

DEPARTAMENTO DE FISICOQUIMICA FARMACEUTICA.
FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

“OBTENCION Y ESTUDIO DEL COMPUESTO SOLIDO PENICILINA
(FL-1039)-CU (II).

Martínez P.J., Gutiérrez, P., Martínez, M.I. y Thomas, J.

RESUMEN

Se aísla al estado sólido un quelato de la penicilina (FL-1039) con el Cu(II). A partir de los resultados del análisis de C, H, N y Cu(II), estudio espectrofotométrico, análisis ATD y TG se sugiere la fórmula empírica y se discuten los posibles lugares de unión entre el ligando y el metal.

SUMMARY

The preparation and properties of the penicillin-Copper (II) chelate are described. From the results of elemental analysis, copper (II) determination, spectrophotometric measurements and ATD, TG analysis, the site of complexation of penicillin and metal are discussed.

INTRODUCCION

La reacción de penicilinas y ampicilinas con iones metálicos ha sido abordada por numerosos autores. Cressman y col. (1) desarrollan un método cinético para el estudio de las interacciones entre el ión cúprico y las penicilinas G y V, y sugieren que la complejación ocurre con la penicilina intacta, seguida de una rápida hidrólisis del complejo hacia otro de ácido penicilóico-ión cúprico. Smith y col. (2) describen un método para la determinación de ampicilinas basado en la medida espectrofotométrica del compuesto formado por la degradación de la penicilina en presencia de trazas de sal de Cu^{++} , procedimiento recogido por la Farmacopea Británica como técnica de valoración de ampicilina. Doadrio y García-Mirasierra (3) demuestran la formación de un

quelato entre la ampicilina y el ión cúprico de estequiometría 1:1, que utilizan después con fines analíticos.

Fazakerley y Jackson (4), estudian la complejación entre Cu(II), Mn(II) y penicilinas por técnicas de RMN, llegando a la conclusión de que la unión con el metal tiene lugar por el nitrógeno del anillo β -lactámico y grupo carboxílico de la penicilina.

En todos los trabajos anteriores la complejación se estudia en disolución. En el presente trabajo, se da cuenta de la obtención al estado sólido y posterior caracterización del quelato penicilina-Cu(II).

PARTE EXPERIMENTAL

Reactivos.- Se ha utilizado como ligando el clorhidrato de 4-thia-1-azabicyclo (3,2,0) heptano, 2 ácido carboxílico, 6 ([hexahidro, 1H-azepin-1-il]metilén] amino] —3,3 dimetil-7-oxo(I), suministrado por laboratorios Leo.

Los restantes reactivos utilizados fueron: $\text{Cl}_2\text{Cu} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Merck, dietilditiocarbamato sódico Merck, metanol Probus, ácido sulfúrico Probus, permanganato potásico Probus y bromuro potásico Merck.

Instrumentación.- Electrothermal Melting Point; espectrofotómetro Perkin-Elmer mod. 298 de doble haz; espectrofotómetro Beckman DB-GT; espectrofotómetro Beckman Du-2 de haz sencillo y sistema para análisis térmico Rigaku (serie Thermoflex), compuesto de microbalanza de precisión y horno de calentamiento, con termopar de platino, registro de tres canales y unidad de control programable.

Metodología y resultados.- Para la obtención del compuesto se partió de 10 ml de una disolución 0,1 M de penicilina en metanol y se añadió disolución 0,1 M de $\text{Cl}_2\text{Cu} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en metanol con agitación continua, observándose la aparición de un color azul que se intensifica por adición de una pequeña cantidad de agua. Se evaporó parte del disolvente a presión reducida y a 35°C en rotavapor y se dejó cristalizar en frigorífico. Una vez cristalizado, se decantó el líquido sobrenadante y se lavó por centrifugación con varias porciones de 10 ml de agua. El sólido obtenido se desecó con pentóxido de fósforo y ayuda de vacío. De esta forma se obtuvo un polvo cristalino de color verde azulado.

El ensayo de halógenos se realizó colocando en un tubo de ensayo 0,5 ml de disolución problema acidulada con 4 gotas de ácido sulfúrico 2 N y exceso de permanganato potásico sólido. Tras la ebullición, el cloro formado se recogió sobre papel impregnado con una mezcla de anilina y ortotoluidina. La aparición de un color azul intenso, indicó la presencia de cloro.

El Cu(II) se determinó espectrofotométricamente por reacción con dietilditiocarbamato sódico. A causa de la insolubilidad del compuesto en agua, el disolvente utilizado fue metanol. Se construyó una gráfica patrón, a partir de

una serie de disoluciones de $\text{Cl}_2\text{Cu}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ de concentración conocida. A 4,5 ml de cada una de estas disoluciones se le adicionaron 0,5 ml de reactivo de Cu^{++} (disolución de dietilditiocarbamato sódico al 1 %). Transcurridos 10 minutos, se midió la absorbancia a una longitud de onda de 438 nm, frente a un blanco formado por 4,5 ml de metanol y 0,5 ml del reactivo.

Para el análisis de Cu(II) del compuesto sólido, se disolvió una cantidad conocida del mismo en 250 ml de metanol. A 4,5 ml de esta disolución se añadieron 0,5 ml del reactivo. Transcurridos 10 minutos se midió la absorbancia. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla I.

TABLA I

Contenido en Cu(II) del compuesto sólido.

Compuesto sólido disuelto en 250 ml	A(438 nm)	n.º de moles de Cu(II)	Gramos de Cu(II)	% de Cu(II)
0,0047 g	0,375	$9,706\cdot 10^{-6}$	$6,167\cdot 10^{-4}$	13,12
0,0049 g	0,385	$9,950\cdot 10^{-6}$	$6,320\cdot 10^{-4}$	12,90
0,0021 g	0,150	$4,169\cdot 10^{-6}$	$2,649\cdot 10^{-4}$	12,61
Valor medio				12,88

Los espectros IR se obtuvieron en comprimidos obtenidos por interposición de 1 mg de sustancia en 300 mg de BrK. En las figs. 1 y 2, se recogen los espectros correspondientes al ligando y al quelato, respectivamente.

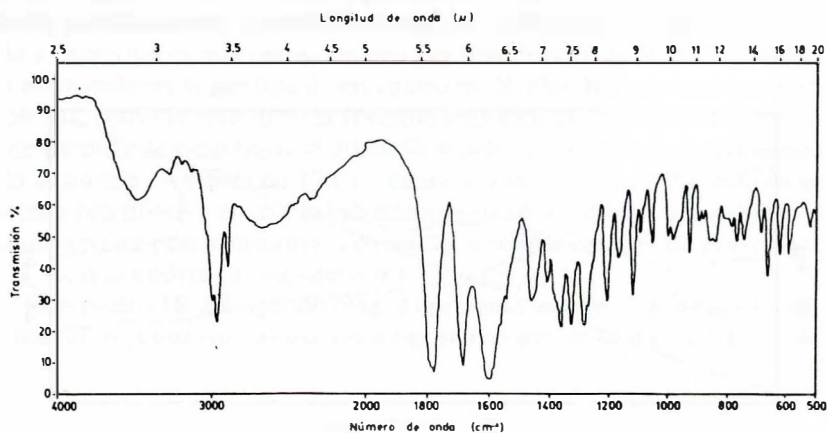


Fig. 1.- Espectro IR en BrK de la sustancia (I)

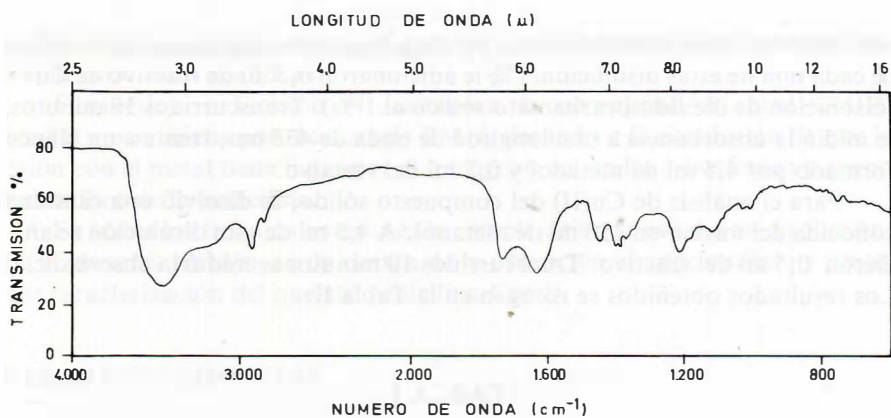


Fig. 2.- Espectro IR en BrK del compuesto sustancia (I)- Cu(II).

Los porcentajes de C, H y N de la muestra, hallados por análisis elemental, se recogen en la Tabla II.

TABLA II

Contenido en C, H y N del complejo (I)-Cu(II)

Cantidad pesada	% C	% H	% N
1,192	34,08	5,40	7,75
1,134	33,73	5,24	7,57

Los resultados del análisis térmico diferencial, ATD, y termogravimétrico, TG, se recogen en la Fig. 3. La velocidad de calentamiento fue de 2°C/min.

TG - ATD

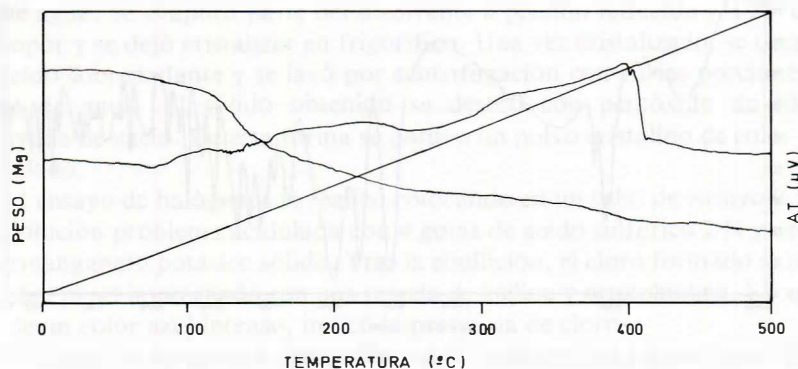


Fig. 3.- ATD y TG del compuesto sustancia (I) - Cu(II).

DISCUSION

Por el procedimiento anteriormente descrito, se obtuvo un sólido cristalino, de color verde azulado, que funde a 87°C, insoluble en agua, éter y cloroformo; ligeramente soluble en etanol y muy soluble en metanol.

Los resultados del análisis elemental, dan para el complejo la siguiente fórmula empírica: $C_{15}H_{22}N_3O_3SCl_2Cu \cdot 4H_2O$, con un peso molecular aproximado de 530,91 g. Los porcentajes experimentales coinciden con los calculados a partir de la fórmula empírica propuesta y han sido:

	<i>Encontrado</i>	<i>Calculado</i>
C:	33,90 %	33,93 %
H:	5,32 %	5,69 %
N:	7,66 %	7,91 %
Resto	40,24 %	40,50 %

El porcentaje de Cu(II) encontrado fue de 12,88 % mientras que el teórico fue 11,97 %. La coincidencia de ambos valores muestra una estequiometría 1:1 para el complejo obtenido. La pequeña diferencia existente entre ambos, puede atribuirse a la pérdida de pequeñas cantidades de disolvente (metanol) durante el proceso de análisis, con el consiguiente aumento de concentración de Cu en la muestra analizada.

El ensayo de halógenos, como se ha dicho anteriormente, fue positivo, lo cual confirma la presencia de una molécula de cloro en la fórmula empírica del compuesto.

Las curvas ATD y TG, muestran un proceso endotérmico a 87°C, debido a la fusión del complejo, y que coincide con el punto de fusión anteriormente determinado. Entre 87 y 170°C, aparece en la curva ATD una serie de efectos endo y exotérmicos asociados con una pérdida de peso de 30,30 %, donde podría estar incluida la pérdida de las cuatro moléculas de agua (que suponen un 13,56 %), como se refleja en la fórmula empírica del compuesto. La diferencia de pérdida de peso hasta el 30,30 % puede atribuirse a la descomposición de la sustancia. A partir de 170°C, aparece una pérdida continuada de peso, asociada con proceso endo y exotérmicos marcados, debidos a la pirólisis de la sustancia hasta peso constante. Los residuos sólidos arrojan un porcentaje del 27,27 %, que podría corresponder a Cl_2Cu (25,32 %).

El espectro IR del ligando (Fig. 1) presenta una serie de absorciones, cuyos máximos junto con las asignaciones se recogen en la Tabla III.

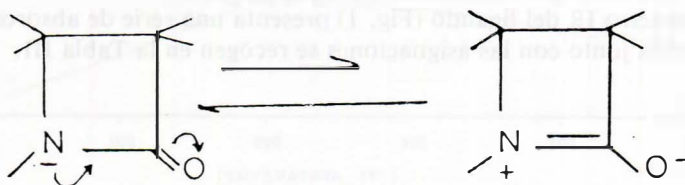
TABLA III

Frecuencia (cm^{-1})	Asignación
3500	Vibración de tensión O-H del agua procedente de la humedad.
2962,2880	Tensión C-H de los grupos CH_3, CH_2 .
2800,2000	Vibración de tensión N-H del NH^+ .
1780	Tensión C=O del anillo β -lactámico.
1680	Tensión C=N.
1600,1130	Vibración de tensión antisimétrica y simétrica del grupo COO^- .
1465	Deformación C-H del grupo $-\text{C} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$.
1160,1170	Vibración esquelética del grupo $\text{C} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$.

En el espectro IR del complejo (Fig. 2), se aprecia una banda a 3460 cm^{-1} . Esta banda puede adscribirse al agua de cristalización, como indica la gran intensidad de la misma.

En el espectro IR del complejo desaparece la banda correspondiente a la vibración simétrica del grupo COO^- (1330 cm^{-1}), al mismo tiempo que la banda de la vibración antisimétrica para el mismo grupo COO^- (1600 cm^{-1}) sufre un desplazamiento hacia frecuencias mayores. Este hecho es indicativo de que una de las uniones entre ligando y metal ocurre a través del grupo COO^- .

Por otro lado hacia 1740 cm^{-1} , se observa una banda de menor intensidad que en el caso del ligando, atribuible al grupo C=O del anillo β -lactámico. Esta modificación, de acuerdo con Weis y col. (7) no supone la implicación del grupo C=O lactámico en la quelación, sino que puede justificarse por un bloqueo de la resonancia característica del grupo amino del anillo β -lactámico (esquema I) por parte del ión metálico.



Esquema I

Probablemente el cobre podría estar unido al N del anillo β -lactámico, por ser el N el átomo dador más cercano al grupo COO⁻. Conclusión que estaría de acuerdo con los resultados obtenidos por Fazakerley y Jackson (4) a partir de estudios de RMN para complejos de metales con penicilinas análogas.

BIBLIOGRAFIA

- (1) CRESSMAN, W.A., SUGITA, E.T., DOLUSIO, J.T. y NIEBERGALL, J. *J. Pharm. Pharmacol.*, 81, 801 (1966).
- (2) SMITH, J.W.G., DE GREY, G.E. y PATEL, V.J., *Analyst*, 92, 247 (1967).
- (3) DOADRIO, A. y GARCIA-MIRASIERRA, M. *An. Real Acad. Farm.*, 35, 115 (1969).
- (4) FAZAKERLEY, G.V. y JACKSON, G.V. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 37, 2371 (1975).
- (5) BURRIEL, F., LUCENA, F. y ARRIBAS, S. "Química Analítica Cualitativa", 3.ª Ed., Paraninfo, Madrid. 1960.
- (6) BELLAMY, L. "The Infrared Spectra of complex Molecules". 3rd. Ed. Chapman and Hall. London (1975).
- (7) WEISS, A., FALLAB, S. y ERLLENMEYER, H., *Helv. Chim. Acta*, 40, 611 (1957).