



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS METÁLICOS CON UNA
BASE DE SCHIFF QUE CONTIENE AMOXICILINA
(Modalidad: Investigación)

KYSBEL MARÍA MAGO RODRÍGUEZ

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADA EN QUÍMICA

CUMANÁ, 2009

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS METÁLICOS CON UNA
BASE DE SCHIFF QUE CONTIENE AMOXICILINA

APROBADO POR:

Dr. Juan Roberto Anacona
Asesor

Jurado principal

Jurado principal

INDICE GENERAL

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTOS	ii
LISTA DE TABLAS	iii
LISTA DE FIGURAS	iv
RESUMEN.....	vi
INTRODUCCIÓN	1
METODOLOGÍA	16
Síntesis de los compuestos	16
Síntesis del ligando base de Schiff (HL) que contiene el antibiótico amoxicilina y 2,6-diaminopiridina.....	16
Síntesis de los complejos metálicos con la base de Schiff (HL).....	17
Síntesis fallida del complejo Fe^{2+} de la base de Schiff que contiene amoxicilina y 2,6-diaminopiridina.....	18
Síntesis fallida del complejo Cu^{2+} de la base de Schiff que contiene amoxicilina y 2,6-diaminopiridina.....	18
Caracterización de los complejos.....	19
Espectroscopia infrarroja (IR).....	19
Espectroscopia ultravioleta-visible (UV-visible).....	19
Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN).....	19
Espectroscopia de resonancia paramagnética nuclear (RPE).....	19
Medidas de conductividad molar	20
Medidas de susceptibilidad magnética.....	20
Análisis térmico	20
Análisis elemental	20
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	21
Espectroscopia infrarroja	21

Espectroscopia ultravioleta-visible (UV-visible).....	26
Espectroscopia de resonancia magnética nuclear del ^1H y ^{13}C	30
Espectroscopia de resonancia paramagnética electrónica.....	35
Medida de conductividad molar.....	36
Medida de susceptibilidad magnética	36
Momentos magnéticos	37
Análisis térmico diferencial	39
Análisis termogravimétrico.....	40
Análisis elemental.....	42
CONCLUSIONES	45
BIBLIOGRAFÍA	46
HOJA DE METADATOS	50

DEDICATORIA

Este trabajo de investigación se lo dedico a Dios primeramente, quien me dio la vida para encaminarlo, la sabiduría para desarrollarlo y la fortaleza para culminarlo. A mis padres, Arquímedes Mago y Belkys de Mago, quienes me apoyaron constantemente y a todo el resto de mi familia quienes creyeron y creen en mí.

AGRADECIMIENTOS

Agradecidamente estoy, una vez más, a mi creador por estar junto a mí cuando más lo necesité.

A la casa más alta, la Universidad de Oriente, por brindarme la oportunidad de realizar este trabajo en sus espacios físicos.

A Juan Roberto Anacona Ph.D., por su gran conocimiento de la química y su incalculable apoyo para ejecutar dicho trabajo.

Al Licenciado Javier Santaella, por su apreciable colaboración y apoyo incondicional.

A todos aquellos profesores que colaboraron en la ejecución de cada uno de los estudios, en especial al profesor Juan Carlos González, por la realización de los análisis térmicos en el laboratorio de metales de física.

A todos mis compañeros de laboratorio, a mis compañeros de estudios, a los que estuvieron conmigo en las buenas y en las malas, muchísimas gracias.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Bandas principales del espectro IR de la amoxicilina, la base de Schiff y los complejos metálicos.	21
Tabla 2. Bandas de absorción de los espectros UV-visible del ligando y los complejos metálicos.	27
Tabla 3. Desplazamientos químicos de los protones de la amoxicilina libre y el ligando base de Schiff.	31
Tabla 4. Conductividad molar.	36
Tabla 5. Medida de susceptibilidad magnética de los compuestos sintetizados.	37
Tabla 6. Momentos magnéticos (MB) de los complejos metálicos sintetizados.	38
Tabla 7. Principales fases endotérmicas, observadas en los DSC de los complejos metálicos.	39
Tabla 8. Termogramas observados en el análisis TG de los complejos metálicos.	41
Tabla 9. Análisis elementales de los complejos sintetizados y la base de Schiff (HL).	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ácido 6-aminopenicilánico.....	2
Figura 2. Estructura de la amoxicilina.	2
Figura 3. Equilibrio de la amoxicilina a diferentes pH.	4
Figura 4. Distribución de las especies de la amoxicilina presentes según pH.	5
Figura 5. Equilibrio ceto-enol en la amoxicilina.....	7
Figura 6. Estructura sugerida para los complejos de amoxicilina según Zayed, M. y Abdullah, S (12).	8
Figura 7. Estructura sugerida de los complejos de amoxicilina según Chakrawarti, P.B., <i>et al</i> (13).	8
Figura 8. Formación de un complejo metálico enzima-antibiótico.....	9
Figura 9. Mecanismo de formación de la base de Schiff.	11
Figura 10. Mecanismo de formación de un complejo base Schiff de Mn^{2+} con un ligando que contiene salicilaldehído.	13
Figura 11. Estructura sugerida para la coordinación de la 2,6-diaminopiridina.	14
Figura 12. Esquema sugerido para la formación del ligando base de Schiff (HL).	16
Figura 13. Formación de los complejos metálicos.....	17
Figura 14. Espectro IR de la amoxicilina libre.	22
Figura 15. Espectro IR del ligando base de Schiff (HL·H ₂ O).	23
Figura 16. Espectro IR del complejo $[Mn(L)(H_2O)_2]PF_6 \cdot 3H_2O$	24
Figura 17. Espectro IR del complejo $[Co(L)H_2O]PF_6 \cdot 6H_2O$	25
Figura 18. Espectro IR del complejo $[Ni(L)H_2O]PF_6 \cdot 5H_2O$	25
Figura 19. Espectro IR del complejo $[Zn(L)(H_2O)_3]PF_6 \cdot 2H_2O$	26
Figura 20. Espectro UV-Visible del ligando base de Schiff (HL·H ₂ O).	27
Figura 21. Espectro UV-Visible del complejo $[Mn(L)(H_2O)_2]PF_6 \cdot 3H_2O$	28
Figura 22. Espectro UV-Visible del complejo $[Co(L)H_2O]PF_6 \cdot 6H_2O$	29

Figura 23. Espectro UV-Visible del complejo $[\text{Ni}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{PF}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	29
Figura 24. Espectro UV-Visible del complejo $[\text{Zn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_3]\text{PF}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	30
Figura 25. Espectro RMN- ^1H de la amoxicilina libre.....	32
Figura 26. Espectro RMN- ^1H del ligando base de Schiff ($\text{HL} \cdot \text{H}_2\text{O}$).	33
Figura 27. Espectro RMN- ^{13}C del ligando base de Schiff ($\text{HL} \cdot \text{H}_2\text{O}$).	34
Figura 28. Espectro RMN- ^{13}C del complejo $[\text{Zn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_3]\text{PF}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	34
Figura 29. Espectro RPE del complejo $[\text{Mn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	35
Figura 30. Análisis térmico diferencial de los complejos $[\text{Co}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{PF}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [1], $[\text{Mn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [2], $[\text{Ni}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{PF}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ [3] y $[\text{Zn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_3]\text{PF}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [4].	40
Figura 31. Termogramas de los complejos $[\text{Zn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_3]\text{PF}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [1], $[\text{Co}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{PF}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [2], $[\text{Ni}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{PF}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ [3] y $[\text{Mn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [4].	42
Figura 32. Estructura sugerida para el complejo $[\text{M}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_n]\text{PF}_6 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	44

RESUMEN

El antibiótico amoxicilina se hizo reaccionar con 2,6-diaminopiridina para formar una base de Schiff (HL) que reacciona con iones de metales de transición para formar los complejos $[M(L)(H_2O)_n]PF_6 \cdot nH_2O$ donde $M = Mn^{2+}$, Co^{2+} , Ni^{2+} y Zn^{2+} ; L = ligando base de Schiff. Todos los compuestos obtenidos se caracterizaron mediante la espectroscopia, infrarrojo UV-visible, resonancia magnética nuclear y la resonancia paramagnética electrónica, además de medidas de susceptibilidad magnética, análisis térmico y elemental. Los resultados obtenidos sugieren estructuras penta-coordinadas para los complejos de Ni^{2+} y Co^{2+} , estructura hexacoordinada para el complejo de Mn^{2+} y estructura heptacoordinada para el complejo de Zn^{2+} , en los cuales la base de Schiff se comportaría como un ligando monoaniónico tetradentado.

Palabras o Frases Claves: Amoxicilina, base de Schiff, complejos metálicos

INTRODUCCIÓN

Aunque la mayoría de los antibióticos no necesitan iones metálicos para su actividad biológica, existe un cierto número de ellos que los requieren para funcionar adecuadamente, tal es el caso de la bleomicina, estreptonigrina y bacitracina. La coordinación de los iones metálicos en estos antibióticos juega un importante rol en mantener la estructura adecuada y/o el funcionamiento de ellos. La remoción de los iones metálicos desde estos complejos puede causar cambios en la estructura y además en la actividad de ellos (1).

En otros casos, el enlace de los iones metálicos a las moléculas de antibióticos puede dar origen a cambios químicos y bioquímicos, sin afectar significativamente la estructura del antibiótico, tal es el caso de las tetraciclinas, antraciclinas y quinolonas (2). Similar al caso de las metaloproteínas, los antibióticos unidos a metales pueden ser denominados metaloantibióticos. Ellos pueden unirse con diferentes clases de biomoléculas tales como ADN, ARN, proteínas receptoras y lípidos modificando su bioactividad única y específica (3).

Además de los antibióticos de origen microbiano, varios derivados y complejos metálicos de ligandos sintéticos también muestran actividad antibacteriana, antifúngica y antineoplásica que amplían el término de metaloantibióticos (3). Los antibióticos pueden interactuar con una variedad de biomoléculas produciendo una inhibición de procesos bioquímicos o biofísicos asociados con la biomolécula (4).

La amoxicilina pertenece a la familia de las penicilinas que se caracterizan por presentar un anillo beta-lactámico unido a un anillo sulfonado de cinco miembros (tiazolidina). Todas las penicilinas se derivan de la estructura química básica del

ácido 6-aminopenicilánico (Figura 1), el cual ha sido modificado con diferentes grupos químicos, en el grupo sustituyente R, para crear una diversidad de antibióticos de la misma familia (4,5).

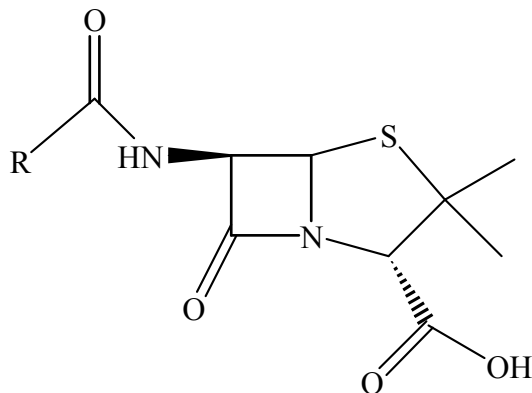


Figura 1. Ácido 6-aminopenicilánico.

El ácido clavulánico, la penicilina G, penicilina V, ampicilina y la amoxicilina, que se muestra en la figura 2, son algunos de los antibióticos beta-lactámicos que pertenecen al grupo de las penicilinas, son muy activos contra bacterias Gram-positivas, pero su actividad contra algunas bacterias como la *Klebsiella* sp. y *Pseudomona. aeruginosa* no es suficiente (4,5). Sin embargo, la inclusión de grupos R han dado compuestos de elevada actividad terapéutica y en otros casos de baja toxicidad (6).

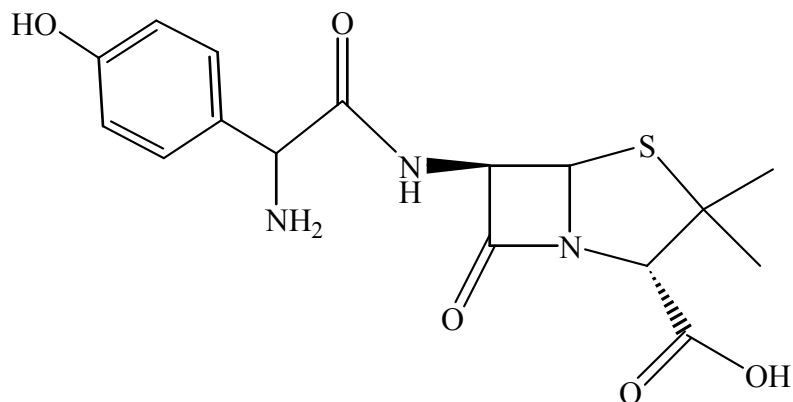


Figura 2. Estructura de la amoxicilina.

La química de coordinación de algunos beta-lactámicos con metales de transición ha sido reportada (7). El lugar de la coordinación y las propiedades de enlace de los ligandos son discutidos en base al análisis espectroscópico y en especial, la espectroscopia infrarroja. A diferencia de otras penicilinas la molécula de amoxicilina contiene un grupo amino en la cadena lateral que las hace potencialmente capaz de formar complejos más estables. La estabilidad de éstos es cercana a la de los correspondientes complejos con dipéptidos, que contienen los grupos funcionales análogos a los grupos funcionales que se encuentran en la amoxicilina y además, son similares en las propiedades ácido-base de los aminoácidos dependiendo del pH de la solución. La figura 3 muestra los distintos equilibrios comprometidos de la amoxicilina en solución al variar el pH de ella (8).

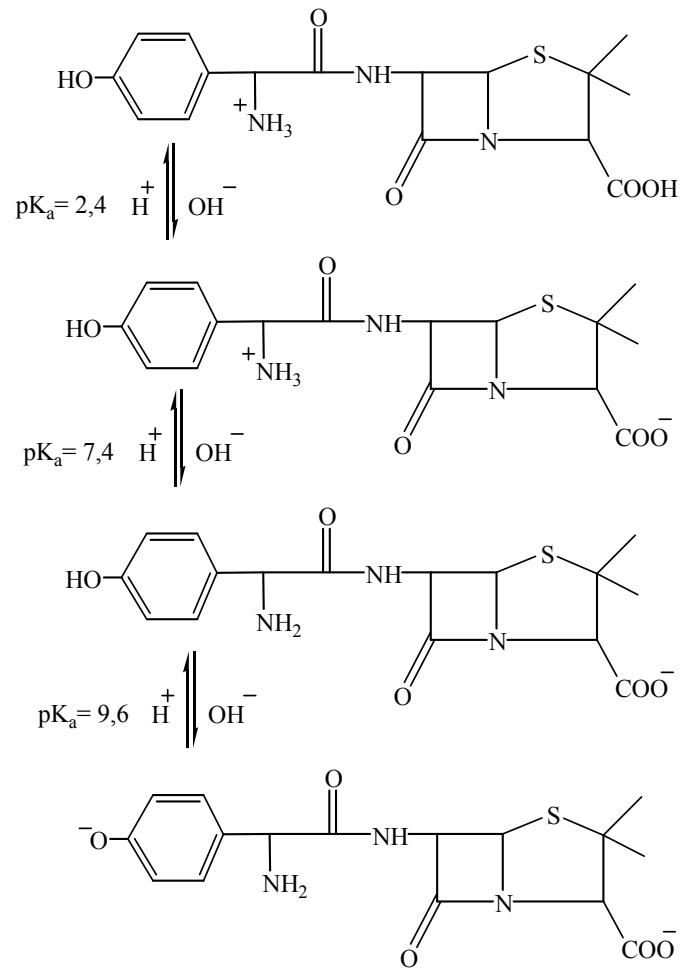


Figura 3. Equilibrio de la amoxicilina a diferentes pH.

Las moléculas de amoxicilina puede estar presente como anión L^- , molécula dipolar o zwitterion, o como catión H_2L^+ (8). La figura 4 muestra la gráfica de las distintas especies de la amoxicilina presente en la solución cuando varía el pH.

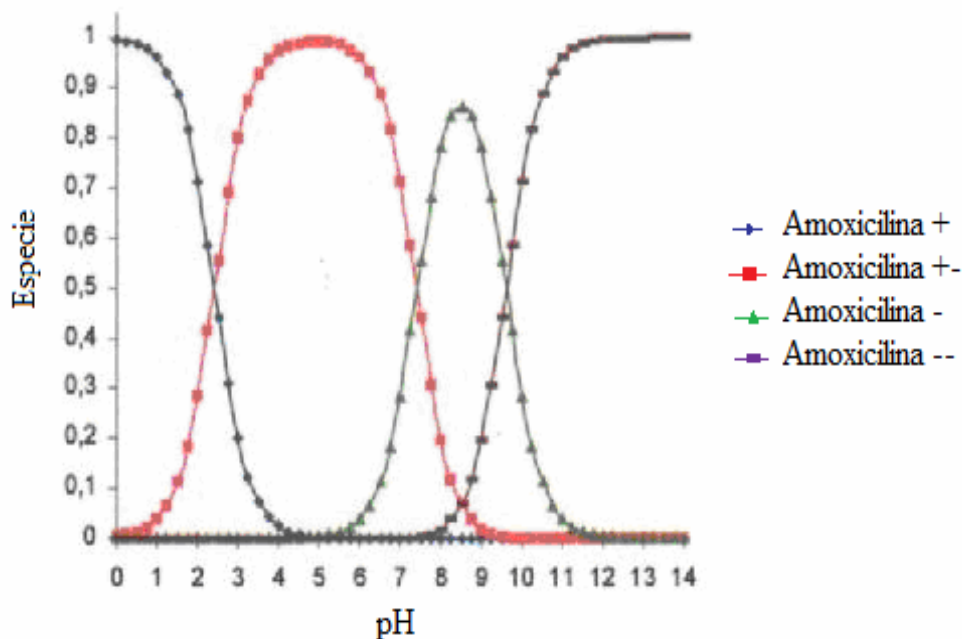


Figura 4. Distribución de las especies de la amoxicilina presentes según pH.

Los iones metálicos que se encuentran fácilmente disponibles, pueden ser enlazados por los fármacos al igual como lo hacen las proteínas, enzimas, ácidos nucleicos y otros bioligandos para formar complejos. La formación de un complejo metálico es una manera simple de modificar las propiedades farmacológicas y toxicológicas de un fármaco (9).

Los antibióticos beta-lactámicos del grupo penicilina poseen varios átomos donadores potenciales pero debido a consideraciones estéricas, pueden proveer un máximo de dos o tres al mismo tiempo para coordinar al centro metálico (9,10). En la suposición que la coordinación de los antibióticos beta-lactámicos ocurre a través de los átomos de oxígeno del grupo carboxilato (COO^-) y del carbonilo (C=O) lactámico, se comportarían como ligandos bidentados (11).

Hace años, se realizó el estudio de unos complejos formados con la amoxicilina y algunos metales de transición en solución mediante la determinación espectrofotométrica de las proporciones estequiométricas y sus constantes de estabilidad. Las proporciones molares encontradas para los complejos de amoxicilina fueron, metal:amoxicilina = 1:1, 1:2 y 2:1 en algunos casos. Las constantes de estabilidad de estos complejos bajo condiciones óptimas, usando el método de las razones molares, tienen valores que oscilan desde $K = 10^7$ a 10^{14} . Estos datos fueron confirmados por cálculos de la energía libre de formación ΔG , las cuales se corresponden con las mayores estabilidades (12).

En ese estudio, los complejos de amoxicilina en estado sólido fueron separados y estudiados usando análisis elemental, IR, medidas magnéticas, espectros de masa y análisis térmico. El espectro IR muestra un desplazamiento de la banda $\nu(\text{NH})$ (2968 cm^{-1}) a $2984\text{-}2999 \text{ cm}^{-1}$ del grupo imino de la amoxicilina y la ausencia de la banda $\nu(\text{CO})$ (beta-lactama) a 1774 cm^{-1} y la presencia de la banda a $1605\text{-}1523 \text{ cm}^{-1}$ en todos los complejos sugiere que la enolización entre los C6 y C7 (Figura 5), tiene lugar antes de la coordinación del ligando a los iones metálicos (12).

La fórmula general propuesta en el estudio para estos complejos es $[\text{M}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_x(\text{OH})_y] \cdot (\text{H}_2\text{O})_w (\text{Cl})_z$ donde $\text{M} = \text{Fe}^{2+}, \text{Co}^{3+}$, $w = 2$, $x = 2$, $y = 1$, $z = 0$; $\text{M} = \text{Co}^{2+}$, $w = 0$, $x = 1$, $y = 0$, $z = 1$; $\text{M} = \text{Fe}^{3+}$, $w = 0$, $x = 1$, $y = 2$, $z = 0$; $\text{M} = \text{Ni}^{2+}, \text{Co}^{2+}, \text{Zn}^{2+}$, $w = 2$, $x = 0$, $y = 1$, $z = 0$ donde $w =$ agua de cristalización, $x =$ agua de coordinación y $y = \text{OH}^-$ coordinado y $z = \text{Cl}^-$ fuera de la esfera de coordinación. Las bandas M-N (a $625\text{-}520 \text{ cm}^{-1}$) y de M-O (a $889\text{-}755 \text{ cm}^{-1}$) son prueba que el enlace del N (de los grupos amino e imino) y del O del grupo C=O de la amoxicilina a los iones metálicos tiene lugar.

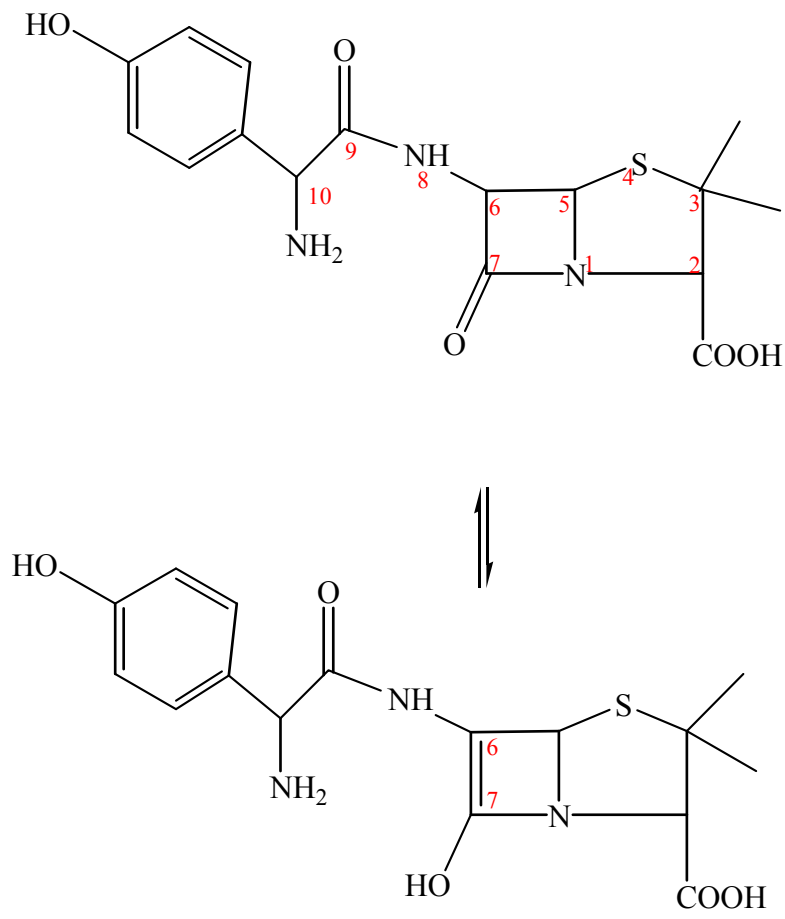


Figura 5. Equilibrio ceto-enol en la amoxicilina.

El espectro UV-visible y las medidas magnéticas sugieren que los complejos del Fe^{2+} y Fe^{3+} son octaédricos, de geometría cuadrado plana los de Co^{2+} , Co^{3+} , Ni^{2+} y Cu^{2+} y de geometría tetraédrica el complejo de Zn^{2+} (12). La fragmentación de éstos complejos es confirmada por el espectro de masa. Según los autores, Zayed, M. y Abdullah, S. los datos confirman la estructura propuesta (Figura 6) y la fórmula general de ellos.

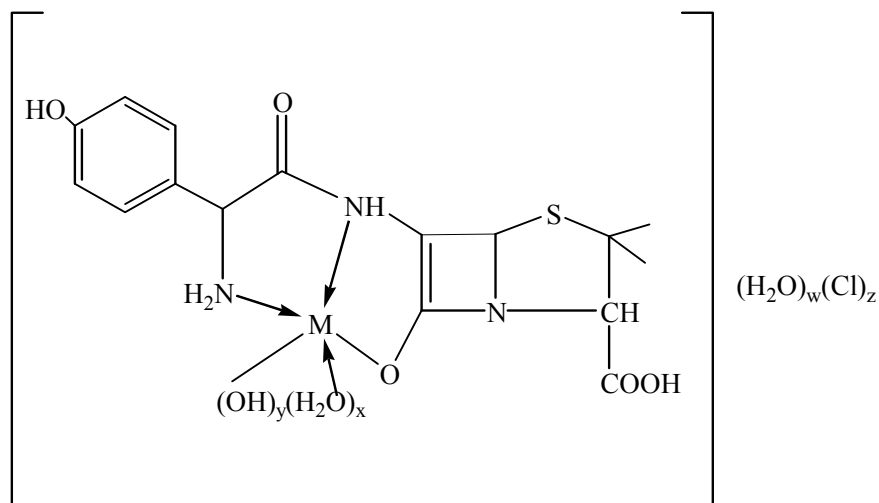


Figura 6. Estructura sugerida para los complejos de amoxicilina según Zayed, M. y Abdullah, S (12).

Mucho tiempo antes, en un estudio similar, los complejos metálicos de Fe^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cd^{2+} y Mg^{2+} con amoxicilina fueron también sintetizados y caracterizados usando datos analíticos y espectrales (13). El complejo de Cd^{2+} demostró tener mayor actividad antibacteriana. Los datos analíticos de los compuestos aislados indicaron tener la fórmula general $\text{ML}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. El espectro IR indica la formación de un complejo que envuelve al ion carboxilato en forma monodentada y el átomo de nitrógeno del anillo beta-lactámico - tiazolidina, como lo sugeriría la figura 7.

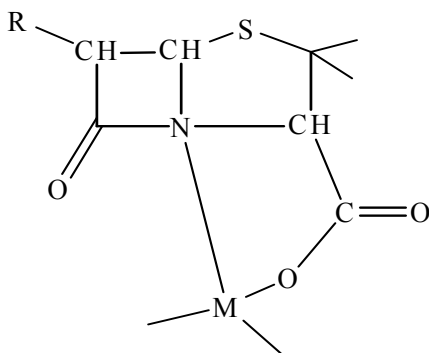


Figura 7. Estructura sugerida de los complejos de amoxicilina según Chakrawarti, P.B., *et al* (13).

La amoxicilina inhibe la enzima transpeptidasa al enlazarse a su sitio activo, inhibiendo así la formación de uniones cruzadas entre los componentes del mucopéptido en la formación de la pared celular. Los iones divalentes tienen un importante rol en la actividad de la enzima transpeptidasa. La formación de un complejo enzima-antibiótico a través de un ion metálico haciendo puente, como lo sugiere la figura 8, está probablemente presente durante la actividad inhibitoria, que se traduce en la interferencia de la síntesis de la pared celular bacteriana (14).

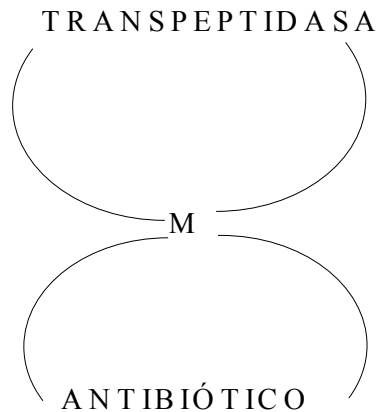


Figura 8. Formación de un complejo metálico enzima-antibiótico.

La penicilina se comporta como un ligando bidentado frente a los iones Fe^{3+} y La^{3+} , pero como un ligando tridentado a través de los grupos carboxilato, C=O lactámico y C=O del grupo amida, cuando coordina los iones Ni^{2+} , Zn^{2+} y Cd^{2+} . En forma similar la ampicilina puede coordinar iones a través del grupo carboxilato y C=O lactámico como lo sugiere la espectroscopia vibracional, pero la coordinación a través de los grupos amino y C=O de la amida no deberían ser descartados. La presencia de estructuras poliméricas deberían ser consideradas. Por la inspección de los modelos moleculares, pareciera que el enlace de los iones metálicos a dos moléculas de ácido clavulánico, penicilina, ampicilina, es posible y que tengan una configuración octaédrica u octaédrica distorsionada en torno al metal (14).

En general, la actividad antibacteriana de complejos octaédricos con ligandos del tipo penicilina ha demostrado ser similar a la del antibiótico libre. Sin embargo, en complejos de similar estructura con antibióticos beta-lactámicos del grupo cefalosporinas, la actividad antibacteriana es algunas veces mayor que la cefalosporina libre. Asociar la diferencia de actividad antibacteriana con diferencias estructurales, no es tan simple, ya que influyen además, aspectos electrónicos, farmacocinéticos y de mecanismos de reacción (15).

Las bacterias desarrollan resistencia a través de sucesivas mutaciones, lo que explicaría la lenta adquisición de la resistencia a los antibióticos. La mayoría de las mutaciones no afectan el enlace de la droga, pero aquellas que rodean la llegada al sitio activo son cruciales. El efecto de las mutaciones es impedir que el grupo voluminoso beta-lactama inhiba las enzimas relacionadas con la síntesis de la pared celular y proteica (15,16).

Las moléculas con grupos iminos $C=N$ o bases de Schiff son generalmente ligandos bi-dentados o tri-dentados capaces de formar complejos muy estables con metales de transición. Éstos compuestos junto a los complejos bases de Schiff, desempeñan un papel esencial en muchos procesos biológicos como, reacciones de transaminación, descarboxilación, condensación, β -eliminación y racemización, siendo éstas sólo algunas de las reacciones que se conocen que involucran un intermediario tipo base de Schiff (17).

Los compuestos bases de Schiff se forman por la condensación de una amina primaria con un compuesto carbonilo, los cuales se forman de acuerdo con el mecanismo mostrado en la figura 9. Donde R puede ser un grupo alifático. Las bases de Schiff de aldehídos alifáticos son relativamente inestables y fácilmente polimerizables, mientras que los aldehídos aromáticos poseen un efectivo sistema de conjugación más estable (18). La amina produce un ataque nucleofílico, por

consiguiente el producto inicial de adición (un carbinolamino) se deshidrata, ya que el par libre de electrones en el nitrógeno tienen más probabilidad de ser compartidos con el carbono para formar un doble enlace, que los electrones del oxígeno del carbonilo original, que es más electronegativo que el nitrógeno (19,20).

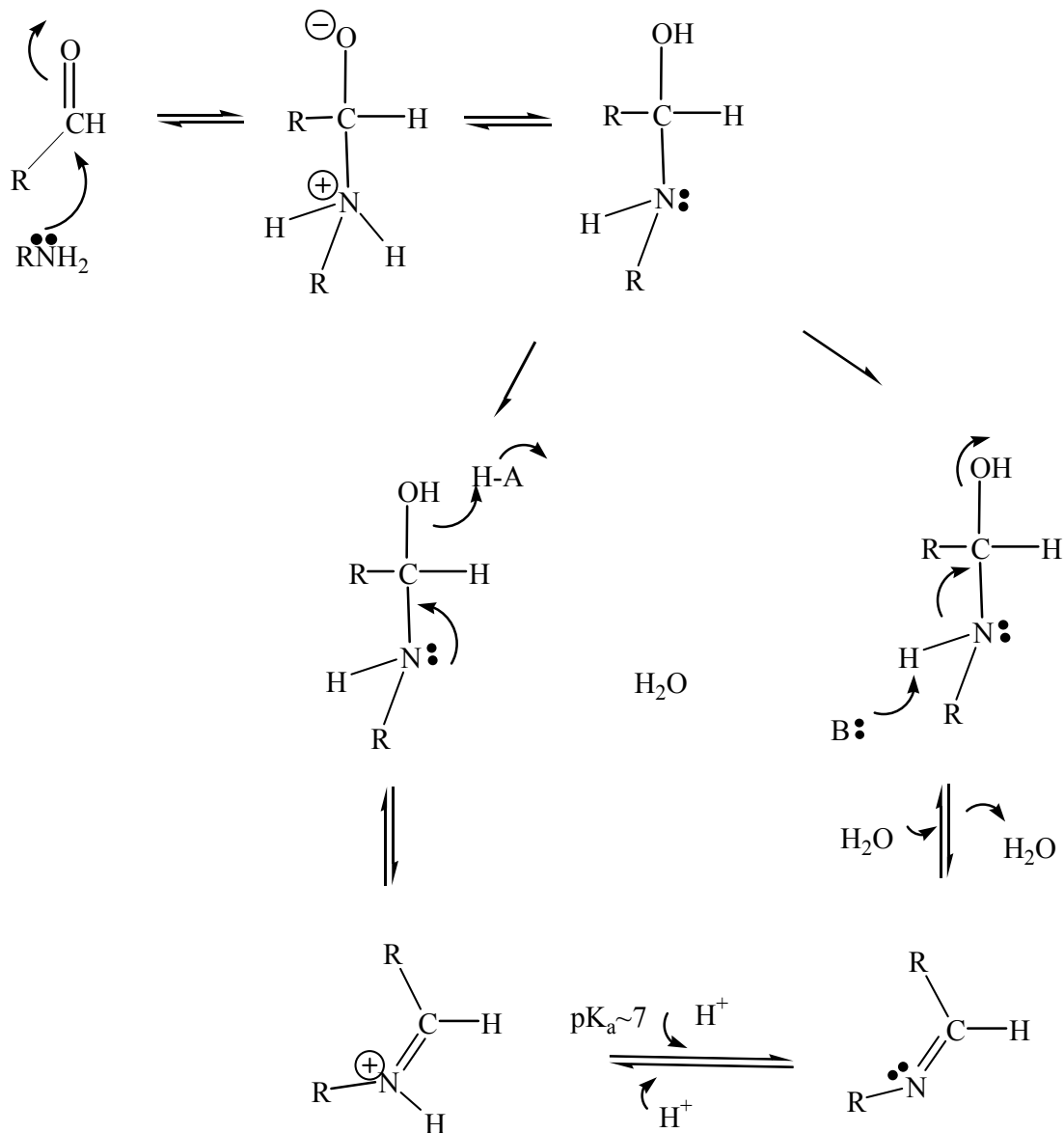


Figura 9. Mecanismo de formación de la base de Schiff.

Los complejos base de Schiff pueden clasificarse como mononucleares, binucleares y polinucleares, según el número de átomos de metales presentes y como monodentado, bidentado y polidentado según el número de átomos donadores. En síntesis orgánica, las reacciones bases de Schiff son útiles para la formación de enlaces carbono-nitrógeno. En química bioinorgánica, el interés de este grupo imino o azometino es que sus complejos pueden desempeñarse como modelos de síntesis de enzimas que posean sitios activos para iones metálicos (19).

Las bases de Schiff formadas por compuestos con carbonilos aromáticos tienen comportamiento notablemente diferente dependiendo de la naturaleza y la posición de los anillos sustituyentes. La presencia de un grupo hidroxilo en posición orto, por ejemplo, hace que la basicidad del nitrógeno imino sea mayor que la de la amina principal (20).

Uno de los mecanismos catalíticos en bioquímica que más prevalece es el proceso que involucra iones metálicos, cuyos metales son cruciales para la vida en cantidades pequeñas. Un tercio de todas las enzimas conocidas requieren uno o más iones metálicos para funcionar correctamente (20,21). Los iones metálicos pueden estar estrechamente enlazados a la enzima (como un cofactor) o venir dentro o fuera del sitio de enlace con el sustrato. Las enzimas que enlazan el metal fuertemente, son llamadas metaloenzimas, y los metales generalmente son Mn^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} o Zn^{2+} , es decir, los metales de transición (21). En este caso, el metal generalmente participa en la reacción, orientando espacialmente la especie reaccionante, en reacciones de oxidación-reducción, o bien, brindando las cargas eléctricas necesarias a los productos intermedios.

Análogamente, se ha demostrado que el Mn^{2+} , junto con otros iones M^{2+} , son cinéticamente activos en la promoción de la formación de la base de Schiff (22). La

base de Schiff formada a partir de salicilaldehído y glicina es un buen ejemplo de ello. La figura 10 muestra el mecanismo sugerido:

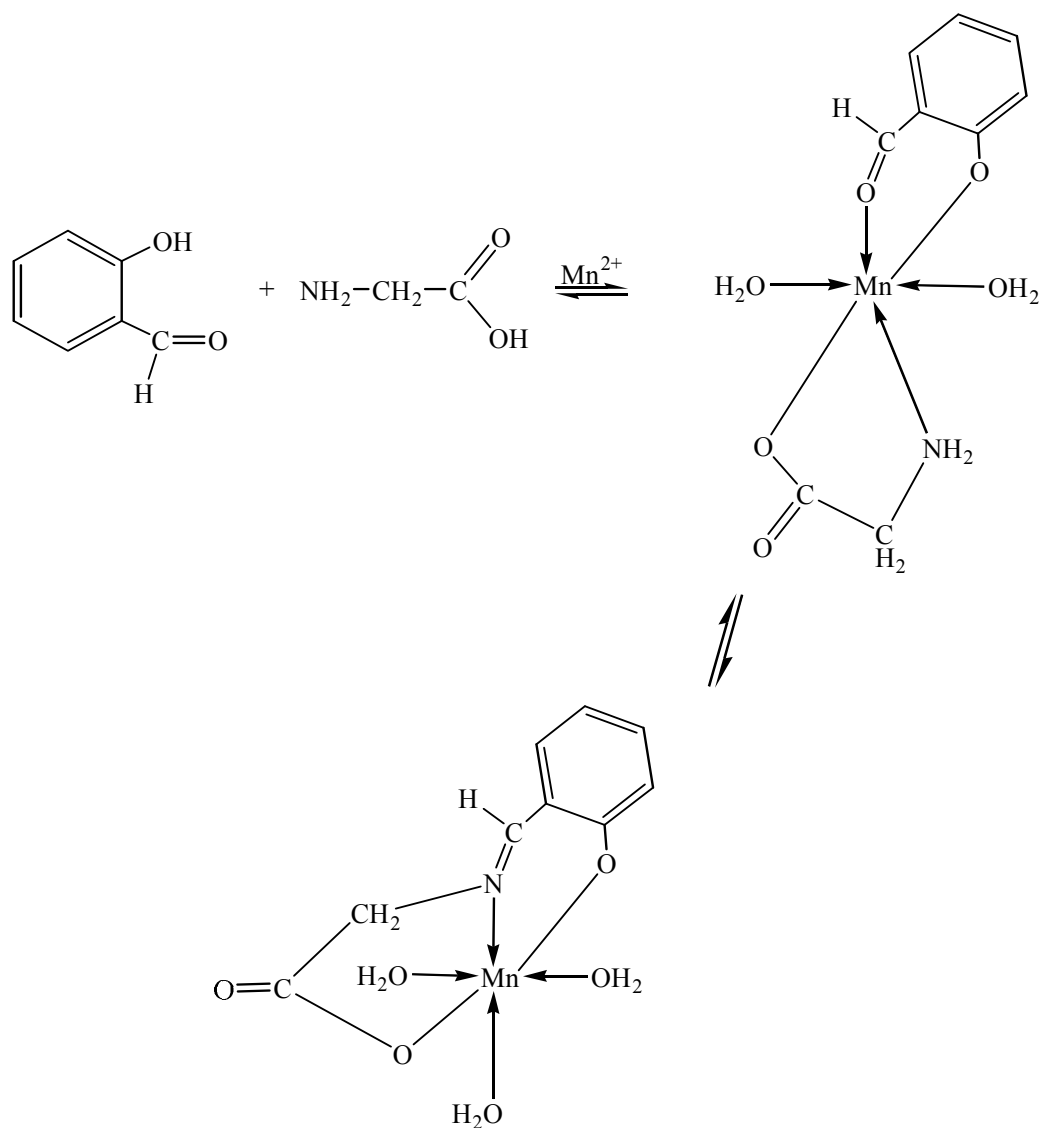


Figura 10. Mecanismo de formación de un complejo base Schiff de Mn^{2+} con un ligando que contiene salicilaldehído.

En otros estudios realizados, los complejos de Co^{2+} , Ni^{2+} y Cu^{2+} con una base de Schiff que contiene cumarina y 2,6-diaminopiridina fueron preparados y

caracterizados por métodos analíticos y espectroscópicos. Los complejos tienen una relación molar metal-ligando 1:1, excepto en el de níquel donde es 1:2. Los espectros UV-visibles y los momentos magnéticos confirman la existencia de geometrías tetraédricas y octaédricas en torno al cobalto y al níquel, respectivamente. Sin embargo, el complejo de cobre tiene geometría cuadrado plana. La figura 11 muestra la estructura sugerida para la coordinación de la 2,6-diaminopiridina, considerando los datos de la espectroscopia IR (23).

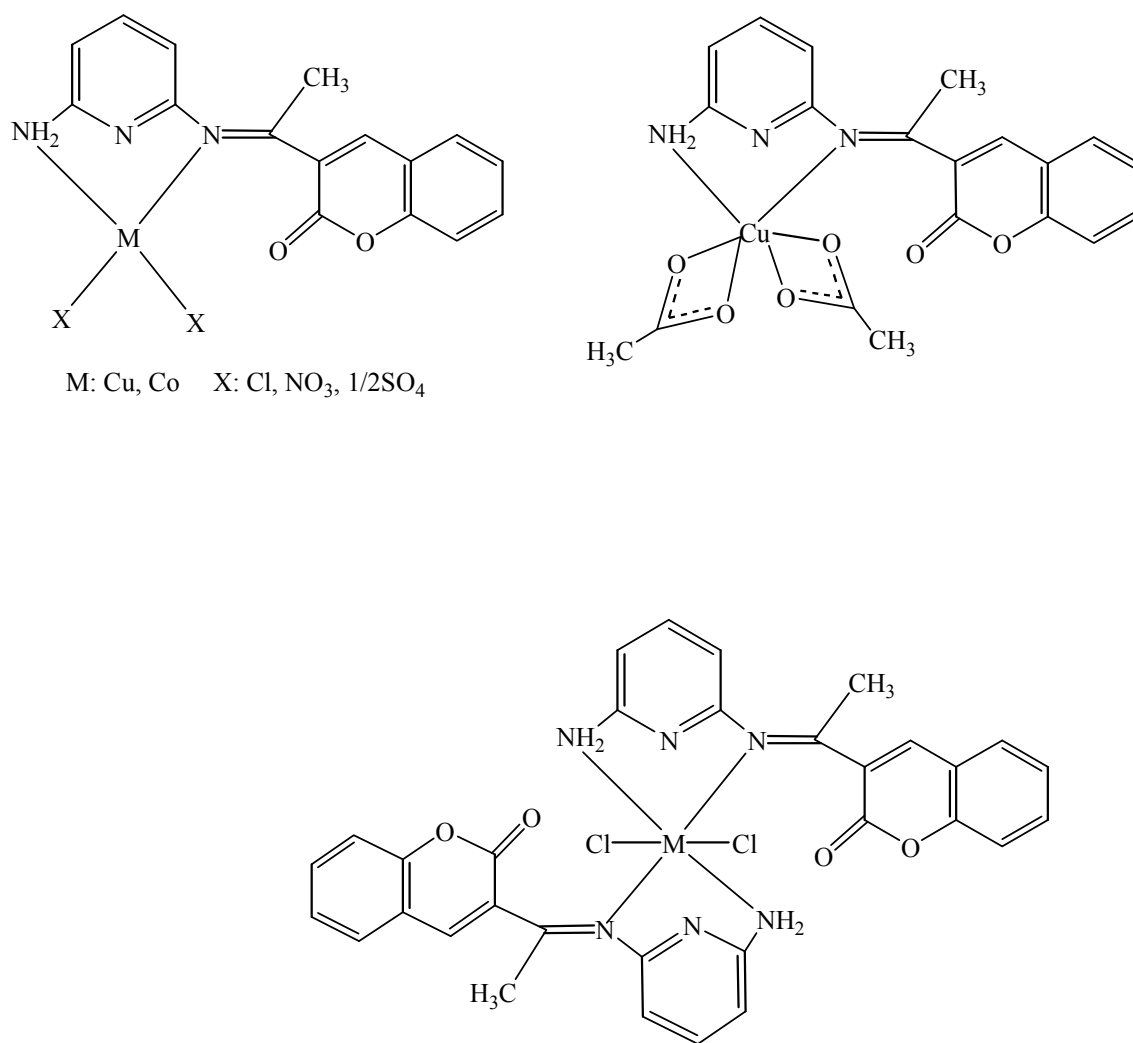


Figura 11. Estructura sugerida para la coordinación de la 2,6-diaminopiridina.

Estos resultados han inducido a estudiar la química de coordinación de la amoxicilina en forma de base Schiff con la 2,6-diaminopiridina y con iones de metales de transición y elementos representativos, para examinar las posibles estructuras y promover estudios futuros de actividad biológica en los complejos que lo ameriten.

METODOLOGÍA

Para la síntesis y obtención de la base de Schiff (HL) se lavó el antibiótico de uso comercial, amoxicilina trihidratada, con una mezcla de solventes de diferentes polaridades (agua-dietiléter) con el fin de eliminar los excipientes presentes. Paralelamente, se recristalizó con etanol la base nitrogenada 2,6-diaminopiridina. Se optimizaron las condiciones de temperatura, pH, concentración y tiempo de reacción con la finalidad de lograr un mejor rendimiento.

Síntesis de los compuestos

Síntesis del ligando base de Schiff (HL) que contiene el antibiótico amoxicilina y 2,6-diaminopiridina

Para la síntesis del ligando, se añadió 1 mmol de amoxicilina en un beaker de 50 ml con 10 ml de metanol, se ajustó el pH aproximadamente a 8, con una solución acuosa de NaOH 5 mol.l⁻¹ y se le adicionó 1 mmol de 2,6-diaminopiridina, previamente purificada, por un tiempo aproximado de 10 horas, tiempo necesario para que se observara la aparición de un precipitado marrón claro. Como lo sugiere la figura 12.

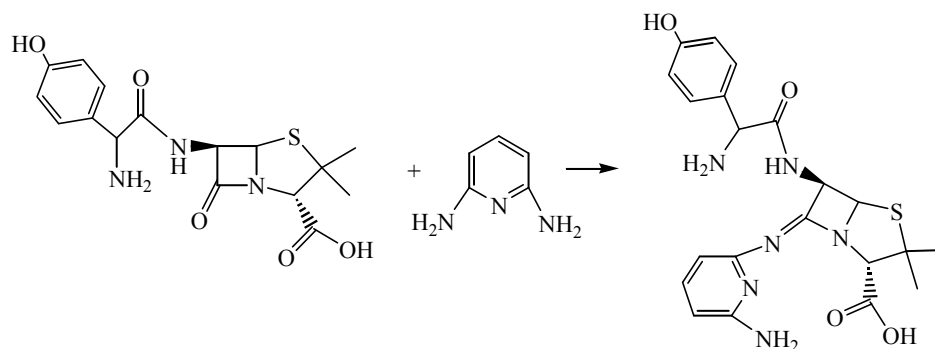


Figura 12. Esquema sugerido para la formación del ligando base de Schiff (HL).

El precipitado, de color marrón medio, fue filtrado y lavado varias veces con acetona y éter dietílico, con la finalidad de extraer algunas impurezas presentes, obteniendo un porcentaje de rendimiento de 58% aproximadamente.

Síntesis de los complejos metálicos con la base de Schiff (HL)

Se pesó 1 mmol del ligando previamente preparado, y se agregó a un beaker de 50 ml con 10 ml de metanol. A esta solución se le agregó 1 mmol de la sal hidratada: $\text{Mn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ o $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, más 1 mmol de NH_4PF_6 , disueltos en 5 ml de metanol. La solución preparada se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente durante 2 horas o en un tiempo suficiente para la aparición de los precipitados de color específicos para cada complejo (Mn^{2+} gris, Co^{2+} vinotinto, Ni^{2+} verde y Zn^{2+} marrón claro). Los precipitados fueron filtrados y lavados sucesivamente con metanol y dietiléter. Finalmente, se secaron al vacío y guardados en frascos pequeños estériles y rotulados a temperatura ambiente. El rendimiento de la reacción fue aproximadamente un 65%.

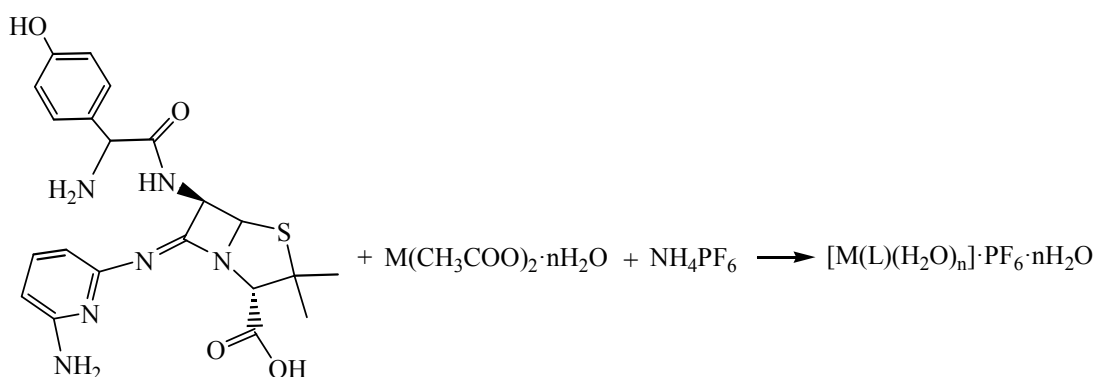


Figura 13. Formación de los complejos metálicos.

Síntesis fallida del complejo Fe^{2+} de la base de Schiff que contiene amoxicilina y 2,6-diaminopiridina.

Para esta síntesis se agregó 1 mmol de la base de Schiff (HL) a un beaker de 50 ml de capacidad, que contenía 10 ml de metanol, luego se le añadió 1 mmol de $\text{Fe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, previamente disuelto en 5 ml de metanol. La solución antes preparada se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente hasta que se observó la aparición de un precipitado de color verde, el cual fue filtrado con mucho cuidado y posteriormente lavado con agua y éter etílico. Finalmente, se secó dicho precipitado. Sin embargo, este precipitado se obtuvo con un bajo rendimiento (25%), lo que impidió su fácil manejo y utilidad para las pruebas sucesivas de caracterización.

Síntesis fallida del complejo Cu^{2+} de la base de Schiff que contiene amoxicilina y 2,6-diaminopiridina.

Para esta síntesis, de la misma forma que el anterior, se disolvió 1 mmol de la base de Schiff (HL) en metanol, luego se le añadió 1 mmol de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ previamente disuelto en 5 ml de metanol. Luego, se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente hasta que se observó la aparición del precipitado color verde oliva, el cual fue filtrado y posteriormente lavado con agua y éter etílico. Finalmente, se secó dicho precipitado. A pesar de haber obtenido un buen rendimiento de dicho complejo los resultados de los análisis de conductividad y termogravimetría no se ajustaron al objetivo deseado.

Caracterización de los complejos

Espectroscopia infrarroja (IR)

Éstos espectros fueron realizados en pastillas de KBr, con la utilización de un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo PARAGON 1000 con transformada de Fourier perteneciente al Instituto Universitario Tecnológico de Cumaná.

Espectroscopia ultravioleta-visible (UV-visible)

Todos los espectros electrónicos fueron realizados en soluciones 1×10^{-3} mol.l⁻¹ de compuestos disueltos en DMSO, en un espectrofotómetro Perkin Elmer, modelo Lambda 11, perteneciente al Departamento de Biología de la Universidad de Oriente.

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros (RMN) se realizaron en un espectrofotómetro marca Bruker modelo WN 250 empleando TMS para calibrar el equipo y DMSO deuterado como solvente, operado con técnicas de pulsos y transformada de Fourier perteneciente al Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas.

Espectroscopia de resonancia paramagnética nuclear (RPE)

Éstos fueron realizados en un espectrofotómetro marca Bruker modelo ECS 106 utilizando una banda X de frecuencia de 9,5 GHz perteneciente al Departamento de Química de la Universidad de Chile (Santiago de Chile).

Medidas de conductividad molar

Fueron realizadas en soluciones $10^{-3} \text{ mol.l}^{-1}$ utilizando DMSO como solvente, en un conductímetro marca Orion 5 star del Instituto Oceanográfico de Venezuela.

Medidas de susceptibilidad magnética

La susceptibilidad magnética de los complejos sintetizados fueron medidas con una balanza de susceptibilidad magnética marca Johnson Matthey perteneciente al Laboratorio 306 del Departamento de Química de la Universidad de Oriente. La balanza se calibró utilizando muestras de CuSO_4 y $\text{CoHg}(\text{SCN})_4$.

Análisis térmico

Los termogramas de DSC y TG se realizaron en un calorímetro analizador térmico marca NETZSCH Júpiter, modelo TASC 414/4 del departamento de física de la Universidad de Oriente.

Análisis elemental

El análisis elemental de los complejos sintetizados fue realizado en el Departamento de Química de la Universidad de Oriente, para la cual se utilizó un analizador elemental marca LECO, versión 2.2.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Espectroscopia infrarroja

La espectroscopia infrarroja tiene su aplicación más inmediata en la detección de las moléculas presentes en un material. Cada molécula presenta un espectro IR característico, debido a que todas las moléculas (excepto las especies diatómicas homonucleares) tienen algunas vibraciones que, al activarse, provocan la absorción de una determinada longitud de onda en la zona del espectro electromagnético correspondiente al infrarrojo (24). De esta forma, analizando cuales son las longitudes de onda que absorbe una sustancia en esta zona, se puede obtener información acerca de los grupos funcionales que componen dicha sustancia.

Los valores de las bandas IR del antibiótico amoxicilina, la base de Schiff y sus complejos se encuentran resumidas en la tabla 1. Los espectros se muestran desde la figura 14 hasta la figura 19.

Tabla 1. Bandas principales del espectro IR de la amoxicilina, la base de Schiff y los complejos metálicos.

Compuesto	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{N}=\text{C})$	$\nu(\text{COO})$	$\nu(\text{COO})$	$\Delta\nu$
	lactama	imino	asimétrico	simétrico	
Amoxicilina	1778	-	-	-	-
Base de Schiff (HL·H ₂ O)	-	1661	-	-	-
[Mn(L)(H ₂ O) ₂]·PF ₆ ·3H ₂ O	-	1667	1610	1400	210
[Co(L)H ₂ O]·PF ₆ ·6H ₂ O	-	1667	1599	1399	200
[Ni(L)H ₂ O]·PF ₆ ·5H ₂ O	-	1662	1598	1391	207
[Zn(L)(H ₂ O) ₃]·PF ₆ ·2H ₂ O	-	1666	1613	1390	223

En la figura 14 se presenta el espectro infrarrojo de la amoxicilina libre mostrando una banda de absorción a una frecuencia de 1778 cm^{-1} , correspondiente a la vibración stretching del grupo carbonilo (CO) de la lactama, característico del antibiótico. La banda del grupo CO lactámico que aparece a 1778 cm^{-1} en el espectro de la amoxicilina, no aparece en los espectros del ligando base de Schiff (HL) y los complejos metálicos sugiriendo la formación del enlace imino (C=N) a través del enlace lactámico.

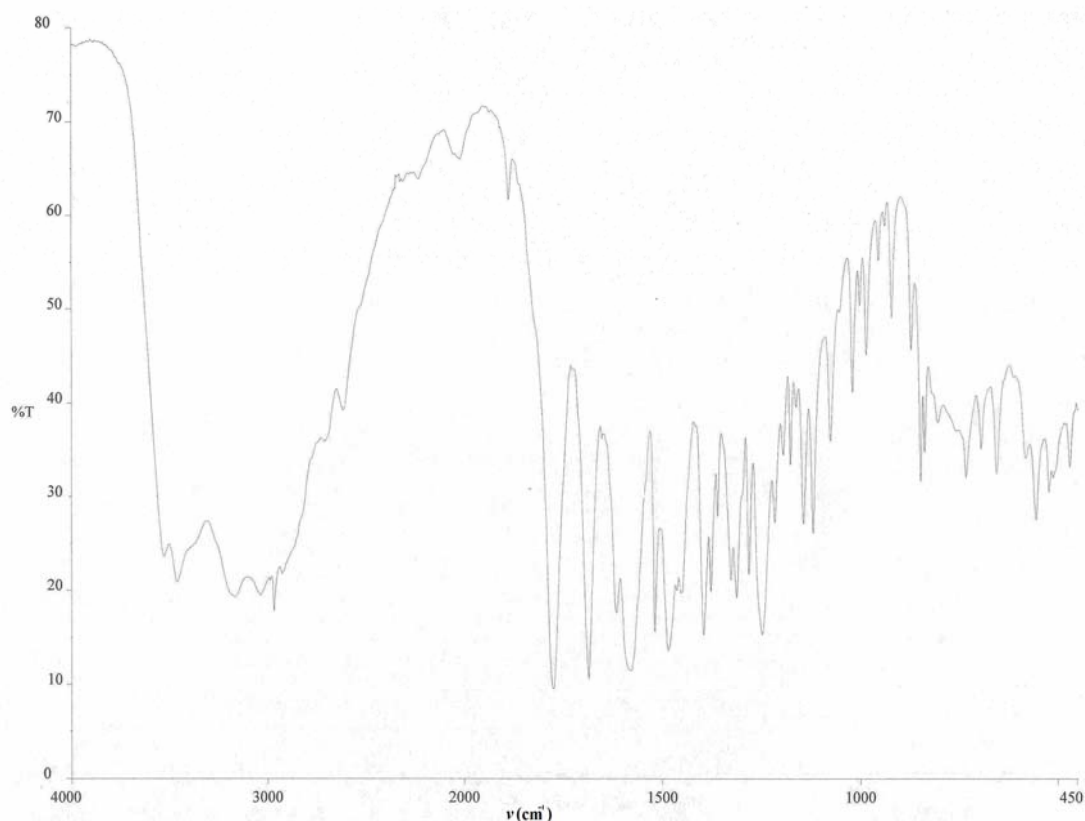


Figura 14. Espectro IR de la amoxicilina libre.

En la figura 15 se muestra el espectro infrarrojo del ligando HL donde se observa una banda de absorción a una frecuencia de 1661 cm^{-1} , correspondiente a la vibración stretching C=N-R del grupo imino. Además, presenta una banda a una frecuencia de 1600 cm^{-1} correspondiente al stretching asimétrico del grupo COO^- y otra a 1393 cm^{-1} perteneciente al stretching simétrico del grupo COO^- .

Los espectros de los complejos metálicos, mostrados desde la figura 16 hasta la figura 19, presentan una gran cantidad de bandas de absorción similares a las del ligando HL debido a los diferentes modos vibracionales activos en el infrarrojo de los diversos grupos funcionales presentes en el ligando HL.

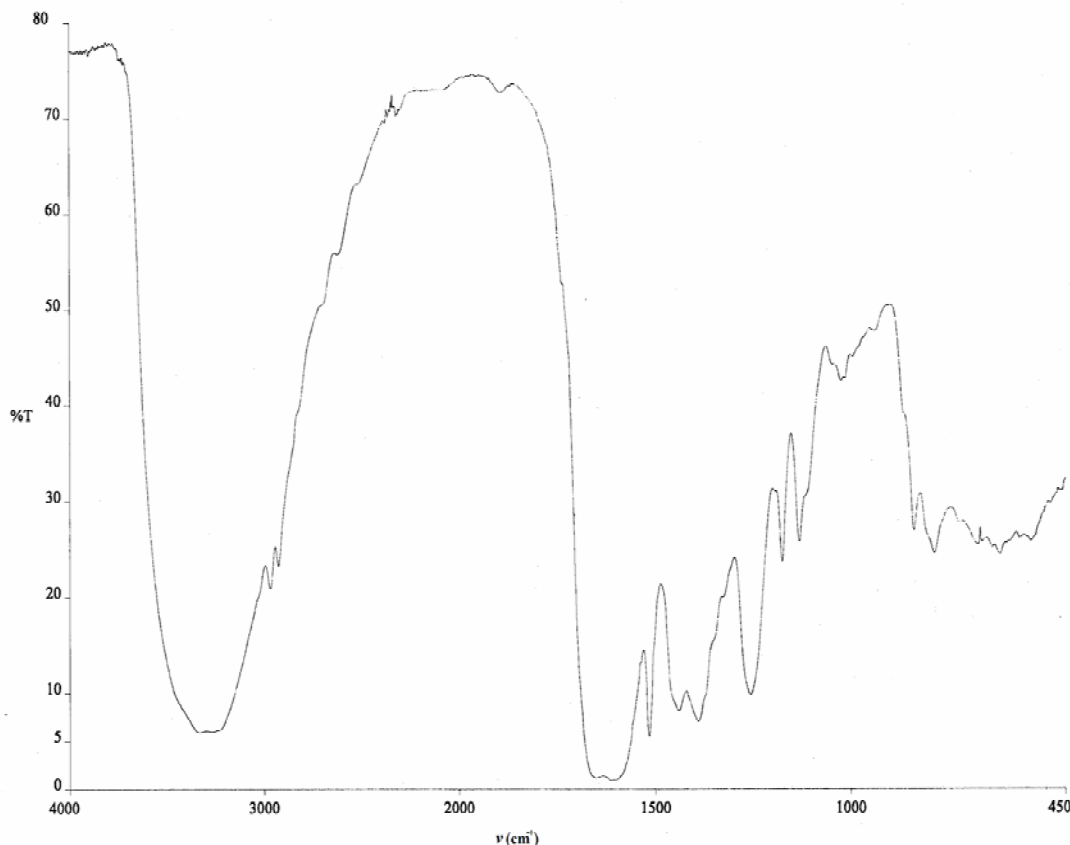


Figura 15. Espectro IR del ligando base de Schiff (HL·H₂O).

En los espectros de los complejos metálicos también se observan algunos ligeros desplazamientos al producirse la coordinación del ligando al metal, esto hace que disminuya la constante de fuerza del enlace C=N, por consiguiente se produce el corrimiento esperado para la vibración $\nu(\text{C}=\text{N})$, al pasar del ligando libre al complejo.

Se sugieren enlaces monodentados del grupo COO^- en todos los complejos, ya que los espectros de los complejos metálicos señalan que la separación $\Delta\nu$ (νCOO^- asimétrico – νCOO^- simétrico) del grupo COO^- es mayor de 200 cm^{-1} .

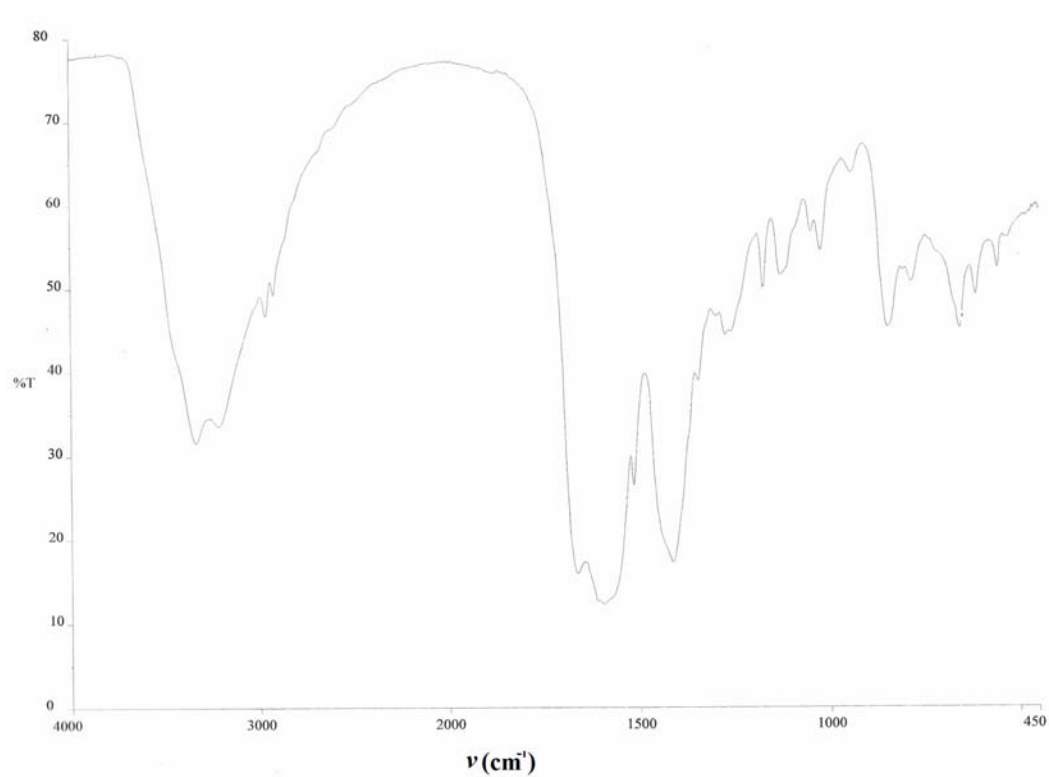


Figura 16. Espectro IR del complejo $[\text{Mn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

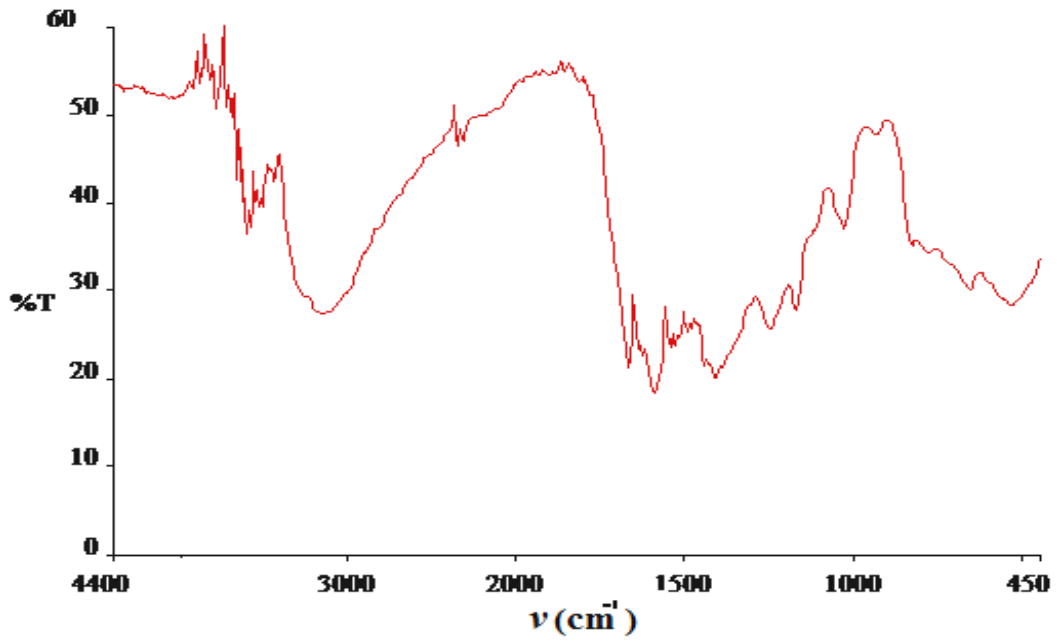


Figura 17. Espectro IR del complejo $[\text{Co}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\cdot\text{PF}_6\cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

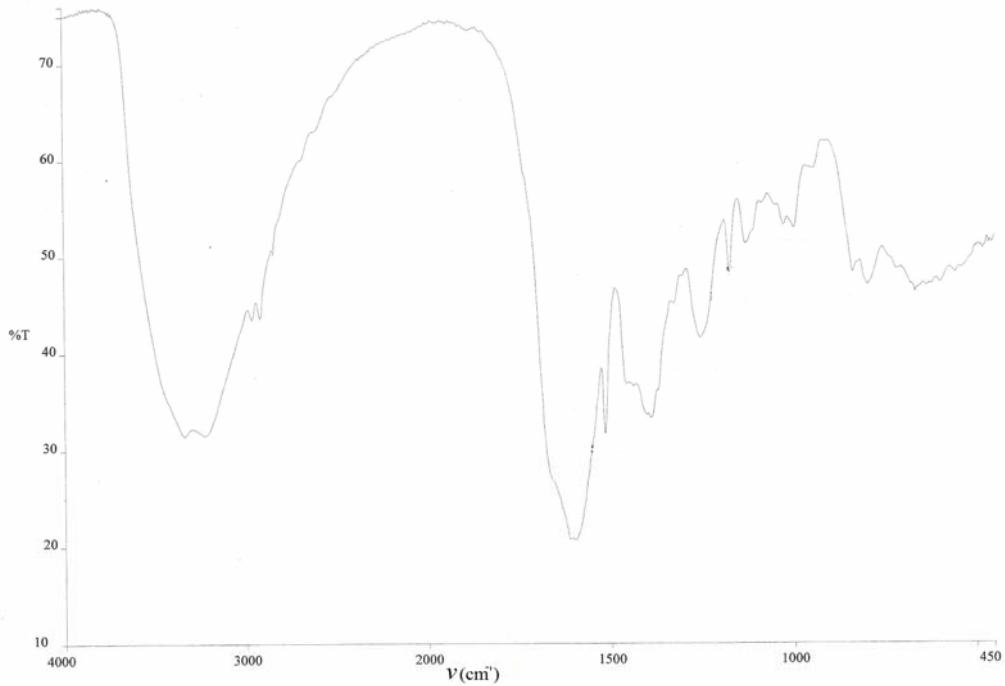


Figura 18. Espectro IR del complejo $[\text{Ni}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\cdot\text{PF}_6\cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

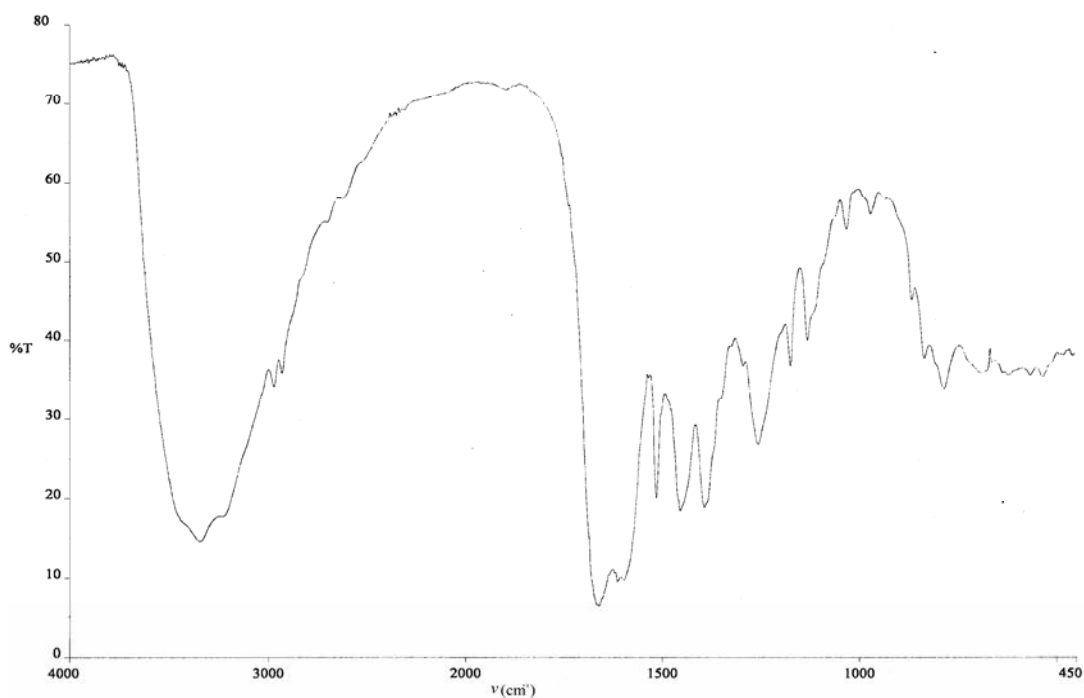


Figura 19. Espectro IR del complejo $[\text{Zn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_3]\cdot\text{PF}_6\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Espectroscopia ultravioleta-visible (UV-visible)

La espectroscopia UV-visible se utiliza, de manera general, en la determinación cuantitativa de los componentes de soluciones de iones de metales de transición y compuestos orgánicos altamente conjugados.

El espectro de los complejos de metales de transición depende de la transición de electrones desapareados desde un estado fundamental hasta un estado excitado.

En el espectro electrónico del ligando base de Schiff (Figura 20) se observa una banda de absorción en la región del ultravioleta. La banda de mayor energía está situada a 329 nm, la cual puede ser atribuida a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$.

En la tabla 2, que se muestra a continuación, se recopilan las transiciones electrónicas de los espectros UV-visible del ligando y los complejos metálicos.

Tabla 2. Bandas de absorción de los espectros UV-visible del ligando y los complejos metálicos.

Compuesto	Transiciones electrónicas λ_{\max}/nm	
	Ligando	d-d
Base de Schiff (HL·H ₂ O)	329	-
[Mn(L)(H ₂ O) ₂]PF ₆ ·3H ₂ O	295,325,350,380	-
[Co(L)·H ₂ O]PF ₆ ·6H ₂ O	320,355,395	-
[Ni(L)·H ₂ O]PF ₆ ·5H ₂ O	325,380	575
[Zn(L)·(H ₂ O) ₃]PF ₆ ·2H ₂ O	305	-

En el espectro electrónico del complejo metálico [Mn(L)(H₂O)₂]PF₆·3H₂O (Figura 21), se visualizan cuatro bandas de absorción. Una banda a 295 nm correspondiente a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$. Las tres siguientes están ubicadas a los 325, 350 y 380 nm que corresponden a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ en el ligando, y a la transferencia de carga entre el ligando y el metal, respectivamente. El complejo no muestra transiciones de tipo $d \rightarrow d$ permitidas (25).

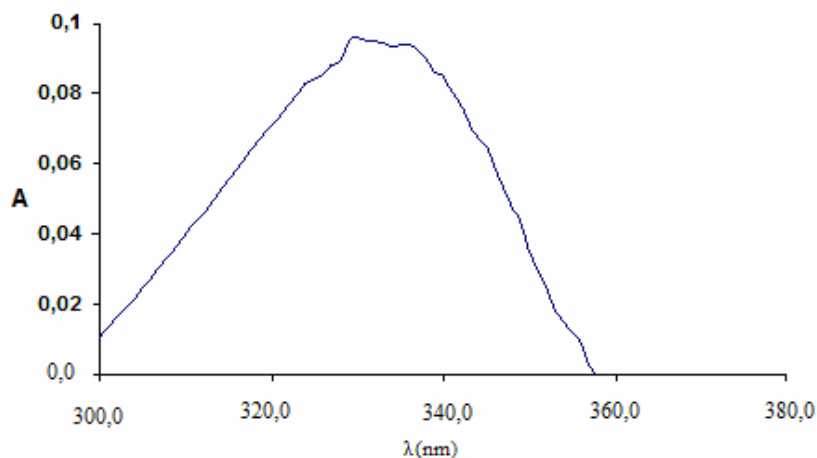


Figura 20. Espectro UV-Visible del ligando base de Schiff (HL·H₂O).

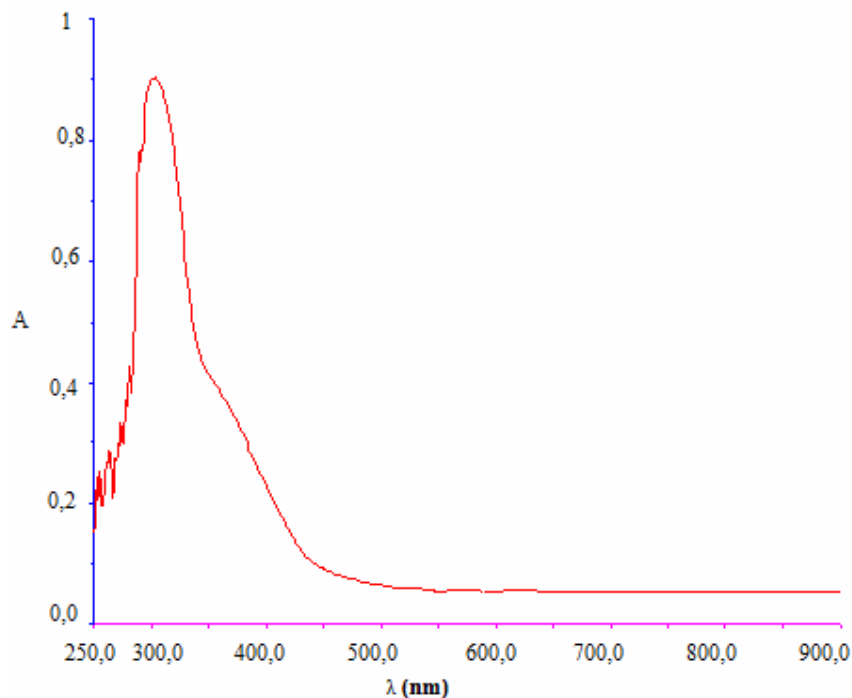


Figura 21. Espectro UV-Visible del complejo $[\text{Mn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot\text{PF}_6\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Para el espectro del complejo $[\text{Co}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\cdot\text{PF}_6\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Figura 22), se observan tres bandas de absorción. La primera corresponde al ligando a una longitud de onda de 320 nm. Las siguientes dos bandas se observan a 355 y 395 nm asociadas al ligando hacia la región visible, estas banda corresponden a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$. En el espectro del complejo $[\text{Co}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\cdot\text{PF}_6\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ no se muestra transiciones $d \rightarrow d$, sin embargo debería aparecer en la región visible tres señales, ya que para un entorno octaédrico el término ${}^4\text{F}$ se degenera en tres términos ${}^4\text{T}_{1g}$, ${}^4\text{T}_{2g}$ y ${}^4\text{A}_{1g}$ y el término ${}^4\text{P}$ degenera en un término ${}^4\text{T}_{1g}$, pero debido a la baja solubilidad y a la sensibilidad en el equipo es probable que no haya podido registrar la señal de las transiciones $d \rightarrow d$. El espectro electrónico del complejo $[\text{Ni}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\cdot\text{PF}_6\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (Figura 23) muestra tres bandas intensas de absorción que se visualizan a 325, 380 y 575 nm, relacionadas a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ y $d \rightarrow d$ en el ligando y en el metal

respectivamente. Finalmente, para el complejo de $[\text{Zn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_3]\text{PF}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ se observa una absorción a una longitud de onda de 305 nm atribuidas a las transiciones del ligando, aunque con un ligero desplazamiento.

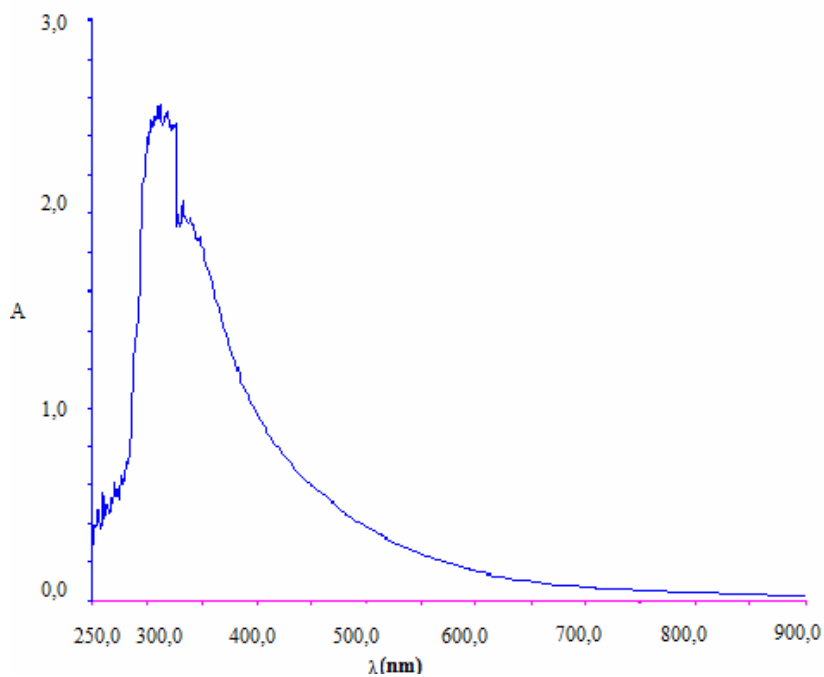


Figura 22. Espectro UV-Visible del complejo $[\text{Co}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{PF}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

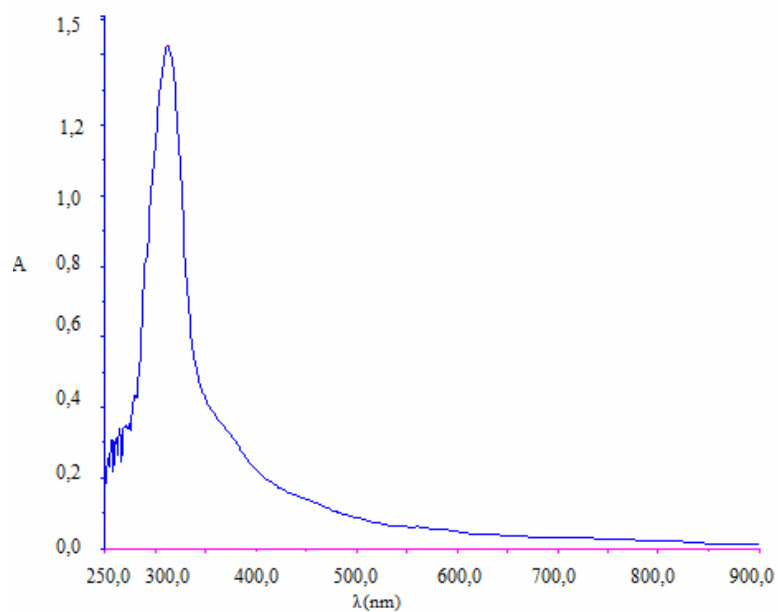


Figura 23. Espectro UV-Visible del complejo $[\text{Ni}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{PF}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

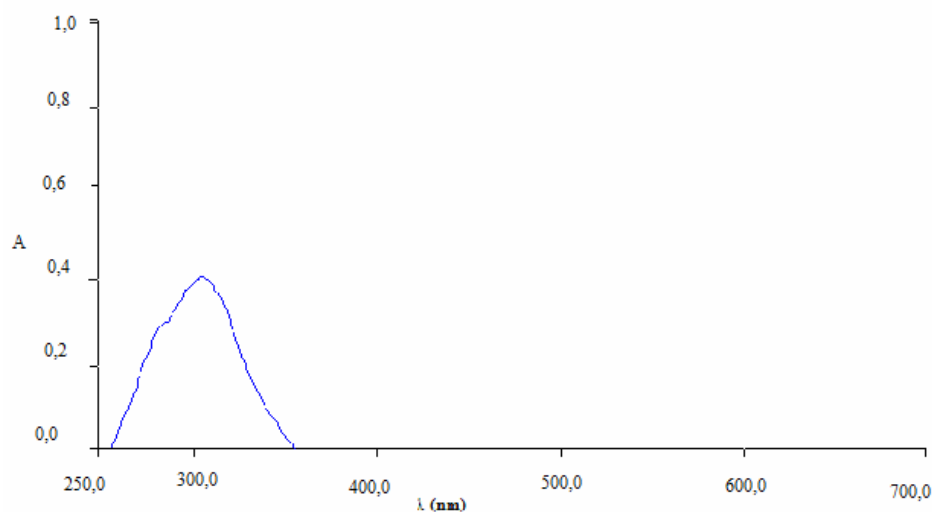


Figura 24. Espectro UV-Visible del complejo $[\text{Zn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_3]\text{PF}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear del ^1H y ^{13}C .

La resonancia magnética nuclear de ^1H se utiliza para deducir la estructura del esqueleto carbonado observando los entornos magnéticos de los átomos de hidrógeno, mientras que la espectroscopia de RMN de ^{13}C es complementaria a la de ^1H y determina el entorno magnético de los átomos de carbono. Los desplazamientos químicos del carbono son de 15 a 20 veces mayores que los del hidrógeno debido a que el carbono está directamente unido a los átomos que resultan ser bien apantallantes o desapantallantes.

En la siguiente tabla se muestran los valores de los desplazamientos químicos de los protones más importantes de la molécula de amoxicilina y el ligando base de Schiff.

Tabla 3. Desplazamientos químicos de los protones de la amoxicilina libre y el ligando base de Schiff.

Tipo de protón	Amoxicilina Desplazamiento químico (ppm)	Ligando HL Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad de señal
-CH ₃	1,37;1,48	1,31;1,47	Singlete
N-CH	4,66	3,86	Singlete
CO-CH	5,32	5,08	Doblete
S-CH	5,42	5,14	Doblete
OH-Ar-H	6,68;7,19	6,72;7,72	Doblete
NH ₂ -Ar-H	---	7,14	Doblete

El espectro RMN-¹H de la amoxicilina libre (Figura 25) muestra señales simples semejante a un sistema AB, que aparecen a campo alto a 1,37 ppm y 1,48 ppm, atribuidas a los protones de los grupos metilos (-CH₃) que se encuentran en el anillo sulfonado. Se puede observar la presencia de una señal de gran intensidad a 2,43 ppm que corresponde al solvente utilizado en la técnica (DMSO). A 4,66 ppm se muestra la señal simple del protón del grupo N-CH. Entre 5,32 y 5,42 ppm se muestran dos señales de dobles picos con una intensidad marcada, características del anillo beta-lactámico, de los protones de los grupos CO-CH y S-CH respectivamente. La desproporción de carga por parte del átomo de N y el átomo de S (átomos electrón-atrayente) cercano permite que aparezca la señal a campo bajo del protón del grupo S-CH (5,42 ppm), el otro protón se encuentra adyacente a un grupo carbonilo (CO-CH), donde se observa a un campo más alto que el anterior (5,32 ppm). Entre la región de 6,68 y 7,19 ppm aparecen dos dobletes atribuidos a los protones del grupo fenilo que por simetría son no equivalentes.

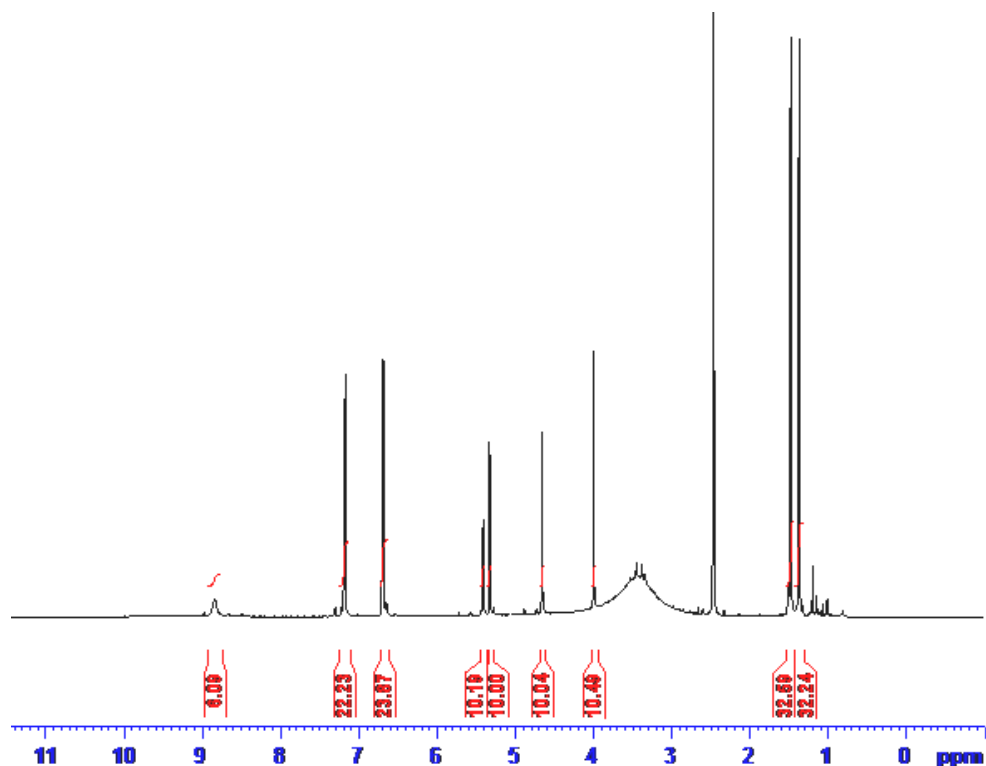


Figura 25. Espectro RMN-¹H de la amoxicilina libre.

Las señales particulares del núcleo de las penicilinas se observan en los espectros de RMN-¹H del ligando base de Schiff y del antibiótico, figuras 26 y 25 respectivamente.

En el espectro RMN-¹H del ligando base de Schiff (Figura 26), se puede notar a los 4,90 ppm una señal bastante intensa asociada al solvente utilizado (MeOD). Los protones del anillo pirídico se encuentran en el espectro a un desplazamiento químico de 7,14 ppm con baja intensidad posiblemente debido a las interacciones con los protones metílicos del anillo fenólico, los cuales tienen desplazamiento químico no equivalentes, producen señales dobles a una región de 6,72 y 7,24 ppm (25).

En el espectro ^{13}C -RMN del ligando (Figura 27) se pueden visualizar las resonancias características de los carbonos correspondiente al anillo aromático fenólico y al anillo pirídico de la base nitrogenada. Entre una región de 114,99-128,74 ppm se puede atribuir las señales a los carbonos fenólicos mientras que a un desplazamiento químico de 157,26 ppm se atribuyen al carbono unido al grupo amino del anillo pirídico. En los 47,5 ppm se puede observar un pico bastante intenso debido al solvente utilizado. Mientras que en el espectro del complejo $[\text{Zn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_3]\cdot\text{PF}_6\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Figura 28), se visualizan resonancias similares a las del ligando, con pequeñas diferencias de desplazamientos probablemente debido a la coordinación del metal en al ligando.

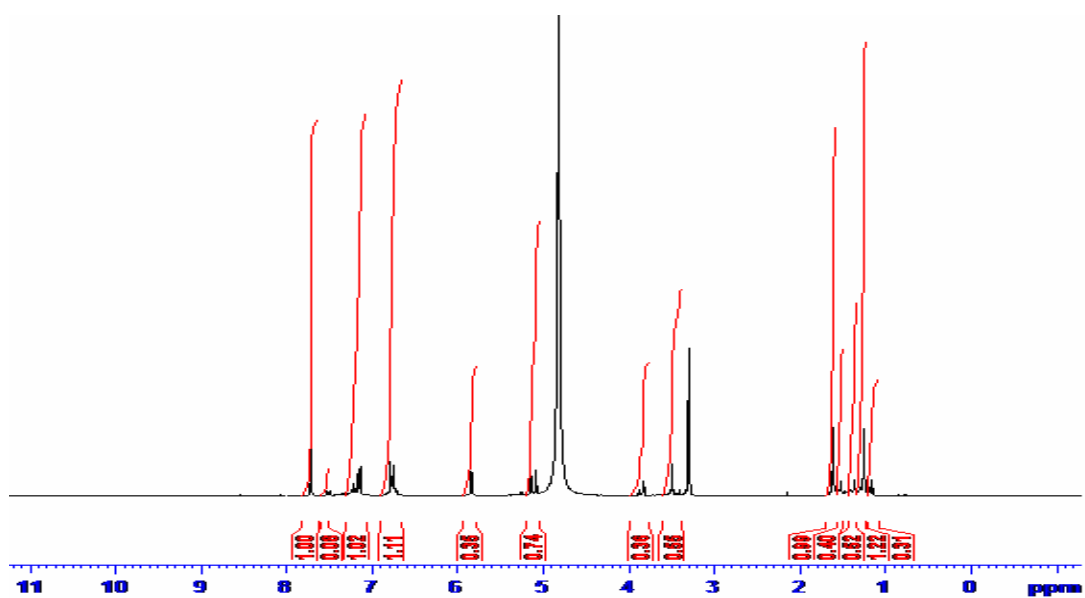


Figura 26. Espectro RMN- ^1H del ligando base de Schiff ($\text{HL}\cdot\text{H}_2\text{O}$).

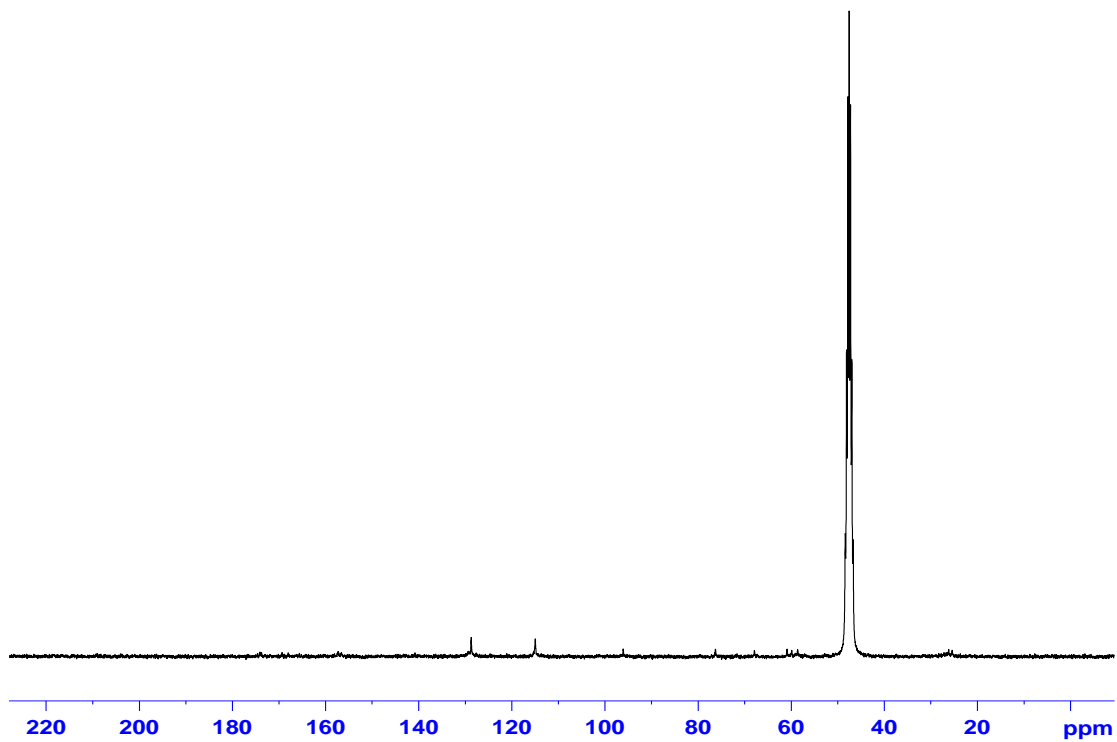


Figura 27. Espectro RMN- ^{13}C del ligando base de Schiff ($\text{HL}\cdot\text{H}_2\text{O}$).

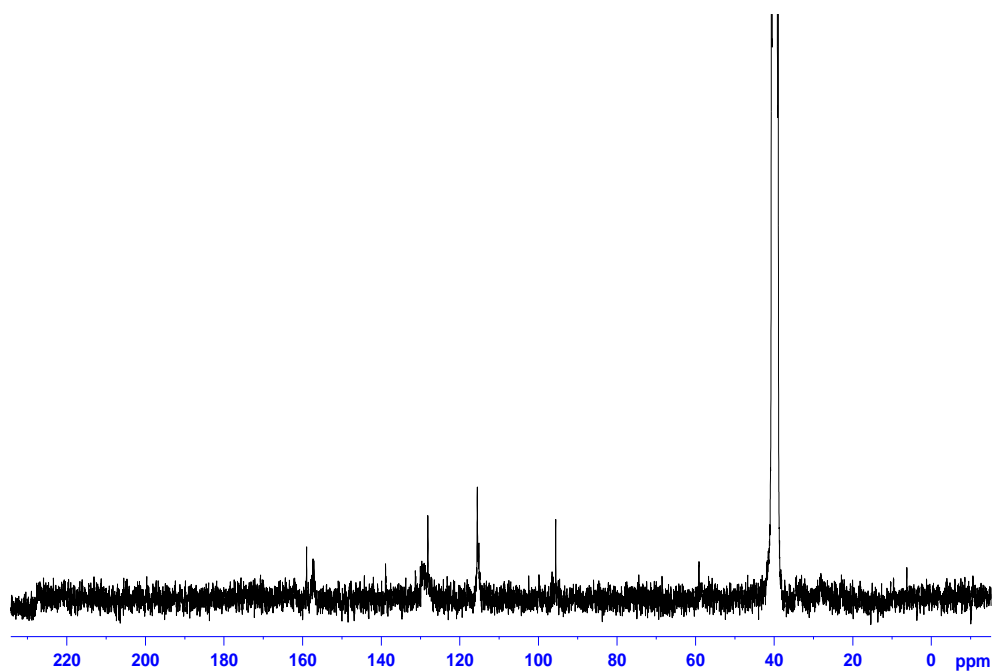


Figura 28. Espectro RMN- ^{13}C del complejo $[\text{Zn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_3]\cdot\text{PF}_6\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Espectroscopia de resonancia paramagnética electrónica

La resonancia paramagnética electrónica (RPE), hace posible medir la concentración de centros paramagnéticos y radicales libres a través de la absorción de energía, en la frecuencia de microondas, es decir, permite estudiar todas aquellas especies que poseen uno o más electrones desapareados. El origen de ésta técnica se basa en el spin del electrón y su momento magnético asociado.

El espectro RPE del complejo $[\text{Mn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ se muestra en la figura 30, para el cual se dedujo un valor del factor g_{medio} de 2,03; mientras que el valor teórico es de 2,02 que se corresponde con el valor que presenta el manganeso en complejos octaédricos (26). La existencia de señal para este compuesto y el valor del factor g , deducido del mismo es una prueba bastante significativa de la posibilidad de existencia del metal en el complejo. La ausencia de señales atribuidas a radicales libres, muestra que el antibiótico no experimentó oxidación durante la síntesis.

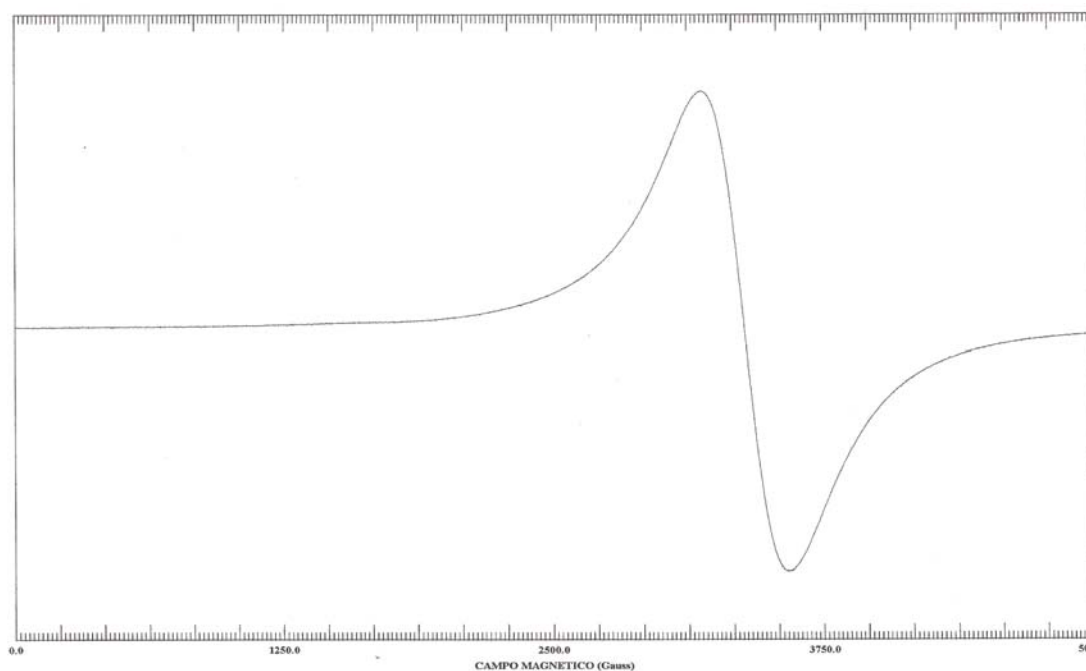


Figura 29. Espectro RPE del complejo $[\text{Mn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Medida de conductividad molar

En la tabla 4, se muestran los valores de conductividad molar medidos para los complejos metálicos utilizando como solvente DMSO. Los valores de conductividad molar reflejan que todos los compuestos sintetizados conducen corriente eléctrica cuando están disueltos en DMSO, es decir son electrolitos conductores 1:1 (27). Esto revela que dichos complejos poseen en su estructura química iones disociables que pueden desplazarse por el solvente utilizado.

Tabla 4. Conductividad molar.

Compuestos	Λ /S.cm ² .mol ⁻¹	T/°C	Tipo de electrolito
[Mn(L)(H ₂ O) ₂]PF ₆ ·3H ₂ O	32,90	33,0	Conductor
[Co(L)H ₂ O]·PF ₆ ·6H ₂ O	32,70	31,6	Conductor
[Ni(L)H ₂ O]PF ₆ ·5H ₂ O	32,10	32,6	Conductor
[Zn(L)(H ₂ O) ₃]PF ₆ ·2H ₂ O	66,00	33,0	Conductor

Λ : conductividad molar, T: temperatura, S: siemens.

Medida de susceptibilidad magnética

Los iones Mn²⁺, Co²⁺ y Ni²⁺ presentan en el orbital 3d un número específico de electrones desapareados, los cuales confieren características magnéticas particulares que se corresponden con los valores de R (medida de susceptibilidad magnética o magnetización). En el ligando el valor de R no presenta cambios, ya que la mayoría de los compuestos orgánicos son de química singlete y poseen todos sus electrones apareados. De igual forma es el caso del complejo de Zn²⁺, éste presenta en el orbital 3d todos los electrones apareados, por consiguiente no presenta cambios magnéticos. Los valores de las medidas de susceptibilidad magnética (R) se encuentran resumidas en la tabla 5.

Tabla 5. Medida de susceptibilidad magnética de los compuestos sintetizados.

Compuestos	Masa de la muestra (mg)	Ro	R	L (cm)	Xg
$[\text{Mn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	96,40	-20	480	1,35	$8,5558 \times 10^{-6}$
$[\text{Co}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{PF}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	38,30	-20	245	1,30	$11,4054 \times 10^{-6}$
$[\text{Ni}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{PF}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	38,40	-20	175	1,90	$7,4653 \times 10^{-6}$
$[\text{Zn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_3]\text{PF}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	48,90	-20	0	1,20	0

Ro: Susceptibilidad magnética del tubo vacío, R: susceptibilidad magnética del tubo con muestra, L: longitud de la muestra en el tubo, Xg: susceptibilidad específica por gramos.

Momentos magnéticos

El momento magnético efectivo, denotado μ_{eff} , es una medida de gran interés para la caracterización de los complejos sintetizados. Una vez conocido el μ_{eff} , se puede sugerir según sea el caso, el estado de oxidación del metal, y el número de electrones desapareados presentes en el metal, que permiten proponer una posible estructura geométrica (27).

Los momentos magnéticos calculados, a partir de las medidas de susceptibilidad magnética y mediante la utilización de la ley de Curie ($\mu_{\text{eff}} = 2,82(X_M \cdot T)^{1/2}$), donde X_M es la susceptibilidad molar calculada y T la temperatura, se muestran en la tabla 6 conjuntamente con los valores μ_{eff} teóricos considerando sólo contribución de spin.

En el complejo $[\text{Mn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, en su forma iónica el Mn^{2+} es un d^5 , sin embargo el valor del momento magnético (μ_{eff}) calculado no corresponde con el valor esperado para cinco electrones desapareados, pero sí para tres electrones, lo que predice un sistema de spin intermedio o transición de spin ($S = 3/2$). Los diagramas

de Tanabe y Sugano son para complejos octaédricos de alto y bajo spin y no consideran el caso de spin intermedio como el observado en el presente caso. Posiblemente hay un equilibrio entre las especies de alto spin (5 electrones desapareados, $S = 5/2$) y las especies de bajo spin (1 electrón desapareado, $S = 1/2$).

Tabla 6. Momentos magnéticos (MB) de los complejos metálicos sintetizados.

Compuestos	μ_{eff} calculado	μ_{eff} teórico
$[\text{Mn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	3,28	5,92
$[\text{Co}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{PF}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	3,80	3,87
$[\text{Ni}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{PF}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	3,09	2,83
$[\text{Zn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_3]\text{PF}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0,00	0,00

El Co^{2+} en el complejo $[\text{Co}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{PF}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ es un ión d^7 en un entorno octaédrico que presenta una configuración t_{2g}^5 y e_g^2 con un término ${}^4T_{1g}$ ($S = 3/2$). En complejos octaédricos de metales de transición, se espera que pueda existir alguna contribución orbital en las configuraciones que tienen 1, 2, 4 o 5 electrones en los orbitales t_{2g} . El valor μ_{eff} del Co^{2+} es 3,80 MB, sugiriendo que el complejo se comporta como una especie paramagnética de alto spin sin contribución orbital.

En el complejo $[\text{Ni}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{PF}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, el ion Ni^{2+} es un d^8 paramagnético mostrando dos electrones desapareado, con un valor de μ_{eff} de 3,09 MB, presentando una configuración t_{2g}^6 y e_g^2 con un término ${}^3A_{2g}$ ($S = 1$), donde existe posiblemente alguna contribución orbital (27).

El ion Zn^{2+} en el complejo de $[\text{Zn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_3]\text{PF}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, es un ion que posee todos sus orbitales d llenos, es decir es un complejo diamagnético, por esta razón no presenta medidas de momento magnético.

Análisis térmico diferencial

La calorimetría diferencial de barrido (DSC), estudia las transiciones de fases, tales como el de fusión o descomposiciones exotérmicas. Con las muestras sólidas de los compuestos sintetizados se realizó un análisis térmico diferencial.

En la tabla 7, se muestran las transiciones de fase endotérmicas observadas en los DSC asociadas a la pérdida de flujo de calor en los diferentes complejos metálicos realizadas a una rata de calentamiento de 5°C/min, en una atmósfera de argón.

Tabla 7. Principales fases endotérmicas, observadas en los DSC de los complejos metálicos.

Compuestos	T ₁ °C	T ₂ °C
[Mn(L)(H ₂ O) ₂]PF ₆ ·3H ₂ O	80,0	175
[Co(L)H ₂ O]·PF ₆ ·6H ₂ O	78,0	173
[Ni(L)H ₂ O]·PF ₆ ·5H ₂ O	81,0	174
[Zn(L)(H ₂ O) ₃]·PF ₆ ·2H ₂ O	73,4	160

La figura 31 muestra el análisis térmico diferencial de los complejos [Co(L)H₂O]·PF₆·6H₂O, [Mn(L)(H₂O)₂]PF₆·3H₂O, [Ni(L)H₂O]·PF₆·5H₂O y [Zn(L)(H₂O)₃]·PF₆·2H₂O.

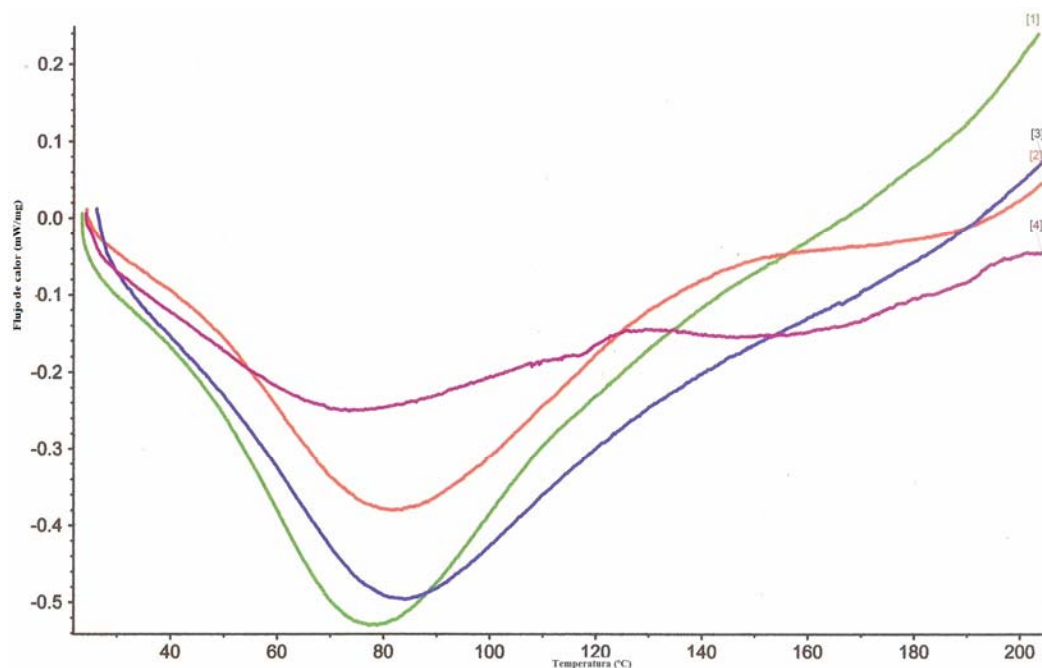


Figura 30. Análisis térmico diferencial de los complejos $[\text{Co}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{PF}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [1], $[\text{Mn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [2], $[\text{Ni}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{PF}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ [3] y $[\text{Zn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_3]\text{PF}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [4].

Para cada complejo se pueden observar un comportamiento similar a un rango de temperatura cercanas al punto de ebullición del agua, por consiguiente se puede sugerir que el flujo de calor perdido es debido al agua utilizado en dicha síntesis, asociada a su vez al agua de cristalización, mientras que a temperaturas cercanas a los 170°C se observan pequeñas curvas atribuidas a la pérdida de flujo de calor producido por el agua de coordinación presente en los complejos.

Análisis termogravimétrico

El análisis termogravimétrico es un tipo de prueba que determina cambios en el peso en relación con el cambio en la temperatura.

En la tabla 8, se muestran los termogramas observados en el análisis TG, asociadas a la pérdida de masa de agua, de los diferentes complejos metálicos realizadas a una rata de calentamiento de 5°C/min, en una atmósfera de argón.

Tabla 8. Termogramas observados en el análisis TG de los complejos metálicos.

Compuestos	Pérdida de masa de agua de cristalización (%)	Pérdida de masa de agua de coordinación (%)
$[\text{Mn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	8,80	3,51
$[\text{Co}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{PF}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	15,00	1,54
$[\text{Ni}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{PF}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	12,00	1,75
$[\text{Zn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_3]\text{PF}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	5,60	7,44

En los termogramas de los complejos $[\text{Zn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_3]\text{PF}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [1], $[\text{Co}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{PF}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [2], $[\text{Ni}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{PF}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ [3] y $[\text{Mn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [4]. (Figura 31) puede visualizarse que los compuestos van perdiendo masa gradualmente hasta 200°C. Se espera que hasta 100°C la pérdida de masa sea agua de cristalización y a partir de 120°C, la pérdida de masa sea de agua de coordinación. Las moléculas de agua de coordinación deben ser las últimas en evaporarse debido a que están fuertemente unidas por el tipo de enlace (29). El mismo comportamiento se puede notar para el resto de los complejos, con diferentes porcentajes de pérdida de agua.

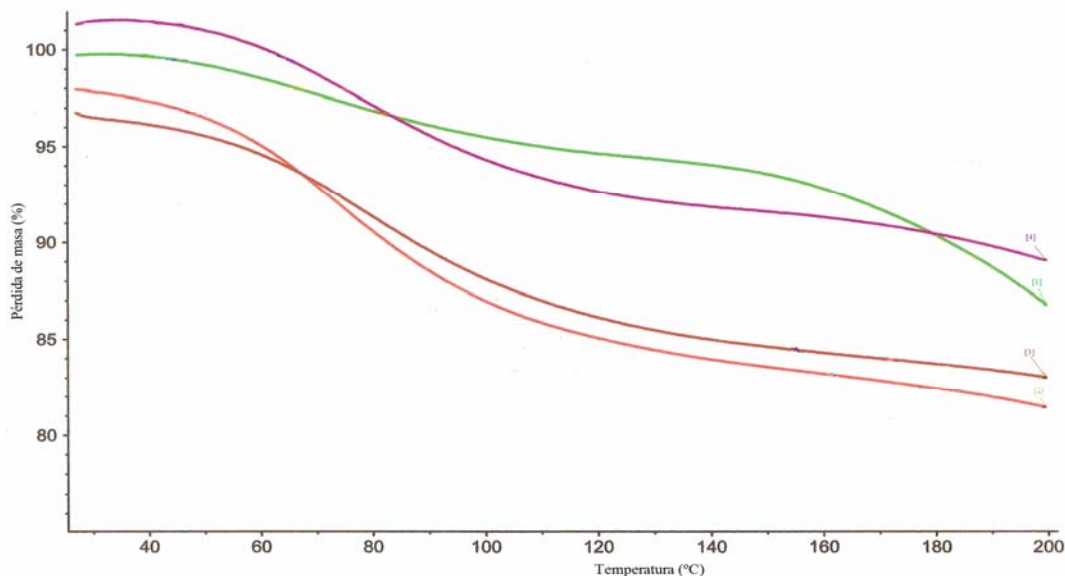


Figura 31. Termogramas de los complejos $[\text{Zn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_3]\text{PF}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [1], $[\text{Co}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{PF}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [2], $[\text{Ni}(\text{L})\text{H}_2\text{O}]\text{PF}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ [3] y $[\text{Mn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [4].

Análisis elemental

El análisis elemental del ligando base de Schiff HL y los complejos sintetizados que se muestran en la tabla 9, describe una relación aceptable entre los valores experimentales y los valores calculados para cada uno de los compuestos. Los resultados estequiométricos muestran que en la base de Schiff la relación de la amoxicilina con el 2,6-diaminopiridina es 1:1. Lo mismo sucede en la formación de los diferentes complejos en donde la proporción estequiométrica metal–ligando es 1:1. El complejo Ni^{2+} es verde, el de Co^{2+} es vinotinto, mientras que los de Mn^{2+} y Zn^{2+} son gris y beige, respectivamente. Ellos son sólidos estables hasta 300°C , insolubles en solventes como agua, metanol, éter y solubles en DMSO.

Tabla 9. Análisis elementales de los complejos sintetizados y la base de Schiff (HL).

Compuesto	% C _{exp} (%C _{teo})	% N _{exp} (%N _{teo})	% S _{exp} (%S _{teo})
Base de Schiff (HL·H ₂ O)	41,07 (47,91)	14,15 (15,97)	5,85 (6,08)
[Mn(L)(H ₂ O) ₂]PF ₆ ·3H ₂ O	34,06 (33,87)	9,80 (11,30)	4,82 (4,30)
[Co(L)H ₂ O]·PF ₆ ·6H ₂ O	31,67 (32,15)	9,58 (10,71)	4,38 (4,08)
[Ni(L)H ₂ O]PF ₆ ·5H ₂ O	33,88 (32,91)	9,92 (10,97)	3,45 (4,18)
[Zn(L)(H ₂ O) ₃]PF ₆ ·2H ₂ O	33,73 (33,41)	10,78 (11,14)	5,24 (4,24)

%C = porcentaje de carbono, %N = porcentaje de nitrógeno, %S = porcentaje de azufre.

Teniendo en cuenta todos los resultados obtenidos, se sugieren las estructuras siguientes para cada complejo obtenido en la síntesis. Para el complejo [Mn(L)(H₂O)₂]PF₆·3H₂O se sugiere una estructura hexacoordinada, mientras que para los complejos [Ni(L)H₂O]PF₆·5H₂O y [Co(L)H₂O]PF₆·6H₂O se sugieren estructuras pentacoordinadas, por otro lado se sugiere una estructura con geometría heptacoordinada para el complejo [Zn(L)(H₂O)₃]·PF₆·2H₂O. El ligando base de Schiff (L), de cada complejo se comportaría como un ligando monoaniónico tetradentado.

En la figura 32 se puede visualizar una estructura generalizada de la estructura propuesta para cada complejo. Donde M = Mn²⁺, Co²⁺, Ni²⁺ y Zn²⁺; n = 2 para el caso del complejo de Mn²⁺; n = 1 para el complejo de Ni²⁺ y Co²⁺ y n = 3 para el de Zn²⁺.

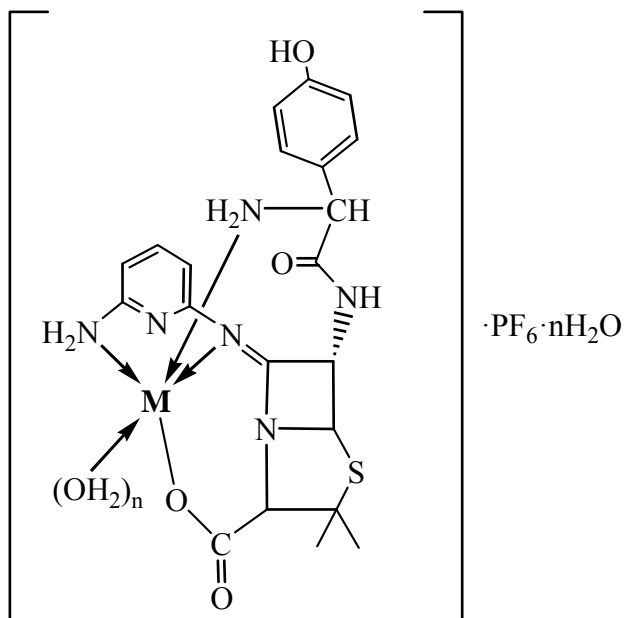


Figura 32. Estructura sugerida para el complejo $[M(L)(H_2O)_n] \cdot PF_6 \cdot nH_2O$.

CONCLUSIONES

Se sintetizó un nuevo ligando base de Schiff entre el antibiótico amoxicilina y la base nitrogenada 2,6-diaminopiridina. La inclusión de la base nitrogenada se hizo en el anillo beta-lactámico de la amoxicilina como lo sugiere el análisis del espectro infrarrojo.

Se obtuvieron complejos metálicos de Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} y Zn^{2+} a partir del ligando base de Schiff que contiene amoxicilina y 2,6-diaminopiridina.

Se caracterizaron los complejos metálicos obtenidos con diversas técnicas espectroscópicas, analíticas y térmicas.

De acuerdo con las técnicas espectroscópicas aplicadas, se sugieren estructuras penta-coordinadas para los complejos Ni^{2+} y Co^{2+} , estructura hexacoordinada para el complejo de Mn^{2+} y estructura heptacoordinada para el complejo Zn^{2+} .

BIBLIOGRAFÍA

1. Stryer, L. 1992. *Biochemistry*. 3rd edition. W. H Freeman. New York.
2. Wade, L. 1993. *Química orgánica*. 2^a edición. Prentice Hall Hispanoamericana. México D.F.
3. Petri Jr., W. 2003. Antimicrobianos: penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos. En: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Goodman, A.; Hardman, J. y Limbird, L. (eds). McGraw-Hill Interamericana. México D.F.
4. Joklik, W.; Willett, H.; Amos, B. y Wilfert, C. 1995. *Microbiología Zinsser*. 20^a Edición. Editorial Panamericana. Argentina.
5. Basolo, F. y Johnson, R. C. 1964. Coordination chemistry. *The Chemistry of Metal Complexes*, 49(7): 1234.
6. Huheey, J.; Keiter, E. y Keiter, R. 1997. *Química inorgánica*. Editorial OXFORD. México.
7. Anacona, J. y Figueroa, E. 1999. Synthesis and characterization of metal complexes with penicillin. *Journal Coordination Chemistry*, 48: 181-189.
8. Anacona, J. y Gil, C. 2000. Synthesis and antibacterial activity of cefoxitin metal complexes. *Transition Metal Chemistry*, 30: 605-609.
9. Anacona, J. 2001. Synthesis and antibacterial activity of metal complexes of

beta-lactamic antibiotics. *Journal Coordination Chemistry*, 54: 355-365.

10. Anacona, J. y Estacio, J. 2006. Synthesis and antibacterial activity of cefixime metal complexes. *Transition Metal Chemistry*, 31: 227-231.
11. Neu, H. 1985. The structural properties of antibiotic relationship with antibacterial activity. *American Journal Medical*, 79(2): 2-13.
12. Zayed, M.A. y Abdullah, S.M. 2005. Structure investigation of amoxicillin using mass spectrometry, thermal analysis and M-O calculation. *Spectrochimica Acta*. 61A, 2231-2238.
13. Chakrawarti, P.B.; Shinde, A. S. y Vuayavargiya, A. 1991. *Proceeding of Natural Academy of Sciences*. India 61A, 9-12.
14. Collinsom, S. y Fenton, E. 1996. Metal complexes of bibracchial Schiff base macrocycles. *Coordination Chemistry Reviews*, 148: 19-40.
15. Anacona, J. y Rodríguez, I. 2004. Synthesis and antibacterial activity of cephalixin metal complexes. *Journal Coordination Chemistry*, 57: 1263-1269.
16. Anacona, J. y Patiño, C. 2009. Synthesis and antibacterial activity of ceftazidime metal complexes. *Journal Coordination Chemistry*, 62: 613-621.
17. Kukhari, I.; Arif, M.; Akbar, J. y Khan, A. 1992. Preparation, Characterization and Biological Evaluation of Schiff Base Transition Metal Complexes with Cephadrine. *Journal of Biological Sciences* 8(4): 614-617.

18. Anacona, J. y Rodríguez, A. 2005. Synthesis and antibacterial activity of ceftriaxone metal complexes. *Transition Metal Chemistry*, 30: 897-901.
19. Anacona, J. y Osorio, I. 2008. Synthesis and antibacterial activity of copper (II) complexes with sulphathiazole and cephalosporin ligands. *Transition Metal Chemistry*, 33: 517-521.
20. Anacona, J. y Rodríguez, H. 2009. Synthesis and antibacterial activity of cefepime metal complexes. *Journal Coordination Chemistry*, 62: 2212-2219.
21. Budagumpi, S.; Shetti U.N.; Kulkarni, N.V.; Revankar, V. K. *Journal Coordination Chemistry*, en prensa.
22. Kasselouri, S.; Garoufis, A. y Kalkanis, G. 1993. Complexes of divalent transition metal chlorides with the tetradentado Schiff base ligand 1,2-bis-(2-pyridylmethylenimino)-benzene. *Transition Metal Chemistry*, 18: 531-536.
23. Drago, R. S. 1977. *Physical Methods in Chemistry*. 3^a Edition. W. B. Saunders Co, Philadelphia.
24. Silverstein, A.; Robert, M.; Clayton, G. y Morrill Terence. 1981. *Identificación espectrométrica de compuestos orgánicos*. 2^a edición. Editorial Diana. México.
25. Figgis, B. N. 1966. *Introduction to Ligand Fields*. 2^{da} Edition. Interscience Publishers, New York.
26. Geary, W. J. 1971. The use conductivity measurements in organic solvents for the characterization of coordination compounds. *Coordination Chemistry*

Reviews, 7: 81.

27. Bauer, A.; Kirby, W.; Sherris, J. y Turck, M. 1966. Antibiotic susceptibility testing by standardized single disk method. *American Journal Clinic Pathologic*, 75: 993-996.
28. Salib K. A. R.; Saleh A. A.; El-wafa S. A. y El-shafiy H. F. O. 2003. Magnetic momentum. *Journal Coordination Chemistry*, 56: 283.
29. Piñades, I. y Torres, N. 2009. Análisis térmico complementario y simultáneo DSC-TGA. *Latinoamérica de Metalúrgia y Materiales*. 1:117-119.

HOJA DE METADATOS

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 1/5

Título	SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS METÁLICOS CON UNA BASE DE SCHIFF QUE CONTIENE AMOXICILINA
Subtítulo	

Autor(es)

Apellidos y Nombres	Código CVLAC / e-mail	
Mago Rodríguez, Kysbel María	CVLAC	16.816.936
	e-mail	Kysbelm@hotmail.com
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	

Palabras o frases claves:

Amoxicilina
Base de Schiff
Complejos metálicos

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 2/5

Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Subárea
Ciencias	Química de Coordinación

Resumen (abstract):

El antibiótico amoxicilina se hizo reaccionar con 2,6-diaminopiridina para formar una base de Schiff (HL) que reacciona con iones de metales de transición para formar los complejos $[M(L)(H_2O)_n]PF_6 \cdot nH_2O$ donde $M = Mn^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+}$ y Zn^{2+} ; $L =$ ligando base de Schiff. Todos los compuestos obtenidos se caracterizaron mediante la espectroscopia, infrarrojo UV-visible, resonancia magnética nuclear y la resonancia paramagnética electrónica, además de medidas de susceptibilidad magnética, análisis térmico y elemental. Los resultados obtenidos sugieren estructuras penta-coordinadas para los complejos de Ni^{2+} y Co^{2+} , estructura hexacoordinada para el complejo de Mn^{2+} y estructura heptacoordinada para el complejo de Zn^{2+} , en los cuales la base de Schiff se comportaría como un ligando monoaniónico tetradentado.

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 3/5

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
Anacona, Juan Roberto	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input checked="" type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	13.631.187
	e-mail	juananacona@hotmail.com
	e-mail	
	e-mail	
	e-mail	
	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	

Fecha de discusión y aprobación:

Año Mes Día

2009	11	20
------	----	----

Lenguaje: Spa

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/5

Archivo(s):

Nombre de archivo	Tipo MIME
Tesis –magok.doc	Application/Word

Alcance:

Espacial : Internacional (Opcional)

Temporal: Temporal (Opcional)

Título o Grado asociado con el trabajo:

Licenciado en Química

Nivel Asociado con el Trabajo: Licenciado

Área de Estudio:

Química

Institución(es) que garantiza(n) el Título o grado:

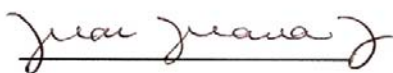
UNIVERSIDAD DE ORIENTE

Derechos:

**Los resultados de este trabajo de grado no han sido publicados
sólo se otorga el derecho de ver el resumen,**



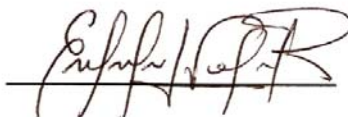
AUTOR



ASESOR



JURADO 1



JURADO 2

POR LA SUBCOMISIÓN DE TESIS:




REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
MINISTERIO DEL PODER JUDICIAL
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES Y ANÁLISIS DE LA ACTIVIDAD JURÍDICA