

6
26j



**Universidad Nacional Autónoma
de México**

FACULTAD DE QUIMICA

**"ESTUDIO DE COMPUESTOS DE COORDINACION DEL
ANTIBIOTICO ACIDO OXOLINICO CON IONES
METALICOS DE TRANSICION"**

T E S I S

Que para obtener el Título de
QUIMICO

presenta

Ma. del Pilar Bremauntz Michavila

México, D. F.



1987

**EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE GENERAL

I ANTECEDENTES	1
1.1. GENERALIDADES.....	1
1.2. EL ACIDO DESOXIRRIBONUCLEICO DNA	4
1.3. DNA - girasa.....	8
1.4. LOS ANTIBIOTICOS DE LA FAMILIA DEL ACIDO NALIDIXICO.....	13
1.5. PROPIEDADES FISICA, QUIMICAS Y FARMACOLOGICAS DEL ACIDO OXOLINICO.....	15
1.6. ESTUDIOS DE COMPUESTOS CON EL ACIDO OXOLINICO.....	16
II RESULTADOS Y DISCUSION	19
2.1. INTRODUCCION.....	19
2.2. COMPUESTOS DEL TIPO $M(oxo)_2 \cdot nH_2O$	34
2.3. COMPUESTOS MIXTOS.....	47
2.4. ADUCTOS.....	71
2.5. COMPUESTOS DE MERCURIO.....	72

III PARTE EXPERIMENTAL.....	73
3.1. REACTIVOS.....	73
3.2. INSTRUMENTACION.....	74
3.3. METODO GENERAL DE SINTESIS.....	76
3.4. SINTESIS DE LOS COMPUESTOS DE COORDINACION CON ACIDO OXOLINICO.....	79
IV CONCLUSIONES.....	89
V BIBLIOGRAFIA.....	93

Lista de abreviaturas

DNA - Acido desoxirribonucleico.
ATP - Adenosin trifosfato
RMN - Resonancia magnetica nuclear
nm. - nanómetros
oxo - ácido oxalínico desprotonado
oxOH - ácido oxalínico protonado
mmol. - milimol
IR - infrarrojo
SubA - subunidad A
SubB - subunidad B
cm⁻¹ - inverso de centímetro
ac - ácido
RMN - resonancia magnetica nuclear

Lista de símbolos

ν - vibración
 ν_a - vibración asimétrica
 ν_s - vibración simétrica
 M_o - momento magnético observado
 λ - longitud de onda.

I. ANTECEDENTES

1.1. Generalidades.

Los iones metálicos juegan un papel de importancia en un gran número de procesos biológicos que son altamente complejos. De los procesos biológicos más importantes en los que participan los metales se encuentran procesos de catálisis, transporte de electrones en fotosíntesis, cadena respiratoria y otros(1). En los procesos de catálisis intervienen una gran variedad de enzimas conocidas como metaloenzimas que contienen iones:



no siempre el metal se encuentra formando parte de la metaloenzima, ya que en algunos casos pueden intervenir en estos procesos en forma iónica.

Los iones metálicos pueden tener una gran variedad de funciones en el organismo humano; además de los ya mencionados, otros ejemplos se ilustran en el cuadro siguiente:

ION METALICO	FUNCION	ENLACE
Na^+ , K^+	acarreadores de carga mecanismos de control estabilizadores de estructura	débil
Mg^{2+} , Ca^{2+}	estabilizadores de estructura, activación de enzimas	medio
Zn^{2+}	ácido fuerte de Lewis en enzimas hidrolíticas	fuerte
Fe^{2+} , Co^{2+}	catálisis REDOX	muy fuerte
Cu^{2+} , Mo^{6+} Fe^{2+} , Cu^{2+}	acarreadores de oxígeno	muy fuerte.

La mayoría de los procesos biológicos donde se involucran iones metálicos, requieren de alta especificidad en cuanto al requerimiento del ión, aunque con fines de estudio pueden ser reemplazados por otros, aumentando disminuyendo o conservando su actividad.

Los metales no solo interaccionan con biomoléculas, también lo pueden hacer con moléculas que presentan actividad biológica que no son propias del sistema, como podrían ser fármacos suministrados con propósitos terapéuticos.

Un ejemplo de esta interacción es que los fármacos, como ligandos potenciales, pueden presentar propiedades quelatantes hacia los iones metálicos esenciales formando especies neutras liposolubles capaces de ser transportadas a través de la membrana celular, permitiéndole actuar en el interior de la célula. Otro ejemplo sería el caso de la interacción ión metálico-antibiótico en una metaloenzima. (2.3)

Un antibiótico es un agente químico capaz de inhibir el crecimiento de microorganismos o de destruirlos(4). En algunos de los mecanismos de acción de estos fármacos se ven involucrados iones metálicos, por lo que se considera de gran importancia conocer el comportamiento de diferentes metales frente a los antibióticos.

Existen en la literatura varias clasificaciones de

antibióticos, sin embargo la que se consideró más adecuada para el interés de esta investigación, es la basada en el ciclo metabólico sobre el que actúa el antibiótico: (5)

- 1.-Metabolismo energético.
- 2.-Función de la membrana bacterial.
- 3.-Síntesis de proteínas.
- 4.-Metabolismo de ácidos nucleicos.
- 5.-Síntesis de peptidoglicon.

Recientemente ha existido un especial interés en los antibióticos que actúan sobre el metabolismo de ácidos nucleicos, concretamente en los antisepticos de las vías urinarias. La familia del ácido nalidíxico pertenece a este grupo de fármacos, los cuales actúan sobre la síntesis del DNA bacterial. Son antibióticos sintéticos con semejanzas estructurales y se ha propuesto un mecanismo de acción similar sobre una metaloenzima de las bacterias que atacan las vías urinarias: esta metaloenzima interviene en la síntesis de DNA.

Dentro de esta familia de fármacos se encuentran el ácido nalidíxico, la cinoxacina, el ácido oxolínico y el ácido pipemídico, de los cuales los dos primeros han sido estudiados bajo el mismo criterio que se estudia el ácido oxolínico en el desarrollo de este trabajo dentro del mismo campo de investigación. (6,7,8)

1.2 EL ACIDO DESOXIRIBONUCLEICO DNA

Los ácidos nucleicos son afectados por el medio que los rodea, donde el ambiente iónico tiene gran importancia. Cuando existen iones metálicos como zinc, magnesio, manganeso, cobalto y molibdeno, los cuales forman enzimas de alta especificidad pueden unirse y desunirse al efectuar una transformación conformacional sobre el ácido nucleico, afectando las funciones y estabilidad del polinucleótido. Es importante notar que el estado de oxidación de los iones metálicos en la mayoría de los casos es $2+$ (9).

Se sabe que la doble hélice del DNA se estabiliza por la acción de iones metálicos a través de la neutralización de la carga negativa de los grupos fosforilados

1.2.1. Estructura del DNA

El DNA tiene una conformación tridimensional específica. Según el modelo de Watson y Crick se propone que el DNA lo forman dos cadenas polinucleotídicas dextrógiras, se encuentran ordenadas en forma de hélice. Las cadenas son antiparalelas. El enrollamiento de las cadenas es tal que para desenrollarlas habría que separarlas, este enrollamiento se denomina plectonémico.

Las bases púricas y pirimidicas de cada cadena estan apiladas en el interior de la duplohélice, con sus planos paralelos entre sí y perpendiculares a la doble hélice respectivamente. Pero existen además dos tipos de estructuras más, la estructura terciaria que corresponde a como se asocian entre sí las cadenas empaquetandose sobre sí mismas; la estructura cuaternaria que determina la asociacion de diferentes moléculas de DNA.

Este trabajo se centrará en la estructura terciaria por ser esta de forma indirecta la que resulta alterada por la acción del ácido oxalínico(10)

1.2.2. La estructura terciaria del DNA

DNA superenrollado.

La estructura terciaria del DNA se regula mediante la interacción del ácido nucléico con proteínas celulares(11) que dependen del organismo que se trate. En un organismo eucariote, el DNA se encuentra asociado a proteínas estructurales denominadas histomas; dicha asociación constituye el nucleosoma. En un organismo procariote, la estructura terciaria se regula por un sistema enzimático con proteínas llamadas topoisomerasas.

Generalmente en todas las células, el DNA presenta como se dijo anteriormente, una estructura compacta que resulta del plegamiento de las moléculas de DNA sobre sí mismas. Esta estructura en la mayoría de los casos no se conserva al desarrollar procesos para la extracción y purificación del DNA. Basta una simple agitación para provocar la fragmentación del DNA.

El DNA en la mayoría de los organismos se presenta en forma circular o se convierte en círculos antes de la duplicación. En el caso de la E. coli, su enorme molécula de DNA posee un rizo cerrado, denominado erróneamente círculo.

La molécula de DNA-circular logra ser más compacta ocupando, así menos volumen, constituyendo en esta misma forma una parte importante en los procesos que interviene el DNA. (fig 1.2.1.)

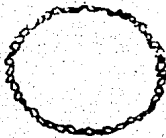


Figura 1.2.1.

El DNA-circulo cerrado puede pasar a DNA-superenrollado, el cual se produce cuando el DNA contiene más pares de bases que los normales de una doble hélice, por unidad de longitud.

Como consecuencia, la estructura completa del DNA tiende a compensar esta tensión torsional, retorciéndose en sentido opuesto negativo; tal DNA-superenrollado puede relajarse mediante la rotura de una de las cadenas, seguida de la restauración, ello se produce con la inserción de ciertos agentes químicos o por el enlazamiento de determinadas proteínas(alacranasas)(11).

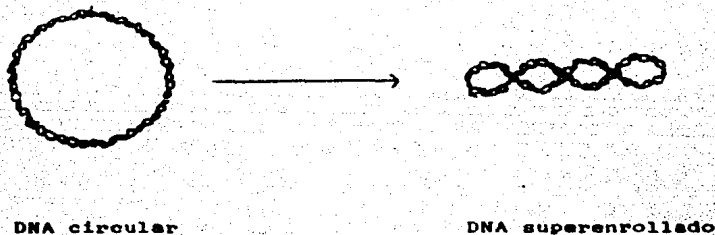


Figura 1.2.2.

Casi la totalidad del DNA natural se encuentra en forma superenrollada y es muy importante para sus procesos básicos (12).

Cuando la doble hélice del DNA gira sobre su propio eje hacia la derecha, se dice que es un arreglo de superenrollamiento positivo. si el giro es hacia la izquierda el superenrollamiento será negativo.

1.3. DNA-girasa

Como se mencionó anteriormente en organismos procariotes la estructura terciaria del DNA se encuentra regulada por sistemas enzimáticos. Estas enzimas reciben el nombre de topoisomerasas.

Una de las topoisomerasas importantes es el DNA-girasa que introduce el superenrollamiento negativo al DNA, este proceso influye en procesos metabólicos del DNA, esencialmente en la replicación.

El mecanismo mediante el cual la DNA-girasa cataliza la inversión del superenrollamiento, no es aún bien conocido(12). El mecanismo reverso a este depende de la actividad de la DNA-girasa para encadenar o desencadenar los anillos de DNA.

Se conoce que el mecanismo de la DNA-girasa requiere de ATP, lo que sugiere que se lleva a cabo en varios pasos(13). también es necesaria la existencia de iones Mg(II).

La DNA-girasa introduce directamente el giro superhelicoidal, dando como resultado un superenrolamiento negativo. La correspondencia es de una molécula de DNA por dos de enzima. (14)

Aún no está claro si la actividad del DNA-girasa se produce por una sola proteína o por interacción de algunas especies peptídicas.

La DNA-girasa ejerce una función esencial en los procesos de replicación, recombinación e indirectamente la transcripción, ya que estos procesos son inducidos por el DNA superenrollado negativamente.

Se han llevado a cabo varios estudios para determinar la estructura del DNA-girasa y se ha concluido que existen antibióticos que inhiben algunas de las funciones de la enzima; tal es el caso de la novobiocina y de los antibióticos de la familia del ácido nalidíxico. Dentro de los caules se encuentra del ácido oxolínico (13, 15). Estos fármacos actúan sobre diferentes reacciones en las que participa la DNA-girasa, por lo que se sugiere que la enzima está formada de varias subunidades proteicas. Dichas subunidades se les denomina subA que tiene un peso molecular de 105,000 u.m.a. es el blanco de acción de los antibióticos de la familia del nalidíxico, provocando la

inhibición del rompimiento y restauración DNA en una reacción concertada: la subB tiene un peso menor 95,000 u.m.a. y es el blanco de acción de la novobiocina, inhibiendo la hidrólisis de ATP necesario para que se lleve a cabo el mecanismo de la DNA-girasa. Todo lo anterior implica que la subA interviene en los procesos de interacción enzima-sustrato y la subB en procesos de transducción de energía. (16)

Se ha encontrado además que existe un exceso de subA diez veces, lo cual podría sugerir que esta forma parte de la topoisomerasa.

Los datos más certeros de peso molecular indican que la DNA-girasa ya como holoenzima (enzima activa) tiene un peso molecular de 400,000 u.m.a. y una estructura de tetrámero, de composición

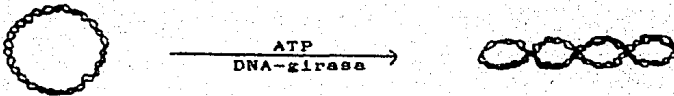
A₂B₂.

1.3.1. Actividad de la DNA-girasa.

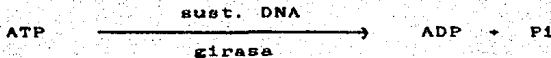
Las reacciones en las que interviene la DNA-girasa son: (12-

17)

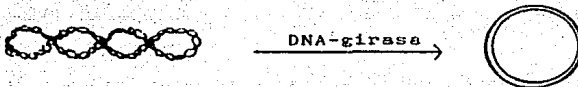
a) Reacciones de superenrollamiento del DNA. Introduce al DNA un enrollamiento negativo de la doble hélice. Utiliza como sustrato el DNA en forma circular cerrada y requiere ATP e iones magnesio.



b) Adenosin-trifosfatasa (ATPasa). La DNA-girasa en presencia de DNA hidroliza ATP para formar ADP, la reacción continúa aún cuando el DNA ha sido superenrollado al máximo. En esta reacción participa la subB.



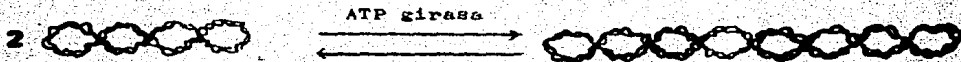
c) Relajación del DNA. El DNA en ausencia de ATP desenrolla las moléculas de DNA superenrollado negativamente. La ausencia de ATP activa dicho proceso. La subA participa en este mecanismo .



d) Rompimiento de la cadena de DNA en sitios específicos. El rompimiento del DNA muestra ser en sitios específicos, esto se lleva a cabo con el fin de cambiar el número de unión del DNA(12) (número de veces que la cadena de DNA se enrolla alrededor del eje de la hélice) el cambio se lleva a cabo por el rompimiento de una de las cadenas que forman la hélice. Participa la subA



e) Formación y deformación de las cadenas de DNA-superhelicoidales (estructura cuaternaria). Dos o más DNA-superenrollados pueden unirse para formar estructuras de mayor complejidad. Dicha reacción se lleva a cabo con participación de ambas subunidades.



La participación de las subA y subB de la DNA-girasa en las reacciones anteriores implica que estas pueden ser inhibidas por los antibióticos de las vías urinarias, como lo son la novobiocina y la familia del ácido nalidíxico.

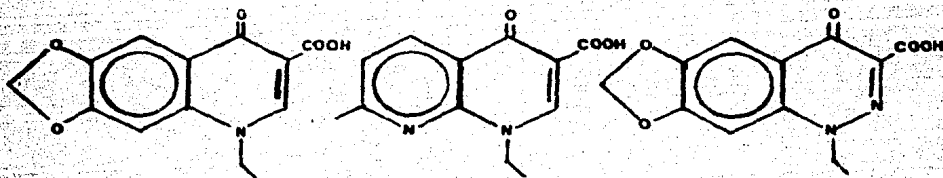
1.4 LOS ANTIBIOTICOS DE LA FAMILIA DEL ACIDO NALIDIXICO.

Como se mencionó anteriormente dentro de este grupo de antibióticos se encuentran, además del ácido nalidíxico, la cinoxacina, el ácido oxolínico, el ácido pipemídico y la perfloxantina.

Se emplean para infecciones del tracto urinario y si se compara la actividad de todos ellos se puede apreciar que el ácido oxolínico presenta una eficacia diez veces mayor a la del ácido nalidíxico(18), así como mayor actividad in vivo que el ácido pipemídico(19), pero resulta ser menos activo que la cinoxacina (20) y la perfloxantina(21). Este estudio comparativo se llevó a cabo en análisis in vivo e in vitro. Son activos frente a un gran número de cepas bacterianas tales como: Pseudomonas aeruginosa(19), Proteus mirabilis, Klebsiella, Enterobacter, Streptococcus intestinal(22), Bacillus subtilis(23) y Escherichia coli(19-27).

Se han realizado estudios a cerca de la actividad bactericida de todos ellos y se ha propuesto que podría deberse a los grupos 1-etil, 3-carboxílico y en el caso del ácido oxolínico también el grupo 6, 7-metilenoxi(28)(Fig 1.4.1)

También se ha comprobado que los ácidos oxolínico y nalidíxico pueden inhibir la aminoacilación y el intercambio de pirofosfato en la activación de la síntesis de glicil-tRNA y leucil-tRNA(29). En altas dosis estos fármacos pueden inhibir síntesis de RNA, provocando inclusive cambios estructurales en proteínas(30).



Acido oxolínico

Acido nalidíxico

Cinoxacina

Figura 1.4.1.

1.5. PROPIEDADES FISICAS, QUIMICAS Y FARMACOLOGICAS DEL ACIDO OXOLINICO

El ácido oxolínico en México se ha empleado para combatir infecciones de las vías urinarias. Fue retirado del mercado en 1984, ya que fue desplazado por el ácido nalidíxico, el cual se encuentra dentro del cuadro básico de medicamentos, además de que este último tiene un costo mucho menor. Se emplea en el tratamiento de las infecciones producidas por gérmenes gram negativos, en cistitis aguda y crónica, pielonefritis, colitis, enteritis, cistopielitis, epididimitis y gonorrea. Este fármaco puede presentar como reacciones secundarias irritación gastrointestinal, náuseas, vómitos y diarreas(31).

El nombre de la IUPAC del ácido oxolínico es ácido 5-étil, 5-8 dihidro -8- oxo [1,3] dioxolo [4,5] quinolín -7- carboxílico.

Su fórmula mínima es $C_{13}H_{11}NO_5$, tiene un peso molecular de 261.16 gr/mol. Su punto de fusión es de 313-314° C(17). Es un ácido débil pka=6.9 en agua(32). Su solubilidad es parcial en etanol y metanol, soluble en dimetilsulfoxido y dimetilformamida, en agua su solubilidad aumenta al incrementar el pH, característica que le infiere el grupo carboxílico.

1.6. ESTUDIOS DE COMPUESTOS CON EL ACIDO OXOLINICO.

En lo que respecta a trabajos que se han llevado a cabo con el ácido oxolínico, la gran mayoría se refiere a estudios de tipo clínico(28,33-38). Desde el punto de vista de sus propiedades y comportamiento químico se han realizado algunos estudios en disolución, acerca de su interacción con iones metálicos; entre ellos se encuentran el empleo de cloruro férrico puro para realizar la determinación espectrofotométrica del ácido oxolínico, formando un compuesto de coordinación colorido, estable en presencia de 1.5 ml. de NaOH y HCl; el máximo de absorción se presenta en 465 nm empleando 50-300 microgramos de ácido oxolínico en 3.1 ml de mezcla NaOH-HCl(39). Por otro lado se ha estudiado la formación de compuestos de coordinación con el ácido oxolínico con cobre(II) y magnesio(II), determinando que la liposolubilidad de los compuestos no afecta el mecanismo de acción del fármaco, pero si aumenta la lipofiliidad y bioactividad de este(40). Por último en otro trabajo se llevó a cabo una simulación por computadora, basada en las constantes de formación de compuestos de coordinación del ácido oxolínico y nalidixico con: Mg(II), Cu(II), Ca (II), Fe(II); sugiriendo, en base a la simulación del plasma sanguíneo, el fármaco no se encuentra coordinado a ninguna de las especies metálicas

presentes en el torrente circulatorio, por lo que el compuesto de coordinación actuaría intracelularmente(6,41).

Dado que existe muy poca información sobre el ácido oxolínico como ligante, resulta de interés el estudiar la formación de compuestos de coordinación del fármaco con iones metálicos. Durante el desarrollo de esta investigación se trabajó con metales de interés biológico tales como Cu(II), Co(II), Fe(III), Ni(II), Zn(II). También se empleó Hg(II) ya que se tenía el antecedente de que los compuestos con este ión con cinoxacina y ácido nalidíxico proporcionaban mayor información para el ligante al poder realizar estudios de masas así como resonancia magnética nuclear ya que los productos fundían y eran solubles. Se llevó a cabo un estudio comparativo de la interacción del ácido oxolínico con cada uno de los metales así como la influencia de los contraiones nitrato, cloruro, bromuro y acetato; adicionalmente se observó la influencia del disolvente en la formación de los compuestos de coordinación.

Uno de los aspectos más importantes de este estudio es encontrar experimentalmente el sitio de coordinación del fármaco, ya que en trabajos llevados a cabo con ligantes similares, el oxígeno del grupo cetónico como el del carboxilo podrían ser los átomos que se coordinan con los iones metálicos.

Los compuestos de coordinación obtenidos se caracterizaron mediante métodos analíticos y espectroscópicos, que permiten proponer un sitio de coordinación además de proporcionar información de la geometría y características de los productos obtenidos.

II RESULTADOS Y DISCUSION.

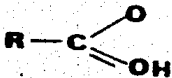
2.1. INTRODUCCION.

Los compuestos de coordinación obtenidos fueron caracterizados empleando diferentes métodos analíticos y espectroscópicos. Para todos ellos se realizaron espectros de infrarrojo en la región de 4000 a 200 cm^{-1} ; espectros electrónicos y se determinaron los momentos magnéticos. Para los compuestos de Zn(II) que fueron solubles se llevó a cabo un estudio de resonancia magnética nuclear de protón.

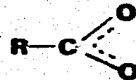
Para analizar y discutir los resultados de los compuestos obtenidos se puso especial interés en la espectroscopia infrarroja a las asignaciones de las bandas correspondientes a las vibraciones del grupo carboxilo, ya que en trabajos desarrollados con ligantes similares al ácido oxalínico se propone que dicho grupo sea el sitio de coordinación(7,8). La vibración $\nu(\text{COO}^-)$ proporcionó información a cerca de la participación de este grupo en la coordinación. Las bandas correspondientes al grupo carboxilo, en la literatura(47), se han asignado de la siguiente forma:

3500	-	3000 cm^{-1}	$\nu(\text{OH})$ alargamiento
1750	-	1700 cm^{-1}	$\nu(\text{C=O})$ alargamiento
1260	-	1170 cm^{-1}	$\delta(\text{C-O})$ alargamiento.

El grupo carboxilo como ácido libre presenta bandas características en la región de $1800-1600\text{ cm}^{-1}$ asignadas a la vibración (C=O). esta vibración sufre cambios por la pérdida del protón (Fig 2.1.1.), de la forma I pasa a la forma II donde el doble enlace se deslocaliza siendo esta la forma ionica del ácido. En el ácido oxalínico la vibración del ácido libre, característica de la forma I se encuentra en 1720 cm^{-1} (Fig 2.1.2.).



Forma I

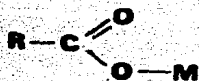


Forma II

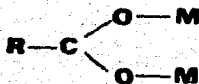
Figura 2.1.1.

En el caso de la sal sódica del oxalínico(forma II). (Fig 2.1.3.) esta banda se desdobra en $\nu_{\text{asimétrica}}$ y $\nu_{\text{simétrica}}$ apareciendo en 1600 cm^{-1} y 1400 cm^{-1} respectivamente. La banda asignada a ν_{a} es de intensidad fuerte y fina, en cambio ν_{s} es de baja intensidad y no muy bien definida.

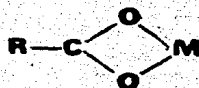
En estudios anteriores (7,8,44) se han descrito las diferentes posibilidades en las que el grupo carboxilo puede coordinarse a uno o varios metales (Fig.2.1.4.).



III



IV



V

Figura 2.1.4.

Para el caso de la forma III, si se compara con el ión libre (Fig 2.1.1.) (forma II), el doble enlace está localizado por lo que la vibración $\nu(C=O)$ se desplaza a mayor energía y la vibración $\nu(C-O)$ a menor energía. Si se considera que $\Delta\nu = \nu_a - \nu_b$ se encuentra que la diferencia ($\Delta\nu$) es mayor en este caso que para el ión libre; a la forma III se le denomina monodentada. Para IV la deslocalización del doble enlace es similar al caso de ión libre, por lo que no se observarían desplazamientos significativos de $\nu(C=O)$ y $\nu(C-O)$ y se esperaría un $\Delta\nu$ igual o muy similar al del ión libre; esta forma se denomina puente. Para la forma V las vibraciones se encuentran muy restringidas, provocando un desplazamiento de ν_a hacia menor energía y ν_b a mayor energía, por lo que $\Delta\nu$ será mucho menor que en caso del ión libre.

Para poder determinar la forma en que el grupo carboxilo se estaba coordinando en los compuestos obtenidos se consideraron ciertos límites para los valores de $\Delta\nu$, estos límites se basaron en trabajos llevados a cabo con ligantes similares. Los valores establecidos fueron:

Sal sódica del ácido oxolínico	$\Delta\nu = 200 \text{ cm}^{-1}$
Monodentado	$\Delta\nu > 235 \text{ cm}^{-1}$
Puente	$235 \text{ cm}^{-1} > \Delta\nu < 165 \text{ cm}^{-1}$
Quelato	$\Delta\nu < 165 \text{ cm}^{-1}$

Las asignaciones para las diferentes vibraciones se llevaron a cabo en base a los datos encontrados en la literatura(47) y los obtenidos para los ligantes análogos (Tabla II.1) como lo son el ácido nalidíxico y la cinoxacina (Fig 2.1.5.).

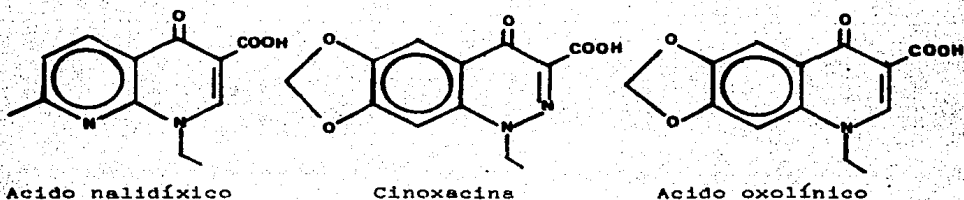


Figura 2.1.5.

Se obtuvo el espectro de resonancia magnética nuclear de protón para el ácido oxalínico (Fig. 2.1.6.) y para los compuestos de Zn(II) que resultaron ser solubles.

En la región de 800 - 350 nm. con la técnica de espectroscopía electrónica por el método de reflectancia difusa en estado sólido, se pudo analizar el entorno electrónico del átomo central, además de la geometría y simetría de los iones metálicos en los compuestos. Este análisis se basa en el hecho de que en esta región se observan las transiciones d-d de los iones metálicos de transición. Los resultados obtenidos mediante esta técnica fueron analizados en base a los patrones espectrales y los diagramas de correlación(43,46).

Para los compuestos de coordinación sintetizados se determinaron momentos magnéticos. A continuación se presenta una tabla (Tabla II.1.2.) en donde se muestran algunos de los valores esperados para los iones metálicos empleados, en sus geometrías más comunes(43,49):

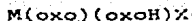
Tabla II.1.2.

Especie	Momento magnético (M.B.)	Inferencia
Cu II	1.75 - 2.2	Compuestos mononucleares
Cu II	< 1.75	Compuestos con interacciones Cu-Cu
Co II	4.75 - 5.2	octaédrico alto spin.
Co II	4.4 - 4.8	tetraédrico
Ni II	2.9 - 3.4	Octaédrico alto spin
Ni II	3.5 - 4.0	Tetraédrico alto spin
Ni II	3.0 - 3.5	Tetraédro regular
Ni II		Tetraédro distorsionado

En base a las técnicas empleadas se discutirán los resultados experimentales obtenidos para los diferentes compuestos. Para facilitar la discusión se clasificaron los compuestos en tres grupos de acuerdo al comportamiento del ácido oxalínico al coordinarse. El primero de estos grupos lo forman los compuestos donde al grupo carboxilo se desprotona al formar el compuesto de coordinación, con una fórmula general del tipo:



En el segundo grupo se encuentran los compuestos en los que una de las moléculas del ácido oxalínico permanece protonada. A este grupo se le denominó compuestos mixtos, su fórmula general es:



Por último se discutirán aquellos compuestos donde participa una molécula de ácido oxalínico como aducto, permaneciendo los contraiones de la sal metálica empleada en la esfera de coordinación del ión metálico central. La fórmula general para estos compuestos es:

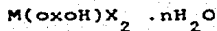


Tabla II.1

Asignaciones a las vibraciones observadas en espectroscopia infrarroja en la region de 4000 - 200 cm^{-1} para el ácido oxalínico.

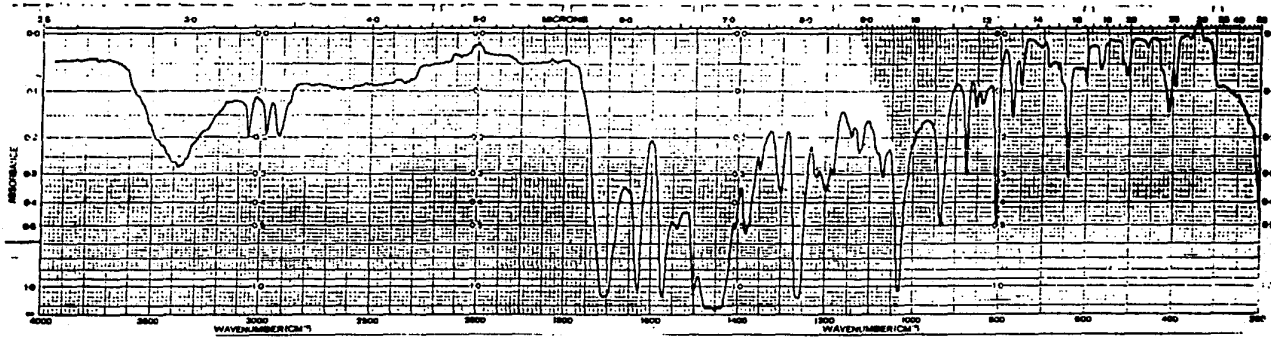
$\lambda_{\text{cm}^{-1}}$	Asignación	Intensidad
3450	O-H	débil(a)
3080	C-H anillo aromático	débil
3000	C-H alifático	débil
1720	-C=O del ácido	fuerte
1630	C=O de la cetóna	fuerte
1575	C=C y C=N	fuerte
1500	C=C y C=N	fuerte
1450	CH ₂ de eter	
	CH ₂ del etilo	fuerte(a)
	CH ₃ del etilo	
1380	-COOH	media
1350	anillo aromático	muy débil
1300	CH ₃ del etilo	media
1260	C=O de la cetóna	fuerte
1200	C-C, C-N, C-O-C	media
1130	anillo aromático	muy débil
1040	eter alifático	fuerte

Tabla II.1
(continuación)

$\lambda_{\text{cm}^{-1}}$	Asignación	Intensidad
940	grupo metilendioxi	media
870-680	anillo aromático	medias y débiles
810	COO ⁻ fuera del plano	débil
283	esqueleto	débil

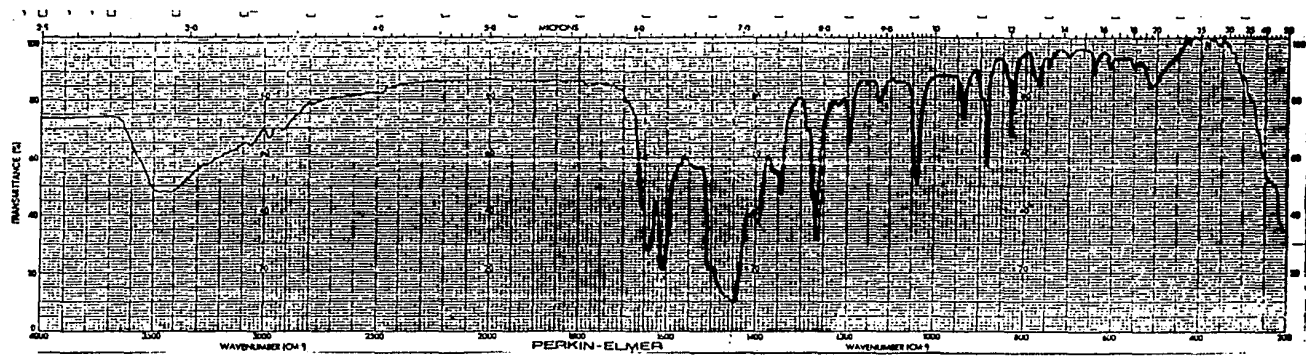
(a) banda muy ancha

Figura 2.1.2.



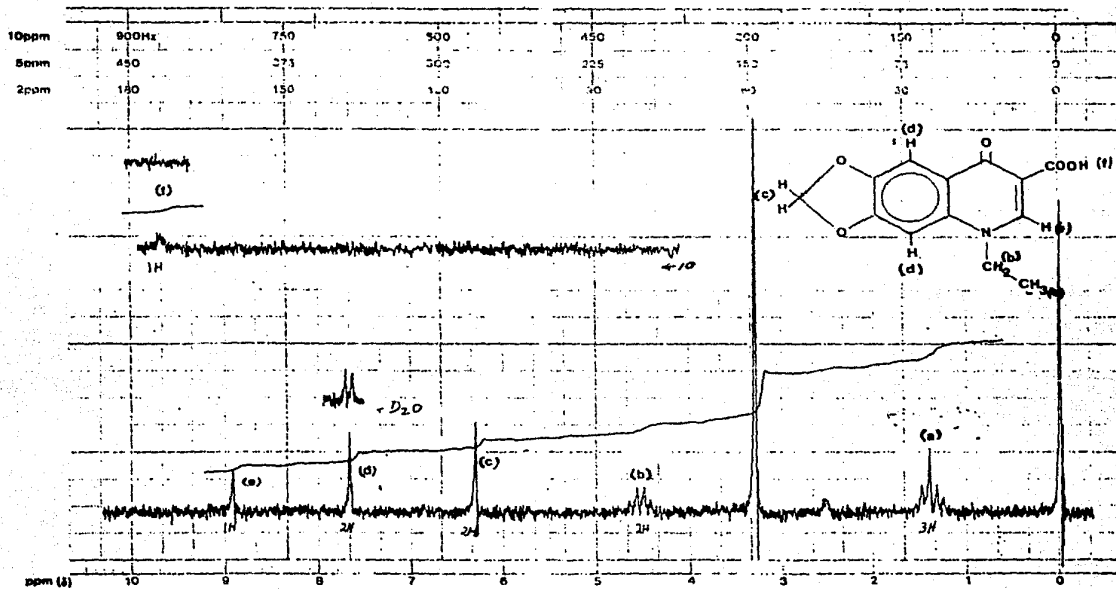
Espectro infrarrojo del ácido oxalínico

Figura 2.1.3.



Espectro infrarrojo de la sal sódica
del ácido oxalínico

Figura 2.1.6.



Resonancia magnética nuclear del
ácido oxolinico

Tabla II.3
Resultados de análisis elemental para los
compuestos de coordinación con ácido oxalínico

Compuesto	Color	Susceptibili- dad magnética (M.B.)	Fórmula mínima	Análisis Elemental					
				Calculado			Encontrado		
				%C	%N	%H	%C	%N	%H
$[\text{Cu}(\text{oxo})_2]$	azul	1.79	$\text{CuC}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_{10}$	53.48	4.80	3.45	52.40	4.75	3.72
$[\text{Zn}(\text{oxo})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	blanco	-	$\text{ZnC}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{12}$	50.23	4.50	3.08	49.87	4.41	3.20
$[\text{Fe}(\text{oxo})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \text{Cl}$	rojo	5.55	$\text{FeC}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{Cl}$	48.22	4.32	3.73	48.69	4.20	3.35
$[\text{Cu}(\text{oxo})(\text{oxoH})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_2]$	amarillo	2.14	$\text{CuC}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{Cl}$	47.58	4.27	3.84	47.98	4.35	3.56
$[\text{Cu}(\text{oxo})(\text{oxoH})\text{Br}(\text{H}_2\text{O})_2]$	beige	2.24	$\text{CuC}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{Br}$	44.56	4.00	3.59	44.47	3.92	3.37
$[\text{Cu}(\text{oxo})(\text{oxoH})\text{Cl}]$	amarillo	1.53	$\text{CuC}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Cl}$	50.34	4.51	3.41	49.11	4.25	3.45
$[\text{Co}(\text{oxo})(\text{oxoH})\text{Cl}]$	rosa	5.13	$\text{CoC}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Cl}$	50.72	4.55	3.43	50.68	4.71	3.77
$[\text{Co}(\text{oxo})(\text{oxoH})\text{Br}]$	gris	4.93	$\text{CoC}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Br}$	47.30	4.24	3.20	46.50	3.87	3.65
$[\text{Co}(\text{oxo})(\text{oxoH})] \text{NO}_3$	rosa	5.38	$\text{CoC}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_{13}$	48.62	6.54	3.29	48.43	6.31	3.41
$[\text{Co}(\text{oxo})(\text{oxoH})\text{AcO}]$	violeta	5.10	$\text{CoC}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{12}$	52.61	4.38	3.62	52.18	4.38	3.42
$[\text{Zn}(\text{oxo})(\text{oxoH})(\text{H}_2\text{O})_2] \text{NO}_3$	blanco	-	$\text{ZnC}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_{15}$	45.61	6.13	3.67	46.83	6.12	3.41
$[\text{Ni}(\text{oxo})(\text{oxoH})] \text{NO}_3$	verde	3.40	$\text{NiC}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_{13}$	48.64	6.54	3.29	48.48	5.12	3.62
$[\text{Ni}(\text{oxoH})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	beige	2.95	$\text{NiC}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_7\text{Br}_2$	31.57	2.81	2.63	31.10	2.38	2.47
$[\text{Ni}(\text{oxoH})\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	verde	2.52	$\text{NiC}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_7\text{Cl}_2$	36.58	3.28	3.54	36.25	3.36	3.14

Tabla II.4
Asignaciones de las vibraciones (COO^-) y (COO^-) en el infrarrojo
para la sal de sodio y algunos compuestos de coordinación del ac. oxalínico

Compuesto	$\nu_a(\text{COO}^-)$	$\nu_s(\text{COO}^-)$	$\Delta\nu_{\text{cm}^{-1}}$	Forma del carboxilo	Sal empleada
Na(oxo)	1605	1400	205	ión libre	NaOH
$[\text{Cu}(\text{oxo})_2]$	1615	1415	200	punte	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$
$[\text{Zn}(\text{oxo})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1600	1410	190	punte	$\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$
$[\text{Fe}(\text{oxo})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \text{Cl}$	1530 (a)	1435 (h)	95	quelato	FeCl_3
$[\text{Cu}(\text{oxo})(\text{oxoH})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_2]$	1535 (a)	1410 (h)	125	quelato	CuCl_2
$[\text{Cu}(\text{oxo})(\text{oxoH})\text{Br}(\text{H}_2\text{O})_2]$	1535 (a)	1455 (a)	80	quelato	CuBr_2
$[\text{Cu}(\text{oxo})(\text{oxoH})\text{Cl}]$	1535	1450	85	quelato	CuCl_2
$[\text{Co}(\text{oxo})(\text{oxoH})\text{Cl}]$	1535	1410	125	quelato	CoCl_2
$[\text{Co}(\text{oxo})(\text{oxoH})\text{Br}]$	1535	1410	125	quelato	CoBr_2
$[\text{Co}(\text{oxo})(\text{oxoH})] \text{NO}_3$	1540	1430	110	quelato	$\text{Co}(\text{NO}_3)_2$
$[\text{Co}(\text{oxo})(\text{oxoH})\text{AcO}]$	1600	1400	200	punte	$\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2$
$[\text{Zn}(\text{oxo})(\text{oxoH})(\text{H}_2\text{O})_2] \text{NO}_3$	1580	1425	155	quelato	$\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$

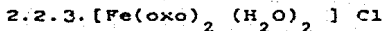
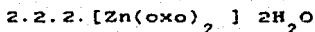
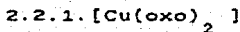
(a) banda ancha
(h) hombro

Tabla II.5
Espectroscopia electrónica para los compuestos
de coordinación del ácido oxolínico, en estado sólido
 (800-350 nm)

COMPUESTO	BANDA CENTRADA EN	MAXIMOS DE ABSORCION
$[Cu(oxo)_2]$	ν_1 640 nm. (15,625 cm^{-1})	610 nm (16,393 cm^{-1}), 580 nm. (17,241 cm^{-1})
$[Cu(oxo)(oxoH)Cl(H_2O)_2]$	ν_1 770 nm. (12,987 cm^{-1})	420 nm (23,809 cm^{-1}), 480 nm. (20,833 cm^{-1})
$[Cu(oxo)(oxoH)Br(H_2O)_2]$	ν_1 780 nm. (12,820 cm^{-1})	420 nm (23,809 cm^{-1}), 480 nm. (20,833 cm^{-1})
$[Cu(oxo)(oxoH)Cl]$	ν_1 770 nm. (12,987 cm^{-1})	430 nm (23,255 cm^{-1})
$[Co(oxo)(oxoH)Cl]$	ν_3 540 nm. (18,518 cm^{-1})	570 nm (17,543 cm^{-1}), 510 nm. (20,000 cm^{-1})
$[Co(oxo)(oxoH)Br]$	ν_3 550 nm. (18,181 cm^{-1})	490 nm (20,408 cm^{-1}), 610 nm. (16,393 cm^{-1})
$[Co(oxo)(oxoH)NO_3]$	ν_3 510 nm. (19,607 cm^{-1})	490 nm (20,408 cm^{-1}), 470 nm. (21,276 cm^{-1})
$[Co(oxo)(oxoH)AcO]$	ν_3 560 nm. (17,699 cm^{-1})	520 nm (19,230 cm^{-1}), 620 nm. (16,129 cm^{-1})
$[Ni(oxo)(oxoH)NO_3]$	ν_2 710 nm. (14,084 cm^{-1})	
	ν_3 410 nm. (24,390 cm^{-1})	
$[Ni(oxoH)Br_2(H_2O)_2]$	ν_2 680 nm. (14,705 cm^{-1})	
	bajo transferencia de carga	
$[Ni(oxoH)Cl_2(H_2O)_2]$	ν_2 640 nm. (14,923 cm^{-1})	
	420 nm. (23,809 cm^{-1})	

2.2. COMPUESTOS DEL TIPO $M(\text{oxo})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$

Es este grupo se clasifican los siguientes compuestos:



Estos compuestos presentan un comportamiento análogo en cuanto a su espectroscopía infrarroja, en las bandas correspondientes a la vibración del grupo carboxilo. La banda asignada a dicho grupo, localizada en 1720 cm^{-1} no se observa, ya que al coordinarse el ligante dicha vibración se desdobra en las dos bandas correspondientes a ν_a y ν_s del grupo COO^- , presentándose en la mayoría de los casos en 1600 cm^{-1} y 1400 cm^{-1} respectivamente; comparando el $\Delta\nu$ de la mayoría de los compuestos de este grupo con el valor obtenido para la sal sódica del ácido oxolínico son muy semejantes lo cual permite proponer que el grupo carboxilo se coordina en forma de puente (Tabla II.4). Con respecto al resto de las bandas asignadas a otros grupos funcionales tales como el éter y la cetona del ácido oxolínico (Tabla II.1), no existen variaciones en los espectros de los compuestos obtenidos, por lo que la coordinación del ligante se lleva a cabo únicamente a través del grupo carboxilo.

A continuación se analizarán los resultados obtenidos para cada uno de los compuestos.

2.2.1. $[\text{Cu}(\text{oxo})_2]$

Este compuesto se obtuvo a partir de cloruro y bromuro de cobre empleando como disolvente agua así como nitrato y acetato de cobre en etanol, este último en proporciones (metal:ligante) 1:1, 1:2, y en el caso de 2:1 se obtuvo el compuesto con una molécula de agua de cristalización, por lo que se consideró el mismo producto. La síntesis de este compuesto está detallada en la sección 3.4.1.

El espectro infrarrojo sigue el comportamiento general para los compuestos de este tipo, el grupo carboxílico presenta un $\Delta\nu=200 \text{ cm}^{-1}$, por lo que se considera que la coordinación es en forma de puente (Fig 2.2.1.).

En cuanto a la espectroscopía electrónica en estado sólido se observa una banda asimétrica centrada en 640 nm. ($15,625 \text{ cm}^{-1}$) desdoblada (Tabla II.3). El desdoblamiento que se observa en la banda (Fig 2.2.2.) se debe a distorsiones de tipo Jahn-Teller (2,43) para una geometría octaédrica. Este resultado se atribuye a que al ser un compuesto de Cu (II) (d^9) al interactuar con el ligante, los orbitales degenerados se

distorsionan para abatir la simetría eliminando la degeneración y disminuyendo la energía de los orbitales con un componente z (dz_x , dxz , dyz) ya que se considera una distorsión de alargamiento o elongación sobre el eje z y como consecuencia de las distorsiones ocurre el desdoblamiento.

El momento magnético del compuesto presenta un valor de $\mu_B = 1.79$ M.B. que corresponde a un compuesto de Cu II donde no existe interacciones Cu-Cu.

Los resultados espectroscópicos obtenidos permiten proponer para este compuesto una estructura de tipo polimérico con puentes de los grupos carboxilo e interacciones axiales entre ellos, la geometría del compuesto es octaédrica distorsionada. Se propone una estructura semejante a la de algunos compuestos de coordinación de Cu (II) con piridinas que se encuentran en la literatura (51), de las cuales se tiene la estructura cristalina en rayos X. La estructura que se propone para este compuesto se muestra en la figura 2.2.3.:

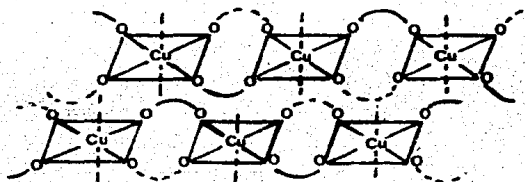
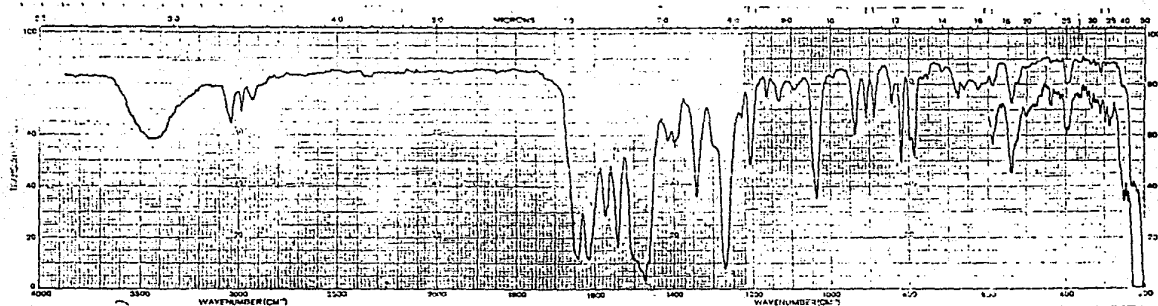


Figura 2.2.3.

Estructura propuesta para el compuesto $[Cu(oxo)_2]$.

Figura 2.2.1.



Espectro infrarrojo del compuesto

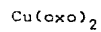
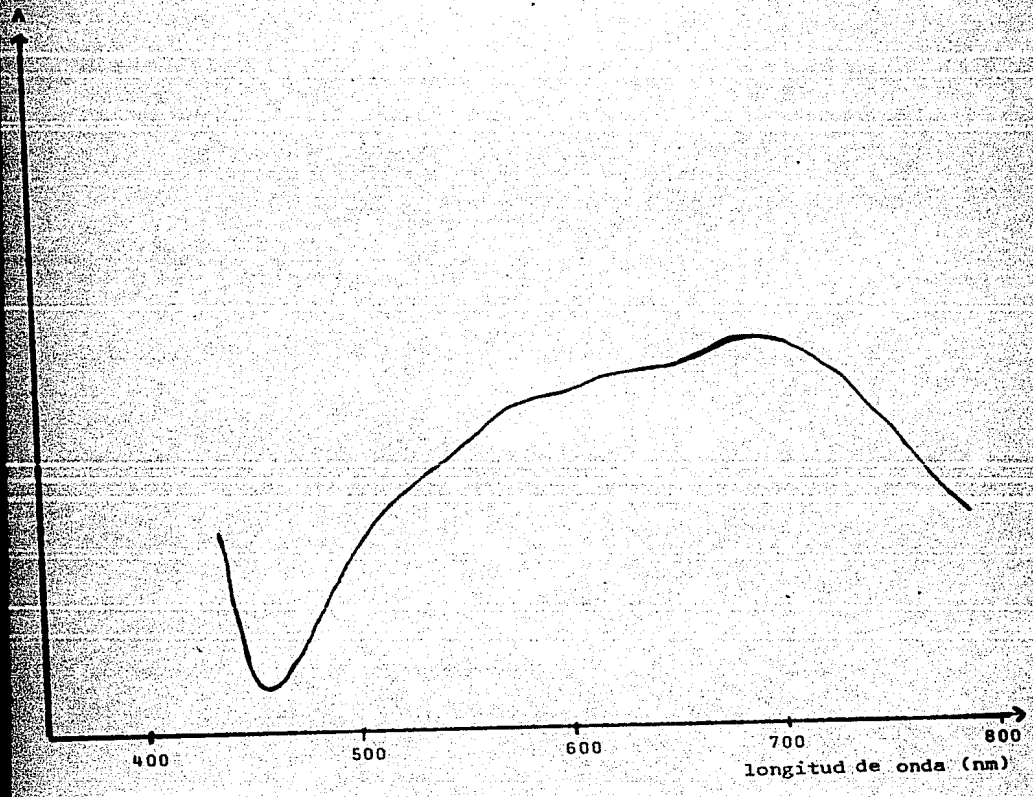


Figura 2.2.2.
Espectro electrónico del compuesto
 $[\text{Cu}(\text{oxo})_2]$



longitud de onda (nm)

2.2.2 [Zn(oxo)₂] 2H₂O

Este compuesto fué obtenido a partir de la reacción de ácido oxolínico y acetato de zinc en etanol.

En el espectro infrarrojo de este compuesto se observa un comportamiento muy similar al compuesto anterior, encontrándose que el carboxilo se coordina de la misma forma (tabla II.4). Para este compuesto se puso especial interés en la región de baja energía en el infrarrojo, ya que en 380 cm^{-1} se esperaría la vibración $\nu(\text{Zn-H}_2\text{O})$, dicha vibración no aparece, por lo que se considera que las dos moléculas de agua son de cristalización.

Desafortunadamente no se pudo llevar a cabo la resonancia magnética nuclear de protón debido a la baja solubilidad del compuesto.

Se propone también una estructura polimérica con puentes de grupos carboxilo del oxolínico. Considerando que las dos moléculas de agua son de cristalización, así como el hecho de que los compuestos de coordinación de Zinc (II) preferentemente presentan geometría tetraédrica, se propone la siguiente estructura (Fig 2.2.4.):

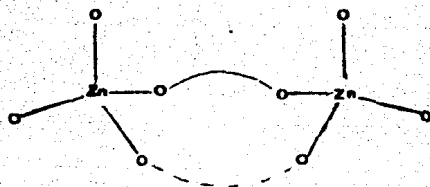


Figura 2.2.4.

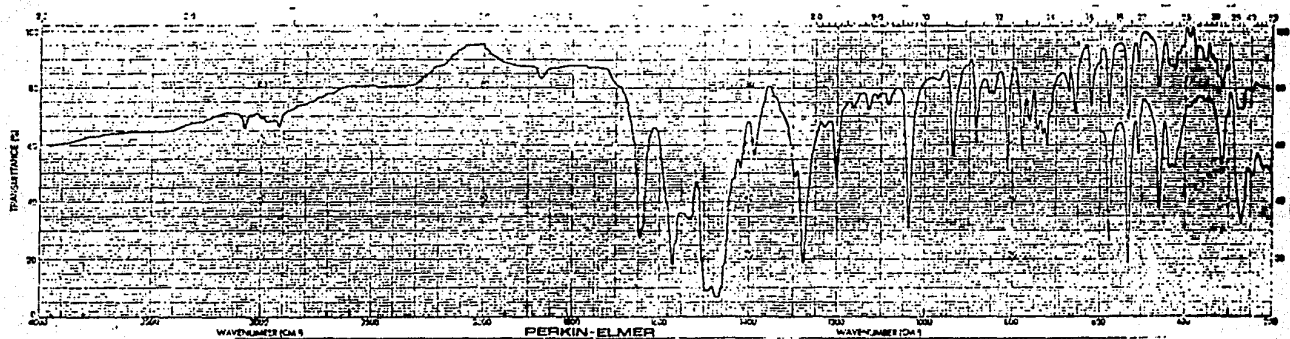
Estructura propuesta para el compuesto $[Zn(oxo)_2]_2 \cdot 2H_2O$

2.2.3. $[Fe(oxo)_2(H_2O)_2] Cl$

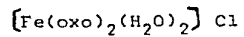
A diferencia de los compuestos anteriores que fueron aislados a partir de la reacción con los acetatos correspondientes y el ácido oxalínico, este se obtuvo de la reacción de cloruros, específicamente de cloruro férrico con ácido oxalínico.

El espectro infrarrojo de este compuesto presenta diferencia con respecto al patrón espectral de los compuestos anteriores (Fig 2.2.5.). Para este producto las vibraciones de $\nu(COO^-)$ son diferentes, ν_a se centra en 1530 cm^{-1} siendo una banda ancha y ν_s en 1435 cm^{-1} , de donde $\Delta\nu=95\text{ cm}^{-1}$ lo cual indica que la forma de coordinación del grupo carboxilo es quelato. Con el fin de asignar las bandas ν_a y ν_s se tomaron en cuenta espectros infrarrojos de otros compuestos de coordinación del ácido

Figura 2.2.5.



Espectro infrarrojo del compuesto

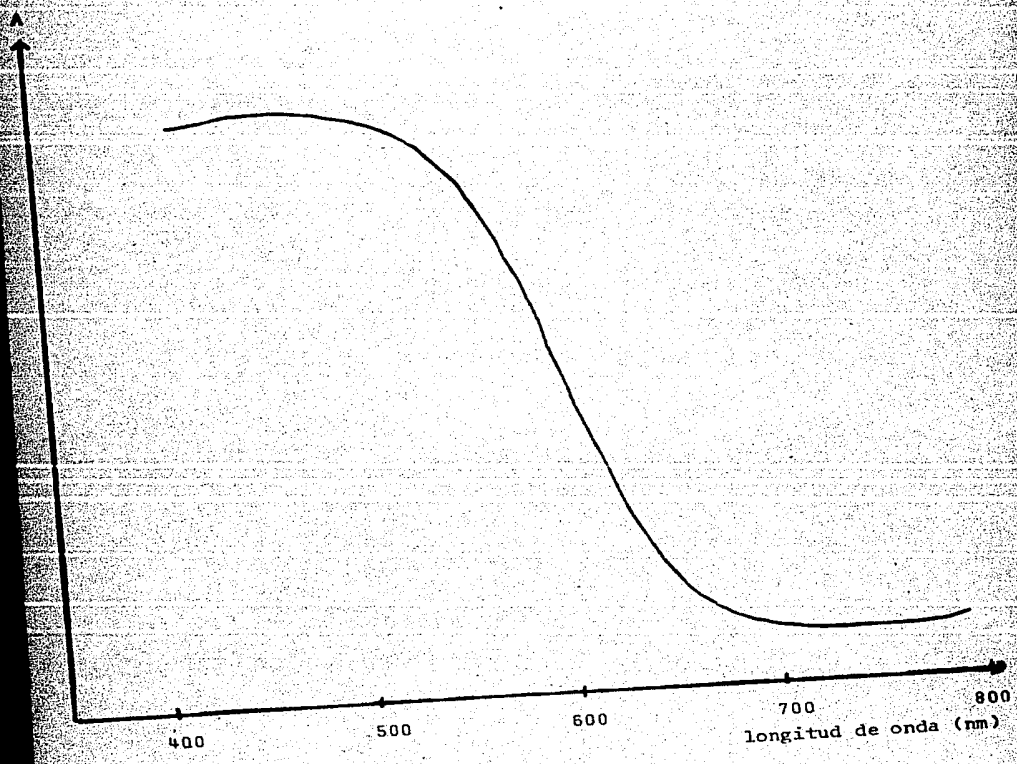


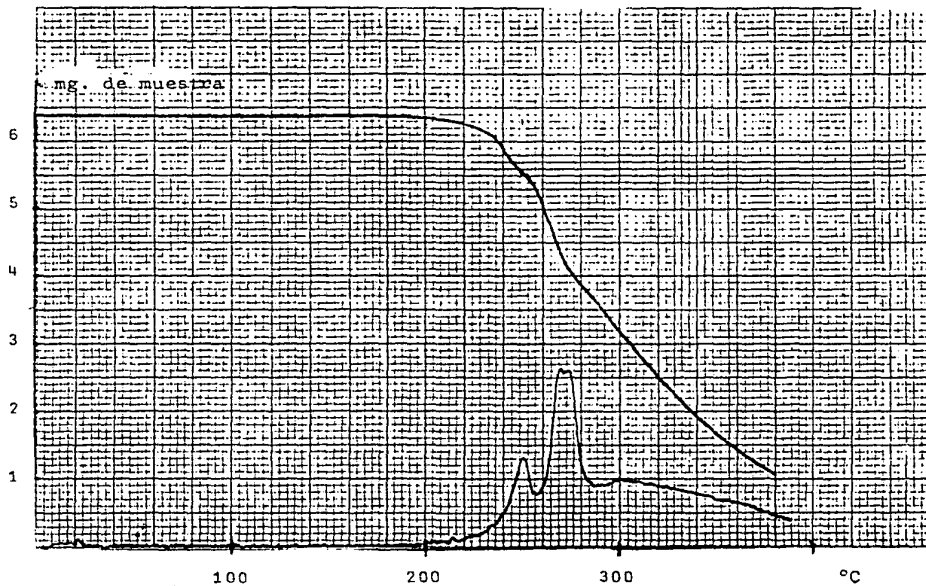
oxolínico. así como los compuestos sintetizados con la misma sal metálica y ligantes semejantes al oxolínico; como fué el caso del compuesto $[\text{Fe}(\text{Cnx})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]$ donde las vibraciones ν_a y ν_b del carboxilo se asignan en 1630 cm^{-1} y 1310 cm^{-1} respectivamente proponiéndose para este compuesto una coordinación del carboxilo en forma monodentada. ($\nu=320\text{ cm}^{-1}$) (8). En el espectro del compuesto de la cinoxacina se observan claramente estas bandas, para el caso del ácido oxolínico no se observan bandas similares, lo cual permite proponer la forma quelato para la coordinación del carboxilo (tabla II.4.).

En la espectroscopía electrónica. aparece una banda muy intensa desde 600 a 400 nm. (Fig 2.2.6.) la cual corresponde a un proceso de transferencia de carga el cual ocurre en iones d^5 al formar compuestos de alto spin, ya que para este tipo de compuestos las transiciones d-d se consideran prohibidas(47). De este resultado se puede inferir que el compuesto es de Fe III de alto spin, lo cual concuerda con el valor del momento magnético obtenido de 5.55 M.B. este es ligeramente más bajo que el esperado para compuestos de Fe III alto spin, pero esta dentro del intervalo.

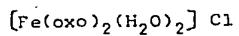
En el análisis termogravimétrico(Fig 2.2.7) se observa una pérdida en peso de 5.83% lo que corresponde a 37.2 g. del peso molecular del compuesto. que podría corresponder a dos moléculas

Figura 2.2.6.
Espectro electrónico del compuesto
 $[\text{Fe}(\text{oxo})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_2]$





Termograma del compuesto



de agua o a una de cloro, dicha pérdida se lleva a cabo entre los 200 y 250 °C; a esta temperatura se considera que la especie afectada esta dentro de la esfera de coordinación, ya que para el caso de moléculas de agua de cristalización, por ejemplo, se esperaría la pérdida máximo en 180°C. Después de los 270°C, en el termograna se observa una pérdida en peso con descomposición de la muestra. Este resultado permite proponer que las dos moléculas de agua estan dentro de la esfera de coordinación del ión metálico central.

Se hizo un estudio de conductividad para poder conocer si el compuesto era electrolito, desafortunadamente debido a la baja solubilidad del compuesto solo se hizo un estudio cualitativo no pudiendo determinar que tipo de electrolito es; el compuesto se comportó como electrolito determinando la conductividad en agua y en nitrometano, pero la conductividad medida es tan baja que no se puede confirmar que el compuesto sea electrolito, ya que el resultado puede atribuirse a impurezas. Con el fin de tener una evidencia de este resultado se llevó a cabo una titulación conductimétrica con AgNO_3 , obteniendose como resultado la presencia de cloro iónico, es decir que se encuentra fuera de la esfera de coordinación.

Una de las estructuras probables para el ión metálico central se ilustra en la Figure 2.2.8.

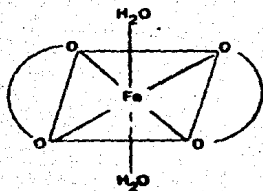


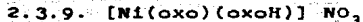
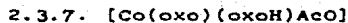
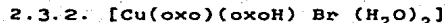
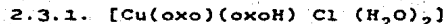
Figura 2.2.8.

Estructura propuesta para el compuesto $[Fe(oxo)_2(H_2O)_2]Cl$

Adicionalmente se realizó el estudio farmacológico in vitro de este compuesto comparandolo con la actividad del ácido oxolinico. en esta prueba se observó que el compuesto de coordinación sintetizado es ligeramente más activo que el fármaco.

2.3 COMPUESTOS MIXTOS M(oxo)(oxoH)X

Dentro de este grupo se encuentran los compuestos:



La característica general de estos compuestos es que en la espectroscopía infrarroja la vibración del grupo COOH asignada para el ácido oxolínico en 1720 cm^{-1} (tabla II.1), permanece aunque su intensidad relativa disminuye y sufre un ensanchamiento; esta característica no se observa en los compuestos discutidos en la sección 2.2.; este comportamiento se observó para algunos de los compuestos de coordinación con cinoxacina(8). Conjuntamente en los espectros de infrarrojo aparecen las bandas ν_a y ν_s del grupo carboxilo, en la mayoría de

los casos a se desplaza hacia menor energía y su intensidad es menor que la observada para los compuestos $M(\text{oxo})_2$; la vibración simétrica (ν_s) no sufre un desplazamiento considerable, pero se observa la tendencia a un corrimiento hacia mayor energía, también disminuye su intensidad relativa. Las observaciones anteriores permiten proponer un comportamiento mixto, donde una de las moléculas de ácido oxalínico no se desprotona lo cual provoca que este ligante no participe propiamente en la coordinación, solamente mantiene una interacción con el ión metálico central; la molécula de oxalínico que se desprotona se coordina mediante el grupo carboxilo el cual se encuentra en todos los casos en forma de quelato.

No se observa en el infrarrojo cambios en las bandas asignadas para las vibraciones del éter ni la cetona, por lo que nuevamente se elimina la posibilidad de que estos grupos participen en la coordinación.

A continuación se analizarán los resultados específicos de cada uno de los compuestos pertenecientes a este grupo. Los datos se encuentran organizados en las tablas II.3, II.4 y II.5.

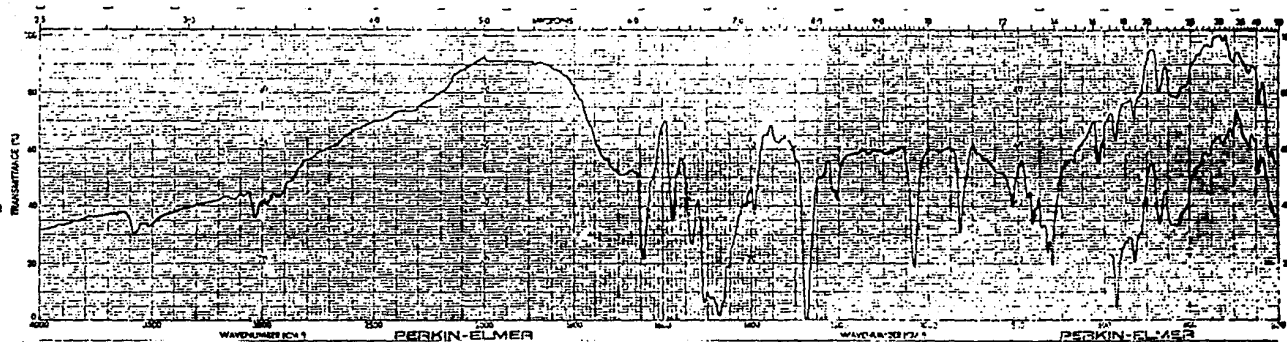
2.3.1 [Cu(oxo)(oxoH)Cl(H₂O)₂]

Este compuesto se obtuvo de la reacción de cloruro de cobre y ácido oxalínico, usando como disolvente.

El espectro de infrarrojo presenta un patrón espectral típico de los compuestos mixtos (Fig 2.2.9.). La vibración del grupo carboxilo se presenta como una banda ancha de intensidad media en 1700cm^{-1} asignada para el ligante protonado. La vibración asimétrica de $\nu(\text{COO}^-)$ se asigna en 1535cm^{-1} ya que dicha banda presenta un ligero ensanchamiento y un aumento en la intensidad relativa; la ν_s se observa como un hombro poco diferenciado en 1415cm^{-1} . El valor de $\Delta\nu$ (Tabla II.4) indica un comportamiento en forma de quelato, del grupo carboxilo que participa en la coordinación. En la región de baja energía se observa en 330cm^{-1} la vibración $\nu(\text{M-OH}_2)$ que indica que las dos moléculas de agua participan en la coordinación. No se observa la vibración $\nu(\text{Cu-Cl})$ esperada en la región de $300-400\text{cm}^{-1}$, ya que en esta región aparecen bandas del ligante que muy probablemente no permiten observar la vibración esperada.

En cuanto a la espectroscopía electrónica (Fig 2.2.10) de este compuesto, presenta una banda con máximo en 770nm . ($12,987\text{cm}^{-1}$) (tabla II.5.) que según la localización de la banda se pueden proponer dos tipos de geometría una bipirámide trigonal o un

Figura 2.2.9.



Espectro infrarrojo del compuesto

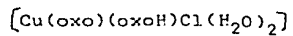
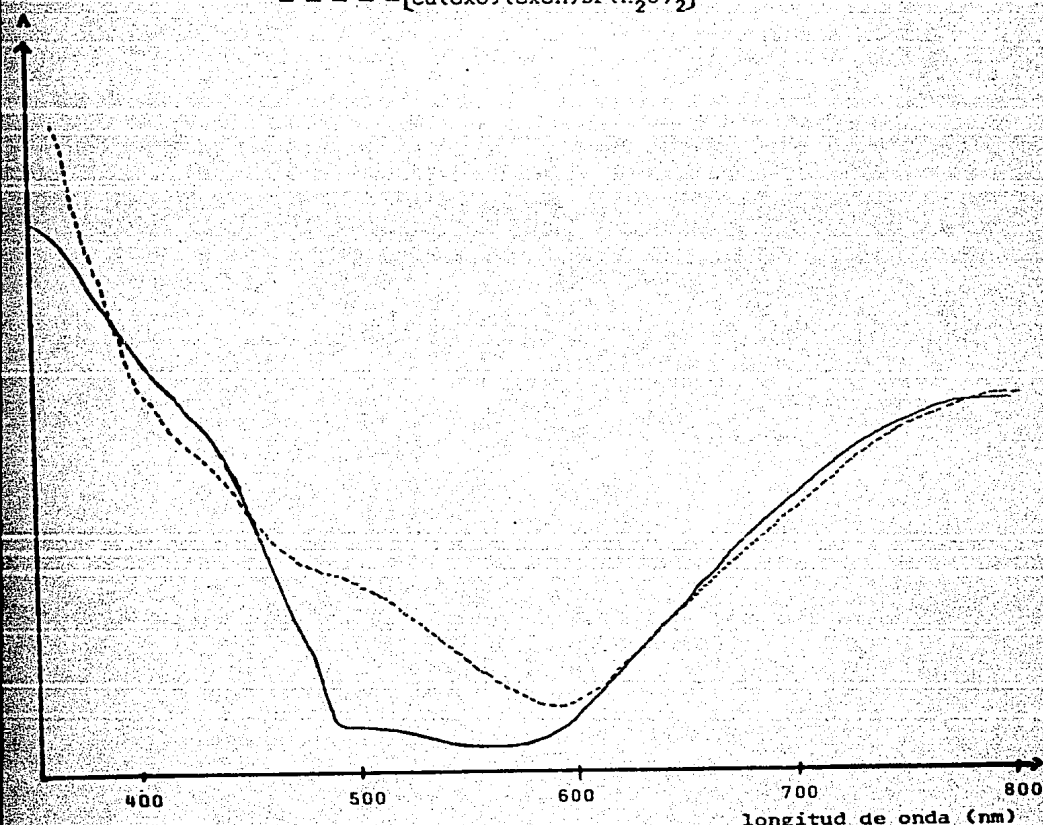


Figura 2.2.10.

Espectros electrónicos de los compuestos

— [Cu(oxo)(oxoH)Cl(H₂O)₂]
- - - [Cu(oxo)(oxoH)Br(H₂O)₂]



octaédro cis-distorsionado(50); se propone que pueda ser una geometría intermedia ya que en la molécula de ácido oxalínico protonado no tiene propiamente un enlace de coordinación sino que el par electrónico del oxígeno del C=O del grupo carboxilo se encuentra interaccionando con el ión metálico central, por lo que la posición de la banda no corresponderá a un compuesto octaédrico ni para un pentacoordinado.

El valor del momento magnético $\mu_B = 2.14$ M.B. corresponde a un compuesto de Cu II sin interacciones Cu-Cu.

Basandose en los resultados obtenidos se propone una estructura semejante a la Figura 2.2.11.

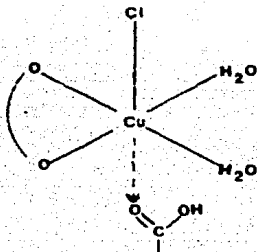


Figura 2.2.11

Estructura propuesta para el compuesto $[Cu(oxo)(oxoH)Cl(H_2O)_2]$

2.3.2. $[\text{Cu}(\text{oxo})(\text{oxoH})\text{Br}(\text{H}_2\text{O})_2]$

Este producto es análogo al compuesto anterior, a diferencia de que se obtuvo a partir de bromuro de cobre.

El comportamiento en espectroscopía infrarroja es muy semejante al compuesto análogo de cloro, presentando un Δv correspondiente a una forma de coordinación quelato del grupo carboxilo desprotonado.

En el espectro electrónico (Fig 2.2.10.) se observa un comportamiento similar al que presenta el compuesto de cloro, donde la banda está ligeramente desplazada con respecto a este compuesto. El desplazamiento de las bandas (Tabla II.5) concuerda con la proposición de que el contraión en cada caso se encuentra dentro de la esfera de coordinación. El momento magnético que tiene un valor de 2.24 M.B. corresponde a un compuesto de Cu II.

La estructura propuesta es muy similar a la figura 2.2.11, siendo el contraión bromo.

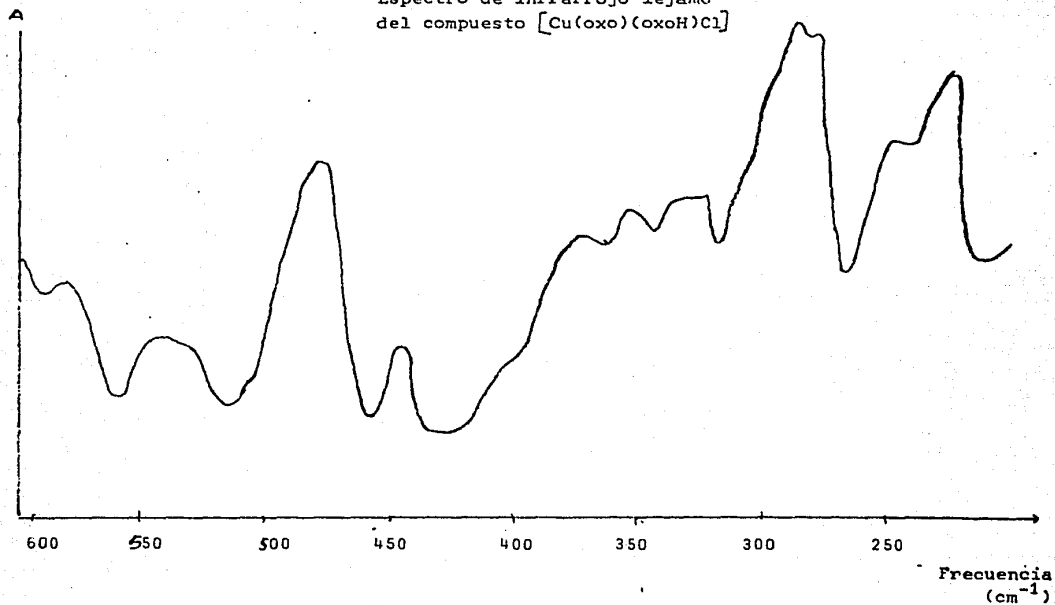
2.3.3. $[\text{Cu}(\text{oxo})(\text{oxoH})\text{Cl}]$

Este compuesto se obtuvo de la reacción de cloruro cúprico y ácido oxalínico en proporción 2:1 respectivamente.

El espectro de infrarrojo es muy similar al de los compuestos anteriores y de acuerdo con las posiciones de las

Figura 2.2.12

Espectro de infrarrojo lejano
del compuesto $[\text{Cu}(\text{oxo})(\text{oxoH})\text{Cl}]$



vibraciones $\frac{1}{2}$ y $\frac{1}{2}$ del grupo carboxilo se coordina igualmente en forma de quelato (Tabla II.4). En la región de baja energía se esperaría la vibración Cu-Cl puente aproximadamente en 270 cm^{-1} para este tipo de compuestos. Precisamente en esa posición se observa un ensanchamiento de la banda localizada en 283 cm^{-1} (Fig. 2.2.12), ésta se encuentra en el espectro de infrarrojo lejano del ácido oxalínico siendo una banda débil, en el caso del compuesto la banda se ensancha notablemente llegando hasta 240 cm^{-1} (Fig. 2.2.12.), lo cual no se presenta en los otros compuestos de coordinación por lo que se propone que este compuesto presente puentes de cloro.

El momento magnético que presenta de $\mu = 1.53 \text{ MB}$ está de acuerdo con la proposición de una estructura con puentes de cloro que permita la interacción Cu-Cu. Del espectro electrónico (Tabla II.5) se propone una estructura de tipo polimérica muy probablemente pentacoordinada.

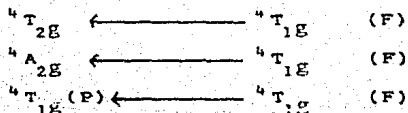
2.3.4. [Co(oxo)(oxoH) Cl]

Este compuesto se obtuvo de la reacción de cloruro de cobalto con ácido oxalínico en proporciones iguales.

El espectro IR del producto indica un comportamiento mixto donde el grupo carboxilo del ácido oxalínico desprotonado se

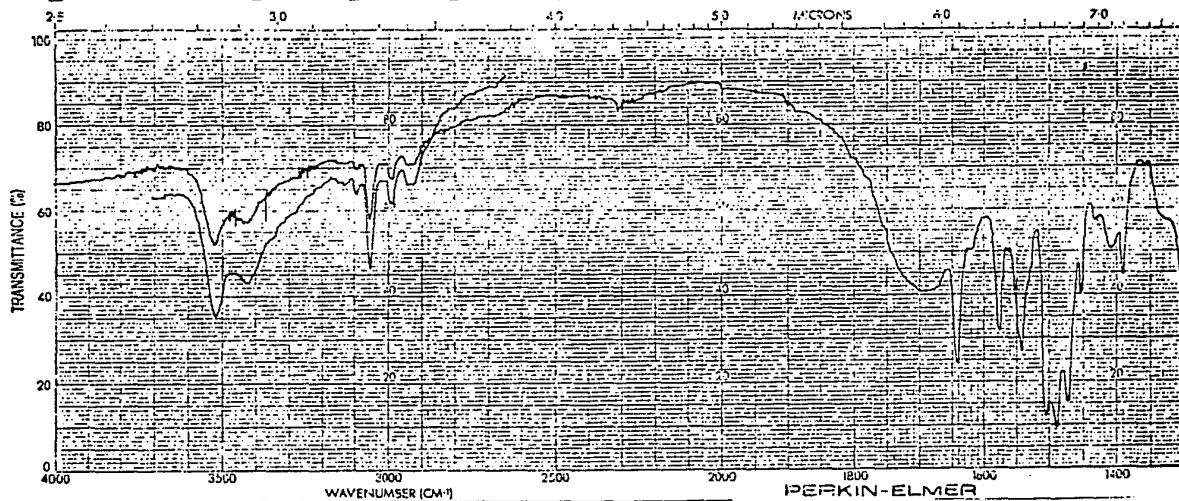
coordina como quelato (Tabla II.4); no se puede observar la vibración correspondiente a Co-Cl ya que esta se esperaría alrededor de 250 cm^{-1} y esta región se encuentra en el límite de sensibilidad del aparato empleado para obtener este análisis (Fig 2.2.13.).

En la espectroscopía electrónica se observa una banda desdoblada centrada en 540 nm. ($18,518 \text{ cm}^{-1}$), considerando que el compuesto es de cobalto (II) (d^7), para una geometría octaédrica se esperarían tres transiciones d-d permitidas por el spin:

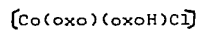


De las tres transiciones esperadas la que se observa es la transición ν_3 ya que ν_1 se encuentra fuera del rango del aparato empleado, se esperaría a menor frecuencia alrededor de 8350 cm^{-1} (43) y ν_2 es una transición muy débil que difícilmente se observa. La transición observada aparece desdoblada lo cual indica una distorsión en la geometría. Al comparar la localización de la banda de este compuesto con la obtenida para el compuesto análogo de bromo, se observa que existe un desplazamiento de las bandas, la del compuesto de cloro se

Figura 2.2.13.



Espectro infrarrojo del compuesto



encuentra corrida hacia menor energía, de este hecho se puede inferir que ambos halógenos se encuentran coordinados al ión metálico central (fig 2.2.14).

El momento magnético obtenido tiene un valor de 5.13 M.B. que es congruente con el esperado para un compuesto de Co (II) con geometría octaédrica distorsionada.

Se propone la estructura siguiente para este compuesto (Fig 2.2.15)

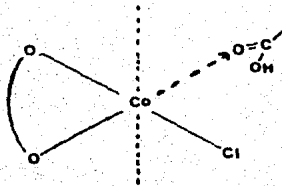


Figura 2.2.15

Estructura propuesta para el compuesto $[Co(oxo)(oxoH)Cl]$

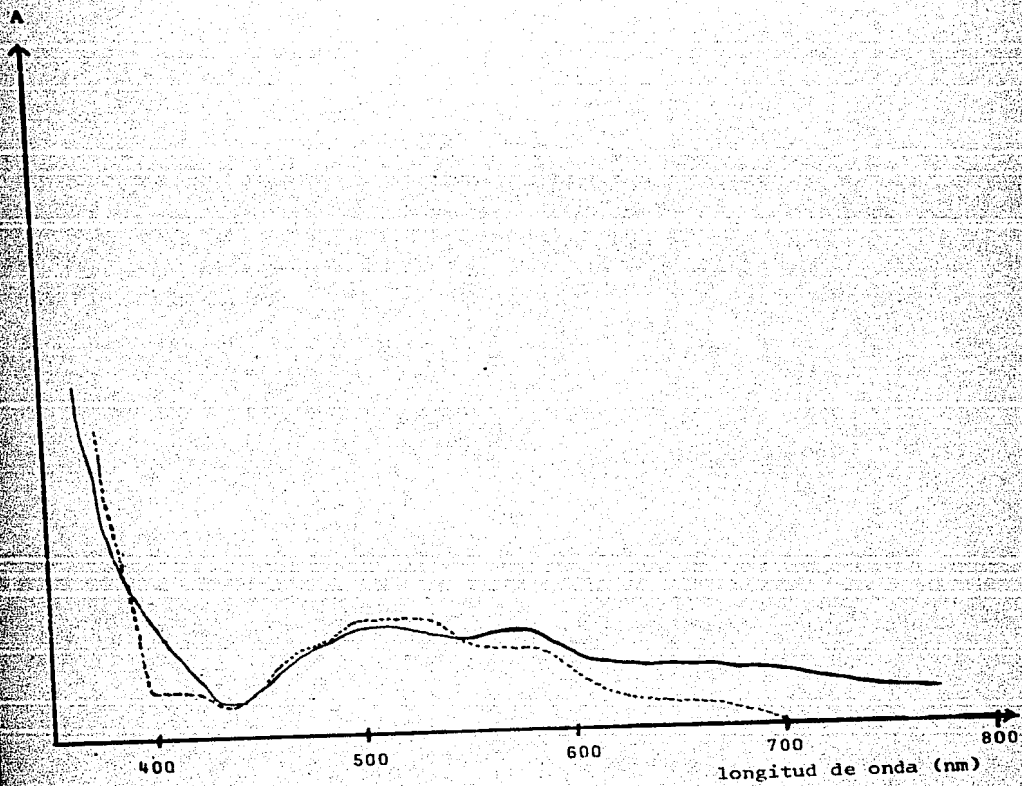
2.3.5 $[Co(oxo)(oxoH)Br]$

Este compuesto sigue según el IR un comportamiento mixto donde la molécula de ácido oxalínico desprotonado se coordina mediante el carboxilo en forma de quelato (Tabla II.4).

Como se discutió en el compuesto anterior según el espectro electrónico de este producto se propone que el halógeno este

Figura 2.2.14.
Espectros electrónicos de los compuestos

— [Co(oxo)(oxbH)Cl]
- - - [Co(oxo)(oxoH)Br]



participando en la coordinación, la geometría del compuesto es octaédrica distorsionada (Fig 2.2.14.) (Tabla II.5). El momento magnético corresponde con dicha geometría (tabla II.3).

Con los resultados obtenidos se propone una estructura semejante a la figura 2.2.15. donde el bromo ocuparía el lugar del cloro.

2.3.6. $[\text{Co}(\text{oxo})(\text{oxoH})] \text{NO}_3$

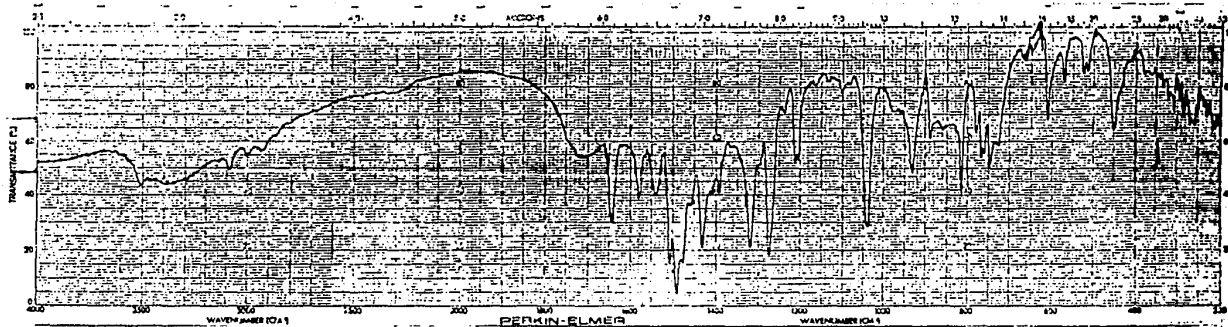
El compuesto mixto obtenido a partir de nitrato de cobalto presenta según el espectro de infrarrojo la coordinación del carboxilo en forma de quelato (tabla II.4): en 1320 cm^{-1} se observa una banda asignada al grupo nitrato iónico (Fig 2.2.16.) que indica que este grupo se encuentra fuera de la esfera de coordinación del ión metálico central.

Presenta una geometría octaédrica distorsionada (tabla II.5) según el espectro electrónico, lo cual concuerda con el valor de momento magnético obtenido $\mu_B = 5.38 \text{ M.B.}$

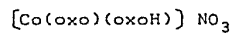
2.3.7. $[\text{Co}(\text{oxo})(\text{oxoH})\text{AcO}]$

En el espectro IR de este compuesto hay variaciones importantes en la región de $1600 - 1380 \text{ cm}^{-1}$, existen diferencias

Figura 2.2.16.



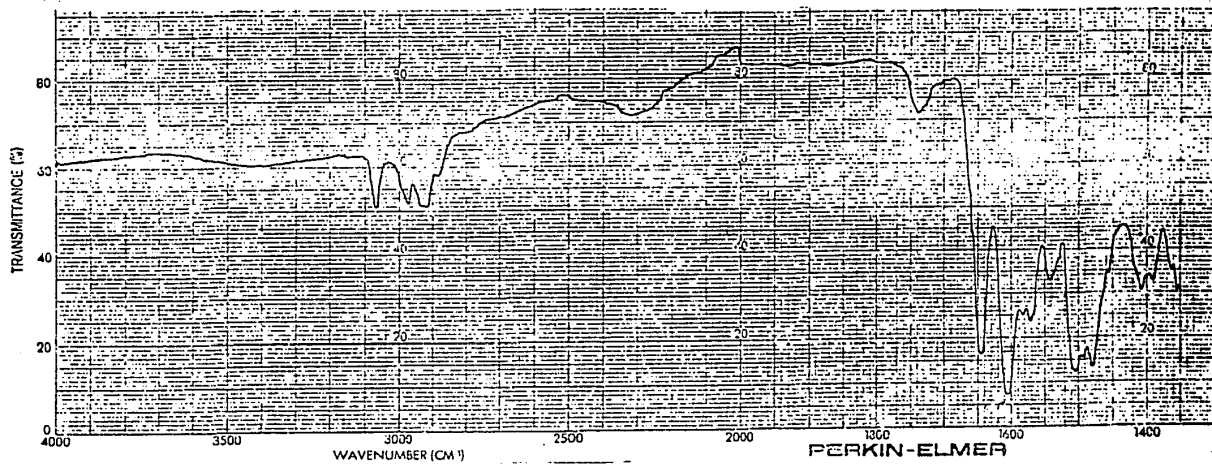
Espectro infrarrojo del compuesto



en la forma de las bandas del grupo carboxilo, estas se ensanchan y desdoblan notablemente (fig 2.2.17). se propone que esto se debe a que el acetato participa en la coordinación, según la localización de las bandas ν_a y ν_s del grupo carboxilo de la molécula de oxolínico desprotonada (tabla II.4) así como del grupo acetato(45) se puede inferir que ambos se coordinan en forma de puente.

Para este compuesto con los dos grupos carboxilo actuando como puentes se esperaría una geometría octaédrica de tipo polimérica. Esta estructura se propone, ya que la forma de las bandas que se observan en el espectro electrónico (fig 2.2.18) es típica de esta estructura, esto se puede inferir de la comparación de la forma y localización de la banda con los espectros encontrados para compuestos reportados en la literatura que presentan dicha geometría, un ejemplo de estos compuestos es el compuesto (49), $Co(Py)_2Cl_2$ del cual se tiene la estructura de rayos X y para el que en el electrónico (fig 2.2.19.) se observa una banda muy similar en forma y localización a la del compuesto de oxolínico que se discute, además con respecto al compuesto de piridina se observa un desplazamiento de la banda, el cual se debe a que en ese compuesto la coordinación es a través de nitrógeno y el compuesto de oxolínico es a través de oxígeno. El valor del momento magnético concuerda con la proposición de una geometría octaédrica distorsionada (tabla II.3).

Figura 2.2.17.



Espectro infrarrojo del compuesto
 $[\text{Co}(\text{oxo})(\text{oxoH})\text{AcO}]$

Figura 2.2.18
Espectro electrónico del compuesto
[Co(oxo)(oxoH) AcO]

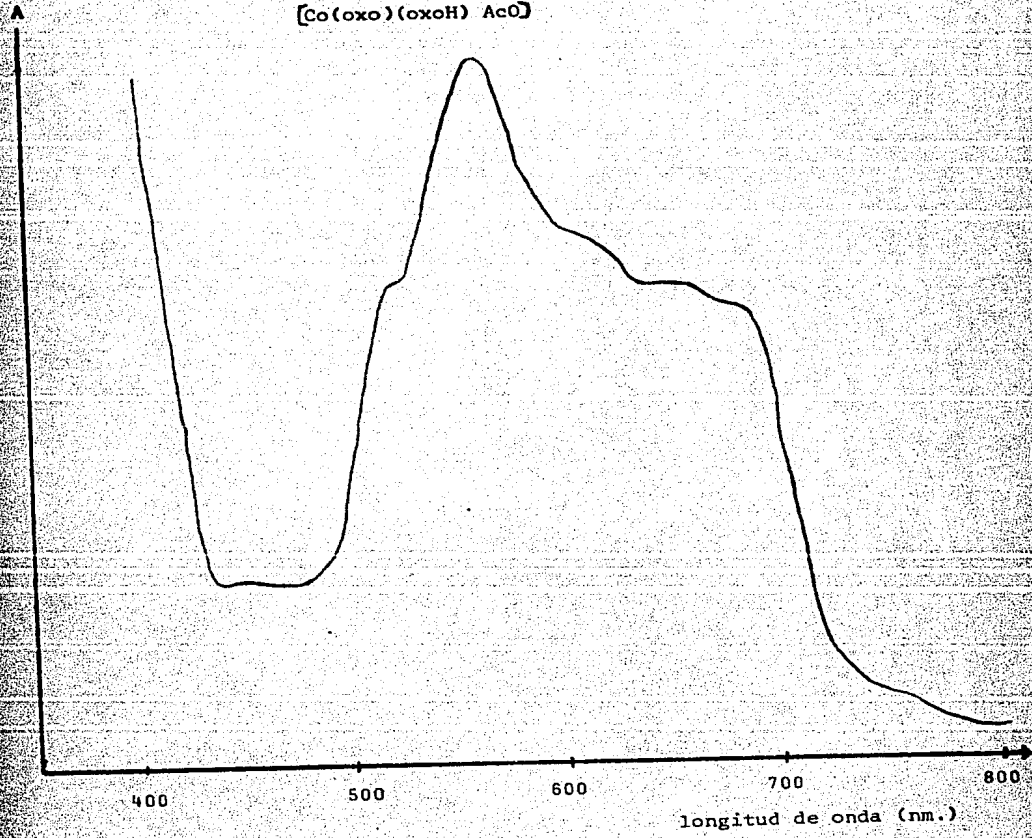
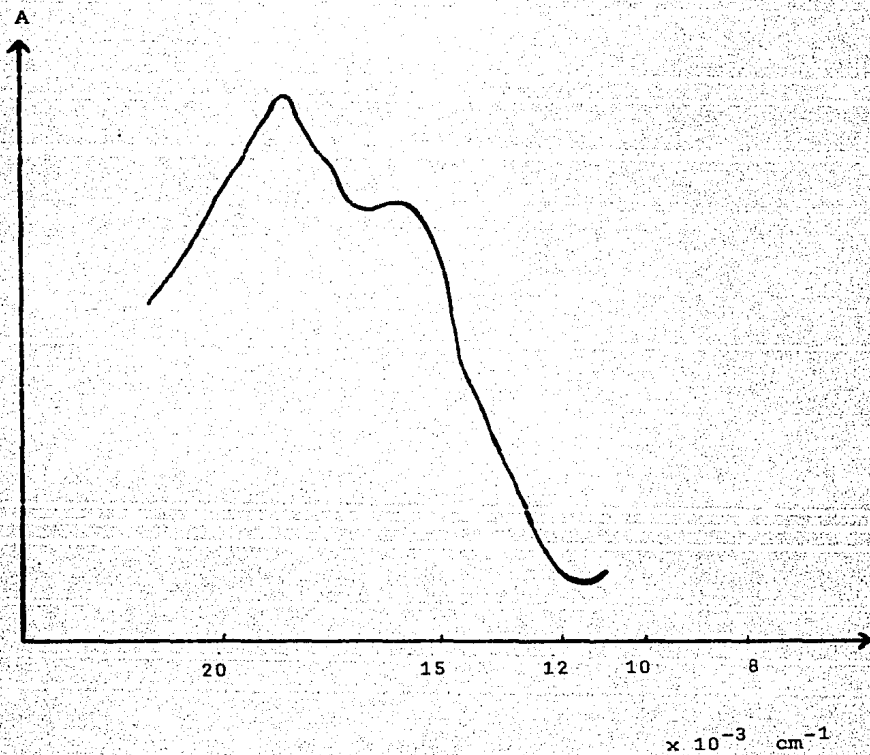


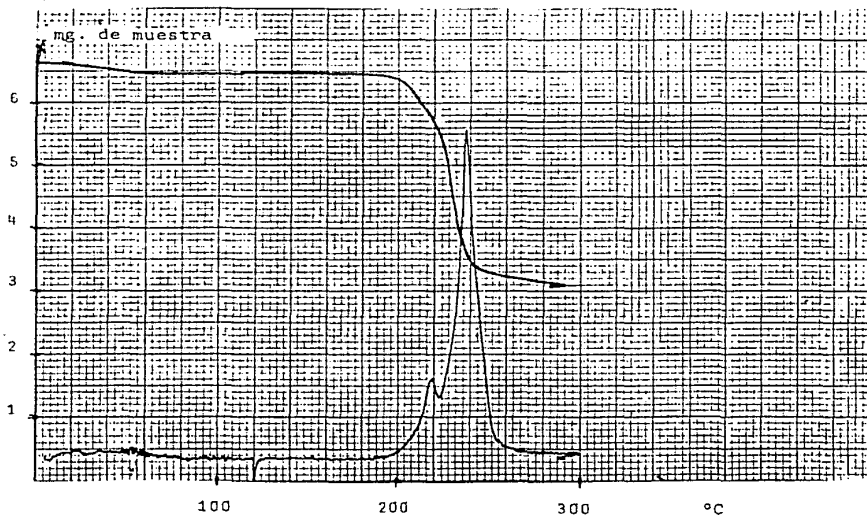
Figura 2.2.19
Espectro electrónico del
compuesto $\text{Co(Py)}_2(\text{Cl})_2$



2.3.8. $[\text{Zn}(\text{oxo})(\text{oxoH})(\text{H}_2\text{O})_2] \text{NO}_3$

El compuesto sigue el comportamiento de los productos anteriores en su espectro IR. a diferencia de que la región de baja energía se observa la banda correspondiente a la $\nu(\text{M}-\text{OH}_2)$, que indica que las dos moléculas de agua participan en la coordinación. esta proposición se comprueba con el estudio termogravimétrico (fig 2.2.20) donde se esperaría una pérdida en peso por debajo de los 180°C para moléculas de agua de cristalización; en el estudio realizado la pérdida de peso se registra por arriba de los 250°C y con descomposición de la muestra, que indica que las dos moléculas de agua se encuentran coordinadas al ión metálico central.

Con el objeto de ayudar al esclarecimiento del comportamiento de los compuestos mixtos se realizó la resonancia magnética nuclear protonica del compuesto de Zn, sin embargo no se pudo observar la señal correspondiente al carboxilo de la molécula de oxalínico protonada ya que este protón muy probablemente se encuentra formando un puente intramolecular con el oxígeno del grupo catónico como sucede en el caso de la cinoxacina y el ácido nalidíxico donde se observa el puente en los estudios de estructura cristalina por rayos X (7,8). La señal del protón se trato de localizar hasta 20 p.p.m. y no se observó.



Termograma del compuesto

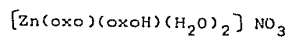
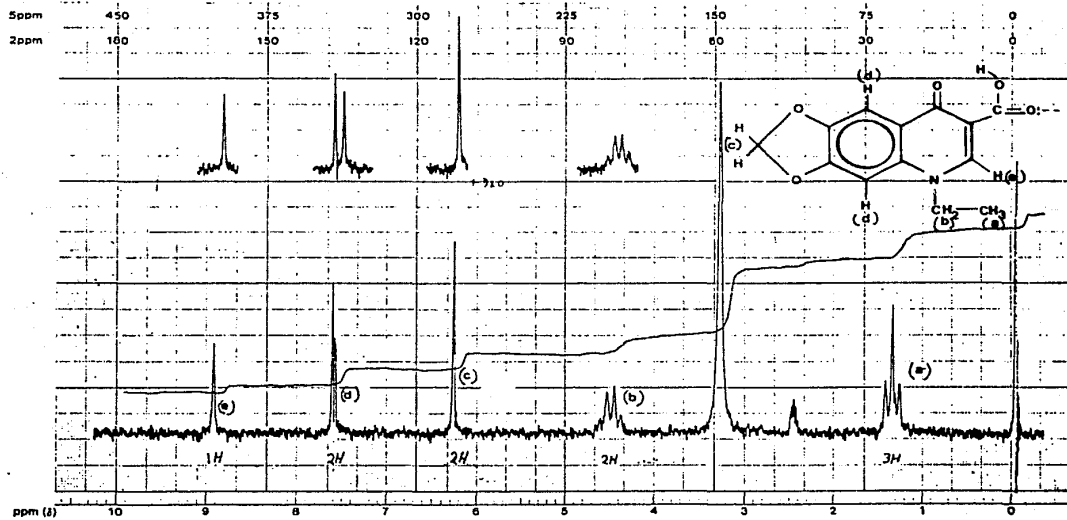
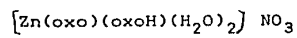


Figura 2.2.21



Resonancia magnética nuclear del compuesto

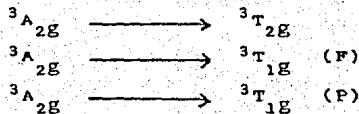


Sin embargo en el espectro se puede observar que las señales en el compuesto son ligeramente más anchas y se encuentran ligeramente desplazadas con respecto a la RMN del ácido oxalínico (Fig 2.2.21).

2.3.9. $[\text{Ni}(\text{oxo})(\text{oxoH})] \text{NO}_3$

Este es el único compuesto de níquel que presenta un comportamiento mixto donde el grupo carboxilo se coordina igual que los compuestos anteriores en forma de quelato según los resultados de la espectroscopía IR; de este mismo estudio se infiere por la banda de 1380 cm^{-1} que el grupo nitrato se encuentra en forma iónica es decir fuera de la esfera de coordinación del ión metálico central.

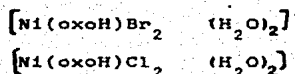
Siguiendo la tendencia de los compuestos analizados, para este compuesto se espera una geometría octaédrica, la cual en espectroscopía electrónica se observaría en la región de 200-1200 nm tres bandas correspondientes a las tres transiciones permitidas para el ión $\text{Ni II } (d^8)$:



El espectro electrónico para este compuesto se realizó en la región de 350-800 nm por lo que se observaría únicamente la banda correspondiente a la segunda transición (700nm). ν_1 no se observa por la presencia de una banda de transferencia de carga. En el espectro se observa una banda centrada en 710 nm ($14,084 \text{ cm}^{-1}$) que corresponde a la transición ν_2 , este resultado indica que la geometría de este compuesto es octaédrica; el momento magnético obtenido $\mu = 3.4 \text{ M.B.}$ concuerda con la geometría propuesta.

2.4. ADUCTOS

Se obtuvieron dos compuestos de este tipo, ambos a partir de cloruro y bromuro de níquel, estos compuestos son:



Para ambos compuestos es interesante observar que los halógenos permanecen enlazados al ión metálico central, así como el hecho de que la molécula de ácido oxolínico permanece protonada comportandose como un aducto.

En el espectro IR se observa la banda del carboxilo, la cual disminuye ligeramente su intensidad relativa y se ensancha, no se observan las bandas de las vibraciones simétrica y asimétrica del carboxilo, lo cual confirma la proposición de un comportamiento de tipo aducto. En la región de baja energía se observa la vibración correspondiente a $\nu(\text{M-OH})_2$ que indica que las dos moléculas de agua participan en la coordinación.

Con respecto a la geometría que estos compuestos presentan se propone que sea octaédrica distorsionada en base a la espectroscopía electrónica; la banda del compuesto de cloro se encuentra centrada en 720 nm. ($13,888 \text{ cm}^{-1}$) que corresponde a la transición ν_2 característica de níquel, se puede observar ν_3 en

400 nm. (25,000 cm^{-1}), en el caso del compuesto de bromo como era de esperarse la banda ν_2 se encuentra ligeramente desplazada hacia mayor energía en 700 nm. (14,286 cm^{-1}) confirmando la proposición de que los halógenos se encuentran dentro de la esfera de coordinación. ν_1 para este segundo compuesto no se puede observar ya que esa región se observa la interferencia de una transferencia de carga. Los momentos magnéticos se encuentran en el rango esperado para la geometría octaédrica distorsionada propuesta anteriormente (tabla II.3).

2.5. COMPUESTOS DE MERCURIO.

Los dos compuestos de mercurio obtenidos na han sido completamente caracterizados.

De la espectroscopía infrarroja se puede inferir que si se trata de compuestos de coordinación y que el sitio que participa es el grupo carboxilo en forma de quelato.

Del compuesto de acetato de mercurio se estan realizando análisis de masas y RMN.

Se observó que el tiempo de reacción es mayor que para los demás compuestos de coordinación.

III PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Reactivos.

Las sales metálicas y disolventes empleados en grado analítico fueron de las marcas: J.T.Baker, Merck y Técnica Química.

El ácido oxolínico que se usó fue purificado a partir de dos diferentes presentaciones: Urigram(750 mg.) distribuido por los laboratorios Parke-Davis, este fármaco fue retirado del mercado en 1984; Nevopax (tabletas 750, 500 y 250 mg.) distribuido por los laboratorios Infán, que fue retirado en el mismo año. Adicionalmente se desarrolló un método de purificación para el ácido oxolínico.

3.1.1. Método de purificación del ácido oxolínico.

Se pulverizaron 2g. de tabletas hasta tener un polvo muy fino. Se suspendió en una solución de 10g. de sosa en 500ml. de agua (0.5 M.) se agitó y se filtró; con este paso se separó el almidón empleado como excipiente. La solución libre de almidón se aciduló hasta un pH cercano a 1, con una solución 1:1 de HCl, hasta que el ácido oxolínico precipitó por completo. Se aisló el

precipitado y se disolvió en una solución de 600ml. de etanol con 10ml de NaOH 0.1 M.; la solución se calentó lentamente con agitación hasta ebullición, se filtró; en esta operación se eliminó el colorante. La disolución obtenida incolora y transparente, se aciduló con HCl 1:1 hasta precipitación total del producto, se filtró y lavó con etanol. El producto presentó color blanco y punto de fusión 313-314°C.

3.2. INSTRUMENTACION.

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en la región de 4000-200cm⁻¹ en un espectrómetro Perkin-Elmer modelo 599-B de la división de Estudios de Postgrado de la Facultad de Química U.N.A.M.; en todos los casos se empleó pastilla de bromuro de potasio; en algunos casos fue necesaria mayor resolución, realizándose los espectros de 400-1300cm⁻¹ en fluorolube y de 1300-200cm⁻¹ en película de nujol en ventana de yoduro de cesio. Todo fue hecho en el mismo aparato.

Los espectros electrónicos se realizaron con el método de reflectancia difusa en estado sólido en la región de 800-350 nm en un espectrofotómetro Varian Cary 17-D del Departamento de Química de la U.A.M. Ixtapalapa. Las muestras se prepararon de la

siguiente forma: se molió la muestra finamente y se colocó entre dos cubreobjetos uniendolos con cinta adhesiva. para lograr una película fina y uniforme.

Las susceptibilidades magnéticas se determinaron en una electrobalanza Cahn-Ventron del Departamento de Química de la U.A.M. Iztapalapa. Se empleó como patrón el compuesto de $Hg^{II} [Co^{II} (SCN)_4]$ y se determinó el momento magnético según la técnica modificada de Faraday.

Para los espectros de resonancia magnética nuclear de protón, se utilizó un espectrometro E.M. 390 90 Hz del Departamento de Química Orgánica de la División de Estudios de Postgrado de la Facultad de Química U.N.A.M.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johsend de intervalo de 20-400 °C del Departamento de Química Inorgánica de la División de Estudios de Postgrado de la Facultad de Química U.N.A.M.

Microanálisis de carbón, hidrógeno y nitrógeno se determinaron en un aparato Perkin-Elmer 240B del Departamento de Química Analítica de la División de Estudios de Postgrado de la Facultad de Química U.N.A.M. (Tabla II.3)

Los estudios termogravimétricos se obtuvieron utilizando una termobalanza Dupond Modelo 990 del Departamento de Fisicoquímica de la División de Estudios de Postgrado de la Facultad de Química U.N.A.M.

3.3. METODO GENERAL DE SINTESIS.

Durante el desarrollo de esta investigación se trabajó con diferentes sales metálicas tratando de realizar un estudio sistemático de la influencia del metal así como del contraión; el tiempo de reacción fijado fue de 24 hrs. para cada una de las reacciones, en algunos casos al terminar dicho tiempo y realizar las pruebas de infrarrojo a los productos, se observó que el compuesto estaba muy impuro por lo que se repitió la reacción aumentando el tiempo; los tiempos que se especificaran más adelante en la descripción de la síntesis de cada producto son aquellos donde se obtuvo el compuesto en mayor grado de pureza según el infrarrojo así como análisis elemental y momento magnético. Para todas las reacciones se empleó etanol como disolvente, únicamente en las reacciones de cloruro y bromuro de cobre se usó también agua para observar en forma muy general si el disolvente influye en la reacción.

Después de obtener los productos se advirtió que se obtenían tres tipos de compuestos y que este hecho tenía relación con la sal metálica empleada.

Los compuestos de tipo $M(\text{oxo})_2$ en su mayoría se aislaron de la reacción de ácido oxolínico con acetatos, independientemente de la proporción, las sales que forman dichos productos son: acetato de cobre, acetato de zinc. Existe una excepción que es el producto de la reacción de ácido oxolínico con acetato de cobalto, el cual es un compuesto mixto.

Los compuestos $M(\text{oxo})(\text{oxoH})X$ se sintetizaron a partir de cloruros, bromuros y nitratos específicamente de cloruro y bromuro de cobre, cloruro, bromuro y nitrato de cobalto, nitrato de níquel y nitrato de zinc.

Los compuestos aductos se obtuvieron de los halogenúros de níquel, lo cual indica que el ión metálico también influye en la formación del producto.

Para proporcionar una idea general de las condiciones de reacción y los pasos seguidos, se describe a continuación la metodología empleada en las síntesis realizadas.

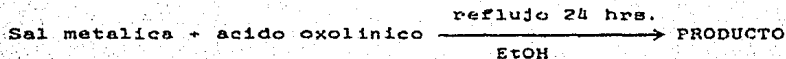
Se empleó alcohol etílico como disolvente, ya que el ácido oxolínico es parcialmente soluble y las sales metálicas son solubles a excepción de algunas de mercurio, zinc y algunos acetatos, por lo que las reacciones se llevaron a cabo en

suspensión. En algunos casos las reacciones se hicieron en agua para comparar la influencia del disolvente en la obtención de los productos.

Se empleó 0.5 mmol de la sal metálica en 50 ml de etanol. Para facilitar la disolución se calentó ligeramente. Se añadió a 0.5 mmol de ácido oxalínico con agitación continua. Posteriormente se sometió el sistema a reflujo. El tiempo de reacción en la mayoría de los casos fue de 24 hrs.

Las proporciones estequiométricas metal:ligante fueron preferentemente 1:1, 2:1 y 1:2.

La metodología general de síntesis puede representarse en el esquema siguiente:



La mayoría de los productos resultaron insolubles en disolventes comunes, las excepciones se indicaran en cada uno de los casos. Todos los compuestos descomponen a temperaturas mayores a 280 °C, con excepción del obtenido con acetato de mercurio.

En base a los resultados de análisis elemental de carbón, hidrógeno y nitrógeno se obtuvo la fórmula mínima de los productos. Los resultados se presentan en la tabla II.3.

3.4. SINTESIS DE LOS COMPUESTOS DE COORDINACION CON ACIDO OXOLINICO.

SAL SODICA DEL ACIDO OXOLINICO.

Se prepararon 25 ml de una solución de sosa 0.1 M. y se le agregó 0.5 mmol del ácido oxolínico puro. Se calentó durante 20 minutos (hasta disolución total). Se evaporó hasta la mitad del volumen original y se enfrió en baño de hielo para provocar la cristalización de la sal. Cristalizó en forma de pequeñísimas agujas de color blanco.

Para comprobar la obtención de la sal se probó su solubilidad en agua, resultando soluble, además se caracterizó por infrarrojo, obteniendo un espectro muy similar al ligante, excepto en las bandas correspondientes al ácido carboxílico; se observó que la vibraciones C=O que originalmente aparece en 1700 cm (presente en el ácido libre) se desdoblaron en una simétrica y una asimétrica apareciendo éstas en 1605 y 1400 cm respectivamente. Este resultado comprobó que el producto era la sal del ácido oxolínico.

3.4.1. Compuestos con Cu(II)



Este compuesto se aisló de las reacciones de ácido oxolínico con acetato y nitrato de cobre(II) en proporciones metal:ligante 1:1 y 1:2 de acetato, 1:1 de nitrato, todas ellas en etanol siguiendo el método general de síntesis. También se puede obtener de las reacciones de cloruro y bromuro de cobre en agua y con el mismo método. Presenta un color azul pastel.

Los análisis elementales son:

a partir de acetato:

Calculado	C=53.48%	N=4.80%	H=3.45%
Encontrado	C=52.40%	N=4.75%	H=3.72%

a partir de nitrato:

Calculado	C=53.48%	N=4.80%	H=3.45%
Encontrado	C=53.79%	N=4.83%	H=3.55%

a partir de bromuro (en agua):

Calculado	C=53.48%	N=4.80%	H=3.45%
Encontrado	C=54.28%	N=4.86%	H=3.20%

a partir de cloruro (en agua):

Calculado	C=53.48%	N=4.80%	H=3.45%
Encontrado	C=53.85	N=4.77%	H=3.75%

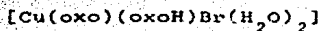
En proporción 2:1 metal:ligante de la reacción de acetato de cobre con ácido oxalínico se obtiene el mismo compuesto, con una molécula de agua de cristalización. El análisis elemental es el siguiente:

Calculado	C=51.88%	N=4.65%	H=3.68%
Encontrado	C=51.97%	N=4.80%	H=3.45%



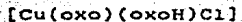
Este es el producto que se obtuvo de la reacción en proporciones 1:1 (sal metálica:ligante) de ácido oxalínico con cloruro de cobre (II), sometiendo el sistema al método general de síntesis con un tiempo de reacción de 24 hrs. El producto precipita en el seno de la reacción siendo de color amarillo limón. Análisis elemental:

Calculado	C=47.58%	N=4.27%	H=3.84%
Encontrado	C=47.98%	N=4.35%	H=3.56%



El compuesto se aisló de la reacción de ácido oxolínico (0.5 mmol.) y bromuro de cobre (0.5 mmol.) según la metodología general con un tiempo de reacción de 24 hrs. Este producto precipitó fácilmente y se procedió a filtrar; presenta un color beige y un análisis elemental:

Calculado	C=44.56%	N=4.00%	H=3.59%
Encontrado	C=44.47%	N=3.92%	H=3.37%



Después de la reacción de 1 mmol. de cloruro de cobre y 0.5 mmol de ácido oxolínico, poniendo el sistema a reflujo durante 48 hrs., empleando como disolvente etanol, se obtuvo un producto amarillo limón.

Análisis elemental:

Calculado	C=50.34%	N=4.51%	H=3.41%
Encontrado	C=49.11%	N=4.25%	H=3.45%

3.4.2. Compuestos de Co(II)



Se obtuvo de la reacción de nitrato de cobalto con ácido oxalínico en proporciones iguales, se siguió el método general de síntesis durante 83 Hrs. La solución resultante se concentró y se separó el producto de color palo de rosa.

Análisis elemental:

Calculado	C=48.62%	N=6.54%	H=3.29%
Encontrado	C=48.43%	N=6.31%	H=3.41%



Este producto se puede obtener con la racción de ácido oxalínico con cloruro de cobalto en dos proporciones diferentes: 1:1 y 2:1 (sal metálica:ligante) sometiendo el sistema a reflujo durante 72 Hrs, para ambos casos. Se aisló un precipitado de color lila. Análisis elemental:

Calculado:	C=50.72%	N=4.55%	H=3.43%
Encontrado	C=50.68%	N=4.71%	H=3.77%

[Co(oxo)(oxoH)Br]

Compuesto que se obtiene siguiendo la metodología de síntesis, usando 0.5 mmol. de bromuro de cobalto y 0.5 mmol. de ácido oxolínico, con un tiempo de reacción de 72 hrs.. Presento un color gris ligeramente rosado.

Análisis elemental:

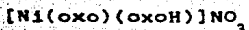
Calculado	C=47.30%	N=4.24%	H=3.20%
Encontrado	C=46.50%	N=3.87%	H=3.65%

[Co(oxo)(oxoH)AcO]

A una solución de 0.5 mmol de acetato de cobalto se le añadió una suspensión de 0.5 mmol de oxolínico, se sometió al método general de síntesis (tiempo de reacción 48 hrs). Fue necesario concentrar la solución para lograr la precipitación total del producto de color rosa. Análisis elemental:

Calculado	C=52.61%	N=4.38%	H=3.62%
Encontrado	C=52.18%	N=4.38%	H=3.42%

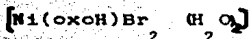
3.4.3. Compuestos de Ni(II)



Se aisló este producto después de seguir la metodología general de síntesis usando proporciones iguales de ácido oxolínico y nitrato de níquel. El producto es de color manzana.

Análisis elemental:

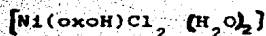
Calculado	C= 48.62%	N=6.54%	H=3.29%
Encontrado	C=48.28%	N=5.12%	H=3.62%



Una solución de 0.5 mmol en 50 ml de etanol de bromuro de níquel se añadió a una solución de 0.5 mmol de ácido oxolínico, se siguió la forma general de síntesis durante un tiempo de reacción de 24 hrs, se obtuvo un producto beige muy claro.

Análisis elemental:

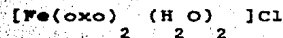
Calculado	C=31.57%	N=2.81%	H=2.63%
Encontrado	C=31.1%	N=2.38%	H=2.46%



Este compuesto se obtuvo de la reacción de cloruro de níquel y ácido oxolínico en iguales proporciones. Se siguió la metodología general. Análisis elemental:

Calculado	C=36.58%	N=3.28%	H=3.54%
Encontrado	C=36.25%	N=3.36%	H=3.15%

3.4.4. Compuesto de Fe(III)



Este compuesto se obtuvo de dos formas diferentes:

La primera de ellas es empleando 0.5 mmol de cloruro férrico y 0.5 mmol de ácido oxolínico, en etanol siguiendo la técnica común a todos los compuestos anteriores, por un tiempo de 24 hrs. El producto precipitó en el seno de la reacción, se aisló. Presenta un color rojo ladrillo, es soluble en agua en concentraciones menores a 10 en agua, en HCl 0.1N y en NaOH 0.1N.

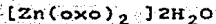
La segunda forma: se preparó una solución 0.5 mmol de cloruro férrico en agua (30ml) y 0.5 mmol de la sal sódica del ácido oxolínico preparada según se describió en la sección 3.4,

también en agua. Se calentaron ambas por separado y se añadió muy lentamente la solución de la sal sódica a la de la sal metálica, con agitación. La reacción fue inmediata obteniéndose un producto rojo ladrillo; fue necesario concentrar la solución hasta un cuarto de su volumen original para que precipitara todo el producto, se formó una masa chiclosa, se añadió etanol y se formó el polvo. El compuesto se filtro.

Análisis elemental:

Calculado	C=48.22%	N=4.32%	H=3.73%
Encontrado	C=48.69%	N=4.20%	H=3.35%

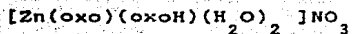
3.4.5. Compuestos de Zn(II)



Este producto se aisló de la reacción de acetato de zinc y ácido oxalínico en proporción 1:1, se sometió a la metodología general de síntesis. El producto precipitó en el seno de la reacción. Presenta un color blanco.

Análisis elemental:

Calculado	C=50.23%	N=4.50%	H=3.08%
Encontrado	C=49.87%	N=4.41%	H=3.2%



Compuesto que se obtuvo al someter 0.5 mmol de ácido oxolínico con 0.5 mmol de nitrato de zinc, a la metodología general de síntesis con un tiempo de reacción de 24 hrs. Se separó por filtración un producto de color blanco soluble en dimetilsulfóxido, dimetilformamida y poco soluble en agua.

Análisis elemental:

Calculado	C=45.60%	N=6.13%	H=3.67%
Encontrado	C=46.83%	N=6.12%	H=3.41%

3.5.6. Compuestos con Hg(II).

Se sintetizaron los compuestos con acetato y nitrato de mercurio, siguiendo la metodología general.

Para el compuesto obtenido con acetato de mercurio, el tiempo de reacción fué de 90 hrs., resultó soluble en etanol y con punto de fusión de 220 - 225°C.

La reacción del ácido oxolínico con nitrato de mercurio se sometió a un tiempo de reacción de 72 hrs., el producto es insoluble y no funde.

Los análisis elementales no se pudieron realizar, ya que el aparato donde se llevan a cabo ha presentado problemas desde hace varios meses.

IV CONCLUSIONES

Después de realizar el estudio de los compuestos de coordinación del ácido oxalínico se ha llegado a varias conclusiones a cerca del comportamiento de este antibiótico como ligante frente a algunos iones metálicos de transición. Las conclusiones a las que se han llegado son:

1.- Se observó que el ligante presentó tres tipos de comportamiento al coordinarse con los iones metálicos, un comportamiento donde se desprotona para coordinarse, estos compuestos se obtuvieron a partir de los acetatos de los metales correspondientes, así como las reacciones realizadas en agua, aún cuando se partió de otras sales. Existe otro grupo de compuestos de coordinación donde el ligante sigue un comportamiento mixto, la mayoría de ellos se obtuvo a partir de halogenuros y nitratos del ión metálico correspondiente, a excepción del compuesto aislado de la reacción de ácido oxalínico con acetato de cobalto; en este tipo de compuestos una molécula del ligante permanece protonada manteniendo una interacción con el ion metálico central y no un enlace de coordinación. Todos estos compuestos se obtuvieron en etanol.

Por último el comportamiento en forma de aducto donde se mantienen enlazados los dos contraiones y participa únicamente una molécula de ácido oxalínico protonada. Los dos compuestos

obtenidos fueron a partir de Níquel (II) y con los halógenos cloro y bromo coordinados, usando como disolvente etanol.

2.- En todos los compuestos de coordinación sintetizados el sitio de coordinación de la molécula del ácido oxolínico es el grupo carboxilo. Los compuestos mixtos presentaron tendencia a que la coordinación de este grupo fuera en forma de quelato; en los compuestos $M(oxo)_2$ el carboxilo se coordina generalmente en forma de puente. En ninguno de los compuestos obtenidos la coordinación se lleva a cabo en forma monodentada de este grupo. Esta conclusión va de acuerdo con lo esperado, ya que presenta un comportamiento similar al de los antibióticos análogos como la cinoxacina y el ácido nalidíxico, donde el carboxilo es el sitio de coordinación.

3.- A través del estudio que se realizó empleando diferentes sales metálicas y disolventes se concluyó que el ácido oxolínico es de fuerza débil, ya que para lograr la desprotonación fue necesario emplear como disolvente agua y al trabajar con etanol se usaron acetatos, ya que si las sales metálicas eran halogenuros y nitratos se formaron compuestos mixtos donde la desprotonación del primer ligante ocurría pero la segunda molécula competía con el contraión quedando finalmente el ácido

oxolínico protonado. En el caso de los compuestos aductos esta propiedad del ácido es aún más marcada ya que se observa la participación de una sola molécula de oxolínico, protonada. Sería de interés realizar las reacciones estudiadas empleando en todas ellas agua como disolvente, ya que esto solo se llevó a cabo en dos casos.

4.- A partir de los resultados obtenidos en espectroscopía electrónica se puede inferir que el ácido oxolínico presenta un comportamiento de ligante débil ya que produce un desdoblamiento del campo cristalino ligeramente menos fuerte que el agua, ésto sería de esperarse para una coordinación de oxolínico a través de oxígeno. Por otro lado los valores de los momentos magnéticos de los compuestos analizados corresponden a alto spín.

5.- Se observó como tendencia general la formación de compuestos con geometría octaédrica a excepción de los compuestos de zinc donde se propone una estructura tetraédrica.

6.- Comparando los resultados obtenidos para el ácido oxolínico con los observados para el ácido nalidíxico y la cinoxacina se puede concluir que:

a) En el estudio del ácido nalidíxico no se obtienen compuestos mixtos. en cambio para la cinoxacina si se reportan compuestos de este tipo. En el comportamiento mixto de la cinoxacina se propone que en la coordinación participe el N (2) formando un anillo de cinco miembros. en el ácido oxolínico este nitrógeno no existe, pero aún así se obtienen compuestos mixtos, sin embargo de naturaleza distinta.

b) En compuestos de cinoxacina obtenidos a partir de los nitratos correspondientes, el grupo NO_3^- no participa en la coordinación, esto ocurre igualmente en los compuestos de coordinación del oxolínico.

c) Para el ácido oxolínico al reaccionar con los halogenuros de níquel se obtienen compuestos aductos, en cambio en el estudio de la cinoxacina se obtienen compuestos mixtos y en el ácido nalidíxico compuestos con el ácido desprotonado.

d) El comportamiento del ácido oxolínico es muy semejante al seguido por la cinoxacina a pesar de que este último tiene diferencias estructurales. En cambio el comportamiento de ácido nalidíxico es diferente a el de los dos ligantes anteriores.

7.- Resultaría de gran interés realizar pruebas farmacológicas in vivo e in vitro de los compuestos sintetizados.

V BIBLIOGRAFIA

- (1) Hughes. M.N. "The Inorganic Chemistry of Biological Processes". John-Wiley & Sons. Second Ed. U.S.A. (1981)
- (2) Huheey. J.E. "Química Inorgánica. Principios de estructura y reactividad". Ed. Harla. Segunda Ed. México (1981)
- (3) Sigel, H., Fisher, B.E. and Pris, B. J.A.C.S., 99, [13] 4489-96 (1977)
- (4) Bryant. "Antibióticos y su control mediante el laboratorio". Ed Manual Moderno. México (1976).
- (5) Gale, E.F. et al. "The molecular basis of antibiotic action". Ed John & Wiley . London (1972)
- (6) Barba, N., Mendoza, G., Inorg Chim Acta, 121, [1], (1985)
- (7) Mendoza, G. "Estudio de la interacción del ácido nalidíxico con metales de transición". Tesis de maestría. Facultad de Química U.N.A.M. (1983)
- (8) García. J. J.. "Compuestos de coordinación con Cinoxacina. Síntesis y caracterización". Tesis de licenciatura Facultad de Química U.N.A.M. (1985)

- (9) Pezzano, H. and Podo, F. Chemical Reviews. 80, [5], 365-401. (1980).
- (10) Snyder, M. et al. DNA-gyrase on the bacterial cromosome; DNA cleavage induced by oxolinic acid. J.Mol.Biol., 131, [2], 287-302.(1979).
- (11) Lehninger, A.L. "Bioquímica". Ed Omega. Segunda Ed. España (1981).
- (12) Cozzarelli, N. R. Science. 207, 953-960. (1980).
- (13) Mariani et al. Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., 74, [5], 1965-68. (1977).
- (14) Gellert M. et al. Proc. Natl Acad. Sci., 73, [11], 3872-3876. (1976).
- (15) Gellert M. et al. Ibid. 73, [12], 4474-4478, (1976).
- (16) Higgins, M.P. et al. Ibid. 75, [4], 1773-1777. (1978).
- (17) Liu, L. F. et al. Ibid. 75, [5], 2098-2210. (1978).
- (18) Atlas et al, Ann. Inter. Med. 70, [4], 713-21. (1969).
- (19) Langsdal et al. Čas. Lek. Cesk. 118, [19], 588-92, (1979).

- (20) Holmes D. H. et al. Antimicrob. Agent Chemother. 6, [4], 432-436, (1974).
- (21) Badet B. et al. F.E.B.S. Lett. 145, [2], 355-9, (1982).
- (22) Turck M. Prog. Antimicrob Anticancer Chemother. Proc. Int Congr. Chemother, VI 2, 723-7. (Pub 1970).
- (23) Vázquez Ramos J.M. Mandetstam J. J. Gen. Microb. 127, [1], 11-17. (1981).
- (24) Snyder M. et al. J. Mol. Biol. 131, [2], 287-301, (1979).
- (25) Fisber L.M. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78, [7], 4165-9, (1981).
- (26) Drlica K. et al. Ibid. 77, [11], 6879-83, (1980).
- (27) Gellert M. et al. Ibid. 74, [11], 4772-6, (1977).
- (28) Sulcova V. et al. Folia Microb. 19, [4], 281-91, (1974).
- (29) Wright H.T. et al. Science. 213, [4506], 455-6, (1981).
- (30) Sugino A. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 74, [11], 4767-4771, (1977).

- (31) Ediciones P. L. M. S. A. Diccionario de especialidades
médicas. 28^o edición. México. (1982).
- (32) Timmers K. et al. Bioinorg. Chem. 9. 145-155. (1978).
- (33) Graber. H. et al. Congr. Hung. Pharmacol. Soc. 2. [4],
(1976).
- (34) Roland, S. et al. J. Bacteriol. 95. [5]. 1622-6. (1968).
- (35) Kreuzer, K. et al. Cell. 20. [1]. 245-54. (1980).
- (36) Illanthiraiyan, R et al. Indian Med. Gaz. 16. [10]. 889-
91. (1977).
- (37) Sondack. D. and Koch. W. J. Chromatogr. 132. [2]. 352-5.
(1977).
- (38) Endo. T. et al. Nippon Suisan Gakkaishi. 39. [2]. 165-
71. (1973).
- (39) Vachek, J. Kakar, B. Cesk. Farm. 25. [8]. 321-2. (1976).
- (40) Bailey, A. J. G. et al. Int. J. of Pharm. 22. 283-290.
(1984).
- (41) Cole, et al. Inorg. Chim. Acta. 92. 91-97. (1984).

- (42) Czugler M. et al. Acta Cryst .sect. B. B32. [11], 3124-6. (1976).
- (43) Cotton & Wilkinsons. "Química Inorgánica Avanzada". Ed Limusa. Wiley S.A. Primera edición México. (1969).
- (44) Nakamoto, K. "Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds". 3rd Ed. John Wiley & Sons. N.Y. (1977).
- (45) Fowles, G. W. A., Matthews, R & Walton R. Chem. Soc. [4], 1108-1113, (1968).
- (46) Lever, A. "Inorganic Electronic Spectroscopy". Elsevier Pub. Co. London. (1968).
- (47) Nakanishi, K. "Infrared Absortion Spectroscopy". Holden-Day Inc S.F. and Nakamoto Company Ltd. Tokyo. (1969).
- (48) Barba, N. Y. "Metal Complexes of some purine derivates". Tesis de doctorado. Imperial College of Science and Technology. London U.K. (1979).
- (49) Sharpe A.G. "Inorganic Chemistry". Ed Longman. Singapore (1981).

(50) Hathaway, B. J. Structure and Bonding 57. "A new look at the Stereochemistry and electronic properties and Complexes of Copper (II) Ion. Springer-Verlay. Berlin. Heidelberg. (1984).

(51) D.F. Billing & A. E. Underhill, J. Inorg. Nucl. Chem. 2147. (1968).