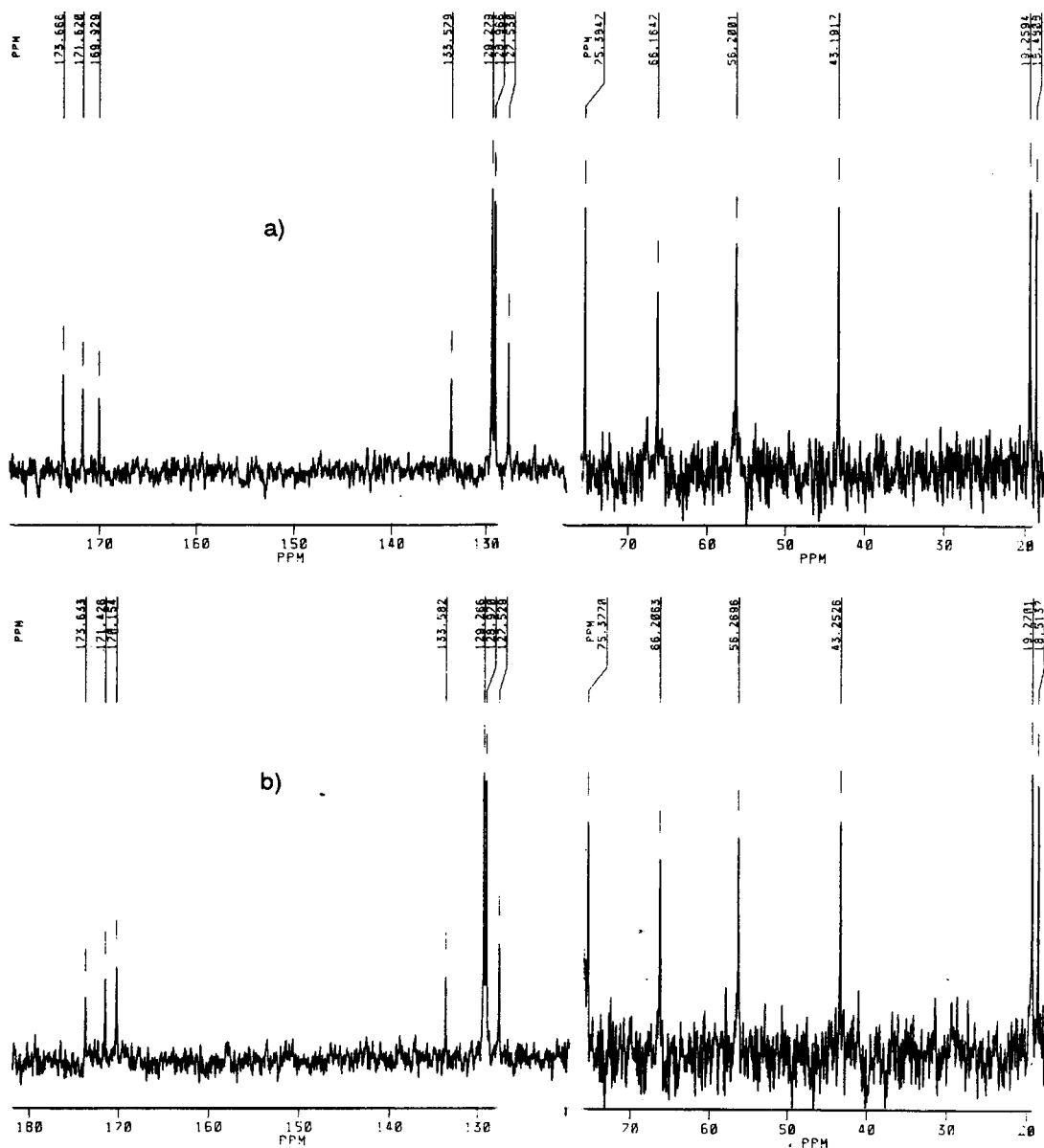
**Figura 3.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H del 6 $\beta$ -Sulfóxido de la Bencilpenicilina muestra.

Del análisis del producto de síntesis y de la sustancia de referencia por RMN-<sup>1</sup>H se comprueba que existe correspondencia entre los espectros obtenidos. No obstante, si se analizan los resultados para estructuras similares, se puede concluir que el producto obtenido experimentalmente también responde adecuadamente al 6 $\beta$ -sulfóxido de la bencilpenicilina, como se muestra en la Tabla 3 y en la Figura 3.

En el análisis de RMN <sup>13</sup>C, (Tabla 4 y Figura 4) se aprecia la correspondencia entre los corrimientos químicos en los puntos comunes de las estructuras y variaciones en los restantes, debido a la influencia de las diferencias estructurales. La estructura del 6 $\beta$ -sulfóxido de la bencilpenicilina sintetizado se corrobora, por la analogía de los desplazamientos químicos entre muestra y patrón.

Grupos	6β-BPSO referencia	6β-BPSO muestra
-CH3	18,5	18,5
-CH3	19,2	19,3
-CH2-	43,2	43,2
-CH (5)	56,2	56,3
-CH (6)	66,1	66,2
Fenilo	127,5;128,9;129,3	127,5;128,9;129,3
3 (C=O)	169,9;171,6;173,6	170,1;171,4;173,6

**Tabla 4.** Resultados del análisis de RMN-<sup>13</sup>C (δ) para referencia y muestra del 6β-sulfóxido de la bencilpenicilina.



**Figura 4.** Espectros de RMN <sup>13</sup>C del 6β-Sulfóxido de la Bencilpenicilina. a) referencia, b) muestra.

El análisis elemental muestra que hay correspondencia entre el producto obtenido y el de referencia:

	C	H	N	S	O
Composición elemental teórica BPSO	54,840	5,173	7,995	9,15	22,83
Composición elemental práctica BPSO (muestra)	53,768	5,142	7,223	8,124	
Composición elemental práctica BPSO (referencia)	55,843	5,824	7,867	8,986	

La técnica de CCD se empleó como elemento contribuyente al análisis anteriormente realizado <sup>12</sup>.

Para la Penicilina G potásica (referencia y materia prima) se obtuvo un valor de Rf = 0,60 y para el 6β-BPSO el valor de Rf obtenido fue de 0,25, tanto para la referencia como para el producto de síntesis.

### CONCLUSIONES

Se realizó la caracterización estructural del 6β-sulfóxido de la bencilpenicilina por diferentes técnicas analíticas, demostrándose en cada una de ellas correspondencia del producto obtenido con la sustancia de referencia comercial.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Herranz, R. (1986) *Farm. Clin.* **3**: 12-33
- Madronero, R. (1980) *Química Médica*, Ediciones Alambra, España, Cap.9, págs. 225-53
- Rajeshwar, S., M.P. Singh, & R.G. Micetich (1989) *J. Antibiotics*, **42**: 637-9
- Patai, S. (1976) *The chemistry of functional groups, Supplement E*, Puerto Rico, Part.1 Cap. 13, pág. 539
- Kazimierzczak, J., J. Mikolajczyk, W. Kotulowa & J. Cieslak (1984) *Acta Pharm. Pol.* **41**: 6-15
- Pye Unicam LTD (1973) *Infrared spectrum interpretation aid*. England
- Creswell, C.I., O. Runquist & M.M. Campbell (1972) *Spectral analysis of organic compounds. An introductory programmed text*, 2nd. ed., Burgess Publishing Company. U.S.A.
- Flynn, E.H. (1972) *Cephalosporins and penicillins*, Academic Press New York and London, Cap. 7, pág. 281
- Flynn, E.H. (1972) *Cephalosporins and penicillins*, Academic Press New York and London, Cap.8. págs. 331-50
- Barton, D.H.R., F. Corner & P.G. Sammes (1969) *J. Am. Chem. Soc.* **91**: 1528-32
- Cooper, R. D. G. & P.V. Demarco (1969) *J. Am. Chem. Soc.* **91**: 1408-15
- Bauer, K., L. Gros & W. Sauer (1991) *Thin Layer Chromatography*, Höthig Buchverlag Gmbtt, Germany, págs. 26-30