
СТРАНИЧКА МОЛОДОГО УЧЕНОГО

УДК 546.62 : 541.49 +615.33

**Комплексообразование Al(III)
с бензилпенициллином и карбенициллином**

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

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

E-mail: vg_alekseev@rambler.ru

(Поступила 18.02.13; после доработки 30.05.13)

Аннотация

Методом рН-метрического титрования исследовано взаимодействие Al(III) с анионами бензилпенициллина ($Bz\text{p}^-$) и карбенициллина (Carb^{2-}) в водном растворе при 25 °С и ионной силе 0.1 (KNO_3). Установлено, что в слабнокислой среде образуются комплексы состава AlBzp^{2+} ($\lg \beta = 3.6 \pm 0.1$) и AlCarb^+ ($\lg \beta = 4.10 \pm 0.08$).

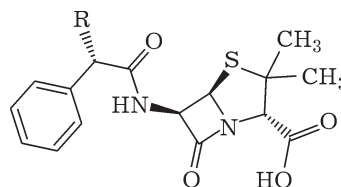
Ключевые слова: бензилпенициллин, карбенициллин, комплексы алюминия, комплексы антибиотиков

ВВЕДЕНИЕ

Ион Al^{3+} благодаря малому радиусу и большому заряду образует многочисленные комплексные соединения с неорганическими [1] и органическими [2, 3] лигандами, которые имеют высокую устойчивость и преимущественно ионный характер связи. Соединения алюминия широко распространены, некоторые входят в состав лекарственных средств (альмагель, фосфалюгель, маалокс, гавискон) [4]. В то же время есть сведения о том, что избыток алюминия в организме может быть причиной серьезных заболеваний [2, 3, 5]. Все это определяет актуальность исследований взаимодействия Al(III) с лекарственными веществами, многие из которых могут быть лигандами координационных соединений.

Цель данной работы – исследование взаимодействия Al(III) с бензилпенициллином и карбенициллином – бета-лактамными анти-

биотиками, применяемым для лечения различных инфекционных заболеваний. Несмотря на то, что координационная химия бета-лактамных антибиотиков вызывает все больший интерес [7], их комплексы с алюминием изучены недостаточно.



R = H – бензилпенициллин,
R = C(O)OH – карбенициллин [6]

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для проведения экспериментов использовали натриевую соль бензилпенициллина NaBzp (“Биохимик”, Саранск) и динатриевую

соль карбенициллина Na_2Carb (“Ферейн”, Москва). Содержание основного вещества в препаратах составляло не менее 98 % по данным йодометрического метода [8]. Раствор NaOH 0.0427 моль/л готовили из навески металлического натрия и стандартизировали рН-метрическим титрованием навески бифталата калия. Раствор $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ 0.019 моль/л готовили из навески соли квалификации “х. ч.” и стандартизировали комплексометрическим титрованием в присутствии морина в качестве флуоресцентного индикатора по методике, описанной в работе [9]. Раствор HNO_3 0.1 моль/л готовили из фиксанала, раствор KNO_3 0.1 моль/л – из навески соли квалификации “х. ч.”. Для приготовления всех растворов использовали бидистиллированную воду, из которой предварительно кипячением удаляли CO_2 . Для измерения кислотности растворов применяли иономер Microtechna M120 (Чехия) со стеклянным измерительным электродом Cytur 01-21 (Чехия) и насыщенным каломельным электродом сравнения Radelkis OP-0830P (Венгрия). Систему калибровали по буферным растворам $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ (рН 9.18 при 25 °С) и $\text{KH}_2(\text{C}_2\text{O}_4)_2$ (рН 1.68 при 25 °С). Точность измерения величины рН составила ± 0.01 .

Для исследования гидролиза Al^{3+} в термостатируемую при 25 °С ячейку помещали 100 мл 0.1 моль/л KNO_3 , 1 мл 0.1 моль/л раствора HNO_3 и 3 мл раствора $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$. Полученный таким образом $5.5 \cdot 10^{-4}$ моль/л кислый раствор $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ титровали раствором NaOH при интенсивном перемешивании с помощью магнитной мешалки.

Растворы для исследования комплексообразования готовили следующим образом: в мерную колбу вместимостью 500 мл вносили 0.5 г антибиотика, 50 мл 0.1 моль/л раствора KNO_3 , растворяли антибиотик, добавляли эквивалентный объем 0.1 моль/л раствора HNO_3 для перевода антибиотика в форму кислоты 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 °С, добавляли 5 мл раствора $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ и титровали раствором NaOH . Концентрация $\text{Al}(\text{III})$ в титруемом растворе составляла $9 \cdot 10^{-4}$ моль/л, антибиотика – $2.7 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

Для систем $\text{Al}^{3+}-\text{OH}^-$, $\text{Al}^{3+}-\text{Bzr}^-$ и $\text{Al}^{3+}-\text{Carb}^{2-}$ получали усредненную рН-метрическую кривую из трех-пяти экспериментальных кривых. Математическая обработка рН-метрических данных проведена с использованием специализированной программы расчета химических равновесий New DALSFEEK (KCM Soft, 2000 г. [10]), основанной на алгоритме известной программы DALSFEEK [11]. Работа потенциометрической установки и методика расчета констант проверена на рекомендованной модельной системе $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ -глицин [12]. Результаты проведенного нами ранее исследования системы $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ -глицин изложены в работе [13].

Компьютерное моделирование структуры полученных соединений выполняли полуэмпирическим квантовохимическим методом NDDO с использованием современной параметрической модели PM6 [14] в программе MOPAC 2009 (Stewart J.J.P., Stewart Computational Chemistry) [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе определены константы гидролиза K_T иона Al^{3+} в тех же экспериментальных условиях, что и последующее исследование комплексообразования с антибиотиками. Полученные экспериментальная и расчетная рН-метрические кривые представлены на рис. 1. В конце титрования наблюда-

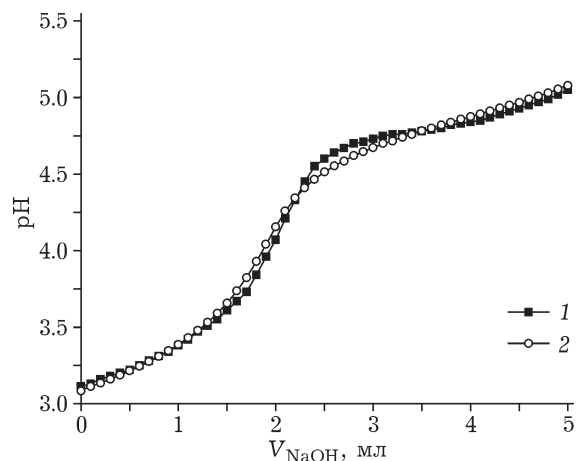


Рис. 1. Экспериментальная (1) и расчетная (2) кривые рН-метрического титрования $5.5 \cdot 10^{-4}$ моль/л кислого раствора $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$.

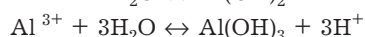
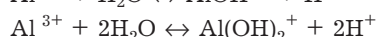
ТАБЛИЦА 1

Константы гидролиза иона Al^{3+}

Условия определения	pK_{r1}	pK_{r2}	pK_{r3}	Ссылка
25 °С, 0.1 М KNO_3	5.33	10.91	13.13	[18]
25 °С, 0.15 М $NaCl$	5.46	10.04	15.74	[19]
25 °С, 0.15 М $NaClO_4$	4.89	10.32	16.18	[20]
25 °С, 0.1 М KNO_3	5.05	н/о	14.49	Наши данные

Примечание. н/о – не определяли.

лась опалесценция вследствие образования коллоидного раствора $Al(OH)_3$. Образование компактного осадка $Al(OH)_3$ не происходило вследствие низкой концентрации $Al(III)$ в растворе и интенсивного перемешивания. Избыточная кислота, присутствовавшая в растворе, учтена при расчете равновесий. В модель для расчета констант включены следующие равновесия:



При 25 °С для 0.1 моль/л раствора KNO_3 $pK_w = 13.78$ [16]. Значения pK_r и соответствующие доверительные интервалы определены в ходе расчета. Расчет значений pK_r проведен, исходя из предположения гомогенности системы и без учета сложных полимерных форм гидроксокомплексов, образование которых характерно при более высокой концентрации $Al(III)$. Хорошее совпадение экспериментальных и расчетных кривых титрования

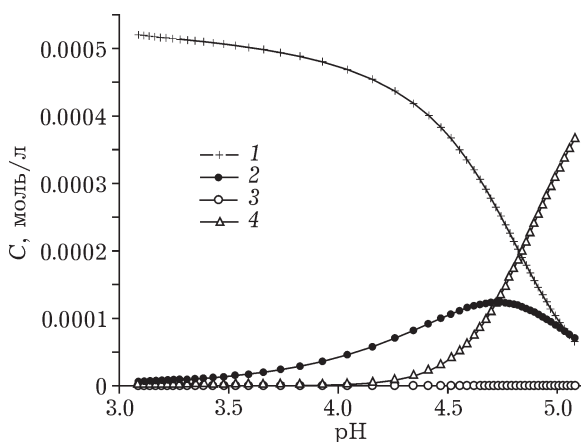


Рис. 2. Распределение равновесных концентраций частиц в зависимости от pH для системы $Al(III)-OH^-$: 1 – Al^{3+} , 2 – $Al(OH)_2^+$, 3 – $Al(OH)_2^+$, 4 – $Al(OH)_3$.

(см. рис. 1) и небольшая сумма квадратов отклонений ($SS = 0.11$ для кривой из 51 точки) свидетельствуют о корректности эксперимента. В табл. 1 приведены полученные нами значения pK_{r1} , pK_{r2} и pK_{r3} и литературные данные. Видно, что в целом они хорошо согласуются между собой. Доверительные интервалы найденных значений составляют ± 0.06 для pK_{r1} и ± 0.03 для pK_{r3} . Значение pK_{r2} достоверно определить не удалось, поскольку ошибка расчета превышала значение константы. Диаграмма распределения форм $Al(III)$

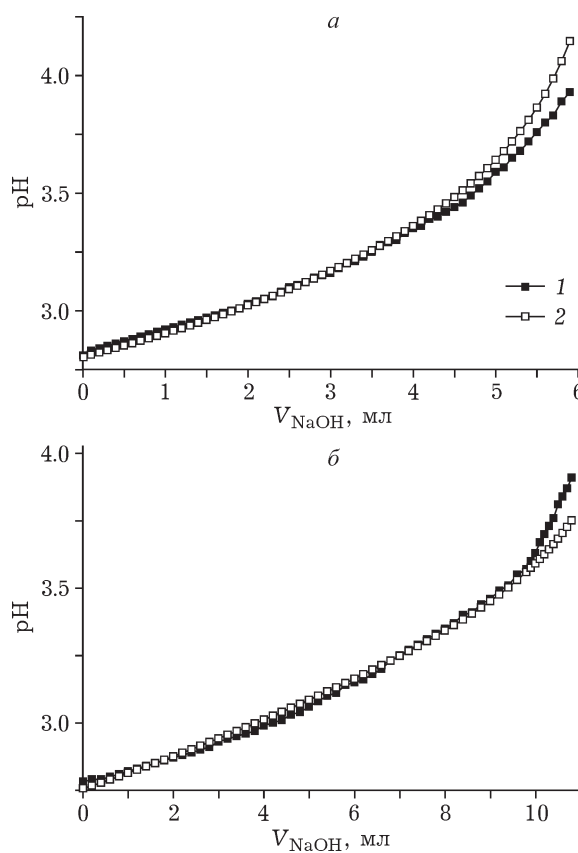


Рис. 3. Кривые pH-метрического титрования растворов $NBzr$ (а) и H_2Carb (б) в присутствии ионов Al^{3+} : 1 – экспериментальная, 2 – расчетная.

представлена на рис. 2. Форма $\text{Al}(\text{OH})_2^+$ присутствует в пренебрежимо малой концентрации. Такой же эффект наблюдался ранее при изучении гидролиза ионов Ln^{3+} [17].

На рис. 3 показаны экспериментальные и расчетные кривые титрования кислых растворов, содержащих $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ и бензилпенициллин или карбенициллин в молярном соотношении 1 : 3 на фоне 0.1 моль/л KNO_3 . С использованием программы New DALSFЕK рассчитаны математические модели равновесий в исследованных системах, включающие кислотную диссоциацию антибиотиков, гидролиз ионов Al^{3+} и образование моно- и билигандных, а также гидроксокомплексов $\text{Al}(\text{III})$ с анионами антибиотиков. При этом использованы ранее определенные нами константы кислотной диссоциации HBzp и H_2Carb ($\text{p}K(\text{HBzp}) = 3.11$, $\text{p}K_1(\text{H}_2\text{Carb}) = 2.87$, $\text{p}K_2(\text{H}_2\text{Carb}) = 3.65$ [21]), а также константы

гидролиза Al^{3+} при тех же экспериментальных условиях (25 °С, 0.1 моль/л KNO_3). В результате расчета установлено образование только средних монолигандных комплексов AlBzp^{2+} ($\lg \beta = 3.6 \pm 0.1$) и AlCarb^+ ($\lg \beta = 4.10 \pm 0.08$) (где β – константа образования комплекса AlL , $\beta = [\text{AlL}]/([\text{Al}^{3+}] \cdot [\text{L}])$). Формы $\text{Al}(\text{OH})\text{Bzp}^+$, $\text{Al}(\text{Bzp})_2^+$, $\text{Al}(\text{OH})\text{Carb}$, $\text{Al}(\text{Carb})_2^+$, AlHCarb программа оценивает как незначимые и исключает. Можно отметить хорошее совпадение экспериментальных и расчетных кривых. Для системы $\text{Al}^{3+}\text{-Bzp}^-$ $\text{SS} = 0.17$, для $\text{Al}^{3+}\text{-Carb}^{2-}$ $\text{SS} = 0.12$ для кривых из 60 точек. Комплекс AlBzp^{2+} более устойчив, чем другие металлокомплексы бензилпенициллина: $\lg \beta(\text{CuBzp}) = 2.61$ [17], $\lg \beta(\text{NiBzp}) = 2.4$, $\lg \beta(\text{ZnBzp}) = 1.8$, $\lg \beta(\text{CdBzp}) = 1.3$ [22]. Для карбенициллина ранее [17] исследован только комплекс с $\text{Cu}(\text{II})$, который также оказался менее устойчивым, нежели комплекс с $\text{Al}(\text{III})$: $\lg \beta(\text{CuCarb}) = 3.07$.

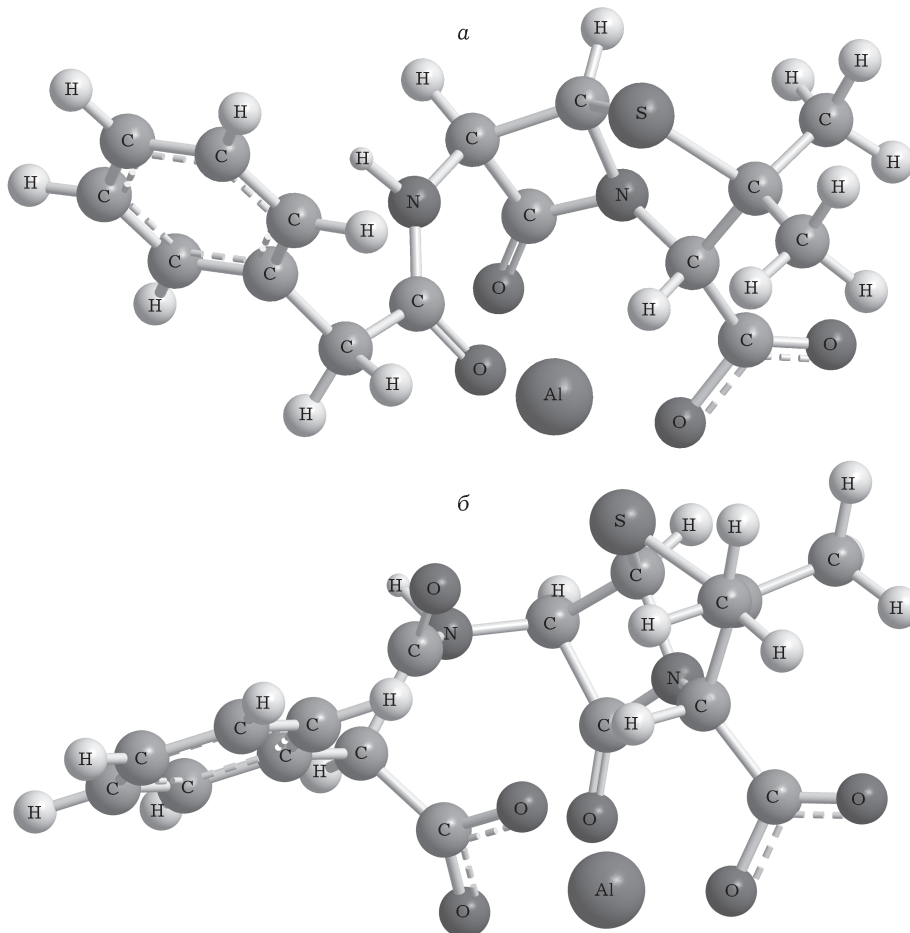


Рис. 4. Изображение компьютерных моделей комплексов AlBzp^{2+} (а) и AlCarb^+ (б).

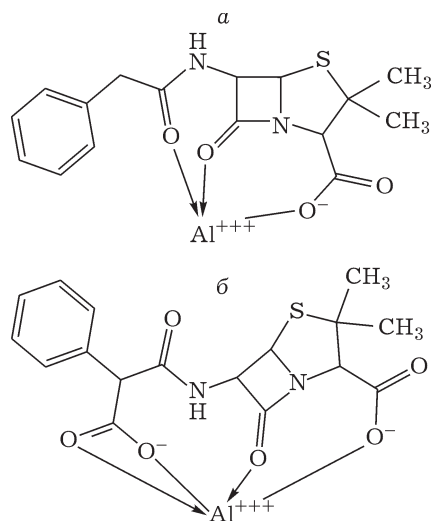


Рис. 5. Предполагаемые структурные формулы комплексов AlVzr²⁺ (а) и AlCarb⁺ (б).

Предполагаемая структура комплексов определена путем компьютерного моделирования (рис. 4, а, б). Выводы о координации донорных атомов лигандов сделаны на основе расчета межъядерных расстояний из предположения, что расстояние около 0.2 нм, соответствующее длине ковалентной связи, может быть интерпретировано как образование донорно-акцепторной связи. Таким образом, можно предположить, что анион Vzr⁻ в отношении Al(III) ведет себя как тридентатный лиганд, координирующийся через атомы кислорода карбоксилатной, бета-лактамой и амидной групп. Межъядерные расстояния, нм: Al–O (COO⁻) 0.1692, Al–O (бета-лактама) 0.1848, Al–O (амид) 0.1815. Анион Carb²⁻ координируется тетрадентатно через два атома кислорода карбоксилатной группы боковой цепи и атомы кислорода бета-лактамой и карбоксилатной групп. Межъядерные расстояния, нм: Al–O (COO⁻) 0.1722, Al–O (бета-лактама) 0.1906, Al–O (боковая COO⁻) 0.1909 и 0.1931. Соответствующие структурные формулы полученных комплексов представлены на рис. 5.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты по устойчивости комплексов Al(III) с бензилпенициллином и карбенициллином указывают на возможность их образования и существования не только в модельных растворах, но и в организмах челове-

ка и животных. В связи с этим целесообразно исследовать влияние ионов Al³⁺ на антимикробную активность и фармакокинетику пенициллинов. Анализ литературных данных показывает, что связывание антибиотиков в металлокомплексы может как усиливать, так и ослаблять их антимикробные свойства [7]. Данных по влиянию комплексообразования на фармакокинетику пенициллинов в настоящее время нет.

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 Коттон Ф., Уилкинсон Дж. Современная неорганическая химия. М.: Мир, 1969. Т. 2. 494 с. (Cotton F. A., Wilkinson G. *Advanced Inorganic Chemistry*. John Wiley & Sons. New York).
- 2 Yokel R. A. // *Coord. Chem. Rev.* 2002. Vol. 228, No. 2. P. 97–113.
- 3 Salifoglou A. // *Coord. Chem. Rev.* 2002. Vol. 228, No. 2. P. 297–317.
- 4 Белоусов Ф. Б., Моисеев В. С., Лепяхин В. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: Универсум паблишинг, 1997. 532 с.
- 5 Flaten T. P. // *Brain Research Bull.* 2001. Vol. 55, No. 2. P. 187–196.
- 6 Ланчини Д., Паренти Ф. Антибиотики. М.: Мир, 1985. 272 с. (Lancini G., Parenti F. *Antibiotics: An Integrated View*. Springer-Verlag, 1982. 253 p.)
- 7 Алексеев В. Г. // *Хим-фарм. журн.* 2011. Т. 45, № 11. С. 31–48.
- 8 Поллодек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ. Л.: Химия, 1981. 622 с. (Pohloudek-Fabini R., Beyrich Th. *Organische Analyse*. Leipzig, 1975.)
- 9 Шварценбах Г., Флашка Г. Комплексометрическое титрование. М.: Химия, 1970. 360 с. (Schwarzenbach G., Flaschka H. *Die komplexometrische Titration*. Ferdinand Enke Verlag. Stuttgart, 1965.)
- 10 URL: <http://sinisha.chat.ru/nonie/products/newdalsfek/>
- 11 Alcock R. M., Hartley F. R., Rogers D. // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1978. No. 2. P. 115–123.
- 12 Braibanti A., Ostacoli G., Paoletti P., Pettit L. D., Sammartano S. // *Pure Appl. Chem.* 1987. Vol. 59, No. 12. P. 1721–1728.
- 13 Алексеев В. Г., Самуйлова И. С. // *Коорд. химия.* 2007. Т. 33, № 12. С. 930–933.
- 14 Stewart J. J. P. // *J. Mol. Modeling.* 2007. Vol. 13, No. 12. P. 1173–1213.
- 15 URL: <http://openmopac.net/MOPAC2009.html>
- 16 Jameson R. F., Wilson M. F. // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1972. No. 23. P. 2607–2610.
- 17 Якубович Ю. Я., Алексеев В. Г. // *Журн. неорган. химии.* 2012. Т. 57, № 6. С. 984–988.
- 18 Brown P. L., Sylva R. N., Batley G., Ellis J. // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1985. No. 9. P. 1967–1970.
- 19 Harris W. R., Messori L. // *Coord. Chem. Rev.* 2002. Vol. 228, No. 2. P. 237–262.
- 20 Назаренко В. А., Невская Е. М. // *Журн. неорган. химии.* 1969. Т. 14, № 12. С. 3215.
- 21 Алексеев В. Г. // *Хим-фарм. журн.* 2010. Т. 44, № 1. С. 16–26.
- 22 Якубович Ю. Я., Алексеев В. Г. // *Межвуз. сб. науч. тр. “Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии”.* Саратов, 2011. С. 37–38.