



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ANÁLISIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS
POLIMETÁLICOS CON ESTREPTOMICINA.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
Q U I M I C O
P R E S E N T A :
ALFARO FUENTES ISRAEL



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

MEXICO, D. F.

2005

m341774



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Jurado asignado:

Presidente	Prof. Martha Rodriguez Perez
Vocal	Prof. Lena Ruiz Azuara
Secretario	Prof. Noráh Yolanda Barba Behrens
1er sup.	Prof. David Morales Morales
2do sup.	Prof. Araceli Tovar Tovar

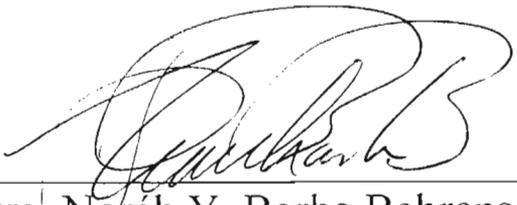
Sitio donde se desarrolló el tema

Laboratorio 211, Departamento de Química
Inorgánica

División de Estudios de Postgrado

Facultad de Química, U.N.A.M.

Asesora



Dra. Noráh Y. Barba Behrens.

Sustentante



Alfaro Fuentes Israel.

Agradecimientos

A la Dra. Noráh Barba Behrens por su apoyo y asesoría en la realización de esta tesis.

Especialmente al Dr. Sylvain Bernes por la ayuda brindada en la revisión de esta tesis y en el estudio de difracción de rayos-X.

A la Dra. Silvia Castillo Blum por ser una gran persona y por su ayuda durante mi estancia en el laboratorio.

A la Q. Maricela Gutiérrez Franco, por la obtención de los espectros de Infrarrojo.

A la Q.F.B. Nayeli López y Q.F.B. Yeni Islas Fonseca, por la determinación de Análisis Elemental Orgánico.

A la QFB Margarita Gúzman y a la Q Georgina Duarte por su apoyo y colaboración en la obtención de los espectros de masas.

A la Q Margarita Portilla por la obtención de los análisis termogravimétricos.

A la QFB Rosa Isela del Villar por su ayuda y apoyo brindados en la obtención de los espectros de RMN.

A la Dra Liliana Saldivar y su ayudante Lupita por la caracterización mediante la técnica de absorción atómica.

Al Dr. Guillermo Mendoza, por la obtención de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear en estado sólido.

A los miembros del jurado por sus aportaciones en la revisión de esta tesis.

Al proyecto DGAPA IN211803 por el apoyo económico brindado para la realización de este trabajo.

Al proyecto CONACYT 41128-Q por el apoyo económico brindado para la realización de este trabajo.

A la UNAM que es la única y verdadera máxima casa de estudios y a la FACULTAD DE QUÍMICA por brindarme una educación profesional, ideológica y social.

Gracias a:

Mi madre (Rosalia Fuentes Martinez) por su apoyo, dedicacion y cuidado, ya que lo que soy y hasta donde llevo es gracias a ella.

Mi padre (Ricardo Alfaro) por ser tan duro y enseñarme a salir adelante.

A mis hermanos (Ricardo, Perla y Norma) por su cariño y apoyo a lo largo de mi vida.

A mi sobrino Arturo por ser lo mejor que le pudo haber pasado a esta familia y a mí.

A mi cuñada Fabiola y mis familiares mas cercanos por compartir sus vida conmigo, sus enseñanzas y por soportarme a lo largo de los años.

A los mejores amigos y compañeros de aventura, amargura, alegría y desmadre que pude haber tenido al paso de mi vida (Paco, Roman, Miriam, Cotarelo y Diana). Ademas de su apoyo, comprension y ayuda que siempre me brindaron por que jamas podria confiar en alguien tanto como en ellos.

A mis amigos de la facultad por ser los mejores compañeros que pude haber tenido a lo largo de mi carrera a (ademas del relajó) Ilsa, Jessica Prado, Oliver, Ruben, Oscar, Elisa, Jorge, Nallely, Saraí y todo el que se me olvide por ahí. Por que espero jamas perder contacto y amistad con ustedes.

A mis amigos y compañeros de laboratorio (s) Juan, Yolia, Yuri, Yoe, Manuel y Donaji, por ser unos grandes amigos y ayudarme siempre en todo incondicionalmente.

A la bióloga Patricia Fierro por su ayuda, colaboración y apoyo en el trabajo en el laboratorio, por que sin ella no se haria nada realmente.

Al Dr. Horacio Clemente Lopez Sandoval por su amistad, ayuda y por soportarme durante tanto tiempo.

A todos mis profesores de la carrera por compartir un poco de su conocimiento conmigo y en algunos casos por su gran apoyo (Dr. Armando Marin, por ejemplo). Ademas de todos los que han formado parte de mi vida, por que de ellos aprendi de cada uno un poco.

Resumen.

En la presente tesis se presenta el estudio de la estreptomycinina al interactuar con iones metálicos en diferentes medios y condiciones de reacción, además de variar el contraion de las sales metálicas (sulfatos y cloruros), para observar su efecto y comportamiento. Se llevaron a cabo reacciones con calcio(II), zinc(II), cobalto(II), níquel(II), cobre(II) y manganeso(II), todos ellos con interés biológico. Adicionalmente se utilizó mercurio(II) para efectos de comparación.

Resultados previos obtenidos en nuestro grupo de investigación muestran que la estreptomycinina se hidroliza rompiendo el enlace α 1 \rightarrow 4 glucosídico, en medios ácidos y básicos liberando la fracción conocida como estreptidina, la cual se ha encontrado que interviene en la ototoxicidad del antibiótico. La estreptidina se caracterizó por las técnicas de infrarrojo, resonancia magnética nuclear (en disolución y estado sólido), análisis elemental, termogravimetría, espectroscopía electrónica (en disolución y estado sólido) y difracción de rayos-X.

Los compuestos de la estreptomycinina con los iones metálicos obtenidos en este trabajo, se caracterizaron mediante las técnicas antes mencionadas, así como mediante absorción atómica y espectrometría de masas, con excepción de difracción de rayos-X, ya que no se lograron obtener monocristales.

Abreviaturas.

stpa	estreptomicina.
std	estreptidina.
UV-Vis	Ultravioleta visible ($40000-4000\text{ cm}^{-1}$)
ν (cm^{-1})	Número de onda.
IR	Infrarrojo ($4000-400\text{ cm}^{-1}$)
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN ^{13}C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN ^1H	Resonancia magnética nuclear de protón
ppm	Partes por millón
MeOH	Metanol
TGA	Análisis termogravimétrico

Índice.

I. Introducción	1
II. Antecedentes	
2.1.- Generalidades	9
2.2.- Estreptomicina (stpa)	12
2.3.- Estudio químico	16
2.4.- Estudio bioquímico	18
2.5.- Reacciones características de la estreptomicina (stpa)	19
2.6.- Estudio de la interacción con iones metálicos de la stpa y su derivado std.	21
2.7.- Caracterización química de la stpa, std y sus compuestos de coordinación	22
2.7.1.- Caracterización por RMN de ^{13}C y ^1H	
2.7.2.- Caracterización por emisión de fluorescencia	
2.7.3.- Caracterización por espectroscopía electrónica	
III. Objetivos	27
IV. Desarrollo experimental	
4.1.- Reactivos	29
4.2.- Instrumentación	29
4.3.- Síntesis del sulfato de estreptidina ($\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)	31
4.4.- Síntesis de los compuestos de coordinación	32
4.4.1.- Síntesis general de los compuestos de coordinación	

con los diferentes iones metálicos

4.4.2.- Análisis elemental para la stpa, std y los compuestos de coordinación sintetizados

V. Resultados y discusión. 39

5.1.- Caracterización de la estreptomicina (stpa) 39

y la estreptidina (std)

5.1.1.- Caracterización por espectrometría de masas y espectroscopía infrarroja

5.1.2.- Caracterización por RMN de ^{13}C , ^1H y HETCOR

5.1.3 Análisis por espectroscopía electrónica con la técnica de reflectancia difusa

5.1.4.- Caracterización de la std por difracción de rayos-X

5.1.4.1 Estructura supramolecular de la std

VI. Resultados y discusión de los compuestos de coordinación sintetizados con Stpa 60

Caracterización por masas, IR, espectroscopia electrónica, absorción atómica y termogravimetría

6.1 Compuestos de coordinación con cobalto (II), 60

$[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{H}_2\text{O})_3(\text{SO}_4)_3]$ y $[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6\text{Cl}_2]$

6.1.1 Caracterización por espectrometría de masas e IR del compuesto $[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{H}_2\text{O})_3(\text{SO}_4)_3]$

6.1.2 Caracterización por espectroscopía electrónica del compuesto $[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{H}_2\text{O})_3(\text{SO}_4)_3]$

6.1.3 Propuesta estructural de los compuestos

[Co ₃ stpa ₂ (H ₂ O) ₃ (SO ₄) ₃] y [Co ₃ stpa ₂ (SO ₄) ₂ (H ₂ O) ₆ Cl ₂]	
6.2 Compuesto de coordinación	66
[Ni ₂ stpa(H ₂ O) ₂ (SO ₄) ₂]•7H ₂ O	
6.2.1 Caracterización por espectrometría de masas e IR del compuesto [Ni ₂ stpa(H ₂ O) ₂ (SO ₄) ₂]•7H ₂ O	
6.2.2 Caracterización por espectroscopía electrónica del compuesto [Ni ₂ stpa(H ₂ O) ₂ (SO ₄) ₂]•7H ₂ O	
6.2.3 Caracterización por termogravimetría del compuesto [Ni ₂ stpa(H ₂ O) ₂ (SO ₄) ₂]•7H ₂ O	
6.2.4 Propuesta estructural del compuesto [Ni ₂ stpa(H ₂ O) ₂](SO ₄) ₂ •7H ₂ O	
6.3 Compuestos de coordinación [Cu ₆ stpa(H ₂ O) ₁₃ (SO ₄) ₆] y [Cu ₂ stpa(H ₂ O)(SO ₄)Cl]Cl	71
6.3.1 Caracterización por espectrometría de masas e IR de los compuestos [Cu ₆ stpa(H ₂ O) ₁₃ (SO ₄) ₆] y [Cu ₂ stpa(H ₂ O)(SO ₄)Cl]Cl	
6.3.2 Caracterización por espectroscopía electrónica de los compuestos [Cu ₆ stpa(H ₂ O) ₁₃ (SO ₄) ₆] y [Cu ₂ stpa(H ₂ O)(SO ₄)Cl]Cl	
6.3.3 Propuesta estructural de los compuestos [Cu ₆ stpa(H ₂ O) ₁₃ (SO ₄) ₆] y [Cu ₂ stpa(H ₂ O)(SO ₄)Cl]Cl	
6.4 Compuestos de coordinación con manganeso (II), [Mn ₆ stpa(H ₂ O) ₁₆ (SO ₄) ₆] y [Mn ₂ stpa(H ₂ O)(SO ₄)Cl]Cl	76
6.4.1 Caracterización por espectrometría de masas e IR de los compuestos [Mn ₆ stpa(H ₂ O) ₁₆ (SO ₄) ₆] y [Mn ₂ stpa(H ₂ O)(SO ₄)Cl]Cl	
6.4.2 Caracterización por espectroscopía electrónica	

- de los compuestos de $[\text{Mn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{16}(\text{SO}_4)_6]$
y $[\text{Mn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$
- 6.4.3 Propuesta estructural de los compuestos
 $[\text{Mn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{16}(\text{SO}_4)_6]$ y $[\text{Mn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$
- 6.5 Compuestos de coordinación con zinc (II), 81
 $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Zn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$
- 6.5.1 Caracterización por espectrometría de masas e IR
de $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y
 $[\text{Zn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$
- 6.5.2 Caracterización por espectroscopía electrónica
de $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y
 $[\text{Zn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$
- 6.5.3 Caracterización por termogravimetría y absorción
atómica de $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y
 $[\text{Zn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$
- 6.6 Compuestos de coordinación con mercurio (II), 88
 $[\text{Hgstpa}(\text{H}_2\text{O})_6\text{SO}_4](\text{H}_2\text{SO}_4)$ y $[\text{HgstpaSO}_4]$
- 6.6.1 Caracterización por espectrometría de masas e IR
del compuesto $[\text{Hgstpa}(\text{H}_2\text{O})_6\text{SO}_4](\text{H}_2\text{SO}_4)$
- 6.6.2 Caracterización por espectroscopía electrónica
del compuesto $[\text{Hgstpa}(\text{H}_2\text{O})_6\text{SO}_4](\text{H}_2\text{SO}_4)$
- 6.7 Compuestos de coordinación con calcio (II), 92
 $[\text{Ca}_7\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_7(\text{SO}_4)_7]\cdot 7(\text{H}_2\text{O})$ y $[\text{Ca}_4\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{10}(\text{SO}_4)_4]$
- 6.7.1 Caracterización por espectrometría de masas e IR
de los compuestos $[\text{Ca}_7\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_7(\text{SO}_4)_7]\cdot 7(\text{H}_2\text{O})$
y $[\text{Ca}_4\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{10}(\text{SO}_4)_4]$
- 6.7.2 Caracterización por espectroscopía electrónica.

de los compuestos $[\text{Ca}_7\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_7(\text{SO}_4)_7] \cdot 7(\text{H}_2\text{O})$

y $[\text{Ca}_4\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{10}(\text{SO}_4)_4]$

6.7.3 Caracterización por termogravimetría y absorción

atómica de los compuestos $[\text{Ca}_7\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_7(\text{SO}_4)_7] \cdot 7(\text{H}_2\text{O})$

y $[\text{Ca}_4\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{10}(\text{SO}_4)_4]$

Caracterización por espectroscopía electrónica,	98
RMN de ^{13}C, ^1H, HETCOR en disolución y RMN	
de ^{13}C, ^{15}N en estado sólido	
6.8 Caracterización por espectroscopía electrónica	98
en disolución de los compuestos polimetálicos	
6.9 Caracterización por RMN de ^{13}C , ^1H y	102
HETCOR de los compuestos de coordinación	
6.10 Caracterización por RMN de ^{13}C y ^{15}N	105
en estado sólido	
VII. Conclusiones	107
VIII. Bibliografía	109
IX. Apéndice	

I. Introducción

Durante la II Guerra Mundial se inició un programa dedicado a la búsqueda de nuevos antibióticos, debido a la ineficacia de la penicilina en el tratamiento de infecciones provocadas por bacterias *gram negativas*. Como consecuencia se descubrieron la estreptomina, aureomicina, cloromicetina, entre otros antibióticos.

Los antibióticos o agentes antimicrobianos, son sustancias químicas (obtenidas de bacterias, hongos o por síntesis química) que se emplean en el tratamiento de infecciones, ya que son capaces de inhibir en pequeñas cantidades los procesos vitales de ciertos microorganismos, destruyendo e impidiendo su desarrollo y reproducción¹. Existen una gran variedad de familias entre los antibióticos como los beta-lactámicos (penicilinas y cefalosporinas), los glicopéptidos (vancomicina, teicoplanina), quinolonas (grupo norfloxacino), polimixinas, macrólidos (grupo eritromicina), tetraciclinas, cloramfenicol, clindamicina, lincomicina y las sulfamidas (Figura 1.1). Así mismo existe otro grupo conocido como tuberculostáticos los cuales son un grupo de fármacos (rifampicina, isoniazida, etambutol, pirazinamida), utilizados en el tratamiento de la tuberculosis². Los polipéptidos (polimixina B, colistina, bacitracina) son tóxicos sobre el riñón y el oído¹, por lo que su uso se limita a la aplicación tópica. La espectinomicina se emplea sólo en el tratamiento de las infecciones gonocócicas (enfermedades de transmisión sexual).

Los antibióticos tienen diversos mecanismos de acción antimicrobiano, por ejemplo la penicilina actúa rompiendo la pared celular de la bacteria,

mientras que otros antibióticos actúan inhibiendo el crecimiento de las bacterias, como las tetraciclinas y aminoglucósidos por ejemplo.

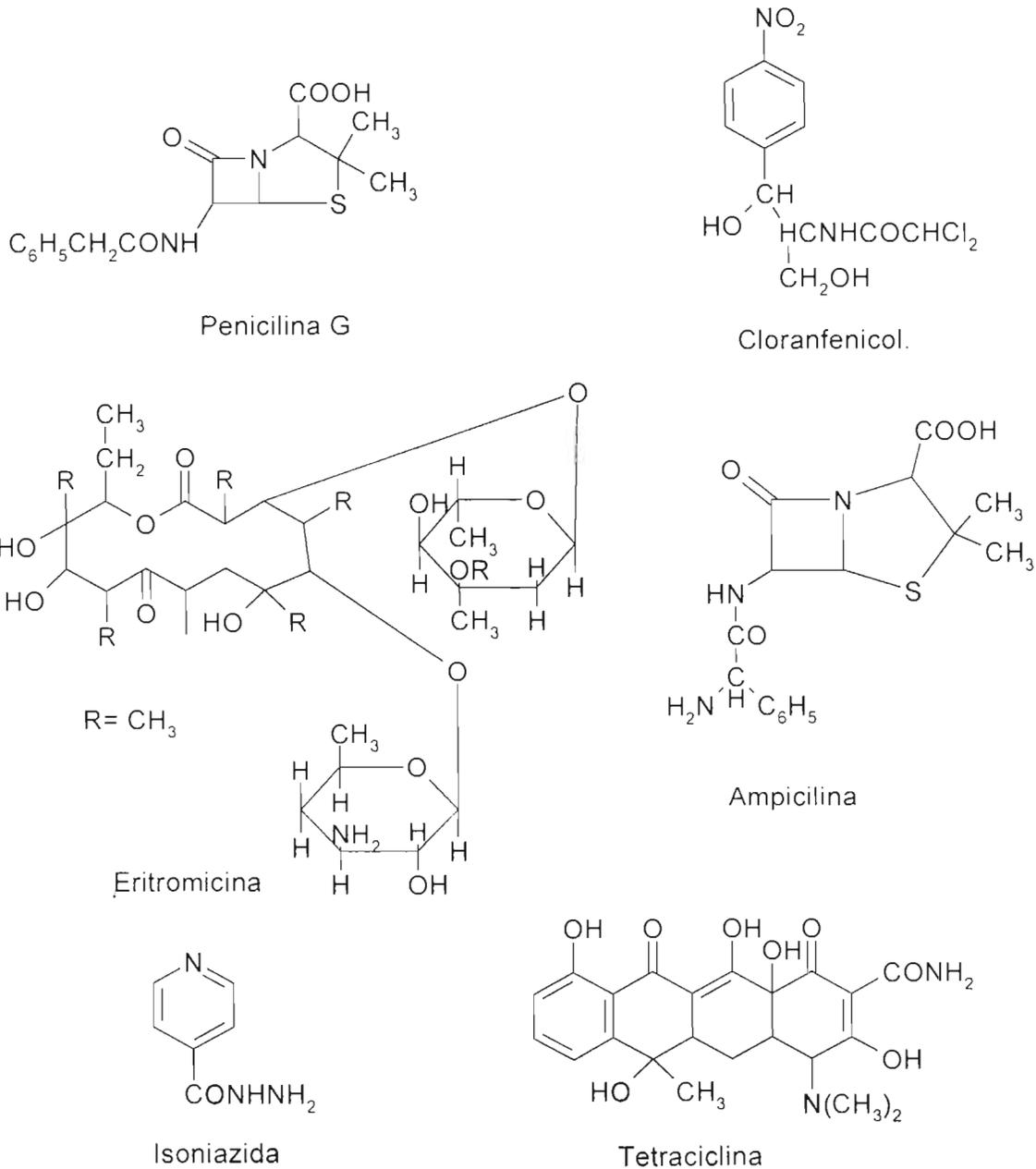


Figura 1.1.- Antibióticos mas comunes utilizados en el tratamiento de infecciones.

Los antibióticos durante su administración producen diferentes efectos colaterales tales como:

1.- *Alergia*.- muchos antibióticos producen erupciones en la piel y otras manifestaciones de alergia (fiebre, artritis, etc.), en un pequeño número de personas predispuestas.

2.- *Disbacteriosis*.- al eliminar también bacterias "buenas" (de presencia deseable en el tubo digestivo) pueden producir dolor y picor en la boca y la lengua, diarrea, etc.

3.- *Sobrecrecimientos*.- algunos antibióticos eliminan unas bacterias pero hacen crecer otras bacterias u hongos.

4.- *Resistencias*.- las bacterias se vuelven resistentes rápidamente a los antibióticos, debido a la administración continua o repetida de antibióticos. En enfermedades menores esto favorece la aparición de estas resistencias.

5.- *Toxicidad*.- los antibióticos pueden dañar los riñones, el hígado y el sistema nervioso, y producir todo tipo de alteraciones en los glóbulos de la sangre.

La definición de antibiótico hecha por Waksman en 1951 se refería a las sustancias producidas por microorganismos, pero existen sustancias similares preparadas sintéticamente o existentes en algunas plantas superiores que también son antibióticos, la mayor parte de los utilizados en la clínica son producidos por microorganismos u hongos del suelo, pero se conocen ejemplos de otros grupos como:

1.- *Líquenes*.- muchos de ellos deben sus propiedades bacteriostáticas y antifúngicas al ácido úsnico o al ácido vulpínico.

2.- *Monocotiledóneas*.- el ajo fresco debe su acción antibiótica a la alanina, aminoácido que contiene azufre.

3.- *Dicotiledóneas*.- ejemplo de este grupo son los siguientes: lúpulo (fam. *Cannabinaceae*) que contiene las cetonas humuleno y lupuleno; en la *anemone pulsatilla* y en muchas otras *ranunculaceas* está la lactona *protoanemonina*; diversos compuestos sulfurados se han encontrado en las *crucíferas*; en la drosera se encuentra la *plumbagina* (2-metil-5-hidroxil-1,4-naftoquinona). De las *dicotiledóneas* compuestas se han aislado principios en diversas especies como la *bardana*, el *cardo* y el *Hieracium pilosella*. Esta última planta, "oreja de ratón" o "pelosilla", se ha utilizado clínicamente para el tratamiento de la fiebre de Malta. Se han ensayado, respecto a la actividad antimicrobiana muchas otras plantas, y en la literatura científica están apareciendo continuamente nuevos trabajos.

De los antibióticos más efectivos en el tratamiento de infecciones causados por bacterias se derivan los aminoglucósidos (Figura 1.2), los cuales presentan su acción antimicrobiana después del transporte activo en membrana de metabolitos dependientes de oxígeno, al interior de la célula bacteriana, se unen a un receptor específico en la subunidad ribosomal 30s, bloqueando la unión del ARNm con la formilmetionina y con el ARNt, lo que impide una correcta producción de aminoácidos esenciales, inhibiendo la síntesis de proteínas. Simultáneamente provocan la ruptura de los polisomas en monosomas, no funcionales³⁻⁵.

En general los aminoglucósidos son estables en un pH de 2-11 y son más activos a pH alcalino^{6,7}. Los aminoglucósidos puede ser incompatibles con algunas drogas, incluyendo algunos beta-lactámicos; por esta razón se debe verificar la compatibilidad de estos agentes antes de administrarlos conjuntamente.

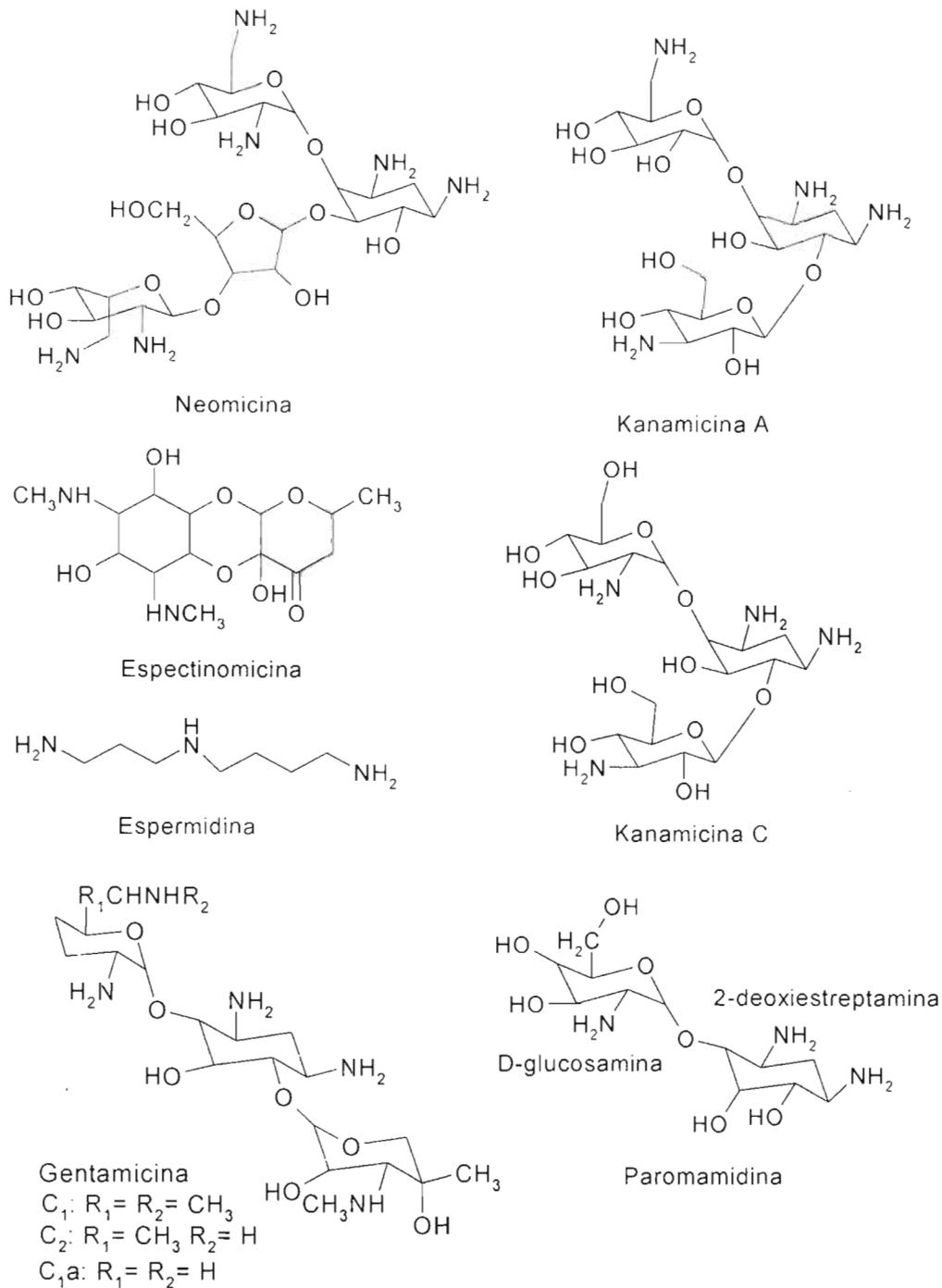


Figura 1.2.- Estructuras de los principales aminoglucósidos.

Estos fármacos son pobremente absorbidos por el tubo intestinal, por lo cual son generalmente administrado por inyección intramuscular y se dice que se eliminan por vía urinaria en mas del 90%, dado que son policationicos

cruzan las membranas en muy pequeñas cantidades^{1,8}. En la literatura se cuestiona si estos antibióticos son metabolizados.

Estos antibióticos administrados en dosis elevadas y prolongadas, pueden producir tres efectos adversos importantes:

1.- *Nefrotoxicidad*.- que resulta de la insuficiencia renal y la necrosis de los tubulos renales.

2.- *Ototoxicidad*.- que se presenta en las células sensoriales. En el sitio vestibular y coclear del oído interno.

3.- *Parálisis neuromuscular*.- que se manifiesta como una parálisis respiratoria que se antagoniza al administrar calcio^{1,7,9,10}.

En el caso de la ototoxicidad, dependiendo el avance del daño, el resultado puede ser la perdida del equilibrio, vértigo, ataxia (trastorno en la coordinación del movimiento voluntario), y perdida de la audición. La dihidroestreptomina, la neomicina, la paromomicina, la aminosidina y la kanamicina afectan fundamentalmente sobre la parte vestibular del oído interno^{1,7,8,10-13}.

Generalmente los antimicrobianos que actúan sobre la pared celular bacteriana (beta lactámicos y vancomicina) y los aminoglucósidos, no se usan como monoterapia en las infecciones sistémicas por enterococo debido a su falta de capacidad bactericida. Se logra la sinergia bactericida cuando se combina penicilina, ampicilina o vancomicina con un aminoglucósido (gentamicina o estreptomina). Sin embargo muchas bacterias se vuelven altamente resistentes a los antibióticos, por eso la importancia de la combinación de antibióticos. La resistencia adquirida a los aminoglucósidos es debida a enzimas inactivantes y por protección ribosomal que le da una resistencia absoluta. Se ha estudiado en laboratorios la resistencia a los

aminoglucósidos, producida por enzimas inactivantes, utilizando discos de estreptomina, gentamicina y kanamicina.

Una de las bacterias más conocidas es el *Micobacterium Tuberculosis*, el cual se disemina en forma directa y casi exclusivamente por el aire. La tuberculosis está considerada por la OMS entre las diez enfermedades prevalentes en los países en desarrollo (como México). No obstante con las drogas de primera línea, isoniazida, rifampicina, y por lo menos cuatro medicamentos efectivos de refuerzo, parece innecesario alarmarse ante el incremento de la enfermedad. Los medicamentos antituberculosos actúan bloqueando algunos aspectos del metabolismo del bacilo. Los organismos mutantes comienzan a utilizar diferentes vías metabólicas y de esta manera los medicamentos resultan inútiles.

Afortunadamente las mutaciones del *M. tuberculosis* son raras: solo uno de cada 100 000 microorganismos descendientes de un bacilo es resistente a la acción de la isoniazida y solo uno en un millón puede inhibir los efectos de la rifampicina o la estreptomina. El tratamiento más usual en el control de esta enfermedad es la administración diaria y por tiempo prolongado de la estreptomina por ser barato y disponible; sin embargo, sus acciones secundarias son altamente incapacitantes por su alta toxicidad para el sistema vestibular causando la destrucción de las células pilosas sensoriales del oído^{1,3,8,11-14}.

La dihidroestreptomina ha sido abandonada y retirada de algunas farmacopeas por la facilidad con que provoca sordera, generalmente irreversible incluso en recién nacidos cuyas madres habían sido tratadas con este antibiótico durante el embarazo^{7,15}.

La ototoxicidad de estos antibióticos está en relación con su acumulación en la perilinfa coclear^{1,11-13,16} y parece que la netilmicina es, de todos ellos, el

que se elimina de esta con mayor rapidez, lo que podría explicar la menor incidencia de alteraciones auditivas en animales de experimentación y durante el tratamiento de enfermos con este antibiótico; así, la ototoxicidad de la netilmicina es significativamente menor comparado con la tobramicina. La toxicidad vestibular produce náuseas, vómito, vértigo y marcha inestable; es más frecuente con la estreptomina, gentamicina y tobramicina^{3,7,17}.

Los antibióticos actúan a través de 2 mecanismos principales: matando los microorganismos existentes (acción bactericida), e impidiendo su reproducción (acción bacteriostática). Los aminoglucósidos son generalmente bacteriostáticos, sin embargo la estreptomina^{3,14}, la kanamicina, la gentamicina, etc., presentan una acción bactericida a altas concentraciones y en bajas una acción bacteriostática, por ello son muy utilizadas en el tratamiento de tuberculosis (producida por *Micobacterium tuberculosis*), infecciones causadas por bacterias *gram negativas*⁸, infiltrados precoces, formas laríngeas y traqueo-bronquiales; en infecciones urogenitales, brucelosis y en infecciones raras como tularemia y peste.

Estos antibióticos actúan combatiendo las siguientes bacterias: *Actynobacillus ligneresii*, *Actinomyces bovis*, *Corynebacterium pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella sp*, *Leptospira sp*, *Pasteurella sp*, *Escherichia coli*, *Listeria sp*, *Proteus sp* y *Brucella sp* (en combinación con tetraciclinas, exclusivamente en caninos). Es por ello que estos antibióticos son muy utilizados^{6,7}.

II. Antecedentes

2.1 Generalidades

Los aminoglucósidos son químicamente similares pues tienen una o dos bases derivadas del inositol unidas a dos o tres aminoazúcares. Las bases principales de los aminoglucósidos son la estreptidina (std) y la 2-deoxiestreptamina^{1,3,6,7,11} (Figura 2.1), que a su vez están unidas a los aminoazúcares por enlaces glucosídicos.

Aminociclitoles y aminoazúcares.

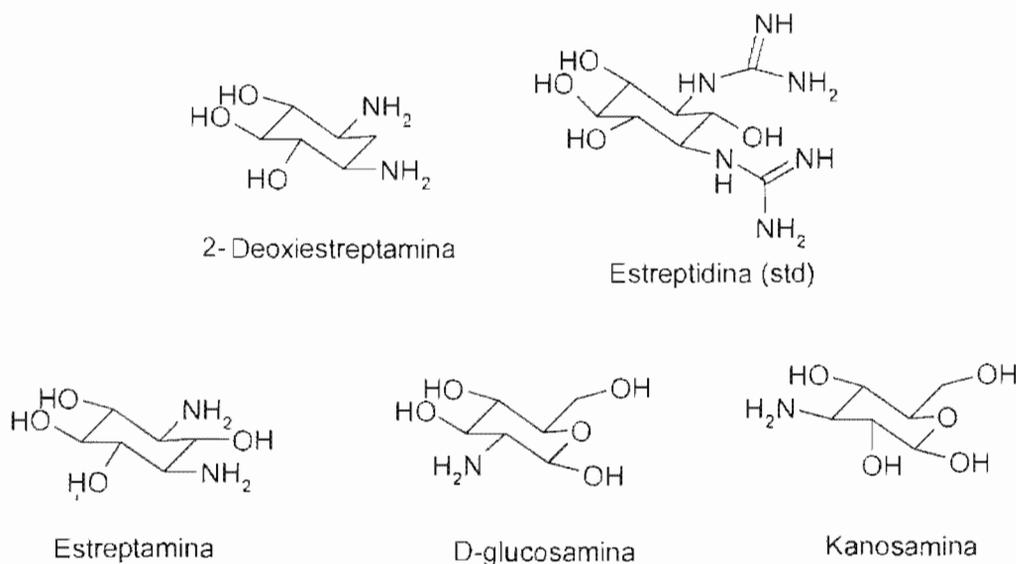


Figura 2.1.- Bases derivadas del inositol y principales aminoazúcares componentes de los aminoglucósidos.

Se han desarrollado cuatro tipos de aminoglucósidos, que a su vez están divididos en sus derivados: la estreptomina que en la fracción std posee un par de grupos guanidino (también la dihidroestreptomina), la kanamicina que tiene en su estructura la 2-deoxiestreptamina (KAN, amikacina, y tobramicina), la neomicina (gentamicina y netilmicina)^{6,7,11} (Figura 2.2).

Todos los aminoglucósidos se derivan del género *Streptomyces*, con excepción del grupo gentamicina que se origina de *Micronospora purpúrea*, *M. echinospora* y *M. Actinomyctes*^{3,7}.

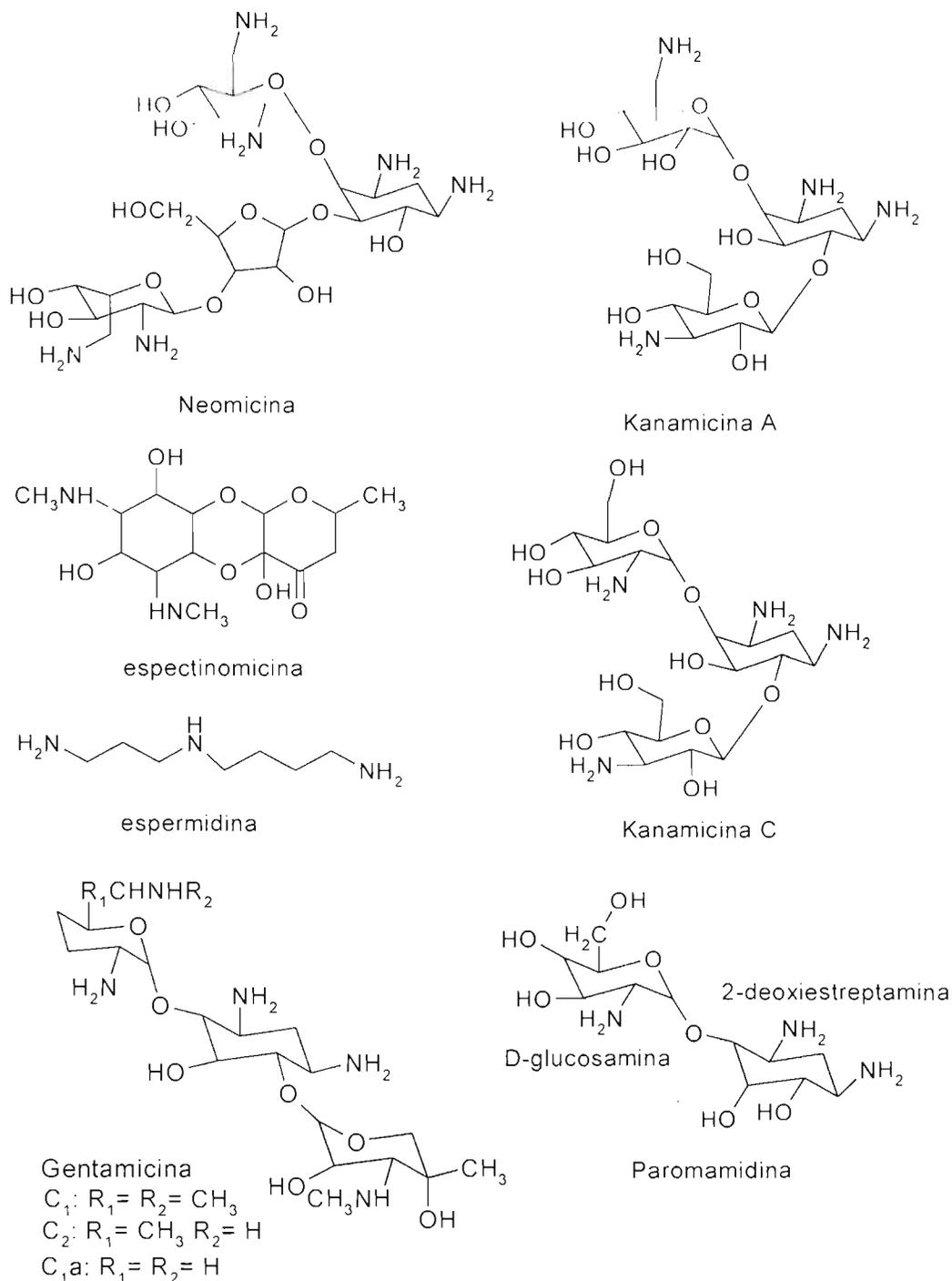


Figura 2.2.- Estructuras de los principales aminoglucósidos.

El desarrollo de nuevos aminoglucósidos se debió a la gran toxicidad de la estreptomina (stpa) para las células sensoriales vestibulares (el mecanismo molecular de su acción ototóxica a nivel de las células del oído interno no ha sido debidamente aclarado)^{11,12}, por lo que se desarrollaron otros antibióticos aminoglucósidos con sustituyentes químicos diferentes en cada componente de la stpa. El resultado fue una serie de antibióticos con extrema toxicidad para las células sensoriales del vestíbulo y la cóclea^{1,6-8,11,13,14}, como las kanamicinas (KAN)^{18,19} y otros con moderada vestibulotoxicidad, pero altamente tóxicos para las células auditivas, las gentamicinas (GEM)²⁰⁻²². Después de ellos los que se han mantenido en la clínica son las GEM, a pesar de que tanto la KAN como la GEM son nefrotóxicas, acción que es ausente en la stpa³.

Debido a su ototoxicidad el uso de la stpa en la clínica está limitado. En los humanos produce crisis de vértigo, vómito e incapacidad para realizar las tareas más sencillas y en algunos casos produce sordera profunda²³. En animales experimentales se ha comprobado que en tratamientos prolongados, produce daños severos en la función vestibular, asociado a la destrucción de las células sensoriales de los órganos vestibulares.

En la literatura se encuentra que los aminoglucósidos inician su acción en la membrana^{4,5,11-13} (incluyendo las membranas vestibulares) donde existen sitios de interacción con cationes (como el potasio o el calcio). Principalmente la stpa es la que interactúa debido a que posee una parte eminentemente catiónica a través de sus grupos guanidino de su estructura. Se sabe que los canales de K^+ que transportan a este catión al interior de la célula son altamente sensibles a policationes, como las poliaminas^{4,5,8,10,24-27}. Siendo la stpa una poliamina, muy posiblemente su sitio de acción está relacionado con la interacción con estos canales. Por lo que se realizaron estudios aislando las

membranas de los órganos vestibulares por un procedimiento que enriquece estas con los componentes de los pelos sensorios¹³, corroborando que la estreptomycinina si interacciona con estos canales.

2.2 Estreptomycinina (stpa)

La estreptomycinina (stpa) es un antibiótico producido por el hongo *Streptomyces griseus* de la Familia *actinomycetáceas*. Fue descubierto por Waksman²⁸ y sus colaboradores, los cuales estudiaron actinomicetos del suelo y demostraron la elaboración por esta especie de varios antibióticos, pero ninguno podía ser clínicamente útil, por que eran demasiado tóxicos o insuficientemente activos². En 1943 se aisló una cepa de *Streptomyces griseus* que producía estreptomycinina. En 1944 se demostró que esta sustancia inhibía la multiplicación de los bacilos tuberculosos, de algunos *gram negativos* y *positivos*, tanto *in vitro* como *in vivo*^{3,7,29-31}. Se ha propuesto que el mecanismo de acción de éste antibiótico podría estar relacionado a un aumento de la disponibilidad biológica de magnesio y a una reducción de calcio^{9,10,32-37}.

Se le clasifica como un aminoglucósido de pequeño espectro. Es pobremente absorbido desde el tracto gastrointestinal, difunde escasamente hacia el sistema nerviosos central y el ojo. Posee cierto potencial tóxico para el riñón, pero su mayor toxicidad se observa en el octavo par craneano, en sus vías auditiva. Puede afectar también al sistema nervioso central (alucinaciones), al circulatorio (anemia plástica, tensión arterial), respiratorio (asma), digestivo (nauseas, vomito, ictericia), entre otras, pero ninguna tan severa como la toxicidad auditiva^{2,3}.

Se produce por el método de cultivos en profundidad, empleando como caldo un líquido de macerado de maíz en tanques fermentadores con seración

y agitación a temperatura de 25 a 28 °C. Después de efectuar la filtración a presión se añade al filtrado carbón vegetal activado y luego se separa la estreptomina adsorbida por el carbón por elución con metanol acidificado. Se purifica por dilución y precipitación o por métodos cromatográficos o con una combinación de ambos procedimientos.

La stpa está compuesta por tres entidades moleculares, que son la estreptidina, la estreptosa y la N-metil- α -L-glucosamina^{11-13,30,31} (Figura 2.3).

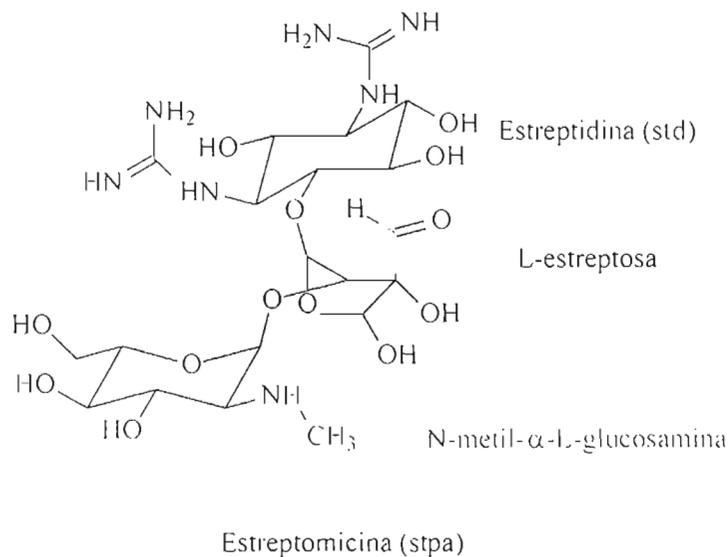


Figura 2.3.- Estructura de la stpa.

La stpa es una base orgánica de gran polaridad con numerosos grupos hidrofílicos, es por ello que la stpa y sus sales ácidas inorgánicas son solubles en agua, poco solubles en alcohol e insoluble en solventes orgánicos, éter y cloroformo, es un polvo blanco, inodoro, de sabor amargo, sus soluciones deben refrigerarse, es estable al aire y a la luz y se altera por el calor.

Las sales de stpa son estables en disolución acuosa entre pH 4 y 7, hidrolizando a cualquier otro pH y disminuyendo su potencial bactericida fuera de este intervalo. Las disoluciones acuosas del sulfato de stpa

$(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2 \cdot 3H_2SO_4$, $PM = 1457.41$)^{7,38} son ácidas, y son insuficientemente estables para permitir su esterilización por autoclave para su posterior administración. A pesar de ello, el producto actualmente empleado en clínica es el sulfato de estreptomicina^{39,40} (Figura 2.4).

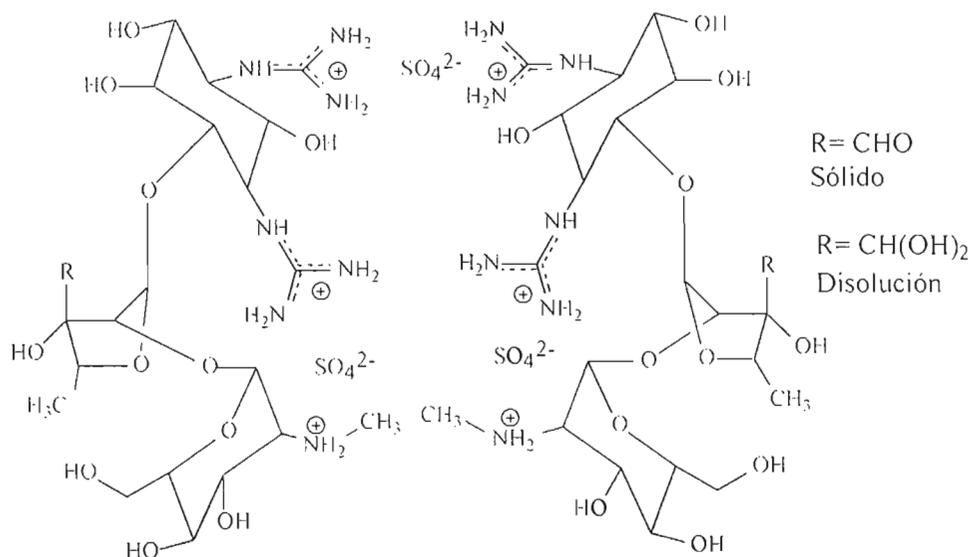


Figura 2.4.- Arreglo intermolecular del sulfato de stpa.

La ototoxicidad de la stpa se ha atribuido a su acumulación en la perilinfa del oído interno. A la fecha no se ha podido determinar si la stpa atraviesa completa el epitelio sensorial para después ejercer su acción tóxica, pero si se sabe que su blanco primario de acción actúa sobre los pelos sensorios de la célula pilosa¹⁴. O bien que sea degradada a sus tres componentes, a los cuales tendría acceso solamente abandonando los compartimentos perilinfáticos y depositándose en la endolinfa⁴¹.

Estos hallazgos son congruentes con la postulación de que el sitio de acción vestibulotóxica^{23,42-45} de la stpa son los grupos guanidinos de la std del antibiótico, y que la propiedad antimicrobiana de estos aminoglucósidos se debe a la porción del anillo del N-metil- α -L-glucosamina que es el susceptible

a modificaciones químicas por microorganismos que han desarrollado una resistencia a estos antibióticos.

La baja vestíbulo-toxicidad de la KAN se comprueba por su capacidad parcial para desplazar a la espermidina (SPD), y a su vez se observa como la stpa es la que en la membrana vestibular posee un mayor desplazamiento con respecto a SPD, KAN, GEM, entre otros¹¹.

La presencia en membranas aisladas de los órganos vestibulares, que tienen un sitio de afinidad para SPD, comparable al que ha sido encontrado en cerebro, pueden desplazarse por stpa, std y sus análogos, con afinidades mayores para las membranas del oído, en comparación con membranas de otros órganos, incluyendo el riñón, esto sugiere fuertemente la presencia de un sitio de interacción catiónica, al que se une la stpa, impidiendo las acciones de cationes necesarios para el fenómeno de la transducción. Así mismo, dado que la KAN solo participa en la unión con un 56% podemos decir que la stpa se une eficientemente a este sitio catiónico a través de los grupos guanidino, ausentes en la KAN, y que posiblemente sean las responsables en la vestíbulo-toxicidad específica de la stpa y no de la KAN¹¹.

En la actualidad, la stpa es la más eficaz de todos los antibióticos por ser el único que realmente es bactericida y no bacteriostática. Ha vuelto a fabricarse y distribuirse por laboratorios farmacéuticos. Su uso y reaparición en el mercado parece acentuarse debido a nuevas enfermedades que atacan al sistema inmune como el SIDA que en los enfermos produce infecciones oportunistas como la tuberculosis⁴⁶.

Debido a su gran eficiencia y a su toxicidad el estudio de este antibiótico se abordó de una manera interdisciplinaria mediante investigaciones tanto químicas como bioquímicas.

La stpa se puede suministrar conjuntamente, con los siguientes medicamentos: anestésicos generales, anfotericina B, colistina, cefalosporinas (ceftazidima, ceftriaxona), bloqueantes neuromusculares, cisplatino, clindamicina, ácido clodrónico, furosemda e indometacina¹.

2.3 Estudio químico

El estudio químico hecho en un inicio por nuestro grupo de trabajo⁷ mostró que la parte mas labil de la stpa es el enlace α 1 \rightarrow 4 glucosídico entre la std y la estreptosa en base al aislamiento de sus productos de hidrólisis básica dando lugar a 3 productos (std, maltol, N-metil- α -L-glucosamina), mientras que la hidrólisis ácida producen 2 productos (std y estreptobiosamina). En disoluciones alcalinas (0.1 N) las sales de stpa se hidrolizan rápidamente formandose el maltol a partir de la L-estreptosa. El enlace glucosídico de la estreptobiosamina se rompe por la hidrólisis prolongada con ácidos fuertes (6N) formándose la N-metil- α -L-glucosamina, siendo la L-estreptosa degradada en el proceso^{7,10,47,48} (Figura 2.5).

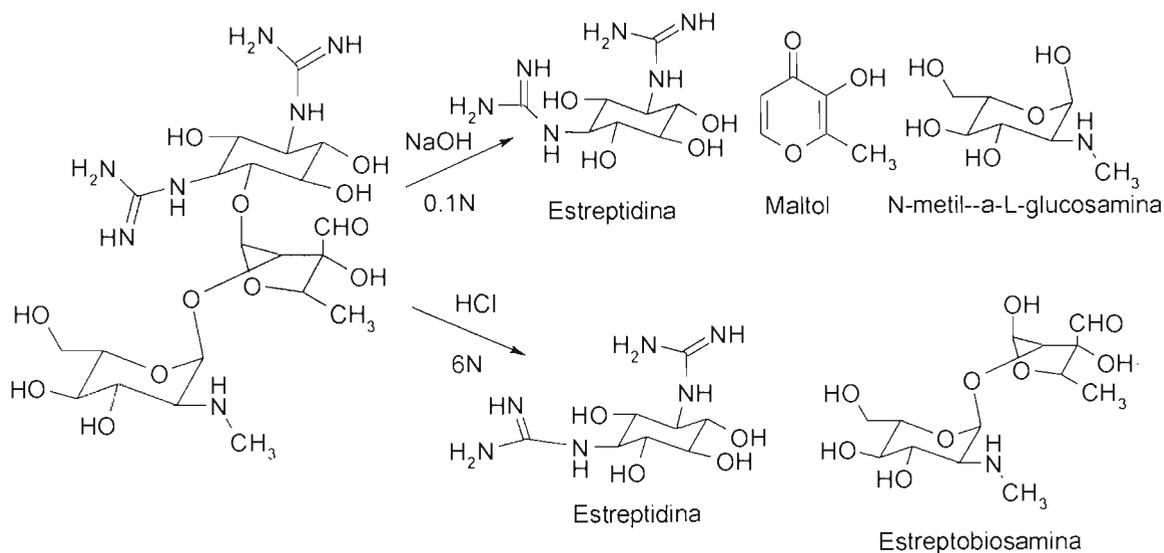


Figura 2.5.- Productos de hidrólisis de la stpa.

Estos resultados indican la posibilidad de que la std sea un metabolito, por lo que se llevaron a cabo estudios bioquímicos con esta fracción, ya que en ella se encuentran los grupos guanidino⁴⁹.

Es importante el estudio de la interacción del antibiótico con iones metálicos presentes en los sistemas biológicos.

Así mismo la std lleva a cabo una hidrólisis en presencia de un azúcar reductor (glucosamina en medio básico)^{7,41,50-52}, perdiendo los grupos guanidino para formar estreptourea seguido por la estreptamina (Figura 2.6). Estos productos se identificaron siguiendo el estudio mediante la técnica de RMN de ¹³C y ¹H, además de observarse en el espectro electrónico (al estudiar la hidrólisis) una señal correspondiente a la estreptourea o estreptamina.

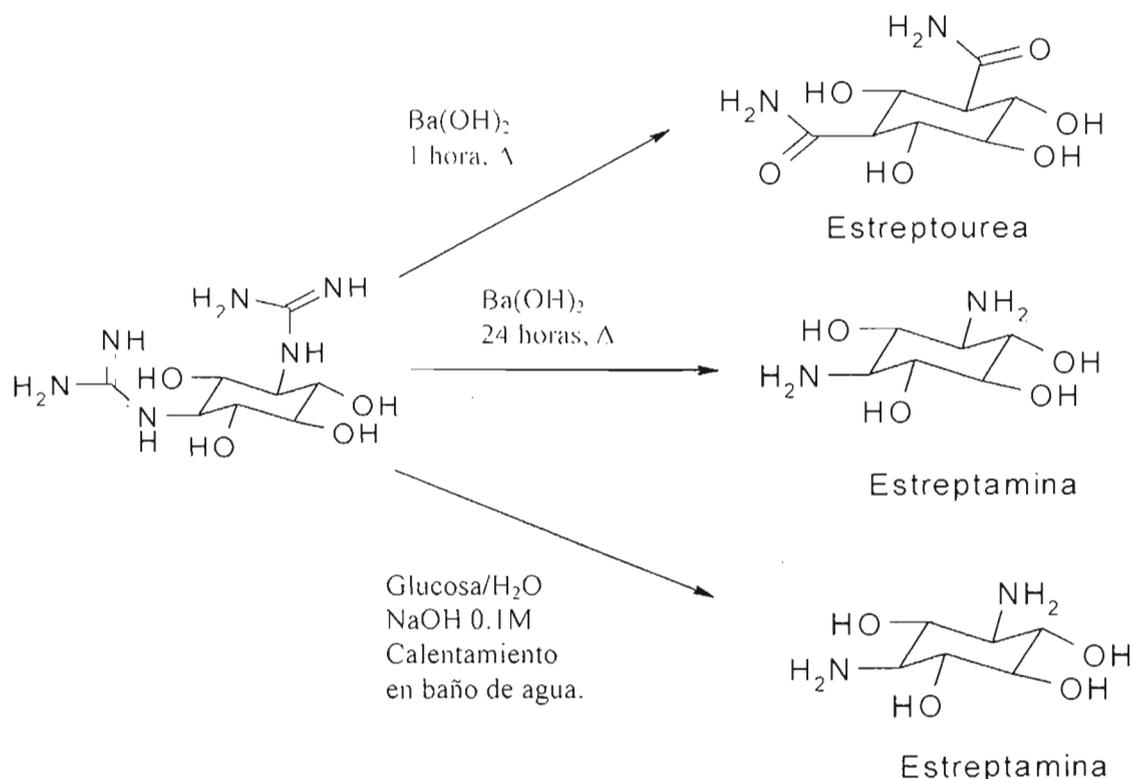


Figura 2.6.- Hidrólisis de la std.

2.4 Estudio bioquímico

El estudio bioquímico se llevó a cabo en colaboración con el grupo de trabajo de la Dra Graciela Meza en el Instituto de Fisiología Celular, donde llevaron a cabo estudios *in vitro* incubando stpa en presencia de suero humano a 37 °C por 24 horas, dando como resultado la hidrólisis del antibiótico, liberando la std.

Para el estudio del daño en el oído interno, se realizaron pruebas *in vivo* con ratas, inyectándolas con stpa (400 mg/Kg diarios), durante 42 días. Al analizar la sangre de las ratas tratadas con stpa, empleando la técnica de HPLC, se obtuvieron dos picos correspondientes a stpa y std (Figura 2.7). Simultáneamente se realizaron pruebas de nado en las ratas tratadas, encontrando una desorientación y mala coordinación en sus movimientos, evidenciando un daño en el oído interno.

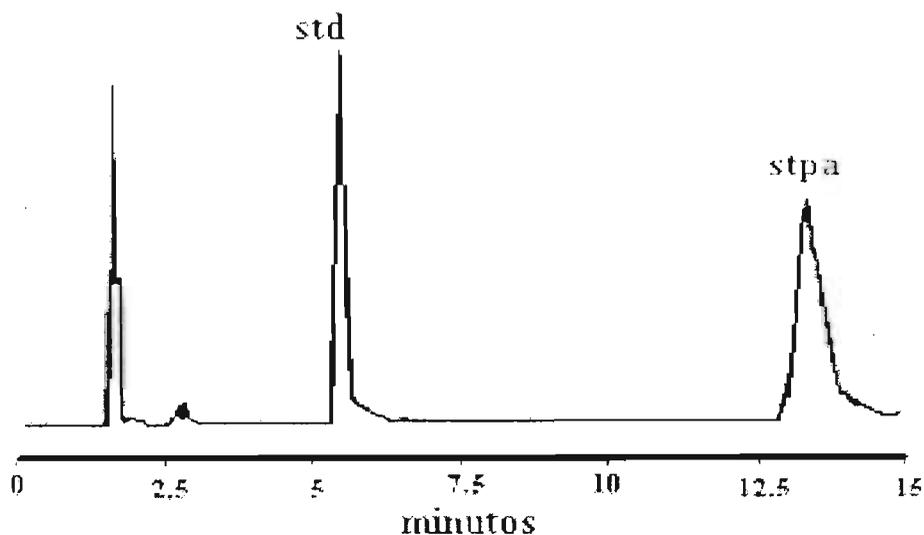


Figura 2.7.- Cromatograma (HPLC) del suero extraído de las ratas tratadas con sulfato de estreptomicina, al término del tratamiento (42 días).

A partir de la hidrólisis química y la detección de la std en las ratas tratadas con stpa, se realizó un estudio en paralelo con std, suponiendo que muy probablemente esté involucrada en los efectos tóxicos del antibiótico en el vestíbulo. Para dicho estudio se suministro std (50mg/Kg) bajo las mismas condiciones (tiempo, condición de la rata, etc.), tanto *in vivo* como *in vitro*, donde se encontró que el grupo de ratas tratadas con la fracción std también tiene un efecto tóxico vestibular en un tiempo mas corto, con respecto al grupo tratado con stpa, confirmando que los grupos guanidino intervienen en la ototoxicidad. Esto reviste de importancia el estudio químico de la std.

2.5 Reacciones características de la estreptomicina (stpa)

La stpa puede oxidarse mediante reacción con agua de bromo, obteniéndose el ácido carboxílico correspondiente, el ácido estreptomicínico, el cual es inactivo^{7,47} (Figura 2.8).

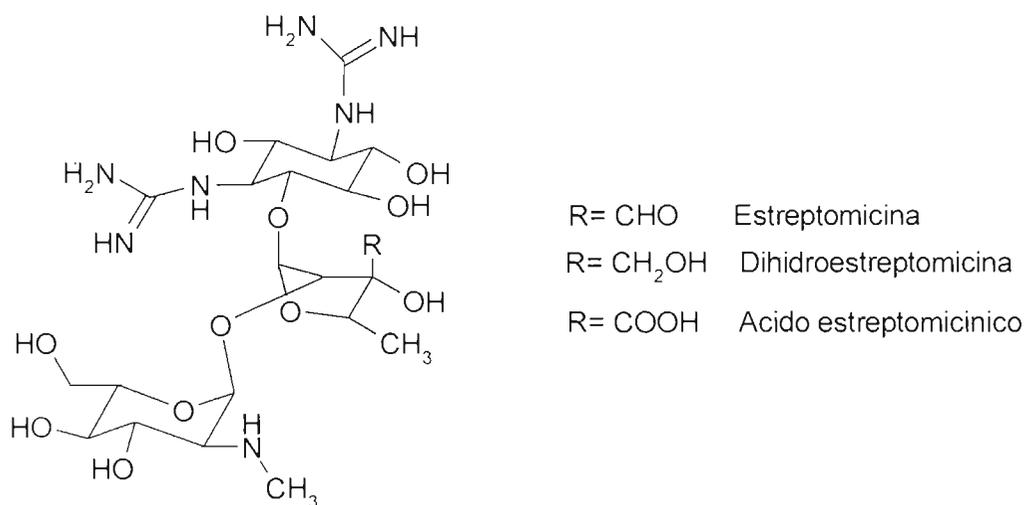


Figura 2.8.- Derivados de la stpa.

Además, la stpa manifiesta propiedades características del grupo aldehído libre en la molécula, formando oximas, hidrozonas y semicarbazonas. Puede ser reducido catalíticamente en disolución acuosa utilizando paladio e hidrógeno, sin pérdida de la acción antibacterial, obteniendo la dihidroestreptomicina, que también es producida directamente por un proceso de fermentación. La dihidroestreptomicina al igual que la stpa es tóxica para el sistema auditivo, esta molécula puede separarse por cromatografía en std, dihidroestreptobiosamina, stpa y manosidodihidroestreptomicina^{7,16} (Figura 2.9).

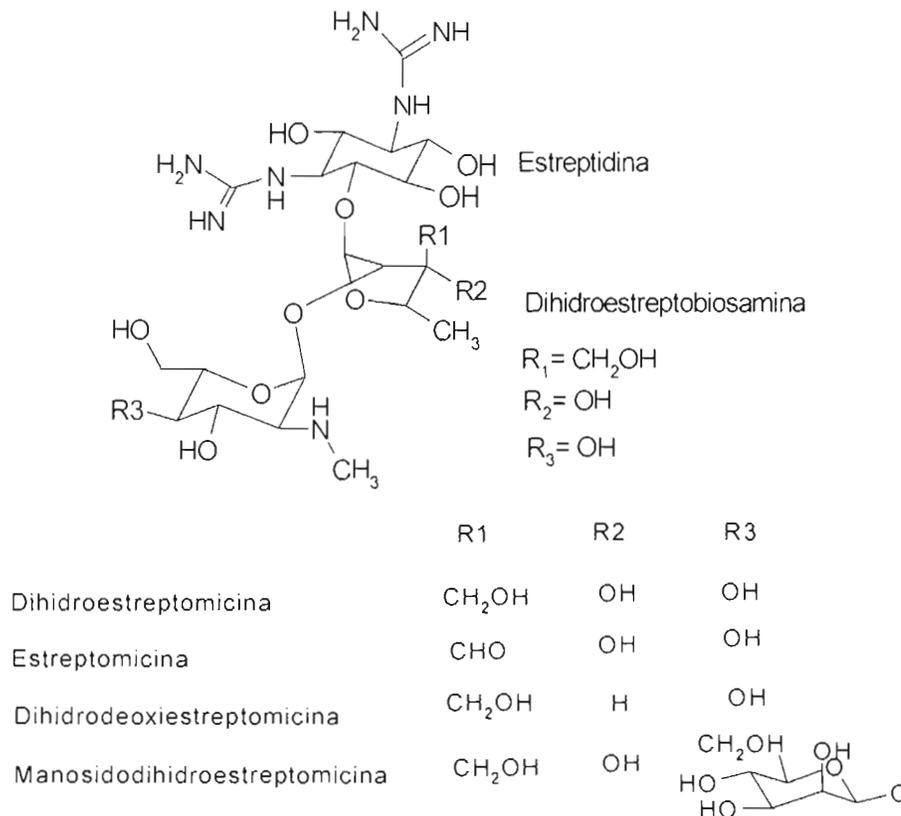


Figura 2.9.- Estructura de la dihidroestreptomicina y sus componentes.

La stpa por si sola es muy higroscópica, por lo cual el grupo aldehído se hidrata para producir el hemiacetal²⁹.

2.6 Estudio de la interacción con iones metálicos de la stpa y su derivado std

Diversos factores influyen sobre la actividad antimicrobiana del antibiótico, entre estos se encuentra la concentración y el pH del medio. Se ha propuesto que la presencia de algunos iones metálicos (Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} y Zn^{2+}) incrementan la actividad de la stpa^{7,9,32-34}.

En un estudio previo en nuestro grupo de trabajo se sintetizaron compuestos de coordinación con Ca^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} y Cu^{2+} en disolución acuosa, metanol y en disolución agua-etanol^{7,53}, en concentraciones equimolares con respecto al sulfato de stpa. Cuando se adicionó NaOH para mantener un pH=9, se obtuvo una mezcla de compuestos con el correspondiente hidróxido del metal, de donde se aislaron los compuestos y se caracterizaron por diversas técnicas espectroscópicas y analíticas^{7,29,48,54-58}. La reacción de la stpa con la sal de cobre en disolución acuosa hidroliza a la stpa obteniendo el compuesto $[\text{Cu}(\text{std})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]$ ^{7,29}.

Se caracterizaron los compuestos en disolución, mediante RMN de ^{13}C , se observó que los desplazamientos químicos de los derivados metálicos son muy similares a los del sulfato de stpa, por lo que se propuso que se disocian en disolución. Al caracterizarlos en estado sólido se propuso, que la stpa forma compuestos con los iones metálicos empleados, los cuales se coordinan a los átomos de nitrógeno de los grupos guanidinos.

En general, se ha estudiado la interacción en disolución de iones metálicos con la stpa, donde el compuesto de coordinación con Cu^{2+} se ha caracterizado de una manera mas completa sugiriendo enlaces Cu-O con la stpa^{7,54}.

En estudios biológicos se ha observado que el calcio y el magnesio influyen en el mecanismo de acción del antibiótico, donde el fármaco interactúa con el calcio para formar un complejo calcio-stpa, inhibiendo el transporte de calcio e incrementando el de magnesio a través de la membrana celular^{9,32-33}. Se ha descrito como al unirse la stpa al calcio inhibe la neurotransmisión en células por bloqueo del canal iónico con calcio activando el canal de K^+ afectando la mecano-transducción en los canales de la coclea y el vestíbulo de las células del oído interno^{24-27,36,37,59-61}.

Se ha propuesto la formación de compuestos de $CaCl_2$ con stpa (1:1), no especificándose que clase de compuestos se forman. En 1945 se sintetizó un compuesto sólido a partir de $CaCl_2$ y heliantato de stpa proponiéndose con base en el análisis elemental del compuesto, la formación del compuesto $CaCl_2$ -triclórhidrato de stpa⁶².

2.7 Caracterización química de la stpa, std y sus compuestos de coordinación

En nuestro grupo de trabajo en un inicio se estudió el comportamiento químico de la stpa, std y los compuestos de coordinación sintetizados. La caracterización se realizó en estado sólido, pero principalmente en disolución, ya que es importante considerar el aspecto hidrofóbico de las moléculas a nivel biológico.

2.7.1 Caracterización por RMN de ^{13}C y 1H

En el trabajo previo de RMN⁶³, se demostró que el aldehído del sulfato de stpa no está presente en disolución acuosa, ya que no se observa la señal

del carbonilo que aparece entre 180-200 ppm, en su lugar aparece la señal en 89.1 ppm correspondiente al grupo $-\text{CH}(\text{OH})_2$ (Figura 2.10). Se observa que los desplazamientos para los C-7 y C-8 de los grupos guanidino son ligeramente diferentes entre sí, debido a que en uno de los grupos guanidino tiene interacción más cercana con el resto de la molécula, no así en la std, donde los grupos guanidino son simétricos^{7,29,63} (Figura 2.11).

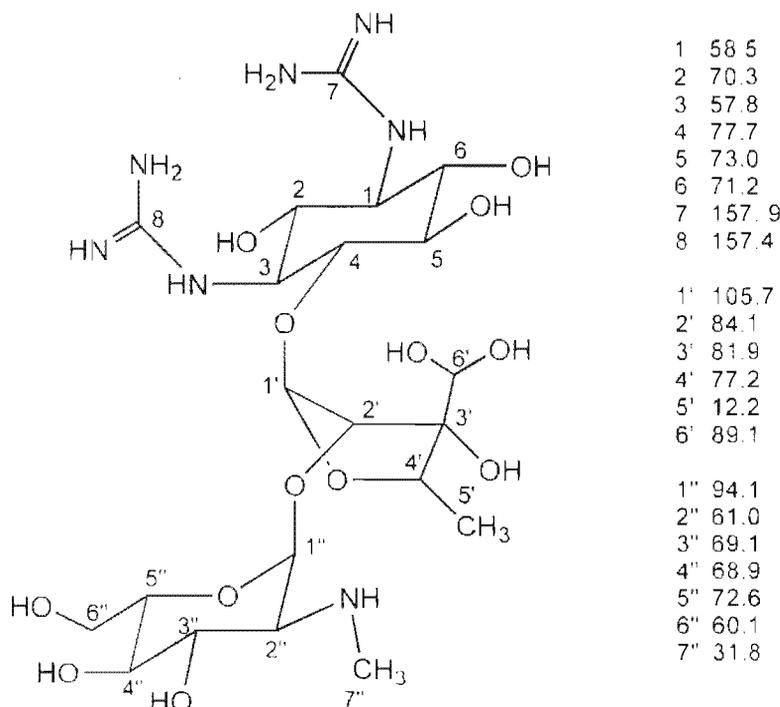


Figura 2.10.- Estructura de la stpa en disolución y sus desplazamientos en RMN de ^{13}C .

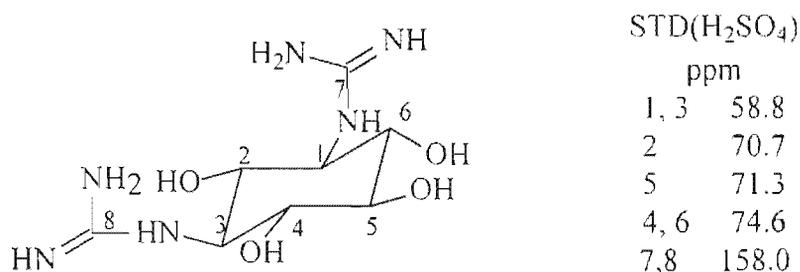


Figura 2.11.- Estructura de la std en disolución y sus desplazamientos en RMN de ^{13}C .

Los espectros de RMN de los compuestos de coordinación obtenidos son muy parecidos a los del ligante en estado libre (stpa y std), pero con esto se sugiere una interacción iónica en el compuesto^{7,29}.

2.7.2 Caracterización por emisión de fluorescencia

El grupo de la doctora Meza llevó a cabo un estudio de fluorescencia de la stpa dadas sus características de emisión en fluorescencia a nivel químico y fisiológico (con muestras de ratas tratadas)⁶⁴, con el objetivo de corroborar si la fluorescencia es debida a la acumulación de la stpa por sí sola en las células sensoriales vestibulares y células de soporte (del oído), o bien, a un compuesto formado con ella, el cual presente la fluorescencia^{7,49,65}.

En estos estudios con ratas se encontró que la stpa y la std fluorescen, por lo que se realizó un estudio químico, donde se detecta fluorescencia incrementando las señales conforme aumenta la concentración. Las sales de stpa y std con cloruro tienen una mayor fluorescencia en comparación con el ion sulfato que fluoresce menos, debido a que el sulfato adiciona una transición de baja energía $n \rightarrow \pi^*$, abatiéndose la fluorescencia al promoverse el cruzamiento de intersistemas disipándose la energía como fosforescencia^{66,67}.

Se observa que la std en un medio básico abate la fluorescencia, debido a la solvatación (denotada por el desplazamiento solvatocromico), que favorece el cruzamiento de intersistemas^{66,67}.

2.7.3 Caracterización por espectroscopia electrónica

Alberto Toxqui caracterizó las sales de stpa y std (cloruros y sulfatos) por medio de la técnica de reflectancia difusa^{7,24} (Figura 2.12). Con UV-visible, cromatografía de gases acoplada a masas y RMN se estudiaron los productos de hidrólisis de la stpa en medio básico. Observándose la presencia de maltol, compuesto que se obtiene del rearrreglo molecular de la estreptosa.

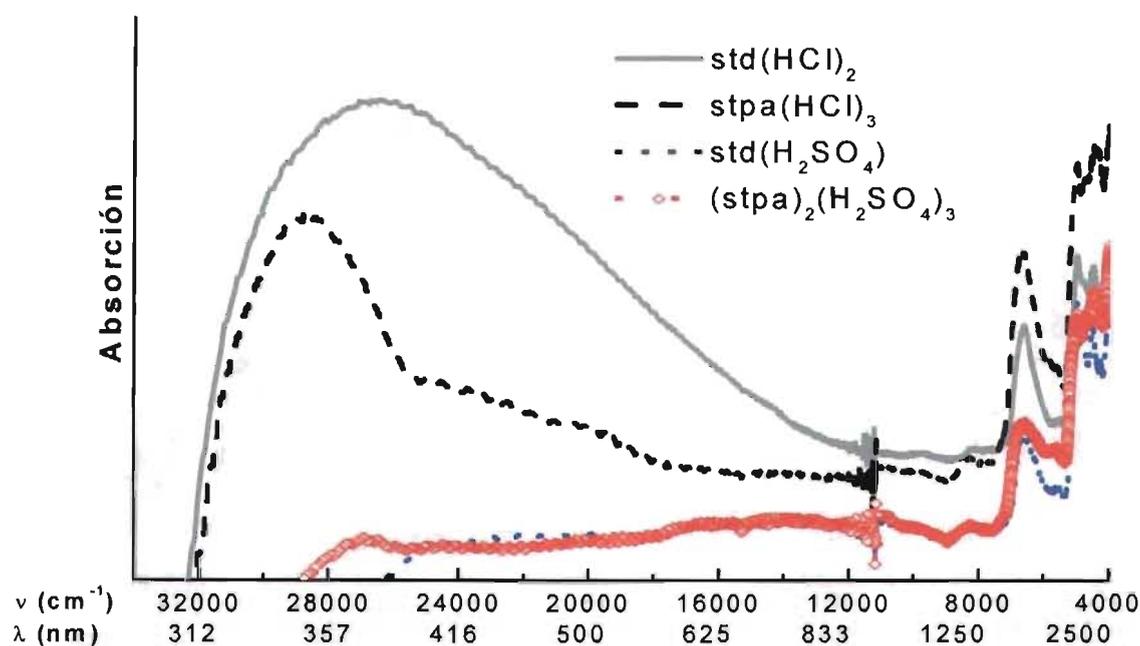


Figura 2.12.- Espectros electrónicos de las sales de stpa y std.

Los compuestos de coordinación obtenidos con anterioridad en nuestro grupo de trabajo se caracterizaron por medio de la técnica de reflectancia difusa en sólidos, la cual permite determinar la geometría del ion metálico. El espectro del compuesto $(\text{stpa})(\text{CoCl}_4)(\text{H}_2\text{O})_7$ es característico de un ion metálico con geometría tetraédrica, mientras que los compuestos

(stpa)(NiCl₂)(H₂O)₁₄ y (stpa)(CuCl₂)(H₂O)₆ presentan espectros característicos para compuestos con geometría octaédrica^{7,48,68}.

Con el resurgimiento de la tuberculosis a causa de la aparición de enfermedades que atacan el sistema inmunológico (SIDA o cáncer entre otros), el estudio de la stpa cobra nuevamente importancia. por lo que nuestro interés es investigar el comportamiento del antibiótico frente a iones metálicos en especial el calcio, ya que se ha observado en los estudios biológicos con membranas que la interacción de la stpa con calcio es relevante por su posible participación en el mecanismo de acción tóxico.

Es muy importante en nuestra investigación el conocer la estructura tridimensional de la stpa que presenta un arreglo helicoidal como se muestra en la figura 2.13

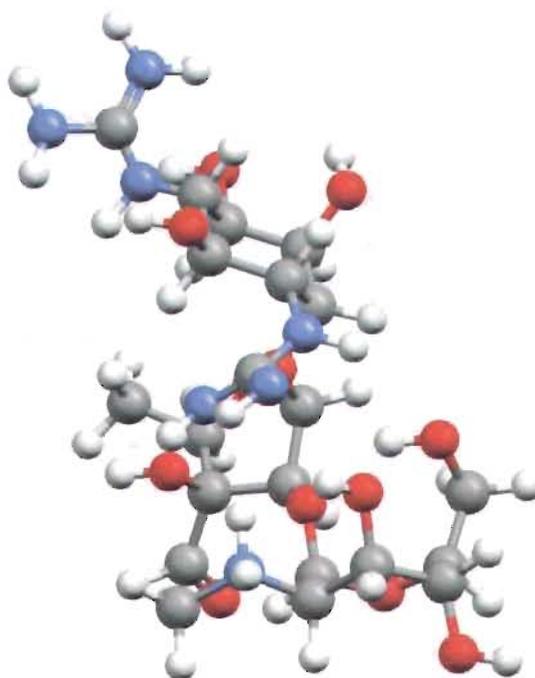


Figura 2.13.- Estructura helicoidal de la stpa.

III. Objetivos

El estudio de la estreptomicina y su interacción con iones metálicos es de suma importancia debido a que en el cuerpo humano se encuentran iones metálicos como el zinc y el calcio, principalmente el calcio, que se encuentra en altas concentraciones en el oído interno, el cual probablemente influye en la actividad del antibiótico. Por lo que se plantearon los siguientes objetivos:

Estudiar el comportamiento de la estreptomicina frente a diferentes iones metálicos, por lo que se propone sintetizar los compuestos con calcio(II), zinc(II), níquel(II), cobalto(II), mercurio(II), manganeso(II) y cobre(II).

Investigar la influencia de las diferentes condiciones de reacción como temperatura, disolvente, tiempo de reacción, contraiones y relaciones estequiométricas.

Caracterizar los compuestos obtenidos mediante diversas técnicas analíticas y espectroscópicas: análisis elemental, IR, RMN de ^1H y ^{13}C , espectroscopia electrónica, absorción atómica, termogravimetría, espectrometría de masas y rayos-X. (de ser posible).

Así mismo, proponer el o los posibles sitios de coordinación o de interacción de la estreptomicina con los iones metálicos, en base al análisis y caracterización de los compuestos.

Por ultimo se tiene como objetivo estudiar la fracción estreptidina, ya que en etapas previas de esta investigación, los estudios biológicos mostraron que este puede ser un metabolito relacionado con la toxicidad de la estreptomicina. Por lo que el estudio químico de la estreptidina se vuelve de suma importancia.

IV. Desarrollo experimental

4.1 Reactivos

Todas las sales (sulfato, cloruro y nitrato) empleadas fueron grado analítico marca J. T. Baker. El sulfato de estreptomicina (stpa) utilizado es del laboratorio Sigma.

En las reacciones fue utilizado como medio de reacción metanol de la marca Merck, grado analítico y en algunos casos agua destilada. El agua se destiló en un destilador compac ultrapure water system easypure RF.

Para la síntesis del sulfato de estreptidina se empleó sulfato de estreptomicina marca Sigma, H_2SO_4 concentrado de la marca Aldrich y acetona (grado analítico) de la marca Aldrich / J. T. Baker.

Otros disolventes empleados para la purificación de los productos fueron etanol (grado analítico) de la marca Aldrich / J. T. Baker y acetato de etilo (grado analítico) de la marca Aldrich / J. T. Baker.

4.2 Instrumentación

La caracterización de los compuestos de coordinación se llevó a cabo mediante diversas técnicas espectroscópicas y analíticas. Las técnicas empleadas fueron: espectroscopía de infrarrojo, espectroscopía electrónica en la región UV-Vis (en estado sólido), espectrometría de masas (FAB⁺), resonancia magnética nuclear de 1H , ^{13}C , HETCOR y COSY, análisis elemental orgánico, conductividad eléctrica y absorción atómica. La std se estudió mediante la técnica de difracción de rayos-X.

Desarrollo experimental.

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron con un espectrofotómetro Perkin Elmer FTIR modelo 1605, en el intervalo de 4000 a 400 cm^{-1} , utilizando pastillas de bromuro de potasio.

Los espectros de IR lejanos se obtuvieron con un espectrofotómetro Bruker Vector 22, tipo PS15, en el intervalo de 600 a 200 cm^{-1} , empleando pastillas de yoduro de cesio.

Los espectros electrónicos en estado sólido se obtuvieron de un espectrofotómetro Cary 5E UV-Vis-NIR de Varian, utilizando la técnica de reflectancia difusa en el intervalo de 40000 a 4000 cm^{-1} .

Los análisis elementales se realizaron en un equipo Fisons Instruments modelo EA1108 (CHNS-O), utilizando estándares de sulfanilamida.

Los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , HETCOR y COSY, se obtuvieron en un equipo Varian modelo Unity a 300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C , utilizando H_2O deuterado como disolvente, dioxano como referencia externa para ^{13}C y HETCOR, H_2O deuterado como referencia para los espectros de RMN de ^1H y COSY.

Los espectros de masas se obtuvieron en un equipo de marca Joel, modelo SX-102A. Además debido a la baja solubilidad del ligante, sus derivados y los compuestos de coordinación fue necesario utilizar ácido trifluoroacético para solubilizar la mayor cantidad posible.

La absorción atómica se realizó con un espectrofotómetro de absorción atómica marca Perkin Elmer modelo 2380, por medio de la técnica de absorción atómica por flama. Para ello fue necesario solubilizar una cantidad de muestra conocida en 10 mL de agua desionizada, de la cual se fueron realizando las diluciones para determinar la concentración de ion metálico en el compuesto.

El análisis termogravimétrico se realizó con un equipo analizador Mettler Toledo Shir, bajo una atmósfera de nitrógeno, con un incremento de temperatura de 5 °C por minuto desde una temperatura de 25°C hasta 350°C.

El análisis por difracción de rayos-X se llevó a cabo con un difractómetro Bruker P4, a temperatura ambiente, con la radiación Mo-K α ($\lambda=0.71073$ Å), con condiciones de medición estándar y aplicando una corrección por absorción. Las estructuras se resolvieron por métodos directos. Finalmente, los modelos estructurales, incluyendo parámetros de agitación térmica anisotrópica se refinaron por mínimos-cuadrados, con los átomos de hidrógeno puestos en posiciones calculadas. En los últimos ciclos de refinamiento, se aplicó un esquema de ponderación a los datos de difracción y se corrigió el efecto de la extinción secundaria mediante una fórmula semi-empírica. Los cálculos y refinamiento de la estructura se realizaron con el programa XSCANS.

4.3 Síntesis del sulfato de estreptidina (C₈H₁₈N₆O₄ H₂SO₄ H₂O)

Para la obtención de la std se disuelven 5 g de stpa en 390 mL de H₂O destilada, 350 mL de acetona y 10 mL de H₂SO₄ concentrado. La disolución resultante se coloca a reflujo durante 48 horas hasta que presente una coloración naranja y un precipitado blanco. El precipitado se separa mediante filtración, se lava con agua y posteriormente con acetona. Para cristalizarlo, el precipitado se disuelve en una solución acuosa con 10 mL de H₂SO₄ y se deja evaporando la disolución lentamente hasta la aparición de cristales.

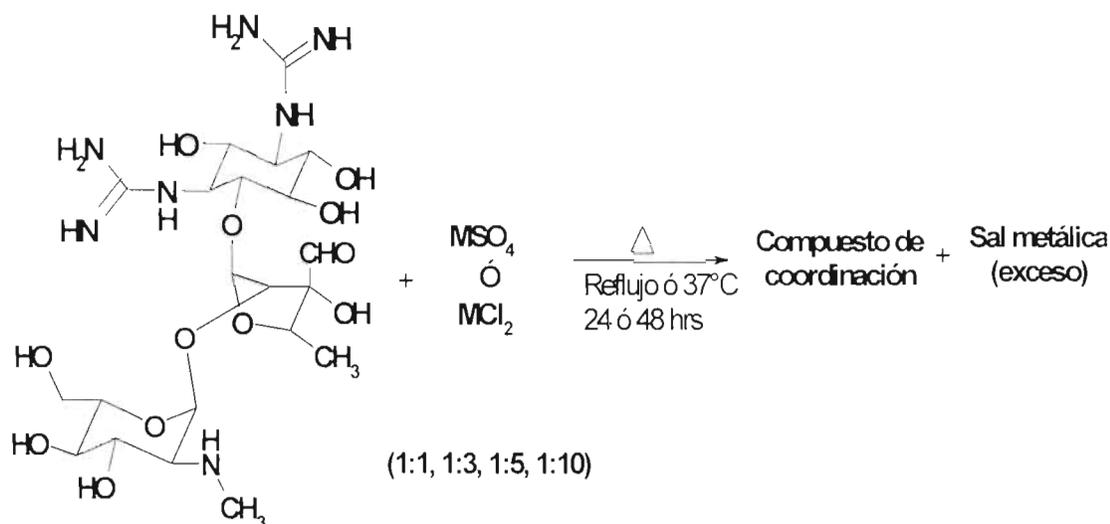
4.4 Síntesis de los compuestos de coordinación

Se presentan las condiciones utilizadas para la síntesis de compuestos de coordinación con los iones Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} y Hg^{2+} , estos iones interactúan con el ligante stpa para producir los compuestos de coordinación deseados.

Para la síntesis se utilizaron como materias primas las sales sulfato y cloruro de los correspondientes iones metálicos y como disolventes agua destilada, metanol, acetato de etilo y etanol, así mismo el sulfato de estreptomicina como ligante.

4.4.1 Síntesis general de los compuestos de coordinación con los diferentes iones metálicos

En las reacciones de síntesis de los compuestos de coordinación, se variaron las condiciones de reacción tales como temperatura (a 70° que es el punto de ebullición del metanol y a 37°C temperatura del cuerpo humano), tiempo de reacción (12, 24 y 48 horas) y las relaciones estequiométricas ligante-metal (1:10, 1:5, 1:3, 1:1) (esquema 1). Se inicio con una relación 1:10 en la Stpa con el objetivo de saturar todos los posibles sitios de coordinación.



M= manganeso(II), cobalto(II), níquel(II), cobre(II), zinc(II), mercurio(II), calcio(II).

Esquema 1.- Método general de síntesis de los compuestos de coordinación.

La estreptomicina es soluble en agua o en un medio ácido. Los compuestos de coordinación son solubles en agua, con excepción de compuestos formados con Ca^{2+} y Hg^{2+} que son poco solubles, es por ello que la reacción se lleva a cabo en suspensión en metanol.

Los compuestos de coordinación $[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{H}_2\text{O})_3(\text{SO}_4)_3]$, $[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6]\text{Cl}_2$, $[\text{Ni}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{SO}_4)_2]$, $[\text{Mn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{16}(\text{SO}_4)_6]$, $[\text{Mn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)]\text{Cl}_2$, $[\text{Cu}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{13}(\text{SO}_4)_6]$, $[\text{Cu}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})\text{SO}_4]\text{Cl}_2$, $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6]2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Zn}_3\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_9(\text{SO}_4)_3]$, $[\text{Zn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$, $[\text{Ca}_7\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_7(\text{SO}_4)_7]7\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ca}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{10}(\text{SO}_4)_6]$, $[\text{Ca}_4\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{10}(\text{SO}_4)_4]$, $[\text{Ca}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_5(\text{SO}_4)_2]$, $[\text{Hg}\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_6\text{SO}_4]\text{H}_2\text{SO}_4$ y $[\text{Hg}\text{stpa}\text{SO}_4]$, fueron sintetizados usando 0.2 mmol, 0.6 mmol, 1 mmol y 2 mmol para cada una de las diferentes sales metálicas, dejando fija la cantidad del sulfato de stpa (0.2 mmol; 0.2915 g). Después de pesar los dos reactivos se suspendieron en 50 mL de metanol y se colocó la mezcla a reflujo durante 48 horas. Pasado

el tiempo de reacción se retiró y se filtró al vacío. El sólido aislado se lavó con una mezcla de etanol-acetato de etilo (3:1) para eliminar el exceso de sal metálica. En los compuestos de coordinación con Ca^{2+} y Hg^{2+} , se aprovecharon sus propiedades físicas para su purificación (solubilidad), puesto que los compuestos de coordinación son solubles en agua y las sales con estos iones metálicos no lo son. Se disolvió la mayor cantidad de producto en la menor cantidad de agua, se aísla la sal metálica por medio de filtración y la disolución acuosa que contiene el producto se le induce a precipitación con acetona, ya que en este disolvente el compuesto es insoluble, para después filtrar al vacío, obteniendo el compuesto puro.

Para tener temperaturas similares a las fisiológicas se realizaron reacciones a 37°C durante 24 horas en una solución acuosa, donde se obtuvieron los mismos compuestos polimetálicos $[\text{Ca}_7\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_7(\text{SO}_4)_7]7\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6]2\text{H}_2\text{O}$.

4.4.2.- Análisis elemental para la stpa, la std y los compuestos de coordinación sintetizados

Para la caracterización de la stpa y la std se utilizó la técnica de análisis elemental y los datos se presentan en la tabla 4.1.

Tabla 4.1.- Fórmulas mínimas y análisis elementales para el sulfato de estreptomicina (stpa) y sulfato de estreptidina (std).

Compuesto	Experimental/Teórico			
	%C	%N	%H	%S
[stpa ₂ (H ₂ SO ₄) ₃ (H ₂ O) ₅]	32.71/32.60	12.57/12.67	6.3/6.12	6.29/6.22
[std(H ₂ SO ₄)H ₂ O]	25.6/25.4	21.96/22.21	5.9/5.86	8.27/8.47

En la síntesis de los compuestos de coordinación con Co²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺ y Mn²⁺ se emplearon relaciones estequiométricas 1:10 y 1:5 dando el mismo compuesto, además se utilizaron sales teniendo cloro como contraion que se muestran en las tablas del análisis elemental indicando las condiciones a las que fueron sintetizados.

Para los compuestos con Co²⁺ obtenidos se presentan sus correspondientes análisis elementales en la tabla 4.2 y para el de Ni²⁺ se muestra en la tabla 4.3.

Tabla 4.2.- Fórmulas mínimas y análisis elementales para los compuestos de coordinación con cobalto.

L:M	Compuesto	Experimental/Teórico			
		%C	%N	%H	%S
1:10 1:5	[Co ₃ stpa ₂ (11H ₂ O) ₃ (SO ₄) ₃]	30.04/29.98	11.63/11.65	6.28/4.85	5.09/5.72
1:10 1:5	[Co ₃ stpa ₂ (SO ₄) ₂ (H ₂ O) ₆ Cl ₂]	29.3/29.48	11.49/11.46	5.09/5.3	4.89/3.75

Tabla 4.3.- Fórmula mínima y análisis elemental para el compuesto de coordinación con níquel.

L:M	Compuesto	Experimental/Teórico			
		%C	%N	%H	%S
1:10	[Ni ₂ stpa(H ₂ O) ₂ (SO ₄) ₂]	27.91/27.24	10.66/10.59	6.11/4.67	6.68/6.92

Con manganeso(II) y cobre(II) se obtuvieron compuestos polimetálicos con diferente número de iones metálicos por unidad de estreptomicina, como se muestra en la tabla 4.4. Los compuestos se sintetizaron utilizando diferentes condiciones de reacción y variando el contraion, observando que las sales con cloruro solo permiten formar compuestos dimetálicos inclusive con una relación estequiométrica 1:10, este comportamiento es con todos los compuestos sintetizados con este tipo de sal.

Tabla 4.4.- Fórmulas mínimas y análisis elementales para los compuestos de coordinación con manganeso y cobre.

L:M	Compuesto	Experimental/Teórico			
		%C	%N	%H	%S
1:10	[Mn ₆ stpa(H ₂ O) ₁₆ (SO ₄) ₆]	14.29/14.27	5.38/5.55	3.57/3.59	12.84/10.88
1:10	[Mn ₂ stpa(H ₂ O)(SO ₄)]Cl ₂	29.04/29.04	11.47/11.29	6.3/3.83	5.23/3.69
1:10	[Cu ₆ stpa(H ₂ O) ₁₃ (SO ₄) ₆]	14.15/14.28	5.55/5.55	4.04/3.25	10.7/10.89
1:10	[Cu ₂ stpa(H ₂ O)(SO ₄)]Cl ₂	28.5/28.48	11.39/11.07	6.2/3.76	5.48/3.62

Los análisis elementales de los compuestos de coordinación con Zn²⁺, se muestran en la tabla 4.5, observando la formación de compuestos polimetálicos siguiendo con la misma tendencia del Mn²⁺ y Cu²⁺.

Tabla 4.5.- Fórmulas mínimas y análisis elementales para los compuestos de coordinación con zinc.

L:M	Compuesto	Experimental/Teórico			
		%C	%N	%H	%S
1:10	[Zn ₆ stpa(H ₂ O) ₁₂ (SO ₄) ₆] 2H ₂ O	13.96/13.99	5.25/5.44	3.6/3.75	10.19/10.67
1:5	[Zn ₃ stpa(H ₂ O) ₉ (SO ₄) ₃]	20.69/20.54	7.91/7.98	4.74/4.68	9.26/7.83
1:10	[Zn ₂ stpa(H ₂ O)Cl(SO ₄)]	28.36/28.69	11.21/11.15	6.21/4.47	5.45/3.65
1:5	Cl•2H ₂ O				

Para los compuestos con Ca²⁺, se observa la misma tendencia que para Zn²⁺. Dada la importancia biológica del Ca²⁺, se emplearon mayor numero de relaciones estequimétricas L:M, los resultados de sus análisis elementales se muestran en la tabla 4.6.

Tabla 4.6.- Fórmulas mínimas y análisis elementales para los compuestos de coordinación con calcio.

L:M	Compuesto	Experimental/Teórico			
		%C	%N	%H	%S
1:10	[Ca ₇ stpa(H ₂ O) ₇ (SO ₄) ₇] 7(H ₂ O)	14.18/14.12	5.22/5.49	4.06/3.78	12.54/12.54
1:10	[Ca ₆ stpa(H ₂ O) ₁₀ (SO ₄) ₆]	16.22/15.98	6.1/6.21	4.1/3.78	12.35/12.19
1:5	[Ca ₄ stpa(H ₂ O) ₁₀ (SO ₄) ₄]	19.27/19.31	7.38/7.51	4.58/4.55	10.88/9.82
1:2	[Ca ₂ stpa(H ₂ O) ₅ (SO ₄) ₂]	26.71/26.72	10.3/10.38	5.65/5.23	7.23/6.79

Cuando las reacciones se llevaron a cabo con CaCl₂ el rendimiento fue muy bajo, debido a esto no se pudo caracterizar el compuesto obtenido. Para

los compuestos con sulfato de calcio se observó la formación de compuestos polimetálicos con la estreptomina al variar las condiciones de reacción. Para condiciones de reflujo en MeOH, 48 hrs de reacción y con una relación estequiométrica 1:10, se obtuvo el compuesto $[Ca_7stpa(H_2O)_7](SO_4)_7 \cdot 7H_2O$, mientras que con una temperatura de 37 °C, 48 o 24 hrs de reacción en metanol, y con la misma relación estequiométrica se obtuvo el compuesto $[Ca_6stpa(H_2O)_{10}](SO_4)_6$. Al disminuir la relación estequiométrica a 1:5 y 1:2 se obtuvo una menor cantidad de iones metálicos en los compuestos ($[Ca_4stpa(H_2O)_{10}](SO_4)_4$ y $[Ca_2stpa(H_2O)_5](SO_4)_2$). Cuando se utilizó agua destilada como disolvente a temperatura de 37 °C se obtuvieron los mismos resultados. Dado que las sales de Ca^{2+} son insolubles en agua se logró purificar disolviendo la mayor cantidad de compuesto en agua destilada o desionizada, enseguida se filtra y se recupera de la disolución el compuesto puro.

Los compuestos de Hg^{2+} en las mismas condiciones de reacción que para $CaSO_4$ dan como resultado compuestos mononucleares. Los datos de sus análisis elementales se presentan en la tabla 4.7. Cabe destacar que en la reacción con el $HgCl_2$ no se encuentran iones Cl^- .

Tabla 4.7.- Fórmulas mínimas y análisis elementales para los compuestos de coordinación con mercurio.

Compuesto	Experimental/Teórico			
	%C	%N	%H	%S
$[Hgstpa(H_2O)_6SO_4]$ (H_2SO_4)	22.9/23.26	9.07/9.04	4.75/4.39	4.76/5.91
$[HgstpaSO_4]$	28.94/28.98	11.36/11.26	6.17/3.59	5.39/3.68

V. Resultados y discusión

5.1 Caracterización de la Estreptomicina (stpa) y la Estreptidina (std)

A partir del sulfato de estreptomicina comercial de la marca Sigma. Este presenta un arreglo helicoidal dejando uno de los grupos guanidino dentro de la cavidad que se forma en este arreglo y el otro guanidino fuera (Figura 5.1), se obtuvo la std mediante hidrólisis ácida. La stpa y la std se caracterizaron mediante diversas técnicas analíticas y espectroscópicas como análisis elemental, espectrometría de masas (FAB^+ , debido a que los productos tienen punto de descomposición y no de fusión), IR, RMN (^1H y ^{13}C), espectroscopia electrónica y en el caso de la std difracción de rayos-X.

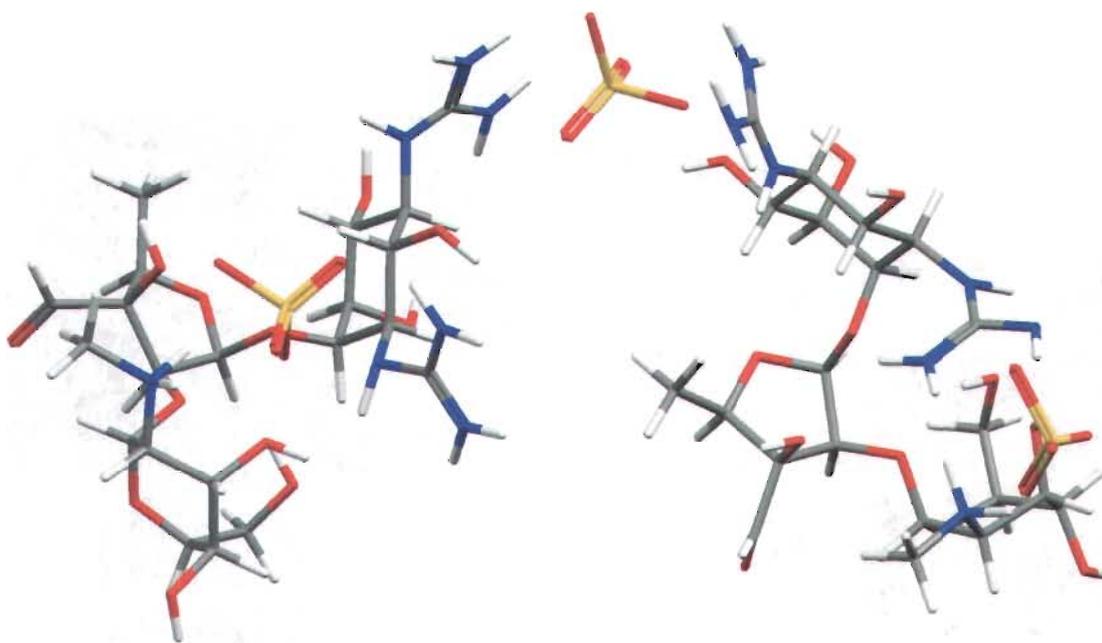


Figura 5.1.- Estructura helicoidal del $\text{stpa}_2(\text{H}_2\text{SO}_4)_3(\text{H}_2\text{O})_5$, modelado con el programa Hyperchem.

5.1.1 Caracterización por espectrometría de masas y espectroscopia infrarroja

La espectrometría de masas se determinó mediante la técnica de FAB⁺, en la tabla 5.1 se encuentran las señales correspondientes a las fracciones más relevantes del ligante stpa.

Tabla 5.1.- Principales señales de la stpa en espectrometría de masas.

Fracción	Señal (m/z)	Fracción	Señal (m/z)
stpa(H ₂ SO ₄)(H ₂ O) ₅	770	stpa	582
stpa(H ₂ SO ₄)(H ₂ O)	698	std	263
stpa(H ₂ SO ₄)	680		

Se observa el ion molecular de la stpa protonada y estabilizada por el sulfato iónico.

El análisis por masas concuerda con la propuesta del análisis elemental por lo que se observan las cinco moléculas de hidratación. A partir de la pérdida de las moléculas de agua la stpa se va fraccionando por medio de sus enlaces más lábiles, incluyendo el enlace α -1-4 glucosídico para liberar a la std (la cual no se analizó por esta técnica debido a su insolubilidad en la matriz).

En los espectros de IR de la std y de la stpa, algunas de las bandas que presentan son muy parecidas y las frecuencias de vibración son cercanas (Figuras 5.2 y 5.3). En la tabla 5.2, se muestran las bandas en común.

Tabla 5.2.- Principales frecuencias de vibración en el IR (cm^{-1}) de la stpa y std.

	stpa ₂ (H ₂ SO ₄) ₃	std (H ₂ SO ₄)		stpa ₂ (H ₂ SO ₄) ₃	std (H ₂ SO ₄)
$\nu(\text{N-H--N})_{\text{st}}$, $\nu_{\text{S}}(\text{N-H})_{\text{st}}$, $\nu_{\text{S}}(\text{OH})_{\text{st}}$	3367, 3200	3345, 3212	$\nu(\text{C-H})_{\text{st}}$	2900	2900
$\nu_{\text{S}}(\text{C=N})_{\text{st}}$, $\nu_{\text{S}}(\text{C-N})_{\text{st}}$, $\nu(\text{N}_2\text{-C-N})_{\text{st}}$	1677, 1636	1660, 1636	$\delta((\text{CH}_2)_n)$	-----	700, 750
$\nu_{\text{S}}(\text{R}_2\text{C-CH}_2\text{-CR}_2)_{\text{st}}$	1054	1005	$\delta(\text{O-H--R})$	-----	506
$\nu(\text{S=O})$	1098	1113	$\delta(\text{O-H})$, $\delta(\text{N-H})$, $\delta(\text{SO}_4)$	615	584

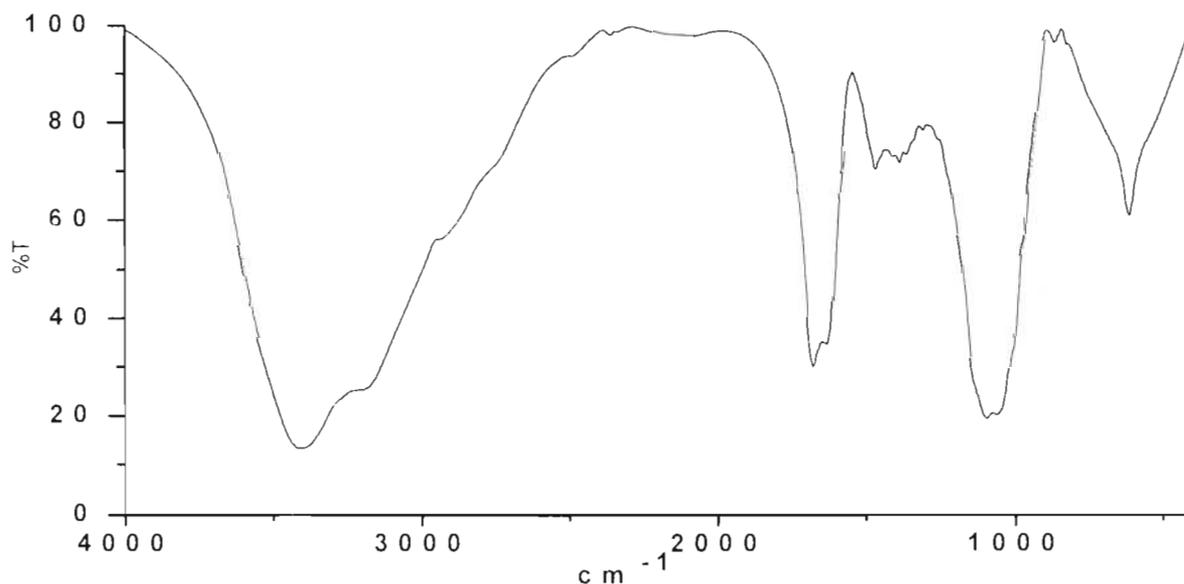


Figura 5.2.- Espectro de IR de $[\text{stpa}_2(\text{H}_2\text{SO}_4)_3(\text{H}_2\text{O})_5]$.

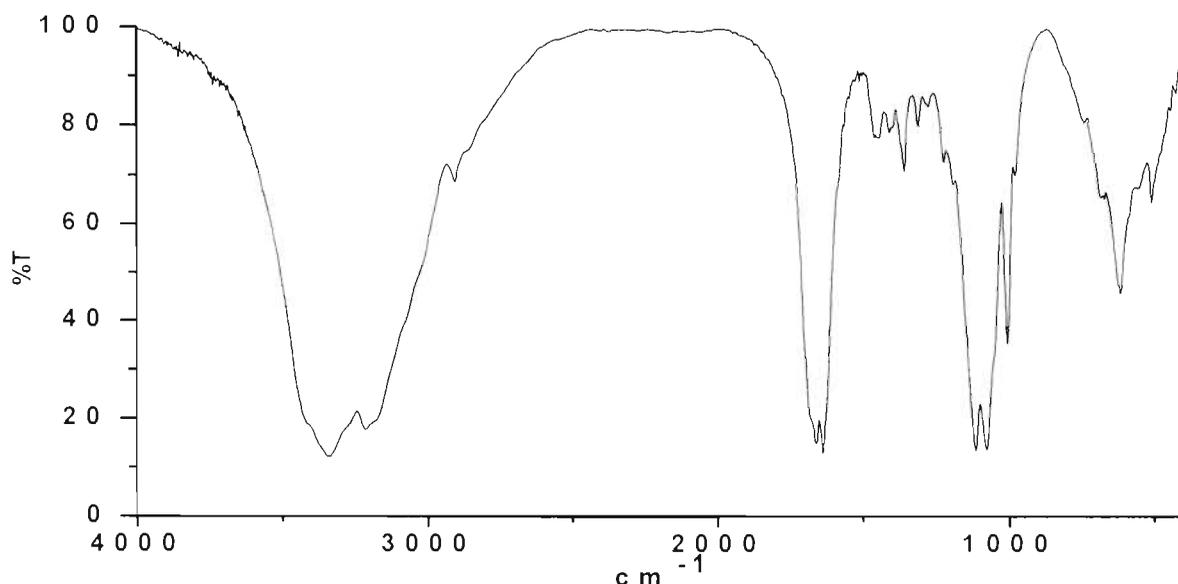


Figura 5.3.- Espectro de IR de [std(H₂SO₄)(H₂O)].

En los espectros de IR de ambos compuestos, se observa una banda ancha e intensa en el intervalo de 3500 a 3100 cm^{-1} , en la que se encuentran las vibraciones $\nu(\text{N-H}\cdots\text{N})_{\text{st}}$ y $\nu(\text{OH})_{\text{st}}$ (3410-3340 cm^{-1}), y $\nu(\text{N-H})_{\text{st}}$ (3200 cm^{-1}) del grupo guanidino. Así como las vibraciones $\nu(\text{N}_2\text{-C-N})_{\text{st}}$ (3290 cm^{-1}) y $\nu(\text{C-H})_{\text{st}}$ (2900 cm^{-1}) correspondiente a la vibración de los grupos metilos y metilenos, estas frecuencias de vibración no están definidas y se observan como pequeños hombros, sin embargo están definidas en la std, debido a la menor cantidad de vibraciones de los OH en comparación con la stpa.

Para la stpa en la región de 1680-1630 cm^{-1} se define una banda intensa que corresponde a la vibración $\nu(\text{C=N})_{\text{st}}$ y $\nu_{\text{s}}(\text{N-C-N})_{\text{st}}$ del grupo guanidino. Esta señal se desdobra por la interacción de este grupo con el ion sulfato. En el espectro de la std se observa el desdoblamiento de la banda correspondiente al grupo guanidino monosustituido $\nu(\text{H}_4\text{N}_2\text{-C-NH-})$ en 1660 cm^{-1} y 1630 cm^{-1} . Lo cual se atribuye a la fuerte interacción que existe con las moléculas de

sulfato provocando que no sean equivalentes los nitrógenos de los grupos guanidino (ver la difracción de rayos-X que se discute más adelante).

Las señales intensas, en 1042 cm^{-1} en la estreptomicina y 1005 cm^{-1} en la estreptidina son debidas a la vibración $\nu_s(\text{R}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CR}_2)_{\text{st}}$. Donde la señal de 1005 cm^{-1} se desdobra definiéndose, debido a la menor cantidad de vibraciones OH que existe en la molécula. En la región de 620 cm^{-1} se presenta una banda ancha de baja intensidad (para ambas moléculas) correspondiente a la vibración $\delta(\text{N-H})$, $\delta(\text{O-H})$ y $\delta(\text{SO}_4)$, por la torsión fuera del plano. Para la std se observa en 506 cm^{-1} una banda definida correspondiente a la vibración $\delta(\text{O-H--R})^{72-75}$, las bandas de 700 cm^{-1} y 750 cm^{-1} corresponden a la vibración $\delta((\text{CH}_2)_n)$ del cicloalcano.

También se observa una banda ancha intensa alrededor de 1114 cm^{-1} debida a la vibración $\nu(\text{S=O})$ del SO_4^{2-} . Esta señal en la std se desdobra debido al desorden que existe en los oxígenos del sulfato, como se puede observar en la difracción de rayos-X.

La disminución en el ancho de la banda por debajo de 3000 cm^{-1} , se debe a que en la std ya no existen enlaces glucosídicos o tipo éter que aparecen en la región de 2800 cm^{-1} .

5.1.2 Caracterización por RMN de ^{13}C , ^1H y HETCOR

En el espectro de RMN de ^1H se observa que varios de los protones aparecen en la misma región, por lo que fue necesario llevar a cabo un HETCOR para su asignación (Figura 5.4). Los datos obtenidos se muestran en la tabla 5.3.

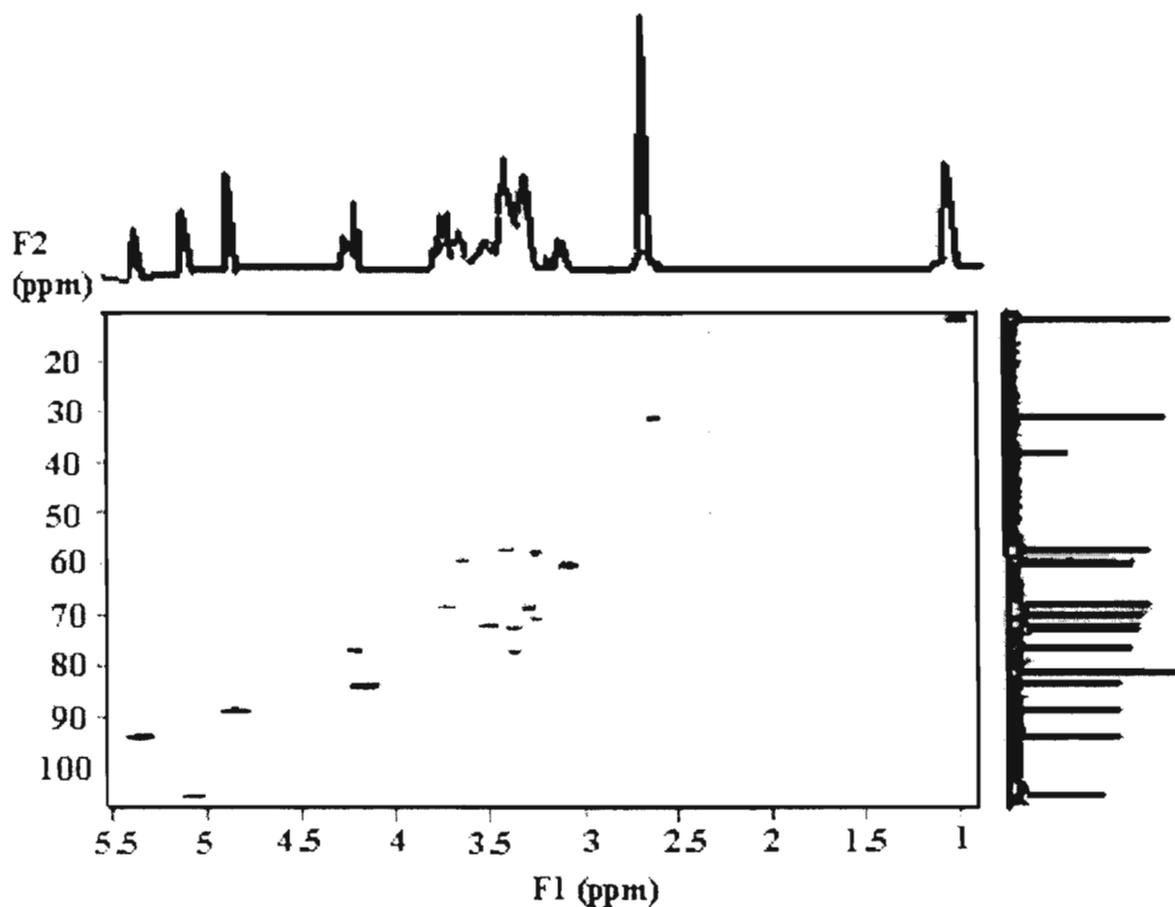


Figura 5.4.- Espectro HETCOR (ppm) para la stpa (D₂O).

Tabla 5.3.- RMN de ¹H de la stpa con sus desplazamientos químicos en ppm (D₂O como disolvente).

Protón	ppm	Protón	ppm	Protón	ppm
H(1)	3.39-3.3	H(1')	5.15 ^{s,b}	H(1'')	5.41 ^d
H(2)	-----	H(2')	4.24 ^{s,b}	H(2'')	3.69 ^{dd}
H(3)	3.51-3.39	----	-----	H(3'')	3.39-3.3
H(4)	3.51-3.39	H(4')	4.28 ^q	H(4'')	3.77 ^{dd}
H(5)	3.51-3.39	H(5')	1.10 ^d	H(5'')	3.39 ^{dd}
H(6)	3.39-3.3	H(6')	4.91 ^s	H(6'')	3.15 ^{dd}
				H(7'')	2.71 ^s

b= ancho, s= singulete, d= doblete, q= cuadruplete.

Algunas de las bandas aparecen en la misma región como se puede observar en el espectro. Las señales de los OH y las aminas desaparecieron con el agua deuterada, por esta razón no se observan.

En el trabajo de RMN de Hull et. al⁶³, se demostró que el aldehído del sulfato de stpa no está presente en disolución acuosa, sino que forma un hidrato estabilizado por el grupo hidroxilo en el C-6' de la L-estreptosa. En el espectro de ¹³C no se observa la señal del grupo aldehído que aparece entre 180-200 ppm, en su lugar aparece la señal en 90.3 ppm correspondiente al grupo -CH(OH)₂ (Figura 5.5). Los desplazamientos para los C-7 y C-8 de los grupos guanidino son ligeramente diferentes entre sí, lo cual indica que los guanidinos no son equivalentes.

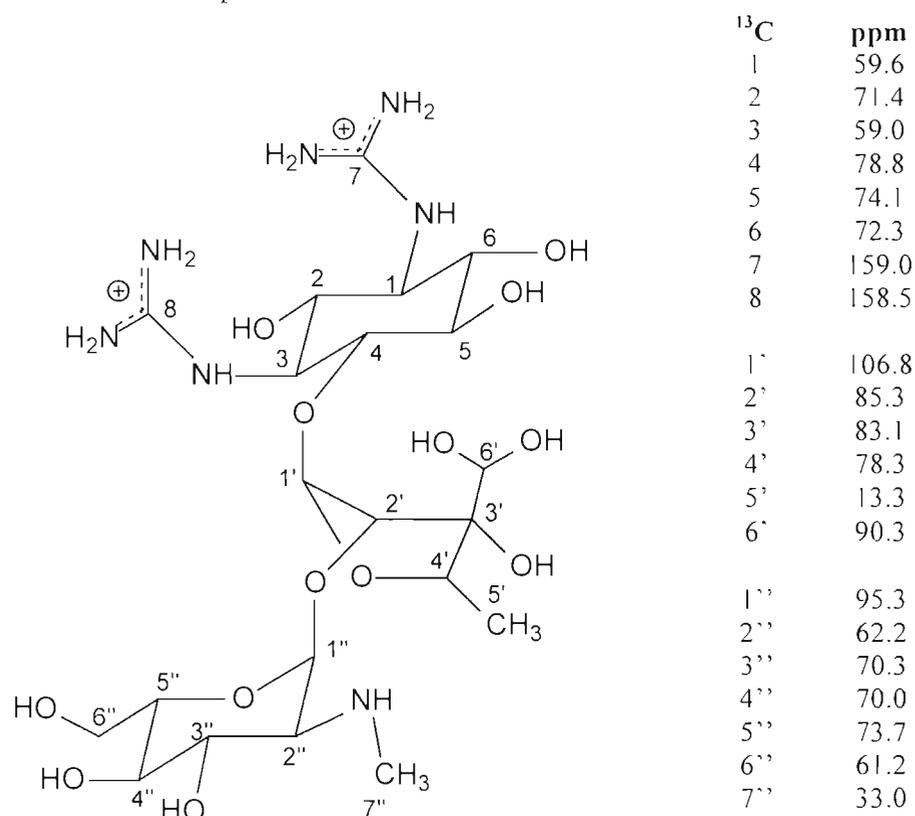


Figura 5.5.- RMN de ¹³C con sus desplazamientos (ppm) y estructura de la stpa en disolución (D₂O).

En la std se observa que las señales para los carbonos del grupo guanidino C-7 y C-8, así como los carbonos C-4 - C-6 y C-1 - C-3 son similiares, debido a que tienen un ambiente electrónico equivalente^{7.29.63} (Figura 5.6).

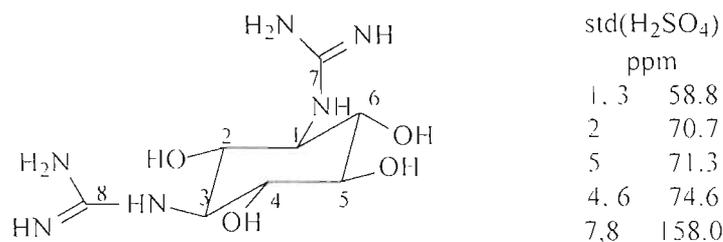


Figura 5.6.- RMN de ¹³C (ppm) y estructura de la std en disolución (D₂O).

5.1.3 Análisis por espectroscopía electrónica con la técnica de reflectancia difusa

Los espectros electrónicos de absorción en estado sólido de la stpa y la std en UV-VIS (Figura 5.7), nos dan información del ambiente electrónico del cromóforo (grupos guanidino), en la región de 27500 cm⁻¹ absorben los grupos guanidino, debido a la transición $\pi \rightarrow \pi^{*73}$. En el espectro de la std se encuentra desplazada esta absorción con respecto a la del stpa por efectos de empaquetamiento en el estado sólido, ya que los grupos guanidino en la stpa interacciona con los grupos SO₄²⁻ en forma distinta con respecto a la std, como se discute a continuación. En disolución, el espectro de la stpa tiene dos bandas de transferencia de carga debida a los grupos guanidino (Figura 5.8), donde se observa un desplazamiento a mayor energía debido a la interacción de los grupos guanidino con el disolvente.

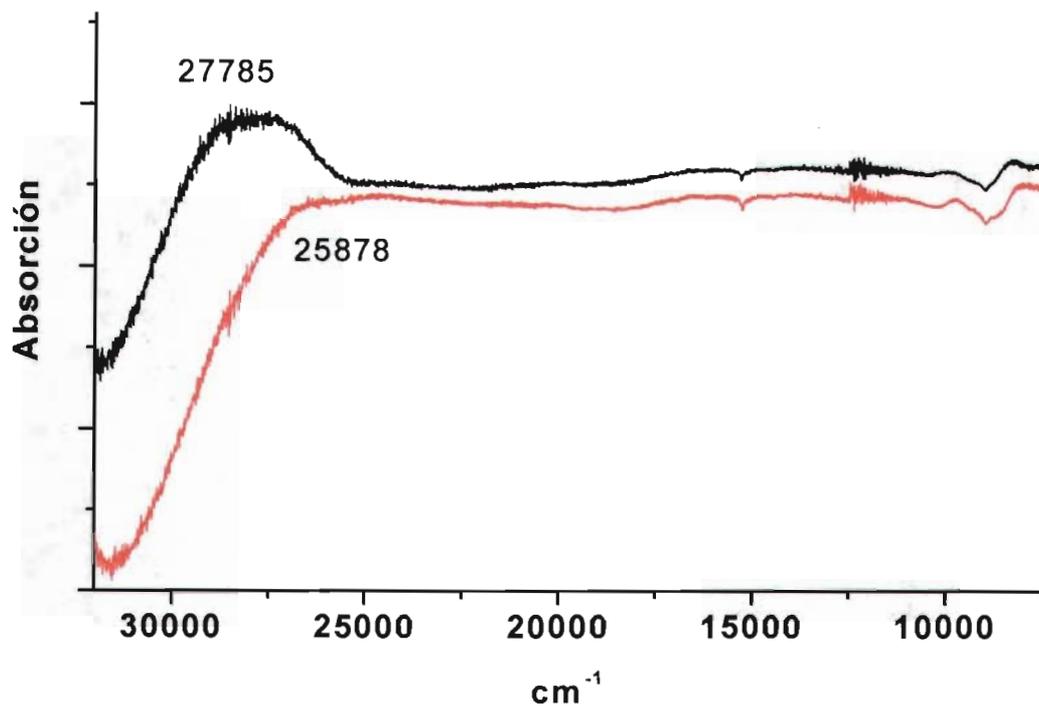


Figura 5.7.- Espectros electrónicos del sulfato de $stpa_2(H_2SO_4)_3(H_2O)_5$ y $std(H_2SO_4)(H_2O)$.

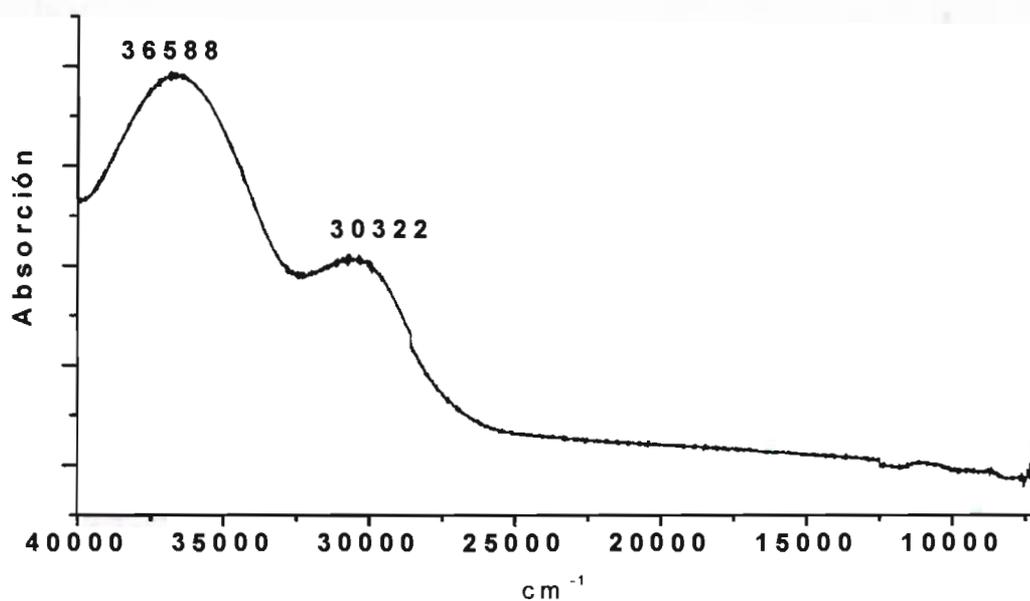


Figura 5.8.- Espectro electrónico en disolución acuosa de $stpa_2(H_2SO_4)_3(H_2O)_5$.

5.1.4 Caracterización de la std por difracción de rayos-X

De la std se obtuvieron monocristales, por lo que se llevó a cabo el análisis de la estructura mediante la técnica de difracción de rayos-X. En el presente trabajo se logró un mayor refinamiento de la estructura de la std que el que se había obtenido en un trabajo previo^{7,29}, esto permitió llevar a cabo un análisis detallado de la estructura y sus interacciones intra e intermoleculares.

En la molécula, el anillo tiene una conformación de silla (a) con los sustituyentes en posiciones ecuatoriales (b) (como el inositol) y los grupos guanidino son planares (Figura 5.9).

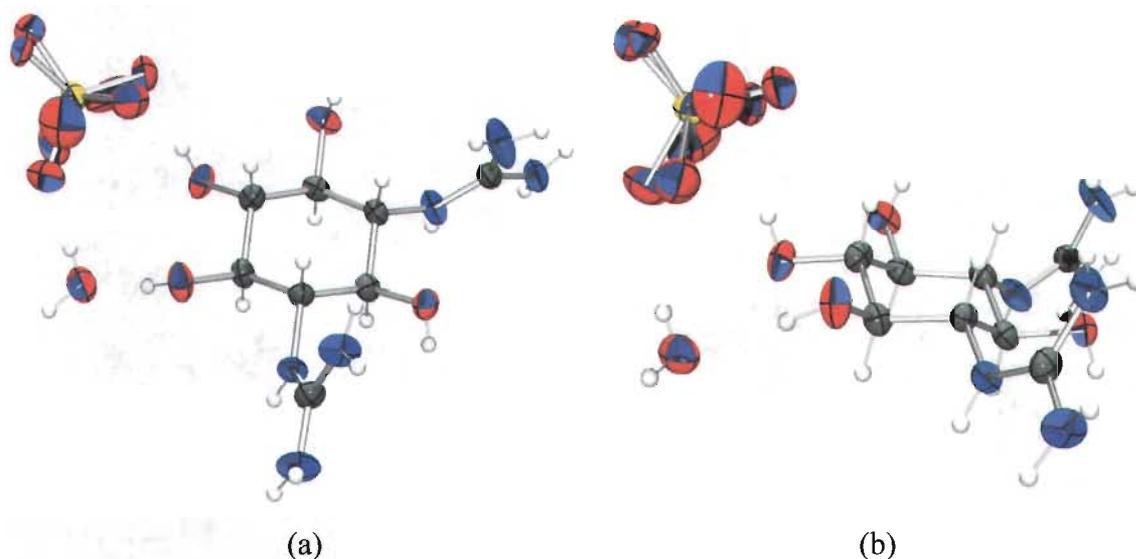


Figura 5.9.- Diagrama ORTEP del sulfato de std.

En la estructura de la std se observa una molécula de agua de cristalización que por su posición y distancia tiene interacciones por medio de puentes de hidrógeno con los grupos guanidino y OH de la molécula, al igual que con el ion sulfato.

La molécula de std se encuentra protonada y por lo tanto tiene una carga 2+ que se encuentra neutralizada por la carga negativa (2-) del sulfato. Debido a la protonación de los grupos guanidino, la densidad electrónica se encuentra deslocalizada en ambos grupos lo que le confiere la carga positiva a los guanidinos, presentando una deslocalización en la densidad electrónica.

Al mismo tiempo, se observa un claro desorden en los átomos de oxígeno del ion sulfato, donde los factores de ocupación del átomo en la red cristalina son distintos, por ejemplo para el O(111) su factor de ocupación es de 0.775(7) y su contraparte el O(112) tiene el valor complementario 0.225(7) (ver apéndice I) que indica que posición ocupa preferentemente (Figura 5.10).

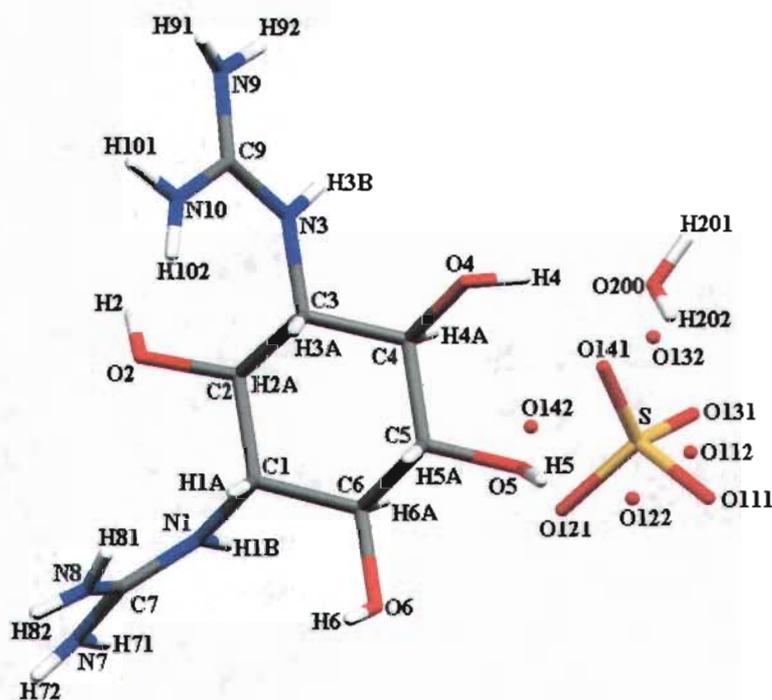
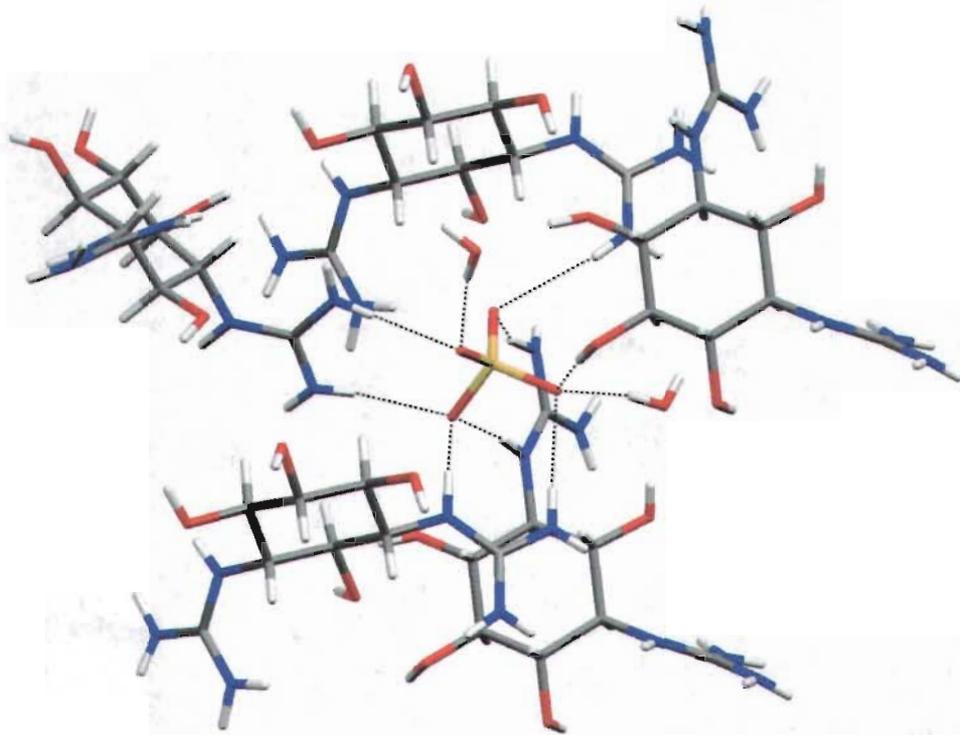
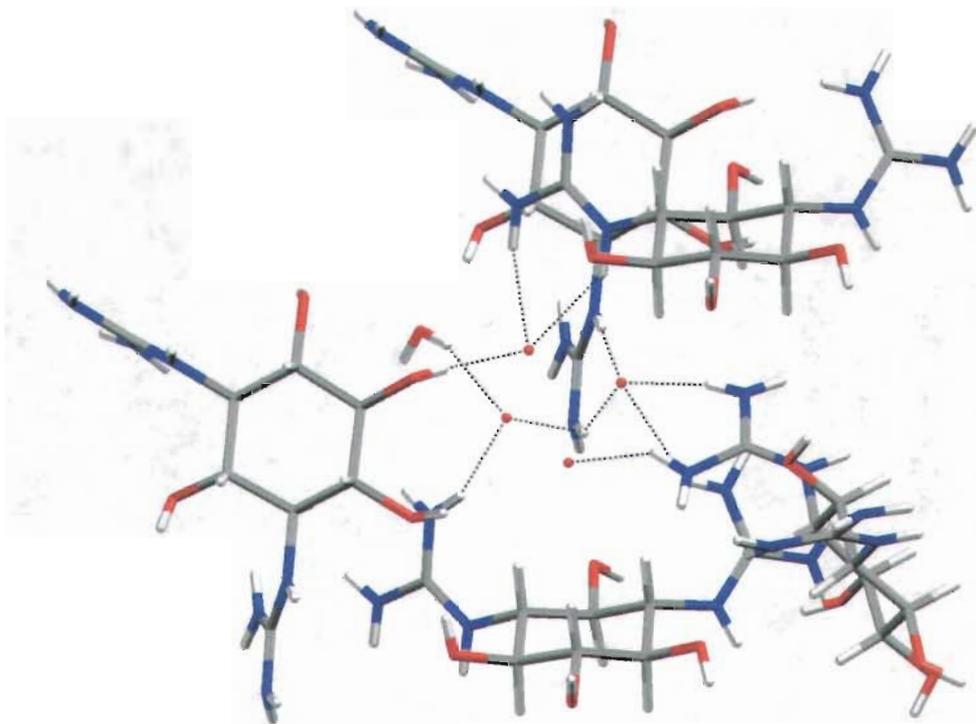


Figura 5.10.- Desorden en los átomos de oxígeno en el ion sulfato.

De acuerdo a la posición que tome el átomo de oxígeno del ion sulfato su interacción de los puentes de hidrógeno con la std y las moléculas de H₂O va a variar (Figura 5.11).



(a)



(b)

Figura 5.11.- Puentes de hidrógeno que estabilizan al sulfato.

Las distancias interatómicas entre los átomos de N, H y O, con los átomos de oxígeno del sulfato (Tablas 5.4 y 5.5) denotan la existencia de puentes de hidrógeno que estabilizan a la estructura cristalina. Debido al desorden que presenta el ion sulfato, en las posiciones atómicas para los átomos de oxígeno, las interacciones por puentes de hidrógeno varían entre 10 y 11 puentes (Figura 5.11).

Tabla 5.4.- Distancias interatómicas (Å) de los diez puentes de hidrógeno del sulfato con std.

N(3)-H(3B)···O(111)	2.143(5)	O(5)-H(5)···O(121)	2.02(6)
N(1)-H(1B)···O(111)	2.492(5)	N(9)-H(92)···O(141)	2.19(7)
N(7)-H(72)···O(111)	2.16(6)	N(8)-H(81)···O(141)	2.44(8)
N(7)-H(71)···O(121)	2.18(7)	N(8)-H(82)···O(131)	2.03(8)
O(200)-H(201)···O(121)	2.00(8)	O(200)-H(202)···O(131)	2.12(8)

Tabla 5.5.- Distancias interatómicas (Å) de los once puentes de hidrógeno del sulfato con std

N(10)-H(102)···O(112)	2.43(7)	N(7)-H(71)···O(122)	2.15(7)
N(7)-H(72)···O(112)	2.22(7)	N(8)-H(82)···O(132)	2.14(8)
N(3)-H(3B)···O(112)	2.10(6)	N(9)-H(92)···O(142)	2.40(7)
N(9)-H(92)···O(112)	2.47(7)	N(8)-H(81)···O(142)	1.94(8)
N(1)-H(1B)···O(122)	2.21(6)	O(200)-H(201)···O(142)	2.07(8)
O(5)-H(5)···O(122)	1.84(6)		

El desorden que presenta el ion sulfato da lugar a dos tipos de interacción. En los iones sulfato sus oxígenos pueden encontrarse en dos

posiciones diferentes en la red cristalina. Cuando se encuentra en la posición (a) tiene 10 puentes de hidrógeno, de los cuales se observa que la interacción mas fuerte está en el $O(200)-H(201) \cdots O(121)$. Los oxígenos del grupo sulfato tienen varios puentes de hidrogeno: el $O(131)$ posee 2 puentes de hidrogeno, el $O(111)$ tiene 3 puentes de hidrogeno, el $O(141)$ tiene 2 y el $O(121)$ tiene 3 puentes de hidrogeno; estas interacciones se dan con dos moléculas de agua y 5 de estreptidina, como se muestra en la figura 5.11 (a). Así mismo, en la red cristalina una molécula de estreptidina tiene muchas interacciones cortas con otras moléculas de estreptidina equivalentes por simetría.

Cuando el sulfato se encuentra en la posición (b) tiene 11 puentes de hidrógeno, que modifican la cantidad de interacciones para cada uno de los oxígenos del sulfato, además, las magnitudes (distancias puentes de hidrógeno) disminuyen, evidenciando una interacción mas fuerte en esta posición (Tabla 5.5). Por ejemplo el $O(112)$ que es la contraparte de $O(111)$ tiene un cambio de 3 a 4 puentes de hidrogeno con un cambio en sus distancias poco significativa, pero se aprecia como al cambiar su posición queda en una cavidad mas adentro interaccionando mas con otros hidrógenos. El $O(122)$ en comparación con el $O(121)$ varia en sus distancias observando que uno de los puentes de hidrogeno es mas fuerte y que en esta posición tiene una menor distancia entre los átomos, lo que contribuye a este fenómeno. El $O(132)$ se alejó dejando un solo puente de hidrogeno que es más débil en comparación con el $O(131)$. En cambio el $O(142)$ tiene tres puentes de hidrogeno donde sus interacciones son mas fuertes que el $O(141)$ que ademas solo tiene 2 puentes de hidrogeno.

Todo esto nos indica que el sulfato tiene interacciones por puentes de hidrógeno, que estabilizan a la std, debido a esto la std es insoluble en agua y disolventes orgánicos.

A su vez, cada estreptidina se encuentra estabilizada por puentes de hidrógeno con otras 3 moléculas vecinas de estreptidina, las moléculas de sulfato y 2 moléculas de agua. La cantidad de puentes de hidrógeno varía debido a la posición que ocupan los oxígenos de los sulfatos.

En la figura 5.12 se observa que los grupos guanidino son los que contribuyen a una mayor cantidad de puentes de hidrógeno, preferentemente con los oxígenos de los sulfatos. Debido a la fuerte interacción del guanidino con las moléculas de sulfato ubicadas a su alrededor se favorece su cristalización y su baja solubilidad (tanto de la std como la stpa), es por eso que el estudio de la interacción intramolecular en la red cristalina tiene una relevancia importante.

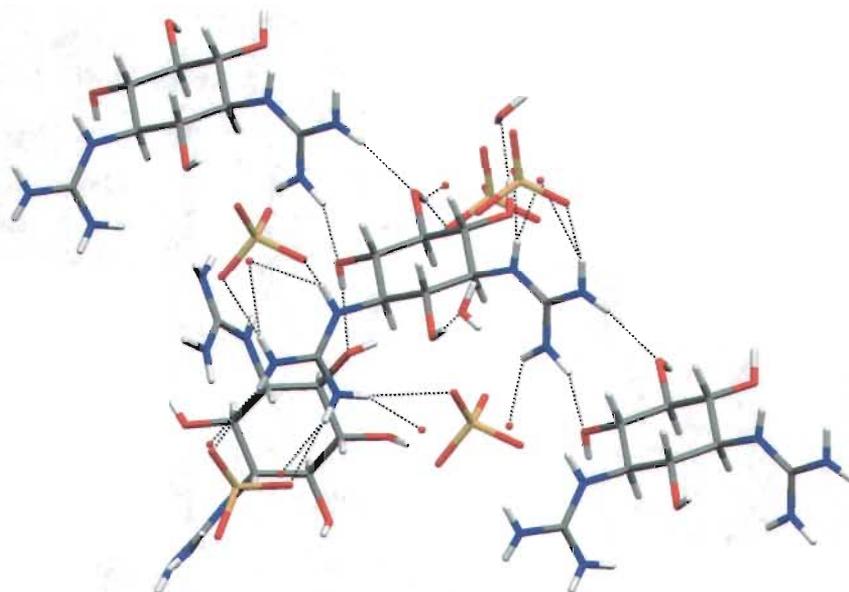


Figura 5.12.- Puentes de hidrógeno que presenta el grupo guanidino.

Por las distancias entre los átomos de los grupos guanidino, se observa que los nitrógenos son equivalentes debido a que están protonados, y por

consiguiente, los electrones en el grupo guanidino se encuentran deslocalizados (tabla 5.6).

Tabla 5.6.- Distancias y ángulos interatómicos seleccionados de los grupos guanidino en la std.

Longitud de enlace (Å).			
N(8)–C(7)	1.306(5)	N(9)–C(9)	1.320(5)
N(7)–C(7)	1.343(5)	N(10)–C(9)	1.327(5)
N(1)–C(7)	1.321(5)	N(3)–C(9)	1.327(5)
N(1)–C(1)	1.451(5)	N(3)–C(3)	1.453(4)
Ángulos interatómicos (°).			
N(7)–C(7)–N(8)	119.9(4)	N(9)–C(9)–N(10)	119.4(4)
N(1)–C(7)–N(7)	117.9(3)	N(9)–C(9)–N(3)	119.2(4)
N(1)–C(7)–N(8)	122.2(4)	N(10)–C(9)–N(3)	121.4(3)

Sin embargo, en la distancia de enlace interatómico en uno de los grupos guanidino existe una variación significativa entre el C(7)—N(8) (1.306(5) Å), observando una distancia mas corta, con respecto al C(7)—N(7) (1.343(5) Å), cosa que no ocurre en el otro grupo guanidino donde el C(9)—N(9) (1.320(5) Å) y C(9)—N(10) (1.327(5) Å), tienen distancias iguales dentro del error experimental. Esta variación se debe al distinto ambiente electrónico que rodea a cada uno de los grupos guanidino como se muestra en la figura 5.13. Se observa que un grupo guanidino (C(7)), está interaccionando con 3 sulfatos, mientras que el otro grupo guanidino (C(9)) está interaccionando con una molécula de std vecina y con 1 ó 2 sulfatos de acuerdo a la posición que

ocupe el oxígeno. Además se ve como cambian los puentes de hidrógeno dependiendo de la posición. La fuerte interacción de los hidrógenos H(71, 72, 81 y 82) del N(8 y 7) con grupos sulfato, provocan una diferencia en las distancias interatómicas, mientras que en el N(9 y 10) la interacción con los OH de una molécula de std no es tan fuerte y sus propiedades electrónicas (carácter electrotractor) son diferentes al sulfato. En el caso del C(7), se observa como la posición de los oxígenos del sulfato afecta en la interacción con los grupos guanidino, ya que el O(142) tiene una mayor interacción con el H del N(8) y esto se observa en la distancia que existe con este átomo (1.941Å), la cual es menor con respecto a las otras distancias de los grupos guanidino.

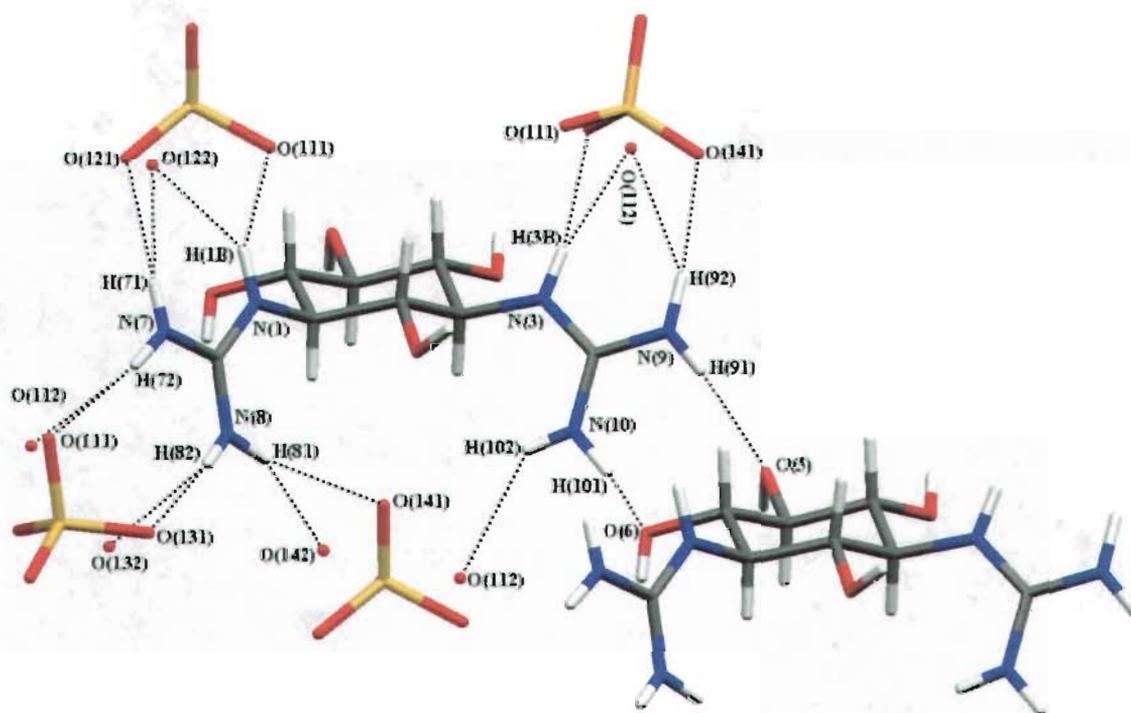


Figura 5.13.- Puentes de hidrógeno de los grupos guanidino.

Otra evidencia de que los grupos guanidino están protonados y son equivalentes uno con respecto al otro, son los ángulos interatómicos (ver tabla 5.6), los cuales no tienen una variación importante. La variación existente es mínima al tomar en cuenta el error experimental.

El grupo guanidino se protona y deslocaliza su par electrónico, pero en este caso la interacción con los sulfatos y otra molécula de std da lugar a estas variaciones.

La celda unitaria se encuentra formada por 3 unidades de estreptidina y 3 unidades de sulfato (Figura 5.14), las cuales se encuentran acomodadas así debido a las interacciones por puentes de hidrógeno que tienen favorecido este arreglo.

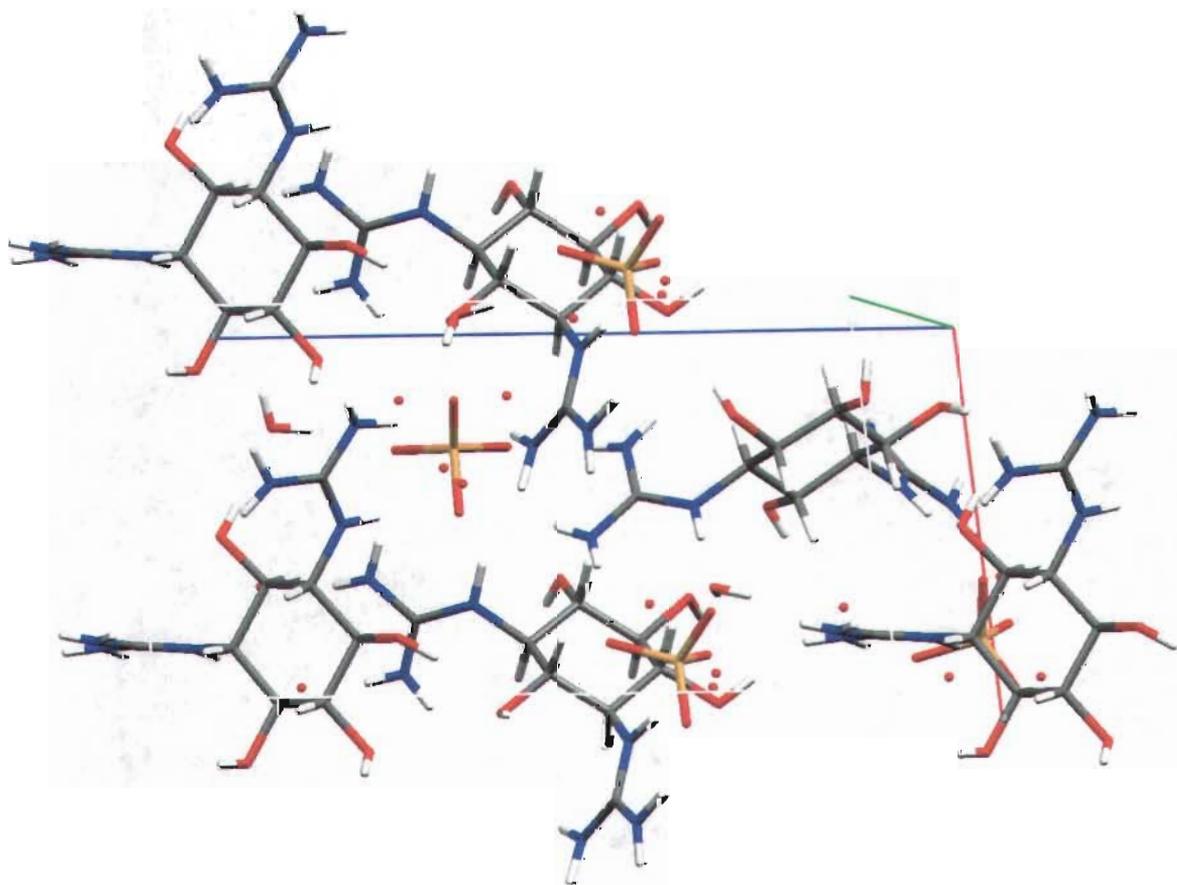


Figura 5.14.- Celda unitaria de la std.

5.1.4.1 Estructura supramolecular de la std

La red cristalina de la estreptidina esta formada por tres arreglos de la molécula en el espacio en forma de lamina con los grupos guanidino orientados en diferentes posiciones formando tres capas con un empaquetamiento cúbico compacto, en un sistema ABCA.... (Figura 5.15).

Este arreglo se puede observar a lo largo del eje *C* en la red cristalina, en un mismo plano. En la celda unitaria, se aprecian las tres posiciones del grupo guanidino en el espacio.

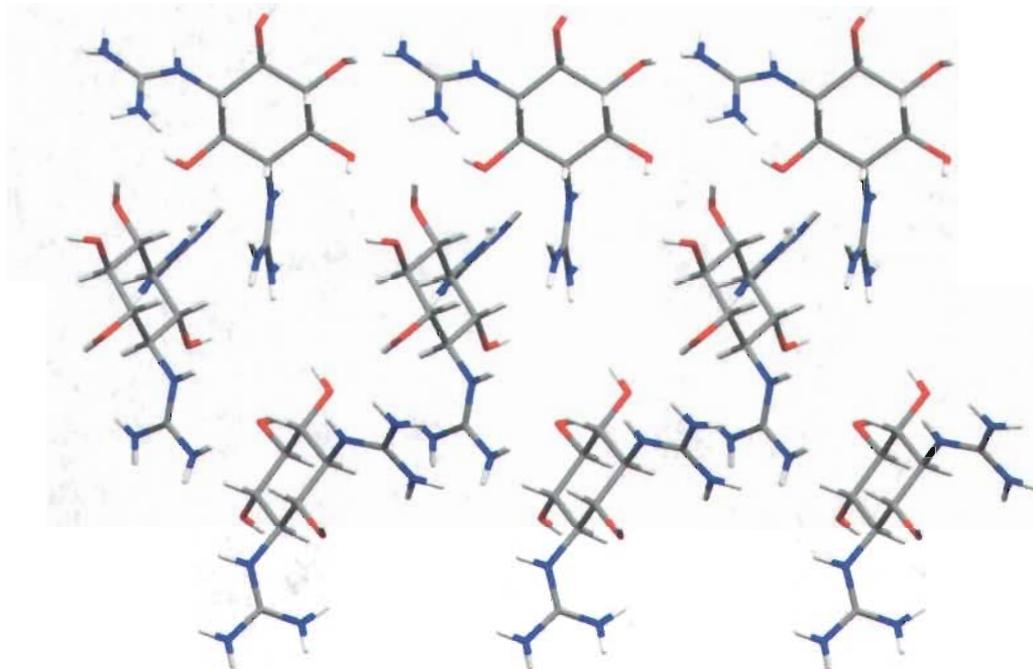


Figura 5.15.- Capas que componen la estructura cristalina de la std en dirección del eje *C*.

La estructura en tercera dimensión muestra las tres capas que se van desarrollando para formar una espiral, al mismo tiempo se van acomodando las espirales de tal manera que el espacio vacío sea mínimo, tal como en las

capas para el acomodo en estado sólido del empaquetamiento hexagonal compacto y el cúbico compacto.

Los grupos guanidino cuando se hacen crecer a lo largo de los ejes *A*, *B*, se localizan de tal manera que simulan un eje y las moléculas de estreptidina forman una hélice alrededor de ese eje (Figura 5.16).

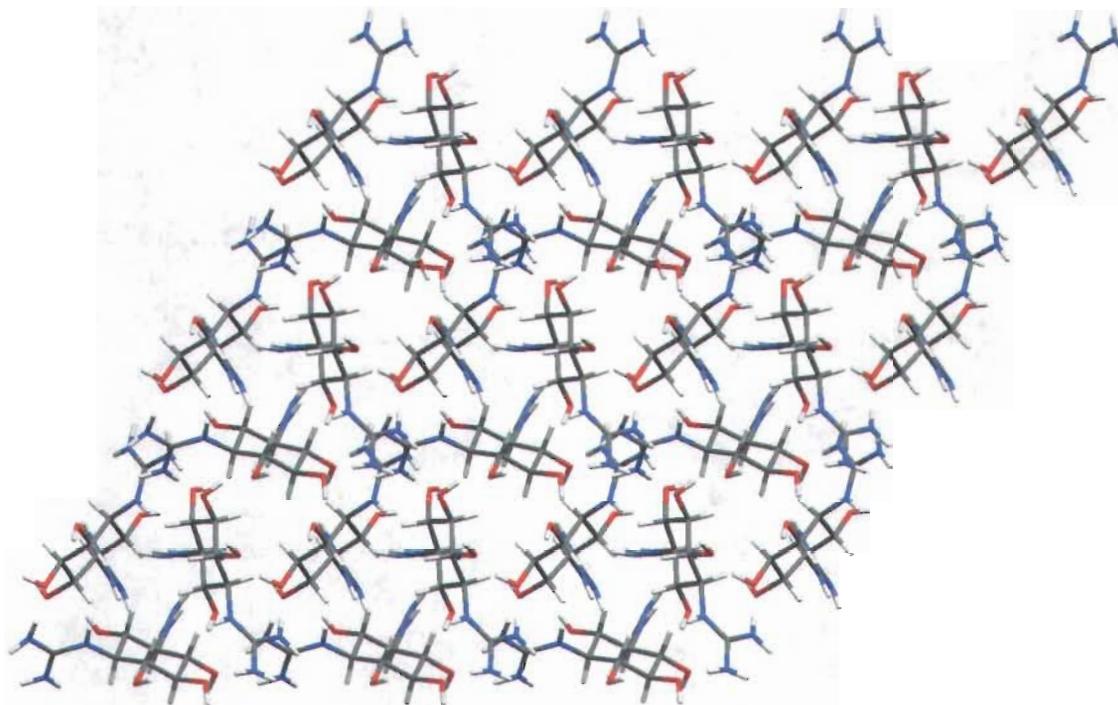


Figura 5.16.- Arreglo de la std vista a lo largo de los ejes *A*, *B*.

Los sulfatos se encuentran localizados a los lados entre dos moléculas de estreptidina en cada una de las capas simulando un sándwich y la molécula de agua completamente en medio de las dos moléculas de std (Figura 5.17), de tal manera que los espacios vacíos en la red cristalina sean lo más pequeños posibles.

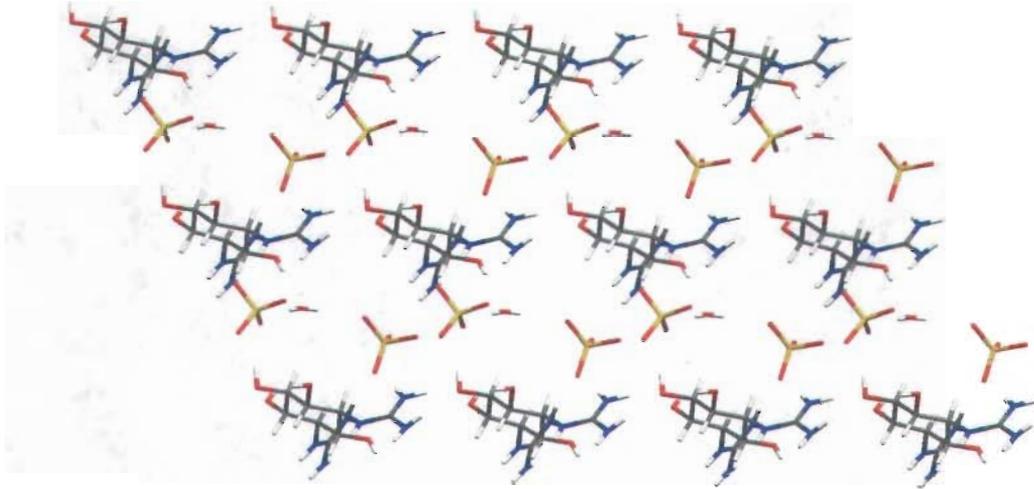


Figura 5.17.- Vista de una capa a lo largo del eje *A*, *C* de la std, donde se observa la posición de los sulfatos.

Estos arreglos de las capas forman túneles con un sulfato entre dos moléculas de estreptidina (Figura 5.18). En el cristal el arreglo en tres dimensiones es el de varios túneles. Estos túneles se acomodan de tal manera que ocupan el menor espacio posible tal como se acomodan una pila de tubos.

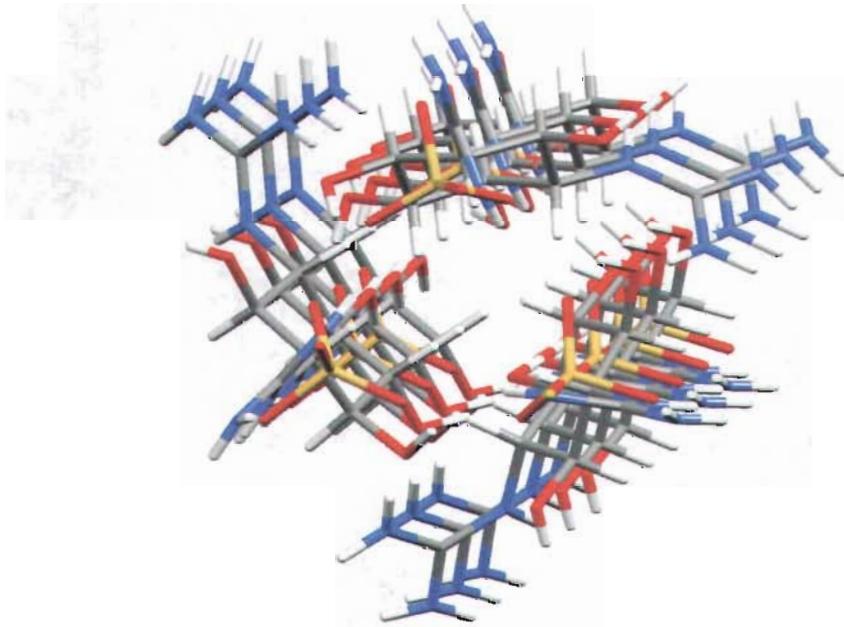


Figura 5.18.- Formación de túnel en espiral de la std en 3-D.

VI. Resultados y discusión de los compuestos de coordinación sintetizados con stpa

Debido a la importancia biológica de los iones metálicos en el sistema fisiológico y en el metabolismo, se propuso investigar como interaccionan los iones metálicos con el antibiótico aminoglucosídico (stpa). Por este motivo se sintetizaron compuestos de coordinación con los siguientes iones metálicos: Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Hg^{2+} y Ca^{2+} , variando las condiciones de reacción: tiempo (24-48 hrs), temperatura (37°C , reflujo en MeOH), relación estequiométrica y el contraion.

Los compuestos se caracterizaron en estado sólido y en disolución (con excepción de los compuestos sintetizados con Ca^{2+} y Hg^{2+} debido a la insolubilidad que presentan). A continuación se presenta la caracterización en estado sólido.

Caracterización por masas, IR, espectroscopía electrónica, absorción atómica y termogravimetría

6.1 Compuestos de coordinación con cobalto(II), $[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{H}_2\text{O})_3(\text{SO}_4)_3]$ y $[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6\text{Cl}_2]$

En las reacciones de síntesis con Co^{2+} y la stpa, se obtuvo siempre el mismo compuesto, independientemente de las condiciones de reacción y la

relación estequiométrica empleadas. Los compuestos obtenidos utilizando sales de cobalto fueron el $[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{H}_2\text{O})_3(\text{SO}_4)_3]$ y el $[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6\text{Cl}_2]$. La caracterización se describe a continuación.

6.1.1 Caracterización por espectrometría de masas e IR del compuesto $[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{H}_2\text{O})_3(\text{SO}_4)_3]$

Por medio de la espectrometría de masas se corroboró que la molécula de stpa permanece completa en los compuestos sintetizados con cobalto(II), puesto que se detectó la señal en 582 (m/z) correspondiente a la stpa y la de std en 263 (m/z). Cabe señalar que para todos los compuestos de coordinación obtenidos se trataron de solubilizar al agregar ácido trifluoroacético a una cantidad suficiente de muestra para obtener el espectro, sin embargo fueron poco solubles. En el espectro no se observa el pico base, así como tampoco las señales correspondientes a las fragmentaciones del compuesto o de la stpa, debido a la limitación de la técnica (FAB⁺ solo detecta fragmentos neutros o con carga positiva) y a que la stpa es muy labil, por lo que el compuesto descompone muy rápido impidiendo observar las fragmentaciones en el aparato, solo se observan las más estables.

De los espectros de IR para los compuestos de coordinación con Co^{2+} se observa que no existe variación significativa con respecto al IR de la Stpa en estado libre debido a que esta poco definido el espectro por todos los grupos OH que posee la molécula. Por esta razón se presentan solo las principales bandas características de la stpa y del compuesto en la tabla 6.1. Sin embargo, se observa un desplazamiento de 1677 cm^{-1} a 1671 cm^{-1} lo que indica que el grupo guanidino esta interaccionando con el ion metálico.

Tabla 6.1.- Principales frecuencias de vibración de la stpa y
 $[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{H}_2\text{O})_3(\text{SO}_4)_3]$.

	stpa ₂ (H ₂ SO ₄) ₃	[Co ₃ stpa (H ₂ O) ₃ (SO ₄) ₃]		stpa ₂ (H ₂ SO ₄) ₃	[Co ₃ stpa (H ₂ O) ₃ (SO ₄) ₃]
$\nu(\text{N-H}\cdots\text{N})_{st}$, $\nu\text{S}(\text{N-H})_{st}$, $\nu\text{S}(\text{OH})_{st}$	3367, 3200	3413	$\nu(\text{C-H})_{st}$	2900	2902
$\nu\text{S}(\text{C}=\text{N})_{st}$, $\nu\text{S}(\text{C-N})_{st}$, $\nu(\text{N}_2\text{-C-N})_{st}$	1677, 1636	1671	$\delta(\text{O-H})$, $\delta(\text{N-H})$, $\delta(\text{SO}_4)$	615	618
$\nu\text{S}(\text{R}_2\text{C-CH}_2\text{-}$ $\text{CR}_2)_{st}$	1054	1020	$\delta((\text{CH}_2)_n)$	-----	-----
$\nu(\text{S}=\text{O})$	1098	1114	$\delta(\text{O-H}\cdots\text{R})$	-----	-----

Las bandas pertenecientes al ion sulfato están ligeramente desplazadas debido al cambio que tuvo el sulfato al coordinarse. Este cambio es poco visible en este compuesto por lo poco definido del espectro, pero más adelante se ve claramente con otros compuestos. El compuesto $[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6\text{Cl}_2]$ es muy parecido en los desplazamientos, por lo cual no se incluyeron.

6.1.2 Caracterización por espectroscopía electrónica del compuesto $[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{H}_2\text{O})_3(\text{SO}_4)_3]$

Con lo que respecta al espectro electrónico con la técnica de reflectancia difusa se observa que los átomos de cobalto(II) presentan una geometría octaédrica, donde el compuesto $[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{H}_2\text{O})_3(\text{SO}_4)_3]$ tiene las transiciones ν_1 (${}^4\text{T}_{2g}(\text{F}) \leftarrow {}^4\text{T}_{1g}(\text{F})$) centrada en 8231 cm^{-1} y ν_3 (${}^4\text{T}_{1g}(\text{P}) \leftarrow {}^4\text{T}_{1g}(\text{F})$) centrada

en 19990 cm^{-1} (tabla 6.2), donde la banda de ν_3 es muy ancha característica para esta geometría, por lo que ν_2 (${}^4A_{2g}(F) \leftarrow {}^4T_{1g}(F)$) (calculada) se observa como un pequeño hombro en 17660 cm^{-1} (Figura 6.1). Las transiciones^{68,71} del compuesto $[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{H}_2\text{O})_3(\text{SO}_4)_3]$ se encuentran en posiciones intermedias al compararlas con $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ y $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{2+}$. El compuesto con cloruros presenta transiciones similares.

Tabla 6.2.- Valores de absorción para compuestos con Co^{2+} .

Compuesto	ν_1 (cm^{-1})	ν_2 (cm^{-1})	ν_3 (cm^{-1})
$[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$	8100	16000	19400
$[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{2+}$	9000		21100
$[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{H}_2\text{O})_3(\text{SO}_4)_3]$	8231	17660	19990
$[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6\text{Cl}_2]$	8200	17620	19965

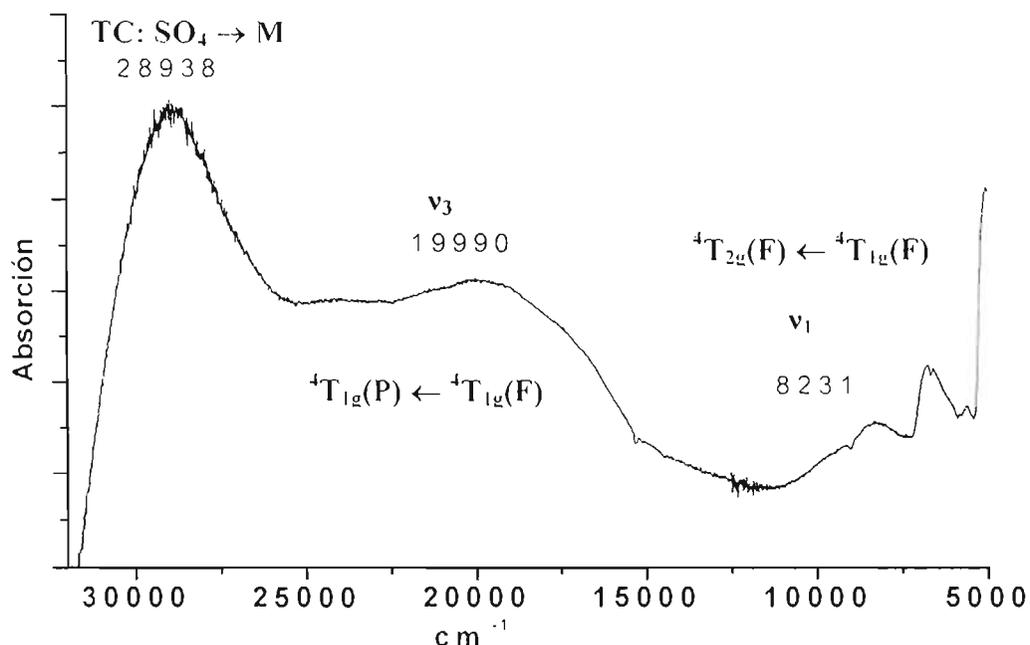


Figura 6.1.- Espectro electrónico del compuesto $[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{H}_2\text{O})_3(\text{SO}_4)_3]$.

6.1.3 Propuesta estructural de los compuestos $[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{H}_2\text{O})_3(\text{SO}_4)_3]$ y $[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6\text{Cl}_2]$

De los análisis realizados a los compuestos con cobalto(II), se propone la estructura presentada en la figura 6.2, en donde el cobalto presenta una geometría octaédrica. Se propone que la stpa mantiene su estructura helicoidal que es la más estable (ver figura 5.1 en el capítulo V).

La stpa en el compuesto es un ligante neutro, ya que al aislar el compuesto se midió el pH de la disolución. No se reporta un valor debido a que el medio de reacción es metanol y es distinto al del agua, pero si se observa más ácida la disolución indicando la formación de H_2SO_4 . El modelado se realizó con ayuda de los programas hyperchem y mercury 1.2.1, utilizando la estructura más estable de acuerdo a la caracterización de análisis elemental, espectrometría de masas, IR, RMN, espectroscopia electrónica y absorción atómica. En el compuesto $[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6\text{Cl}_2]$ los cloros están sustituyendo un sulfato en la propuesta.

Con ayuda del programa hyperchem se modelaron las propuestas para las estructuras, mostrando la estructura más estable de cada compuesto que se obtiene con este programa.

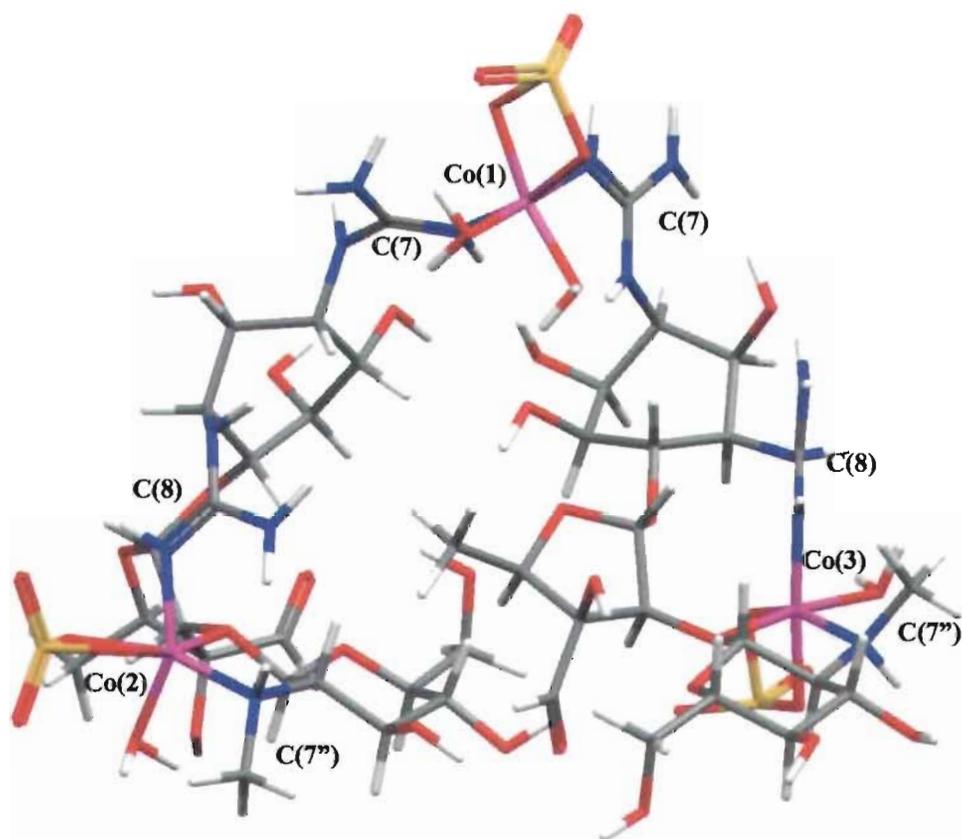
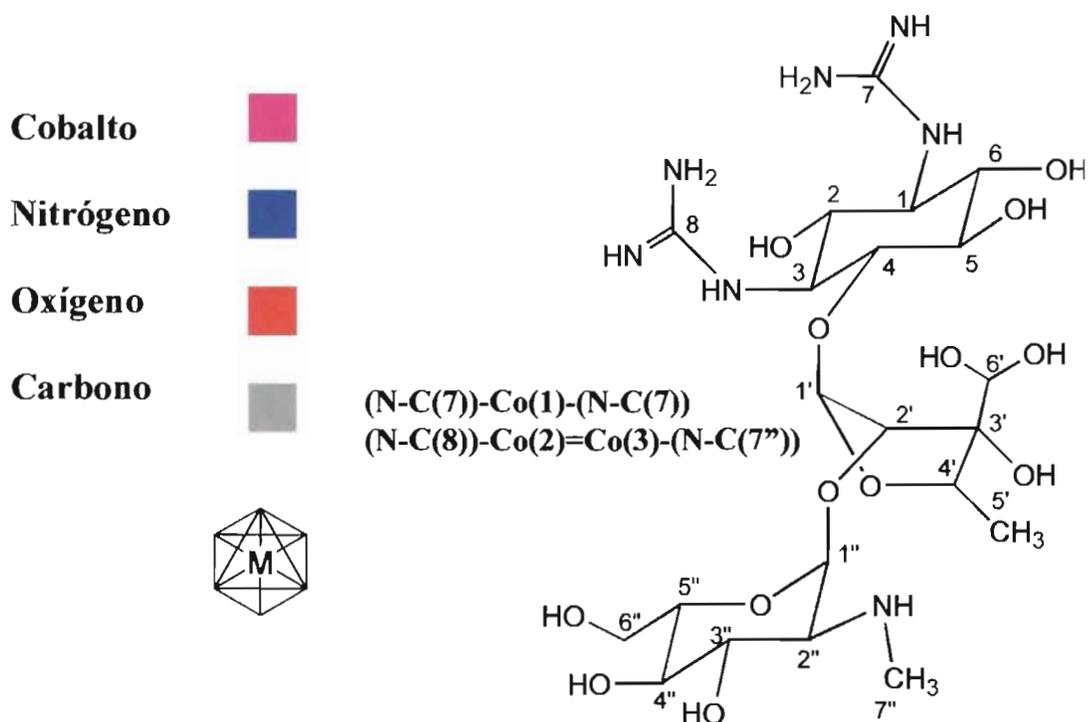


Figura 6.2.- Estructura propuesta del $[Co_3stpa_2(H_2O)_3(SO_4)_3]$.



6.2 Compuesto de coordinación $[\text{Ni}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{SO}_4)_2] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

En las reacciones de síntesis con Ni^{2+} y stpa, se obtuvo siempre el compuesto $[\text{Ni}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{SO}_4)_2] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, sin importar las condiciones de reacción empleadas. En el caso de la reacción llevada a cabo con NiCl_2 se obtuvo un rendimiento muy bajo por lo que no fue posible caracterizarlo.

6.2.1 Caracterización por espectrometría de masas e IR del compuesto $[\text{Ni}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{SO}_4)_2] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

En espectrometría de masas para el compuesto sintetizado con Ni^{2+} se detectó la señal en 582 (m/z) perteneciente a la stpa y la de std en 263 (m/z).

El espectro de IR del compuesto, está poco definido y no se observan desplazamientos significativos de las bandas pertenecientes al compuesto $[\text{Ni}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{SO}_4)_2] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ en comparación con la stpa (Tabla 6.3).

Tabla 6.3.- Principales frecuencias de vibración de la stpa y $[\text{Ni}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{SO}_4)_2] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

	stpa ₂ (H ₂ SO ₄) ₃	[Ni ₂ stpa (H ₂ O) ₂ (SO ₄) ₂]		stpa ₂ (H ₂ SO ₄) ₃	[Ni ₂ stpa (H ₂ O) ₂ (SO ₄) ₂]
$\nu(\text{N-H-N})_{\text{st}}$	3367,	3347,	$\nu(\text{C-H})_{\text{st}}$	2900	2920
$\nu_{\text{S}}(\text{N-H})_{\text{st}}$	3200	3208			
$\nu_{\text{S}}(\text{OH})_{\text{st}}$					
$\nu_{\text{S}}(\text{C=N})_{\text{st}}$	1677,	1678,	$\nu(\text{S=O})$	1098	1092
$\nu_{\text{S}}(\text{C-N})_{\text{st}}$	1636	1636			
$\nu(\text{N}_2\text{-C-N})_{\text{st}}$					
$\nu_{\text{S}}(\text{R}_2\text{C-CH}_2\text{-CR}_2)_{\text{st}}$	1054	1020	$\delta(\text{SO}_4)$	615	616

Dado que no se observa un desplazamiento significativo en las bandas del compuesto en con respecto a las del ligante, se propone que la interacción del níquel(II) en la stpa es muy débil.

6.2.2 Caracterización por espectroscopía electrónica del compuesto $[\text{Ni}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{SO}_4)_2] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

El espectro electrónico nos da información tanto del átomo metálico como del sulfato y del ligante coordinado, ya que se observa que el compuesto tiene tres transiciones d-d permitidas (Figura 6.3).

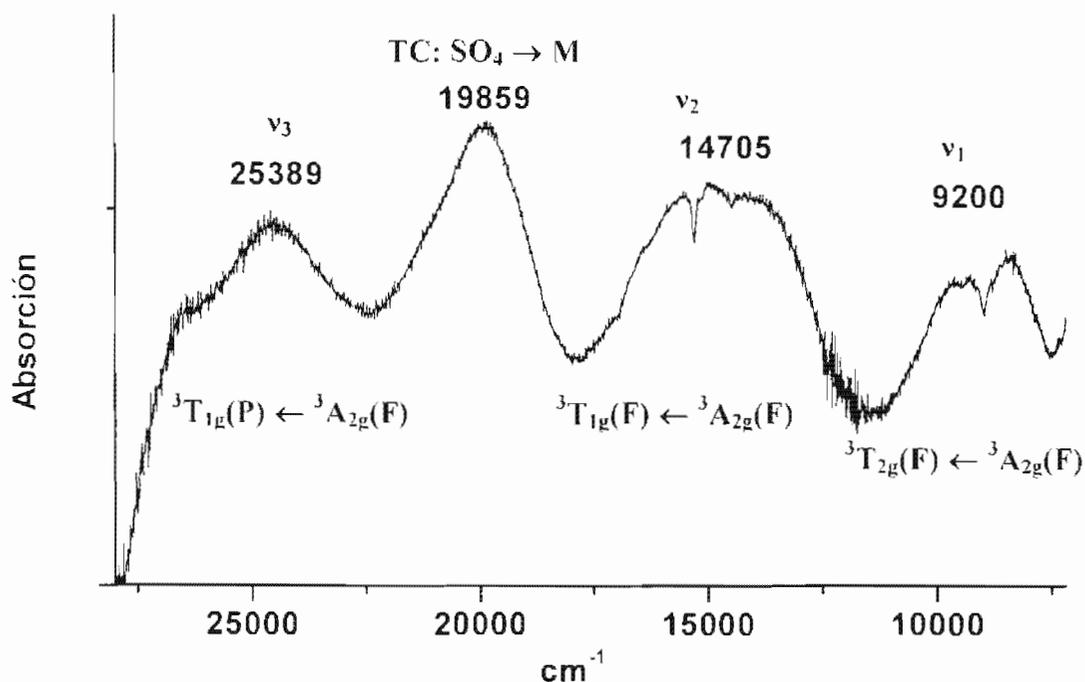


Figura 6.3.- Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ni}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{SO}_4)_2] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

Las tres transiciones muestran que los átomos de níquel presentan una geometría octaédrica. En la tabla 6.4 se muestran y comparan las

transiciones^{68,71} pertenecientes a compuestos con Ni^{2+} , que tienen una geometría octaédrica, $[Ni(H_2O)_6]$ y $[Ni(NH_3)_6]$.

Tabla 6.4.- Valores de absorción con Ni^{2+} .

Compuesto	ν_1 (cm^{-1})	ν_2 (cm^{-1})	ν_3 (cm^{-1})
$[Ni(H_2O)_6]$	8500	13800	25300
$[Ni(NH_3)_6]$	10750	17500	28200
$[Ni_2stpa(H_2O)_2(SO_4)_2]$	9200	14705	25389

En el espectro se observan tres bandas definidas pertenecientes a las transiciones ν_1 (${}^3T_{2g}(F) \leftarrow {}^3A_{2g}(F)$), ν_2 (${}^3T_{1g}(F) \leftarrow {}^3A_{2g}(F)$) y ν_3 (${}^3T_{1g}(P) \leftarrow {}^3A_{2g}(F)$). La primera transición ν_1 en 9200 cm^{-1} corresponde al $10 Dq$ para este tipo de compuestos.

Al observar los valores de absorción en la tabla de los compuestos de Ni^{2+} , se ve claramente que el valor de absorción del compuesto de coordinación con stpa es intermedio al compararlo con el hexamin y el hexacua. Esto nos habla de que en la esfera de coordinación del níquel se encuentran átomos de nitrógeno y oxígeno.

En todos los compuestos de coordinación obtenidos (con Ni^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} y Ca^{2+}) aparece una banda en la región de 19000 cm^{-1} , la cual se propone que esta asociado a la interacción de los grupos sulfato con los iones metálicos, la banda aparece con excepción de los compuestos con Co^{2+} y Cu^{2+} ya que las bandas de transición electrónicas se presentan en esta región. Esta banda únicamente se observa en los compuestos de coordinación ya que no está presente en la stpa en estado libre y tampoco en el sulfato de la sal metálica.

En el compuesto con Co^{2+} la banda asignada como ν_3 es más ancha de lo esperado por lo que muy probablemente también se encuentre encima la banda observada en 19000 cm^{-1} presente en el compuesto de níquel.

6.2.3 Caracterización por termogravimetría del compuesto $[\text{Ni}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{SO}_4)_2] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

En el análisis termogravimétrico (Figura 6.4) se encontró que en un intervalo de temperatura de 50-110°C hay una pérdida de 7 moléculas de agua de hidratación, que no se encuentra por análisis elemental, dado que el compuesto es higroscópico por lo que la fórmula mínima al paso del tiempo es $[\text{Ni}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{SO}_4)_2] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. La segunda pérdida entre 190-220 °C corresponde a la pérdida de 2 moléculas de agua, lo cual concuerda con nuestro análisis elemental. Después de esta pérdida el compuesto se descompone.

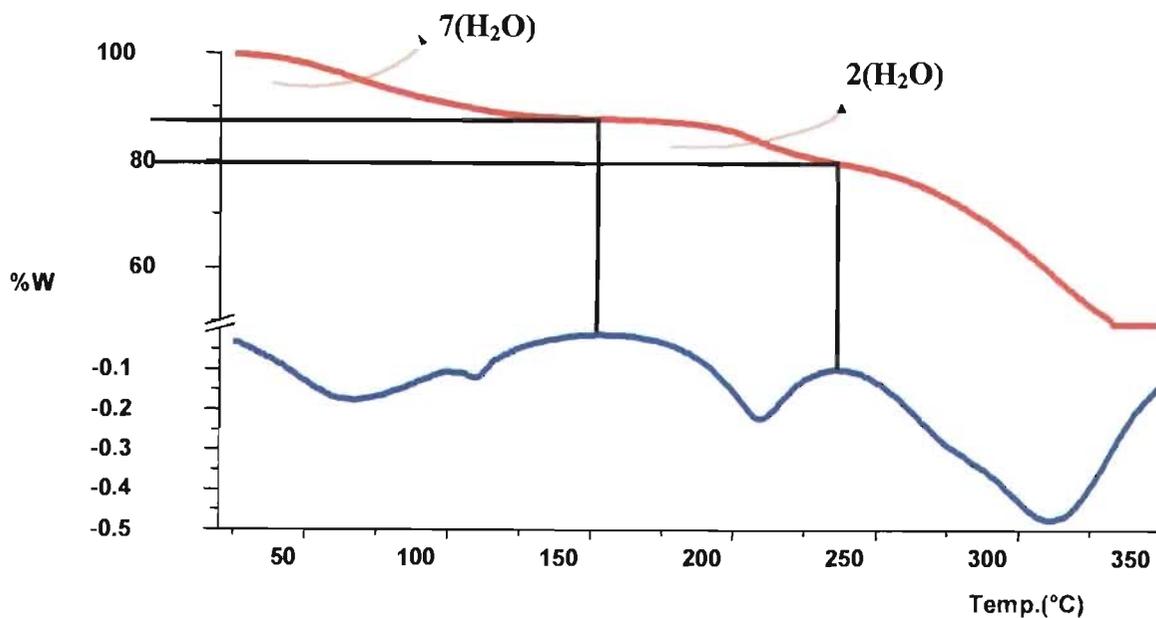


Figura 6.4.- Termograma (TG y DTG) del compuesto $[\text{Ni}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{SO}_4)_2] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

6.2.4 Propuesta estructural del compuesto $[\text{Ni}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{SO}_4)_2]\cdot 7\text{H}_2\text{O}$

A partir de la caracterización del compuesto con níquel(II) se propone la estructura presentada en la figura 6.5. El níquel(II) presenta una geometría octaédrica, donde los sitios de coordinación de la stpa son similares a los propuestos para el $[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{H}_2\text{O})_3(\text{SO}_4)_3]$. Así mismo se observa que la stpa mantiene su estructura más estable, con uno de los grupos guanidino orientados dentro de la hélice y el otro fuera de ella.

Con ayuda del programa hyperchem se pudo modelar la estructura propuesta.

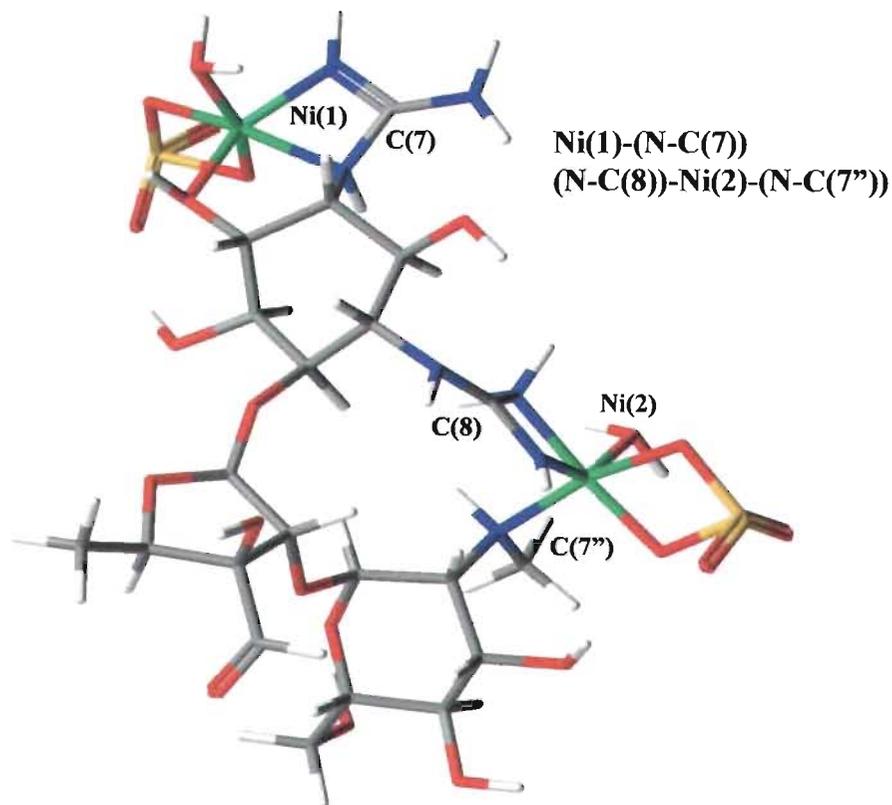


Figura 6.5.- Estructura propuesta para $[\text{Ni}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{SO}_4)_2]\cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

6.3 Compuestos de coordinación $[\text{Cu}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{13}(\text{SO}_4)_6]$ y $[\text{Cu}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$

En metanol, los compuestos de coordinación con Cu^{2+} así como los compuestos sintetizados con formula general $[\text{M}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_x(\text{SO}_4)_6]$ ($\text{M}=\text{Zn}^{2+}$, Mn^{2+} y Ca^{2+}), forman compuestos polimetálicos con las sales que contienen sulfato ($[\text{Cu}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{13}(\text{SO}_4)_6]$), mientras con cloruros solo dos átomos metálicos están coordinados ($[\text{Cu}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$), con formula general $[\text{M}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_x(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$. En las reacciones con sulfato al utilizar agua como medio de reacción se obtuvo una hidrólisis de la stpa a std debido al cambio de $\text{pH}=2$ en disolución. La formación de los compuestos de coordinación polimetálicos se lleva a cabo inclusive al cambiar los tiempos de reacción y relaciones estequiométricas.

6.3.1 Caracterización por espectrometría de masas e IR de los compuestos $[\text{Cu}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{13}(\text{SO}_4)_6]$ y $[\text{Cu}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$

En espectrometría de masas para los compuestos $[\text{Cu}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{13}(\text{SO}_4)_6]$ y $[\text{Cu}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$, se encontraron las señales en 582 (m/z) correspondientes a la molécula de stpa y la de std en 263 (m/z), encontrando reproducibilidad en todos los compuestos.

Debido a que los espectros de IR son similares solo los datos del compuesto $[\text{Cu}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{13}(\text{SO}_4)_6]$ se muestran en la tabla 6.5. Los espectros son muy parecidos a la stpa en estado libre, por tal motivo no es posible asignar un mayor número de bandas (Figura 6.6).

Tabla 6.5.- Principales frecuencias de vibración de la stpa y
 $[\text{Cu}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{13}(\text{SO}_4)_6]$

	stpa_2 $(\text{H}_2\text{SO}_4)_3$	$[\text{Cu}_6\text{stpa}$ $(\text{H}_2\text{O})_{13}$ $(\text{SO}_4)_6]$		stpa_2 $(\text{H}_2\text{SO}_4)_3$	$[\text{Cu}_6\text{stpa}$ $(\text{H}_2\text{O})_{13}$ $(\text{SO}_4)_6]$
$\nu(\text{N-H}\cdots\text{N})_{\text{st}}$, $\nu_{\text{S}}(\text{N-H})_{\text{st}}$, $\nu_{\text{S}}(\text{OH})_{\text{st}}$	3367, 3200	3393, 3209	$\nu(\text{C-H})_{\text{st}}$	2900	2930
$\nu_{\text{S}}(\text{C=N})_{\text{st}}$, $\nu_{\text{S}}(\text{C-N})_{\text{st}}$, $\nu(\text{N}_2\text{-C-N})_{\text{st}}$	1677, 1636	1677, 1638	$\delta((\text{CH}_2)_n)$	-----	-----
$\nu_{\text{S}}(\text{R}_2\text{C-CH}_2\text{-}$ $\text{CR}_2)_{\text{st}}$	1054	1058	$\delta(\text{O-H}\cdots\text{R})$	-----	-----
$\nu(\text{S=O})$	1098	1101	$\delta(\text{O-H})$ $\delta(\text{N-H})$ $\delta(\text{SO}_4)$	615	611

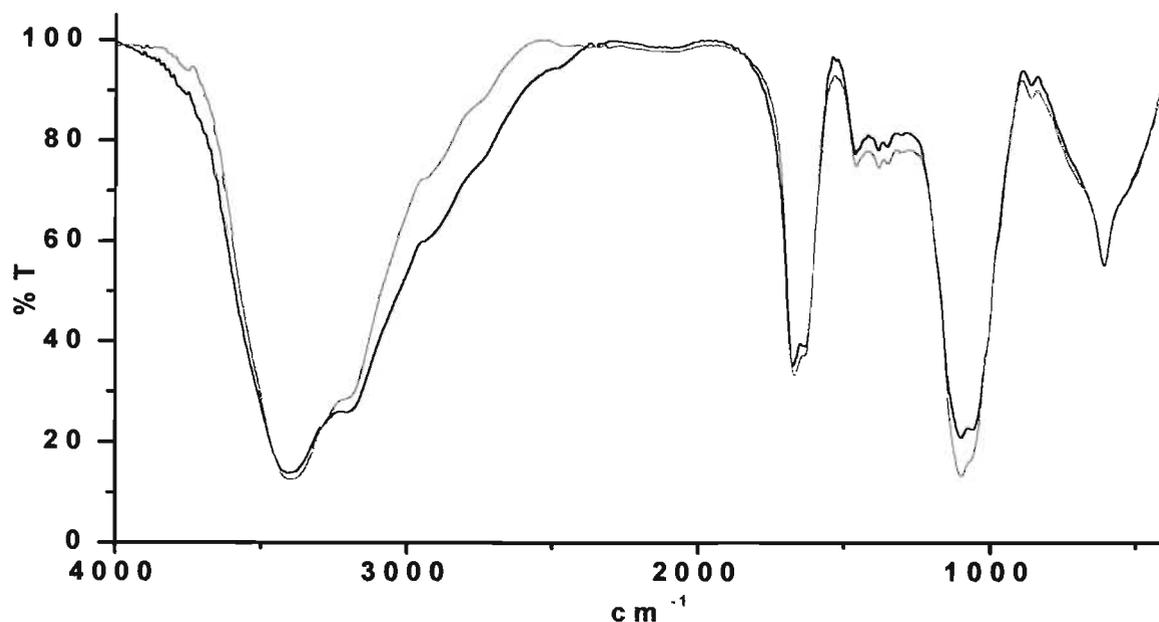


Figura 6.6.- Espectros de IR de $[\text{Cu}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{13}(\text{SO}_4)_6]$ y
 $[\text{Cu}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$.

6.3.2 Caracterización por espectroscopía electrónica de los compuestos $[\text{Cu}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{13}(\text{SO}_4)_6]$ y $[\text{Cu}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$

En el espectro electrónico, para ambos compuestos (de color azul verdoso) presentan una banda alrededor de 12200 cm^{-1} , que pertenece a la transición^{68,71} electrónica d-d ya que los compuestos de coordinación con Cu^{2+} solo presentan una transición permitida por tratarse de un d^9 , pero al ampliar la región de 19000 a 20000 cm^{-1} los compuestos polimetálicos $[\text{Cu}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{13}(\text{SO}_4)_6]$ y $[\text{Cu}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$ presentan un hombro que se debe a la transferencia de carga del sulfato hacia el ion metálico como se ha observado en los otros compuestos de coordinación (Figura 6.7). La posición de la banda de absorción en el espectro indica que el ion Cu^{2+} presenta una geometría tetraédrica, en ambos compuestos.

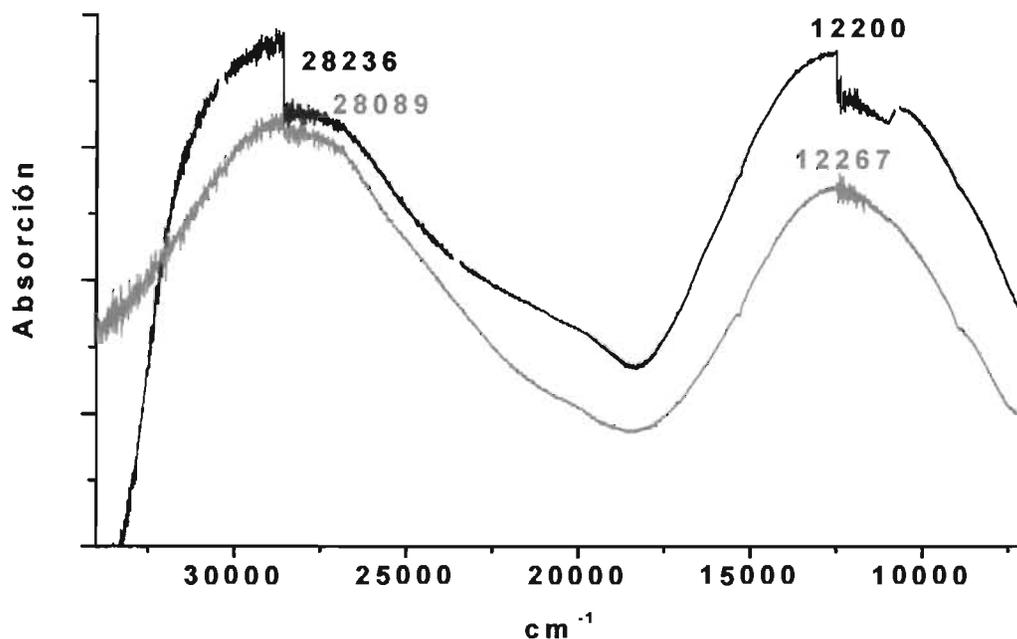


Figura 6.7.- Espectros electrónicos de los compuestos $[\text{Cu}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{13}(\text{SO}_4)_6]$ y $[\text{Cu}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$.

6.3.3 Propuesta estructural de los compuestos $[\text{Cu}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{13}(\text{SO}_4)_6]$ y $[\text{Cu}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$

En base a la caracterización de los compuestos $[\text{Cu}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{13}(\text{SO}_4)_6]$ y $[\text{Cu}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$ se propone una estructura probable y estable con los programas antes mencionados.

Para el compuesto $[\text{Cu}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{13}(\text{SO}_4)_6]$ se propone una estructura con geometría tetraédrica, con dos átomos metálicos ocupando la posición correspondiente a los iones sulfato en la stpa en estado libre, mientras los otros iones metálicos se encuentran ocupando los sitios de coordinación disponibles fuera de la estructura helicoidal de la stpa (Figura 6.8).

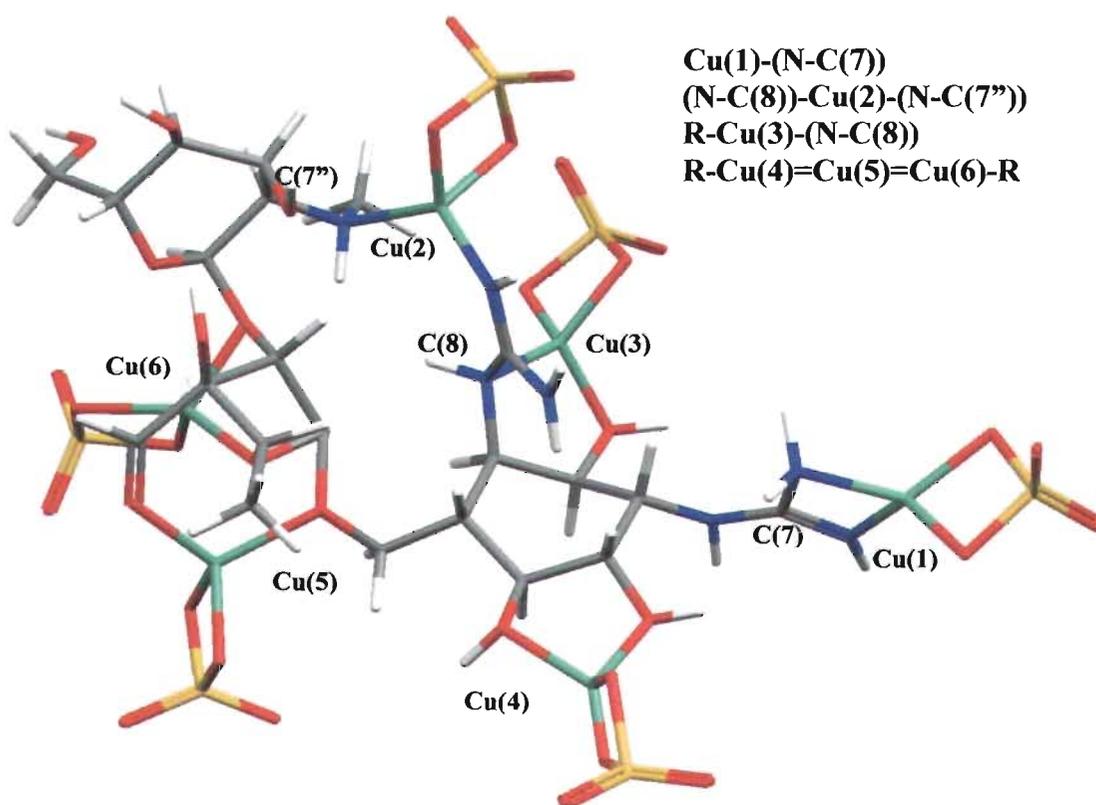


Figura 6.8.- Estructura propuesta para $[\text{Cu}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{13}(\text{SO}_4)_6]$.

Para la propuesta del compuesto $[\text{Cu}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$, que también presenta una geometría tetraédrica se propone una ocupación de los átomos metálicos en el sitio ocupado por los sulfato, manteniendo la estructura helicoidal de la stpa. Cabe señalar que al realizar un análisis cualitativo de cloruros con nitrato de plata se observó la precipitación de cloruro de plata, evidenciando la presencia de estos iones en el compuesto. En esta estructura se propone la sustitución de un átomo de Cl^- y uno de agua por un grupo sulfato (Figura 6.9).

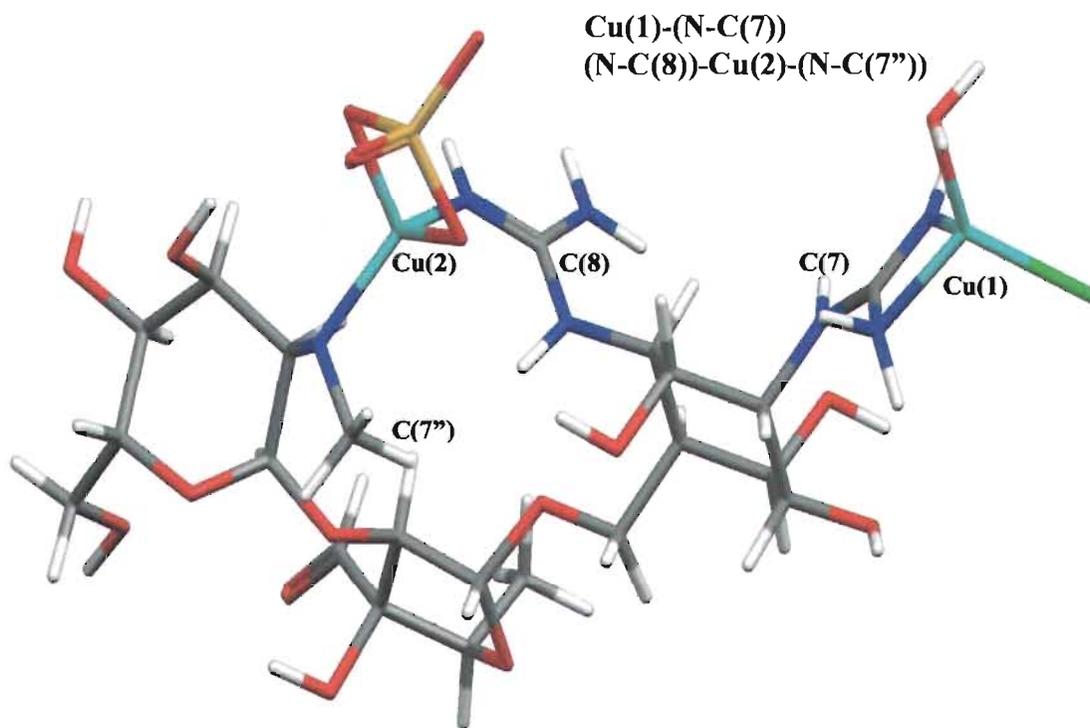


Figura 6.9.- Estructura propuesta para $[\text{Cu}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$.

6.4 Compuestos de coordinación con manganeso(II), $[\text{Mn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{16}(\text{SO}_4)_6]$ y $[\text{Mn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$

En las reacciones con los iones metálicos siguientes se hizo un mayor número de variaciones estequiométricas (1:10 a 1:5) que se refleja en la cantidad de iones que se coordinan.

Los compuestos de coordinación con Mn^{2+} forman compuestos polimetálicos como los compuestos formados con Cu^{2+} , incluso al cambiar las condiciones de reacción el comportamiento es muy similar.

6.4.1 Caracterización por espectrometría de masas e IR de los compuestos $[\text{Mn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{16}(\text{SO}_4)_6]$ y $[\text{Mn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$

En espectrometría de masas para los compuestos $[\text{Mn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{16}(\text{SO}_4)_6]$ y $[\text{Mn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$, se encontraron únicamente las señales en 582 (m/z) correspondientes a la molécula de stpa y la de std en 263 (m/z).

Las principales frecuencias de vibración de las bandas características en la stpa y el compuesto de coordinación se muestran en la tabla 6.6. En el IR de los compuestos (Figura 6.10) se pueden observar los desplazamientos en dichas bandas. En el espectro de IR del compuesto $[\text{Mn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{16}(\text{SO}_4)_6]$, fue posible asignar un mayor número de bandas donde se observa como la banda ancha arriba de 3398 cm^{-1} cambia en intensidad, indicando una disminución en las vibraciones OH.

En la región de 1670-1636 se define una banda de intensidad media que corresponde a la vibración $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{st}}$ y $\nu_s(\text{N}-\text{C}-\text{N})_{\text{st}}$ del grupo guanidino. En este caso, al desplazarse se evidencia la interacción de los átomos metálicos con los grupos guanidino.

La señal intensa en 1018 cm^{-1} correspondiente a la vibración $\nu_s(\text{R}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CR}_2)_{\text{st}}$ del anillo, se llega a definir debido a la interacción que tienen los OH del anillo con el Mn^{2+} .

Las señales en 625 cm^{-1} y 608 cm^{-1} se definen gracias a que en la zona del esqueleto se desdoblán las bandas debido a la influencia que ejercen los iones metálicos con los grupos OH de la molécula, esto nos habla de una posible coordinación del ion metálico con estos grupos, estas señales indican claramente el cambio del sulfato al entrar en la esfera de coordinación del metal y coordinarse^{68,74}. Debido a esto se logran ver: las bandas de 655 cm^{-1} correspondiente a la vibración $\delta((\text{CH}_2)_n)$, la banda en 506 cm^{-1} correspondiente a la vibración $\delta(\text{O}-\text{H}-\text{R})$ ⁷²⁻⁷⁵, además la banda en 820 cm^{-1} que indica una interacción de los enlaces glucosídicos con los iones metálicos.

Para el compuesto $[\text{Mn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$ las bandas y el espectro son muy similares a las de la stpa y las frecuencias de vibración no son muy diferentes, por lo que se discutirá principalmente las bandas del compuesto

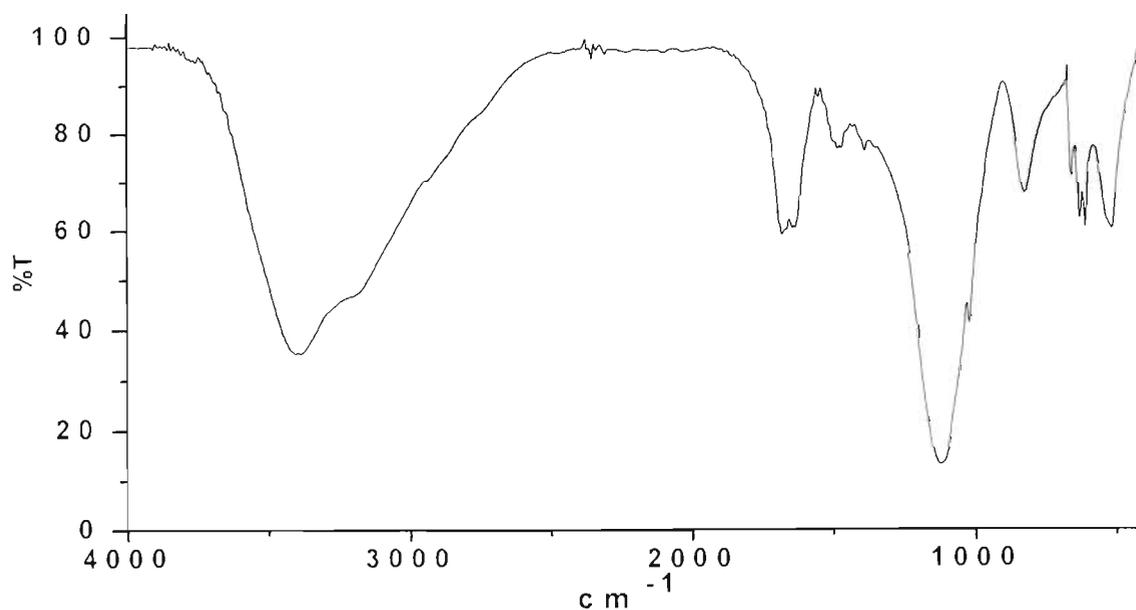


Figura 6.10.- Espectro de IR de $[\text{Mn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{16}(\text{SO}_4)_6]$.

Tabla 6.6.- Principales frecuencias de vibración de la stpa y
 $[\text{Mn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{16}(\text{SO}_4)_6]$.

	stpa ₂ (H ₂ SO ₄) ₃	[Mn ₆ stpa (H ₂ O) ₁₆ (SO ₄) ₆]		stpa ₂ (H ₂ SO ₄) ₃	[Mn ₆ stpa (H ₂ O) ₁₆ (SO ₄) ₆]
$\nu(\text{N-H--N})_{\text{st}}$	3367,	3398,	$\nu(\text{C-H})_{\text{st}}$	2900	2926
$\nu_{\text{S}}(\text{N-H})_{\text{st}}$	3200	3208			
$\nu_{\text{S}}(\text{OH})_{\text{st}}$					
$\nu_{\text{S}}(\text{C=N})_{\text{st}}$	1677,	1670,	$\delta((\text{CH}_2)_n)$		655
$\nu_{\text{S}}(\text{C-N})_{\text{st}}$	1636	1636		-----	
$\nu(\text{N}_2\text{-C-N})_{\text{st}}$					
$\nu_{\text{S}}(\text{R}_2\text{C-CH}_2\text{-CR}_2)_{\text{st}}$	1054	1018	$\delta(\text{O-H--R})$	-----	520
$\nu(\text{S=O})$	1098	1116	$\delta(\text{SO}_4)$	615	625 608

6.4.2 Caracterización por espectroscopía electrónica de los compuestos de $[\text{Mn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{16}(\text{SO}_4)_6]$ y $[\text{Mn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$

En el espectro electrónico se observa la banda en 19767 cm^{-1} que aparece en compuestos de coordinación con este ligante. Esto nos indica una interacción ligante-metal.

El Mn^{2-} es un d^5 de alto spin, por lo que no tiene transiciones $d-d$ ^{68,71}. La transición observada en 19767 cm^{-1} (Figura 6.11), se debe a la coordinación del grupo sulfato al ion metálico dando lugar a una transferencia de carga. El espectro del compuesto $[\text{Mn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$ es muy similar al del compuesto $[\text{Mn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{16}(\text{SO}_4)_6]$, razón por la cual no se presenta.

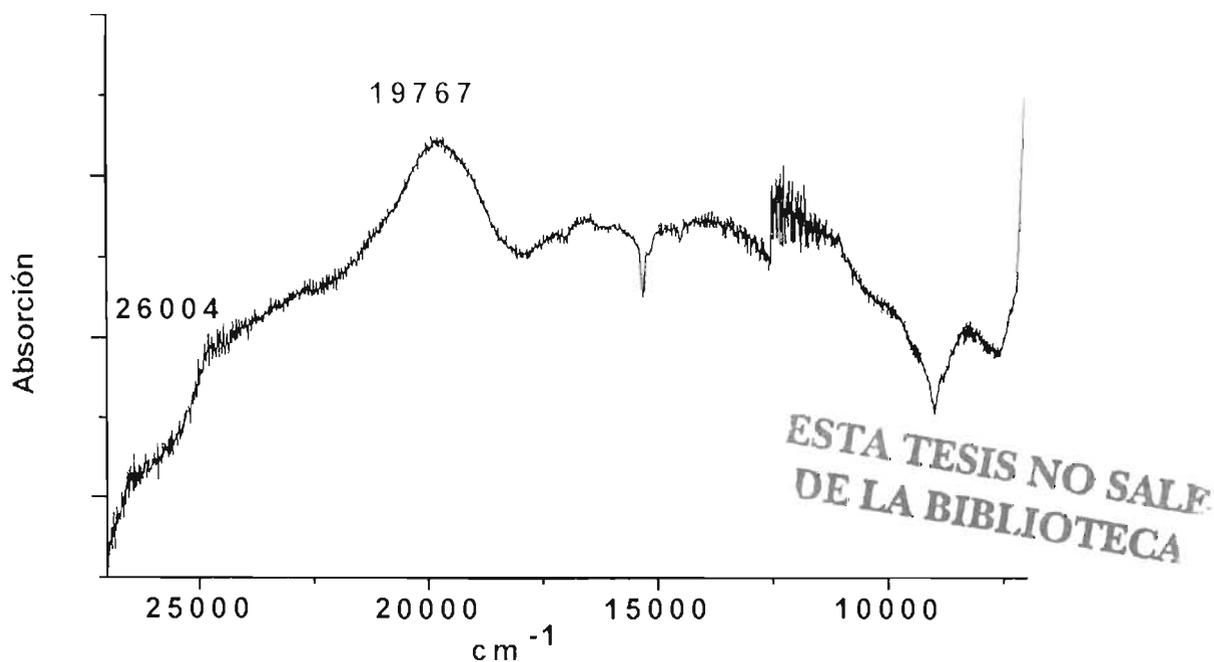


Figura 6.11.- Espectro electrónico de $[\text{Mn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{16}(\text{SO}_4)_6]$.

6.4.3 Propuesta estructural de los compuestos $[\text{Mn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{16}(\text{SO}_4)_6]$ y $[\text{Mn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$

En base a la caracterización de los compuestos $[\text{Mn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{16}(\text{SO}_4)_6]$ y $[\text{Mn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$ se proponen las siguientes estructuras probables para todos los compuestos con este tipo de fórmulas mínimas.

Para el compuesto $[\text{Mn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{16}(\text{SO}_4)_6]$ se propone con una geometría octaédrica con dos átomos metálicos dentro de la estructura helicoidal, mientras los otros 4 átomos metálicos ocupan posiciones fuera de este arreglo. Para todos los demás compuestos con fórmula general $[\text{M}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_x(\text{SO}_4)_6]$ se proponen estructuras similares (Figura 6.12).

En el caso de la estructura para los compuestos con fórmula general $[\text{M}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_x(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$, se propone una estructura con geometría octaédrica con el átomo de Cl^- y la molécula de agua sustituyendo a un grupo sulfato (Figura 6.13).

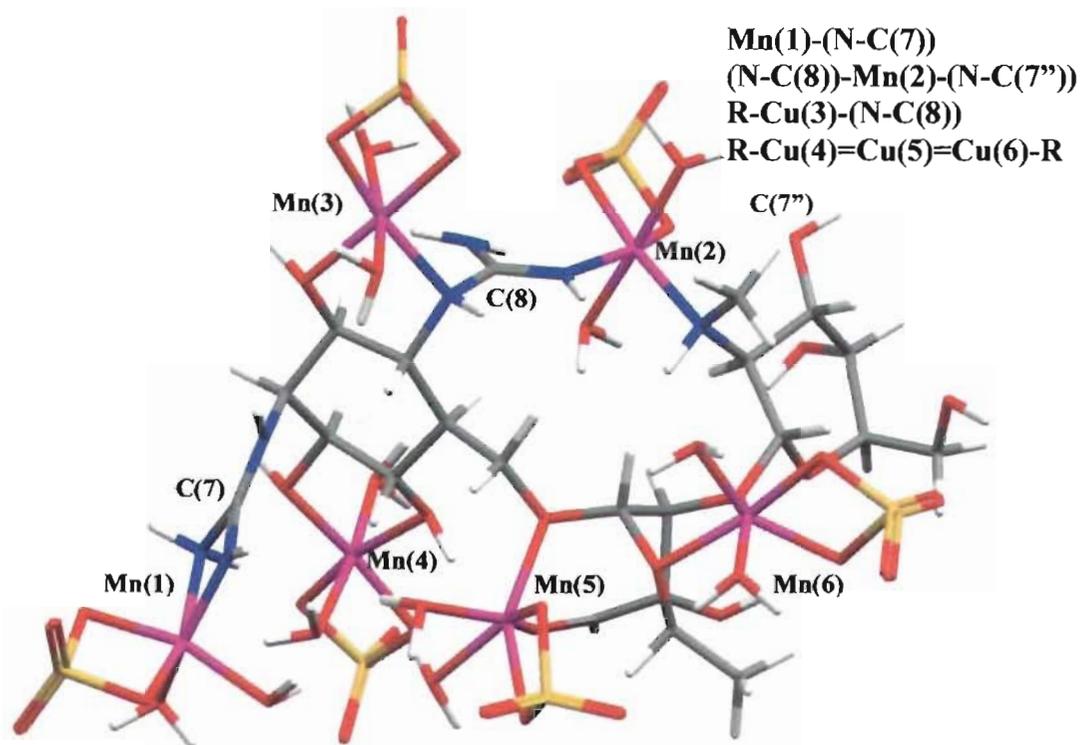


Figura 6.12.- Estructura propuesta para $[\text{Mn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{16}(\text{SO}_4)_6]$.

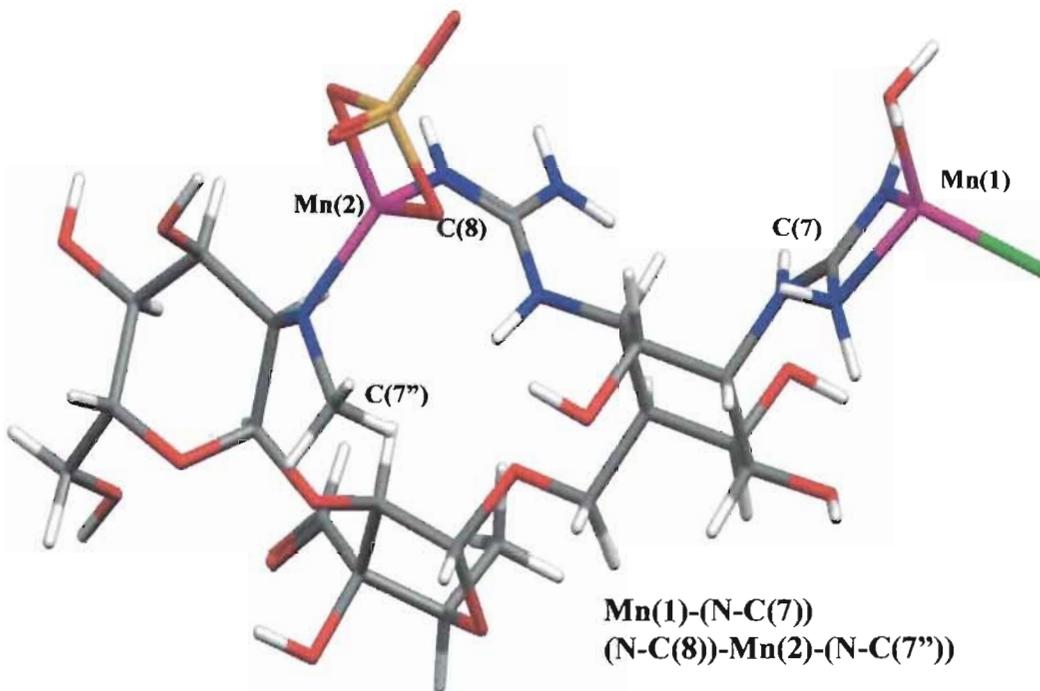


Figura 6.13.- Estructura propuesta para $[\text{Mn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$.

6.5 Compuestos de coordinación con zinc(II), $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Zn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Debido a la importancia biológica que tienen los iones metálicos como el Zn^{2+} y Ca^{2+} resulta interesante y reviste de importancia el estudio de los compuestos de coordinación de la stpa con estos iones metálicos, pero sin dejar de lado otros iones metálicos presentes en menores concentraciones, pero de igual interés como el Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} .

Los compuestos con Zn^{2+} obtenidos a partir de las reacciones con ZnSO_4 ó ZnCl_2 se estudiaron en diferentes condiciones, inclusive lo más cercano posible a las condiciones fisiológicas. Los compuestos obtenidos se caracterizaron por diversas técnicas analíticas y espectroscópicas que se discutirán a continuación.

6.5.1 Caracterización por espectrometría de masas e IR de $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Zn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Por medio de la espectrometría de masas se corroboró que la molécula de stpa permanece completa, puesto que en ella se detectó la señal en 582 (m/z) correspondiente a la stpa y la de std en 263 (m/z). En ambos compuestos se tienen estas señales, pero adicionalmente para el compuesto $[\text{Zn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ se observa la fracción $[\text{Zn}\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Cl}]\text{Cl}$ en 772 (m/z), mientras en 773 (m/z) se tiene una señal que tiene 1/3 de intensidad, indicando la isotopía del cloruro.

En el IR del compuesto $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ se observa un cambio significativo en las bandas de absorción debido a la coordinación del ion metálico con los átomos de oxígeno y nitrógeno de la stpa. Las bandas

características de la stpa y de los compuestos $[Zn_2stpa(H_2O)(SO_4)Cl]Cl \cdot 2H_2O$ y $[Zn_6stpa(H_2O)_{12}(SO_4)_6] \cdot 2H_2O$, se muestran en la tabla 6.7.

Tabla 6.7.- Principales frecuencias de vibración de stpa, $[Zn_6stpa(H_2O)_{12}(SO_4)_6] \cdot 2H_2O$ y $[Zn_2stpa(H_2O)(SO_4)Cl]Cl \cdot 2H_2O$.

	stpa ₂ (H ₂ SO ₄) ₃	[Zn ₆ stpa (H ₂ O) ₁₂ (SO ₄) ₆] •2H ₂ O	[Zn ₂ stpa(H ₂ O) Cl(SO ₄)Cl] •2H ₂ O
$\nu(N-H--N)_{st}$	3367,	3346, 3208	3360, 3220
$\nu_s(N-H)_{st}$	3200		
$\nu_s(OH)_{st}$			
$\nu_s(C=N)_{st}$	1677,	1670, 1636	1670, 1636
$\nu_s(C-N)_{st}$	1636		
$\nu(N_2-C-N)_{st}$			
$\nu_s(R_2C-CH_2-CR_2)_{st}$	1054	1020	1054
$\nu(S=O)$	1098	1109	1094
$\nu(C-H)_{st}$	2900	2932	2910
$\delta((CH_2)_n)$	-----	668, 738	-----
$\delta(O-H--R)$	-----	506	-----
$\delta(O-H)$	615	619,	615
$\delta(N-H)$		604	
$\delta(SO_4)$			

Los espectros tienen cambios en sus desplazamientos, debido a la interacción que tiene la stpa con los átomos de los iones metálicos (Figura 6.14). Se observa como la banda ancha arriba de 3000 cm^{-1} cambia para el compuesto $[Zn_6stpa(H_2O)_{12}(SO_4)_6] \cdot 2H_2O$.

Los espectros evidencian la interacción que existe entre los iones Zn^{2+} y la stpa con los OH de la molécula desdoblado las bandas y permitiendo

definir las bandas $\delta((\text{CH}_2)_n)$, $\delta(\text{O-H--R})$, $\delta(\text{O-H})$, $\delta(\text{N-H})$ y $\delta(\text{SO}_4)$, que tienen un desplazamiento significativo.

En la región de $1680\text{-}1630\text{ cm}^{-1}$ se define una banda de intensidad media que corresponde a la vibración $\nu(\text{C=N})_{\text{st}}$ y $\nu_{\text{s}}(\text{N-C-N})_{\text{st}}$ del grupo guanidino. Existen diferentes señales en 1670 cm^{-1} , 1660 cm^{-1} , 1636 cm^{-1} , por lo que se deduce que si existe interacción entre los iones metálicos y los grupos guanidino de la stpa. Se observa en la región del esqueleto que la señal en 1054 cm^{-1} perteneciente a $\nu_{\text{s}}(\text{R}_2\text{C-CH}_2\text{-CR}_2)_{\text{st}}$ en la stpa se desplaza a 1022 cm^{-1} por la coordinación de los OH de la std con el Zn^{2+} . Las señales en 604 cm^{-1} y 619 cm^{-1} correspondientes a los sulfatos coordinados se definen⁷⁴, debido a la interacción del ion metálico con los OH y las bandas en 668 cm^{-1} y 738 cm^{-1} que corresponden a la vibración $\delta((\text{CH}_2)_n)$ ⁷²⁻⁷⁵ se definen.

En el caso del compuesto $[\text{Zn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ los desplazamientos son similares con respecto a la stpa sin un cambio drástico en las bandas por lo que no se analiza a detalle el espectro (Figura 6.14).

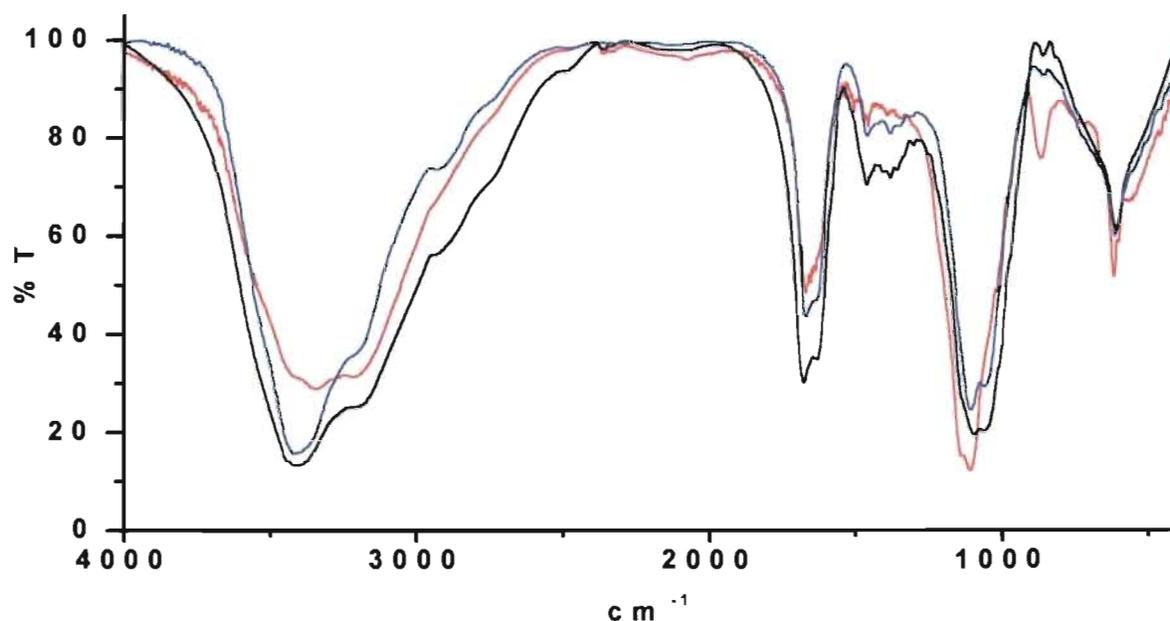


Figura 6.14.- Espectros de IR de $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Zn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $\text{stpa}_2(\text{H}_2\text{SO}_4)_3$.

6.5.2 Caracterización por espectroscopía electrónica de $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Zn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Los espectros electrónicos de absorción en estado sólido de los compuestos $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Zn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ nos da información acerca del ambiente electrónico de los iones metálicos al interactuar con el sulfato y con la stpa, ya que el Zn^{2+} no tiene transiciones permitidas y se observa claramente la banda en la región de 19000 cm^{-1} perteneciente a la transferencia de carga entre el sulfato y el ion metálico (Figura 6.15). El compuesto que tiene los cloros presenta dos bandas cercanas en la misma región que se atribuye al cambio en el ambiente electrónico del ion metálico por efecto del cloro desplazando en uno de los átomos metálicos la transferencia de carga.

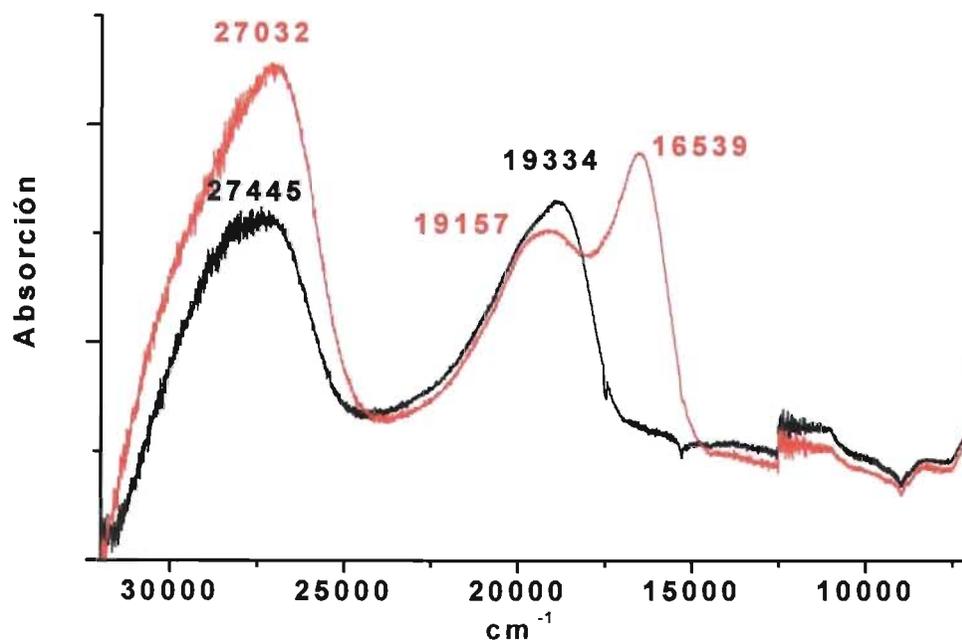


Figura 6.15.- Espectros electrónicos de $[\text{Zn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2(\text{H}_2\text{O})$ y $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

6.5.3 Caracterización por termogravimetría y absorción atómica de $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Zn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Por medio de absorción atómica se obtuvo que cada 0.02 g de $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, tiene una concentración de 408.4 ppm de Zn^{2+} . Con este dato se realizaron los calculos necesarios para obtener una relación atómica 1:6 (ligante-metal). Mientras que para el compuesto $[\text{Zn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, solo se obtiene una concentración de 50 ppm, lo cual indica una menor concentración de iones en el compuesto correspondiente a una relación 1:2 (ligante-metal) que concuerda con la propuesta.

A su vez, apoyado en el análisis termogravimétrico (TG y DTG) de los compuestos de coordinación se encontró que la cantidad de moléculas de agua de hidratación y coordinación para $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ concuerdan con nuestra propuesta evidenciando la primera perdida (Figura 6.16) de 2 moléculas de agua que se lleva a cabo en el intervalo entre 50-115°C lo cual indica que estas dos moléculas se encuentran débilmente unidas (de hidratación), la segunda perdida entre 155-235°C corresponde a 6 moléculas de agua de coordinación, por lo que se propone que de acuerdo con esta información que seguramente estas moléculas de agua se encuentran coordinados al ion metálico que se encuentran fuera de la estructura helicoidal, la ultima perdida corresponde a 6 moléculas de agua entre 240-280°C que están unidas con mayor fuerza por encontrarse coordinados a los iones metálicos que están dentro de la cavidad antes ocupada por los grupos sulfato, lo cual concuerda con nuestras propuestas estructurales, al tener la ultima perdida se observa que el compuesto se descompone. La suma de las moléculas de agua concuerdan con las propuestas con análisis elemental.

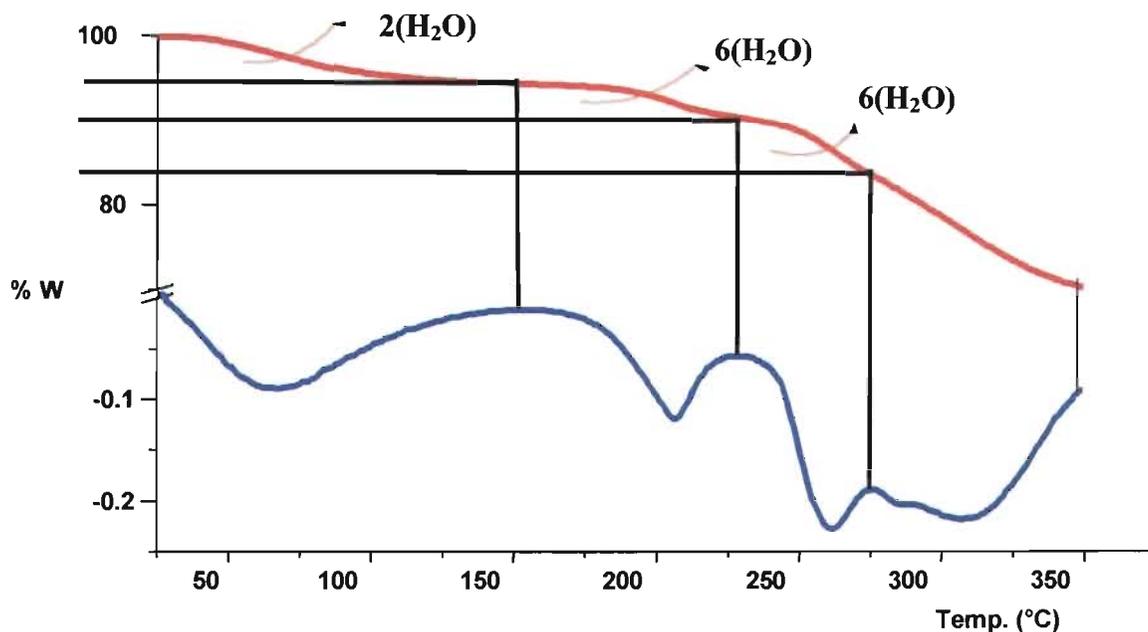


Figura 6.16.- Termograma (TG y DTG) del compuesto $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Para el compuesto $[\text{Zn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ se encontró en el análisis termogravimétrico (Figura 6.17) que, debido a que el compuesto es higroscópico se pierden 2 moléculas de agua de hidratación y un átomo de cloro en una primera pérdida entre 40-100°C, lo cual indica junto con un análisis cualitativo de cloruros con AgNO_3 la presencia de cloruros iónicos en el compuesto. La segunda pérdida en 190-220°C que corresponde a otra molécula de cloro y una moléculas de agua coordinados.

Como se ha mencionado, se proponen estructuras similares análogos a los compuestos con manganeso(II) con formula general $[\text{M}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_x(\text{SO}_4)_6]$ y $[\text{M}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_x(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$.

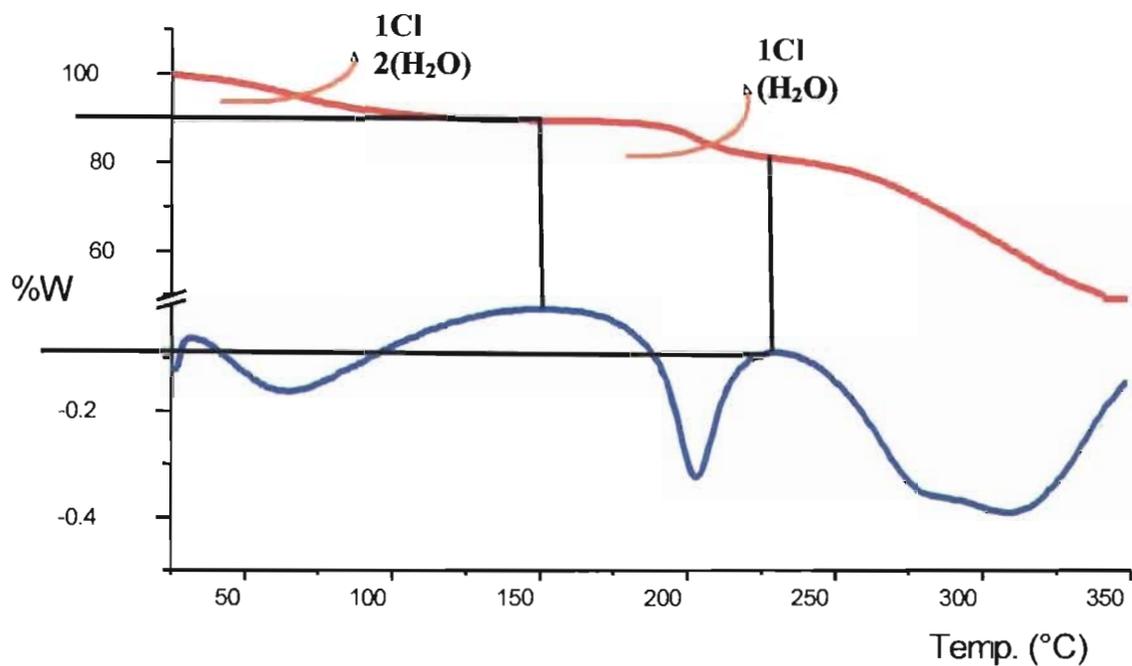


Figura 6.17.- Termograma (TG y DTG) del compuesto $[\text{Zn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2(\text{H}_2\text{O})$.

6.6 Compuestos de coordinación con mercurio(II), [Hgstpa(H₂O)₆SO₄](H₂SO₄) y [HgstpaSO₄]

Los compuestos de coordinación con Hg²⁺ tienen un comportamiento distinto a los demás compuestos con los otros iones metálicos. Esto se refleja en los análisis elementales y demás técnicas, donde los grupos guanidino están protonados dejando uno de los sulfato iónicos en su estructura. Al tomar en cuenta que las sales de mercurio son insolubles en agua, se purifican de manera similar a los compuestos con Ca²⁺, disolviendo en agua para recuperar el compuesto puro. Estos compuestos debido a su baja solubilidad no fue posible caracterizarlos con técnicas como RMN.

6.6.1 Caracterización por espectrometría de masas e IR del compuesto [Hgstpa(H₂O)₆SO₄](H₂SO₄)

Con la adición de ácido trifluoroacético, se pudo disolver un poco los compuestos [Hgstpa(H₂O)₆SO₄](H₂SO₄) y [HgstpaSO₄], que permitió detectar dos señales en espectrometría de masas en 582 (m/z) que corresponde a la molécula de stpa y en 263 (m/z) a la de std.

En los espectros de IR se tienen cambios poco significativos, por que es muy parecido al espectro de la stpa. Sin embargo, se desdoblán las bandas $\delta((\text{CH}_2)_n)$ y $\delta(\text{O-H--R})$ que se analizan, ya que evidencia una interacción con los OH de la stpa. Hay que recordar que el mercurio es muy afín a oxígeno y a pesar de ser un solo átomo metálico se observa que en estado sólido hay una interacción con la stpa, para ello se tiene en la tabla 6.8 los datos de este espectro (Figura 6.18). El espectro de y los desplazamientos del compuesto [HgstpaSO₄], son muy similares, razón por la cual no se presenta.

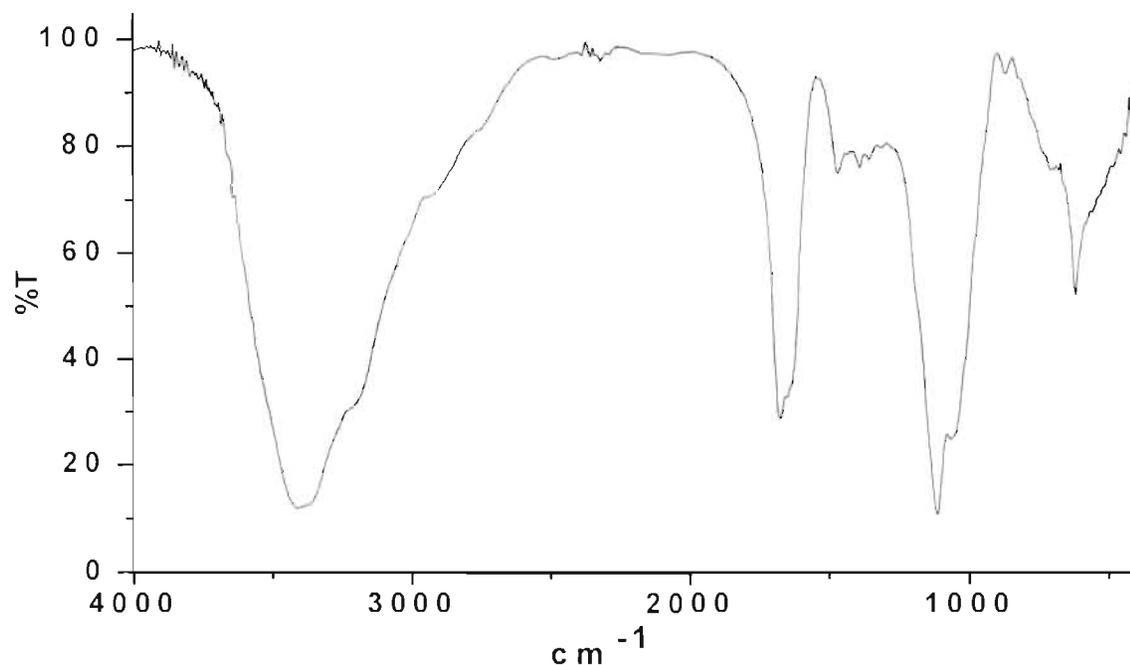


Figura 6.18.- Espectro de IR del compuesto $[\text{Hgsta}(\text{H}_2\text{O})_6\text{SO}_4] (\text{H}_2\text{SO}_4)$.

Tabla 6.8.- Principales frecuencias de vibración de la $\text{stpa}_2(\text{H}_2\text{SO}_4)_3$ y $[\text{Hgsta}(\text{H}_2\text{O})_6\text{SO}_4](\text{H}_2\text{SO}_4)$.

	stpa_2 $(\text{H}_2\text{SO}_4)_3$	$[\text{Hgsta}$ $(\text{H}_2\text{O})_6$ $\text{SO}_4]$ (H_2SO_4)		stpa_2 $(\text{H}_2\text{SO}_4)_3$	$[\text{Hgsta}$ $(\text{H}_2\text{O})_6$ $\text{SO}_4]$ (H_2SO_4)
$\nu(\text{N-H}\cdots\text{N})_{\text{st}}$, $\nu\text{S}(\text{N-H})_{\text{st}}$, $\nu\text{S}(\text{OH})_{\text{st}}$	3367, 3200	3995, 3216	$\nu(\text{C-H})_{\text{st}}$	2900	2929
$\nu\text{S}(\text{C}=\text{N})_{\text{st}}$, $\nu\text{S}(\text{C-N})_{\text{st}}$, $\nu(\text{N}_2\text{-C-N})_{\text{st}}$	1677, 1636	1673, 1639	$\delta((\text{CH}_2)_n)$	-----	674, 708
$\nu\text{S}(\text{R}_2\text{C-CH}_2\text{-}$ $\text{CR}_2)_{\text{st}}$	1054	1058	$\delta(\text{O-H}\cdots\text{R})$	-----	500
$\nu(\text{S=O})$	1098	1114	$\delta(\text{O-H})$ $\delta(\text{N-H})$ $\delta(\text{SO}_4)$	615	617

La banda ancha arriba de 3000 cm^{-1} tiene un cambio significativo en su desplazamiento lo que indica una interacción del ion metálico con la stpa. Las frecuencias de vibración correspondientes a los grupos guanidino en la región de 1680-1630 no tienen cambio, por lo que se propone una interacción débil con estos grupos.

En la zona del esqueleto se logran ver las bandas en 500 cm^{-1} correspondiente a la vibración $\delta(\text{O-H--R})$ y en 674 cm^{-1} , 708 cm^{-1} que corresponden a la vibración $\delta((\text{CH}_2)_n)^{72-75}$.

6.6.2 Caracterización por espectroscopía electrónica del compuesto $[\text{Hgstpa}(\text{H}_2\text{O})_6\text{SO}_4](\text{H}_2\text{SO}_4)$

En el espectro electrónico del compuesto con mercurio no se observa la banda cercana a 20000 cm^{-1} perteneciente a la transferencia de carga del sulfato al metal, debido a la banda tan ancha de la transferencia de carga que tiene este compuesto de coordinación (Figura 6.19). La banda ancha es producto de las bandas de la transferencia de carga tanto del ion metálico como del sulfato, ya que ambas bandas al estar cercanas a la misma región se enciman y se suman.

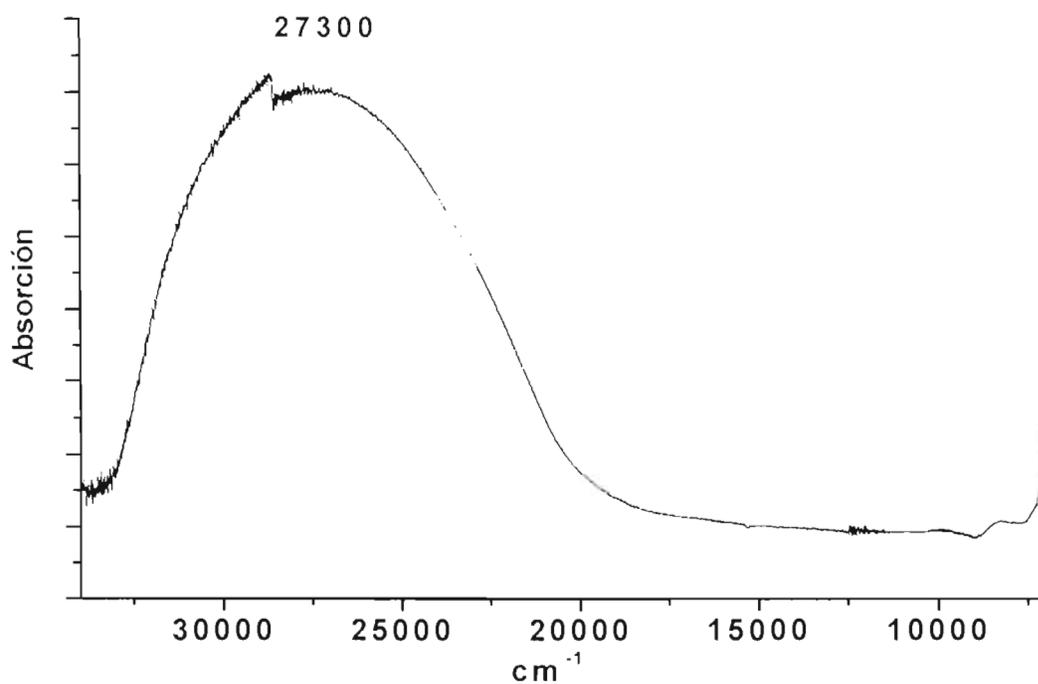


Figura 6.19.- Espectro electrónico de $[\text{Hgsta}(\text{H}_2\text{O})_6\text{SO}_4](\text{H}_2\text{SO}_4)$.

6.7 Compuestos de coordinación con calcio(II), $[\text{Ca}_7\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_7(\text{SO}_4)_7] \cdot 7(\text{H}_2\text{O})$ y $[\text{Ca}_4\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{10}(\text{SO}_4)_4]$

En la literatura se encuentra reportado como el calcio y el magnesio influyen en el mecanismo de acción del antibiótico, en donde el fármaco interactúa con el calcio para formar un complejo calcio-stpa, inhibiendo el transporte de calcio e incrementando el de magnesio a través de la membrana celular^{1,2}. Mientras que también se ha descrito como la stpa al unirse al Ca^{2+} inhibe la neurotransmisión en células por bloqueo del canal iónico de calcio activando el canal de K^+ afectando la mecano-transducción en los canales de la coclea y el vestíbulo de las células del oído interno^{24-26,36,37,59-61}, por lo que podemos decir que el calcio juega un papel importante en el metabolismo y por lo tanto su estudio es de suma importancia, es por eso que el análisis de los compuestos obtenidos a partir de la reacción con CaSO_4 , tiene gran relevancia. El estudio se realizó en diferentes condiciones, como en el caso de los compuestos de zinc, procurando acercarnos lo más posible a las condiciones fisiológicas. Los compuestos $[\text{Ca}_7\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_7(\text{SO}_4)_7] \cdot 7(\text{H}_2\text{O})$, $[\text{Ca}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{10}(\text{SO}_4)_6]$, $[\text{Ca}_4\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{10}(\text{SO}_4)_4]$ y $[\text{Ca}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_5(\text{SO}_4)_2]$ obtenidos al variar las relaciones estequiométricas se caracterizaron por diversas técnicas analíticas y espectroscópicas que se discutirán a continuación.

6.7.1 Caracterización por espectrometría de masas e IR de los compuestos $[\text{Ca}_7\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_7(\text{SO}_4)_7] \cdot 7(\text{H}_2\text{O})$ y $[\text{Ca}_4\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{10}(\text{SO}_4)_4]$

Por medio de la espectrometría de masas se corroboró que la molécula de stpa permanece completa, puesto que en ella se detectó la señal en 582 (m/z)

correspondiente a la stpa y la de std en 263 (m/z). Para el compuesto $[Ca_7stpa(H_2O)_7(SO_4)_7] \cdot 7(H_2O)$ no se ve el ion molecular, pero si se detecta la señal perteneciente a la fracción $[Ca_2stpa(H_2O)(SO_4)_2]$ (tabla 6.10). Esta señal indica la estabilidad con la que están unidos los iones calcio a la stpa, si no se observan las señales correspondientes a las fragmentaciones de la stpa, es debido a la limitación de la técnica (FAB' solo detecta fragmentos neutros o con carga positiva) y por lo labil de la stpa.

Tabla 6.10.- Principales señales de la stpa en espectrometría de masas.

Fracción	Señal (m/z)	Fracción	Señal (m/z)
$[Ca_2stpa(H_2O)(SO_4)_2]$	872	stpa	582
$[Castpa(SO_4)] H_2SO_4$	816	std	263

En el análisis de IR se observa un cambio en las bandas de absorción debido a la interacción del ion metálico al unirse con los átomos de oxígeno y nitrógeno de la stpa. Las bandas características de la stpa y del compuesto $[Ca-stpa(H_2O)_7(SO_4)_7] \cdot 7(H_2O)$, se muestra en la tabla 6.9.

El espectro tiene cambios en su forma y sus frecuencias de vibración, debido a la fuerte interacción que tiene la stpa con los átomos de los iones metálicos (Figura 6.20). Se observa como la banda ancha arriba de 3000 cm^{-1} para el compuesto $[Ca_7stpa(H_2O)_7(SO_4)_7] \cdot 7(H_2O)$ se desdobra, cambia su forma y frecuencias de vibración, permitiendo distinguir entre el enlace con el átomo de oxígeno (3407 cm^{-1}) y con el de nitrógeno (3548 cm^{-1}).

Tabla 6.9.- Principales frecuencias de vibración de la $stpa_2(H_2SO_4)_3$ y $[Ca_7stpa(H_2O)_7(SO_4)_7] \cdot 7(H_2O)$.

	$stpa_2$ $(H_2SO_4)_3$	$[Ca_7stpa$ $(H_2O)_7$ $(SO_4)_7]$ $\cdot 7(H_2O)$		$stpa_2$ $(H_2SO_4)_3$	$[Ca_7stpa$ $(H_2O)_7$ $(SO_4)_7]$ $\cdot 7(H_2O)$
$\nu(N-H-N)_{st}$	3367,	3548,	$\nu(C-H)_{st}$	2900	-----
$\nu_s(N-H)_{st}$	3200	3407			
$\nu_s(OH)_{st}$					
$\nu_s(C=N)_{st}$	1677,	1681,	$\delta((CH_2)_n)$	-----	----
$\nu_s(C-N)_{st}$	1636	1623			
$\nu(N_2-C-N)_{st}$					
$\nu_s(R_2C-CH_2-$ $CR_2)_{st}$	1054		$\delta(O-H-R)$	-----	460
$\nu(S=O)$	1098	1139	$\delta(SO_4)$	615	601 669

El espectro evidencia la interacción que existe entre los iones Ca^{2+} con los OH de la stpa desdoblando las bandas y permitiendo definir algunas.

En la región de 1680-1630 se encuentran las vibraciones $\nu(C=N)_{st}$ y $\nu_s(N-C-N)_{st}$ del grupo guanidino. En el compuesto $[Ca_7stpa(H_2O)_7(SO_4)_7] \cdot 7(H_2O)$ las señales correspondientes a los grupos guanidino se desplazan al interactuar con calcio a 1681 y 1623 cm^{-1} indicando una interacción evidente con los nitrógenos de estos grupos.

En la región del esqueleto aparecen dos bandas en 601 cm^{-1} y 669 cm^{-1} correspondientes a la vibración $\delta(SO_4)$ cuando se encuentra coordinado. Las bandas que corresponden a $\delta(N-H)$ y $\delta(O-H)$ están poco definidas (Figura 6.16). Al tener una interacción fuerte el Ca^{2+} con los OH de la molécula se observan claramente las bandas $\delta(SO_4)$ y $\delta(O-H-R)$ ya que las bandas de la stpa dejan de ser tan anchas.

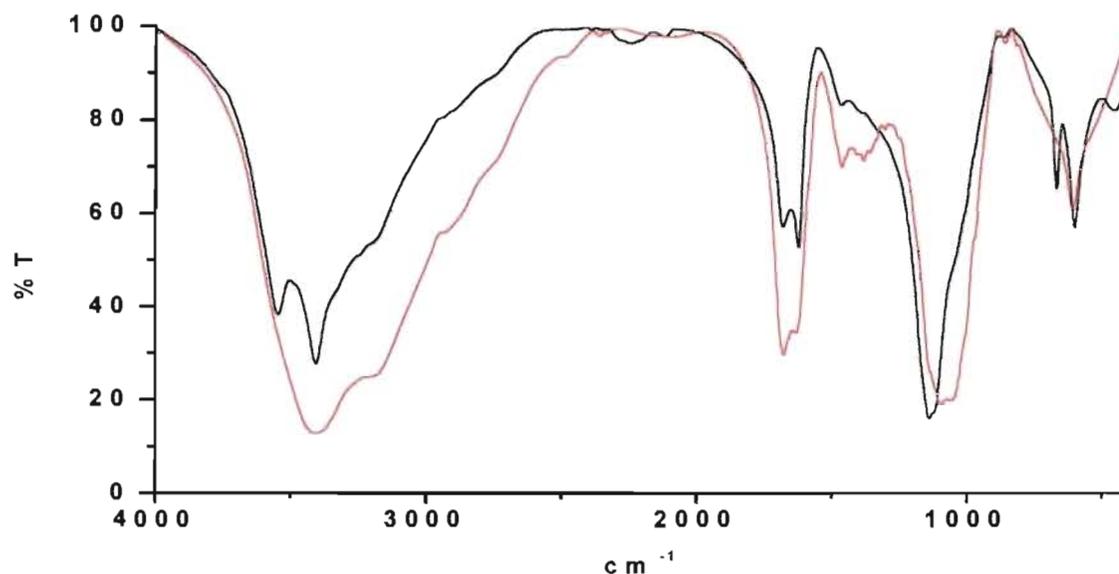


Figura 6.20.- Espectros de IR de la $\text{stpa}_2(\text{H}_2\text{SO}_4)_3$ y $[\text{Ca}_7\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_7(\text{SO}_4)_7] \cdot 7(\text{H}_2\text{O})$.

6.7.2 Caracterización por espectroscopía electrónica de los compuestos $[\text{Ca}_7\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_7(\text{SO}_4)_7] \cdot 7(\text{H}_2\text{O})$ y $[\text{Ca}_4\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{10}(\text{SO}_4)_4]$

Para el compuesto $[\text{Ca}_7\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_7(\text{SO}_4)_7] \cdot 7(\text{H}_2\text{O})$ se observa la banda en 19694 cm^{-1} de la transferencia de carga de los grupos sulfato hacia los iones metálicos (Figura 6.21). Esta banda se presenta en los compuestos de coordinación a diferencia del ligante en estado libre y la sal metálica que no presentan bandas de absorción.

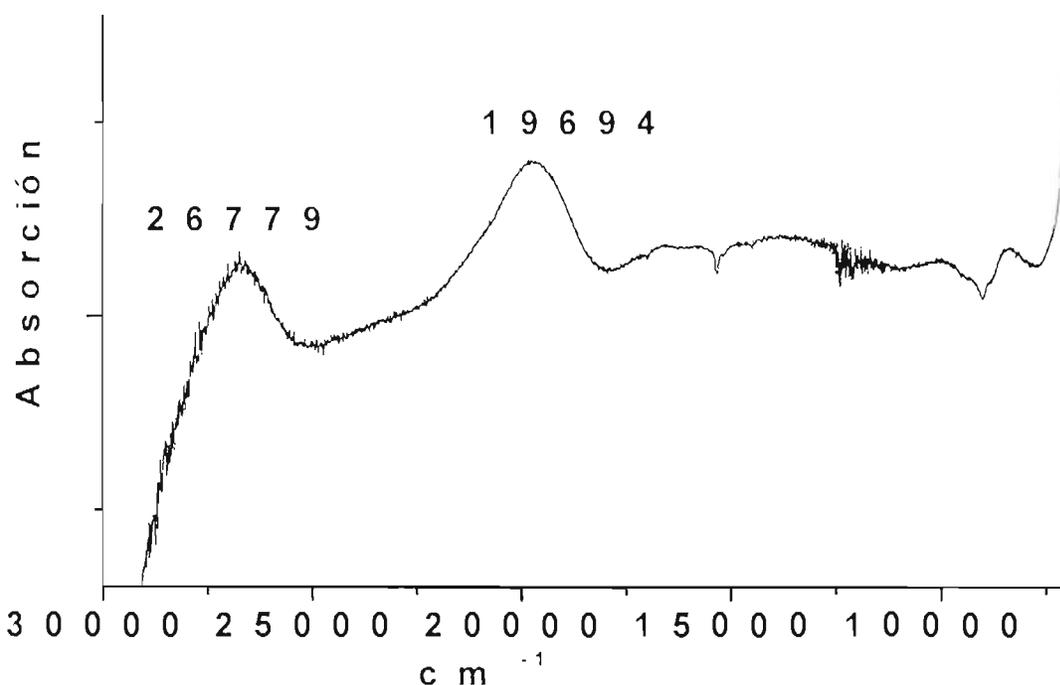


Figura 6.21.- Espectro electrónico del $[\text{Ca}_7\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_7(\text{SO}_4)_7] \cdot 7(\text{H}_2\text{O})$.

6.7.3 Caracterización por termogravimetría y absorción atómica de los compuestos $[\text{Ca}_7\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_7(\text{SO}_4)_7] \cdot 7(\text{H}_2\text{O})$ y $[\text{Ca}_4\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{10}(\text{SO}_4)_4]$

Dado que el compuesto más soluble en agua fue el que tiene 4 átomos metálicos en su estructura fue posible analizarlo. Para dicho compuesto en el análisis de absorción atómica se obtiene que por cada 0.0196 g de $[\text{Ca}_4\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{10}(\text{SO}_4)_4]$ existe una concentración de 149 ppm de Ca^{2+} . Con este dato se realizaron los cálculos necesarios para obtener una relación atómica 1:4 (Ligante-metal), lo cual concuerda con nuestra propuesta.

En el análisis termogravimétrico (TG y DTG) de los compuestos de coordinación se tiene una primera pérdida entre 100-135°C de 7 moléculas de agua que corresponden a las moléculas de agua de hidratación y la segunda pérdida 180-220°C fue de 5 moléculas más pertenecientes a las de coordinación. Se observa una pérdida más correspondiente a 2 moléculas de

agua de coordinación en el intervalo 160-230 °C lo cual muestra que en total hay 14 moléculas de agua en el compuesto que concuerda con el análisis elemental (Figura 6.22).

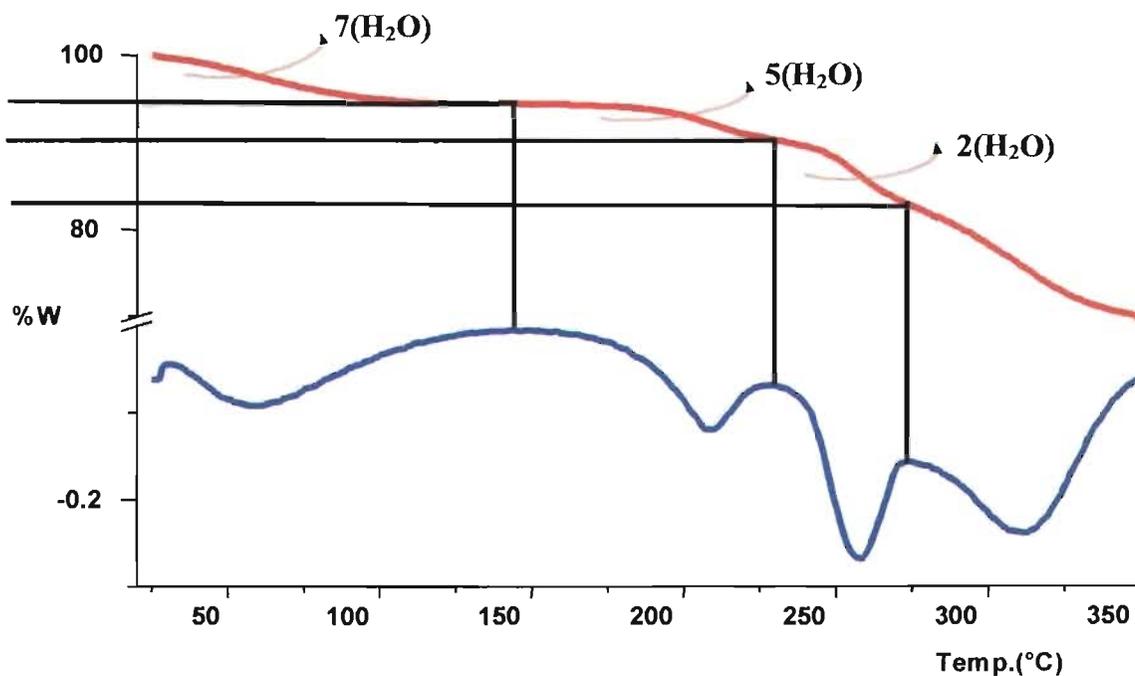


Figura 6.22.- Termograma (TG y DTG) del compuesto $[\text{Ca}_7\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_7(\text{SO}_4)_7] \cdot 7(\text{H}_2\text{O})$.

De manera análoga a la propuesta con el manganeso(II) y zinc(II), se propone una estructura similar para el compuesto $[\text{Ca}_7\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_7(\text{SO}_4)_7] \cdot 7(\text{H}_2\text{O})$.

Caracterización por espectroscopía electrónica, RMN de ^{13}C , ^1H , HETCOR en disolución y RMN de ^{13}C , ^{15}N en estado sólido

Se estudió el comportamiento de los compuestos polimetálicos en disolución mediante las técnicas de espectroscopía electrónica y RMN.

6.8 Caracterización por espectroscopía electrónica en disolución de los compuestos polimetálicos

Para la caracterización por espectroscopía electrónica en disolución de los compuestos polimetálicos se utilizó una concentración de 10^{-3} M.

Los compuestos $[\text{Cu}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{13}(\text{SO}_4)_6]$ y $[\text{Cu}_2\text{stpa}(\text{SO}_4)(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]\text{Cl}$ presentan en los espectros (Figura 6.23), una banda en 12812 y 12488 cm^{-1} respectivamente, correspondientes a la transición electrónica d-d del ion metálico, que se ven ligeramente desplazadas con respecto al espectro en estado sólido por la interacción del disolvente. Los espectros al compararlos con el de su correspondiente sal metálica, tienen un desplazamiento por la formación del compuesto de coordinación. En la región de 21000 cm^{-1} se presenta una banda en ambos compuestos, la cual en el espectro en estado sólido, se presentaban como hombros que se definen claramente en disolución y corresponden a la transferencia de carga del sulfato al ion metálico.

La 1ª transición de transferencia de carga de los grupos guanidino se encuentra ligeramente desplazada a 30685 y 30835 cm^{-1} en comparación con la stpa que aparece en 30322 cm^{-1} ; sin embargo la 2ª banda que originalmente

se encuentra en 36588 cm^{-1} se desplaza a mayor energía y no se observa. Esto corrobora la interacción de los grupos guanidino con los átomos de cobre.

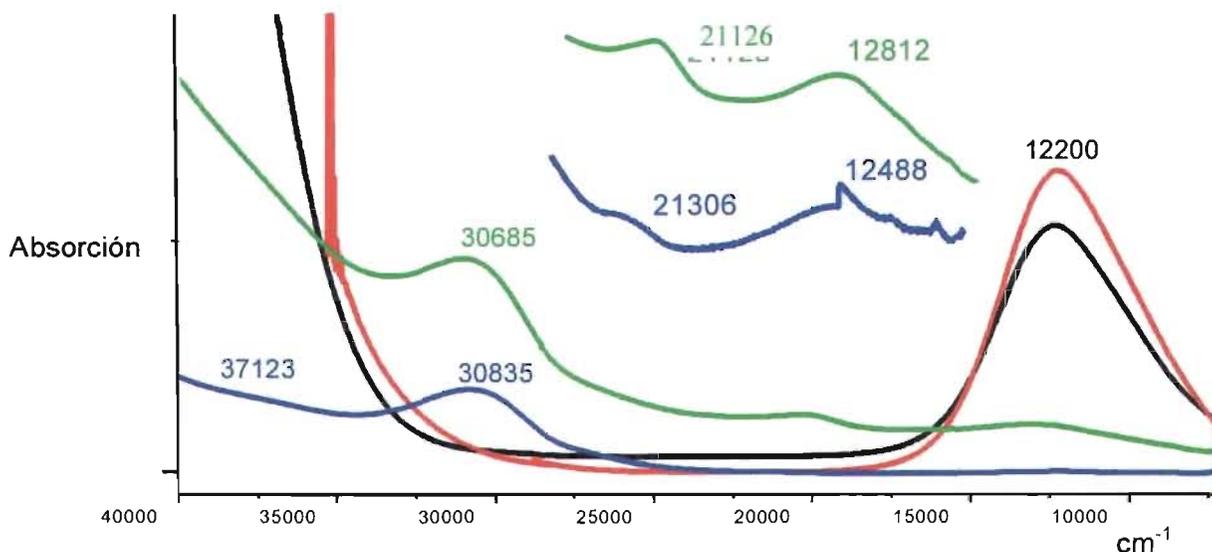


Figura 6.23.- Espectros electrónicos en disolución acuosa de CuSO_4 , CuCl_2 , $[\text{Cu}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{13}(\text{SO}_4)_6]$ y $[\text{Cu}_2\text{stpa}(\text{SO}_4)(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]\text{Cl}$.

Los espectros de los compuestos con Zn^{2+} se presentan en la figura 6.24.

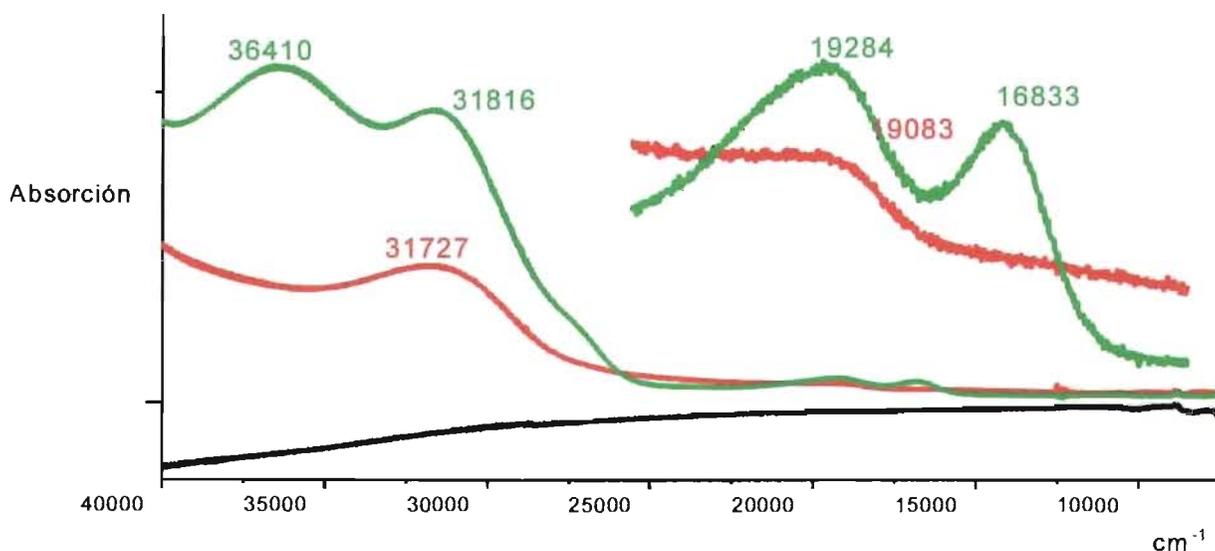


Figura 6.24.- Espectros electrónicos en disolución acuosa de ZnSO_4 , $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Zn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}(\text{SO}_4)]\text{Cl}$.

De manera similar a los compuestos anteriores la 2ª banda de transferencia de carga de los grupos guanidino se encuentra desplazada a mayor energía en el compuesto $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, mientras en el compuesto $[\text{Zn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}(\text{SO}_4)]\text{Cl}$ no hay un desplazamiento significativo, sin embargo se observa en la región de 19000 cm^{-1} la transferencia de carga del sulfato al ion metálico en ambos compuestos, la cual no está tan desplazada en comparación con los espectros de estado sólido. Adicionalmente, para el compuesto $[\text{Zn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}(\text{SO}_4)]\text{Cl}$, se observa una banda en la región de 16800 cm^{-1} como se observa en estado sólido, la cual se asigna como una transferencia de carga del cloruro. Para efectos de comparación se muestra el espectro del ZnSO_4 que no tiene transiciones permitidas, lo que nos indica una coordinación del ion metálico a la stpa, el grupo sulfato y el cloruro.

La figura 6.25, muestra el espectro de $[\text{Ca}_4\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{10}(\text{SO}_4)_4]$.

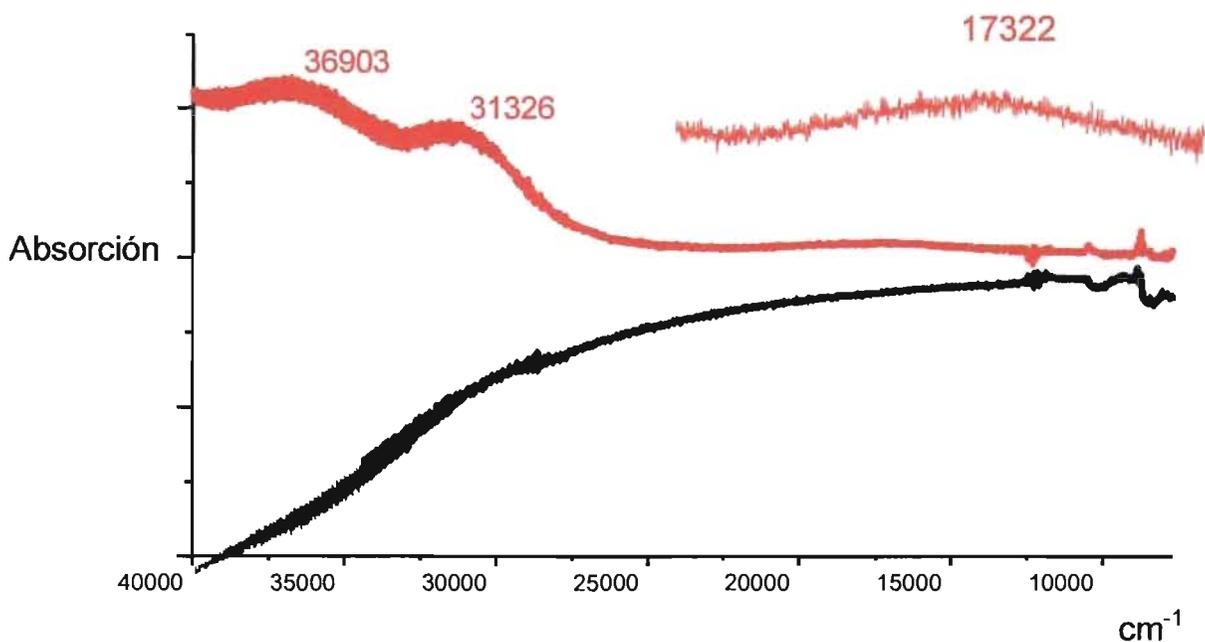


Figura 6.25.- Espectros electrónicos en disolución acuosa del CaSO_4 y el compuesto $[\text{Ca}_4\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{10}(\text{SO}_4)_4]$.

El compuesto $[\text{Ca}_4\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{10}(\text{SO}_4)_4]$ tuvo una mayor solubilidad, por lo cual fue posible obtener el espectro, observando las bandas pertenecientes a la stpa y adicionalmente una banda en 17322 cm^{-1} perteneciente a la transferencia de carga del sulfato al ion metálico. Al compararlo con el espectro de la sal metálica, que no tiene transiciones electrónicas evidencia la formación de un compuesto de coordinación.

La caracterización conjunta en estado sólido y disolución muestra que el calcio forma y favorece compuestos polimetálicos estables, por lo que muy probablemente sea que debido a estas interacciones con los iones metálicos en el oído interno, el antibiótico precipite y tenga un papel importante en el mecanismo de acción tóxico.

6.9 Caracterización por RMN de ^{13}C , ^1H y HETCOR de los compuestos de coordinación

Otra técnica utilizada en disolución fue la RMN (^1H , ^{13}C y HETCOR), donde se obtuvieron los espectros para los compuestos $[\text{Ni}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{SO}_4)_2] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6] 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Zn}_3\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_9(\text{SO}_4)_3]$, $[\text{Zn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}(\text{SO}_4)]\text{Cl}$, $[\text{Cu}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{13}(\text{SO}_4)_6]$, $[\text{Cu}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$, $[\text{Ni}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{SO}_4)_2]$, $[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{H}_2\text{O})_6(\text{SO}_4)_2\text{Cl}_2]$, $[\text{Co}_3\text{stpa}_2(\text{H}_2\text{O})_4(\text{SO}_4)_3]$, $[\text{Mn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{16}(\text{SO}_4)_6]$ y $[\text{Mn}_2\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)\text{Cl}]\text{Cl}$, con excepción de los compuestos con Ca^{2+} y Hg^{2+} , debido a su baja solubilidad, por las fuertes interacciones que tiene el Ca^{2+} con el antibiótico.

En los espectros de RMN de los compuestos de coordinación se observa que no existen desplazamientos químicos significativos de los compuestos obtenidos en comparación con la stpa en estado libre, con excepción de los carbonos base de los grupos guanidino (C(7) y C(8)), por otro lado, al llevar a cabo el estudio en disolución de espectroscopia electrónica, se observa que los compuestos de coordinación son estables en disolución. Estos resultados indican que la stpa mantiene su estructura helicoidal en estado sólido y en disolución, en donde los iones metálicos están ocupando los sitios en lo que se encontraban los iones sulfato.

En los espectros HETCOR de los compuestos anteriores, se observan las señales de ^1H y las 21 señales de los carbonos (Figura 6.26), correspondientes a la molécula de stpa. Esto, en conjunto con las técnicas antes mencionadas, coincide con la propuesta de que la stpa no se hidroliza en estas condiciones de reacción.

Debido a que todos los espectros son similares solo se muestra el del compuesto $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6] 2\text{H}_2\text{O}$.

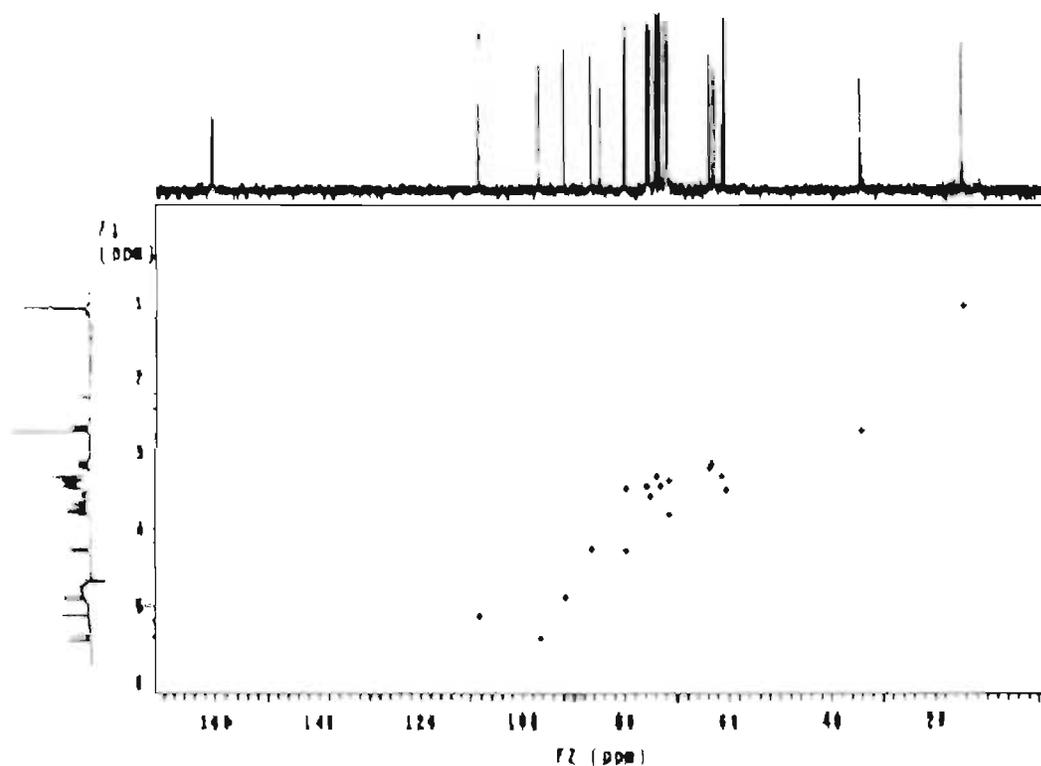


Figura 6.26.- Espectro de RMN HETCOR de $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

A continuación se presentan los valores obtenidos en ppm de los desplazamientos químicos para el compuesto $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en las tablas 6.11 y 6.12.

Tabla 6.11.- Desplazamientos químicos de RMN de ^1H para $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en D_2O .

Protón	Ppm	Protón	ppm	Protón	ppm
H(1)	3.39-3.3	H(1')	5.13 ^{s,b}	H(1'')	5.43 ^d
H(2)	-----	H(2')	4.27 ^{s,b}	H(2'')	3.64 ^{dd}
H(3)	3.51-3.39	----	-----	H(3'')	3.39-3.3
H(4)	3.51-3.39	H(4')	4.29 ^q	H(4'')	3.78 ^{dd}
H(5)	3.51-3.39	H(5')	1.10 ^d	H(5'')	3.39 ^{dd}
H(6)	3.39-3.3	H(6')	4.89 ^s	H(6'')	3.15 ^{dd}
				H(7'')	2.68 ^s

b= ancho, s= singulete, d= doblete, q= cuadruplete.

Tabla 6.12.- Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C para $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en D_2O .

^{13}C	Ppm	^{13}C	ppm	^{13}C	ppm
C(1)	60.744	C(1')	107.943	C(1'')	96.237
C(2)	72.651	C(2')	86.139	C(2'')	63.286
C(3)	60.152	C(3')	84.235	C(3'')	71.417
C(4)	79.689	C(4')	79.452	C(4'')	71.216
C(5)	75.238	C(5')	14.351	C(5'')	74.810
C(6)	73.444	C(6')	91.336	C(6'')	62.339
C(7)	160.140			C(7'')	34.006
C(8)	159.661				

6.10 Caracterización por RMN de ^{13}C y ^{15}N en estado sólido

En la figura 6.27 se presentan los espectros de RMN de ^{13}C para la stpa y el compuesto $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

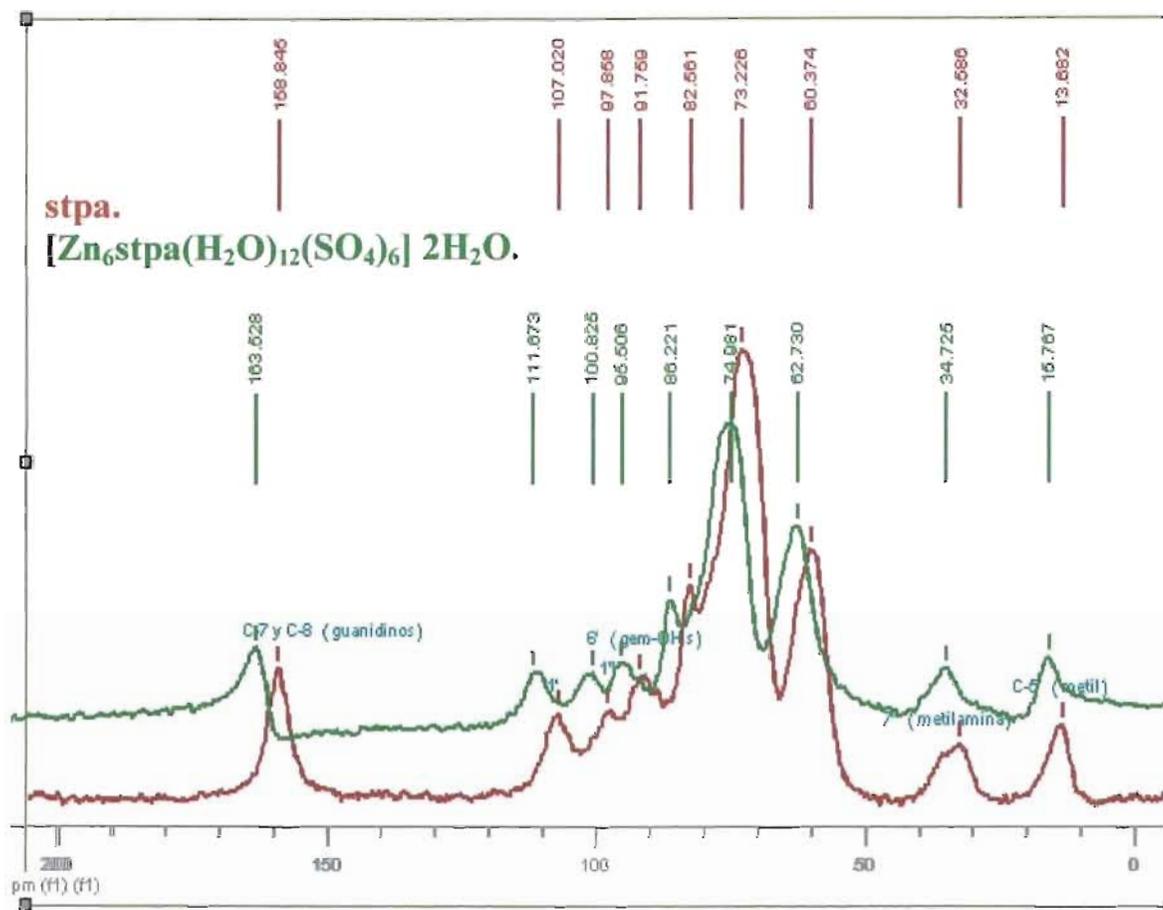


Figura 6.26.- Espectros de RMN ^{13}C en sólido de la stpa y $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

En los espectros de RMN de ^{13}C del compuesto $[\text{Zn}_6\text{stpa}(\text{H}_2\text{O})_{12}(\text{SO}_4)_6] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en estado sólido se observan cambios en los desplazamientos químicos en comparación con la stpa en estado libre, debido a la coordinación de los átomos metálicos con el antibiótico. Las señales de los carbonos base de los grupos guanidino de 158.8 a 163.5 ppm y la metilamina de 37.6 a 34.7 ppm

principalmente, son las que presentan un desplazamiento mas significativo, sin embargo, se evidencia la coordinación de los átomos metálicos con la molécula por los desplazamientos que presentan la molécula como se observa en la figura 6.26. En la señal de 75.6 ppm se encuentran varias señales correspondientes a los carbonos que en disolución aparecen en la región de 60-80 ppm.

En el espectro de RMN de ^{15}N en estado sólido es evidente la coordinación del ion metálico con los grupos guanidino por el desdoblamiento que presentan las señales que originalmente se encuentran en 62, 45.3 y 40.6 ppm se desplazan a 50.3, 46.7 y la señal en 40.6 se desdobra en dos señales que aparecen en 38.7 y 32.1 ppm(Figura 6.27), y las del nitrógeno secundario en la N-metil- α -L-glucosamina en 0.13 ppm se desplaza y se desdobra observándose dos señales en 2.3 y -4.5 ppm, indicando que tanto los grupos guanidino como el NH de la N-metil- α -L-glucosamina participan en la coordinación hacia el ion metálico.

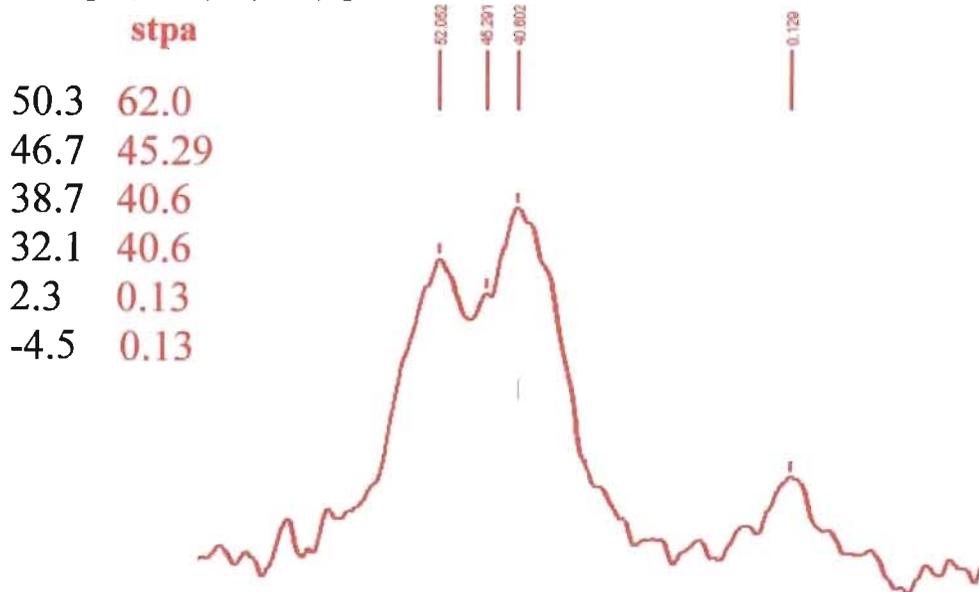
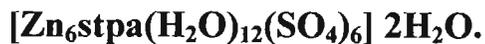


Figura 6.27.- Espectro de RMN ^{15}N en sólido de la stpa.

VII. Conclusiones.

Mediante la caracterización de los compuestos de la estreptomicina con iones metálicos, se observó la formación de compuestos polimetálicos, esto se debe a que presenta diferentes sitios de coordinación, como son los grupos guanidino, hidroxilo y amino.

El contraion tiene un efecto importante ya que en el caso de los cloruros se obtienen compuestos con 2 átomos metálicos por unidad de estreptomicina, sin importar el ion metálico, la relación estequiométrica empleada o las condiciones de reacción, mientras que con los sulfatos se obtuvieron compuestos que poseen de 2 a 6 átomos metálicos por unidad de estreptomicina, dependiendo de la relación estequiométrica empleada.

En el caso de los compuestos que contienen iones sulfato, estos se encuentran interaccionando con los iones metálicos, como se observó de los estudios en disolución y en estado sólido por espectroscopía electrónica. El valor del $10 Dq$ concuerda con la propuesta de la coordinación de los grupos nitrógenos e hidroxilo hacia los iones metálicos.

Por medio de RMN en estado sólido y en disolución se ve claramente que la estreptomicina mantiene su estructura helicoidal al no tener desplazamientos significativos con respecto a la stpa en estado libre, con excepción de los carbonos base de los grupos guanidino y del amino secundario de la N-metil- α -L-glucosamina, indicando un enlace de

débil con el ion metálico en los sitios antes ocupados por el sulfato. Esto se corroboró por la RMN de ^{15}N en estado solido

✓ Mediante el estudio químico y biológico realizado a la estreptidina se observó que esta fracción del antibiótico juega un papel muy importante en el mecanismo de acción tóxico de la estreptomina.

✓ Se demostró mediante este estudio que la estreptomina tiene una alta afinidad con los iones calcio ya que se obtienen compuestos que contienen de 2 a 7 átomos metálicos por unidad de estreptomina, los compuestos con este ion metálico son muy estables e insolubles. Lo que nos lleva a la propuesta que muy probablemente se forman compuestos polimetálicos *in situ* en el sistema biológico, que al ser insolubles participan en la toxicidad del antibiótico en el oído, ya que en este sitio existe una alta concentración de calcio.

VIII. Bibliografía:

- 1.- Gordon L. Aminoglycoside Antibacterials. Editado por school of veterinary pharmacology, *Purdue Research Foundation University* (1996).
- 2.- Hinshaw H. C., Feldmann W. H. Proc. Staff Mett, Mayo, *Clinic* 20 (1945) 313-314.
- 3.- Stead D. A., *J. Chromatography B: Biomed. Sci. & Appli.* 747 (2000) 69-93.
- 4.- Stryer L., Biochemistry. 4th Ed., Edit. Reverte. España (1995) 903.
- 5.- Voet G., Voet V., Biochemistry. 5th Ed., Edit. Reverte. España (1995) 1001-1003.
- 6.- Dámaso-López D., Antibacterianos. Edit. Marketing Pharm, S. A. España, (1990) 297-329.
- 7.- Tesis de maestría. Q. Alberto Toxqui Terán. Estudio del Comportamiento de la Estreptomina y Estreptidina Frente a Iones Metálicos y en Diferentes Medios. División de Estudios de Posgrado UNAM. (1999).
- 8.- Segal J. A., Skolnick. P., *Eur. J. Pharmacol.* 347 (1998) 311-317.
- 9.- Goodman L. S., Gilman A., Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Vol II, 9th Ed., Edit. Mc Graw-Hill interamericana, México (1996).
- 10.- Haws C. M., Winegar B. D.; Lansman J. B., *J. Gen. Physiol.*, 107 (1996) 421-432.
- 11.- Meza G., Guerra G., Granados O., Barba-Behrens N., Toxqui A., Hernández C., *Anal. Otorrinol. Mex.*, 44 (1), (1999) 21-25.
- 12.- Meza, G., *Anal. Otorrinol. Mex.*, (1999).

- 13.- Meza G., Guerra G., Dissection of the Site of Streptomycin Binding to Biological Membranes, *Boletín de Educación Bioquímica*. 16 (No. Especial) (1997) 98.
- 14.- Nakayuki N., Yamane H., Takayama M., Sunami K., Nakai Y., *Neurosci. Lett.* 267 (1999) 57-60.
- 15.- Robinson G. C., Bambon K. G., *N. Engl. J. Med.*, 271, (1964) 949.
- 16.- Adams E., Roets E., Hoogmartens J., *J. Pharm. & Biomed. Anal.* 21, (1999) 715-722.
- 17.- Wersäll J., *Scand. J. Infect. Dis., Suppl.*, 23 (1980) 104.
- 18.- Takeushi T., Hikji T., Nitta K., Yamazaki S., Abe H., Takaryma H., Umezawa H., *Jpn. J. Antibiot. Ser. A*. 10 (1957) 107-110.
- 19.- Igarashi M., Yoshinobu T., *Otolaryngol. Clin. (Kyoto)* 56 (1968) 301-305.
- 20.- Weinstein M. J., Ludman G. M., Oden E. M., Wagman G. H., Rosselot J. P., Marquez J. A., Conglio C. T., Charney W., Herzog H. I., and Black J., *J. Med. Chem.*, 6 (1963) 463-465.
- 21.- Meyer R. M., *Arch. Otolaryngol.* 100 (1970) 338-340.
- 22.- Dayal V. S., Smith E. L., Mc Cain W. G., *Arch. Otolaryngol.* 100 (1974) 338-340.
- 23.- Fowler E. P., Seligman E., *JAMA* 123, (1947) 87-89.
- 24.- Toxqui-Teran A., Barba-Behrens N., Meza G., Fifth Chemical Congress of North America. (Nov. 11-15, 1997, Cancun, Q. Roo, Mex). Resumen No. 2367, area 02. *Biochem. Med. Pharm.*
- 25.- Ficker E., Tagliatela M., Wible B. A., Henley Ch. M., And Brown A. M., *Sci.* 266 (1994) 1068-1072.
- 26.- Gitter A. M., Zenner H. P., Fronmeter E., *ORL: J. Otorhinolaryngol. Relat Swpee*, 48 (1986) 68-75.

- 27.- Kroese A. B. A., Das A., Huspeth A. J., *Hearing Res.* 37 (1989) 203-218.
- 28.- Schatz A., Bugie E., Waksman S. A., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 55 (1944) 66-69.
- 29.- Barba-Behrens N., Bautista J. L., Ruiz M. E., Joseph-Nathan P., Flores-Parra A., Contreras R., *J. Inorg. Biochem.*, 40 (1990) 201-215.
- 30.- Retzlaff L. G., Mayer S., Bayer J., Albert S., Verseck J., Distler Piepsber. Baltz, R. H., Hegeman, G. D. Skatrud, P. L. (eds). *Am. Soc. Microbiol.* (1993) 183-194.
- 31.- Ohnuki T., Imanaka T. Shichi A., *J. Bacteriol.* 164 (1985) 85-94.
- 32.- Lemieux R. U., Wolfrom M. L., 3 (1948) 337.
- 33.- Schlessinger D., Medoff G., 3 (1975) 535-550.
- 34.- Chonan Z. H., Ansari M. H., *Pakistan J. Pharmacol.*, 6 (1-2) (1989) 21-26.
- 35.- Opalchenova G., Dyulgerova E., Ognyan P. E., *J. Biomed. Mater. Res.*, 32 (1996) 473-479.
- 36.- Ishiyama G., Lopez I., Williamson R., Acuna D., Ishiyama A., *Brain Research.* 935 (2002) 16-23.
- 37.- Behrend O., Schwark C., Kunihiro T., Strupp M., *NeuroReport* 8 (1997) 2687-2690.
- 38.- The index Merck 12th Ed., Merck & Co., Inc., U.S.A 1996.
- 39.- Jones J. M., *Vademécum Farmacéutico de Medicamentos*, 6a Ed., rezza editores, Colombia 1997.
- 40.- *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. Ediciones P.L.M. S. A. 44a Ed., México 1998.
- 41.- Caussé R., Gondet I., Vallancien B., *CR Soc Biol* 143 (1949) 619-620.

- 42.- Wersäll J., Hawkins J. *Acta Otolaryngol.*, 52 (1962) 1-12.
- 43.- Meza G., Lopez I., Paredes M. A., Penaloza Y., Poblano A., *Acta Otolaryngol* (Stockn), 107 (1989) 406-411.
- 44.- Meza G., Solano-Flores L. P., and Poblano A., *Int. J. Dev. Neurosci.* 10 (5) (1992) 407-411.
- 45.- Meza G., Bohne B., Daunton N., Fox R., Knox J., N. York *Acad. Sci.* 781 (1996) 666-669.
- 46.- Meza G., Ototoxicidad de la Estreptomicina. Pros y Contras en su Administración a Pacientes con Tuberculosis. En: Memorias del Simposio “La Salud Pública y la Reforma del Estado”, (1996) 103-107.
- 47.- Stenlake, J.B., *Foundation of Molecular Pharmacology*. Vol I, Med. Pharm. Chem. The Atholone Press, London, (1979) 675-686.
- 48.- Pereira B., Sivakami S. H., *J. Biochem.* 274 (1991) 349-354.
- 49.- Meza G., Granados O., Barba-Behrens N., *Histol. & Histopathol.* 16 (2001) 1143-1148.
- 50.- Peck R. L., Hoffine C. E. Jr., Peel E. W., Graver R. P., Holly F. W., Mazingo R., Folkers K., *J. Am. Chem. Soc.*, 68 (1946) 776-781.
- 51.- Ballesteros M., Martín M. A., Del Castillo B., Ortega. *J. Pharm. & Biomed. Anal.* 6 (2) (1998) 191-197.
- 52.- Banno Y., Nozawa Y., *J. Biochem.* 97, (1985) 409-418.
- 53.- Foye W. O., Lange W. E., Swintosky J.V., Chamberlain R. E., Guarini J. R., *J. Am. Pharm. Ass.*, 44 (1955) 261-263.
- 54.- El-Ries M. A., Abu-El-Wafa S. M., Aly F. A., El-Behairy M. A., *Anal. Lett.*, 18 (1985) 1905-1913.
- 55.- Novikova L. S., *Khim-Farm. Zh.*, 11 (1977) 1-6.
- 56.- Berezhinskaia V. V., Dolgova G. V., Firsov A. A., *Antibiotiki* (Moscow), 22 (9) (1977) 821-824.

- 57.- Novikova L. S., Chernov N. E., *Khim-Farm. Zh.*, 15 (1981) 89-90.
- 58.- Ziia A. V., Sokolova G. B., Lebedeva M. N., *Antibiotiki* (Moscow), 27 (7) (1982) 535-539.
- 59.- Soto E., Flores A., Eróstegui C., Vega R., *Brain Research*. 633 (1994) 289-296.
- 60.- Hess A., Bloch W., Su J., Stennert E., Addicks K., Michel O., *Neurosci. Lett.* 251 (1998) 185-188.
- 61.- Harper A., William R., Blythe M. D., Carlton J., Harold C., *Otolaryngol Head Neck Surg*, 111 (1994) 430-438.
- 62.- Peck L., Brink N. G., Kuehl F. A. Jr., Flynn E. H., Walti A., & Folkers K., *J. Am. Chem. Soc.*, 67 (1945) 1866-1867.
- 63.- Hull W. E., Kricheldorf H. R., *Liebigs Ann Chem.*, 1 (1980) 158-164.
- 64.- Faure F., Blanquet P., *Clin. Chim. Acta*, 9 (1964) 292-300.
- 65.- Bareggi R., Narducci P., Grill V., Mallardi F., Zwyer M., Furasoli P., *Histochem.*, 84 (1986) 237-240.
- 66.- Braun R. D., Introduction to Instrumental Analysis. Mc Graw-Hill Book Company, U.S.A., (1987) pag. 153-156, 262-265, 324-325.
- 67.- Schulman S. G., Fluorescence and Phosphorescence Spectroscopy: Physicochemical Principles and Practice. Pergamon Press. Great Britain 1979.
- 68.- Lever A. B. P., Inorganic Electronic Spectroscopy, 2a Ed., Elseiver, The Netherlands 1986.
- 69.- Cotton F. A., & Wilkinson G., Advanced Inorganic Chemistry, 5th Ed., John Wiley & Sons, U.S.A. 1988.
- 70.- Química Inorgánica. Principios de Estructura y Reactividad, Huheey, Keiter y Keiter. 4th Ed. Edit. OUP – HARLA. 1993.

71.- Greenwood N.N., Earnshaw A., Chemistry of the Elements, 4th Ed. Canada. Edit Pergamon Press 1984.

72.- Prestsh E., Tablas Para la Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos. 1a Ed., Edit. Alambra, S. A. España 1980.

73.- Silverstein R. M., Spectrometric Identification of Organic Compounds. 2a Ed., John Wiley & Sons, Inc., U.S.A. 1974.

74.- Nakamoto K., Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. 4th Ed., John Wiley & Sons, U.S.A. 1986.

75.- Ferraro J. R., Low-Frequency Vibrations of Inorganic and Coordination Compounds. Plenum Press, New York U.S.A. 1971.

IX Apéndice.- Información cristalográfica de la std

Tabla A1.- Datos del cristal y refinamiento de la estructura para std

Código de identificación	std	
Formula empírica	C ₈ H ₂₂ N ₆ O ₉ S	
Peso molecular	378.38	
Temperatura	293(2) K	
Longitudes de onda	0.71073 Å	
Sistema del cristal	Trigonal	
Grupo espacial	P3(1)	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 9.1297(6) Å	α = 90°.
	b = 9.1297(6) Å	β = 90°.
	c = 16.2706(18) Å	γ = 120°.
Volumen	1174.48(17) Å ³	
Z	3	
Densidad (calculada)	1.605 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.268 mm ⁻¹	
F(000)	600	
Tamaño del cristal	.3 x .3 x .5 mm ³	
Rango theta para la colección de datos	2.58 a 29.98°.	
Intervalos de los índices	-12 ≤ h ≤ 1, -1 ≤ k ≤ 12, -1 ≤ l ≤ 22	
Colección de reflexiones	3078	
Reflexiones independientes	2478 [R(int) = 0.0363]	
Finalización de theta = 29.98°	99.6 %	
Corrección de la absorción	Ninguno	
Método de refinamiento	Matriz de mínimos cuadrados en F ² .	
Datos / restricciones / parámetros	2478 / 1 / 320	
Goodness-of-fit on F ²	1.034	
Indices finales R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0443, wR2 = 0.0973	
Indices R (todos los datos)	R1 = 0.0634, wR2 = 0.1070	
Parámetros de la estructura absoluta	-0.12(11)	
Diferencia máxima del pico y cavidad	0.273 y -0.225 e.Å ⁻³	

Tabla A2.- Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros en desplazamientos isotropicos equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para Std U(eq).

	x	y	z	U(eq)	Occ
C(1)	13581(4)	2007(4)	2717(2)	26(1)	
N(1)	14666(4)	2997(4)	3392(2)	34(1)	
C(2)	14350(5)	1085(4)	2254(2)	28(1)	
O(2)	14468(4)	-25(4)	2818(2)	37(1)	
C(3)	13239(4)	127(4)	1516(2)	25(1)	
N(3)	13942(4)	-770(4)	1080(2)	30(1)	
C(4)	13056(5)	1331(4)	938(2)	27(1)	
O(4)	12040(4)	389(4)	255(2)	42(1)	
C(5)	12230(5)	2183(4)	1398(2)	27(1)	
O(5)	12109(4)	3359(4)	867(2)	38(1)	
C(6)	13255(4)	3150(4)	2152(2)	27(1)	
O(6)	12465(4)	3924(3)	2578(2)	39(1)	
C(7)	14355(4)	2611(5)	4179(2)	29(1)	
N(7)	15486(5)	3672(5)	4728(2)	38(1)	
N(8)	12997(6)	1253(6)	4431(3)	55(1)	
C(9)	13494(5)	-2377(4)	1204(2)	31(1)	
N(9)	14217(5)	-3058(5)	765(3)	46(1)	
N(10)	12328(5)	-3315(4)	1756(3)	44(1)	
S	8002(1)	1054(1)	0(1)	32(1)	
O(111)	6543(8)	1348(9)	-159(4)	51(1)	0.775(7)
O(121)	8522(6)	1558(6)	859(2)	46(1)	0.775(7)
O(131)	9361(6)	2281(7)	-537(3)	65(2)	0.775(7)
O(141)	7477(8)	-636(6)	-157(4)	78(2)	0.775(7)
O(112)	6370(20)	460(30)	-278(10)	45(4)	0.225(7)
O(122)	9107(19)	2558(19)	321(15)	65(7)	0.225(7)
O(132)	8960(20)	610(30)	-675(11)	64(5)	0.225(7)
O(142)	7890(20)	-290(20)	643(10)	56(5)	0.225(7)
O(200)	12515(4)	2659(5)	-1002(2)	49(1)	

Tabla A3.- Longitudes de enlace [\AA] y ángulos [$^{\circ}$] para la Std.

C(1)-N(1)	1.451(5)
C(1)-C(6)	1.528(5)
C(1)-C(2)	1.536(5)
C(1)-H(1A)	0.94(5)
N(1)-C(7)	1.321(5)
N(1)-H(1B)	0.91(6)
C(2)-O(2)	1.411(4)
C(2)-C(3)	1.532(5)
C(2)-H(2A)	1.02(5)
O(2)-H(2)	0.73(6)
C(3)-N(3)	1.453(4)
C(3)-C(4)	1.518(5)
C(3)-H(3A)	0.99(5)
N(3)-C(9)	1.327(5)
N(3)-H(3B)	0.84(5)
C(4)-O(4)	1.427(4)
C(4)-C(5)	1.525(5)
C(4)-H(4A)	1.06(5)
O(4)-H(4)	0.86(6)
C(5)-O(5)	1.424(4)
C(5)-C(6)	1.527(5)
C(5)-H(5A)	0.98(5)
O(5)-H(5)	0.82(6)
C(6)-O(6)	1.418(5)
C(6)-H(6A)	1.04(5)
O(6)-H(6)	0.73(6)
C(7)-N(8)	1.306(5)
C(7)-N(7)	1.343(5)
N(7)-H(71)	0.82(7)
N(7)-H(72)	0.79(6)
N(8)-H(81)	0.87(8)
N(8)-H(82)	0.79(8)
C(9)-N(9)	1.320(5)
C(9)-N(10)	1.327(5)

N(9)-H(91)	0.83(6)
N(9)-H(92)	0.93(7)
N(10)-H(101)	0.94(6)
N(10)-H(102)	0.83(7)
S-O(122)	1.338(16)
S-O(112)	1.383(16)
S-O(141)	1.391(5)
S-O(131)	1.472(4)
S-O(121)	1.475(4)
S-O(111)	1.507(6)
S-O(142)	1.576(14)
S-O(132)	1.582(16)
O(200)-H(201)	0.79(8)
O(200)-H(202)	0.71(7)
N(1)-C(1)-C(6)	109.5(3)
N(1)-C(1)-C(2)	110.9(3)
C(6)-C(1)-C(2)	112.2(3)
N(1)-C(1)-H(1A)	108(3)
C(6)-C(1)-H(1A)	110(3)
C(2)-C(1)-H(1A)	106(3)
C(7)-N(1)-C(1)	125.3(3)
C(7)-N(1)-H(1B)	122(3)
C(1)-N(1)-H(1B)	112(3)
O(2)-C(2)-C(3)	111.5(3)
O(2)-C(2)-C(1)	107.2(3)
C(3)-C(2)-C(1)	110.1(3)
O(2)-C(2)-H(2A)	114(3)
C(3)-C(2)-H(2A)	103(3)
C(1)-C(2)-H(2A)	112(3)
C(2)-O(2)-H(2)	103(5)
N(3)-C(3)-C(4)	110.1(3)
N(3)-C(3)-C(2)	110.6(3)
C(4)-C(3)-C(2)	110.7(3)
N(3)-C(3)-H(3A)	109(3)
C(4)-C(3)-H(3A)	104(3)
C(2)-C(3)-H(3A)	113(3)

Apéndice I.

C(9)-N(3)-C(3)	124.8(3)
C(9)-N(3)-H(3B)	115(3)
C(3)-N(3)-H(3B)	121(3)
O(4)-C(4)-C(3)	108.7(3)
O(4)-C(4)-C(5)	110.6(3)
C(3)-C(4)-C(5)	109.0(3)
O(4)-C(4)-H(4A)	110(3)
C(3)-C(4)-H(4A)	114(3)
C(5)-C(4)-H(4A)	104(2)
C(4)-O(4)-H(4)	111(4)
O(5)-C(5)-C(4)	109.3(3)
O(5)-C(5)-C(6)	107.9(3)
C(4)-C(5)-C(6)	111.9(3)
O(5)-C(5)-H(5A)	110(3)
C(4)-C(5)-H(5A)	111(3)
C(6)-C(5)-H(5A)	106(3)
C(5)-O(5)-H(5)	101(4)
O(6)-C(6)-C(5)	111.3(3)
O(6)-C(6)-C(1)	111.6(3)
C(5)-C(6)-C(1)	111.2(3)
O(6)-C(6)-H(6A)	106(3)
C(5)-C(6)-H(6A)	107(3)
C(1)-C(6)-H(6A)	110(3)
C(6)-O(6)-H(6)	110(5)
N(8)-C(7)-N(1)	122.2(4)
N(8)-C(7)-N(7)	119.9(4)
N(1)-C(7)-N(7)	117.9(3)
C(7)-N(7)-H(71)	118(4)
C(7)-N(7)-H(72)	116(4)
H(71)-N(7)-H(72)	122(6)
C(7)-N(8)-H(81)	129(5)
C(7)-N(8)-H(82)	116(6)
H(81)-N(8)-H(82)	114(7)
N(9)-C(9)-N(3)	119.2(4)
N(9)-C(9)-N(10)	119.4(4)
N(3)-C(9)-N(10)	121.4(3)

C(9)-N(9)-H(91)	110(5)
C(9)-N(9)-H(92)	117(4)
H(91)-N(9)-H(92)	127(6)
C(9)-N(10)-H(101)	124(4)
C(9)-N(10)-H(102)	127(5)
H(101)-N(10)-H(102)	108(6)
O(122)-S-O(112)	129.8(12)
O(122)-S-O(141)	151.0(7)
O(112)-S-O(141)	78.5(11)
O(122)-S-O(131)	62.2(10)
O(112)-S-O(131)	115.9(7)
O(141)-S-O(131)	115.3(4)
O(122)-S-O(121)	49.4(10)
O(112)-S-O(121)	123.2(8)
O(141)-S-O(121)	113.5(3)
O(131)-S-O(121)	107.9(3)
O(122)-S-O(111)	99.4(7)
O(112)-S-O(111)	30.4(9)
O(141)-S-O(111)	108.7(4)
O(131)-S-O(111)	104.2(3)
O(121)-S-O(111)	106.4(3)
O(122)-S-O(142)	105.3(12)
O(112)-S-O(142)	105.9(10)
O(141)-S-O(142)	53.6(7)
O(131)-S-O(142)	133.6(6)
O(121)-S-O(142)	60.0(7)
O(111)-S-O(142)	122.2(6)
O(122)-S-O(132)	107.7(11)
O(112)-S-O(132)	107.6(11)
O(141)-S-O(132)	60.9(8)
O(131)-S-O(132)	54.5(8)
O(121)-S-O(132)	127.3(7)
O(111)-S-O(132)	125.5(7)
O(142)-S-O(132)	95.1(9)
H(201)-O(200)-H(202)	108(8)

Transformaciones de simetría usados para generar átomos equivalentes.

Tabla A4.- Parametros de desplazamientos anisotropicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para Std. Los desplazamientos anisotropicos tienen la forma de factor exponencial $2\pi^2 [h^2 a^2 U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	26(2)	26(2)	23(2)	0(1)	2(1)	10(1)
N(1)	35(2)	27(2)	24(1)	-1(1)	1(1)	3(1)
C(2)	28(2)	26(2)	26(2)	6(1)	4(1)	12(1)
O(2)	40(2)	46(2)	32(1)	14(1)	5(1)	27(1)
C(3)	26(2)	22(2)	28(2)	0(1)	2(1)	13(1)
N(3)	36(2)	27(1)	32(2)	4(1)	9(1)	19(1)
C(4)	33(2)	21(2)	24(2)	-1(1)	-2(1)	12(1)
O(4)	65(2)	34(2)	31(1)	-7(1)	-14(1)	28(2)
C(5)	27(2)	23(2)	33(2)	-2(1)	-3(1)	13(1)
O(5)	44(2)	29(1)	45(2)	-1(1)	-11(1)	22(1)
C(6)	29(2)	20(2)	28(2)	0(1)	5(1)	9(1)
O(6)	52(2)	26(1)	43(2)	2(1)	15(1)	22(1)
C(7)	30(2)	31(2)	27(2)	1(1)	1(1)	15(2)
N(7)	40(2)	44(2)	25(2)	0(1)	-2(1)	17(2)
N(8)	59(2)	43(2)	28(2)	12(2)	2(2)	-1(2)
C(9)	34(2)	26(2)	37(2)	-1(1)	-1(2)	17(2)
N(9)	48(2)	32(2)	61(2)	-3(2)	12(2)	23(2)
N(10)	51(2)	28(2)	57(2)	10(2)	18(2)	22(2)
S	30(1)	35(1)	25(1)	-2(1)	1(1)	12(1)
O(111)	52(3)	77(4)	40(3)	8(3)	2(2)	44(3)
O(121)	54(2)	57(3)	31(2)	-3(2)	-7(2)	31(2)
O(131)	40(2)	82(4)	39(2)	9(2)	3(2)	4(2)
O(141)	108(5)	45(3)	88(4)	-23(3)	-16(4)	44(3)
O(112)	27(7)	77(13)	28(7)	11(9)	-3(5)	22(9)
O(122)	42(8)	33(8)	129(19)	-16(10)	-11(10)	25(7)
O(132)	71(11)	92(14)	52(10)	-2(9)	11(8)	57(11)
O(142)	62(10)	68(11)	54(9)	26(8)	14(8)	43(9)
O(200)	43(2)	56(2)	37(2)	-3(2)	0(2)	17(2)

Tabla A5.- Coordenadas del hidrógeno ($\times 10^4$) y sus parámetros en los desplazamientos isotropicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para std.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	12550(60)	1150(60)	2940(30)	40
H(1B)	15530(70)	4000(70)	3220(30)	52
H(2A)	15470(60)	1910(60)	1990(30)	41
H(2)	15160(80)	-120(70)	2650(40)	55
H(3A)	12060(60)	-690(60)	1680(30)	37
H(3B)	14670(60)	-280(70)	710(30)	45
H(4A)	14210(60)	2340(60)	720(30)	40
H(4)	12210(80)	1040(80)	-160(40)	63
H(5A)	11110(60)	1350(60)	1600(30)	41
H(5)	11070(80)	2910(70)	820(40)	56
H(6A)	14400(60)	4130(60)	1940(30)	41
H(6)	11760(80)	3290(80)	2830(40)	59
H(71)	16250(80)	4580(80)	4560(40)	57
H(72)	15200(70)	3530(70)	5190(40)	57
H(81)	12230(100)	420(90)	4140(50)	83
H(82)	12970(90)	1040(100)	4900(50)	83
H(91)	13590(80)	-4100(80)	740(40)	69
H(92)	15000(80)	-2370(80)	370(40)	69
H(101)	12010(70)	-4440(80)	1880(40)	66
H(102)	11900(80)	-2980(80)	2100(40)	66
H(201)	12560(90)	2440(90)	-1470(50)	73
H(202)	11710(90)	2590(90)	-940(50)	73

Tabla A6. Angulos de torsion [°] para std.

C(6)-C(1)-N(1)-C(7)	128.9(4)
C(2)-C(1)-N(1)-C(7)	-106.8(4)
N(1)-C(1)-C(2)-O(2)	61.8(4)
C(6)-C(1)-C(2)-O(2)	-175.4(3)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-176.9(3)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-54.0(4)
O(2)-C(2)-C(3)-N(3)	-60.4(4)
C(1)-C(2)-C(3)-N(3)	-179.2(3)
O(2)-C(2)-C(3)-C(4)	177.2(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	58.5(4)
C(4)-C(3)-N(3)-C(9)	-142.8(4)
C(2)-C(3)-N(3)-C(9)	94.6(4)
N(3)-C(3)-C(4)-O(4)	56.3(4)
C(2)-C(3)-C(4)-O(4)	179.0(3)
N(3)-C(3)-C(4)-C(5)	177.0(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-60.4(4)
O(4)-C(4)-C(5)-O(5)	-62.6(4)
C(3)-C(4)-C(5)-O(5)	178.0(3)
O(4)-C(4)-C(5)-C(6)	177.9(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	58.5(4)
O(5)-C(5)-C(6)-O(6)	60.2(4)
C(4)-C(5)-C(6)-O(6)	-179.5(3)
O(5)-C(5)-C(6)-C(1)	-174.8(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-54.5(4)
N(1)-C(1)-C(6)-O(6)	-59.5(4)
C(2)-C(1)-C(6)-O(6)	176.9(3)
N(1)-C(1)-C(6)-C(5)	175.6(3)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	52.1(4)
C(1)-N(1)-C(7)-N(8)	0.2(7)
C(1)-N(1)-C(7)-N(7)	-179.6(4)
C(3)-N(3)-C(9)-N(9)	179.6(4)
C(3)-N(3)-C(9)-N(10)	0.1(6)

Transformaciones de simetria usados para generar atomos equivalentes.

Tabla A7.- Enlaces hidrogeno para Std [\AA y $^\circ$].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)	
N(1)-H(1B)...O(122)#10.91(6)		2.21(6)	2.984(15)	142(5)	
N(1)-H(1B)...O(111)#10.91(6)		2.49(5)	3.177(8)	133(4)	
N(1)-H(1B)...S#1	0.91(6)	2.93(6)	3.768(3)	154(4)	
O(2)-H(2)...O(200)#20.73(6)		2.07(6)	2.793(5)	171(7)	
N(3)-H(3B)...O(112)#30.84(5)		2.10(6)	2.926(18)	169(5)	
N(3)-H(3B)...O(111)#30.84(5)		2.14(5)	2.976(7)	170(5)	
N(3)-H(3B)...S#3	0.84(5)	2.89(5)	3.665(3)	154(4)	
O(4)-H(4)...O(200)	0.86(6)	1.93(6)	2.787(5)	174(6)	
O(5)-H(5)...O(122)	0.82(6)	1.84(6)	2.614(16)	155(6)	
O(5)-H(5)...O(121)	0.82(6)	2.02(6)	2.836(6)	170(6)	
O(5)-H(5)...O(131)	0.82(6)	2.60(6)	3.164(6)	127(5)	
O(5)-H(5)...S	0.82(6)	2.79(6)	3.548(3)	154(5)	
O(6)-H(6)...O(4)#4	0.73(6)	2.17(6)	2.896(4)	173(6)	
N(7)-H(71)...O(122)#10.82(7)		2.15(7)	2.908(18)	154(6)	
N(7)-H(71)...O(121)#10.82(7)		2.18(7)	2.995(6)	174(6)	
N(7)-H(72)...O(111)#50.79(6)		2.16(6)	2.946(7)	171(6)	
N(7)-H(72)...O(112)#50.79(6)		2.22(7)	2.978(17)	162(6)	
N(7)-H(72)...S#5	0.79(6)	2.97(6)	3.718(4)	160(5)	
N(8)-H(81)...O(142)#40.87(8)		1.94(8)	2.756(16)	155(7)	
N(8)-H(81)...O(141)#40.87(8)		2.44(8)	3.294(8)	167(7)	
N(8)-H(82)...O(131)#50.79(8)		2.03(8)	2.815(6)	177(8)	
N(8)-H(82)...O(132)#50.79(8)		2.14(8)	2.787(19)	139(7)	
N(8)-H(82)...S#5	0.79(8)	2.99(8)	3.696(5)	151(7)	
N(9)-H(91)...O(5)#6	0.83(6)	2.03(7)	2.853(5)	172(7)	
N(9)-H(92)...O(141)#30.93(7)		2.19(7)	3.069(8)	158(5)	
N(9)-H(92)...O(142)#30.93(7)		2.40(7)	3.030(17)	125(5)	
N(9)-H(92)...O(112)#30.93(7)		2.47(7)	3.28(2)	144(5)	
N(10)-H(101)...O(6)#60.94(6)		2.07(6)	2.911(5)	148(5)	
N(10)-H(101)...O(5)#60.94(6)		2.64(6)	3.278(5)	126(5)	
N(10)-H(102)...O(112)#4		0.83(7)	2.43(7)	3.11(2)	140(6)
N(10)-H(102)...O(141)#4		0.83(7)	2.55(7)	3.382(7)	179(6)
O(200)-H(201)...O(121)#7		0.79(8)	2.00(8)	2.764(6)	160(7)

O(200)-H(201)...O(142)#7	0.79(8)	2.07(8)	2.808(17)	155(7)
O(200)-H(202)...O(131)0.71(7)	2.12(8)	2.827(6)	171(8)	
O(200)-H(202)...O(132)0.71(7)	2.28(8)	2.869(19)	141(8)	

Transformaciones de simetria usados para generar atomos equivalentes.

#1 $-y+2, x-y, z+1/3$ #2 $-y+2, x-y-1, z+1/3$ #3 $x+1, y, z$

#4 $-y+1, x-y-1, z+1/3$ #5 $-x+y+2, -x+1, z+2/3$ #6 $x, y-1, z$

#7 $-x+y+2, -x+1, z-1/3$