

DEPARTAMENTO DE QUIMICA INORGANICA  
(Facultad de Ciencias. Universidad de Extremadura. Badajoz)

COMPLEJOS DE CEFALEXINA CON CATIONES DE ELEMENTOS DEL  
CUARTO PERIODO. I.— ESTUDIO EN DISOLUCION ACUOSA

C. Valenzuela Calahorro; A. Bernalte García y A. Obradors Rosique

RESUMEN

Se ha investigado la formación de complejos, en disolución acuosa, de cefalexina [ácido 7-(D-2-amino-2-fenil-acetamido)-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo [4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico] con cationes de elementos del cuarto período, por métodos potenciométricos y espectrofotométricos. Se han determinado asimismo las constantes de formación de complejos.

SUMMARY

The formation of the complexes, in aqueous solution, between the cephalexin and some ions of the fourth period elements has been investigated by potentiometric and spectrophotometric methods. The stability constants has been determined.

INTRODUCCION

La cefalexina (Cfa-H) es un antibiótico del grupo de las cefalosporinas, que, como es sabido, son antibióticos  $\beta$ -lactámicos con los mismos requisitos estructurales que las penicilinas. Se trata del ácido 7-[D-2-amino-2-fenil-acetamido/-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo [4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico]. Figura 1).

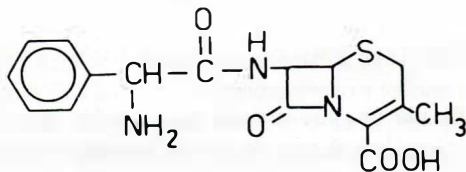


Figura 1

Las propiedades físico-químicas, así como el uso terapéutico de las cefalosporinas son muy similares a las de las penicilinas.

Desde hace tiempo es conocido que las tetraciclinas, así como las penicilinas, interaccionan con iones metálicos, y que esta interacción es debida a la formación de complejos. Así, por ejemplo, se ha informado que el Cu(II) promueve la hidrólisis del anillo  $\beta$ -lactámico (1) (2), mientras que en sistemas con Mg(II), Mn(II) o Co(II) ello no ocurre (3) (4).

Los valores de las constantes de formación de complejos penicilinas/Cu(II) se encuentran en la bibliografía (5) y pueden ser interpretados satisfactoriamente considerando la formación de enlaces mediante el grupo carbonilo y el nitrógeno sustituyebte, o bien mediante el grupo carboxilo y el nitrógeno terciario. (Figura 2).



Figura 2.- Dos posibles formas de coordinación en penicilinas.

Ambas estructuras pueden explicar satisfactoriamente la formación de complejos, no siendo excluyentes entre sí (6).

La formación de especies complejas da lugar a cambios importantes respecto de la estructura original de la cefalosporina, tanto en lo referente a la existencia de posibles grupos funcionales farmacológicamente activos, como en la simetría molecular, lo que obviamente puede influir tanto en la estabilidad química como en la farmacológica, así como en la farmacocinética y el mecanismo de acción del antibiótico.

En el presente trabajo se da cuenta de los resultados obtenidos al estudiar, en disolución acuosa, la formación de complejos entre la cefalexina y algunos iones de elementos del cuarto período, utilizando para ello métodos potenciométricos y espectrofotométricos.

## PARTE EXPERIMENTAL

La cefalexina utilizada nos fue suministrada por los laboratorios FIDES (Departamento de Investigación) al que deseamos expresar nuestro agradecimiento.

Las valoraciones potenciométricas se realizaron en un equipo Radiometer compuesto de: pHmetro (PHM-82), valorador (TTT-80), autobureta (ABU-80) y registrador gráfico (REC-80) provisto de unidad de derivación (REA-260). A dicho sistema se acopló un baño termostático para controlar la temperatura a  $25 \pm 0$ ,

1°C. La fuerza iónica se ajustó a 0,1 M en Clk. Como agente valorante se utilizó KOH, previamente contrastada.

Los estudios espectrofotométricos se han llevado a cabo utilizando un espectrofotómetro UV/vis. Pye—Unicam SP8-250 y células de cuarzo de 1 cm de espesor óptico. Las sales metálicas utilizadas fueron los nitratos, salvo en los casos de Ti(III) y V(III) que se utilizaron cloruros, y Fe(II) que se utilizó sulfato.

## RESULTADOS Y DISCUSION

Para el estudio potenciométrico de Cfa-H y de los diferentes sistemas  $M^{n+}$  / Cfa-H, se registraron las curvas obtenidas al valorar, con KOH  $2 \cdot 10^{-2}M$ , 10 ml de disolución de Cfa-H o de las disoluciones 1/1 y 1/2 de  $M^{n+}$  /Cfa-H (concentración de Cfa-H= $10^{-3}M$ ).

La figura 3 muestra, a título de ejemplo, la valoración potenciométrica del sistema V(III)/Cfa-H.

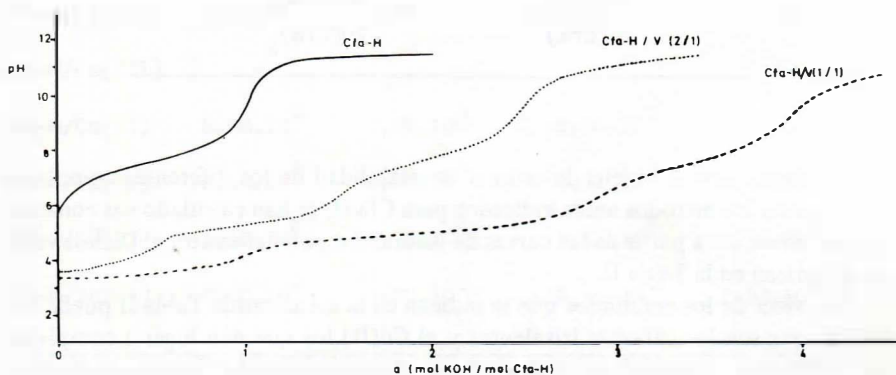


Figura 3.- Curva de valoración potenciométrica de Cefalexina y del sistema Cefalexina/V (III) en las proporciones 1/1 y 2/1.

Todas las curvas de valoración potenciométrica de las disoluciones  $M^{n+}$  /Cfa-H muestran inicialmente una zona de tamponamiento a valores de pH inferiores a los de Cfa-H, lo cual puede considerarse indicativo de la formación de complejos. En la tabla I se han indicado las estequiometrias de los complejos detectados a partir de tales valoraciones.

Utilizando los métodos de Bjerrum (7) y de Chabereck-Martell (8) y la curva de valoración de Cfa-H se ha calculado el valor de su constante ácida,  $K_a$ . Dicho valor aparece indicado en la Tabla II.

Tabla I.- Estequiometría de los complejos detectados a partir de las valoraciones potenciométricas.

Valoraciones 1/1	Valoraciones 1/2
$\text{Ca}(\text{Cfa})^+$	$\text{Ca}(\text{Cfa})^+$
$\text{Ti}(\text{Cfa})_3$	$\text{Ti}(\text{Cfa})_3$
$\text{V}(\text{Cfa})^{2+}$ $\text{V}(\text{Cfa})_3$	$\text{V}(\text{Cfa})^{2+}$ $\text{V}(\text{Cfa})_3$
$\text{Cr}(\text{Cfa})^{2+}$ $\text{Cr}(\text{Cfa})_3$	$\text{Cr}(\text{Cfa})^{2+}$ $\text{Cr}(\text{Cfa})_3$
$\text{Mn}(\text{Cfa})^+$	$\text{Mn}(\text{Cfa})_2$
$\text{Fe}(\text{Cfa})^+$	$\text{Fe}(\text{Cfa})_2$
$\text{Fe}(\text{Cfa})_2^+$	$\text{Fe}(\text{Cfa})_2^+$
$\text{Co}(\text{Cfa})^+$	$\text{Co}(\text{Cfa})_2$
$\text{Ni}(\text{Cfa})^+$	$\text{Ni}(\text{Cfa})_2$
$\text{Cu}(\text{Cfa})^+$	$\text{Cu}(\text{Cfa})_2$
$\text{Zn}(\text{Cfa})^+$	$\text{Zn}(\text{Cfa})_2$

Asimismo, con el objeto de estimar la estabilidad de los diferentes complejos y utilizando los métodos antes indicados para Cfa-H, se han calculado sus constantes de formación a partir de las curvas de valoración potenciométrica. Dichos valores se indican en la Tabla II.

A la vista de los resultados que se indican en la mencionada Tabla II puede deducirse que son los cationes trivalentes y el Cu(II) los que dan lugar a complejos con constantes de estabilidad más elevadas. Asimismo, puede observarse una buena coincidencia entre los valores obtenidos por los dos métodos utilizados para el cálculo de dichas constantes. En los casos de Ti(III) y Fe(III) no ha sido posible obtener los valores de las constantes de formación debido a que en el caso de Ti(III) se ha utilizado  $\text{Cl}_3\text{Ti}$  en disolución 10 por ciento en ClH y en el caso de Fe(III) debido a la fuerte hidrólisis ácida de este catión. Es de hacer notar también el bajo valor de la constante de formación del complejo Ca(II)/Cfa-H, en contraposición a lo que ocurre en el caso de las tetraciclinas que forman complejos insolubles con sales de hierro, calcio, magnesio y aluminio, lo cual da lugar a importantes problemas de absorción del antibiótico (9) tanto más si se administran con leche o derivados lácteos, así como antiácidos u otros productos que contengan sales de estos iones, lo que no debe ocurrir en el caso de la cefalexina.

La formación de complejos con la forma molecular de la cefalexina no puede seguirse por métodos potenciométricos, sin embargo, la coordinación de cefale-

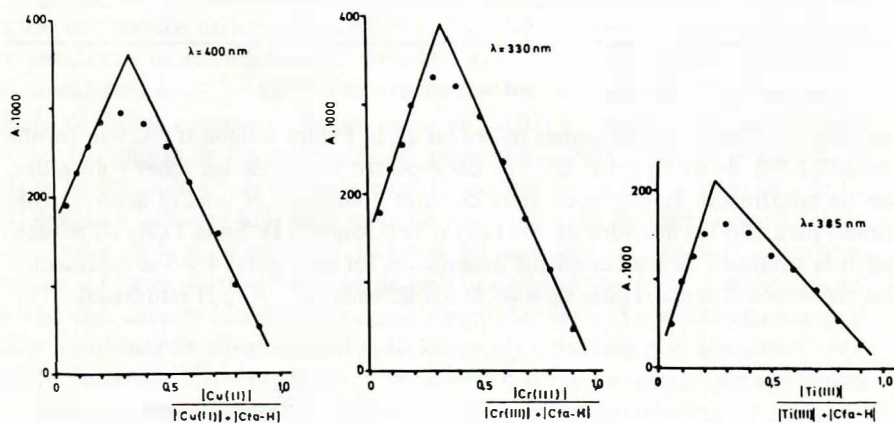
Tabla II.- Constantes de formación de complejos obtenidos por métodos potenciométricos.

Sistema	Bjerrum		Chaberek-Martell	
	$K_1$	$K_2$	$K_1$	$K_2$
Cfa-H	$2,99 \cdot 10^{-8}$	-	$3,04 \cdot 10^{-8}$	-
Cfa-H/Ca(II)	$1,77 \cdot 10^3$	-	$9,63 \cdot 10^2$	-
Cfa-H/Ti(III)	-	-	-	-
Cfa-H/V(III)	$2,77 \cdot 10^7$	$1,35 \cdot 10^6$	$2,76 \cdot 10^7$	$1,38 \cdot 10^6$
Cfa-H/Cr(III)	$1,92 \cdot 10^6$	$9,92 \cdot 10^4$	$1,94 \cdot 10^6$	$9,89 \cdot 10^4$
Cfa-H/Mn(II)	$6,05 \cdot 10^3$	$2,90 \cdot 10^3$	$5,99 \cdot 10^3$	$2,94 \cdot 10^3$
Cfa-H/Fe(II)	$1,25 \cdot 10^4$	$9,54 \cdot 10^3$	$1,27 \cdot 10^4$	$9,59 \cdot 10^3$
Cfa-H/Fe(III)	-	-	-	-
Cfa-H/Co(II)	$6,06 \cdot 10^3$	$2,90 \cdot 10^3$	$6,04 \cdot 10^3$	$2,88 \cdot 10^3$
Cfa-H/Ni(II)	$6,14 \cdot 10^3$	$3,75 \cdot 10^3$	$6,11 \cdot 10^3$	$3,72 \cdot 10^3$
Cfa-H/Cu(II)	$1,16 \cdot 10^5$	$7,75 \cdot 10^4$	$1,14 \cdot 10^5$	$7,72 \cdot 10^4$
Cfa-H/Zn(II)	$6,60 \cdot 10^3$	$3,00 \cdot 10^3$	$6,66 \cdot 10^3$	$2,89 \cdot 10^3$

xina de cualquiera de las formas indicadas en la Figura 2 debe traducirse en una modificación de su espectro UV y/o del espectro visible de los iones coloreados. Se ha confirmado la estequiometría de tales complejos en medio acuoso, utilizando para ello los métodos de Job (10) y Yoe-Jones (11). En la Tabla III se recopilan la totalidad de los complejos detectados. En las Figuras 4 y 5 se representan los resultados obtenidos para algunos de los sistemas  $M^{n+}/Cfa-H$  estudiados.

Tabla III.- Estequiometría de los complejos detectados utilizando métodos espectrofotométricos.

Sistema	1/1	2/1	3/1
Cfa-H/Ce(II)	-	-	-
Cfa-H/Ti(III)	-	Job( $\lambda=330\text{nm}$ ) Yoe-Jones( $\lambda=330\text{nm}$ )	Job( $\lambda=385\text{nm}$ ) Yoe-Jones( $\lambda=385\text{nm}$ )
Cfa-H/V(III)	Job( $\lambda=550\text{nm}$ )	Job( $\lambda=330\text{nm}$ ) Yoe-Jones( $\lambda=330\text{nm}$ )	-
Cfa-H/Cr(III)	Job( $\lambda=330\text{nm}$ ) Yoe-Jones( $\lambda=330\text{nm}$ )	Job( $\lambda=410\text{nm}$ )	-
Cfa-H/Mn(II)	-	Job( $\lambda=230\text{nm}$ )	-
Cfa-H/Fe(II)	Job( $\lambda=230\text{nm}$ )	-	Job( $\lambda=230\text{nm}$ )
Cfa-H/Fe(III)	Job( $\lambda=230\text{nm}$ )	Job( $\lambda=520\text{nm}$ ) Yoe-Jones( $\lambda=520\text{nm}$ )	-
Cfa-H/Co(II)	Job( $\lambda=230\text{nm}$ )	Job( $\lambda=230\text{nm}$ )	-
Cfa-H/Ni(II)	-	Job( $\lambda=230\text{nm}$ )	-
Cfa-H/Cu(II)	Yoe-Jones( $\lambda=330\text{nm}$ ) Yoe-Jones( $\lambda=400\text{nm}$ )	Job( $\lambda=400\text{nm}$ )	-
Cfa-H/Zn(II)	-	Job( $\lambda=230\text{nm}$ )	-

Figura 4.- Método de Job para algunos sistemas Cefalexina/ $M^{n+}$

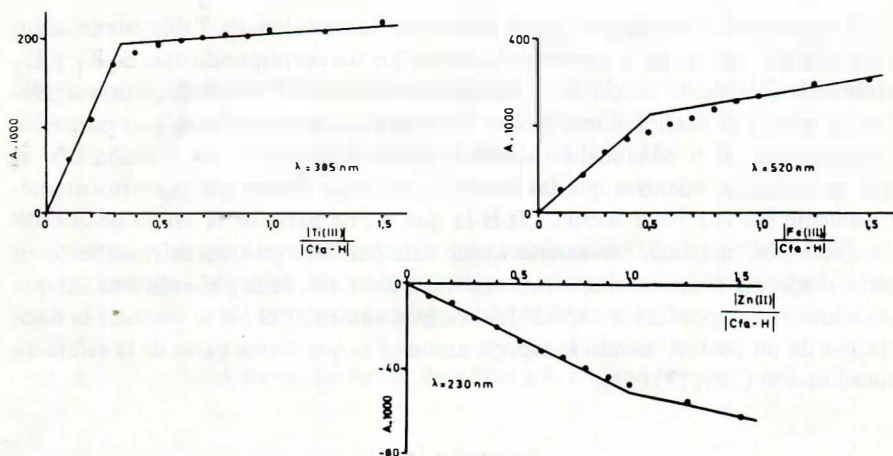


Figura 5.- Método de Yoe-Jones para algunos sistemas Cefalexina/ $M^{n+}$

Quando ha sido posible, a partir de los datos espectrofotométricos se han calculado las constantes de formación de las especies  $[M(Cfa-H)_m]^{n+}$ , utilizando para ello el método de Job para las especies con  $m=1$ , y el de Yoe-Jones para las de  $m>1$ . Dichos resultados aparecen en la Tabla IV.

Tabla IV.- Constantes globales de formación de los complejos detectados por métodos espectrofotométricos.

Sistema	$\beta_1$ (Job)	$\beta_2$ (Yoe-Jones)	$\beta_3$ (Yoe-Jones)
Cfa-H/Ca(II)	-	-	-
Cfa-H/Ti(III)	-	$8,93 \cdot 10^6$	$9,14 \cdot 10^9$
Cfa-H/V(III)	$4,08 \cdot 10^4$	$3,97 \cdot 10^7$	-
Cfa-H/Cr(III)	$1,33 \cdot 10^3$	-	-
Cfa-H/Mn(II)	-	-	-
Cfa-H/Fe(II)	$9,31 \cdot 10^2$	-	-
Cfa-H/Fe(III)	$3,27 \cdot 10^4$	$4,33 \cdot 10^7$	-
Cfa-H/Co(II)	-	-	-
Cfa-H/Ni(II)	-	-	-
Cfa-H/Cu(II)	-	-	-
Cfa-H/Zn(II)	-	-	-



A partir de los resultados que se indican en la mencionada Tabla puede deducirse que los valores de  $\beta$  son más pequeños que los correspondientes de  $K_1$  y  $K_2$  obtenidos a partir de las curvas de valoración potenciométrica. Ello podría ser debido a que en el medio en que se han detectado las especies complejas potenciométricamente, al ir adicionando constantemente iones  $\text{HO}^-$ , sea el anión  $\text{Cfa}^-$  el que se coordine, mientras que las especies complejas detectadas espectrofotométricamente sea la especie neutra  $\text{Cfa-H}$  la que forme parte de la esfera de coordinación de ión metálico. Situaciones como esta han sido puestas de manifiesto en otros casos, tal como en el de bases orgánicas derivadas de la pirimidina en las que inicialmente se coordina la especie neutra, y al aumentar el pH se produce la disociación de un protón, siendo la especie aniónica la que forma parte de la esfera de coordinación (12) (13) (14).

#### BIBLIOGRAFIA

1. CRESSMAN, W.A.; SUGITA, E.T.; DOLUISIO, J.T. y NIEBERGALL, P.J. – J. Pharm. Pharmacol., 18, 801 (1966).
2. MALISSA, H. – Mikrochemie ver Mikrochim. Acta, 38, 120 (1951).
3. NIEBERGALL, P.J.; HUSSAR, D.A.; CRESSMAN, W.A.; SUGITA, E.T. y DOLUISIO, J.T. – J. Pharm. Pharmacol., 18, 729 (1966).
4. GUNTHER, G. – Pharmazie, 5, 577 (1950).
5. WEISS, A.; FALLAB, S. y ERLLENMEYER, H. – Helv. Chim. Acta, 40, 611 (1957).
6. FAZAKERLEY, G.V. y JACKSON, G.E. – J. Inorg. Nucl. Chem., 37, 2371 (1975).
7. BJERRUM, J. – Metal Amine Formation in Aqueous Solution. Hease & Son. Copenhagen (1960).
8. CHABEREK, S. y MARTELL, A. – J. Am. Chem. Soc., 74, 5052 (1952).
9. KOROLKOVAS, A. y BRUCKHALTER, J.H. – Compendio esencial de Química Farmacéutica. Reverté. Barcelona (1978).
10. JOB, D. – Ann. Chim., 9, 114 (1927).
11. YOE, J.H. y JONES, A.L. – Ind. Eng. Chim. Anal., 16, 111 (1944).
12. SALAS PEREGRIN, J.M. – Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias. Universidad de Granada (1979).
13. BATTISTUZZI, R. y PEYRONEL, G. – Transition Met. Chem., 3, 345 (1978).
14. ZAIDE, S.A.A. y KHAM, T.A. – Indian J. Chem., 15A, 313 (1977).