

La segunda entrega de los dos trabajos premiados en la sección de carteles estudiantiles en el congreso de la Sociedad Química de México el pasado septiembre de 2001.

Estudio de los complejos de ácido oxolínico con γ -ciclodextrina por espectroscopía UV-VIS

Elisa Leyva,* Edgar Moctezuma, Elena Monreal, Claudia Espinosa y Elvia Tovar

Abstract: Studies on the Complexation of Oxolinic Acid with γ -Cyclodextrin by UV-Vis Spectroscopy

Oxolinic acid has shown to have strong antibacterial activity and it is used in the treatment of urinary tract infections. The formation of complexes of oxolinic acid with γ -cyclodextrin was investigated by UV-VIS spectroscopy. Oxolinic acid forms (1:1) inclusion complexes with γ -cyclodextrin in acidic and basic media.

Resumen

El ácido oxolínico tienen una gran actividad antimicrobiana por lo que se usa en el tratamiento de infecciones del tracto urinario. La formación de complejos de ácido oxolínico con γ -ciclodextrina se estudió por medio de espectroscopía UV-VIS. El ácido oxolínico forma complejos de inclusión (1:1) con γ -ciclodextrina en medio ácido y básico.

Introducción

El ácido oxolínico y sus análogos, las quinolonas, son agentes útiles para el tratamiento de infecciones del tracto urinario. Es bactericida frente a la mayor parte de los gérmenes gramnegativos causantes de infecciones del tracto urinario. Son muy sensibles a este fármaco los gérmenes *E. coli*, *proteus* y *klebsiellas*; asimismo, son sensibles algunas cepas de *staphylococcus aureus* y otros gérmenes grampositivos (Leyva y col., 1999).

Las ciclodextrinas son macromoléculas que pertenecen a la familia de los oligosacáridos cíclicos obtenidos del almidón. Las ciclodextrinas más comunes contienen 6, 7 u 8 unidades de glucosa unidas mediante enlaces α -1,4-glucosídico (Rekharsky e

Inoue, 1998). Tienen la topología de cono truncado con una cavidad hidrofóbica en donde se pueden acomodar compuestos orgánicos para producir complejos de inclusión (Brown y col., 1995). Además, como contienen grupos -OH son muy solubles en agua por lo que pueden formar complejos de compuestos orgánicos en agua (Connors, 1997). La estabilidad de complejos de inclusión de ciclodextrinas depende de varios factores de carácter físico, como fuerzas de London o puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y dipolares, así como el tamaño y forma molecular del compuesto orgánico (Rüdiger y col., 1996).

Cuando el complejo se forma en solución acuosa, se establece un equilibrio entre el compuesto orgánico y el complejo de inclusión. La estequiometría del complejo de inclusión y la magnitud de la constante de equilibrio dependen de las fuerzas de atracción y de repulsión entre el compuesto orgánico y la ciclodextrina. La mayoría de los estudios de los complejos de ciclodextrinas se han limitado a estudiar complejos de α y β -ciclodextrinas (Li y Purdy, 1992). A pesar de que la β -ciclodextrina es poco soluble en agua se ha utilizado ampliamente en química analítica porque forma complejos con una gran variedad de compuestos orgánicos (Ilanchelian y col., 2000). Por otro lado, la γ -ciclodextrina puede formar complejos de inclusión con compuestos orgánicos de mayor tamaño ya que tiene una cavidad más grande y tiene una mayor solubilidad en agua, por lo que resulta de interés estudiar los complejos con esta ciclodextrina (Durán-Merás y col., 1997). Las ciclodextrinas pueden ser usadas como diluentes, solubilizadores o ingredientes de tabletas.

Experimental

El ácido oxolínico, el anaranjado de metilo y la fenoftaleína se obtuvieron de Aldrich. Las ciclodextrinas (α , β y γ) fueron donadas por la compañía Cerestar. Los espectros de UV-VIS se obtuvieron en un espectrofotómetro Shimadzu UV 2401 PC. Las constantes de asociación de los complejos 1:1 de γ -ciclodextrina con anaranjado de metilo (en HCl

* Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Av. Manuel Nava # 6, Zona Universitaria, San Luis Potosí, SLP, C.P. 78210, México.
Tel: (444) 8262440 al 46, Fax: (444) 8262372;
Correo electrónico: elisa@uaslp.mx
Entregado: 24 de octubre de 2001.

0.03 M) y fenofaleína (en NaOH 0.03 M) se determinaron por método directo. Un volumen (1 mL) de una solución estándar de anaranjado de metilo (1×10^{-2} M) y un volumen (1, 2, 3, 4 y 5 mL) de una solución estándar de γ -ciclodextrina (2×10^{-2} M) se colocaron en matraces volumétricos (de 10 mL). Las soluciones se aforaron y se midió su absorbancia a 506 nm. Las constantes de asociación se calcularon usando el método reportado en la literatura (Benesi y Hildebrand, 1949; Connors, 1987).

La constante de asociación del complejo de γ -ciclodextrina con ácido oxolínico se determinó en medio ácido y en medio básico por el método competitivo. Un volumen (1 mL) de una solución estándar de anaranjado de metilo (1×10^{-4} M en HCl 0.03 M) y un volumen de una solución estándar de γ -ciclodextrina (2×10^{-2} M) se colocaron en un matríz volumétrico (de 10 mL). A cada solución se le agregó un volumen (1, 2, 3, 4, 5 y 6 mL) de una solución estándar de ácido oxolínico (1×10^{-4} M en HCl 0.03 M). Las soluciones se aforaron y se midió su absorbancia a 506 nm. Para determinar la constante de asociación en medio básico se utilizó una solución de fenofaleína (1×10^{-4} M) en NaOH (0.03 M). Las constantes de asociación se calcularon utilizando el método reportado anteriormente (Connors, 1987).

Resultados y discusión

La constante de asociación del complejo de γ -ciclodextrina con ácido oxolínico (en medio ácido y en medio básico) se determinó estudiando el efecto de la adición de ácido oxolínico en el espectro del complejo de γ -ciclodextrina y el colorante (anaranjado de metilo en medio ácido o fenofaleína en medio básico). En ambos casos, la adición del ácido oxolínico resultó en un incremento en la absorbancia indicando que la molécula de ácido oxolínico forma complejo de inclusión con la ciclodextrina expeliendo el colorante a la solución (Matsui y Mochida, 1978).

Tabla 1. Constantes de asociación con γ -ciclodextrina.

Compuesto	K (M ⁻¹)
Anaranjado de metilo	405 ¹
Fenofaleína	1227 ²
Ácido oxolínico	1766 ¹
Ácido oxolínico	1616 ²

¹ Se determinó en medio ácido (HCl 0.03 M).

² Se determinó en medio básico (NaOH 0.03 M).

Las constantes de asociación de los complejos estudiados se reportan en la tabla 1. El ácido oxolínico forma complejos estables con γ -ciclodextrina en medio básico y en medio ácido. Esto indica que el grupo carboxílico permanece en el medio acuoso. Estos resultados también indican que la γ -ciclodextrina tiene una cavidad suficientemente grande para acomodar al ácido oxolínico en su interior. Posteriormente, se realizarán estudios de RMN de ¹H para determinar la estructura del complejo de inclusión.

Agradecimientos

Este trabajo de investigación fue financiado por Conacyt, como parte del proyecto con clave 32225-E y la UASLP como parte del proyecto C99-FAI-12-8.76. Se agradece a la Compañía Cerestar por una donación de ciclodextrinas. ■

Bibliografía

- Benesi, H.A. y Hildebrand, J.H., A Spectrophotometric Investigation of the Interaction of Iodine with Aromatic Hydrocarbons, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2703-2707, 1949.
- Brown, S.E., Easton, C.J. y Lincoln, S.F., Complexation of Fluorinated Amino Acid Derivatives by β - and γ -ciclodextrin in Aqueous Solution, A Nuclear Magnetic Resonance Study, *Aus. J. Chem.*, **48**, 505-513, 1995.
- Connors, K.A., *Binding Constants: The Measurement of Molecular Complex Stability*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1987.
- Connors, K.A., The Stability of Cyclodextrin Complexes in Solution, *Chem. Rev.*, **97**, 1325-1357, 1997.
- Durán-Meráz, I., Muñoz de la Peña, A., Salinas, F. y Rodríguez-Cáceres, I., Spectrofluorimetric Study of the Inclusion Complex of 7-Hydroxymethylalidixic Acid with γ -ciclodextrin in Aqueous Solution, *Applied Spectroscopy*, **51**[5], 684-688, 1997.
- Ilanchelian, M., Retna Raj, C. y Ramataj, R.J., Spectral Studies on the Cyclodextrin Inclusion Complexes of Toluidine Blue O and Mandola's Blue in Aqueous Solution, *J. Incl. Phenom.*, **36**, 9-20, 2000.
- Leyva, E., Monreal, E., Hernández, A. y Leyva, S., Las fluoroquinolonas. Síntesis y actividad antimicrobiana, *Rev. Soc. Quím. Mex.*, **43**[2], 63-68, 1999.
- Li, S. y Purdy, W.C., Cyclodextrins and their Applications in Analytical Chemistry, *Chem. Rev.*, **92**, 1458-1470, 1992.
- Matsui, Y. y Mochida, K., The Microenvironment effect of Cyclodextrin on the Acid Dissociation of Some Azo-dyes in Aqueous Solutions, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 673, 1978.
- Rekharsky M.V. e Inoue, Y., Complexation Thermodynamics of Cyclodextrins, *Chem. Rev.*, **98**, 1875-1917, 1998.
- Rüdiger, V., Eliseev, A., Simova, S., Schneider, H.J., Blandamer M.J., Cullis P.M., Meyer A.J., Conformational, Calorimetric and NMR Spectroscopy Studies on Inclusion Complexes of Cyclodextrins with Substituted Phenyl and Adamantane Derivatives., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2**, 2119-2123, 1996.