

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 546.62 : 541.49 + 615.33

Комплексообразование Al(III) с ампициллином и амоксициллином

Е. Н. МЯСНИКОВА, В. Г. АЛЕКСЕЕВ, В. М. НИКОЛЬСКИЙ

Тверской государственной университет,
Садовый пер., 35, Тверь 170002 (Россия)

E-mail: vg_alekseev@rambler.ru

(Поступила 18.02.13; после доработки 30.05.13)

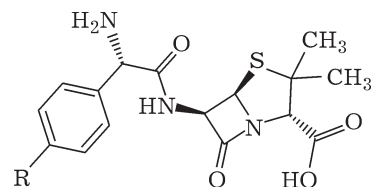
Аннотация

Методом pH-метрического титрования исследовано взаимодействие Al(III) с анионами ампициллина (Amp⁻) и амоксициллина (Axp⁻) в водном растворе при 25 °С и ионной силе 0.1 (KNO₃). Обнаружено образование комплексов AlAmp²⁺ (lg β = 5.11±0.06), AlHAmp³⁺ (lg β = 9.63±0.07), AlAxp²⁺ (lg β = 4.64±0.09), AlHAxp³⁺ (lg β = 7.95±0.09).

Ключевые слова: ампициллин, амоксициллин, комплексы алюминия, комплексы антибиотиков

ВВЕДЕНИЕ

В работе [1] мы представили результаты исследования комплексообразования ионов Al³⁺ с двумя пенициллинами кислотного типа – бензилпенициллином и карбенициллином. Амфотерные пенициллины, содержащие аминогруппы, образуют, как правило, более устойчивые металлокомплексы, чем кислотные [2]. И хотя ион Al³⁺ не склонен к образованию координационных связей с аминогруппами, представляло интерес исследовать комплексообразование Al³⁺ с двумя наиболее часто применяемыми амфотерными пенициллинами: ампициллином (HAmp) и амоксициллином (HAxp).



R = H – ампициллин, R = OH – амоксициллин

Из-за наличия карбоксильной, амидной и аминной групп эти вещества по кислотно-основным и лигандным свойствам похожи на дипептиды. В водном растворе в зависимости от величины pH они могут существовать в виде катиона (H₂L⁺), цвиттер-иона (HL[±]) или аниона (L⁻) [3], где L⁻ = Amp⁻ и Axp⁻.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Мы использовали тригидрат ампициллина HAmp · 3H₂O (“Ферейн”, Россия) и тригидрат амоксициллина HAxp · 3H₂O (Nemofarm, Сербия). Методика приготовления и стандартизации исходных растворов, измерения величины pH, расчета констант равновесий и компьютерного моделирования структуры комплексов аналогична описанной в работе [1].

Растворы для исследования комплексообразования готовили следующим образом: в мерную колбу на 500 мл вносили 0.5 г анти-

биотика и 50 мл 0.1 моль/л раствора KNO_3 ; антибиотик растворяли, добавляли эквивалентный объем 0.1 моль/л раствора HNO_3 для перевода антибиотика в форму катиона (H_2L^+) и доводили до метки 0.1 моль/л раствором KNO_3 . Полученный таким образом раствор в количестве 100 мл помещали в термостатируемую ячейку при 25°C , добавляли 5 мл раствора $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ и титровали 0.0435 моль/л раствором NaOH . Концентрация $\text{Al}(\text{III})$ в титруемом растворе составляла $9 \cdot 10^{-4}$ моль/л, антибиотика – $2.4 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальные и расчетные кривые титрования растворов, содержащих $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ и H_2Amp^+ или H_2Axp^+ , представлены на рис. 1. При расчете математических моделей

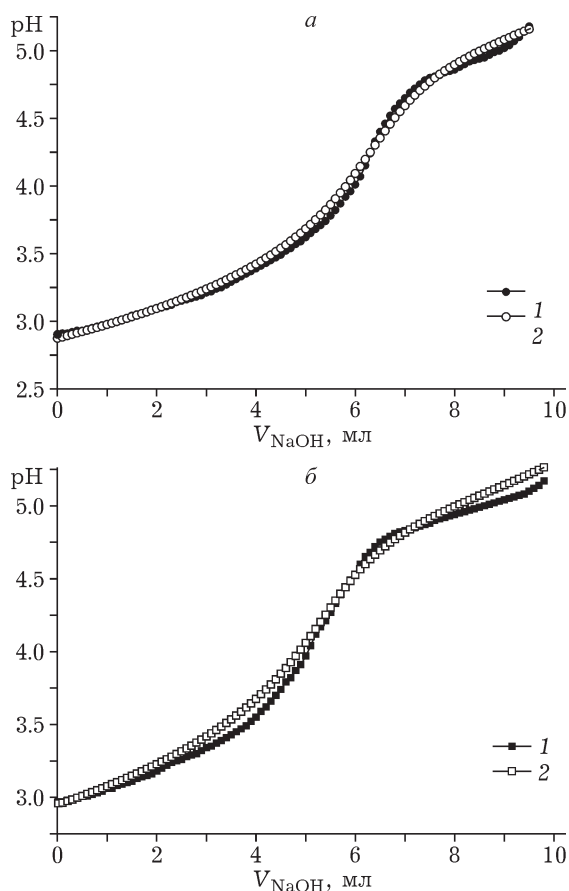


Рис. 1. Кривые рН-метрического титрования раствора H_2Amp^+ (а) и H_2Axp^+ (б) в присутствии ионов Al^{3+} : 1 – экспериментальная, 2 – расчетная.

равновесий в исследованных системах учтены равновесия кислотной диссоциации антибиотиков, гидролиза ионов Al^{3+} и образования моно- (AlL^{2+}) и билигандных (AlL_2^+) комплексов, а также протонированных (AlHL^{3+}) и гидроксокомплексов ($\text{Al}(\text{OH})\text{L}^+$). При этом использованы ранее определенные нами константы гидролиза Al^{3+} [1] и константы протонирования Amp^- и Axp^- : $\lg \beta(\text{HAmp}) = 7.28$, $\lg \beta(\text{H}_2\text{Amp}^+) = 10.32$, $\lg \beta(\text{HAxp}) = 7.66$, $\lg \beta(\text{H}_2\text{Axp}^+) = 10.76$ [2]. Введение в расчет вместо литературных значений констант гидролиза Al^{3+} значений, определенных на той же установке и в тех же экспериментальных условиях, позволило получить уточненные по сравнению с ранее полученными [4] данные о комплексообразовании в системах $\text{Al}(\text{III})\text{-Amp}$ и $\text{Al}(\text{III})\text{-Axp}$.

В результате расчета установлено образование монолигандных средних и протонированных комплексов AlAmp^{2+} ($\lg \beta = 5.11 \pm 0.06$), AlHAmp^{3+} ($\lg \beta = 9.63 \pm 0.07$), AlAxp^{2+} ($\lg \beta = 4.64 \pm 0.09$), AlHAxp^{3+} ($\lg \beta = 7.95 \pm 0.09$). Формы $\text{Al}(\text{OH})\text{L}^+$ и AlL_2^+ программа оценивает как незначимые и исключает. Правильность модели подтверждается малыми значениями сумм квадратов отклонений SS . Для системы $\text{Al}^{3+}\text{-Amp}^-$ $SS = 0.18$, для $\text{Al}^{3+}\text{-Axp}^-$ $SS = 0.29$ для кривых из 96 точек. Аналогичные результаты: образование средних и протонированных по аминокгруппе комплексов – получены ранее при изучении комплексообразования $\text{Al}(\text{III})$ дипептидами [5], с которыми у ампициллина и амоксициллина есть структурное сходство. Как и ожидалось, комплексы $\text{Al}(\text{III})$ с анионами амфотерных антибиотиков оказались несколько более устойчивыми по сравнению с ранее исследованными AlBzp^{2+} ($\lg \beta = 3.6$) и AlCarb^+ ($\lg \beta = 4.10$).

Результаты компьютерного моделирования структуры комплексов AlL^{2+} и AlHL^{3+} показывают, что анионы Amp^- и Axp^- координируются аналогично аниону Bzp^- как тридентатные лиганды через атомы кислорода карбоксилатной, бета-лактамной и амидной групп (рис. 2, а). Межъядерные расстояния Al-O для AlAmp^{2+} составляют 0.1695 (COO^-), 0.1851 (бета-лактама) и 0.1805 нм (амид); для AlAxp^{2+} – 0.1724 (COO^-), 0.1895 (бета-лактама) и 0.1947 нм (амид). Таким образом, в модели комплекса AlAxp^{2+} длина связей Al-O

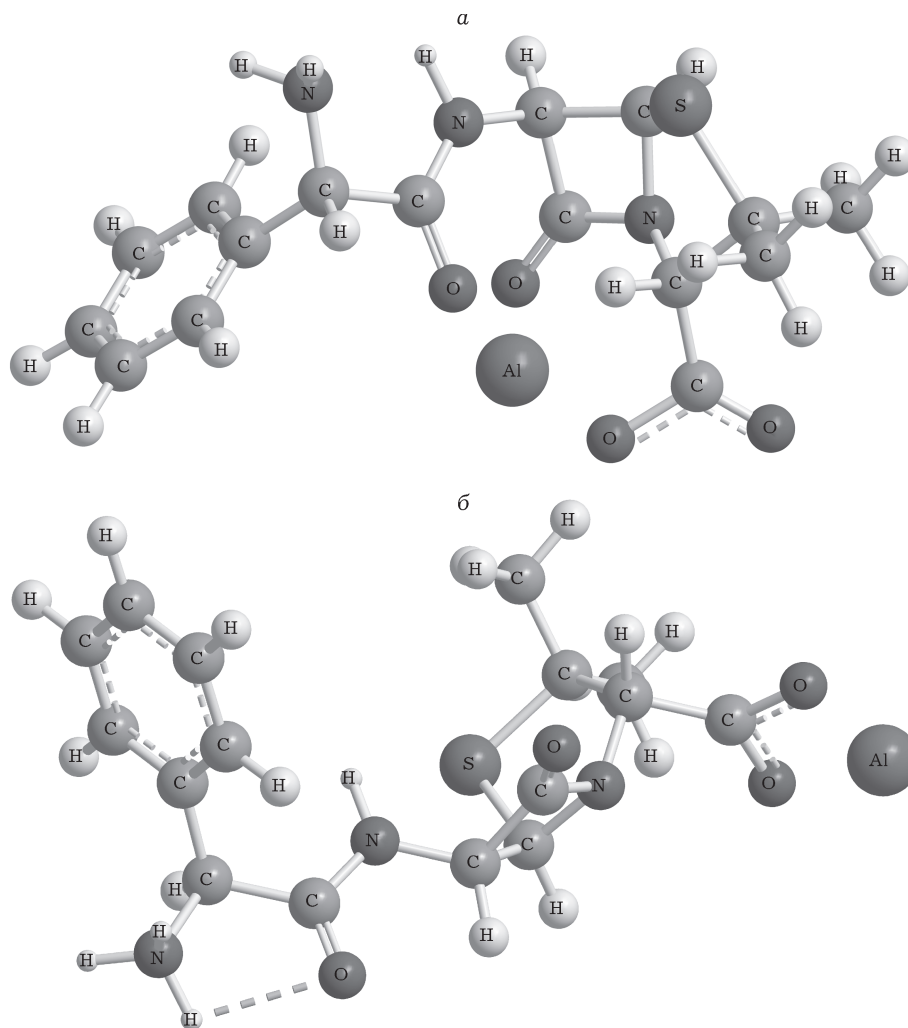


Рис. 3. Изображение компьютерной модели комплексов AlAmp^{2+} (а) и AlNAmp^{3+} (б). Штриховой линией обозначена внутримолекулярная водородная связь.

больше, чем в модели AlAmp^{2+} , следовательно, прочность связей меньше. Это согласуется с экспериментально определяемой меньшей устойчивостью комплекса AlAxp^{2+} по сравнению с AlAmp^{2+} . Цвиттер-ионы NAmp^{\pm} и NAxp^{\pm} координируются бидентатно через карбоксилатную группу (см. рис. 2, б), межъядерные расстояния $\text{Al}-\text{O}$ практически одинаковы для AlNAmp^{3+} и AlNAxp^{3+} и составляют 0.1763 и 0.1771 нм соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования комплексообразования Al(III) с бензилпенициллином, карбенициллином, ампициллином и амоксициллином показывают, что эти часто используемые в

медицинской практике антибиотики могут связывать ионы Al^{3+} в устойчивые растворимые комплексы и тем самым способствуют выведению из организма избытка алюминия.

Работа выполнена при поддержке гранта ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (соглашение № 14.В37.21.0653).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Мясникова Е. Н., Алексеев В. Г., Никольский В. М. // Химия уст. разв. 2013. Т. 21, № 4. С. 453–457.
- 2 Алексеев В. Г. // Хим-фарм. журн. 2011. Т. 45, № 11. С. 31–48.
- 3 Алексеев В. Г. // Хим-фарм. журн. 2010. Т. 44, № 1. С. 16–26.
- 4 Алексеев В. Г., Замыслов В. Г. // Коорд. химия. 2007. Т. 33, № 4. С. 265–267.
- 5 Kilyen M, Forgo P, Lakatos A, Dombi G, Kiss T, Kotsakis N, Salifoglou A. // J. Inorgan Biochem. 2003. Vol. 94, No. 3. P. 207–213.