

103
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

EVALUACION DE LA SINTESIS DE
DIHIDROESTREPTOMICINA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
INGENIERO QUIMICO
P R E S E N T A
JUAN CARLOS MORALES EZEQUIEL

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1993





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

| | PAG. |
|---------------------------|------|
| OBJETIVOS | 1 |
| ANTECEDENTES | 2 |
| PARTE EXPERIMENTAL | 20 |
| DISCUSION DE RESULTADOS | 25 |
| COSTOS DE MATERIAS PRIMAS | 36 |
| CONCLUSIONES | 37 |
| BIBLIOGRAFIA | 38 |
| ANEXO | 44 |

OBJETIVOS

La dihidroestreptomicina es un antibiótico que se emplea tanto en humanos como en animales, en infecciones causadas por bacterias gramnegativas; entre las que destacan:

- Tularemia
- Meningitis
- Glaucoma inguinal
- Tuberculosis
- Peste

Este compuesto es más eficaz que la estreptomicina y menos neurotóxico; sin embargo origina con frecuencia lesión en el nervio acústico, siendo esta la principal acción toxicológica.

Los objetivos que se plantean en el desarrollo de esta tesis son:

Evaluar experimentalmente las rutas de síntesis propuestas en la literatura considerando,

- a) Rendimiento
- b) Conversión
- c) Pureza del producto
- d) Disponibilidad de materias primas

como parámetros básicos de comparación entre sí.

De la ruta de síntesis seleccionada determinar su viabilidad para implementar un proceso con proyección industrial.

ANTECEDENTES

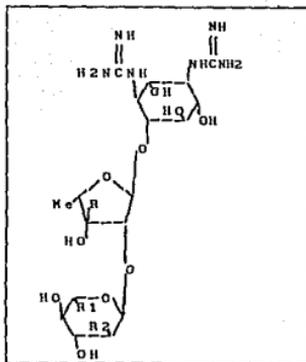
La dihidroestreptomicina se obtiene por reducción del grupo funcional carbonilo (HC=O) presente en la molécula de estreptomicina, antibiotico obtenido por biosíntesis utilizando estreptomycetes.

El clorhidrato o sulfato de dihidroestreptomicina se presenta en forma de granulos blancos y/o ligeramente amarillos, o en forma de polvo blanco. Es casi inodoro, ligeramente amargo y no se altera con la luz ni el aire, sus disoluciones son muy solubles en agua, y prácticamente insolubles en alcohol, cloroformo y eter.

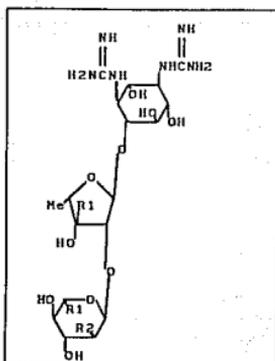
Las disoluciones son levóginas, la base no es precipitada en disolución acuosa por hidróxidos (no carbonatados) alcalinos, ni por precipitantes de alcaloides como : yodo, yoduro mercurico potásico y trinitrofenol (ácido picrico); no forma complejos con el cloruro de calcio, que lo diferencia de la estreptomicina que sí lo forma.

La dihidroestreptomicina, tiene un peso molecular de 583.59 y su fórmula condensada es $(\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_{12})$ aunque generalmente se encuentra en forma de sulfato $(\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_{12})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{SO}_4$. La fórmula estructural de la dihidroestreptomicina base es igual a la de la estreptomicina, salvo que el grupo aldehído de estreptomicina esta hidrogenado y convertido en un grupo alcohol.

Estreptomicina



Dihidroestreptomicina



R1 = CN_2OH
R2 = HcOH

USOS

Se emplea en muchas infecciones médicas y quirúrgicas causadas por bacterias susceptibles a su acción antibiótica. Es eficaz en las siguientes enfermedades: Tularemia, Meningitis, Infecciones urinarias, Granuloma inguinal, Tuberculosis y Peste.

El antibiótico suele tener valor en la Peritonitis, la endocarditis bacteriana y Neumonías bacilares. Es también utilizado como agente profiláctico antes de operaciones del intestino grueso.

Carece de utilidad en las siguientes enfermedades: Fiebre tifoidea, Sífilis, Amibiasis, Paludismo, infecciones causadas por Clostridios, Recktesias, Hongos y Virus.

Los preparados pueden administrarse por diversas vías dependiendo del tipo y lugar de la infección; sin embargo las inyecciones intramusculares profundas e intermitentes son el método más utilizado para la administración del producto. El medicamento se disuelve en una disolución de cloruro de sodio al 0.9 % o en una disolución de dextrosa al 5 % para obtener una concentración de 250 a 500 mg. de dihidroestreptomicina base por centímetro cúbico de disolvente.

La inyección intramuscular de este medicamento es dolorosa; sin embargo el dolor disminuye si se utilizan disoluciones recientes, variando el lugar de inyección, evitando que la disolución se deposite en los tejidos mediante inyección lenta y empleando un anestésico local como disolvente.

La dosis varía entre dos a cuatro gramos diarios para infecciones graves, y de un gramo para infecciones causadas por microorganismos muy sensibles.

Por lo general las inyecciones se administran en intervalos de 6 a 12 hr., durante al menos 48 a 72 horas; no deben administrarse mas de 2 cc. en el lugar de inyección y este puede variarse empleando las regiones glúteas, el triceps, el deltoides y los muslos; se recomienda el empleo de fuertes dosis con el fin de evitar que las bacterias desarrollen resistencia.

En la mayoría de los casos es suficiente el suministrar 0.5 gr. cada seis horas, excepto en la tuberculosis y la endocarditis subaguda. El medicamento solo se administra por vía oral cuando se desea un efecto antibacteriano en el tubo digestivo.

La dosis eficaz de dihidroestreptomina es ligeramente mayor que la estreptomina y menos neurotóxica que ésta, lo cual es de particular importancia en el tratamiento de la tuberculosis, pues siendo éste prolongado origina con bastante frecuencia lesión en el nervio acústico.

Si se comprueba que los índices terapéuticos de ambos medicamentos son casi iguales no habrá razón para usar una de ellas con exclusión de la otra.

Uno de los inconvenientes que tiene la estreptomicina en su uso comercial, es la viabilidad de los preparados farmacéuticos; ya que su vida media es corta, esto se explica por los dos grupos funcionales importantes que se encuentran en su molécula:

El carbonilo y el guanidino, dando lugar a reacciones intramoleculares e intermoleculares.



CARBONILO



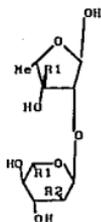
GUANIDINO

No ocurriendo así en el caso de la dihidroestreptomicina en donde el grupo carbonilo se reduce a un grupo alcohol, que no tiene incompatibilidad con el grupo guanidino.



ALCOHOL

La otra ventaja que tiene la dihidroestreptomicina, es que no se desactiva cuando se le expone a temperatura ambiente con una solución 1N de sosa, aunque en un medio de ácido sulfúrico diluido a 45°C da como resultado una hidrólisis, obteniéndose estreptidina⁽⁹⁾ y una fracción que se le ha asignado como la dihidroestreptobiosamina.



Dihidroestreptobiosamina

MERCADO NACIONAL

Las adquisiciones externas del sector químico, se ubicaron al cierre de 1991 en el orden de los 6 mil 260.7 millones de dólares, monto equivalente al doble de sus exportaciones. De hecho esta industria constituye la segunda división de mayor peso en la estructura de importaciones; tan sólo la entrada al país de productos derivados del petróleo y del ramo farmacéutico explican tres de la cuartas partes de lo que se importa. Entre las importaciones de la industria química farmacéutica destacan:

Las mezclas y preparaciones para uso industrial y farmacéutico, resinas naturales y sintéticas, éteres y estéres, ácidos y anhídridos orgánicos; los cuales representan más del treinta por ciento del valor total de las compras que este sector realiza.

Estos bienes en su mayoría son utilizados como materia prima, también están acompañados de un notable crecimiento en productos terminados como medicamentos y materiales de curación (142.8 por ciento).

Esta situación evidencia de nueva cuenta, que la apertura comercial y el tratado de libre comercio recientemente suscrito, habrán de impactar aun más los desequilibrios del sector, al acelerarse las importaciones no sólo de insumos y maquinaria sino muy especialmente de productos terminados cuya competitividad y márgenes de utilidad son mayores, pues como ocurre con los medicamentos, los productos nacionales están bajo control de precios, la parte a señalar como más importante, es que se carece de una eficiente producción de materias primas básicas para la industria, lo que ha llevado a que sea más atractivo importar el producto terminado y sólo hacer las preparaciones farmacéuticas, así la inversión se recupera en forma más segura y rápida.

| Principales Importaciones del Sector Químico Farmacéutico | | | |
|---|-------|-------|-------|
| Concepto | Valor | 91/90 | 89/91 |
| Mezclas y prep. para uso industrial | 461.7 | 12.2 | 25.7 |
| Resinas naturales o sint. | 297.1 | 11.8 | 14.8 |
| Acidos y anhídridos org. | 136.8 | 16.2 | 17.1 |
| Eteres y estéres | 121.5 | 51.3 | 217.2 |
| Medicamentos | 116.8 | 60.7 | 142.8 |

DIRECCION DE ESTUDIOS ECONOMICOS Y POLITICOS DE CANACINTRA.

TABLA 1

El volumen de dihidroestreptomicina que se consume en el país se importa en su totalidad; la Secretaría de Comercio y Fomento Industrial posee una base de datos en la cual se encuentra clasificada la estreptomicina y sus derivados bajo la fracción arancelaria 29,412,001; los datos son los siguientes:

| PAIS | VALOR ENE-DIC 88 | VOLUMEN | VALOR ENE-DIC 89 | VOLUMEN |
|--------------|---------------------|--------------|---------------------|--------------|
| ALEMANIA | 419214 | 13109 | 377620 | 12836 |
| AUSTRIA | 0 | 0 | 0 | 0 |
| BELGICA | 18640 | 970 | 0 | 0 |
| BULGARIA | 8627 | 300 | 0 | 0 |
| TAIWAN | 0 | 0 | 128736 | 3637 |
| DINAMARCA | 67213 | 1350 | 89405 | 2461 |
| ESPAÑA | 365970 | 1596 | 1104900 | 5073 |
| E. U. A. | 194838 | 5689 | 647796 | 16494 |
| FRANCIA | 76946 | 1476 | 84317 | 3368 |
| HOLANDA | 0 | 0 | 0 | 0 |
| HONG KONG | 42184 | 1500 | 19531 | 1494 |
| HUNGRIA | 3457 | 40 | 0 | 0 |
| ITALIA | 0 | 0 | 0 | 0 |
| JAPON | 580430 | 10125 | 545610 | 8662 |
| PANAMA | 102036 | 2917 | 253086 | 6857 |
| RUMANIA | 5257 | 150 | 0 | 0 |
| SUIZA | 43005 | 550 | 0 | 0 |
| U. R. S. S. | 0 | 0 | 39620 | 1299 |
| CHINA | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TOTAL | 1927817 | 39772 | 3290621 | 62181 |

SECOFI. DIRECCION DE POLITICA DE COMERCIO EXTERIOR

(VALOR EN DOLARES VOLUMEN EN KG)

TABLA 2

| PAIS | VALOR | VOLUMEN | VALOR | VOLUMEN |
|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|
| | ENE-DIC 90 | | ENE-DIC 91 | |
| ALEMANIA | 522958 | 22001 | 295421 | 12874 |
| AUSTRIA | 0 | 0 | 13519 | 465 |
| BELGICA | 0 | 0 | 0 | 0 |
| BULGARIA | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TAIWAN | 3857 | 130 | 0 | 0 |
| DINAMARCA | 66571 | 2072 | 19028 | 670 |
| ESPAÑA | 364681 | 1754 | 0 | 0 |
| E. U. A. | 576291 | 15685 | 198743 | 3954 |
| FRANCIA | 37488 | 600 | 54457 | 800 |
| HOLANDA | 213337 | 6484 | 195469 | 15145 |
| HONG KONG | 83906 | 2961 | 0 | 0 |
| HUNGRIA | 0 | 0 | 25490 | 1837 |
| ITALIA | 0 | 0 | 18142 | 100 |
| JAPON | 298801 | 7840 | 192096 | 5250 |
| PANAMA | 85490 | 5851 | 0 | 0 |
| RUMANIA | 0 | 0 | 2818 | 150 |
| SUIZA | 57596 | 1789 | 481 | 8 |
| U. R. S. S. | 23102 | 999 | 243602 | 11938 |
| CHINA | 29597 | 102 | 596445 | 14300 |
| TOTAL | 2363675 | 68268 | 1855711 | 67491 |

SECOFI. DIRECCION DE POLITICA DE COMERCIO EXTERIOR
 (VALOR EN DOLARES VOLUMEN EN KG)

TABLA 3

No se especifica si se importa dihidroestreptomicina, ya que la fracción arancelaria de la base de datos no lo indica (29,412,001) aunque una investigación preliminar señala que el producto no se produce en el país.

Y si es utilizado mezclado con estreptomicina, penicilina G, procaína en productos utilizados en algunas enfermedades aisladas en seres humanos y en animales.

(Ejemplos: Dihidorpan frasco-ampula Laboratorios Farbar S. A. ; Fluvicina suspensión inyectable Syntex ; Espenfort solución inyectable Parfarm S.A.). Es interesante resaltar que el volumen importado es grande para un solo tipo de producto.

PROCESOS DE OBTENCION

En el año de 1949, Pfizer & Co. ⁽⁵⁾ presentó la primera patente conocida.

Esta tiene como objetivo dar a conocer un proceso rápido y eficiente de hidrogenar estreptomicina, para obtener dihidroestreptomicina utilizando un catalizador de níquel.

"Se ha encontrado que las disoluciones acuosas de sales de estreptomocina son susceptibles de ser hidrogenadas a sus correspondientes sales de dihidroestreptomocina a presiones mayores que la atmosférica en presencia de un catalizador de níquel, manteniendo la temperatura de reacción entre 50°C y 105°C (preferiblemente debe encontrarse alrededor de 75°C)."

El catalizador es una aleación de aluminio y níquel, el rango de presiones varía entre 500 a 2000 lbs/in²; pero se han empleado presiones que varían entre 700 a 100 lbs/in². El tiempo de reacción va de 2 a 7 hrs., el cual es suficiente para obtener un buen rendimiento.

La dihidroestreptomocina que se obtiene por este proceso es susceptible de ser purificada.

Claramente observamos tres cuestiones en esta patente que deben ser comentadas: El proceso es más económico considerando el costo del catalizador que se utiliza, el catalizador es más bien la materia prima para preparar Níquel Raney, tratando ésta con sosa en caliente se disuelve el aluminio dando AlO_2^- y queda el níquel con alta superficie de contacto.

El tiempo de reacción es relativamente alto, al igual que la temperatura y la presión.

En 1950 Merck & Co.⁽¹⁶⁾ registró una patente en la cual se sintetiza dihidroestreptomicina por reducción catalítica de sales de estreptomicina.

El proceso se basa en disolver cierta cantidad de sal de estreptomicina (sulfato o clorhidrato), en agua y suspender en dicha disolución óxido de platino (catalizador); someter la mezcla anterior bajo una atmósfera de hidrógeno manteniendo agitación constante, durante tiempo suficiente para que se consuma aproximadamente una mol de hidrógeno por cada mol de sal de estreptomicina empleada.

En general la velocidad de reacción es rápida tanto con platino como con paladio; la cantidad de catalizador no constituye una variable crítica del proceso.

En 1957 American Cyanamid Co.⁽²²⁾ presentó la siguiente patente.

"El proceso de hidrogenación puede ser llevado a casi cualquier temperatura, pero es preferible que ésta se lleve entre 20 y 40°C, con el propósito de incrementar la velocidad de reacción; sin embargo a temperaturas mayores de 60°C no se ha encontrado ningún efecto contrario al que se manifiesta a 40°C.

La presión se encuentra en un rango de 5 a 25 lbs/in²; el catalizador que se utiliza es de óxido de platino. El tiempo de reacción varía de 6 a 25 hrs. el cual depende directamente de la concentración de catalizador."

Este proceso presenta bajas presiones de hidrógeno y bajas temperaturas por lo cual sería fácil su implantación; pero en contra están el tiempo de reacción y el costo del catalizador.

En 1955 Olin Mathieson Chemical Corp. ^(B) presentó un proceso para obtener dihidroestreptomina por reducción electrolítica.

"El clorhidrato de estreptomina es reducido electrolíticamente a sulfato de dihidroestreptomina con un rendimiento del 85 % ; el producto se obtiene por precipitación o bien formando una sal con un tensoactivo y eluyendo a través de una columna con una resina de intercambio iónico".

La electrólisis se lleva a cabo bajo las siguientes condiciones:

| | |
|-------------|-------------|
| Temperatura | 20 a 40 ° C |
| Intensidad | 0.5 a 15 A |
| Voltaje | 6 a 100 V |

Este procedimiento presenta la desventaja de producir complejos de dihidroestreptomina que impurifican el producto final.

(13)

En 1956 Schenley Industries patentaron un proceso para cristalizar el sulfato de dihidroestreptomina. El producto crudo amorfo es disuelto en agua, se filtra la disolución obtenida utilizando un embudo de vidrio, se agrega glicerol y se calenta hasta 50 °C inmediatamente después se agrega metanol. Separándose así los cristales por filtración al vacío.

Pueden utilizarse los siguientes compuestos en vez de glicerol: etilenglicol, propilenglicol, formamida, dimetilformamida.

(12)

En 1960 Olin Mathieson Chemical Corp. dió a conocer un proceso para purificar dihidroestreptomina, la cual se obtuvo por reducción con borohidruro de sodio.

"El proceso de reducción con borohidruro de sodio es muy sencillo; pero presenta una gran dificultad, por lo que respecta a la recuperación del ion boro libre en la mezcla de reacción.

Cuando se sintetiza dihidroestreptomina a partir de reducción con borohiduro de sodio, se forman boratos que tienden a unirse con las moléculas de dihidroestreptomina dando lugar a complejos muy estables.

El propósito de esta patente es mostrar el proceso de purificación para retener el ion boro de disoluciones que contienen dihidroestreptomina, utilizando para tal efecto un cierto tipo de resinas de intercambio ionico; la resina se pone en contacto con la disolución que contiene el complejo de boro-dihidroestreptomina teniendo efecto la descomposición por absorción de los iones boro libres, saliendo de la columna la disolución de dihidroestreptomina.

El producto se obtiene por cristalización en forma de sal, por ejemplo sulfato.

Las resinas que se utilizan para extraer boro de mezclas con el producto, se obtienen mediante la reacción de ciertas aminas con copolímeros insolubles haloalquilados de hidrocarburos mono vinil aromáticos y un compuesto el cual es copolimerizable con los antes mencionados. Dicho tipo de resina tiene en su estructura al menos dos radicales vinil.

PARTE EXPERIMENTAL

REDUCCION CON BOROHI DRURO DE SODIO

En un matraz Erlenmeyer de 50 ml provisto de agitador magnético, se disuelve 1 gr de sulfato de estreptomycin en 2 ml de agua destilada, se mide el pH de la disolución resultante. (pH = 6).

Se pesan 26 mg de borohidru ro de sodio, los cuales se disuelven con 6 ml de una solución de sosa al 10 % (P/V) — se debe agregar primero sosa para liberar la base y así no consumir borohidru ro de sodio —

La disolución de borohidru ro de sodio y sosa, se agrega gota a gota al matraz que contiene la disolución de sulfato de estreptomycin.

Al terminar la adición se eleva el pH con ácido sulfúrico anhíd ro hasta el pH inicial.

La disolución resultante, se pasa a través de una columna que contiene una resina de intercambio iónico del tipo "Amberlita IRA-35"; a la disolución obtenida libre de boratos, se le agrega metanol gota a gota para precipitar el sulfato de dihidroestreptomycin.

El producto obtenido se filtra al vacío y se seca en la estufa a 60 °C.

Se calcula el porcentaje de rendimiento y se caracteriza por espectroscopia IR y RMP.

HIDROGENACION CATALITICA

En un matraz Erlenmeyer de 50 ml se disuelve 1 gr de sulfato de estreptomina en 3 ml de agua destilada, se agregan 33 mg de acetato de calcio para precipitar sulfato de calcio.

Se filtra por gravedad y se coloca la disolución resultante en un botella de un hidrogenador de presión media 50 - 60 psi (PYREX 1280).

Se pesan 20 mg de catalizador — Pd 4 % / Pt 1 % soportado en carbón—; y se agregan a la mezcla anterior. Se coloca la botella en el hidrogenador.

Se regula la presión a 56.89 psi de hidrógeno y con agitación mecánica; manteniendo estas condiciones durante 5 horas.

Una vez transcurrido dicho tiempo, se filtra por gravedad la disolución y se agrega metanol gota a gota para precipitar el acetato de dihidroestreptomina.

El producto crudo se filtra al vacío y se seca en la estufa a 60 °C.

Se calcula el % de rendimiento y se caracteriza el producto obtenido a través de espectroscopia IR y RMP.

Nota se utilizaron otros aniones para sintetizar dihidroestreptomocina, por hidrogenación catalítica a saber:

Clorhidrato
Fosfato
Perclorato

Dichos aniones se prepararon a partir de una reacción de desplazamiento de ión sulfato con la sal de calcio Ca^{++} o bario Ba^{++} respectiva.

Las cantidades que se utilizaron de estos productos se resumen en la siguiente tabla.

| | |
|-------------------------|--------|
| Cloruro de bario | 429 mg |
| Fosfato ácido de calcio | 280 mg |
| Perclorato de bario | 629 mg |

TABLA 4

Para reaccionar con un gramo de sulfato de estreptomycinina.

Nota: El perclorato de bario se obtiene a partir de una disolución diluida de ácido perclórico HClO_4 con agua, se adiciona el hidróxido de bario. Si se desea secarlo se utiliza la técnica de destilación azeotrópica (por razones de seguridad), ya que se descompone violentamente.

Por ejemplo el perclorato de potasio KClO_4 se descompone a 653°C , el perclorato de bario $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ a 162°C , el de sodio a 463°C , y el de calcio a 270°C .

METODO PARA DETERMINAR MALTOL EN ESTREPTOMICINA

5 mg de estreptomycinina se disolveran en 5 ml de agua destilada, se adiciona 1 ml de una disolución 1 N de sosa. La disolución anterior se calienta durante tres minutos, después se deja enfriar a temperatura ambiente. Se agregan 2 ml de una disolución al 2 % de sulfato férrico amoniacal en una disolución 1 N de ácido sulfúrico.

Se agregan 2 ml de la disolución anterior a la disolución de estreptomycinina, si se obtiene un color púrpura o rojo indica la presencia de estreptomycinina.

METODO PARA DETERMINAR DIHIDROESTREPTOMICINA
EN PRESENCIA DE ESTREPTOMICINA

Se disuelven 10 mg en un ml de agua destilada, se satura la disolución con cloruro de calcio. Esta disolución se mezcla con 15 ml de propanol y se centrifuga durante 5 minutos.

Se adicionan 5 ml de acetato de etilo a la disolución anterior y se mezclan perfectamente. La presencia de dihidroestreptomicina produce turbidez. La disolución es centrifugada durante 10 min, la dihidroestreptomicina se deposita en las paredes del tubo, se decanta y se deshecha el líquido; Se enjuaga el tubo con 5 ml de propanol.

DISCUSION DE RESULTADOS

Como se indicó en los objetivos de este trabajo la idea principal es evaluar las ventajas y desventajas de los procesos de obtención de dihidroestreptomicina.

Por hidrogenación existen básicamente dos procesos:

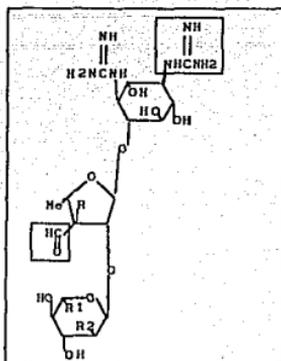
Reducción con Borohidruro de Sodio.

Hidrogenación Catalítica.

Existen otros dos métodos de obtención; uno es vía síntesis total y el otro es por fermentación, que no se consideraron en la evaluación, ya que el primero involucra sin duda alguna un alto costo, por el número de reactivos y operaciones implícitas; el segundo método sería tema de otro estudio debido a los reactivos y equipos especiales utilizados.

Uno de los puntos importantes que deben considerarse es que la molécula de estreptomina contiene dos grupos susceptibles de reducirse uno es el carbonilo aldehídico y el otro es el imino del grupo guanidino.

ESTREPTOMICINA

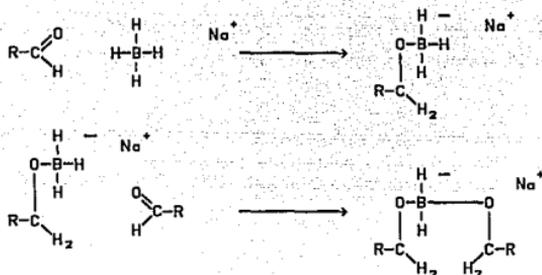


Lo anterior es importante, ya que al tener dos opciones de reducción, esta tendría productos en competencia lo que haría necesarias purificaciones que elevan el costo del producto y si la purificación es difícil el producto deseado tendría contaminantes (en este caso específicamente estreptidina).

REDUCCION CON BOROHI DRURO DE SODIO

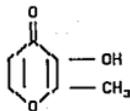
La reducción con borohidru ro de sodio es una reacción muy utilizada en especial para grupos carbonilo de aldehídos, cetonas y cloruros de ácido (no existe información para >C=NH).

De las ventajas informadas esta la facilidad de reacción la cual se lleva a cabo a temperatura ambiente y en un disolvente como agua; si se analiza la proporción de reactivo por cada mol de producto a reducir, esta es mínima, ya que el peso molecular del borohidru ro de sodio (NaBH_4) es de 37.83 g/mol y posee cuatro hidru ros transferibles — en la práctica el cuarto o último hidru ro no se toma en consideración debido a que existe un impedimento estérico que dificulta su transferencia —, aun considerando unicamente dos hidru ros transferibles por cada mol de estreptom icina (581.6 g/mol) se necesitan 18.5 g borohidru ro de sodio, es decir \$0.89 dora les por Kg de producto.



Mecanismo de reacción con borohidruro de sodio

El inconveniente que presenta esta técnica es la cantidad de boratos que se forman y que es necesario eliminar, aunque existen antecedentes al respecto⁽¹²⁾ y la degradación de la estreptomycinina en medio básico.⁽²⁰⁾



MALTOL

La reacción se efectuó disolviendo el NaBH_4 en una disolución de NaOH al 10 % (P/V), que es una forma estable para utilizarlo como reactivo, y mezclarlo directamente con una disolución de sulfato de estreptomycin en agua destilada aun cuando en este caso fue necesario primero agregar sosa, para no gastar el borohidruro en la neutralización del ácido sulfúrico (3 equivalentes de sosa por cada mol de estreptomycin).

La disolución obtenida después de agregar el borohidruro de sodio se pasó por una columna de resina de intercambio iónico, con el fin de retener los boratos respectivos; de las opciones comerciales la que presentaba más ventajas fue la "Amberlita IRA-35", que presenta una estructura de matriz macrorreticular.

Esta resina se clasifica en el grupo de los intercambiadores aniónicos débilmente básicos - de funcionalidad poliaminas - elaborada por Rohm & Hass Co.

La presencia de boro se determinó utilizando un producto de laboratorios Merck (Kit 14839-1), que es capaz de detectar de 0.05 a 0.8 mg/l .

HIDROGENACION CATALITICA

La hidrogenación catalítica es una de las reacciones de síntesis más utilizadas industrialmente, debido a la limpieza con la que se obtienen los productos, además de que es selectiva.

Su principal desventaja estriba en el costo de los catalizadores utilizados y el equipo; aunque deben considerarse posibilidades de reutilización de los catalizadores. En el caso de metales soportados en carbón, basta incinerar para recuperar el metal.

Para reducir un grupo carbonilo, los catalizadores más utilizados son de platino y rutenio (catálisis heterogénea). Aunque también se han desarrollado catalizadores homogéneos.

Un versátil catalizador es el de paladio — platino soportado en carbón (4 % / 1 %), proporcionado por la compañía "Engelhard" inglesa.

La reacción se llevó a cabo en un sistema de presión media, como el que se muestra en la figura 1.

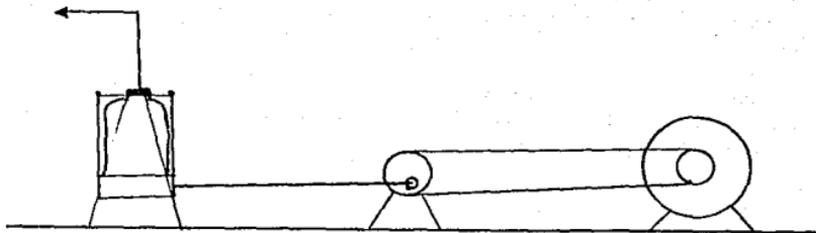


Fig. 1
Hidrogenador

El primer producto ensayado fue el sulfato de estreptomocina, disuelto en agua y con un catalizador Pd/Pt/C 4% / 1% después de 72 hrs. de reacción no se observó cambio alguno, no obstante que se encuentra reportado en la literatura el éxito de la reacción;⁵ también se intentó esta reacción en un equipo de alta presión lográndose sólo recuperar el producto sin cambio alguno (\approx 900 psig), se utilizó Niquel - Raney como catalizador activo pero con resultados equivalentes.

Debido a los inconvenientes para realizar la reacción se modificó el anión que estaba presente en la sal y una hidrogenación en medio ligeramente básico (pH 7.5). Los resultados se presentan a continuación.

| Anión | % Estreptomina | % Dihidroestreptomina |
|------------|-------------------|--------------------------|
| Sulfato | 100 | 0 |
| Cloruro | 95 | 5 |
| Fosfato | 90 | 10 |
| Perclorato | 100 | 0 |
| Acetato | 0 | 100 |
| Base libre | Descomposición | |

P = 71.11 Psiq

T = 50 °C

t = 4 hrs

TABLA 5

Como se observa en la tabla anterior existe una marcada diferencia en la respuesta a la hidrogenación dependiendo del anión que se encuentre asociado a la estructura principal. Dando el mejor resultado el ión acetato, éste fue obtenido por reacción directa entre el sulfato de estreptomicina y el acetato de calcio; así como el fosfato se preparó por reacción con el fosfato de calcio, el clorhidrato por reacción con cloruro de bario. Cualquier modificación de pH condujo a degradación.

La hidrogenación de la base libre no se pudo realizar porque la descomposición es más rápida que el tiempo de reacción.

PRUEBAS DE IDENTIFICACION

Se realizaron pruebas de identificación cualitativa, las cuales proporcionaron resultados satisfactorios.
(ver parte experimental)

CRISTALIZACION DEL PRODUCTO

La obtención del producto cristalino fue difícil ya que las características de polialcohol (Azúcar) hacen de la materia prima y el producto muy solubles en agua y prácticamente insolubles en alcohol, eter, cloroformo; encontrándose como mejor opción la precipitación con metanol o isopropanol, la disolución acuosa de dihidroestreptomicina se calienta hasta 50°C y después se adiciona gota a gota el alcohol hasta que comience una ligera turbidez, a continuación se deja enfriar lentamente, una vez fría se filtra al vacío y se seca.

Debe mencionarse que el caso de la reducción con borohidruro de sodio no fue posible obtener cristales, sólo se tiene un sólido con características amorfas aun después de haber pasado la disolución a través de la columna de intercambio iónico, probablemente debido a la presencia de los compuestos de boro respectivos.

RESONANCIA MAGNETICA PROTONICA

La señal que se encuentra en 4.36 Hz que es un triplete deformado y la señal de 5.04 Hz como un doblete con una constante de acoplamiento de 3 Hz, en el compuesto hidrógenado aparece como dos señales separadas en 5.0 y 5.1 Hz.

La señal que aparece en 5.44 Hz como un doblete con una constante de acoplamiento de 3 Hz se modifica como un multiplete fino (o una señal ancha) a 5.5 Hz.

(ver espectros en el anexo)

INFRAROJO

Las únicas observaciones importantes se encuentran en las regiones de 3360 - 3400 nm y 600 - 700 nm, en donde la estreptomycinina aparece una señal ancha 3367 nm con dos máximos poco definidos y en 616 nm otra señal.

La dihidroestreptomycinina presenta una señal ancha en 3402 nm con tres máximos observables y dos señales a 668 y 604 nm respectivamente.

COSTOS DE MATERIAS PRIMAS

| | \$ / Kg |
|----------------------------------|---------|
| Borohidruro de sodio | 48.37 |
| Hidrógeno | 1.06 |
| Sulfato de estreptomicina | 150.00 |
| Sulfato de Dihidroestreptomicina | 292.00 |

| | Kg /kg DH | \$/kg DH | |
|---------------------------|-----------|-----------|--|
| Borohidruro de sodio | 0.013 | 0.63 | |
| Hidrógeno | 0.0014 | 0.0005 | |
| Sulfato de estreptomicina | 1.015 | 152.25 | |
| Dihidroestreptomicina | 1.00 | a) 152.87 | |
| | | b) 152.25 | |

CONCEPTO DE PETERS

Reducción con borohidruro de sodio

$$R = \frac{152.87}{292.00} = .523$$

Hidrogenación Catalítica

$$R = \frac{152.25}{292.00} = .521$$

NOTA: COSTO EN DOLARES

CONCLUSIONES

Se presenta la evaluación en el laboratorio de dos rutas posibles para obtener dihidroestreptomicina.

El mejor procedimiento experimental resulto ser la hidrogenación catalítica, ya que se obtuvo el producto más puro.

Una estimación preliminar de los costos de las materias primas y operaciones involucradas demuestra que el proceso de hidrogenación es viable y escalable para su aplicación industrial.

BIBLIOGRAFIA

1. - Bartz, Controulis, Crooks & Rebstock
Dihydrostreptomycin
Journal of American Chemical Society. No. 68
Nov. 1946. p. 2163 - 2166

2. - Burriel Marti, Fernando et al
Química Analítica Cualitativa 13 ed
España. Paraninfo. 1989.
p.929

3. - British Pharmacopoeia (Veterinary 1977)
England. United Press. 1977.
p. 30,106,A9.

4. - Canacintra " Macro Analisis, la Economia Hoy"
Año IV No. 48 May. 1992.
México. Canacintra. 1992.
p. 12 - 15

5. - Carboni, Regna (to Pfizer & Co., Inc)
Hydrogenation of streptomycin
U.S. Pat. 2,522,858
Mar. 1949.

- 6.- Colon, Herpich, Johl, Neuss, Frediani
A chemical assay for salts of dihydrostreptomycin
Journal of American Pharmaceutical Association
1950. p. 335 - 338
- 7.- Cook, Fullerton
Farmacia Práctica de Remington
México. UTEHA. 1953.
- 8.- Dolliver & Semenoff (to Olin Mathelson Chem. Corp.)
Dihydrostreptomycin sulfates by electrolytic
reduction
U.S. Pat. 2,717,236
Sep. 1955.
- 9.- Fried, Wintersteiner
Reduction and oxydation products of streptomycin
and of streptobiosamine
Journal of American Chemical Society. No. 69
Jan. 1947.
- 10.- Goodman, Louis y Gilman, Alfred
Bases farmacológicas de la terapéutica
México. UTEHA. 1957.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 11.- Higuchi, Takeru & Brochmann Hassen, Einar
Pharmaceutical Analysis
U.S.A. John Wiley & Sons. 1961.
p. 612 - 623
- 12.- Jarfat (to Ollin Matheison Chemical Corp.)
Purification process
U.S. Pat. 2,945,850
Jul. 1960.
- 13.- Katz (to Schenley Industries, Inc.)
Crystallization of dihydrostreptomycin sulfate
U.S. Pat. 2,744,892
May. 1956.
- 14.- Marler, E. J.
Pharmaceutical and Chemical Synonyms
Amsterdam - Oxford. Excerta Medica. 1976.
- 15.- Monastero
A colorimetric determination of streptomycin and
dihydrostreptomycin
Journal of American Pharmaceutical Association.
Vol. 41 No. 6
Jun. 1955.
p. 322 - 324

- 16.- Peck, Robert (to Merck Co. Inc.)
Dihydrostreptomycin and acid additions salts
U.S. Pat. 2,498,574
Feb. 1950.
- 17.- Peck, Brink, Kuchl et al
Streptomyces antibiotics II
Journal of American Chemical Society. No. 67
Oct. 1945.
- 18.- Rosenstein, Emilio
Diccionario de especialidades farmacéuticas. 14 ed
México, Ediciones PLM. S.A. 1967.
- 19.- Schell Publishing Company, Inc.
Chemical Marketing Reporter
U.S.A. Sep. 1991
- 20.- Schenk, Spielmal
The formation of maltol by degradation of
streptomycin
Journal of American Chemical Society. No. 67
Dec. 1945.

21. - Sigma Chemical Company
Biochemical Organic Compounds for Research &
Diagnostic Reagents
U.S.A. 1990.
22. - Sokol, Heights & Popino (to American Cyanamid Co.)
Process of making dihydrostreptomycin
U.S. Pat. 2,784,181
Mar. 1957.
23. - Soley Battle, Enrique
Medicamenta. Guía Teórico - práctica para
farmacéuticos y medicos
Barcelona. ED. Labor. 1954.
24. - Merck & Co., Inc
The Merck Index. 10 ed
U.S.A. 1983.
25. - Umezawa, et al
Total Synthesis of dihydrostreptomycin
Journal of American Chemical Society. No. 96
Feb. 1974.

26.-

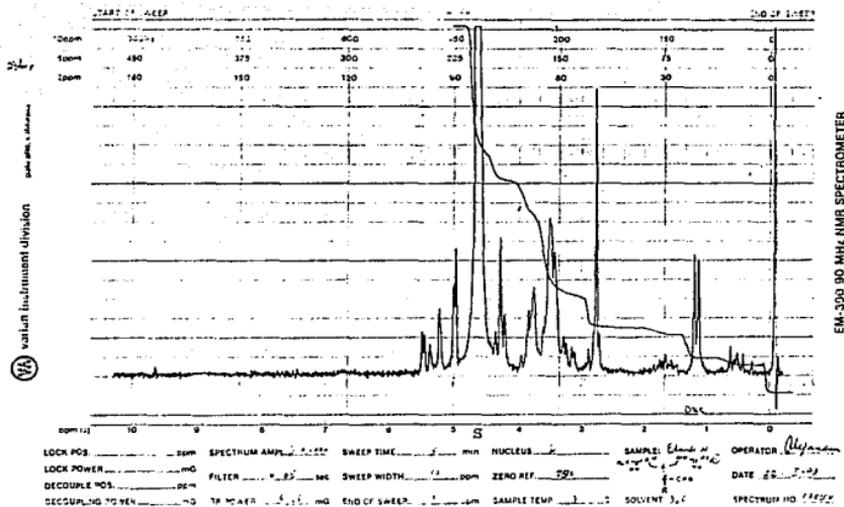
Wolf, (to Merck & Co., Inc)

Crytalline dihydrostreptomycin hydrocholride

U.S. Pat. 2,594,245

Apr. 1942.

ANEXO

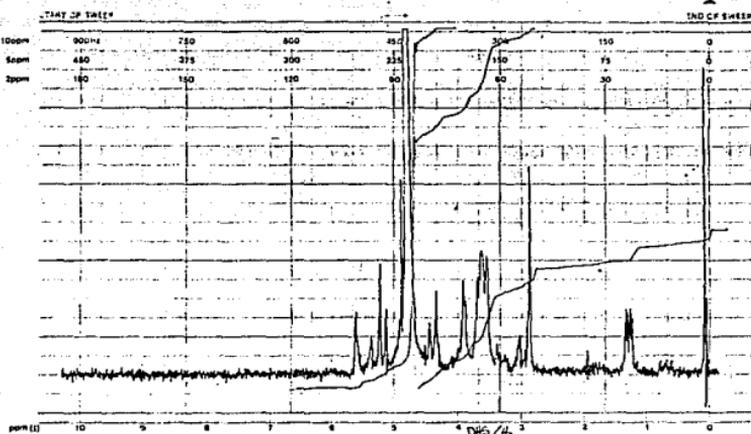


Q15

1000000000

peak with column

varian instrument division



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS _____ DOM SPECTRUM AMPL. 25.0000 SWEEP TIME _____ min NUCLEUS ¹H SAMPLE Edman's P OPERATOR R. J. ...
 LOCK POWER _____ mW FILTER _____ Hz SWEEP WIDTH _____ DOM ZERO REF. 2.53 DATE 8.1.73
 DECOUPLING POS _____ DOM RF POWER _____ mW END OF SWEEP _____ DOM SAMPLE TEMP _____ C SOLVENT D₂O SPECTRUM NO. 11.11
 DECOUPLING POWER _____ mW Cuckoo ...