

ANÁLOGOS DE QUINONAS NATURALES CON ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA

RESUMEN

El espectro de actividad y la concentración crítica antibacteriana de 4 compuestos del tipo 1,4-naftoquinonas semisintéticas obtenidas en los laboratorios del grupo de productos naturales de la Universidad de Cartagena, fueron evaluados mediante los métodos de Mitscher, Bauer Kirby y B-K modificado frente a 11 cepas bacterianas.

Los resultados mostraron a los compuestos 2-acetoxi-2,3-dihidro-nafto-[2,3-b]-furan-4,9-diona; 2-hidroxi-1,4-naftoquinona; y 2-acetoxi-2,3-dihidro-nafto-[1,2-b]-furan-4,5-diona como inhibidores del crecimiento bacteriano de *S. aureus* (ATCC 25923 y AC 1644), *K. pneumoniae* (AC 1648 y 1478), *E. coli* (ATCC 25922 y AC 1015) and *S. aureus* (ATCC 25923), mientras que la 1,4-naftoquinona fue activa frente a las 11 cepas estudiadas. La actividad presentó valores entre 500 y 31.25 µg/disco, bajo las condiciones del ensayo. Los sustituyentes en posiciones 2 y 3 del compuesto base 1,4-naftoquinona, así como la naturaleza química del mismo son importantes en la determinación del espectro de actividad y la potencia de estos compuestos.

PALABRAS CLAVES: Naftoquinonas, espectro de actividad, concentración crítica.

ABSTRACT

The spectra of activity and the antibacterial critical concentration of four compounds type 1,4-naphthoquinones synthesized by our group, were evaluated using the methods of Mitscher and Bauer Kirby, against 11 antibacterial strain.

The results show that the compounds 2-acetoxi-2,3-dihydro-naphtho-[2,3-b]-furan-4,9-dione; 2-hydroxi-1,4-nphfhtoquinone; and 2-acetoy-2,3-dihydro-nphfhto-[1,2-b]-furan-4,5-dione possessed antibacterial profile against S. aureus (ATCC 25923 y AC 1644), K. pneumoniae (AC 1648 y 1478), E. coli (ATCC 25922 y AC 1015) and S. aureus (ATCC 25923), while that 1,4-naftoquinona exhibited growth inhibition in the 11 studied strain. The antibacterial activity was between 500 and 31.25 µg/disco. Structure-activity relationships indicate that modifications in position 2 and 3 of system 1,4-naphthoquinone modify the spectra of activity and potency of this compounds.

KEY WORDS: *Naphthoquinones, spectra of activity, critical concentration*

1. INTRODUCCIÓN

La aparición de cepas bacterianas cada vez más resistentes causantes de infecciones complejas en los hospitales y para las cuales muy pronto no se contará con medicamentos para combatirlos, nos conduce a una era en la que, aunque se ha evolucionado ampliamente en otros campos científicos, existe la posibilidad de que las bacterias multifarmacorresistentes causen infecciones mortales entre las personas.

Dada la naturaleza compleja de la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos, la OMS lanza una estrategia mundial que se encuentra encaminada, entre otras, a fomentar la cooperación entre la industria farmacéutica, entes gubernamentales e instituciones académicas para investigar nuevos medicamentos y establecer incentivos para que la industria invierta en

investigación y desarrollo de nuevos fármacos antimicrobianos (OMS, 2001).

De frente a esta problemática, se destaca el importante papel que han desempeñado las plantas como fuente de sustancias con importante actividad farmacoterapéutica, lo cual, aunado a la creciente necesidad de desarrollar nuevas sustancia antibióticas más seguras y eficaces, han atraído la atención hacia el estudio de la síntesis de nuevos compuestos, análogos de algunos productos naturales, que como las quinonas han presentado una importante actividad antibacteriana (Byeoung-Soo y col. 2005; Nagata y col. 1998).

2. SECCIÓN EXPERIMENTAL

2.1. Muestras

Los compuestos evaluados correspondieron a 4 furanonaftoquinonas semisintéticas identificadas como

ERIKA RODRÍGUEZ C.

Químico Farmacéutico, M.Sc.
Profesor Asistente
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Universidad de Cartagena
Ercavallo72@yahoo.es

RICARDO GAITÁN I.

Químico Farmacéutico, Ph.D
Profesor Titular
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Universidad de Cartagena
rigaitan2003@yahoo.es

DARIO MÉNDEZ C.

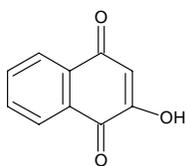
Químico Farmacéutico, M.Sc.
Profesor Asistente
Universidad de Cartagena
Facultad de Medicina
dmendezc@unicartagena.edu.co

JAIRO MARTELO

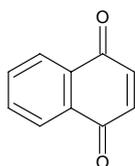
Estudiante Tesista
Facultad de Ciencias Químicas y farmacéuticas
Universidad de Cartagena.
Herrjm2007@yahoo.es

RONALD ZAMBRANO

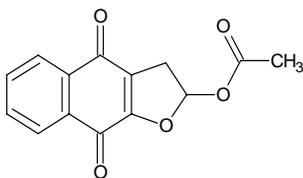
Estudiante Tesista
Facultad de Ciencias Químicas y farmacéuticas
Universidad de Cartagena.
rojazaca@yahoo.es



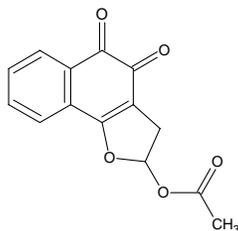
(ED5)



(ED2)



(ED4)



(ED3)

1,4-naftoquinona (**ED2**); 2-acetoxi-2,3-dihidro-nafto-[1,2-b]-furan-4,5-diona (**ED3**); 2-acetoxi-2,3-dihidro-nafto-[2,3-b]-furan-4,9-diona (**ED4**) y 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (**ED5**).

2.2. Microorganismos de Ensayo

Se evaluó la actividad antibacteriana frente a tres cepas de referencia: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomona aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 y 8 cepas provenientes de aislados clínicos (AC): *Klebsiella pneumoniae* (AC: 1478, 1508 y 1648), *Escherichia coli* (AC: 1015, 1409 y 1458), *Pseudomona aeruginosa* (AC 1340) y *Staphylococcus aureus* (AC 1644).

2.3. Determinación del espectro de actividad

La evaluación de la actividad frente a cepas grampositivas y gramnegativas se realizó aplicando el método de Mitscher. De cada compuesto se ensayó 500 µg/pozo y como controles positivo y negativo del ensayo Gentamicina (60 µg/pozo) y Dimetilsulfóxido (55 µL/pozo), respectivamente.

Las suspensiones bacterianas fueron estandarizadas a partir de un cultivo en caldo tripticasa soya a turbidez equivalente al estándar 0.5 de Mc Farland.

2.4. Cantidad Crítica de Compuesto

Con base en el método de Mitscher, los compuestos cuya inhibición del crecimiento bacteriano fue igual o mayor que 10 mm, se evaluaron mediante los métodos de Bauer Kirby y Bauer Kirby Modificado, con el fin de determinar la cantidad crítica (CC) de compuesto capaz de inhibir el crecimiento de las cepas sensibles.

Se estima que este valor es muy próximo a la Concentración Mínima Inhibitoria (García, 2000)

Bauer Kirby modificado se empleó para evaluar CC de compuesto ubicada entre los 500 y 250 µg/pozo, debido al volumen de solución que debía emplearse para obtener dichas cantidades.

El método de Bauer Kirby permitió determinar la CC de los compuestos de mayor potencia, cuya actividad se ubicó entre los 250 y 4 µg/disco.

3. RESULTADOS

Los resultados obtenidos mostraron una considerable diferencia en la actividad antibacteriana obtenida para los compuestos **ED4** y **ED5** frente a la obtenida para los compuestos **ED2** y **ED3**.

De acuerdo con el método de Mitscher, el espectro de actividad de los dos primeros compuestos se limitó a tres cepas: *S. aureus* (ATCC 25923 y AC 1644) y *K. pneumoniae* (AC 1648). Para el compuesto **ED3** este espectro se amplió a seis cepas: *K. pneumoniae* (AC 1478 y 1648), *E. coli* (ATCC 25922 y AC 1015) y *S. aureus* (ATCC 25923 y AC 1644) y para el compuesto **ED2** la inhibición del crecimiento bacteriano se evidenció en las once cepas ensayadas.

La determinación de cantidad crítica (CC) de cada compuesto frente a las cepas sensibles correspondientes, mostró al compuesto 1,4-naftoquinona (**ED2**) como aquel con la mayor potencia frente a las cepas bacterianas *E. coli* ATCC (31,25 µg/disco: long. Inhibición 9 mm), *S. aureus* ATCC (31,25 µg/disco: long. Inhibición 18 mm) y *S. aureus* AC (31,25 µg/disco: long. Inhibición 13 mm).

La Cantidad crítica de los derivados **ED3**, **ED4** y **ED5**, evaluados sólo frente a las cepas de *S. aureus*, estuvo entre 500 y 62,5 µg/disco. Estos resultados permiten afirmar que las modificaciones incorporadas sobre la estructura 1,4-naftoquinona, aumentó la selectividad de la acción antibiótica, aunque no así la potencia de los mismos.

Las sustituciones en posiciones 2 y 3 del compuesto 1,4-naftoquinona (**ED2**) y la naturaleza química de las mismas, jugaron un papel importante en la manifestación de la selectividad antibiótica y la potencia del compuesto resultante.

4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los compuestos identificados como 2-acetoxi-2,3-dihidro-nafto-[2,3-b]-furan-4,9-diona; 2-hidroxi-1,4-naftoquinona; 1,4-naftoquinona y 2-acetoxi-2,3-dihidro-nafto-[1,2-b]-furan-4,5-diona poseen propiedades antibacterianas frente a las cepas evaluadas, bajo las condiciones de ensayo empleadas.

El compuesto 1,4-naftoquinona mostró el mayor espectro de acción antibacteriana al ser activo frente a las 11 cepas ensayadas y la mayor potencia contra *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923 y AC1644) al presentar una cantidad crítica de 31,25 µg en cada caso.

Sería recomendable la semisíntesis de un mayor número de derivados 1,4-naftoquinona que permitan profundizar su estudio de correlación estructura – actividad.

5. AGRADECIMIENTOS

Los autores de este trabajo, deseamos expresar nuestro más sincero agradecimiento a Colciencias y a la Universidad de Cartagena por el apoyo financiero brindado, código 1107-04-16527.

6. BIBLIOGRAFÍA

- [1] BYEOUNG-SOO Park, Jun-ran Kim, Sung-Eun Lee, Kyoung Soon Kim, Gary R. Takeoka, Young-Joon Ahn and Jeong-Han Kim, Selective Growth-inhibiting effects of compounds identified in *Tabebuia impetiginosa* inner bark on human intestinal bacteria. *Agricultural and Food Chemistry*. 53, 1152-1157, 2005.
- [2] NAGATA K, Hirai KI, Koyama I, Wada Y, Tamura T. Antimicrobial activity of novel furanonaphthoquinones analogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42:700-2, 1998.
- [3] ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Estrategias de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. Geneva, 2001.