

COMPORTAMIENTO ESPECTROSCÓPICO UV-VISIBLE DE SULFAMETOXAZOL EN SOLVENTES PUROS Y EN MEZCLAS BINARIAS

María C. Almandoz, Matias I. Sancho, Sonia E. Blanco

Área de Química Física. Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia. UNSL.
IMIBIO-SL. CONICET. Chacabuco 917. San Luis (5700) Argentina.
e-mail: sblanco@unsl.edu.ar

Introducción

Procesos fisicoquímicos, tales como solubilidad y estabilidad de compuestos de interés farmacéutico, están estrechamente vinculados a las interacciones soluto-solvente que se producen en las inmediaciones de la molécula de soluto. Una forma de analizar este tipo de interacciones es observando el comportamiento espectroscópico del compuesto en solventes puros de diferente naturaleza y/o en mezclas binarias. Con esta finalidad, un procedimiento empleado se basa en la aplicación de parámetros empíricos de los solventes para cuantificar separadamente las interacciones no específicas y específicas desarrolladas, siendo la ecuación de Kamlet y Taft ampliamente utilizada [1]. En otros casos, se estudia el comportamiento espectroscópico del soluto en mezclas de solventes, determinando el índice de solvatación preferencial [2]. En este trabajo, usando ambas metodologías se analizan las interacciones soluto-solvente de sulfametoxazol (SMZ) en solventes puros y en mezclas binarias, mediante espectroscopía UV-visible.

Parte Experimental

Los reactivos y solventes empleados fueron: SMZ (Sigma), ciclohexano (Cy), *n*-heptano (*n*-Hp), dioxano (Dx), acetonitrilo (ACN), dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), 1-octanol (1-OcOH), 1-butanol (1-BuOH), 2-propanol (2-PrOH), 1-propanol (1-PrOH), Etanol (EtOH), Metanol (MeOH), todos grado espectroscópico (Merck) y agua purificada (sistema Milli-Q plus). Las soluciones binarias (Cy-EtOH, ACN-DMF, ACN-DMSO, ACN-H₂O, EtOH-H₂O y MeOH-H₂O) se prepararon por pesada en las siguientes relaciones 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2 y 9:1. El espectro de absorción de SMZ se registró (UV-visible Cary 50-Varian) en los solventes puros y en las mezclas mencionadas a 25°C. La concentración de SMZ fue $4,90 \times 10^{-5}$ M.

Resultados y Discusión

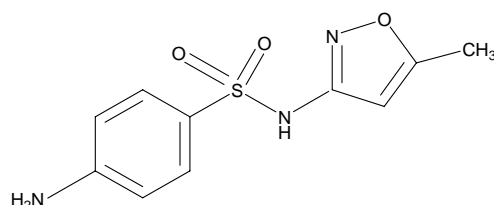
En la Figura 1, se muestra la estructura química de SMZ. Se observa que este compuesto presenta grupos capaces de interaccionar con el solvente mediante la formación de uniones hidrógeno intermoleculares (interacciones específicas) [3]. En la Tabla 1, se detallan los parámetros empíricos (α , β y π^*) de los solventes, siendo α y β la capacidad del solvente de actuar como dador y aceptor de uniones hidrógenos respectivamente, mientras que el parámetro π^* es una medida de la polaridad-polarizabilidad del solvente [1]. El espectro UV-visible de SMZ exhibe una banda de máxima absorción, entre 259,0 y 275,5 nm dependiendo del solvente. En Cy y *n*-Hp ésta se encuentra a 259,0 nm. Al pasar a solventes polares apróticos, tales como DMF y DMSO ($\alpha = 0$, β y π^* valores elevados) se producen corrimientos batocrómicos importantes de 12,2 y 16,5 nm respectivamente. En solventes polares próticos (1-OcOH, 1-BuOH y 2-PrOH), con valores de α y β próximos a 0,80 y π^* entre 0,40-0,50, los

desplazamientos batocrómicos son de 11,2 nm. Mientras que en 1-PrOH, EtOH, MeOH y H₂O (α y π^* crecientes y β decrecientes), entre 11,3 nm (1-PrOH) y 7,6 nm (H₂O).

Tabla 1. Parámetros empíricos de los solventes [1]

solvente	α	β	π^*
Cy	0,00	0,00	0,00
n-Hp	0,00	0,00	-0,08
Dx	0,00	0,37	0,55
ACN	0,19	0,40	0,75
DMF	0,00	0,69	0,88
DMSO	0,00	0,76	1,00
1-OcOH	0,77	0,81	0,40
1-BuOH	0,84	0,84	0,47
2-PrOH	0,76	0,84	0,48
1-PrOH	0,84	0,90	0,52
EtOH	0,86	0,75	0,54
MeOH	0,98	0,66	0,60
H ₂ O	1,17	0,47	1,09

Figura 1: Sulfametoxazol



Para analizar cuantitativamente el efecto solvatocrómico comentado y las interacciones soluto-solvente, se utilizó la relación de Kamlet-Taft, vinculando el número de onda de máxima absorción ($\tilde{\nu}_{m\acute{a}x}$ cm⁻¹) como propiedad del soluto y los parámetros empíricos de solvente α , β y π^* ,

$$\tilde{\nu}_{m\acute{a}x} (\text{SMZ}) = (38546 \pm 100) + (417 \pm 117) \alpha - (1858 \pm 198) \beta - (722 \pm 152) \pi^* \quad (1)$$

($n = 12$; $R^2 = 0,9591$; $Fisher's F = 70,396$; $p < 0,0001$; $Dw = 2,3854$)

Las contribuciones relativas de estos parámetros son: α (14%), π^* (-24%) y β (-62%). Las variables seleccionadas explicarían el 95,91% de la variabilidad de $\tilde{\nu}_{m\acute{a}x}$ de SMZ en los solventes usados. Los resultados obtenidos con la Ec. (1) indican que si bien los tres parámetros contribuyen al efecto solvatocrómico, considerando el signo y la magnitud de los mismos, la capacidad aceptora de uniones hidrógeno y la polaridad/polarizabilidad son más importantes en el solvatocromismo de SMZ. Estas interacciones estabilizarían más el estado excitado que el estado fundamental dando como resultados los desplazamientos batocrómicos observados.

Cuando un soluto polar se disuelve en una mezcla binaria de solventes, el soluto interacciona en forma diferente con cada uno de ellos, lo cual origina que la composición de la mezcla en la proximidad del soluto sea diferente a la composición en el seno de la solución. Al representar gráficamente los corrimientos espectrales de la banda de máxima absorción en las mezclas, número de onda $\tilde{\nu}_{12}$ en cm⁻¹, en función de la fracción molar del solvente polar (X_2) se observó que éstos no cambian linealmente con X_2 , lo cual indica solvatación preferencial. Para evaluar el grado de solvatación se calculó la X_2 en las proximidades del soluto ($X_2^I = \tilde{\nu}_{12} - \tilde{\nu}_1 / \tilde{\nu}_2 - \tilde{\nu}_1$) y el índice de solvatación preferencial

($\delta_{S2} = X_2^I - X_2$) [2]. Un valor positivo de δ_{S2} revela preferencia del soluto por interactuar con el solvente 2 y un valor negativo lo contrario. En Cy-EtOH, se aprecia que δ_{S2} es máximo (0,656) cuando la X_{EtOH} es 0,247, a bajas concentraciones de EtOH se produce el desplazamiento de las moléculas del solvente no polar próximas al soluto. En ACN-DMF y ACN-DMSO, a medida que aumenta la concentración de DMF o DMSO en la mezcla, las moléculas de ACN son desplazadas de la proximidad del soluto. DMF y DMSO tienen valores de β y π^* mayores que ACN, y estos parámetros del solvente son importantes en la solvatación de SMZ. En ACN-DMF, $\delta_{S2}=0,303$ cuando $X_{DMF}= 0,299$, mientras que con DMSO δ_{S2} es máximo (0,244) a una X_{DMSO} (0,200) menor que la correspondiente a DMF. En EtOH-H₂O, el valor obtenido de δ_{S2} es negativo, indicando que en las proximidades del soluto hay más moléculas de EtOH, siendo este valor máximo para X_{EtOH} de 0,199. En ACN-H₂O y MeOH-H₂O, si bien se observa que SMZ interaccionaría preferentemente con ACN o MeOH, a partir de una determinada fracción molar de estos solventes, el valor de $\tilde{\nu}_{12}$ es inferior al correspondiente al SMZ en ACN o MeOH puros. Esto indica una competencia entre las interacciones soluto-solvente y solvente-solvente, luego el índice de solvatación preferencial no puede ser calculado en estos casos. Los resultados obtenidos al emplear solventes mezclas confirman lo observado al analizar las interacciones específicas y no específicas en solventes puros. En la solvatación preferencial de SMZ son importantes las uniones hidrogeno intermoleculares, siendo de mayor peso aquellas donde el solvente participa como aceptor de uniones hidrógeno. También contribuyen las interacciones dipolo-dipolo al fenómeno observado.

Agradecimientos

Este trabajo fue realizado con fondos del proyecto 2-9300 de CyT de la UNSL y del PIP 11220100100151 de CONICET.

Referencias

- [1] Y. Marcus, *Chem. Soc. Rev.* 22, 409–416, 1993.
- [2] V. Sasirekha, M. Umadevi, V. Ramakrishman, *Spectrochim. Acta A* 69, 148-155, 2008.
- [3] M.A.A. Molina, S.E. Blanco, F.H. Ferretti, *J. Molec. Struct. (Theochem)* 582, 143-157, 2002.