



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

SÍNTESIS Y ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE COMPLEJOS METÁLICOS
CON UN LIGANDO BASE DE SCHIFF QUE CONTIENE CEFACLOR Y 1,2-
DIAMINOBENCENO

(Modalidad: Investigación)

JAVIER JOSÉ SANTAELLA HERNÁNDEZ

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

CUMANÁ, 2007

SÍNTESIS Y ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE COMPLEJOS
METÁLICOS CON UN LIGANDO BASE DE SCHIFF QUE CONTIENE
CEFACLOR Y 1,2-DIAMINOBENCENO

Asesor

Jurado

Jurado

INDICE

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
LISTA DE TABLAS	v
LISTA DE FIGURAS.....	vi
INTRODUCCIÓN	1
METODOLOGÍA	11
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
Análisis Elemental	17
Medidas De Susceptibilidad Magnética.....	18
Momentos Magnéticos.....	18
Medida De Conductividad Molar	20
Análisis Térmico.....	20
Espectroscopia Infrarroja	27
Espectros Electrónicos	36
Espectroscopia De Resonancia Magnética Nuclear.....	42
Resonancia Paramagnética Electrónica (RPE)	50
Actividad Biológica	52
CONCLUSIONES	56
BIBLIOGRAFÍA	57

DEDICATORIA

A Dios.

A mi madre Transitos Mercedes quien con su amor, confianza, apoyo, y ejemplo de constancia y trabajo en mi vida, me guió a alcanzar esta meta. Muchas gracias madre por todo lo que me has enseñado. Nunca te olvidaré

A mi padre que en paz descanse, que en vida siempre confió en mi y espero que desde el cielo seas testigo de esta meta.

A mis hermanas Mayeine, Elaine, Yecenia y María por su apoyo brindado durante mi carrera.

A mis sobrinos Aquiles, Ángeles, Mauricio, Sophia, Fabricio y Yecelis que esta meta les sirva de ejemplo para alcanzar todas las que se propongan.

A todas aquellas personas familiares y amigos que siempre han confiado en mí.

ESTO ES PARA USTEDES...

AGRADECIMIENTOS

Al arquitecto del universo en quien me refugié y me encomendé al iniciar esta carrera y que con sus señales me guió hacia el sentido correcto. Gracias padre por no abandonarme.

A la Universidad de Oriente y a todos los profesores que ayudaron a mi formación académica.

Al Dr. Juan R. Anacona mi maestro y amigo. Por darme el honor de ser su tesista. Por todo lo que he aprendido, por sus sabios consejos y conocimientos, gracias a eso fue posible realizar este trabajo.

Al Instituto de Investigaciones en Biomedicina y Ciencias Aplicadas de la Universidad de Oriente. Por su valiosa colaboración.

Al laboratorio de productos naturales perteneciente al Departamento de Química de la Universidad de Oriente y al Br: José Salazar por su valiosa colaboración en las pruebas biológicas.

A los profesores Edgar Zapata y Erasto Bastardo por brindarme su colaboración en los espectros electrónicos y los análisis elementales.

A mis compañeros del laboratorio 306 del Departamento de Química: Luís Beltrán, Maried, Ivor y Gregory por regalarme su amistad y ayuda.

A Kysbel Mago por brindarme su apoyo, por creer en mí y por ser aliento necesario en tan poco tiempo.

A mis grandes amigos Johan, James, Benjamín, Luis Guillermo, Luis Ramón y Simón quienes han estado conmigo y han compartido muchas de mis glorias y desdichas.

A la Sra. Erva de Gómez que en paz descansa, ejemplo en mi vida de honradez y sinceridad, por darme calor familiar durante de mi carrera. A Jhoykar Narváez por su apoyo incondicional en el desarrollo experimental de este trabajo

A la Sra. Belkys Rodríguez y al Sr. Arquímedes Mago por abrirme las puertas de su casa cuando más lo necesité.

A todos muchas gracias siempre los llevaré en mi corazón.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Análisis elementales de los complejos sintetizados y la base de Schiff (HL). ..	17
Tabla 2. Medida de susceptibilidad magnética de los compuestos sintetizados.....	18
Tabla 3. Momentos magnéticos (MB) de los complejos metálicos sintetizados.	19
Tabla 4. Valores de conductividad molar.	20
<i>Tabla 5. Resumen de las principales bandas, observadas en los termogramas de los complejos metálicos</i>	21
Tabla 6. Principales bandas de IR del cefaclor, la base de Schiff y los complejos metálicos.	27
Tabla 7. Resumen de los espectros UV-visible para el ligando y los complejos metálicos.	36
Tabla 8. Valor medio de g para el complejo de $[Mn(L)Cl] \cdot 2H_2O \cdot CH_3OH$	50
Tabla 9. Diámetro de inhibición (mm) producidos por el cefaclor, el ligando base de Schiff y los complejos metálicos sintetizados sobre las especies bacterianas certificadas.	53
.....	55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ácido 6-aminopenicilánico.	3
Figura 2. Ácido 7-Aminocefalosporánico.	4
Figura 3. Estructura química del cefaclor.	5
Figura 4. Estructura molecular: a) antibiótico activo, b) antibiótico inactivo.	6
Figura 5. Esquema de la hidrólisis catalizada por β -lactamasas.	6
Figura 6. Estructura molecular de la valinomicina complejada con el ion potasio.	7
Figura 7. Esquema de Formación de las bases de Schiff.	8
Figura 9. Esquema de formación de los complejos metálicos mediante la reacción del ligando (HL) y las s respectivas sales metálicas.	12
Figura 10. Termograma del complejo $[\text{Mn}(\text{L})\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$	22
Figura 11. Termograma del complejo $[\text{Fe}(\text{L})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$	23
Figura 12. Termograma del complejo $[\text{Co}(\text{L})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$	24
Figura 13. Termograma del complejo $[\text{Ni}(\text{L})\text{Cl}] \cdot 1/2\text{H}_2\text{O} \text{ CH}_3\text{OH}$	25
Figura 14. Termograma del complejo $[\text{Zn}(\text{L})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$	26
Figura 15. Espectro IR del cefaclor. H_2O	29
Figura 16. Espectro IR del ligando base de Schiff (HL).	30
Figura 17. Espectro IR del complejo $[\text{Mn}(\text{L})\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$	31
Figura 18. Espectro IR del complejo $[\text{Fe}(\text{L})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$	32
Figura 19. Espectro IR del complejo $[\text{Co}(\text{L})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$	33
Figura 20. Espectro IR del complejo $[\text{Ni}(\text{L})\text{Cl}] \cdot 1/2\text{H}_2\text{O} \text{ CH}_3\text{OH}$	34
Figura 21. Espectro IR del complejo de $[\text{Zn}(\text{L})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$	35
Figura 22. Espectro UV-visible del ligando base de Schiff (HL).	39
Figura 23. Espectro UV-visible para los complejos $[\text{Co}(\text{L})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (azul) y el complejo $[\text{Fe}(\text{L})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (rojo).	40
Figura 24. Espectro UV-visible para los complejos $[\text{Ni}(\text{L})\text{Cl}] \cdot 1/2\text{H}_2\text{O} \text{ CH}_3\text{OH}$ (azul) y el $[\text{Mn}(\text{L})\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (rojo).	41
Figura 25. Estructura molecular del ligando base de Schiff (HL).	42
Figura 26. Espectro ^1H -RMN del ligando base de Schiff (HL).	45

Figura 27. Espectro ^1H -RMN del cefaclor.....	46
Figura 28. Espectro ^1H -RMN del complejo $[\text{Zn}(\text{L})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$	47
Figura 29. Estructura sugerida para los complejo de Fe(II), Co(II) y Zn(II) vista de diferentes ángulos (los hidrógenos se omitieron para mejor claridad).	48
Figura 30. Estructura sugerida para los complejos Mn(II) y Ni(II) vista de diferentes ángulos (los hidrógenos se omitieron para mejor claridad).	49
Figura 31. Espectro EPR para el complejo de $[\text{Mn}(\text{L})\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_3\text{OH}$	51
Figura 32. Halos de inhibición del cefaclor y la base de Schiff (HL) frente a la cepa <i>Echerichia Coli</i> ATCC (11775).....	54
Figura 33. Halos de inhibición del cefaclor, los complejos metálicos: Co(II) y Ni(II) ferente a la cepa <i>Staphilococcus aureus</i> ATCC (29213).....	54
Figura 34. Halos de inhibición del cefaclor y de los complejos metalicos: Co(II), Fe(II) y Ni(II) frente a la cepa <i>Bacillus subtilis</i> ATCC (6051).....	55

RESUMEN

Se sintetizaron nuevos compuestos de coordinación utilizando metales de la primera serie de transición y una base Schiff formada por el cefaclor (cefalosporina de segunda generación) y el 1,2-diaminobenceno. Se ensayó la posible actividad bactericida frente a determinadas cepas bacterianas utilizando el método de difusión en agar. Los complejos formados de Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II) y Zn(II) se caracterizaron utilizando técnicas de análisis y métodos espectroscópicos. La técnica de análisis elemental muestra que la estequiometría metal-ligando está en relación 1:1. Los compuestos formados no son solubles en agua, metanol y dimetilformamida, pero sí en dimetilsulfóxido. Los espectros IR muestran que la base de Schiff se ha formado a través del grupo CO lactámico del cefaclor. Los termogramas, los espectros UV-visible, ^1H -RMN y EPR sugieren que la base de Schiff se comporta como un ligando tetradentado monoaniónico.

INTRODUCCIÓN

Durante siglos, las enfermedades infecciosas originadas por bacterias, causaron una elevada tasa de mortalidad en el género humano; sin embargo, en su lucha contra éstas enfermedades, el hombre ha logrado avances importantes. Uno de los principales triunfos de la ciencia médica en el siglo XX ha sido la casi total erradicación de muchas enfermedades infecciosas gracias al uso de agentes microbianos específicos. En 1905 Paul Ehrlich descubrió en sus experimentos las arsenaminas, y estableció los principios de toxicidad entre parásito y los agentes microbianos (1).

En experimentos realizados posteriormente se observó que la lisozima de la clara del huevo tenía capacidad para eliminar ciertas bacterias. Años más tarde Fleming en 1929, descubrió un hongo que formaba un anillo verde en los cultivos de *Staphylococcus aureus* y destruía esta bacteria alrededor de él; este hongo fue cultivado y se encontró que el caldo de cultivo diluido detenía el desarrollo de bacterias patógenas. Este hongo resultó ser una especie de *Penicillium*, el cual su descubridor designó con el nombre de Penicilina (2,3).

Un grupo de científicos, conocidos como el grupo Oxford aislaron y purificaron la penicilina en 1940 (4). Se comprobó que en soluciones diluidas, ella era eficaz contra infecciones causadas por estafilococos, estreptococos y bacilos de la gangrena; que su toxicidad era muy baja y que podía llegar a aplicarse en dosis superiores a la necesaria.

Según su definición original un antibiótico era una sustancia química producida por diferentes especies de microorganismos que, en pequeñas concentraciones, era capaz de inhibir el desarrollo de otros microorganismos. Waksman y Cols en 1941, definieron a los antibióticos como sustancias antimicrobianas producidas por microorganismos o productos análogos originados en vegetales o animales. En la práctica actual, el término designa aquellas sustancias de origen microbiano utilizadas en el tratamiento de

procesos infecciosos. Ya para el año 1949, se disponía de penicilinas para su uso clínico, en cantidades prácticamente ilimitadas, en especial de penicilina G (1,4).

Los microorganismos que producen los diferentes antibióticos tienen una amplia distribución en la naturaleza, donde juegan un papel importante en la regulación de las poblaciones microbiológicas del suelo, el agua, las aguas servidas y el estiércol (1,3). Hoy en día, algunos antibióticos que anteriormente eran sintetizados en forma biológica, son elaborados por síntesis química, como el cloranfenicol, o por semisíntesis como ciertos tipos de penicilinas, quizás el término genérico de quimioterapéutico sea el más adecuado para designar todos los compuestos antimicrobianos (1,4).

Los antimicrobianos de uso clínico deben reunir las siguientes características para su mejor efectividad: a) ser mas bactericidas que bacteriostáticos; b) deben mantenerse activo en presencia de plasma y líquidos corporales; c) deben ser efectivos frente a un amplio espectro de microorganismos; d) los microorganismos susceptibles no se deben volver resistentes genética o fenotípicamente; e) no deben ser tóxicos y los efectos colaterales adversos tienen que ser mínimos para el huésped; y f) deben ser hidrosolubles y liposolubles (5).

Los antibióticos se pueden clasificar dependiendo de su estructura química en: betalactámicos, quinolonas, aminoglucósidos, sulfamidas y macrólidos. Según su mecanismo de acción sobre las estructuras celulares se clasifican en inhibidores de: la síntesis de la pared celular, las funciones de la membrana, la síntesis proteica y la síntesis de ácidos nucleicos (6).

Los betalactámicos constituyen uno de los más importantes grupos de antibióticos. Este grupo se divide en dos subgrupos que son, las penicilinas y las cefalosporinas que comparten las siguientes características: composición química, mecanismo de acción, efecto farmacológico y clínico y propiedades inmunológicas (5,6). Todas las penicilinas derivan de la estructura básica del ácido 6-aminopenicilánico (figura 1). Las subclases

tienen sustituyentes químicos adicionales que les confieren diferentes actividades antimicrobianas, susceptibilidad a la hidrólisis ácida y enzimática y biodisponibilidad. (7).

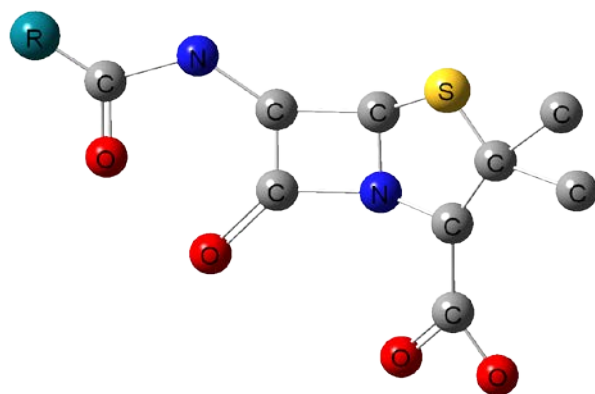


Figura 1. Ácido 6-aminopenicilánico.

La integridad estructural del núcleo del ácido 6 aminopenicilánico es esencial para la actividad biológica de las moléculas. Si el anillo β -lactámico es desdoblado enzimáticamente por la β -lactámase (penicilinas) bacteriana, el producto resultante, el ácido penicilánico, está desprovisto de actividad bacteriana (5).

Las cefalosporinas se aislaron por primera vez a partir del hongo *Cephalosporium acremonium* (7). Los líquidos donde se cultivaba este hongo contenía tres tipos de antibióticos, definidos como cefalosporina P activa únicamente contra microorganismo Gram positivos; la cefalosporina N que tienen en su estructura una cadena lateral derivada del ácido D-alfaaminoadípico, efectiva frente a bacterias Gram negativas y Gram positivas; y la cefalosporina C, menos potente que la cefalosporina N pero con igual gama de efectividad (7,8). Las cefalosporinas difieren de su núcleo básico de la penicilina por contener un anillo sulfonado de seis miembros. Son activas contra bacterias Gram positivas y Gram negativas. Desde el punto de vista químico el núcleo de las cefalosporinas es el ácido 7 aminocefalosporánico 7 (ACA) (figura 2), el cual guarda semejanza estrecha con el ácido 6 aminopenicilánico 6 (APA). El ácido 7-ACA ha sido

modificado estructuralmente con diferentes sustituyentes en los extremos de la cadena (R_1 , R_2) para crear una completa familia de antibióticos (5,6). Se ha encontrado que, los antimicrobianos betalactámicos que presentan resistencia a la β -lactamasa contienen un grupo sustituido en el anillo β -lactámico, el cual ejerce un impedimento estérico sobre la enzima, por ejemplo la amoxicilina (4).

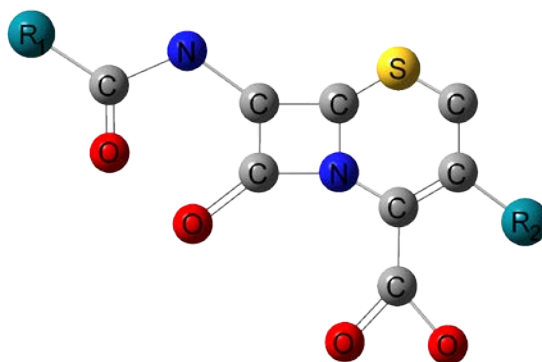


Figura 2. Ácido 7-Aminocefalosporánico.

El cefaclor es una eficaz cefalosporina de segunda generación de administración oral con actividad moderada y estabilidad frente a las β -lactamasas, posee amplio espectro de acción bactericida contra gérmenes Gram positivos y Gram negativos productores o no de β -lactamasas (7). Éste fármaco posee un amplio margen de seguridad terapéutica, tanto en adultos como en niños. Se caracteriza por tener una estructura química similar a la del ácido 7-aminocefalosporánico y un mecanismo de acción que consiste en interferir la síntesis de la pared de las bacterias patógenas (7,8). Su estructura química se puede apreciar en la figura 3.

El cefaclor actúa a nivel de la membrana celular en las llamadas proteínas fijadoras de penicilina (PBPs), constituidas por varias enzimas, entre ellas las transpeptidasas y carboxipeptidasas que catalizan reacciones terminales en la síntesis de la pared celular bacteriana, causando así alteraciones morfológicas y destrucción de la integridad estructural de la bacteria.

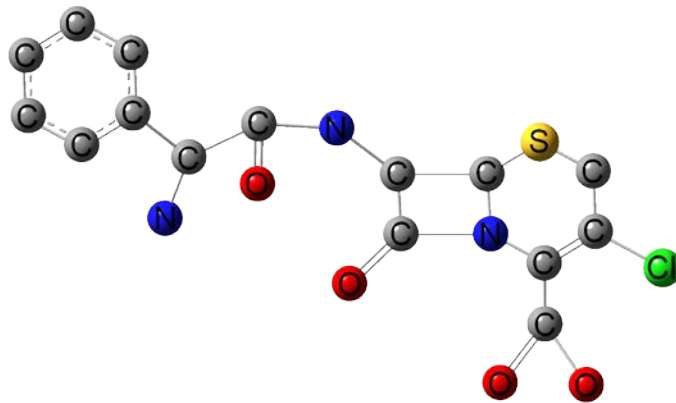


Figura 3. Estructura química del cefaclor.

La farmacocinética del cefaclor es sencilla, se absorbe por vía gastrointestinal, observándose el pico de mayor concentración plasmática a las tres o cuatro horas de la administración oral. Esta absorción no es afectada por la presencia de alimentos, al igual que por la concentración contaminante de antiácidos a base de aluminio o magnesio (9-10).

Se sabe que la estreptomicina, el ácido aspergílico, el ácido úsnico, las tetraciclinas y otros antibióticos, presentan propiedades quelantes. Es de suponer que los antibióticos pueden competir de forma eficaz con los agentes enlazantes de metales de las bacterias, y al mismo tiempo no modifican el procesamiento del metal por parte del huésped. Hay pruebas que por lo menos algunas bacterias han desarrollado resistencia hacia los antibióticos mediante la creación de sistemas enzimáticos modificados, que pueden competir de forma eficaz con el antibiótico (11). La betalactamasa es una de las enzimas producidas por los microorganismos para defenderse de ellos, la figura 4 muestra la estructura activa e inactiva de un antibiótico atacado por la betalactamasa (12).

El mecanismo de acción de la beta-lactamasa (figura 5) consiste en una hidrólisis catalizada por dicha enzima, ésta destruye el anillo betalactámico gracias a la ruptura del

enlace amídico, los grupos –OH terminales de la enzima interaccionan con el grupo carbonilo del mismo y facilitan la entrada del agua (11, 12).

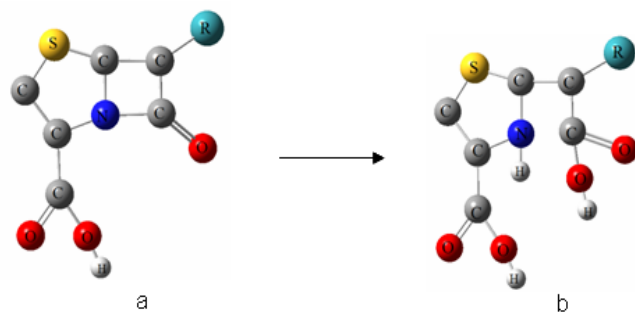


Figura 4. Estructura molecular: a) antibiótico activo, b) antibiótico inactivo.

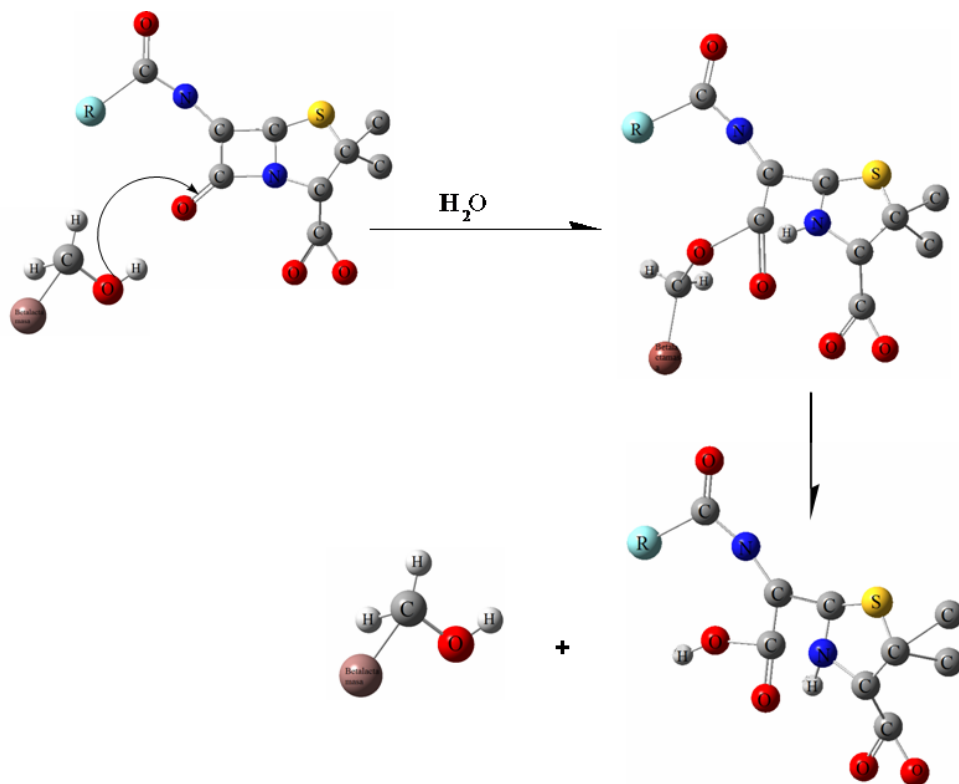


Figura 5. Esquema de la hidrólisis catalizada por β -lactamasas.

La acción de los antibióticos no necesita ser simplemente de tipo competitivo. Las propiedades quelantes de antibiótico pueden utilizarse para el transporte del metal a

través de las membranas o para unir al antibiótico a un sitio específico a partir del cual pueda interferir en el crecimiento de las bacterias

Existe un grupo de antibióticos, como la valinomicina (figura 6), que por presentar en su anillo algunos átomos de oxígenos, pueden coordinar iones metálicos alcalinos como el potasio, sirviendo así de transporte a través de la membrana celular. Estos antibióticos no pueden ser utilizados por el hombre, puesto que son tóxicos para las células de los mamíferos, pero se ha encontrado que algunos de ellos son útiles en el tratamiento de la coccidiosis en los pollos. Su toxicidad proviene de su capacidad de transportar iones. Las células se hacen permeables con respecto al potasio el cual es transportado a través de la membrana celular por la valinomicina (11).

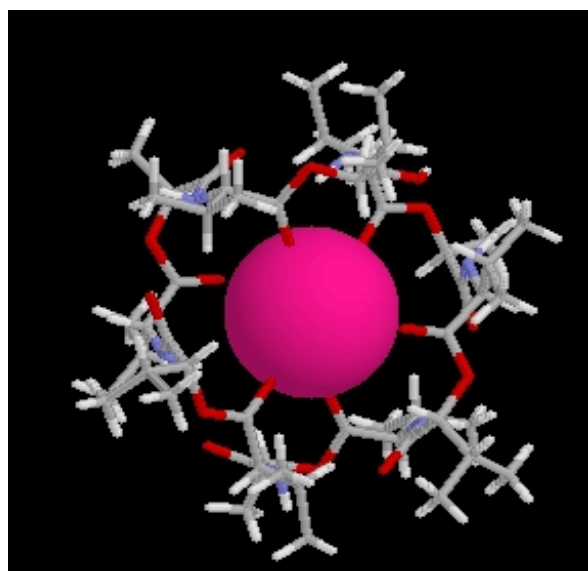


Figura 6. Estructura molecular de la valinomicina complejada con el ion potasio.

Las bases de Schiff son compuestos que contienen en su estructura un grupo azometino o imino ($-R-C=N-$) y son formados por la condensación entre una amina primaria y un grupo carbonilo. Son llamados de esta manera en honor a Hugo Schiff, quien fue el primero en reportar este tipo de compuestos en el año 1864. La reacción de formación de la base de Schiff es reversible, procediendo a través de la formación de

una carbolamina intermediaria. La reacción es catalizada por ácido, pero esto generalmente no se requiere cuando existen aminas aromáticas envueltas en la reacción

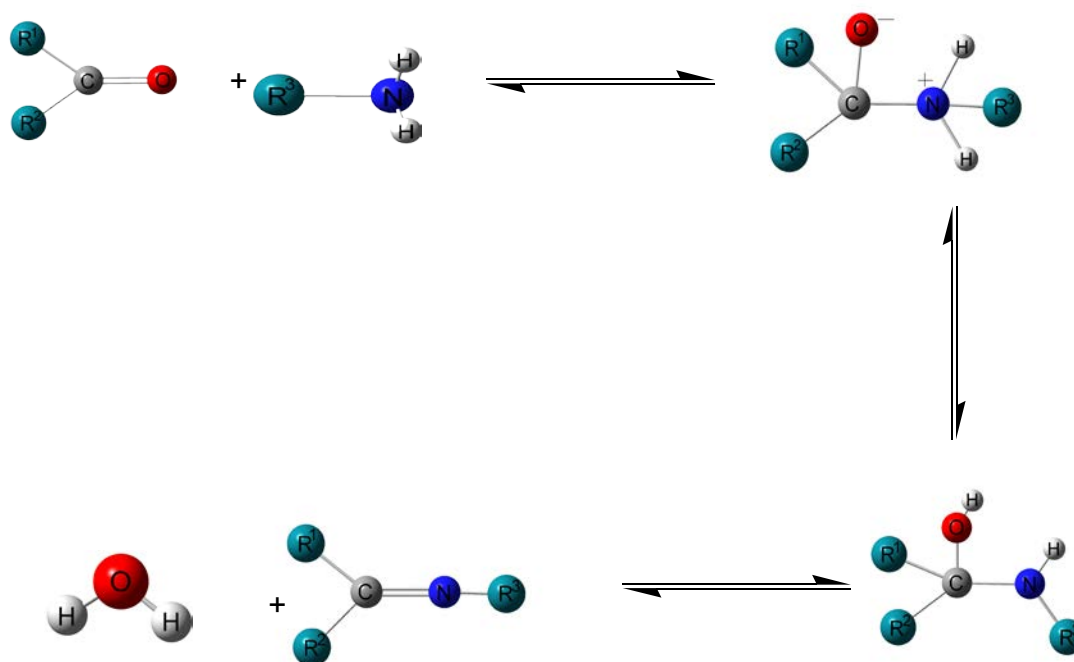


Figura 7. Esquema de Formación de las bases de Schiff.

Schiff, también, descubrió la técnica experimental para preparar compuestos metálicos derivados del salicilaldehído con aminas primarias. Esta técnica puede ser considerada como la antecesora de las reacciones dirigidas por metales, las cuales se han desarrollado como una eficiente alternativa para la síntesis de ligando base de Schiff

Las bases de Schiff son de gran importancia biológica, parecen ser intermediarias en un número de reacciones enzimáticas involucrando la interacción de una enzima en un amino o grupo carbonilo del sustrato. Uno de los más mecanismos catalíticos en bioquímica que más prevalecen es el proceso que involucra la condensación de una

amina primaria en una enzima, usualmente en un residuo de lisina, con un grupo carbonilo del sustrato para formar un imino, o base de Schiff (13).

Investigaciones estereoquímicas se llevaron a cabo con la ayuda de modelos moleculares y pusieron en manifiesto la formación de la base de Schiff entre metil-glioxal y el grupo amino de la lisina. Se demostró que la parte lateral de la cadena en la proteína puede doblarse hacia el átomo de nitrógeno de ese grupo peptídico, entonces puede ocurrir una transferencia de carga entre estos grupo y el átomo de oxígeno para formar la base de Schiff. En relación a esto, las bases de Schiff derivadas de piridoxal de aminoácidos han sido preparados y estudiados. Las mismas son consideradas ligandos muy importantes desde el punto de vista biológico. Las bases de Schiff han jugado un papel muy importante en el desarrollo de la química de coordinación, en la formación de complejos sumamente estables con un gran número de metales de transición. En el área de la química bioinorgánica, el interés de las bases de Schiff se ha centrado en el rol que dichos compuestos pueden desempeñar como modelo sintético de carbo-aminos y enzimas que poseen sitios activos para iones metálicos (14).

Ciertos polímeros con bases de Schiff han sido reportados que poseen actividad antitumoral. La base de Schiff tiene un alto grado de hidrólisis a pH 5 y la solubilidad en agua es igual de alta a este pH. La actividad antitumoral de las bases alrededor de tumores tiende a aumentar considerablemente con un incremento menos apreciable de la solubilidad en agua.

La biosíntesis de porfirina por la cual la glicina es un precursor, es otra importante ruta, la cual involucra la formación de un intermediario base de Schiff entre el grupo ceto de una molécula de δ -amino-ácido levulínico y el ϵ -amino de los residuos de lisina en una enzima (14, 15).

Las bases de Schiff en complejos de metales de transición son de extensa importancia. Ciertos metales-elementos involucrados con el funcionamiento normal de

los organismos vivos son esenciales. Entre estos metalo-elementos cuatro miembros son llamados metales de vida el cual forman un grupo. Estos son: Na, Mg, K y Ca. Entre los elementos de transición se encuentran: V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu y Zn. Estos elementos están presente en trazas y cantidades ultra trazas y desempeñan un rol vital a un nivel molecular en sistemas vivos. Estos elementos de transición son conocidos por formar complejos con la base de Schiff (15).

La acción biológica observada en presencia de compuestos de coordinación puede deberse a la interacción del catión metálico con ciertas proteínas u otras moléculas esenciales en las bacterias (en tal caso el complejo funcionaría como transportador del catión); o bien, a la modificación del (de los) centro(s) activo(s) y/o el entorno del antibiótico original, debida a la coordinación del catión presente en el complejo.

Estudios realizados recientemente (16-23) han mostrado que los complejos metálicos de cefalosporinas también presentan actividad antibacteriana en cultivos de diferentes cepas; además, aprovechando la reactividad del anillo β -lactámico se sintetizaron complejos metálicos con bases de Schiff, los cuales también presentan actividad biológica similar.

METODOLOGÍA

Todos los reactivos fueron adquiridos en Sigma y utilizados sin posterior purificación. Para la síntesis y obtención de los complejos metálicos se utilizó cefaclor monohidratado de uso comercial y el 1,2-diaminobenceno como base nitrogenada. En la síntesis se utilizaron sales metálicas en forma de cloruros hidratados. Para la preparación de los compuestos base de Schiff se optimizaron las condiciones de temperatura, solvente, concentración y tiempo de reacción de manera de lograr un mejor rendimiento en la síntesis de ellos. El protocolo de trabajo fue el siguiente.

1.1. Síntesis de la base de Schiff (HL) que contiene cefaclor y 1,2-diaminobenceno.

Se agregó 1 mmol de cefaclor en un balón de 50 ml con 15 ml de metanol, se ajustó el pH a 8 con una solución de NaOH 0,5 mol.l⁻¹ y se le agregó 1 mmol de 1,2-diaminobenceno bajo atmósfera de nitrógeno por 10 horas tiempo necesario para que se observara la aparición del precipitado marrón claro. El precipitado fue filtrado y lavado varias veces con agua, metanol y éter etílico.

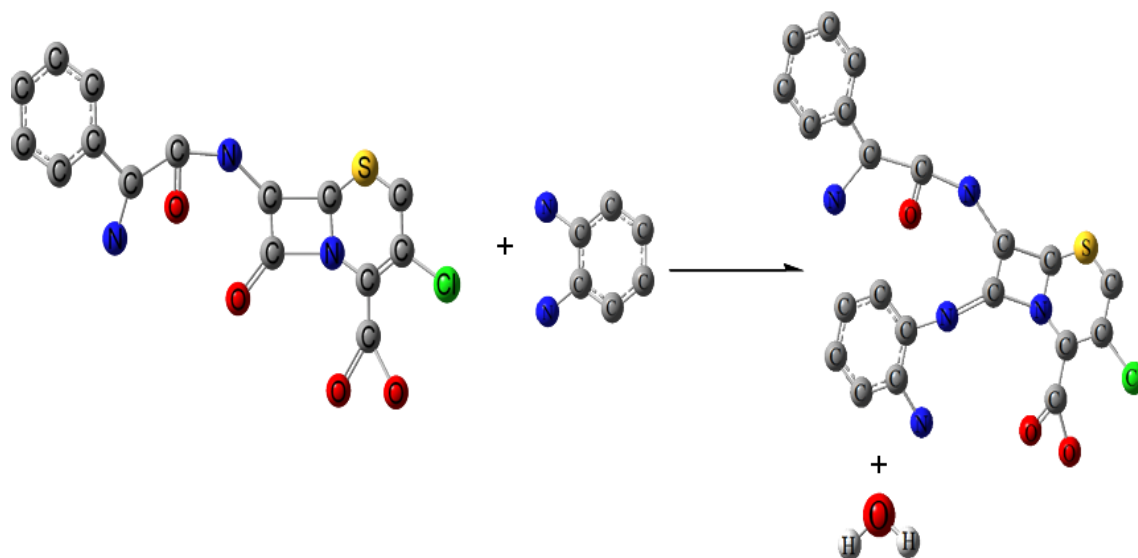


Figura 8. Esquema de formación del ligando base de Schiff (HL).

1.2. Síntesis de los complejos metálicos con la base de Schiff.

Se pesó 1 mmol de (HL) y se agregó a un balón de 50 ml con 15 ml de metanol y se ajustó el pH a 8 con NaOH 0,5 mol.l⁻¹. A ésta solución se le agregó 1 mmol de la sal hidratada respectiva (MnCl₂·4H₂O, FeCl₂·3H₂O, CoCl₂·6H₂O, NiCl₂·6H₂O y ZnCl₂·4H₂O) disuelto en 10 ml de metanol. La solución preparada se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente durante 4 horas, tiempo suficiente para la aparición de los precipitados de color específicos para cada complejo (Mn(II) marrón claro, Fe(II) rojo intenso, Ni(II) marrón oscuro, Co(II) vinotinto y Zn(II) gris). Los precipitados fueron filtrados y lavados sucesivamente con agua, metanol y éter etílico. Finalmente se secaron al vacío y guardados en frascos pequeños estériles a temperatura ambiente.

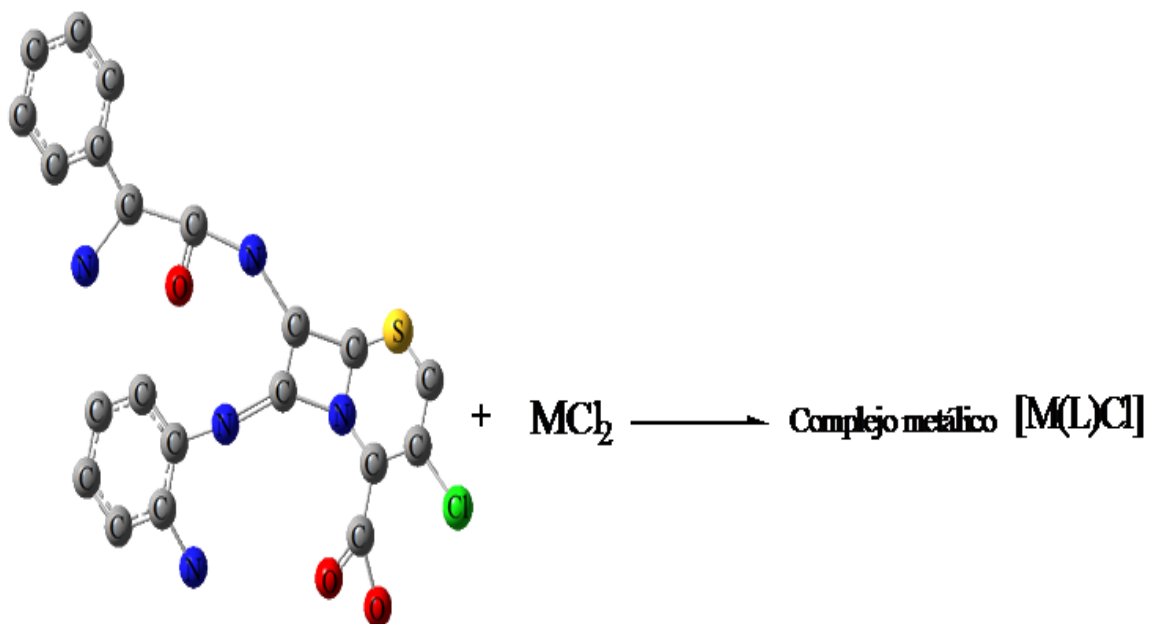


Figura 9. Esquema de formación de los complejos metálicos mediante la reacción del ligando (HL) y las respectivas sales metálicas.

1.3. Síntesis fallida de los complejos metálicos de la base de Schiff que contiene cefaclor y 1,2-diaminobenceno.

Se agregó 1 mmol de la base de Schiff (HL) a un balón de 50 ml que contenía 15 ml de metanol, luego se ajustó el pH a 8 con una solución de NaOH 0,5 mol.l⁻¹. A la solución se le agregó 1 mmol de de sal específica (CuCl₂·H₂O, CrCl₃·H₂O y HgCl₂) disuelta en 10 ml de metanol. La solución preparada se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente durante 10 horas, tiempo necesario para que se observara la aparición de un precipitado de color característico para cada complejo formado (Cu(II) negro, Cr(III) verde oscuro y Hg(II) gris). Los precipitados fueron filtrados y lavados sucesivamente con agua, metanol y éter etílico. Finalmente, se secaron al vacío. Es importante recalcar que estos precipitados obtenidos fueron de muy bajo rendimiento, lo que impidió su fácil manejo y utilidad para las pruebas sucesivas.

2.1. Actividad antimicrobiana

Se determinaron las actividades bacterianas de cada uno de los complejos formados sobre cepas patógenas Gram negativas y Gram positivas certificadas por la ATCC (Colección Americana de Especies Tipo); las cepas fueron: *Pseudomona aeruginosa* (27853), *Stapylococcus aureus* (29213), *Klebsiella pneumoniae* (23357), *Escherichia coli* (11775), *Bacillus subtilis* (6051) donadas por el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel (INHRR) y la cepa de *Salmonella enteritidis* (64) donada por el Centro de Enfermedades Infecciosas Atlanta (CDC). Todas las cepas nombradas anteriormente fueron adquiridas en el laboratorio de Bacteriología del Servicio Autónomo Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá (SAHUAPA).

Utilizando los métodos de difusión en agar, se determinaron las propiedades antibacterianas de cada uno de los complejos sintetizados

2.2. Método de difusión en agar

A partir de un cultivo de 24 horas de crecimiento de cada cepa bacteriana se llevó un inóculo a la solución fisiológica de 0,85% de NaCl, transcurrido el tiempo necesario para que ésta alcanzara una turbidez, correspondiente a un patrón McFarland 0,5. Se procedió a impregnar un hisopo estéril en cada suspensión y se rotó varias veces ejerciendo una ligera presión sobre las paredes internas del tubo para eliminar el exceso de líquido. Se sembró sobre la superficie seca del agar Müller–Hinton (E, Merck, Darmstadt, Alemania) contenido en una placa de Petri estéril, pasando el hisopo tres veces en tres direcciones diferentes, por sobre toda la superficie del agar (24).

Los discos de papel Whatman N° 3, con diámetro de 5 mm, estériles, se impregnaron con las soluciones de cada uno de los compuestos las cuales fueron preparadas pesando 20 mg de cada compuesto y disolviéndolo en 0,5 ml de DMSO. Se agregaron 10 µl por disco, los cuales fueron colocados con la ayuda de una pinza estéril sobre la superficie del agar ejerciendo una ligera presión para permitir un contacto uniforme.

Las placas se llevaron a la incubadora a 37°C y por 24 horas. La presencia de la actividad antibacteriana de los compuestos se detectó por la aparición de halos de inhibición alrededor del disco; la lectura de los diámetros de los halos se realizó utilizando una regla graduada y las medidas se expresaron en milímetros. Los ensayos fueron realizados por duplicados (25).

3.1. 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, modelo CHNS 932.

3.2. 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 $\text{CoHg}(\text{SCN})_4$.

3.3. Conductividad molar

Las medidas de conductividad molar fueron realizadas en soluciones $10^{-3} \text{ mol.l}^{-1}$ DMSO en un conductímetro marca Orion 5 Star perteneciente al Instituto Oceanográfico de Venezuela

3.4. Análisis térmico

Los termogramas se realizaron en un DSC marca Thermo modelo Q20 V10.23 Build 79 perteneciente al Instituto de Biomedicina y Ciencias Aplicadas (IIBCA) de la Universidad de Oriente.

3.5. Espectros infrarrojos (IR)

Éstos fueron realizados en pastillas de KBr, con un espectrofotómetro Perkin Elmer con transformada de Fourier perteneciente al Instituto de Biomedicina y Ciencias Aplicadas (IIBCA) de la universidad de Oriente.

3.6. Espectros de resonancia paramagnética de electrones (EPR)

Éstos fueron realizados en un espectrofotómetro marca Bruker perteneciente al Departamento de Química de la Universidad de Chile (Santiago de Chile).

3.7. Espectro de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros (RMN) se realizaron en un espectrofotómetro marca Bruker Avance 500 operado con técnicas de pulsos y transformada de Fourier perteneciente al Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas.

3.8. Espectros electrónicos (UV-visibles)

Los espectros electrónicos fueron realizado en un espectrofotómetro Perkin Elmer, modelo lambda 11, en el Departamento de Biología de la Universidad de Oriente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Análisis Elemental

El análisis elemental del ligando base de Schiff HL y los complejos sintetizados que se muestran en la tabla 1, describen la buena correspondencia entre los valores experimentales (entre paréntesis) y los valores calculados para cada uno de los complejos. Los resultados estequiométricos muestran que en la base de Schiff la relación del cefaclor con el 1,2-diaminobenceno es 1:1. Lo mismo sucede en la formación de los diferentes complejos en donde la proporción estequiométrica metal–ligando es 1:1.

Tabla 1. Análisis elementales de los complejos sintetizados y la base de Schiff (HL).

Compuestos	% C	% N	% S	% H
Base de Schiff (HL)	44,61 (45,60)	12,38 (11,76)	5,66 (5,95)	3,26 (3,79)
[Mn(L)Cl]·2H ₂ O·CH ₃ OH	40,65 (41,35)	11,29 (11,16)	5,16 (5,90)	3,06 (3,65)
[Fe(L)Cl(H ₂ O)]·CH ₃ OH	44,39 (45,15)	11,34 (10,66)	5,18 (5,44)	3,19 (3,38)
[Co(L)Cl(H ₂ O)]·CH ₃ OH	41,86 (41,74)	11,96 (11,75)	5,32 (5,30)	3,21 (3,13)
[Ni(L)Cl]·1/2H ₂ O·CH ₃ OH	42,52 (43,71)	11,81 (10,86)	5,40 (6,26)	3,21 (3,37)
[Zn(L)Cl(H ₂ O)]·CH ₃ OH	41,42 (41,75)	11,51 (10,75)	5,26 (5,43)	2,79 (3,36)

%C = porcentaje de carbono, %N = porcentaje de nitrógeno, %S = porcentaje de azufre, %H = porcentaje de hidrógeno, (valor experimental)

Medidas De Susceptibilidad Magnética

En la tabla 2, se aprecian los valores de susceptibilidad magnética R medidas por unidad de volumen y la susceptibilidad específica por gramo (Xg).

Tabla 2. Medida de susceptibilidad magnética de los compuestos sintetizados.

Compuesto	Masa de la muestra (mg)	Ro	R	L (cm)	Xg
[Mn(L)Cl]·2H ₂ O·CH ₃ OH	58,7	-30	240	1,81	1,1303x10 ⁻⁵
[Fe(L)Cl(H ₂ O)]·CH ₃ OH	48,1	-30	580	1,25	1,6593x10 ⁻⁵
[Co(L)Cl(H ₂ O)]·CH ₃ OH	73,5	-30	440	1,90	1,4846x10 ⁻⁵
[Ni(L)Cl]·1/2H ₂ O·CH ₃ OH	65,9	-30	350	1,80	1,1681x10 ⁻⁵

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.

Los iones Mn(II), Fe(II), Co(II) y Ni(II), presentan en el orbital 3d un número específico de electrones desapareados, los cuales les confiere características 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.

Momentos Magnéticos

En la tabla 3, se muestran los momentos magnéticos calculados partir de las medidas de susceptibilidad magnética, utilizando la ley de Curie, la cual establece que:

$$\mu_{\text{eff}} = 2,84(X_M \cdot T)^{1/2}.$$

El momento magnético efectivo (μ_{eff}) es una medida de considerable interés para la caracterización de los complejos sintetizados. Conociendo este valor, se puede sugerir según sea el caso, el estado de oxidación del metal, y el número de electrones

desapareados que presenta el metal, que permiten sugerir una posible geometría de acuerdo a su valor de μ_{eff} (26).

Tabla 3. Momentos magnéticos (MB) de los complejos metálicos sintetizados.

Complejos	Momento magnético	Momento magnético
	calculado	teórico
[Mn(L)Cl]2H ₂ O·CH ₃ OH	3,37	3,15
[Fe(L)Cl(H ₂ O)]·CH ₃ OH	4,62	4,47
[Co(L)Cl(H ₂ O)]·CH ₃ OH	4,14	3,87
[Ni(L)Cl]·1/2H ₂ O CH ₃ OH	3,56	2,83

El ión Mn(II) es un d^5 , en el complejo [Mn(L)Cl]·2H₂O·CH₃OH, el valor del momento magnético medido no corresponde con el valor esperado para cinco electrones desapareados, pero si lo es para tres electrones. Es decir, que el Mn(II) resulta ser de spin intermedio ($S=3/2$) en el complejo antes mencionado y que, posiblemente hay un equilibrio entre las especies de alto spin (5 electrones desapareados) y las especies de bajo spin (1 electrón desapareado). El ion Fe(II) en el complejo [Fe(L)Cl(H₂O)]·CH₃OH es un d^4 y el valor del momento magnético medido está acorde con el valor esperado para cuatro electrones desapareados. El ion Co(II) es un d^7 , en el complejo [Co(L)Cl(H₂O)]·CH₃OH, el valor del momento magnético obtenido corresponde con el valor del momento magnético esperado para tres electrones desapareados, es un complejo de alto spin. El ión Ni(II) en el complejo [Ni(L)Cl]·1/2H₂O·CH₃OH, es un d^8 paramagnético presentando dos electrones desapareado, el valor del momento magnético obtenido discrepa con el valor del momento magnético calculado pero a pesar de esta discrepancia, el valor es aceptable. El ion Zn(II) en el complejo de [Zn(L)Cl(H₂O)]·CH₃OH, es un ion que posee todos sus orbitales d llenos es un complejo diamagnético, por esta razón no presenta medidas de momento magnético.

Los estudios realizados con metales de transición (Mn(II), Cd(II), Hg(II), Cu(II), Fe(III), Ni(II)) revelan la concordancia entre los momentos magnéticos efectivos teóricos

y los calculados, e indican que los metales no experimentaron reacciones redox, si no que mantuvieron su mismo estado de oxidación.

Medida De Conductividad Molar

En la tabla 4, se muestran los valores de conductividad molar medido para los complejos metálicos utilizando como solvente DMSO.

Tabla 4. Valores de conductividad molar.

Complejos	Λ (Scm ² /mol)	T°C
[Mn(L)Cl]·2H ₂ O·CH ₃ OH	11,09	26,3
[Fe(L)Cl(H ₂ O)]·CH ₃ OH	9,82	26,4
[Co(L)Cl(H ₂ O)]·CH ₃ OH	11,12	26,4
[Ni(L)Cl]·1/2H ₂ O·CH ₃ OH	9,34	26,0
[Zn(L)Cl(H ₂ O)]·CH ₃ OH	14,23	26,4

Λ : conductividad molar

Las medidas de conductividad muestran que los complejos se comportan como no electrolitos atendiendo a lo recomendado por W. J. Geary (27), sugiriendo que el complejo carece de iones disociados, o si los tiene, éstos no fueron desplazado por el solvente. Esta información nos permite sugerir que el cloruro se encuentra dentro de la esfera de coordinación.

Análisis Térmico

En la tabla 5, se muestran las bandas de los termogramas asociadas a la pérdida de solvente en los diferentes complejos metálicos realizadas a una velocidad de 4°C/min. Los espectros se muestran desde la figura 10 hasta la 14.

Tabla 5. Resumen de las principales bandas, observadas en los termogramas de los complejos metálicos.

Complejos	T ₁ °C	T ₂ °C
[Mn(L)Cl]·2H ₂ O·CH ₃ OH	81,20	-
[Fe(L)Cl(H ₂ O)]·CH ₃ OH	73,73	168,10
[Co(L)Cl(H ₂ O)]·CH ₃ OH	75,79	167,23
[Ni(L)Cl]·1/2H ₂ O·CH ₃ OH	75,82	-
[Zn(L)Cl(H ₂ O)]·CH ₃ OH	72,67	175,27

Las bandas observadas entre los 55-80°C muestran una pérdida de masa en todos los complejos, relacionada al solvente de cristalización, en este caso se podría asociar al metanol, debido a que la temperatura donde se nota el desprendimiento de masa es próxima al punto ebullición del metanol que es de 65°C. Por otro lado los complejos de Mn(L)Cl]·2H₂O·CH₃OH y [Ni(L)Cl]·1/2H₂O·CH₃OH no muestran ninguna otra banda asociada a solvente de coordinación. Sin embargo los complejos de [Fe(L)Cl(H₂O)]·CH₃OH, [Co(L)Cl(H₂O)]·CH₃OH y [Zn(L)Cl(H₂O)]·CH₃OH si muestran un desprendimiento de masa a 168,0°C, 167,0°C y 175,27°C respectivamente relacionado al solvente que se encuentra dentro de la esfera de coordinación. No se puede decir con claridad que solvente es, pero se puede asociar por la masa y por la capacidad de coordinación al H₂O, que proviene de la solución de NaOH o la que se libera en la reacción que involucra la formación de la base de Schiff. El complejo de [Zn(L)Cl(H₂O)]·CH₃OH muestra un pico a 121,86°C que se puede atribuir a impurezas en el compuestos.

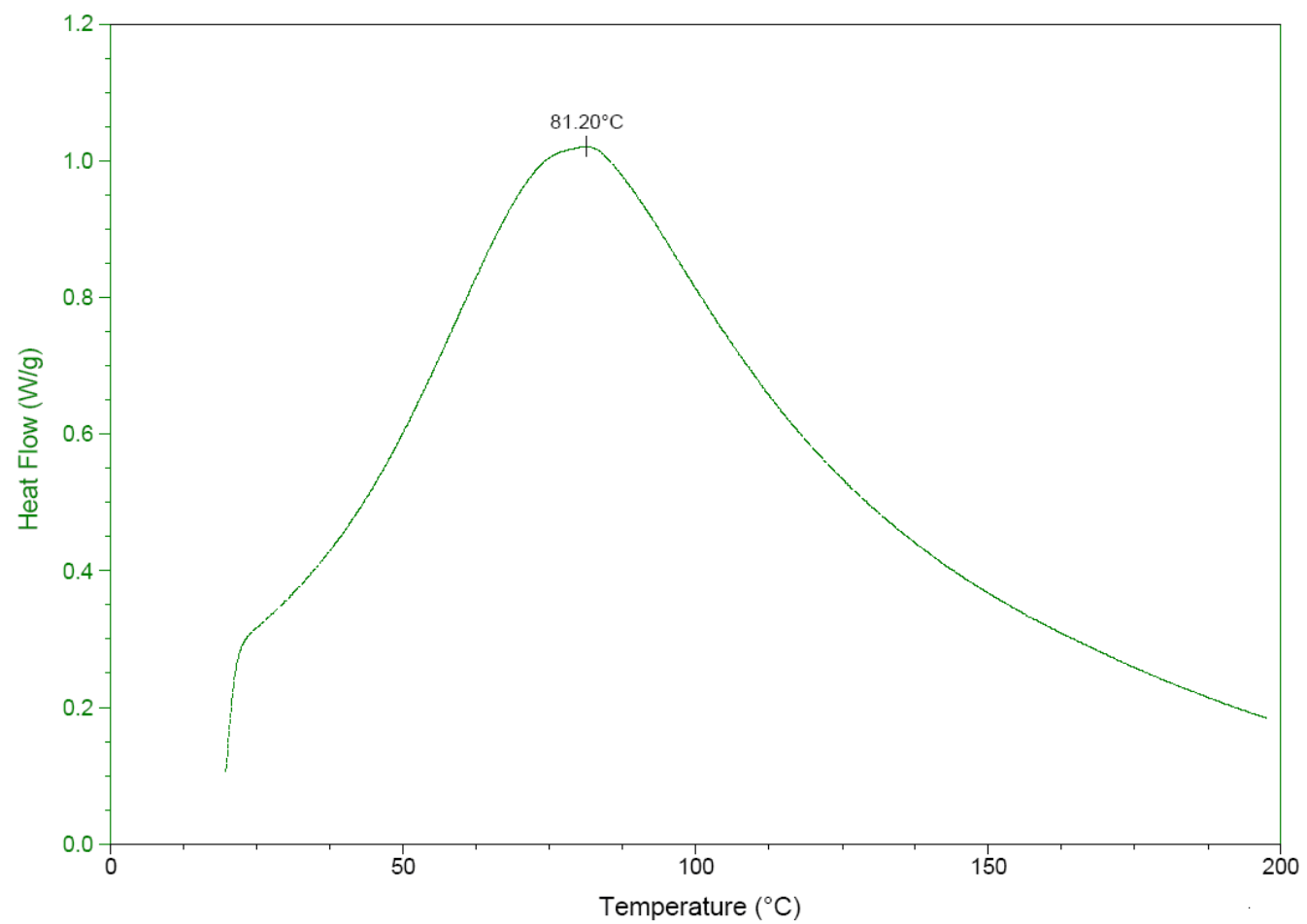


Figura 10. Termograma del complejo $[\text{Mn}(\text{L})\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$.

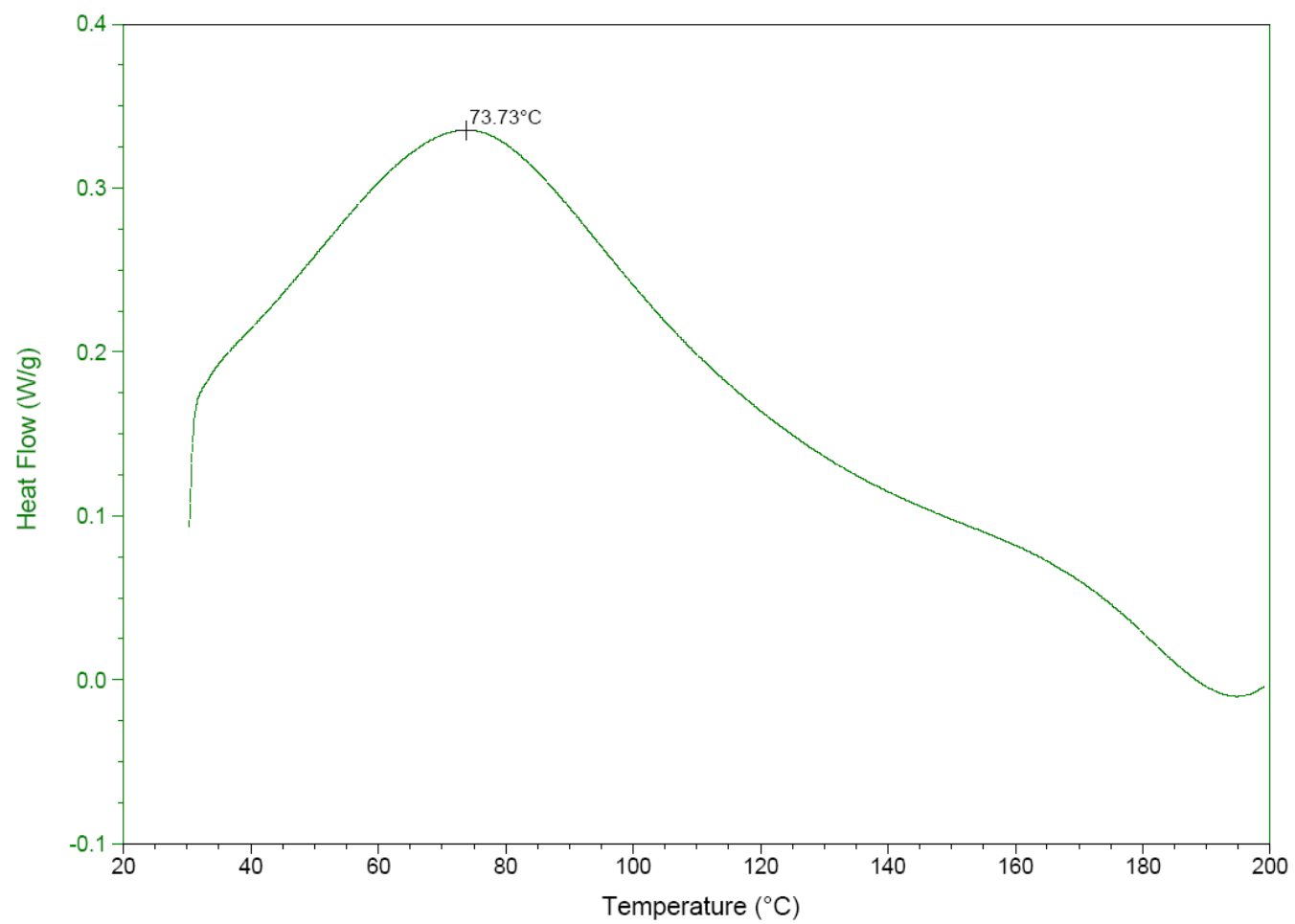


Figura 11. Termograma del complejo $[\text{Fe}(\text{L})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$.

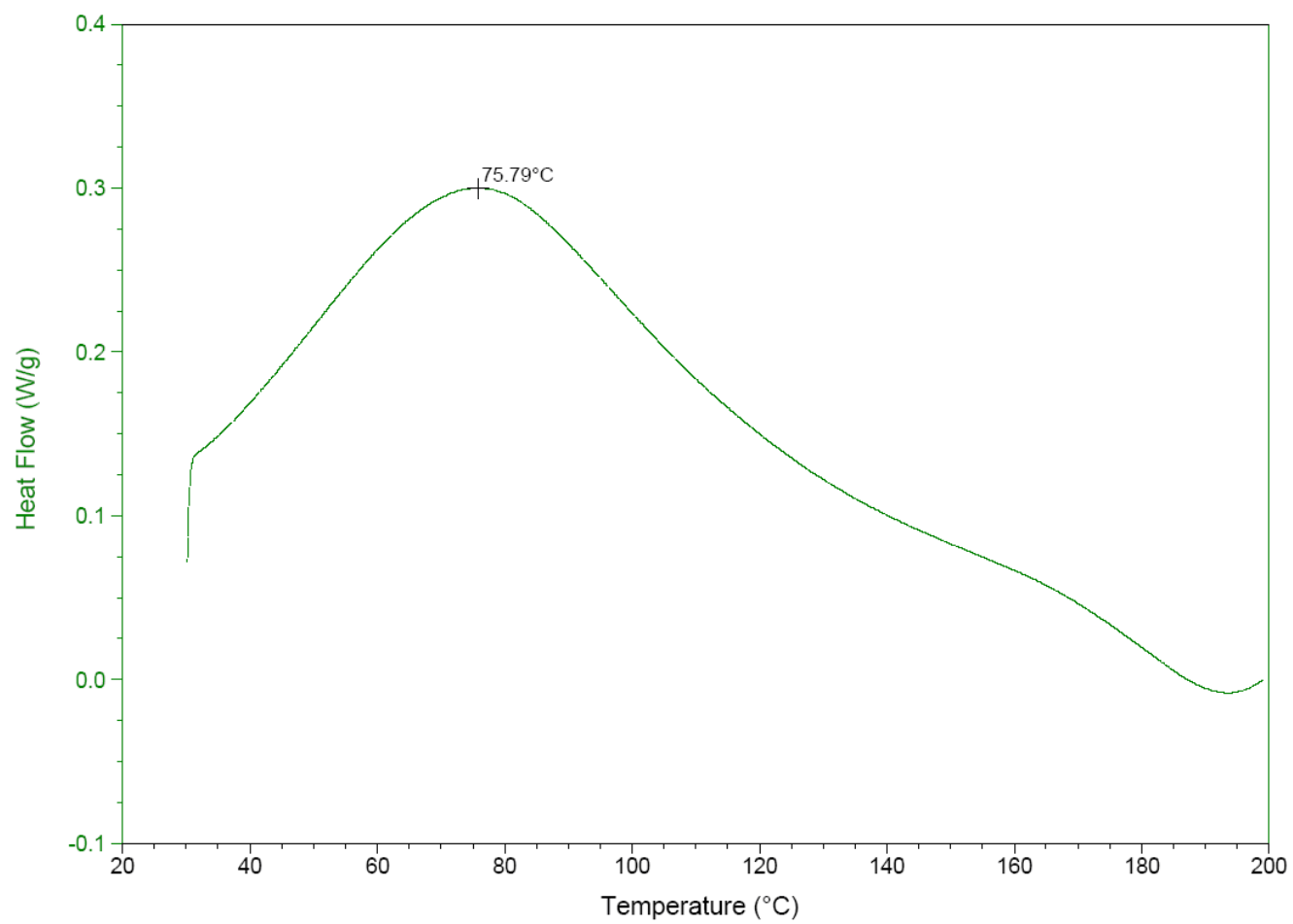


Figura 12. Termograma del complejo $[\text{Co}(\text{L})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$.

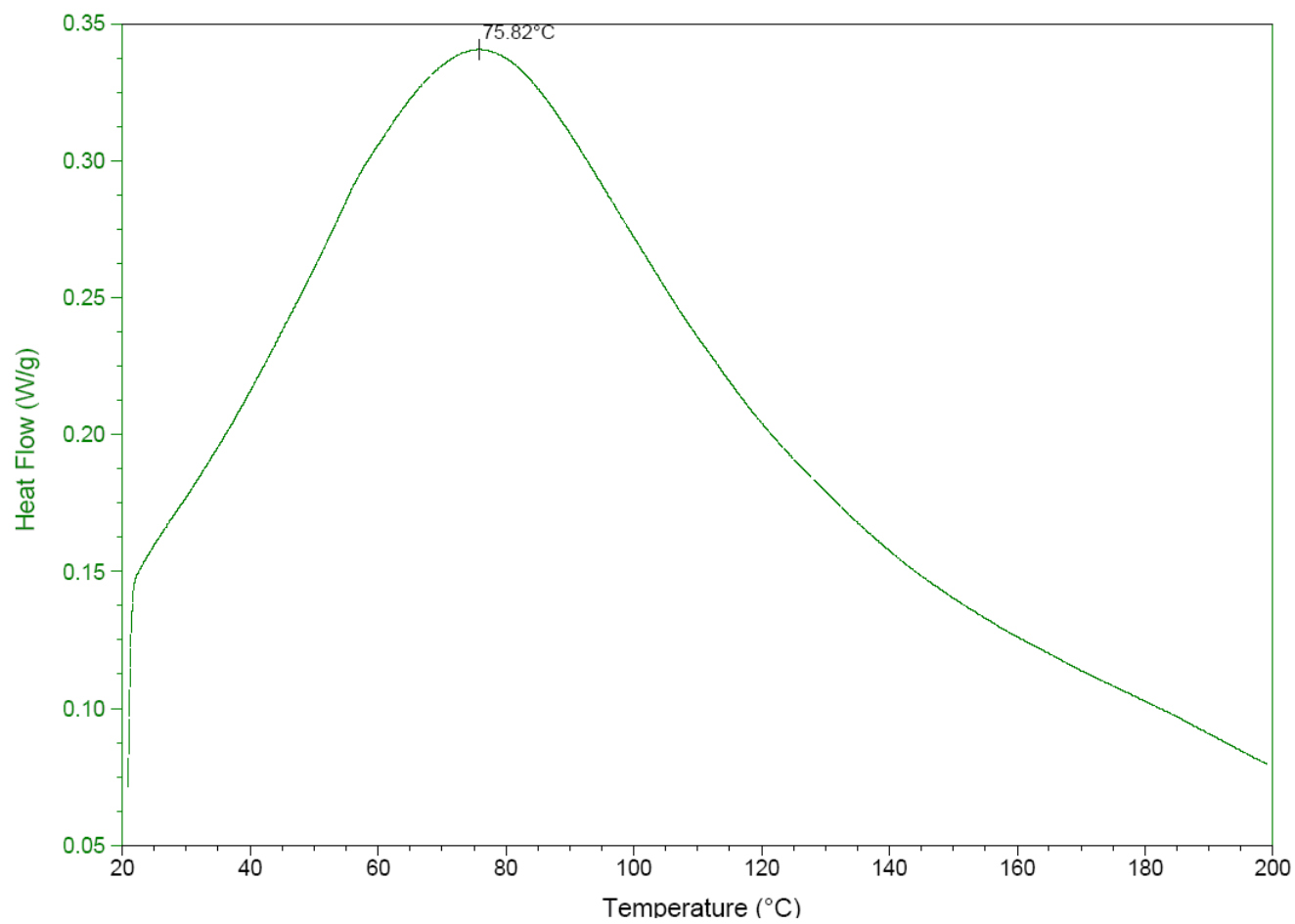


Figura 13. Termograma del complejo $[\text{Ni}(\text{L})\text{Cl}] \cdot 1/2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$.

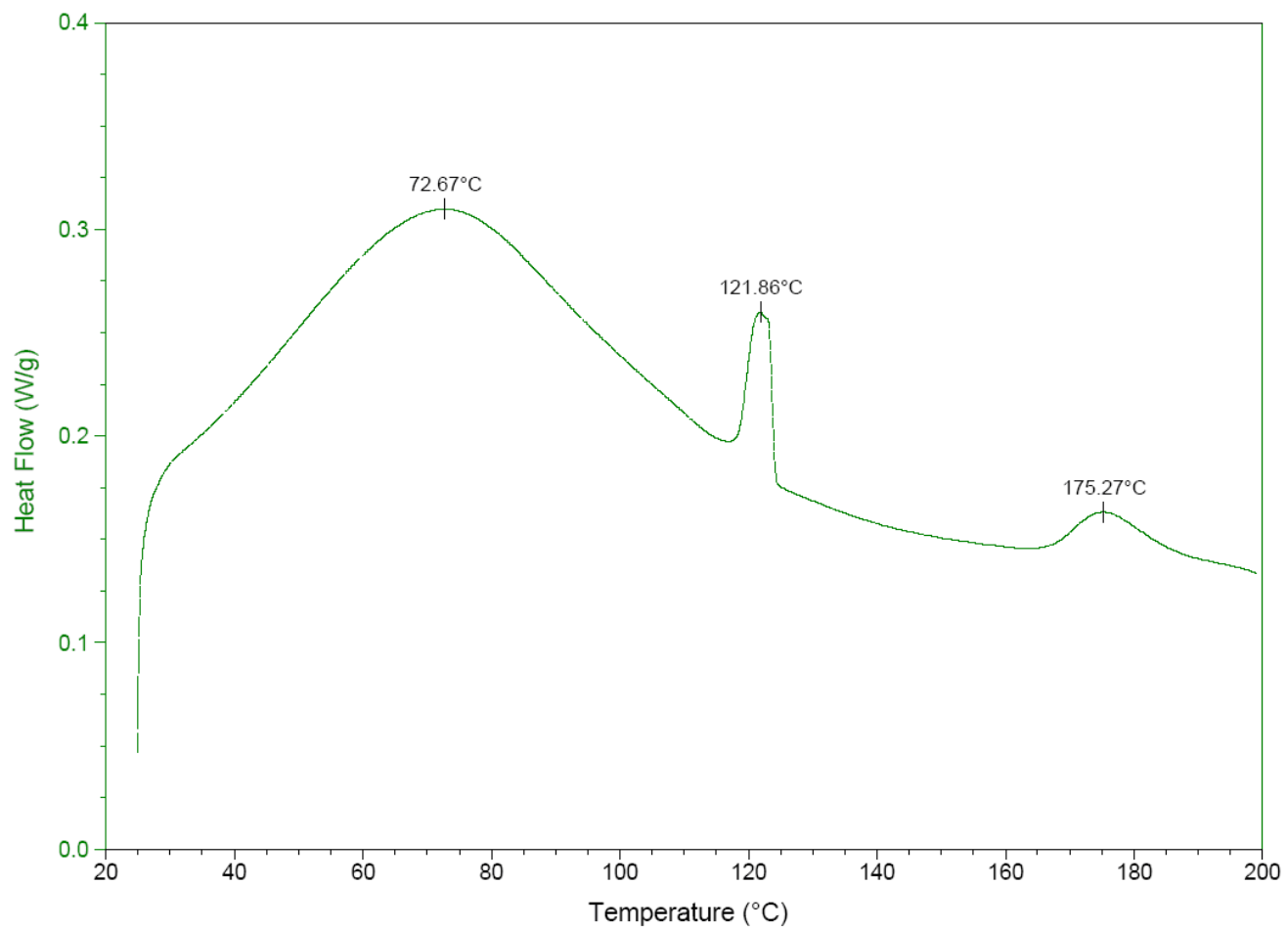


Figura 14. Termograma del complejo $[\text{Zn}(\text{L})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$.

Espectroscopia Infrarroja

En la tabla 6, se resumen las principales bandas IR de la base de Schiff y los principales complejos sintetizado. Los espectros se muestran desde la figura 15 hasta al figura 21.

Tabla 6. Principales bandas de IR del cefaclor, la base de Schiff y los complejos metálicos.

Compuestos	vCO lactámico	vCN imino	vCO amida	vCOO asimétrico	vCOO simétrico	Δv
Cefaclor	1776	-	1666	1610	1398	212
Base de Schiff (HL)	-	1671	1650	1608	1390	218
[Mn(L)Cl]·2H ₂ O·CH ₃ OH	-	1669	1665	1611	1402	209
[Fe(L)Cl(H ₂ O)]·CH ₃ OH	-	1670	1648	1599	1391	208
[Co(L)Cl(H ₂ O)]·CH ₃ OH	-	1670	1662	1600	1375	225
[Ni(L)Cl]·1/2H ₂ O·CH ₃ OH	-	1666	1650	1598	1376	223
[Zn(L)Cl(H ₂ O)]·CH ₃ OH	-	1664	1656	1584	1378	206

v: stretching.

El espectro infrarrojo del cefaclor (figura 15) presenta una banda de absorción a 1776 cm⁻¹, correspondiente a la vibración stretching C=O del anillo lactámico y una banda 1666 cm⁻¹ que corresponde al stretching C=O del grupo amida. Además, presenta una banda a 1610 cm⁻¹, correspondiente al stretching asimétrico del grupo carboxilato y otra a 1398 que corresponde al stretching simétrico del grupo carboxilato. La banda de 1776 cm⁻¹ desaparece al formarse la base de Schiff lo que sugiere que ella se forma a través del grupo lactámico.

En el espectro infrarrojo de la base de Schiff (HL) (figura 18) se muestra una banda de absorción a 1671 cm⁻¹ correspondiente a la vibración stretching C=N-R del grupo imino y una banda a 1650 cm⁻¹ que corresponde al stretching C=O del grupo amida. Además presenta una banda a 1608 cm⁻¹ correspondiente al stretching asimétrico

del grupo carboxilato y otra a 1390 cm^{-1} que corresponde al stretching simétrico del grupo carboxilato.

Debido a los diferentes modos vibracionales activos en el infrarrojo, de los diversos grupos funcionales presentes en el ligando, los espectros de los complejos metálicos presentan una gran cantidad de bandas de absorción semejantes a las del ligando (HL), se observan algunos ligeros desplazamiento hacia la zona de energías menores al producirse la coordinación del ligando al metal. Lo anterior hace que disminuya la constante de fuerza del enlace C=N, y por lo tanto se produce el corrimiento esperado para la vibración $\nu(\text{C}=\text{N})$, al pasar del ligando libre al complejo.

Los espectro IR de los complejos metálicos obtenidos señalan que la separación (νCOO asimétrico – νCOO simétrico) del grupo COO es mayor de 200 cm^{-1} sugiriendo enlaces monodentados de este grupo en todos los complejos. Se sugieren las siguientes estructuras para los complejos sintetizados.

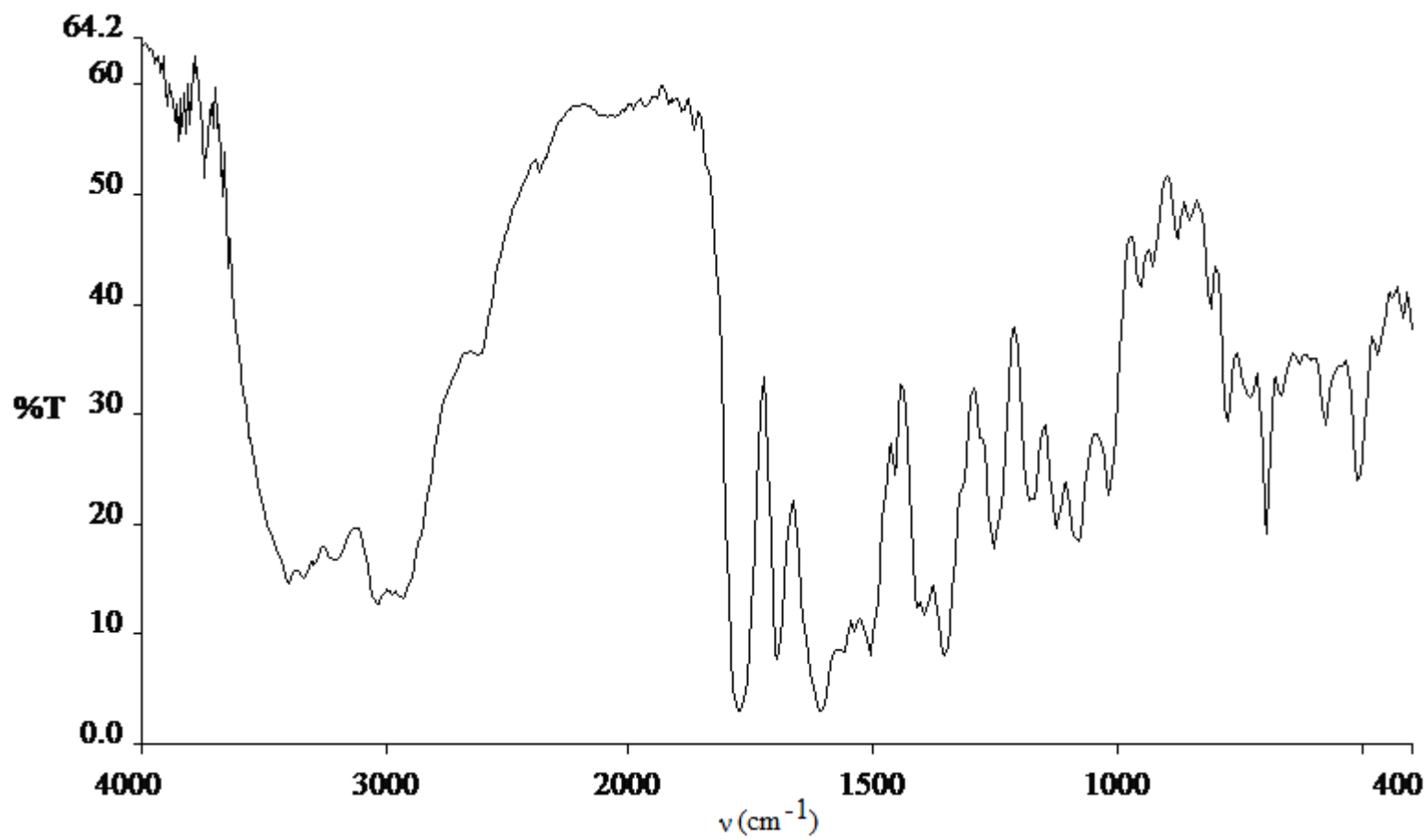


Figura 15. Espectro IR del cefaclor.H₂O.

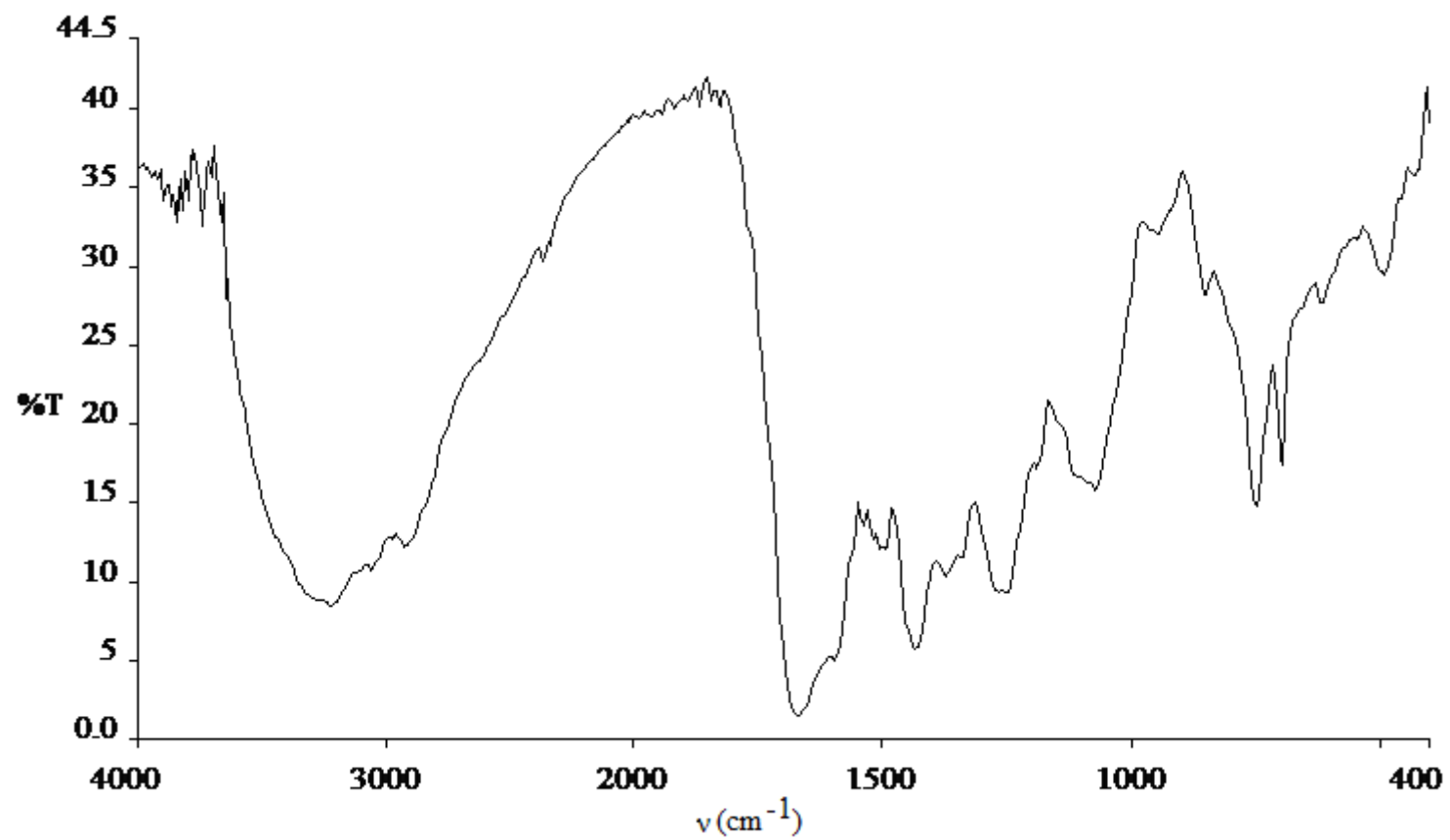


Figura 16. Espectro IR del ligando base de Schiff (HL).

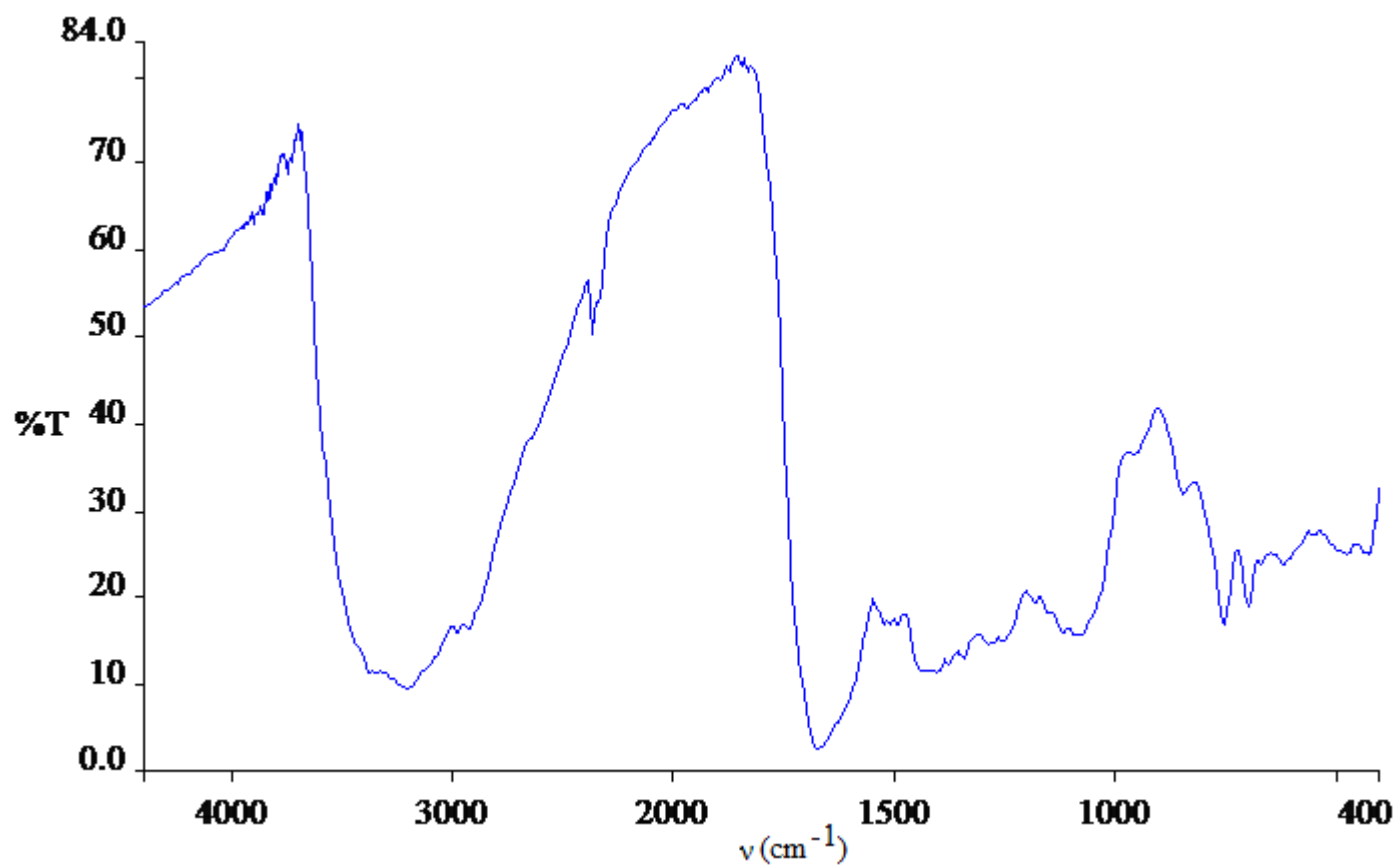


Figura 17. Espectro IR del complejo $[\text{Mn}(\text{L})\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$.

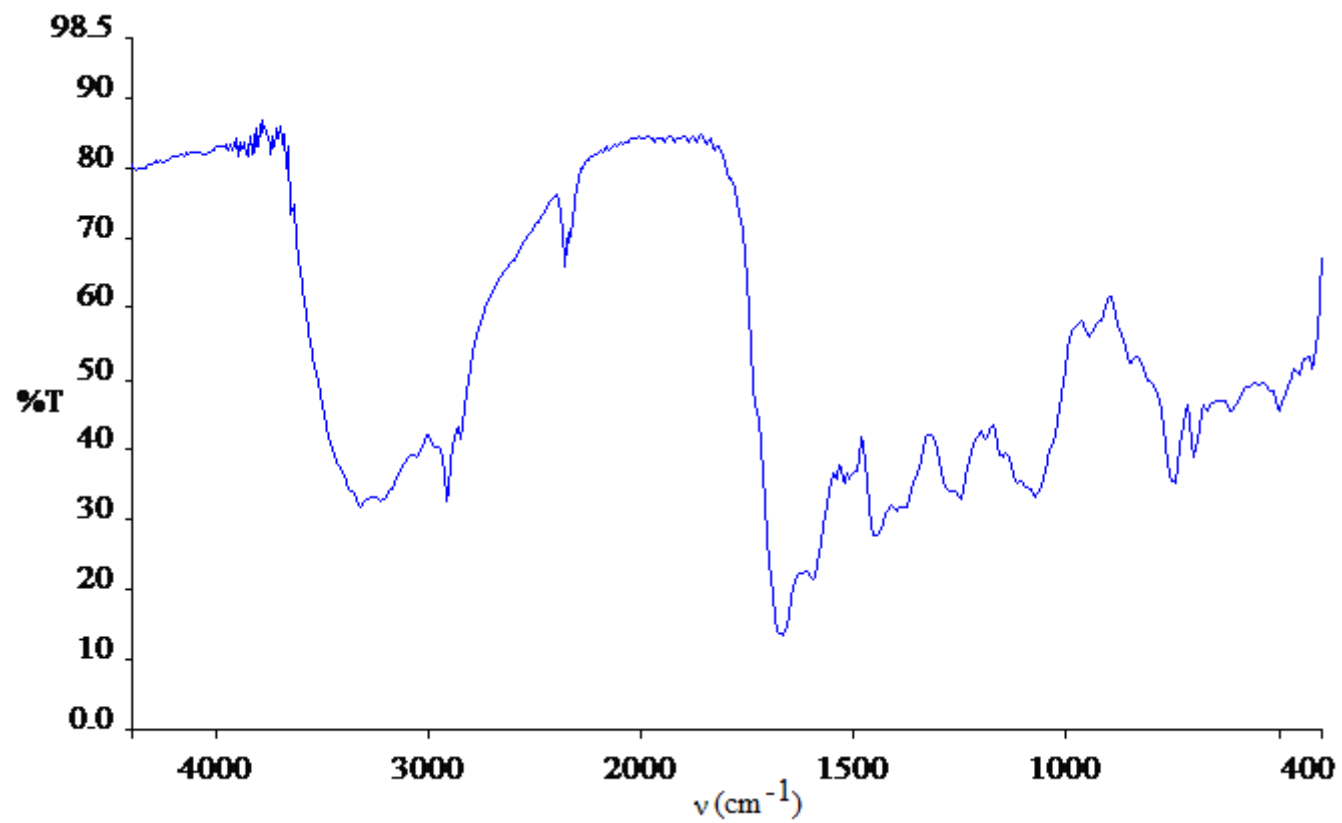


Figura 18. Espectro IR del complejo $[\text{Fe}(\text{L})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$.

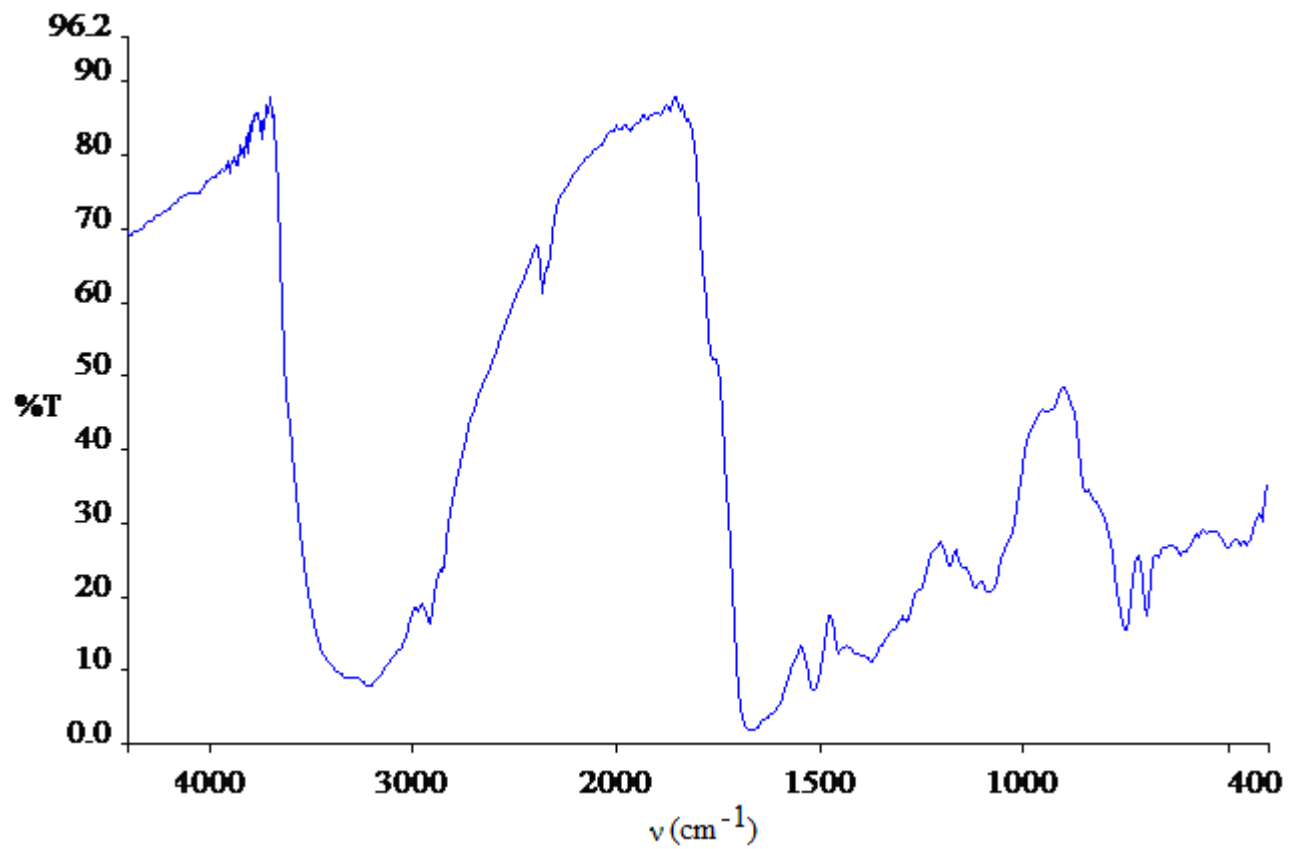


Figura 19. Espectro IR del complejo $[\text{Co}(\text{L})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$.

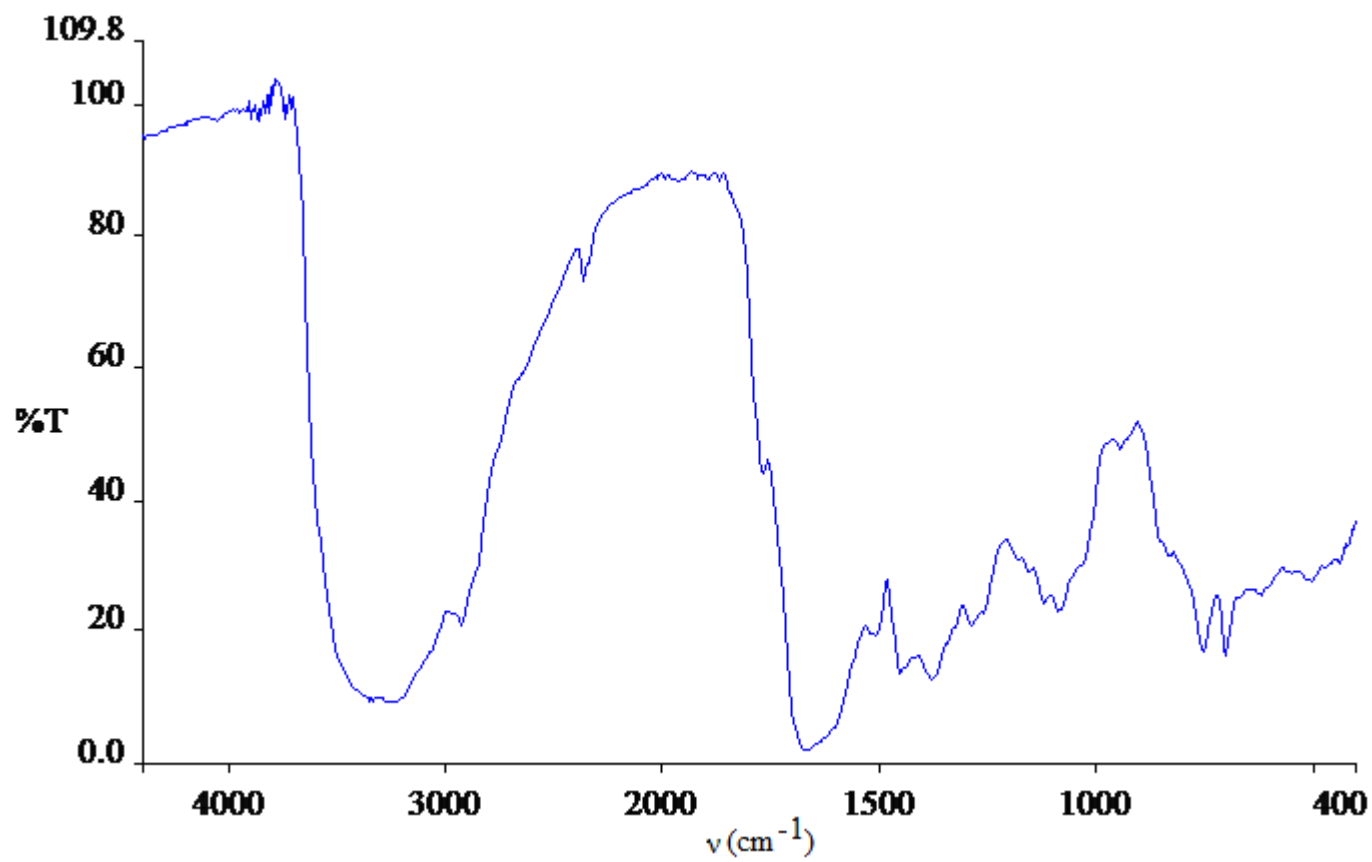


Figura 20. Espectro IR del complejo $[\text{Ni}(\text{L})\text{Cl}] \cdot 1/2\text{H}_2\text{O} \text{ CH}_3\text{OH}$.

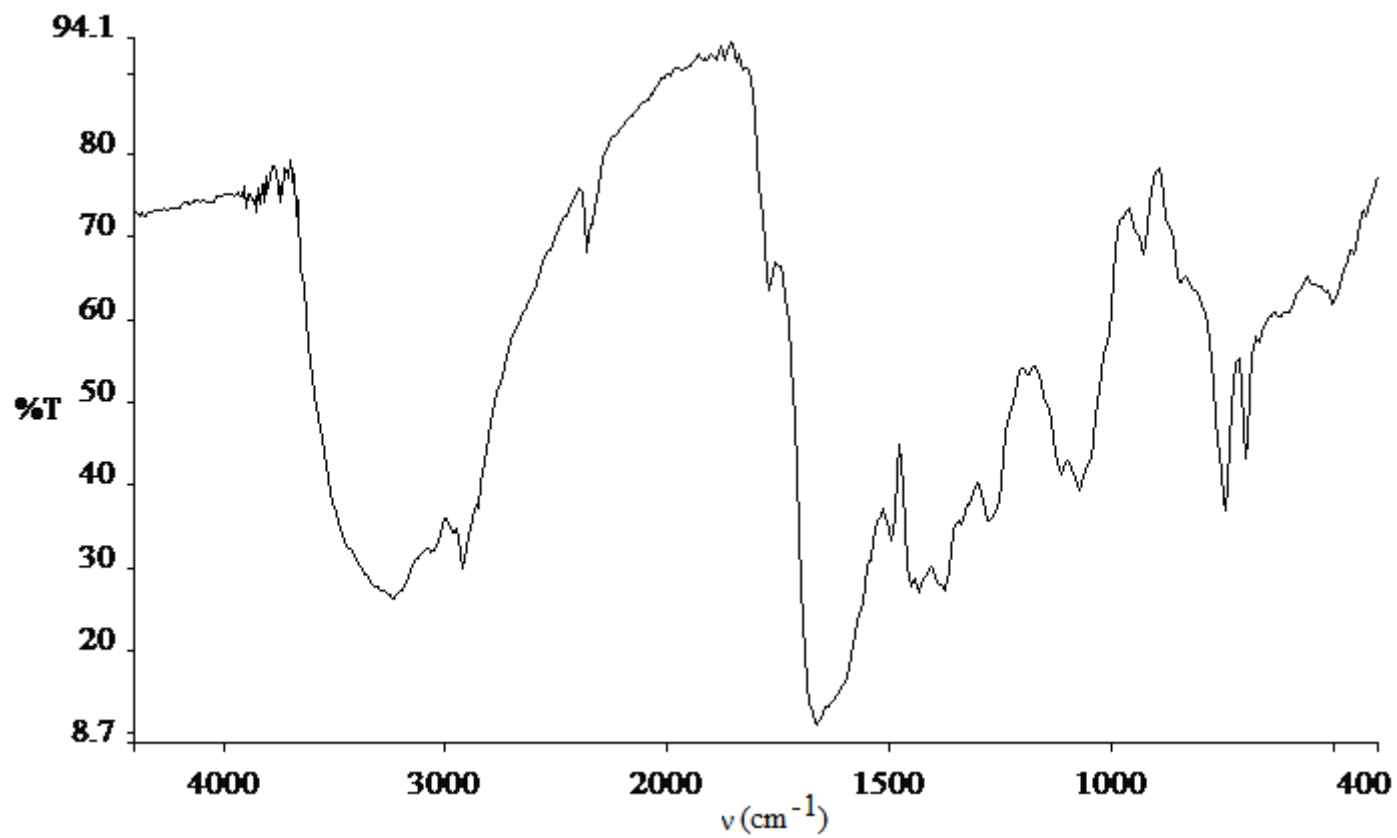


Figura 21. Espectro IR del complejo de $[Zn(L)Cl(H_2O)] \cdot CH_3OH$.

Espectros Electrónicos

En la tabla 7, se resume las bandas de absorción de los espectros UV-Visible (Figuras 22 a 24) del ligando y de los complejos metálicos.

Tabla 7. Resumen de los espectros UV-visible para el ligando y los complejos metálicos.

Compuesto	Transiciones electrónicas (nm)	
	En el ligando	d-d
Base de Schiff (HL)	266	-----
[Mn(L)Cl].2H ₂ O.CH ₃ OH	250, 300, 350	-----
[Fe(L)Cl.(H ₂ O)].CH ₃ OH	280, 300	420
[Co(L)Cl.(H ₂ O)].CH ₃ OH	280, 300	425, 455
[Ni(L)Cl].1/2H ₂ O.CH ₃ OH	250, 310	370, 440
[Zn(L)Cl (H ₂ O)].CH ₃ OH	280, 300	420

En el espectro electrónico del ligando (figura 22) se observa una banda en la región del ultravioleta. La banda de mayor energía esta situada a 266 nm, la cual puede ser atribuida a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$. En el espectro electrónico del complejo [Mn(L)Cl].2H₂O.CH₃OH muestra tres banda de absorción las dos primera están ubicadas a los 250 y 300 nm y corresponden a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ en el ligando, una tercera absorción esta ubicada a los 350 nm relacionada a la transferencia de carga entre el ligando y el metal. El complejo no muestra transiciones de tipo $d \rightarrow d$ permitidas, en su forma iónica el Mn(II) es un ion d^5 Los resultados del momento magnético reflejan que el Mn(II) se encuentra en el complejo con tres electrones desapareados que corresponderían a un spin intermedio $S = 3/2$. Los diagramas de Tanabe y Shugano son para complejos octaédricos de alto y bajo spin y no consideran el caso de spin intermedio como el observado en el presente caso.

En el espectro electrónico del complejo [Fe(L)Cl(H₂O)].CH₃OH muestra tres absorciones la dos primera a 280 y 300 nm en la región ultravioleta con un ligero

desplazamiento en la banda del ligando hacia la región visible que corresponden a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$. La otra absorción se da a los 430 nm y la misma corresponde a la transición $d \rightarrow d$ en el metal, el Fe(II) por ser un metal que en forma iónica posee una configuración d^6 . Su término de Russell Saunders, para electrones equivalentes en su estado fundamental, es un D^5 y no posee un estado excitado de igual multiplicidad. Los términos D^5 generan dos términos $^5T_{2g}$ y 5E_g dando una transición posible para un entorno octaédrico, como se muestra en la (figura 23). Se puede sugerir que el Fe(II) presenta un entorno octaédrico (figura 29) en el complejo.

Para el espectro del complejo $[\text{Co}(\text{L})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ se observan cuatro bandas de absorción, las dos primera corresponde al ligando situadas a 280 y 300 nm, se observa un ligero desplazamiento de 20 a 34 nm en la banda asociada al ligando hacia la región visible estas banda corresponden a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$, las otras dos ubicadas a 425 y 455 nm en la región visible debido a las transiciones $d \rightarrow d$. El Co(II) por ser un metal con configuración d^7 tiene un término de Russell Saunders, para electrones equivalentes en su estado fundamental, 4F y un termino excitado de similar multiplicidad, 4P . Las transiciones permitidas se dan entre términos de igual multiplicidad y estas dependen del entorno que presenta el ligando sobre el metal, para un entorno octaédrico el termino 4F se degenera en tres términos $^4T_{1g}$, $^4T_{2g}$ y $^4A_{1g}$ y el termino 4P genera en un termino $^4T_{1g}$, entonces en un entorno octaédrico el Co(II) debe presentar tres transiciones. En el respectivo espectro del complejo $[\text{Co}(\text{L})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (figura 23) muestra dos transiciones la tercera la transición debería aparecer en la región visible pero la baja sensibilidad en el equipo es probable que no la haya podido registrar la señal. De acuerdo a esta información se puede sugerir un entorno octaédrico (figura 29) para el complejo de Co(II).

Para el espectro electrónico del complejo $[\text{Ni}(\text{L})\text{Cl}]\cdot 1/2\text{H}_2\text{O} \text{ CH}_3\text{OH}$ muestra cuatro banda intensas de absorción las dos primera se ubican en 250 y 310nm en la región ultravioleta con un ligero desplazamiento en las banda del ligando hacia la región visible del espectro, esta banda esta relacionada a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ en el

ligando. Las otras dos absorciones aparecen una a los 370 nm y otra a los 440 nm asociada a las transiciones $d \rightarrow d$ en el metal. El Ni(II) posee una configuración d^8 y su término de Russell Saunder para electrones equivalentes en estado fundamental es un 3F y un término excitado con igual multiplicidad 3P . Las transiciones permitidas se dan entre términos que poseen igual multiplicidad.

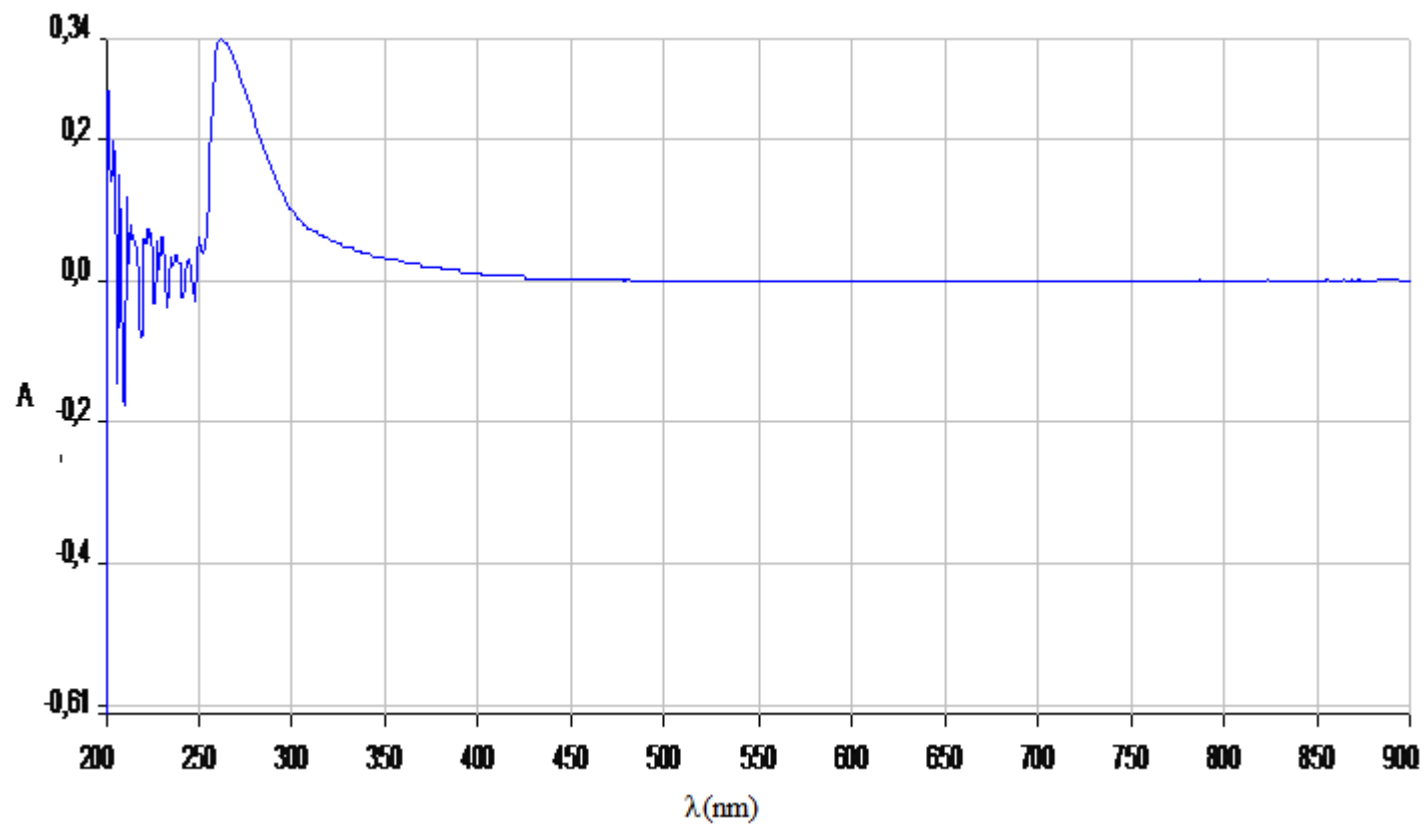


Figura 22. Espectro UV-visible del ligando base de Schiff (HL)

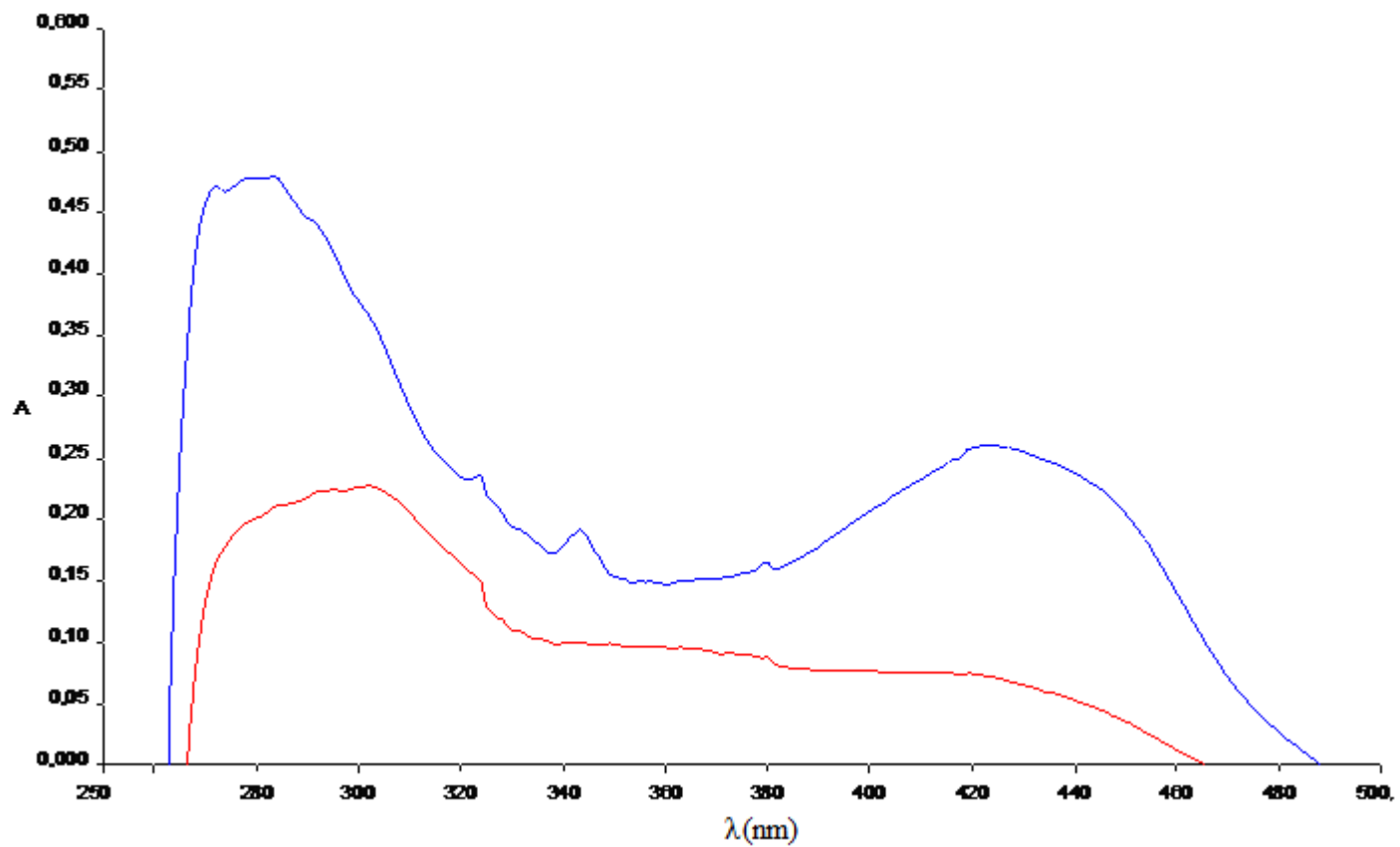


Figura 23. Espectro UV-visible para los complejos $[\text{Co}(\text{L})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (azul) y el complejo $[\text{Fe}(\text{L})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (rojo)

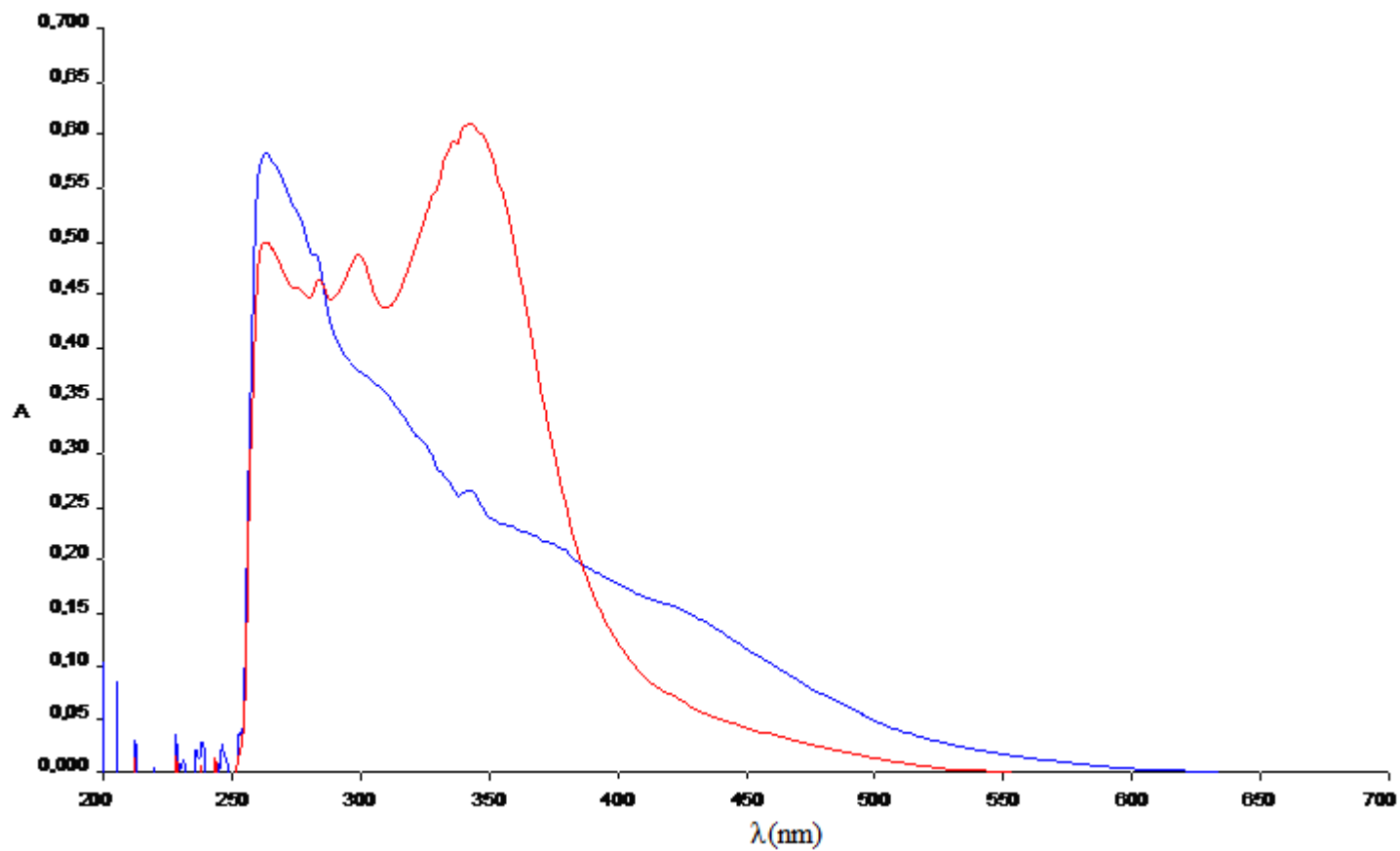


Figura 24. Espectro UV-visible para los complejos $[\text{Ni}(\text{L})\text{Cl}] \cdot 1/2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (azul) y el $[\text{Mn}(\text{L})\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (rojo).

Espectroscopia De Resonancia Magnética Nuclear

La figura 25 muestra la estructura molecular del ligando base de Schiff con sus respectivos hidrógenos, para visualizar la correspondencia de los protones con las señales.

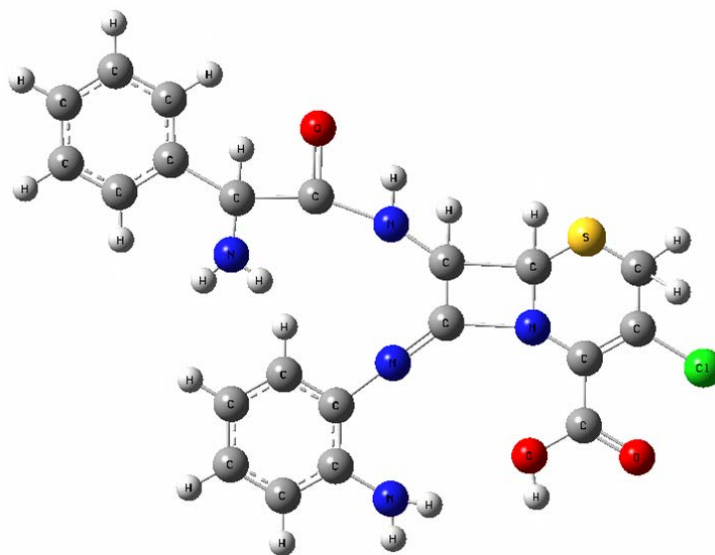


Figura 25. Estructura molecular del ligando base de Schiff (HL).

Los resultados experimentales de los espectros de ^1H -RMN del ligando base de Schiff (figura 25) y del complejo metálico (figura 27) muestran señales características del núcleo de la cefalosporinas. El espectro ^1H -RMN del complejo muestra un leve cambio con sus respectivos desplazamientos, como era de esperarse, debido a que se supone que el spin nuclear del cinc interactuaba con el spin de los átomos de hidrógeno. Por eso, es lógico que ocurran desplazamientos a campos altos-campos bajos o viceversa.

En el espectro ^1H -RMN del ligando base de Schiff, se puede notar un pico a campo alto centrado entre 0 y 1,5 ppm asociado a impurezas en la muestra, a 2,46 ppm

resalta un pico de un singlete que puede atribuirse al protón Ph-CH-CO. Entre 3,0 y 3,9 ppm se observa una banda bastante amplia donde se encuentran solapadas varias señales, producida por un lado, por contaminantes en el solvente, en el presente caso provenientes del DMSO. La región de 3,26 a los 3,38 ppm aparecen varias resonancias semejante a un sistema AB atribuibles al S-CH₂ en el anillo sulfonado con constante de acoplamiento de 16,9 Hz para J. A los 3,41 ppm se observa un singlete bastante intenso asociado a los protones del grupo amino unido al anillo aromático Ar-NH₂ de la base de Schiff. Los protones en el átomo de nitrógeno pueden quedar sometidos a un intercambio rápido, intermedio o lento. Si el intercambio es rápido los protones del NH se desacoplan del átomo de nitrógeno y de los protones de los átomos de carbono adyacentes. El pico del NH consecuentemente es un singlete agudo (28). En la región de 5,0 ppm se nota la señal de un singlete asociada a los protones de Ph-C-NH₂ avecinados al grupo fenilo de la estructura. En el anillo de cuatro miembros existen tres grupos de dobles pertenecientes a CH-S, N-CH y al grupo N-H. La desproporción de carga por parte del S y N permite que aparezca la señal a campo bajo de un doblete en la región de 7,10 ppm, el otro protón se encuentra adyacente a un átomo de N y C este se observa a campo un poco más fuerte que el anterior a 6,65 ppm. El NH amídico tiene un acoplamiento aparentemente lento avecinado a un átomo de O, esto permite la aparición de un doblete a 6,84 ppm. A 6,56 y 6,70 ppm se observan un triplete y un dobletes respectivamente, con una posible correspondencia a los protones en el anillo aromático, CH-C-N=C y CH-C-NH₂, uno de ellos se encuentra adyacente al grupo imino y el otro al grupo amino. Por esta razón se produce un desdoblamiento de la señal, ya que uno de los nitrógenos se encuentra unido a un carbono mediante un doble enlace, esto desproporciona de carga al protón y lo desplaza a una región de campo más bajo (28). La señal amplia e intensa que se observa entre 7,15 y 7,55 ppm es característica para los protones aromáticos, aun que en realidad estos no son equivalentes en desplazamiento químico son equivalente coincidentalmente y se presentan como una absorción simple a campo bajo respecto al resto de las absorciones debido a la corriente anular del benceno. La señal que se encuentra a 9,90 ppm proviene del protón que se encuentra en el grupo

carboxílico HO-C=O de la estructura, las demás señales se pueden atribuir a ruidos en el equipo e impurezas del compuesto.

En la figura 26 se observan el espectros ^1H -RMN del cefaclor, donde se muestra las señales características del anillo β -lactámico entre 6,50-7,10 ppm con poca intensidad. También se puede notar una banda amplia entre 3,3 y 3,5 ppm asociada a impurezas en el solvente y a las resonancia producidas por los protones S-CH₂ en el anillo sulfonado. Debido a la ausencia de un singlete entre 3,38 y 3,55 ppm y a la baja intensidad de la señal producida a campo bajo por los protones aromáticos, es evidente que la estructura del cefaclor no tiene protones NH₂ unido a anillo aromáticos. La discrepancia entre ambos espectro en algunas de sus señales, deja claro la presencia del ligando base de Schiff.

La apreciable similitud entre el espectro ^1H -RMN de la base de Schiff y del complejo [Zn(L)Cl H₂O]·CH₃OH (figura 27) hacen sugerir que ambas estructuras poseen el mismo número de protones, lo cual es evidente en los espectros respectivos.

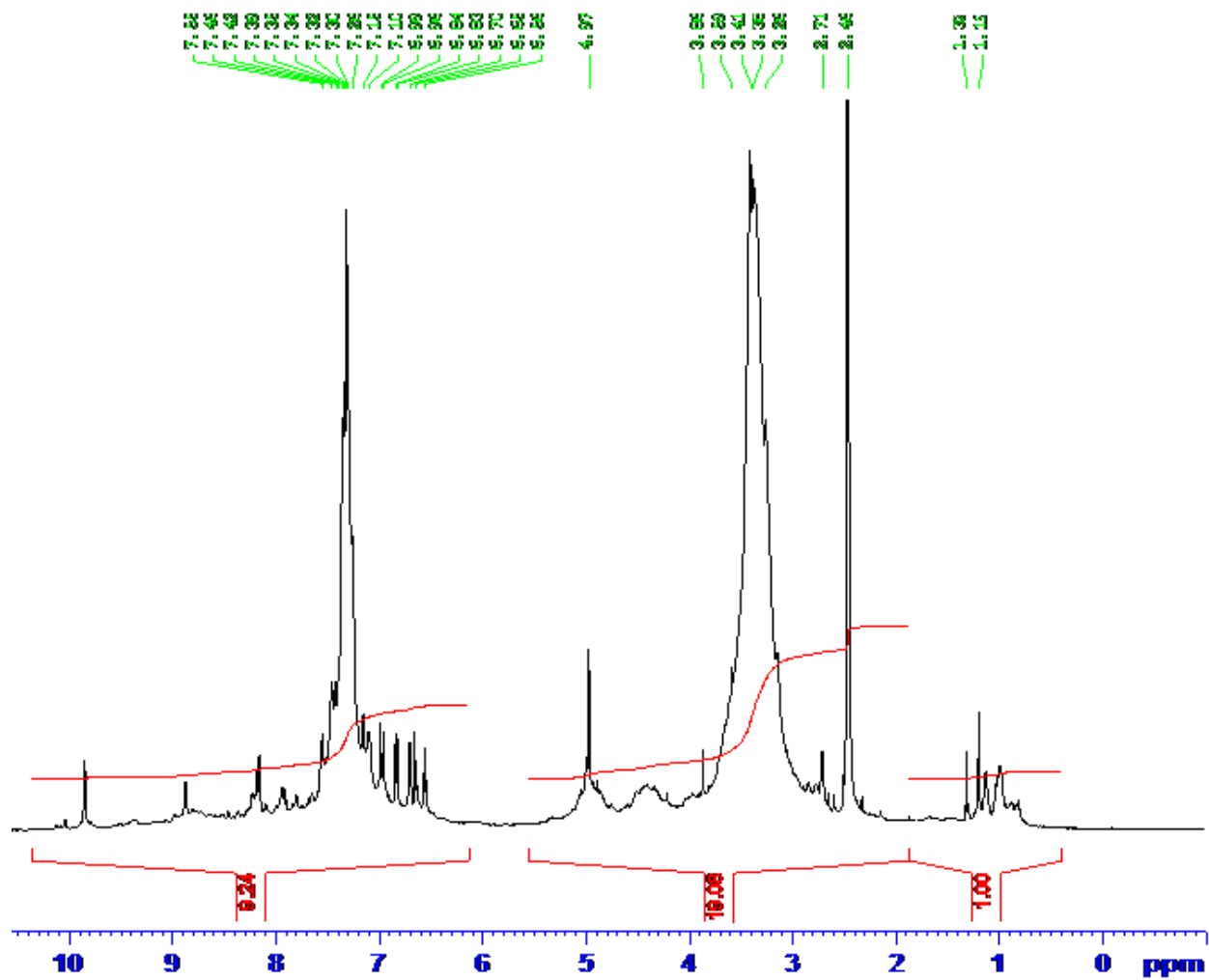


Figura 26. Espectro ^1H -RMN del ligando base de Schiff (HL).

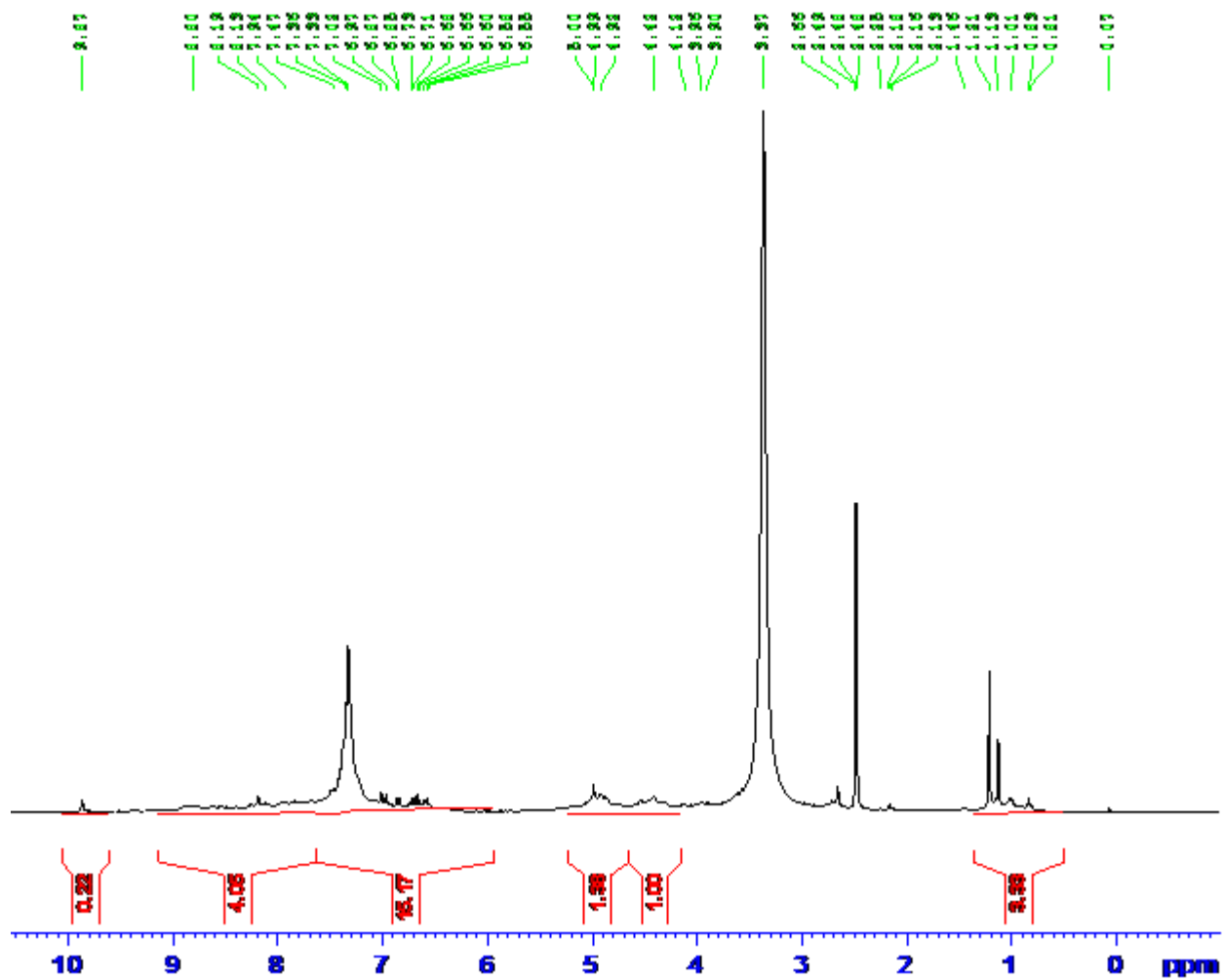


Figura 27. Espectro ^1H -RMN del cefaclor.

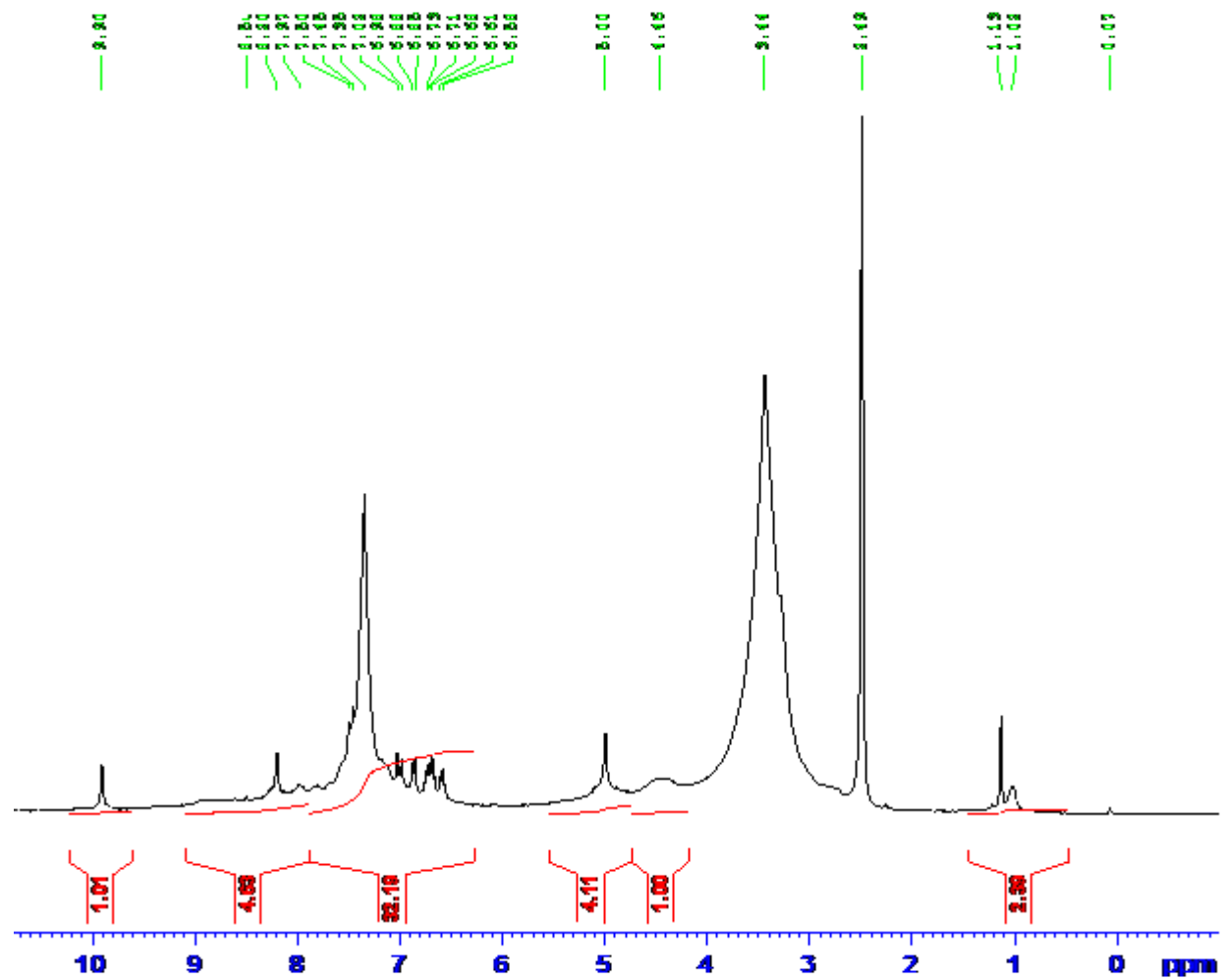


Figura 28. Espectro ^1H -RMN del complejo $[\text{Zn}(\text{L})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$.

La figura 29 y 30, muestran las estructuras sugeridas para los diferentes complejos metálicos.

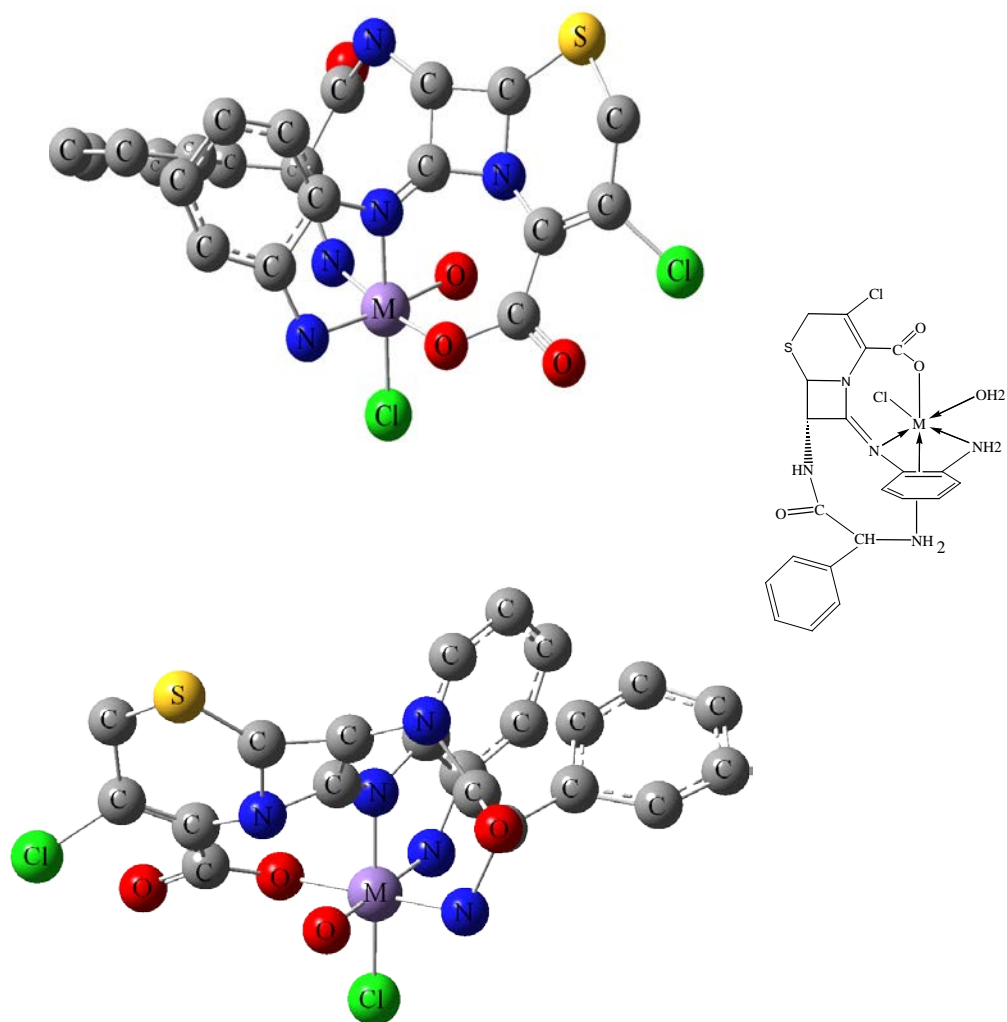


Figura 29. Estructura sugerida para los complejo de Fe(II), Co(II) y Zn(II) vista de diferentes ángulos (los hidrógenos se omitieron para mejor claridad).

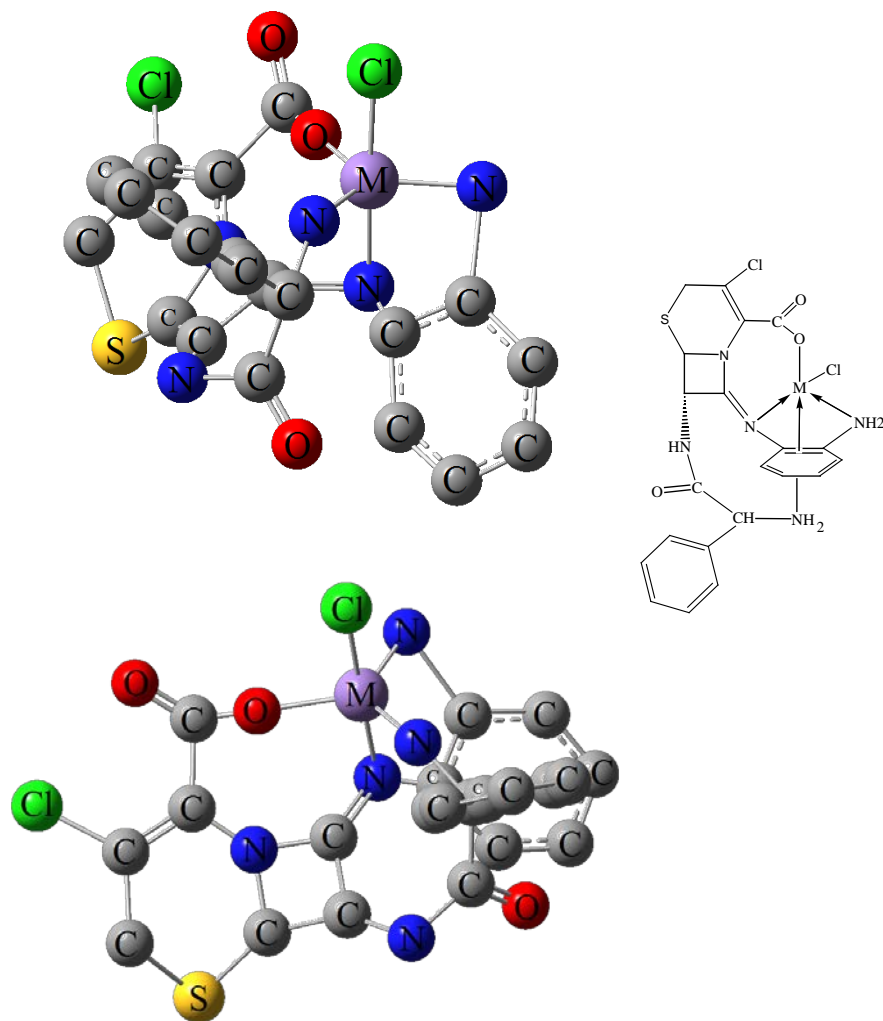


Figura 30. Estructura sugerida para los complejos Mn(II) y Ni(II) vista de diferentes ángulos (los hidrógenos se omitieron para mejor claridad).

Resonancia Paramagnética Electrónica (RPE)

La resonancia paramagnética electrónica (RPE) es una técnica que 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.

En la Tabla 8, se presentan los valores del factor g_{medio} , deducido del espectro RPE del complejo de Mn(II). En la figura 27, se muestra el espectro RPE del complejo antes mencionado tomado a temperatura ambiente. El valor teórico del factor g_{medio} es de 2,02 y corresponde al valor calculado de g_{medio} para el complejo, 2,017 en Mn(II). Sin embargo, la existencia de señal para este compuesto y el valor del factor g , deducido del mismos es una prueba bastante significativa de la posibilidad de existencia del metal arriba mencionado en el complejo. La ausencia de señales atribuidas a radicales libres, muestra que el cefaclor no experimentó oxidación durante la síntesis.

Los valores del factor g fueron determinados por la ecuación $h\nu = g\mu_B H$:

$$g = 714,489 \times (\nu/H)$$

donde ν es la frecuencia utilizada en el espectrofotómetro; 714,484 (Gauss/Hertz) es una constante y H es el campo magnético aplicado a la cual se observa la señal

Tabla 8. Valor medio de g para el complejo de $[\text{Mn}(\text{L})\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$.

Complejos	g_{medio} (calculado)	g_{medio} (teórico)
$[\text{Mn}(\text{L})\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$	2,017	2,02

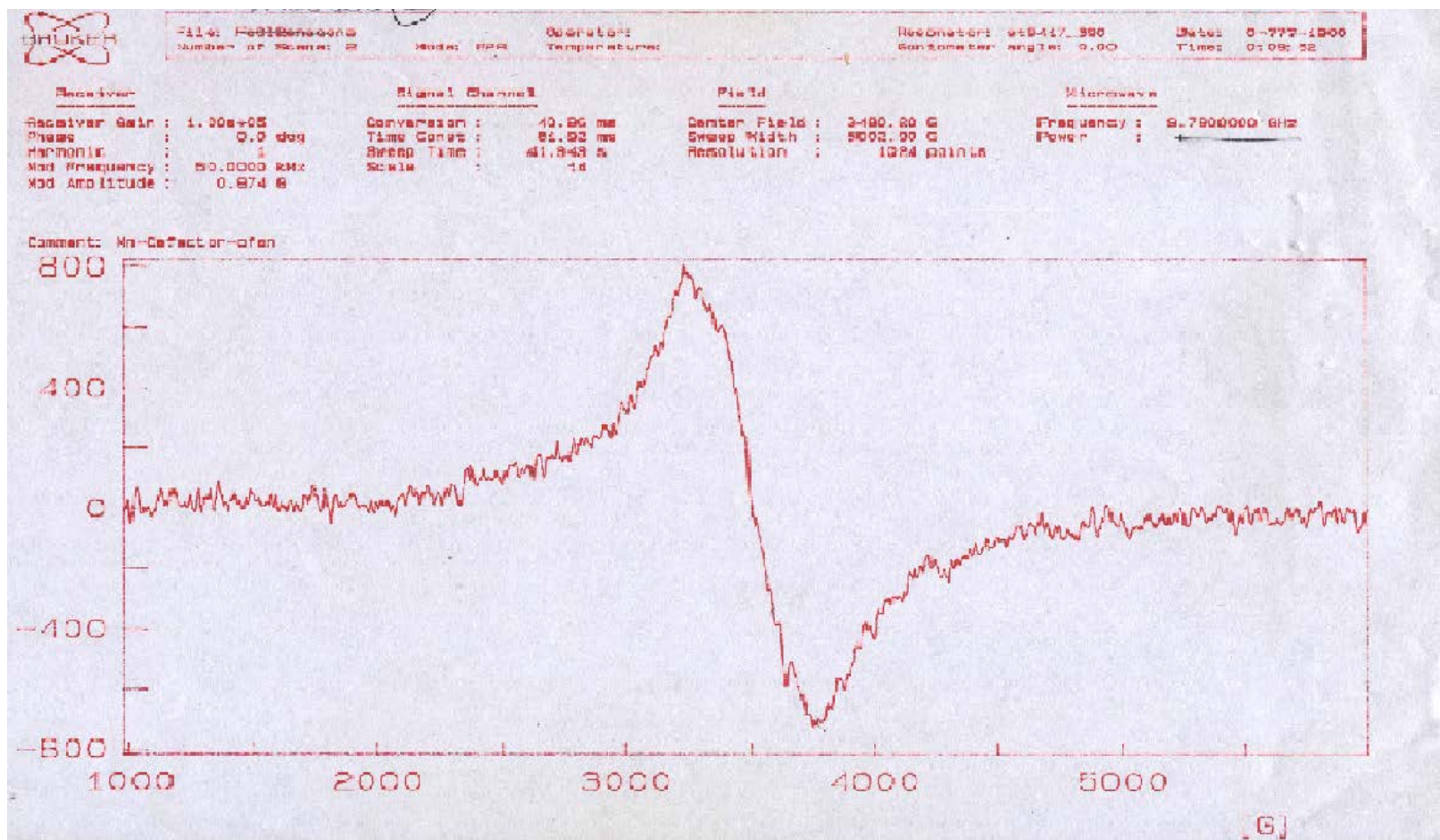


Figura 31. Espectro EPR para el complejo de $[\text{Mn}(\text{L})\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot \text{CH}_3\text{OH}$.

Actividad Biológica

Los resultados obtenidos en la evaluación de la actividad biológica del cefaclor, de la base de Schiff y sus complejos metálicos permite afirmar que el ligando y los complejos metálicos poseen acción antibacteriana con relación a las diversas cepas.

Se determinó que el cefaclor al igual que otras cefalosporinas, presentan una mayor actividad en las cepas gram negativas (10, 12). En los ensayos realizados se observó que el cefaclor mostró una mayor actividad sobre el *Bacillus subtilis* (67 mm) que es una bacteria gram positiva y la menor sobre la *Echerichia coli* que es una bacteria gram negativa. La tabla 8 nos muestra que el cefaclor es un antibiótico β -lactámico efectivo y con un amplio espectro de acción.

Con relación a los complejos metálicos de la base de Schiff y el ligando, la tabla 9 muestra las medidas de los halos de inhibición obtenidos para cada uno de ellos con las respectiva cepa bacteriana certificadas ATCC. Se observó que los complejos y el ligando base de Schiff presentaron actividad frente a las distintas cepas, el ligando base de Schiff (HL), presentó resultados superiores a los del cefaclor en el caso de de la cepa *E. coli*.

Los complejos de Ni(II), Fe(II), Co(II) y el ligando base de Schiff, presentaron buena actividad frente a las cepas *Salmonella enteritidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus cereus*. El complejo de Mn(II), presentó actividad antibacteriana frente a todas las cepas incluida la *Echerichia coli* donde el cefaclor no presentó actividad. El complejo de Zn(II) resultó ser menos efectivo en todas las cepas con halos de inhibición bajos.

Ensayos anteriores realizados con cepas certificadas aplicando los complejos metálicos de diferentes cefalosporinas revelaron similar grado de sensibilidad o resistencia que el antibiótico comercial. Sin embargo hay que destacar que los complejos

metálicos de la base de Schiff presentaron mayor efectividad sobre las bacterias certificadas en comparación con las cefalosporinas de 1^{era} y 2^{da} generación (cefazolina y cefoxitina) respectivamente (23, 22).

Es importante señalar que el mecanismo de resistencia de las bacterias a los nuevos complejos pudiera atribuirse al cambio en el peso molecular y la forma de la estructura, que contribuyen a la poca difusión del complejo a través de la membrana por transporte activo

Tabla 9. Diámetro de inhibición (mm) producidos por el cefaclor, el ligando base de Schiff y los complejos metálicos sintetizados sobre las especies bacterianas certificadas.

Complejos	Conc. µg/disc	<i>S. enteritidis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>K. pneumoniae</i>
Cefaclor.H ₂ O	400	43	0	9	41	67	44
Base de Schiff (HL)	400	9	10	8	15	35	20
[Mn(L)Cl]·2H ₂ O·CH ₃ OH	400	15	6	8	14	13	10
[Fe(L)ClH ₂ O]·CH ₃ OH	400	19	0	0	15	45	15
[Co(L)ClH ₂ O]·CH ₃ OH	400	35	0	7	20	49	30
[Ni(L)Cl]·1/2H ₂ O CH ₃ OH	400	37	0	7	25	52	33
[Zn(L)ClH ₂ O].CH ₃ OH	400	7	0	0	0	8	0

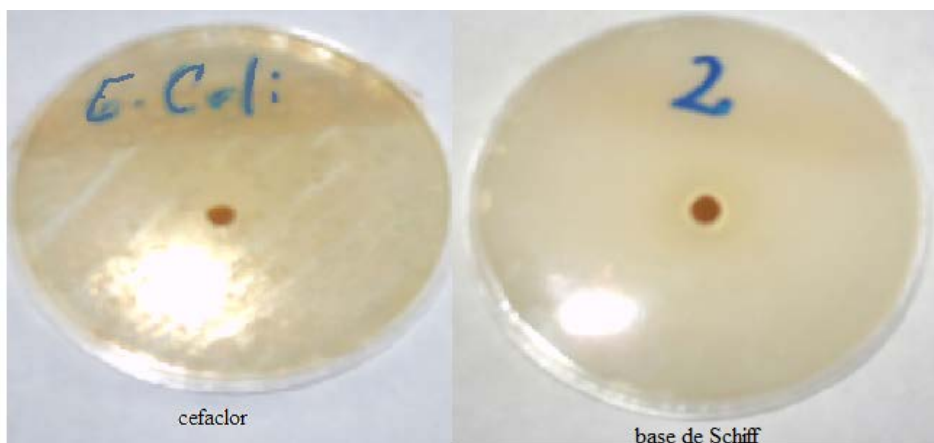


Figura 32. Halos de inhibición del cefactor y la base de Schiff (HL) frente a la cepa *Echerichia Coli* ATCC (11775).

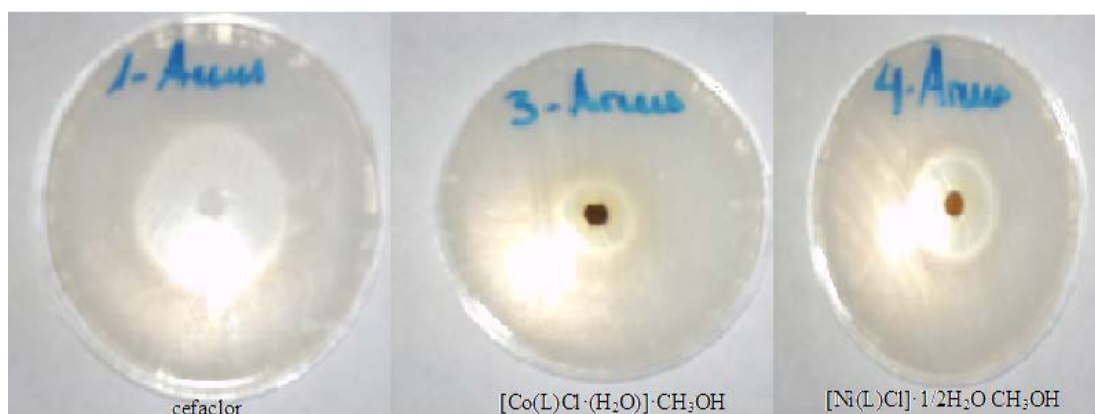


Figura 33. Halos de inhibición del cefactor, los complejos metálicos: Co(II) y Ni(II) ferente a la cepa *Staphylococcus aureus* ATCC (29213).

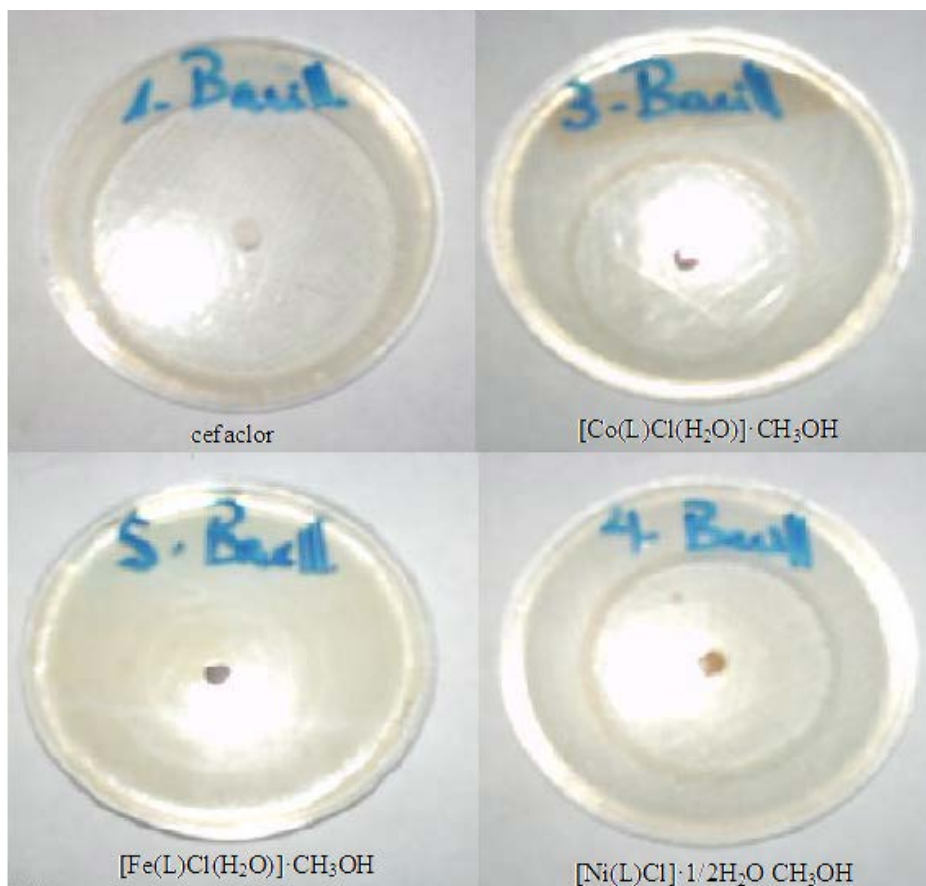


Figura 34. Halos de inhibición del cefaclor y de los complejos metalicos: Co(II), Fe(II) y Ni(II) frente a la cepa *Bacillus subtilis* ATCC (6051).

CONCLUSIONES

Se ha sintetizado un nuevo ligando base de Schiff entre el cefaclor, antibiótico de segunda generación perteneciente a la familia de las cefalosporinas y el 1,2-diaminobenceno. La síntesis se realizó en una sola etapa, controlando condiciones de: pH, temperatura y concentraciones. La inserción de la base nitrogenada se hizo en el anillo lactámico del antibiótico como se demuestra en el análisis del respectivo espectro infrarrojo.

De acuerdo con las técnicas espectroscópicas aplicadas el ligando base de Schiff se comporta como un quelato tetradentado monoaniónico. Se sugieren estructuras penta-coordinadas (figura 30) para los complejos de Mn(II) y Ni(II). Y estructuras hexacoordinadas (figura 29) para los complejos de Fe(II) Co(II) y Zn(II).

El ligando base de Schiff (HL) resultó tener mayor actividad antibacteriana que el cefaclor frente a la cepa de *Echerichia coli* y menor actividad frente a las demás cepas bacterianas.

Los complejos de Mn(II) y Fe(II) fueron menos efectivos que el cefaclor y que el resto de los complejos. Sin embargo los complejos de Co(II) y Ni(II), aunque no superaron la eficacia del antibiótico comercial, mostraron actividad antibacteriana moderada frente a las cepas utilizadas.

La cepa *E. coli* fue la que presentó mayor resistencia al antibiótico comercial, al ligando base de Schiff y a todos los complejos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Joklik, W.; Willett, H.; Amos, B. y Wilfert, C. 1995. *Microbiología Zinsser*. 20^a Edición. Editorial Panamericana. Argentina.
2. Jawetz, E.; Melnick, J. y Adelbery, E. 1992. *Microbiología médica*. 14^a Edición. Editorial El Manual Moderno, México
3. Pumarola, A.; Rodríguez, A.; García, J. y Piedrola, G. 1987. *Microbiología y parasitología*. Segunda edición. Ediciones Científicas y Técnicas. Barcelona, España.
4. Davis, B.; Dulbecco, R.; Eisen, H. y Ginsberg, H. 1984. *Tratado de microbiología*. Tercera edición. Salvat Editores. Barcelona, España
5. Stryer, L. 1992. *Biochemistry*. 3^{era} edition. W. H Freeman. New York.
6. Anacona, J. 2001. Synthesis and antibacterial activity of metal complexes of β -lactamic antibiotics. *Journal Coordination Chemistry*, 54: 355-365.
7. Goodman, A.; Rall, T.; Nies, A. y Taylor, P. 1989. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 7^a Edición. Editorial Panamericana. Argentina.
8. Katsumy, B. 1991. *Farmacología básica clínica*. 4^{ta} edición. Editorial el Manual Moderno, S.A., Mexico.
9. Sander, C. 1992. Betalactamasas de bacterias gram negativas. Nuevos desafíos para nuevas drogas. *Clinical Infections Disease*, 14: 1089-1099.
10. Neu, H. 1985. Relación de las propiedades estructurales de los antibioticos con la actividad antibacteriana. *Am. J. Med.*, 79(2): 2-13.
11. Huheey, J.; Keiter, E. y Keiter, R. 1997. *Química inorgánica*. Editorial OXFORD. México.
12. Bush, K. 1988. Betalactamase inhibitors from laboratory to clinic. *Microbial. Rev.*, 1: 109-123.
13. Collinsom, S. y Fenton, E. 1996. Metal complexes of bibracchial Shiff base macrocycles. *Coordinación Chemistry Reviews*, 148: 19-40.

14. Basolo, F. and Johnson, R. C. 1964. Coordination Chemistry. *The Chemistry of Metal Complexes*. W. A. Benjamin, inc, P. 8, 49(7): 1234.
15. Anacona, J. R.; Bastardo, E. y Camus, J. 1999. Manganese (II) and Palladium (II) Complexes Containing a new Macrocyclic Schiff Base Ligand: Antibacterial Properties. *Transition Metal Chemistry*, 24: 478-480.
16. Anacona J. y Estacio J. 2006. Synthesis and antibacterial activity of cefixime metal complexes. *Transition Metal Chemistry* 31, 227-231.
17. Anacona, J, y Figueroa E. 1999. Synthesis and characterization of metal complexes with penicillin. *Journal Coordination Chemistry*, 48: 181-189.
18. Anacona, J. R. y Rodríguez I. 2004. Synthesis and antibacterial activity of cephalexin metal complexes. *Journal Coordination Chemistry*, 57: 1263-1269.
19. Anacona, J. R. y Alvarez, P. 2002. Synthesis and antibacterial activity of metal complexes of cephalothin. *Journal Coordination Chemistry*, 27: 856-860.
20. Anacona, J.R. y Serrano, J. 2003. Synthesis and antibacterial activity of metal complexes of cephalotin. *Journal Coordination Chemistry*, 56: 313-320.
21. Anacona, J. y Da Silva G. 2005. Synthesis and antibacterial activity of cefotaxime metal complexes. *Journal Chilean Chemical Society*, 50: 447-450.
22. Anacona, J. y Gil, C. 2004. Synthesis and antibacterial activity of metal complexes of cephoxitin. *J. Coord. Chem.* 57: 359-365.
23. Anacona, J. R. y Toledo, C. 2001. Synthesis and antibacterial activity of metal complexes of cephalozin. *Trans. Metal. Chem.*, 26: 228-231.
24. Lynch, M.; Raphael, S.; Mello, L; Spare, P. e Inwood, M. 1980. Métodos de Laboratorio. Segunda edición. Nueva Editorial Interamericana. México D. F.
25. 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.
26. K. A. R. Salib, A. A. Saleh, S. A. El-wafa y H. F. O. El-shafiy. 2003. Magnetic Momentum. *J. Coord. Chem*, 56: 283.
27. W. J. Geary. 1971. The use conductivity measurements in organic solvents for the characterization of coordination compounds. *Coordinatio Chemistry Reviews*, 7: 81.

28. Silverstein, Robert, M., Clayton, G., y Morrill Terence. 1981. *Identificación espectrométrica de compuestos orgánicos*. Segunda edición. Editorial Diana. Mexico.

Hoja de Metadatos

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

Título	Síntesis de complejos metálicos con un ligando base de Schiff que contiene cefaclor y 1,2-diaminobenceno
Subtítulo	

Autor(es)

Apellidos y Nombres	Código CVLAC / e-mail	
Santaella H. Javier J.	CVLAC	
	e-mail	Jsantaella13@gmail.co
	e-mail	Jsantaella13@yahoo.es
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	

Palabras o frases claves:

Base de Schiff
Complejos metálicos
Antibióticos
Cefaclor

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

Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Subárea
Química	Química Bioinorganica

Resumen (abstract):

Se sintetizaron nuevos compuestos de coordinación utilizando metales de la primera serie de transición y una base Schiff formada por el cefaclor (cefalosporina de segunda generación) y el 1,2-diaminobenceno. Se ensayó la posible actividad bactericida frente a determinadas cepas bacterianas utilizando el método de difusión en agar. Los complejos formados de Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II) y Zn(II) se caracterizaron utilizando técnicas de análisis y métodos espectroscópicos. La técnica de análisis elemental muestra que la estequiometría metal–ligando está en relación 1:1. Los compuestos formados no son solubles en agua, metanol y dimetilformamida, pero si en dimetilsufóxido. Los espectros IR muestran que la base de Schiff se ha formado a través del grupo CO lactámico del cefaclor. Los termogramas, los espectros UV–visible, ¹H-RMN y EPR sugieren que la base de Schiff se comporta como un ligando tetradentado monoaniónico.

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

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
Anacona Juan R.	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	
	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	
	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	
	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
2008	07	25

Lenguaje: _____ SPA

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

Archivo(s):

Nombre de archivo	Tipo MIME
TESIS_ SÍNTESIS Y ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE COMPLEJOS METÁLICOS CON UN LIGANDO BASE DE SCHIFF QUE CONTIENE CEFACLOR Y 1,2-DIAMINO BENCENO	APPLICATION/WORD

Alcance:

Espacial : Universal (Opcional)

Temporal: Intemporal (Opcional)

Título o Grado asociado con el trabajo:

Licenciado en Química

Nivel Asociado con el Trabajo: Licenciado

Área de Estudio:

Química bioinorgánica

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

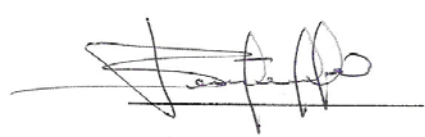
Universidad de Oriente

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

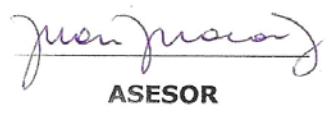
Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso

Derechos:

Los resultados de esta tesis no han sido publicados, solo se le otorga el derecho de ver el resumen de dicho trabajo.

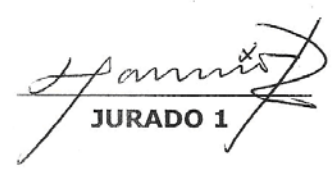


AUTOR



ASESOR

COASESOR



JURADO 1



JURADO 2

POR LA SUBCOMISIÓN DE TESIS:

