



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

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS POLINUCLEARES A
PARTIR DE DOXICICLINA.
(Modalidad: Tesis de grado).

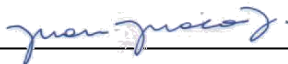
GALY LOANA GUTIÉRREZ ESPARRAGOZA

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

CUMANÁ, 2022

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS POLINUCLEARES A
PARTIR DE DOXICICLINA.

APROBADO POR:



Asesor
Juan Roberto Anacona, Ph.D



Jurado Principal
Dra. Rita Tenia



Jurado Principal
Dr. Alexis Vívenes

DEDICATORIA

A:

Dios Padre, creador del cielo y de la tierra, por darme siempre fuerza y fortaleza para superar todos los obstáculos. A Él sea la gloria, la plenitud y la potencia por los siglos de los siglos.

Mis padres, Luis Reinaldo Gutiérrez y Galy Esparragoza, quienes me han dado la inspiración, el empuje y el apoyo para lograr cada una de mis metas.

Mis hermanos, Laura y Guillermo, por darme su cariño y estar presentes en todas las veces que los he necesitado, gracias por todo.

Mi gran amigo Jesús Romero Luna, por todo su apoyo en cada momento, su ayuda y su insistencia para que este proyecto se culminara, siempre incondicional.

Mi amiga Greicyskellys Rincones, por haber sido un apoyo fundamental durante mi carrera.

AGRADECIMIENTO

A:

La Universidad de Oriente, por ser mi casa de estudios y brindarme sus espacios físicos para mi formación académica y para la realización de este trabajo de investigación.

Juan Roberto Anacona, por aceptar ser mi asesor y transmitirme parte de su conocimiento y sabiduría, sin duda el pilar fundamental de esta investigación, sin palabras para agradecerle tanto empeño y dedicación.

Los profesores y técnicos del Departamento de Química, que de una u otra manera aportaron su granito de arena, en especial a la Lcda. Greicyskellys Rincones.

Las instituciones y las personas que laboran en ellas, que fueron partícipes para la realización de los análisis necesarios en esta investigación.

Mis compañeros del lab. 306, cada uno de alguna manera fue pieza importante para sacar la investigación adelante. Gracias por tanto chicos.

Mis amigas Ana Beatriz Salazar y Boruska Mejía por todo el apoyo y los ánimos brindados, gracias chicas, las quiero.

ÍNDICE

DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTO	IV
LISTA DE TABLAS	VI
LISTA DE FIGURAS.....	VII
RESUMEN	IX
INTRODUCCIÓN	1
METODOLOGÍA	13
Síntesis de los complejos polinucleares de doxiciclina	13
Caracterización de los compuestos polinucleares de doxiciclina	14
Análisis térmico del contenido de metal.	14
Determinación analítica del metal.....	14
Análisis térmico del contenido de agua.	15
Determinación de sulfatos.....	15
Determinación de cloruro.....	15
Solubilidad	16
Medidas de susceptibilidad magnética.....	16
Magnetización.....	16
Análisis elemental cuantitativo	16
Espectroscopia Infrarroja (IR).....	16
Espectroscopia electrónica (UV-Visible).....	16
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	16
Caracterización analítica	17
Análisis térmico del contenido de metal	17
Determinación analítica del metal.....	18
Análisis térmico del contenido de agua	20
Determinación del contenido de sulfato.....	20
Determinación de cloruro	21
Análisis elemental cuantitativo de carbono y azufre.....	22
Solubilidad	22
Análisis espectroscópico	22
Espectroscopia Infrarroja	22
Espectroscopia ultravioleta–visible	47
Caracterización magnética.....	22
Susceptibilidad magnética.....	37
Balanza de susceptibilidad magnética.....	38
Momentos magnéticos	41
Magnetismo de saturación Msat.....	41
CONCLUSIONES	48
BIBLIOGRAFÍA	50
APÉNDICE 1.....	56
APÉNDICE 2.....	58
METADATOS	59

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Contenido de metal por análisis térmico de los complejos sintetizados.....	18
Tabla 2. Contenido de metal obtenido mediante técnicas de precipitación.....	19
Tabla 3. Contenido de agua total por análisis térmico.....	20
Tabla 4. Contenido de sulfato en los complejos sintetizados.	21
Tabla 5. Contenido de cloruro en los complejos sintetizado	21
Tabla 6. Análisis elemental de carbono, azufre y porcentajes de doxiciclina	22
Tabla 7. Principales frecuencias vibracionales (cm^{-1}) de la DOX y los complejos.....	24
Tabla 8. Principales frecuencias electrónicas de la doxiciclina y de los compuestos sintetizados.....	28
Tabla 9. Medidas de susceptibilidad magnética (J-M) de los compuestos sintetizados. .	40
Tabla 10. Comparación de momentos magnéticos, $\mu(\text{total})$ y $\mu(\text{sup})$, calculados desde el magnetómetro y balanza J–M (en unidades μB).	44
Tabla 11. Resumen de las características magnéticas y estructurales de las NPs sintetizadas y las reportadas en la bibliografía	45
Tabla A1. Comparación de momentos magnéticos (μB) calculados considerando compuestos mono y polinucleares	57
Tabla A2. Número de átomos superficiales y totales según el número de capas	58

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Comportamiento magnético de los elementos químicos en su estado elemental.	3
Figura 2. Curvas de magnetización $M(H)$ asociadas con los diferentes tipos de comportamiento magnético.....	3
Figura 3. Curva $M(H)$ de histéresis y parámetros principales: 1. Magnetismo de saturación (M_{sat}), 2. Remanencia, y 3. Coercitividad.....	4
Figura 4. Esquema de una aplicación biomédica utilizando nanopartículas metálicas con fármacos.....	6
Figura 5. Esquema de la estructura básica de una nanopartícula magnética.	7
Figura 6. Estructura química de la doxiciclina.	9
Figura 7. Estructura química propuesta para el complejo binuclear de paladio y oxitetraciclina.	11
Figura 8. Estructuras propuestas para los complejos de Pt(II) 1, 2 y 3.....	12
Figura 9. Esquema de la síntesis de complejos polinucleares.	14
Figura 10. Reacción de la dimetilglioxima con paladio(II).	19
Figura 11. Espectro IR de la doxiciclina.....	24
Figura 12. Espectro IR del complejo polinuclear de hierro.....	25
Figura 13. Espectro IR complejo polinuclear de cobre.....	25
Figura 14. Espectro IR complejo polinuclear de paladio.....	26
Figura 15. Espectro IR complejo polinuclear de plata.....	26
Figura 16. Formación de un plasmón superficial.....	27
Figura 17. Espectro UV-Visible doxiciclina.....	30
Figura 18. Espectro UV-Visible complejo polinuclear de hierro.....	30
Figura 19. Espectro UV-Visible complejo polinuclear de cobre.....	30
Figura 20. Espectro UV-Visible complejo polinuclear de paladio.....	31
Figura 21. Espectro UV-Visible complejo polinuclear de plata.....	31
Figura 22. Niveles de energía definidos en un complejo octaédrico mononuclear... ..	32
Figura 23. Curva de magnetización complejo polinuclear de hierro.....	33
Figura 24. Curva de magnetización complejo polinuclear de cobre.....	33
Figura 25. Curva de magnetización complejo polinuclear de paladio.....	34
Figura 26. Curva de magnetización complejo polinuclear de plata.....	34
Figura 27. Comportamiento de un material superparamagnético en presencia de un campo magnético externo.	35

Figura 28. Empaquetamiento cúbico centrado en las caras, con capas completas de átomos esféricos y los “números mágicos” de átomos totales para las primeras cinco capas 43

RESUMEN

Fueron sintetizados cuatro compuestos: $\text{Fe}_{923}(\text{DOX})_{308}$, $\text{Cu}_{2057}(\text{DOX})_{1175}$, $\text{Pd}_{923}(\text{DOX})_{461}$ y $\text{Ag}_{1415}(\text{DOX})_{707}$. Todos obtenidos a temperatura ambiente, utilizando doxiciclina como ligando y sales metálicas en forma de sulfato para hierro, cobre y plata y cloruro para paladio. Para caracterizar los complejos obtenidos, se emplearon diferentes técnicas analíticas y espectroscópicas, tales como: termogravimetría, susceptibilidad magnética, magnetización, espectroscopia infrarroja y espectroscopia ultravioleta-visible. Bajo un campo magnético, dichos complejos presentan un comportamiento superparamagnético (ferromagnético, con muy baja coercitividad), lo que sugiere la formación de nanopartículas metálicas. El momento magnético calculado para los metales de la capa superficial para las NPs metálicas de Cu y Pd concuerdan con los valores reportados utilizando tioles como ligando. El momento magnético calculado para los átomos superficiales de las NPs de Ag es más bajo que los reportados en la literatura, probablemente por formación de óxidos de plata diamagnéticos.

INTRODUCCIÓN

Un compuesto de coordinación es una estructura molecular que, usualmente, se encuentra formada por un átomo central, generalmente un catión metálico, que está enlazado a otras entidades moleculares que lo rodean denominadas ligandos, las cuales deben poseer por lo menos un par de electrones libres. Según el número de centros de coordinación que contienen, los complejos pueden ser mononucleares y polinucleares. Para la síntesis de complejos polinucleares, los ligandos polidentados que contienen grupos amida, oxalato, carboxilato, sulfato, etc., pueden servir como puentes que den lugar a la constitución de polímeros de coordinación u otras especies polinucleares. Cabe destacar que, desde el punto de vista químico, muchos fármacos cuentan con varios átomos donadores de pares de electrones en su estructura molecular, por lo que podrían actuar como ligandos polidentados, ideales para formar complejos o compuestos polinucleares de alta nuclearidad con iones metálicos.

En este sentido, los complejos polinucleares con dimensiones nanométricas de metales del bloque *d*, son especialmente importantes para la obtención de nuevos compuestos que posean propiedades fisicoquímicas específicas, por ejemplo, propiedades magnéticas, luminiscentes, catalíticas, entre otras, y que también puedan presentar actividad biológica. Los complejos pueden funcionar como elementos formadores de estructuras que posean propiedades fisicoquímicas útiles para el posterior ensamblaje de materiales moleculares que pueden usarse como componentes de diversos dispositivos electrónicos, catalizadores o fármacos [1]. La presencia de cierta propiedad fisicoquímica está determinada por el tamaño molecular del complejo, y ella puede controlarse mediante métodos químicos durante la síntesis. Por lo tanto, pueden diseñarse compuestos con características únicas utilizando una combinación de diferentes parámetros como la elección de iones metálicos y ligandos, variación de las condiciones de síntesis, modificación post sintética, etc. [2].

La química bioinorgánica se encarga del estudio de la relación entre la actividad biológica de un sistema inorgánico y sus características estructurales, electrónicas y químicas; fundamentalmente empleando técnicas espectroscópicas, así como modelos

teóricos de la química cuántica [3]. La bioinorgánica campo es idóneo para la aplicación y diseño de modelos que aporten información no solo sobre el comportamiento de los iones metálicos en los procesos biológicos, sino también sobre los procesos biológicos en sí mismos. En el cuerpo humano, se encuentran presentes distintos iones metálicos que desempeñan funciones específicas y que se coordinan con las proteínas, enzimas, ácidos nucleicos y otros tipos de bioligandos para formar complejos, un ejemplo clásico de esto es la hemoglobina. De la misma forma, los iones metálicos pueden coordinarse con los fármacos, de esta manera, se modifican las propiedades farmacológicas y toxicológicas de un fármaco, solo con la formación de un complejo metálico con el mismo.

El desarrollo de la nanotecnología en el campo de la medicina ha estado ligado con la búsqueda de materiales que puedan servir en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Actualmente, los fármacos en forma de nanopartículas magnéticas se perfilan como prometedores agentes medicinales, debido a que muchos de ellos muestran tener propiedades fisicoquímicas únicas, además de ser biocompatibles, térmicamente estables, de baja toxicidad para el cuerpo humano y bajo costo de producción. Aunado a esto, han presentado un buen potencial antimicrobiano si se compara su respuesta con la actividad de fármacos en forma convencional. Las preparaciones de fluidos nanomagnéticos estables son de renovado interés, debido a su aplicación en hipertermia, entrega localizada de fármacos y resonancia magnética. No obstante, la mayoría de estas aplicaciones requieren un alto control de calidad en la producción de estas nanopartículas magnéticas para constatar que sean químicamente estables, no tóxicas y de tamaño uniforme, también deben poder dispersarse con facilidad bajo condiciones específicas, no tender a la aglomeración y ser insensibles a la oxidación [4].

Una de las propiedades físicas con más aplicaciones en biomedicina es el magnetismo. El comportamiento magnético de una sustancia se determina midiendo el grado de magnetización (M) en presencia de un campo magnético externo (H) aplicado (gráfica $M(H)$). Los elementos químicos y los materiales pueden tener distintos tipos de

Cuando un material ferromagnético se expone a un campo magnético su curva de magnetización es descrita por un bucle llamado ciclo de histéresis, que se caracteriza por tres parámetros principales: magnetismo de saturación (M_{sat}), remanencia y coercitividad [6]. En la figura 3 se pueden apreciar los parámetros que caracterizan una curva de histéresis.

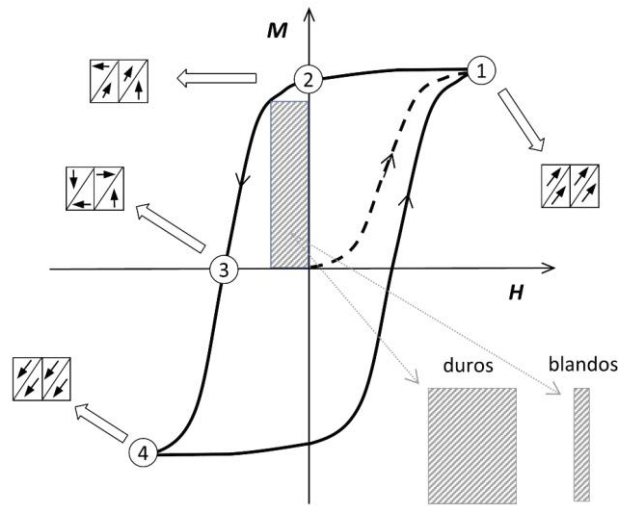


Figura 3. Curva $M(H)$ de histéresis y parámetros principales: 1. Magnetismo de saturación (M_{sat}), 2. Remanencia, y 3. Coercitividad.

La remanencia es la capacidad que tiene un material para retener el magnetismo que le ha sido inducido, es decir, la magnetización que persiste en un material después de que se retire el campo magnético externo. Por otra parte, la coercitividad se refiere a la intensidad del campo magnético que debe aplicarse a un material para reducir su magnetización a cero después de que la muestra haya sido magnetizada hasta el punto de saturación. En otras palabras, la coercitividad mide la resistencia de un material a ser desmagnetizado [6]. Los materiales con muy alta coercitividad son llamados materiales magnéticos duros, los cuales se comportan como un imán permanente una vez que han sido magnetizados, este comportamiento se debe a que una vez que se han alineado los momentos magnéticos resulta difícil hacer que ellos vuelvan a su estado original, con las direcciones orientadas al azar. Por otro lado, los materiales con baja coercitividad son conocidos como materiales magnéticos blandos, estos contienen ciclos de histéresis estrechos y por tanto se magnetizan y desmagnetizan con facilidad.

Así mismo, existe una correlación entre el tamaño de las partículas metálicas y las propiedades magnéticas de los materiales. A escala nanométrica se ha observado un comportamiento magnético denominado superparamagnetismo. Las partículas superparamagnéticas presentan algunas características propias del ferromagnetismo como susceptibilidad magnética elevada y otras del paramagnetismo como poder girar los espines de forma aleatoria bajo la influencia de la temperatura [8].

Las nanopartículas magnéticas ofrecen excelentes oportunidades para el estudio de la relación entre el comportamiento magnético de un sistema y el acoplamiento magnético a nivel atómico. En 1907, se planteó la teoría de los dominios magnéticos para explicar el magnetismo de los materiales ferromagnéticos [9]. Un dominio magnético es una región con magnetización uniforme. Dentro de cada dominio, los espines están alineados paralelamente y apuntan a una misma dirección, pero el sentido de los espines es diferente entre dominio y dominio, de forma que todos ellos se compensan y se anulan entre sí, como resultado no existe una magnetización neta medible en el exterior del material. Los dominios cuentan con un tamaño concreto, entre uno y cientos de micrómetros [9]. Si se reduce el tamaño de un material ferro o ferrimagnético hasta alcanzar un tamaño crítico menor que el de un dominio (escala nanométrica), se genera un sistema monodominio [8]. Ha sido sugerido que la respuesta magnética del superparamagnetismo se debe a un momento magnético total resultado del acoplamiento ferromagnético de todos los momentos atómicos a lo largo del eje de fácil magnetización. Si estas partículas son suficientemente pequeñas, muestran comportamiento superparamagnético caracterizado por ciclos M vs. H con coercitividad cero, altos valores de magnetización y campos de saturación menores que en el caso del régimen paramagnético [10].

De acuerdo con lo anteriormente mencionado, los materiales superparamagnéticos tienen coercitividad nula o cero, esto quiere decir que el campo magnético necesario para lograr desmagnetizarlas una vez alcanzada la magnetización de saturación (estado en el que todos los dominios del material están orientados en el mismo sentido) es cero. La consecuencia es que, una vez que se retira el campo magnético aplicado, el material

no presenta magnetización alguna. Este hecho es fundamental para aplicaciones biomédicas, ya que implica que las nanopartículas no van a tener actividad una vez introducidas *in vivo* hasta que se aplique un campo magnético y que la actividad se elimina cuando el campo es retirado (figura 4) [11, 12].

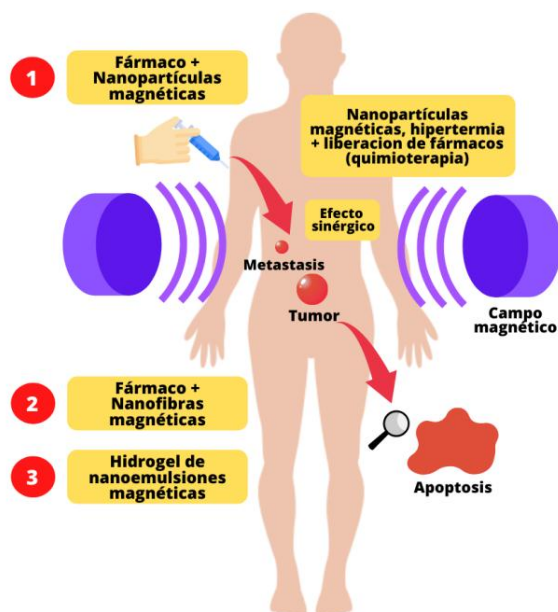


Figura 4. Esquema de una aplicación biomédica utilizando nanopartículas metálicas con fármacos.

Una gran cantidad de esfuerzos han sido realizados para utilizar las nanopartículas magnéticas con fármacos incorporados en el tratamiento del cáncer. La hipertermia magnética (HTM) es una técnica que aprovecha la habilidad de las nanopartículas magnéticas para irradiar calor bajo la aplicación de un campo magnético AC externo, por lo que juega un importante papel en estos esfuerzos. La idea de HTM es usar nanopartículas magnéticas como fuente de calor para elevar la temperatura a 43-45 °C y destruir los tumores malignos [11, 12].

Teniendo en cuenta estas aplicaciones médicas, en miras a nuevas propuestas para el diagnóstico y tratamiento de distintas patologías, se hace interesante estudiar sustancias con respuesta magnética, debido a que se podría emplear núcleos de especies superparamagnéticas recubiertos con antibióticos o biomoléculas capaces de interactuar

en el sitio en cuestión. En dichos sistemas, la entrega del fármaco en el lugar deseado, se puede dirigir a través del torrente sanguíneo utilizando un campo magnético externo.

Hoy en día, el dramático aumento de la resistencia a los antimicrobianos que presentan las bacterias patógenas constituye una amenaza cada vez mayor para la salud humana. La resistencia se produce a través de mutaciones y por la transmisión de material genético procedente de otros microorganismos, esto conlleva a que los medicamentos utilizados para curar las infecciones causadas por ellos dejen de ser eficaces. Debido a estas circunstancias, se realizan esfuerzos para desarrollar nuevos fármacos y nuevas estrategias de administración de los mismos a fin de mejorar su desempeño en el organismo [13,14]. Recientemente, las nanopartículas con fármacos han surgido como nuevas herramientas que pueden usarse para combatir infecciones bacterianas (figura 5). Los nanomateriales proveen soluciones versátiles gracias a sus propiedades fisicoquímicas únicas. Los nanomateriales son similares en escala de tamaño a los sistemas celulares biomoleculares y bacterianos, lo que permite interacciones polivalentes adicionales en comparación a las que pueden tener las moléculas de los antibióticos. En este sentido, pueden superar las barreras que enfrentan los antimicrobianos tradicionales, incluida la resistencia a los fármacos [15, 16].

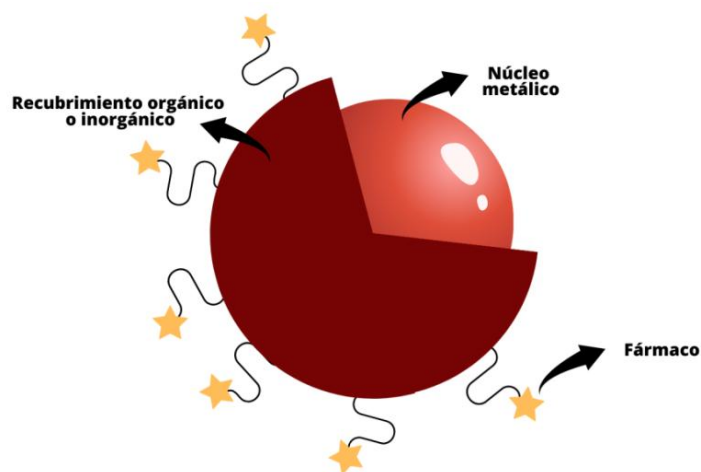


Figura 5. Esquema de la estructura básica de una nanopartícula magnética.

Como se observa en la figura 5, las nanopartículas magnéticas utilizadas para aplicaciones biomédicas tienen una estructura básica constituida, generalmente, por un núcleo metálico, una cubierta o recubrimiento y grupos de funcionalización con diferente actividad [8]. Los nanomateriales presentan mecanismos de acción que dependen inherentemente de su núcleo central, su forma, tamaño y la funcionalización de su superficie [16]. Distintos investigadores han estudiado estos mecanismos de acción en antimicrobianos basados en nanopartículas y han encontrado, por ejemplo, que los basados en nanopartículas de plata, utilizan iones Ag(I) libres como agentes activos. Los iones de plata tienen la capacidad de atravesar la membrana bacteriana e interrumpir el transporte de electrones, al mismo tiempo que ocasionan daño al ADN [17]. De manera similar, los iones Cu(II) libres de las nanopartículas de cobre pueden generar especies reactivas de oxígeno (ROS) que inhiben la síntesis de aminoácidos y deterioran el ADN en las células bacterianas. Por otro lado, ha sido reportado que los nanomateriales basados en ZnO y TiO_2 , causan daño en la membrana celular y generan especies de oxígeno reactivas (ROS) lo que les permite eliminar bacterias [18,19]. La actividad antibacteriana mejorada de estas formulaciones se puede atribuir a la internalización mejorada de los antibióticos dentro de las células bacterianas junto con el efecto polivalente de los antibióticos concentrados presentes en la superficie de los nanomateriales [20].

En la presente investigación, se utilizó la doxiciclina (DOX) como bioligando para formar nanocomplejos de alta nuclearidad. La DOX es un antibiótico perteneciente a la familia de las tetraciclinas, las cuales son una familia de antibióticos de amplio espectro de acción por lo que son efectivas frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, presentan una baja toxicidad y pueden ser administrados por vía oral e intravenosa [21]. Además de su importancia farmacológica, las tetraciclinas tienen una estructura química interesante, constituida por un núcleo tetracíclico. La doxiciclina es un derivado semisintético de la primera generación de las tetraciclinas, que puede actuar como ligando polidentado, además, es un agente bacteriostático, es decir, tiene la capacidad de inhibir la síntesis de proteínas en los microorganismos sensibles a la misma, lo que

impide la reproducción y proliferación de los mismos. En la figura 6 se observa la estructura química de la DOX, vemos que posee varios posibles sitios de unión metal-ligando entre los cuales podemos mencionar los oxígenos fenólicos del C₁₀ y C₁₂, los grupos carbonilos del C₁ y C₁₁, el oxígeno enólico del C₃, el nitrógeno del C₄ y el grupo amida del anillo A [22].

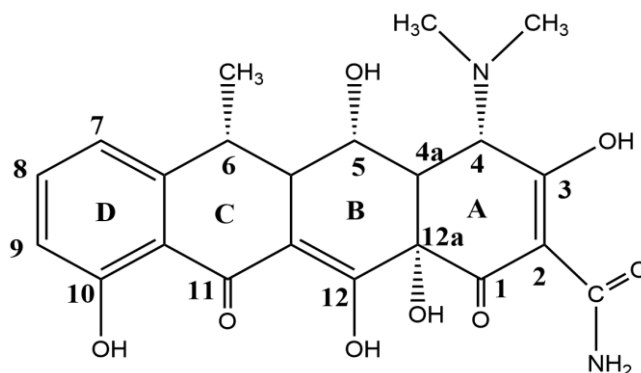


Figura 6. Estructura química de la doxiciclina.

La doxiciclina posee tres protones ionizables: el primero en el sistema tricarbonilo C₁-C₃ en el anillo A, el segundo en el sistema cetofenólico C₁₀ y C₁₂, y el tercero en el grupo dimetilamonio C₄, con valores de pKa de 3,10, 7,41, y 8,68, respectivamente. Así, controlando el pH del medio, es posible obtener diferentes complejos metálicos, ya que estarán disponibles uno o más sitios de coordinación [23].

La actividad biológica de las tetraciclinas dependen en gran medida de la coordinación con metales, de esta manera, en el plasma sanguíneo, el fármaco se transporta principalmente en forma de complejos de calcio y, en el medio intracelular, en forma de complejos de magnesio [22]. Sus excelentes propiedades antibacterianas, combinadas con su baja toxicidad, han convertido a estos fármacos en unos de los antibióticos más utilizados en la medicina clínica durante mucho tiempo. Sin embargo, en los últimos años se ha reducido el uso de las tetraciclinas y sus análogos en el tratamiento de infecciones bacterianas, debido a la aparición de resistencia bacteriana frente a estos fármacos [21]. Por otra parte, distintos investigadores sugieren que los efectos combinados de los iones metálicos activos y las tetraciclinas pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas, ya que los complejos son, algunas veces, más

activos que los respectivos antibióticos libres, lo cual alienta al estudio de nuevas formas de administración de las tetraciclinas [22].

Diversos estudios demuestran que la conjugación de fármacos con nanopartículas mejora su actividad antimicrobiana. En este sentido, se dice que las nanopartículas metálicas de zinc, titanio, cobre, oro, magnesio y plata son eficaces contra virus, microorganismos eucariotas y bacterias. Las nanopartículas de plata exhiben un gran potencial antimicrobiano, y pueden usarse en biomedicina, por ejemplo, como tratamiento alternativo contra el cáncer en la terapia de hipertermia magnética. Se ha demostrado que las nanopartículas de metales nobles no son tóxicas para las células humanas y tienen una alta estabilidad térmica, lo que agrega valor a su potencial antimicrobiano [24].

Cuando se utiliza tetraciclina libre en conjunto con nanopartículas de plata, se produce un efecto sinérgico que aumenta la actividad del antibiótico frente a *P. aeruginosa*, siendo la concentración mínima inhibitoria de $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ [25]. Similares resultados se obtuvieron cuando se evaluó la actividad antibacteriana de nanopartículas de plata funcionalizadas con tetraciclina contra cepas de bacterias Gram–negativas y Gram–positivas [26]. De igual forma, se ha descrito que los conjugados de nanopartículas de plata con tetraciclina presentaron propiedades antibacterianas mejoradas en comparación con los componentes individuales frente a *E. coli* [27]. Los resultados de estos estudios demuestran las posibles aplicaciones terapéuticas de las nanopartículas de plata en combinación con antibióticos.

El descubrimiento de los efectos antitumorales del cis-diaminodicloroplatino(II), comúnmente conocido como cisplatino, marcó un hito en la historia del desarrollo de fármacos con metales, impulsando la búsqueda de complejos de metales pesados con acción selectiva. Los complejos de paladio(II) también han llamado particularmente la atención debido a su similitud química con el platino(II) y por sus prometedoras actividades antitumorales y antiinfecciosas *in vitro* e *in vivo* [28].

La síntesis y caracterización de un complejo bimetálico de paladio con oxitetraciclina como ligando ha sido reportada [29]. Los datos espectroscópicos obtenidos sugieren que

el fármaco actúa como un ligando polidentado, siendo los grupos participantes en la coordinación de los núcleos metálicos el oxígeno del grupo amida del anillo A, el oxígeno del hidroxilo ubicado en C₃, el oxígeno del carbonilo en C₁₁ y el oxígeno del hidroxilo en C₁₂, como puede observarse en la figura 7.

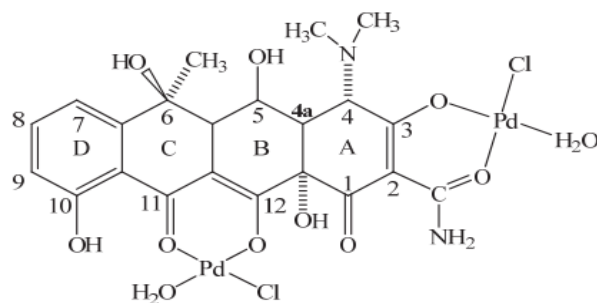


Figura 7. Estructura química propuesta para el complejo binuclear de paladio y oxitetraciclina [29].

Asimismo, cabe mencionar los resultados obtenidos con un complejo de Pd(II) y tetraciclina, el cual mostró ser prácticamente tan eficaz como la tetraciclina para inhibir el crecimiento de dos cepas bacterianas sensibles a *E. coli* y 16 veces más potente contra *E. coli* HB101/pBR322, una cepa bacteriana resistente a las tetraciclinas [29].

De igual forma, ha sido evaluada la actividad de complejos de Pt(II) con oxitetraciclina **1**, doxiciclina **2** y clortetraciclina **3**. Las concentraciones inhibitorias mínimas (CMI) de los ligandos y las de sus complejos de Pt(II) se evaluaron frente a dos cepas sensibles (*E. coli* HB101 y *E. coli* ATCC 25922) y en una cepa resistente (*E. coli* HB101/pBR322). El complejo de platino **2** demostró ser dos veces más potente que el antibiótico libre en la cepa resistente. Los autores sugieren que la lipofilicidad del complejo hace que aumente la actividad antimicrobiana del mismo frente a la cepa resistente. Todas las tetraciclinas investigadas forman complejos 1:1 con Pt(II) a través del oxígeno del grupo hidroxilo y el oxígeno del grupo amida en el anillo A [23], como se puede observar en la figura 8.

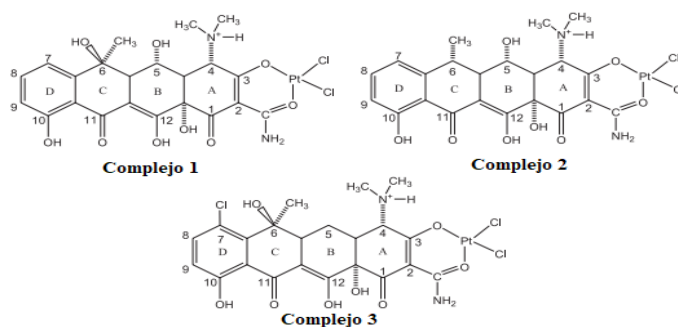


Figura 8. Estructuras propuestas para los complejos de Pt(II) 1, 2 y 3 [23].

La síntesis y caracterización de dos complejos ternarios de cobre(II) con tetraciclinas y 1,10-fenantrolina, ha sido también reportada [30]. La fórmula molecular sugerida es: $[\text{Cu}(\text{doxiciclina})(1,10\text{-fenantrolina})(\text{H}_2\text{O})(\text{ClO}_4)](\text{ClO}_4)$ **4** y $[\text{Cu}(\text{tetraciclina})(1,10\text{-fenantrolina})(\text{H}_2\text{O})(\text{ClO}_4)](\text{ClO}_4)$ **5**. Estos compuestos exhiben una geometría tetragonal distorsionada alrededor del cobre, que está coordinada con dos ligandos bidentados, 1,10-fenantrolina y tetraciclina o doxiciclina, una molécula de agua y un ión perclorato débilmente enlazado en las posiciones axiales. En ambos compuestos, el cobre(II) se une a las tetraciclinas a través del oxígeno del grupo hidroxilo y el oxígeno del grupo amida en el anillo A y a la 1,10-fenantrolina a través de sus dos nitrógenos heterocíclicos. En este caso, se evaluó la unión de los complejos al ADN, su capacidad para fragmentarlo, su actividad citotóxica y su captación en células tumorales. Ambos complejos presentan una buena capacidad para fragmentar el ADN plasmídico que genera roturas monocatenarias y bicatenarias, en condiciones suaves de reacción, e incluso en ausencia de cualquier oxidante o agente reductor adicional. Los complejos **4** y **5** mostraron ser más activos que los ligandos libres y su actividad citotóxica se correlaciona con la concentración de cobre intracelular y el número de aductos de Cu-ADN formados dentro de las células [30].

En función de lo planteado, se consideró interesante la síntesis y caracterización de complejos polinucleares de hierro, cobre, plata y paladio utilizando doxiciclina como ligando, en un intento de hacer aportes en la búsqueda de nuevos materiales con alta nuclearidad que presenten propiedades magnéticas interesantes con posible actividad antibacteriana.

METODOLOGÍA

Para la síntesis de los complejos se hizo reaccionar la sal metálica correspondiente con DOX, en forma de monohidrato de doxiciclina (de uso comercial). Como variables para la optimización de las condiciones de la síntesis, se consideraron distintos factores que podrían ser determinantes en la reacción como: relación molar metal-ligando (1:1 a 1:10) y el tiempo de reacción (4, 8, 12 y 24 h). La variable de respuesta empleada fue la susceptibilidad magnética de los productos obtenidos. Inicialmente, fueron descartados la mayor parte de los excipientes presentes en las tabletas de doxiciclina, para esto se retiró el recubrimiento de cada comprimido a ser utilizado. Las sales metálicas se emplearon sin previa purificación.

Síntesis de los complejos polinucleares de doxiciclina

La síntesis de los complejos se realizó mediante el método de precipitación controlada, como precursores de la síntesis se utilizaron los sulfatos metálicos correspondiente ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y Ag_2SO_4), PdCl_2 y doxiciclina en una relación molar 1:8. Para ello se prepararon dos soluciones acuosas, una con la cantidad necesaria de sal metálica y otra con la cantidad necesaria de doxiciclina, donde cada una contenía 5 mL de agua destilada. Como un segundo paso, ambas soluciones fueron combinadas y se formó una mezcla homogénea mediante agitación. Luego, se procedió a ajustar el pH de la misma utilizando una disolución de NaOH $0,1 \text{ mol L}^{-1}$. La síntesis se efectuó a temperatura ambiente, y la mezcla estuvo en agitación magnética por aproximadamente 24 h. Pasado el tiempo, se dispuso la disolución en un vidrio de reloj para facilitar la evaporación del disolvente a temperatura ambiente. El precipitado obtenido fue lavado con agua destilada, filtrado al vacío y secado en una estufa por 30 min, la temperatura de secado fue de $30 \text{ }^\circ\text{C}$ para los complejos de hierro y cobre, y $60 \text{ }^\circ\text{C}$ para los complejos de paladio y plata. Un esquema general de la síntesis de los complejos polinucleares se puede apreciar en la figura 9.

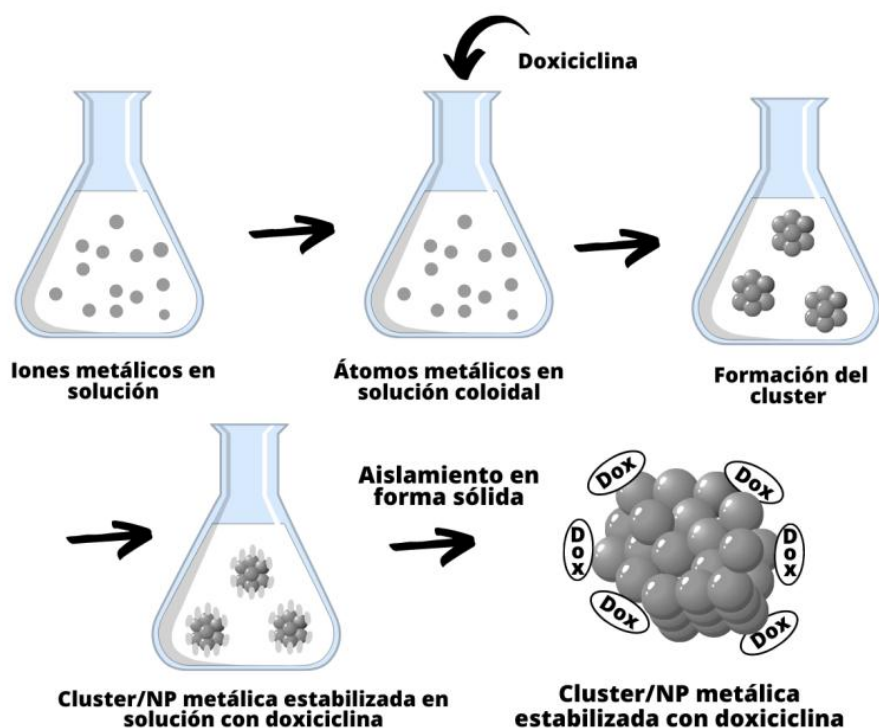


Figura 9. Esquema de la síntesis de complejos polinucleares.

Caracterización de los compuestos polinucleares de doxiciclina.

Se caracterizaron las posibles estructuras de los diferentes compuestos metálicos que contienen doxiciclina, empleando técnicas fisicoquímicas de análisis, espectroscópicas y magnéticas.

Análisis térmico del contenido de metal. Para determinar el contenido de metal en los complejos sintetizados, se pesaron aproximadamente 15 mg de los mismos para proceder a calcinarlos en una mufla a 900 °C por 1 h y 30 min, con la finalidad de obtener los óxidos tipo MO de los metales correspondientes.

Determinación analítica del metal. El contenido de metal también se realizó mediante la determinación gravimétrica utilizando un agente precipitante específico: tioacetamida para los complejos de hierro, cobre y plata, y dimetilglioxima para el complejo de paladio. Para ello se pesó entre 12 y 14 mg de muestra, la cual fue tratada en digestión ácida con 1 mL de agua destilada y 2 mL de una mezcla 1:1 de HCl y HNO₃ por 45min, lo que permitió la oxidación de la DOX. Luego se procedió a enfriar la solución a la temperatura ambiente y se ajustó el pH entre 6 y 7 con una disolución de NaOH de

concentración 2 mol L^{-1} . Se agregó 1 mL , $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, del agente precipitante correspondiente. Se filtró cada solución y se dejó secar en una estufa a $100 \text{ }^\circ\text{C}$ por 1 h ; para finalizar, se pesó cada papel de filtro y mediante cálculos estequiométricos se pudo determinar el porcentaje de metal.

Análisis térmico del contenido de agua. Para la cuantificación del contenido de agua total (agua de cristalización y de coordinación) en los complejos, se pesó aproximadamente 15 mg de cada uno y se colocaron en crisoles para después someterlos a una temperatura de $250 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h en una mufla, este procedimiento se repitió hasta obtener una masa constante de la muestra. Finalmente, por diferencia de masas, se determinó el porcentaje de agua total en los complejos.

Determinación de sulfatos. El contenido de sulfato presente en los compuestos de hierro, cobre y plata, se determinó mediante una técnica de precipitación, para ello se pesó entre 9 y 12 mg de muestra, la cual fue tratada en digestión ácida con 1 mL de agua destilada y 2 mL de una disolución $1:1$ de HCl y HNO_3 por 45 min , lo que permitió la oxidación de la DOX. Se añadió gota a gota 2 mL de una disolución de BaCl_2 de concentración $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, para luego calentar la mezcla por unos 30 min , mientras se agitaba la misma. Pasado el tiempo, se filtró la disolución y se lavó el precipitado obtenido con agua caliente y la mezcla de ácidos antes mencionada. El sólido se dejó secar en una estufa a $120 \text{ }^\circ\text{C}$, hasta obtener una masa constante y mediante cálculos estequiométricos se determinó el porcentaje de sulfato presente.

Determinación de cloruro. Para la determinación del contenido de cloruro, se pesó aproximadamente 11 mg del complejo de paladio, al mismo se le añadieron 2 mL de HNO_3 concentrado y 1 mL de agua destilada, la disolución se calentó suavemente, lo que permitió la oxidación de la DOX. Se añadió gota a gota 1 mL de una disolución de AgNO_3 $0,1 \text{ mol L}^{-1}$. La disolución fue filtrada y el precipitado obtenido se lavó con agua caliente, para luego secarlo en una estufa a $120 \text{ }^\circ\text{C}$ por aproximadamente 1 h . Con los datos de masa obtenidos, se determinó el porcentaje de cloruro presente en la muestra, mediante cálculos estequiométricos.

Solubilidad. Fueron realizados ensayos de solubilidad a todos los complejos sintetizados en distintos disolventes orgánicos tales como: metanol, etanol, propanol, acetato de etilo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo y dimetilsulfóxido (DMSO).

Medidas de susceptibilidad magnética. Para calcular el momento magnético de los compuestos sintetizados, se realizaron medidas de susceptibilidad magnética a temperatura ambiente mediante el uso de una balanza de susceptibilidad magnética, marca Johnson Matthey, perteneciente al Laboratorio de Química de Coordinación del Departamento de Química de la Universidad de Oriente. La balanza fue calibrada utilizando una muestra de $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Magnetización. Se realizaron medidas de magnetización utilizando un magnetómetro de muestra vibrante marca PMC MicroMag, modelo 3900, diseñado para medir magnetización en función de voltajes inducidos por variaciones de flujo de campo magnético, a temperatura ambiente, perteneciente al Departamento de Física de la Universidad de Santiago de Chile. Se obtuvieron curvas de magnetización para todos los complejos sintetizados.

Análisis elemental cuantitativo. El análisis elemental de carbono, hidrógeno, nitrógeno y azufre de los complejos, fue realizado en un analizador elemental, marca LECO, modelo CHNS-932, perteneciente al Laboratorio de Química de Coordinación del Departamento de Química de la Universidad de Oriente.

Espectroscopia Infrarroja (IR). Los espectros infrarrojos de los complejos sintetizados, fueron realizados en pastillas de KBr anhidro, haciendo uso de un espectrofotómetro Perkin Elmer, modelo Frontier, perteneciente al Instituto de Investigaciones en Biomedicina y Ciencias Aplicadas (IIBCAUDO).

Espectroscopia electrónica (UV-Visible). Para la determinación de los espectros electrónicos de los complejos, se utilizó un espectrofotómetro marca Jenway, modelo 6405, perteneciente al Departamento de Química de la Universidad de Oriente. Los complejos fueron disueltos en THF.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de los complejos metálicos consistió en la reacción entre una sal metálica en disolución acuosa y doxiciclina como ligando. La doxiciclina empleada es de grado analítico y para su caracterización se obtuvieron sus espectros IR y UV-Vis, lo que permitió su posterior comparación con los espectros de los complejos sintetizados. Los productos obtenidos fueron caracterizados a temperatura ambiente y la composición de los mismos fue deducida a partir del análisis de sus componentes. La composición elemental sugerida para cada uno se aprecia en las distintas tablas presentadas. De manera general, los sólidos polinucleares obtenidos poseen color marrón oscuro o negro, los mismos mostraron ser estables a temperatura ambiente. En ausencia de surfactantes que impidan la aglomeración de las partículas de precipitado, el control de la distribución del tamaño está limitado, porque sólo los factores cinéticos controlaran el crecimiento de las partículas.

Caracterización analítica

Análisis térmico del contenido de metal

El análisis térmico es una técnica que se basa en medir la variación de masa de una muestra luego de someterla a altas temperaturas, aproximadamente 900 °C. En estas condiciones, se dice que se produce la descomposición del complejo y la formación de óxidos metálicos tipo MO, lo que permite determinar el contenido de metal presente en la muestra mediante cálculos estequiométricos [31].

La tabla 1 contiene el porcentaje de metal obtenido experimentalmente y el porcentaje de metal calculado (entre paréntesis), mediante la fórmula empírica propuesta para cada uno de los complejos.

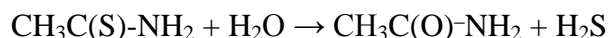
Tabla 1. Contenido de metal por análisis térmico de los complejos sintetizados.

Complejo	m_{muestra} (mg)	m_{MO} (mg)	%Metal
$\text{Fe}_3(\text{DOX})(\text{SO}_4)_{0,5}(\text{O})_3(\text{H}_2\text{O})_4$	17,6	4,6	20,3 (20,9)
$\text{Cu}_{3,5}(\text{DOX})_2(\text{SO}_4)_{0,5}(\text{O})_3(\text{H}_2\text{O})_3$	15,1	3,2	16,9 (17,4)
$\text{Pd}_2(\text{DOX})(\text{Cl})_2(\text{O})(\text{H}_2\text{O})_4$	17,4	5,1	25,5 (26,1)
$\text{Ag}_3(\text{DOX})_{1,5}(\text{SO}_4)_{0,5}(\text{O})_5(\text{H}_2\text{O})_4$	16,5	4,8	27,1 (27,2)

m_{muestra} : masa de la muestra; m_{MO} : masa óxido del metal; %Metal: porcentaje de metal

Determinación analítica del metal

Para la determinación analítica de hierro, cobre y plata, se utilizó la tioacetamida (TA) como agente precipitante. La tioacetamida en solución acuosa neutra es muy estable, se sabe que hidroliza tanto en medio ácido como en medio alcalino desprendiendo ácido sulfhídrico, según la reacción:



Diversos autores establecen que la temperatura y el pH del medio influyen no solo en la velocidad de la hidrólisis, sino incluso en su mecanismo (que a su vez condiciona la velocidad) [31]. Este tipo de ensayo es utilizado en farmacología para determinar residuos de metales pesados en medicamentos.

El uso de la TA sobre el método convencional (burbujeo directo de H_2S) para la obtención de sulfuros metálicos, tiene varias ventajas: los precipitados son más densos, menos contaminados, filtran rápidamente sin dejarles reposar y apenas muestran tendencia a oxidarse al filtrarlos [31]. Los autores sugieren que la tioacetamida se hidroliza cuantitativamente y rápidamente en disoluciones ácidas con temperaturas elevadas, para formar ácido acético, ion amonio y sulfuro de hidrógeno, y también, que puede ser utilizada como sustituto del ácido sulfhídrico sin cambiar los procedimientos seguidos en el método convencional [31].

La determinación de paladio, se realizó empleando dimetilglioxima [31], un agente quelante con una gran selectividad de unión a iones metálicos (en especial por los iones con carga +2 y +3) como el níquel y el paladio. La dimetilglioxima forma un sólido amarillo e insoluble en agua con el Pd(II) en medio alcalino, esto según la reacción mostrada en la figura 10.

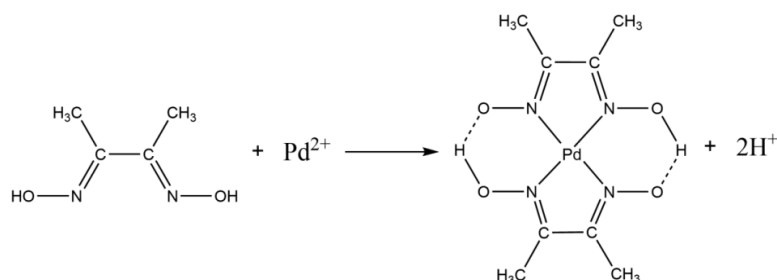


Figura 10. Reacción de la dimetilglioxima con paladio(II).

Los sulfuros de hierro, cobre y plata, y el dimetilglioximato de paladio se obtuvieron de forma satisfactoria durante los ensayos realizados. Las masas promedio obtenidas se pueden observar en la tabla 2, los porcentajes calculados y los medidos muestran buena correspondencia entre sí, lo que pudiera indicar confiabilidad en cuanto a los resultados y a la composición empírica propuesta. Además, cabe acotar que el color de los precipitados corresponden con los estipulados en la teoría, color marrón oscuro para sulfuro de hierro, negro para sulfuro de cobre y gris oscuro para sulfuro de plata. El dimetilglioximato de paladio obtenido fue de color amarillo.

Tabla 2. Contenido de metal obtenido mediante técnicas de precipitación

Complejo	m _{muestra} (mg)	m _{MS} (mg)	%Metal
Fe ₃ (DOX)(SO ₄) _{0,5} (O) ₃ (H ₂ O) ₄	13,8	4,4	20,3 (20,9)
Cu _{3,5} (DOX) ₂ (SO ₄) _{0,5} (O) ₃ (H ₂ O) ₃	12,7	3,3	17,3 (17,4)
Pd ₂ (DOX)(Cl) ₂ (O)(H ₂ O) ₄	12,3	9,9*	25,4 (26,1)
Ag ₃ (DOX) _{1,5} (SO ₄) _{0,5} (O) ₅ (H ₂ O) ₄	12,1	3,8	27,3 (27,2)

m_{muestra}: masa de la muestra; m_{MS} : masa sulfuro del metal; %Metal: porcentaje de metal; *masa dimetilglioximato de paladio

Análisis térmico del contenido de agua

Los complejos fueron sometidos a una temperatura de 250°C por intervalos de 30 minutos, hasta obtener un peso constante. La tabla 3 muestra los porcentajes de agua total de cada uno de los complejos sintetizados, se observa una buena correlación entre los porcentajes de agua experimentales y los calculados, entre paréntesis, según la fórmula empírica propuesta para cada complejo.

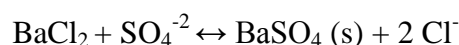
Tabla 3. Contenido de agua total por análisis térmico

Complejo	m _{muestra} (mg)	m _{H₂O} (mg)	%H ₂ O
Fe ₃ (DOX)(SO ₄) _{0,5} (O) ₃ (H ₂ O) ₄	15,9	1,5	9,4 (9,0)
Cu _{3,5} (DOX) ₂ (SO ₄) _{0,5} (O) ₃ (H ₂ O) ₃	16,9	0,7	4,1 (4,2)
Pd ₂ (DOX)(Cl) ₂ (O)(H ₂ O) ₄	15,2	1,4	9,2 (8,8)
Ag ₃ (DOX) _{1,5} (SO ₄) _{0,5} (O) ₅ (H ₂ O) ₄	15,8	0,9	5,7 (6,1)

m_{muestra}: masa de la muestra; m_{H₂O}: masa de agua; %H₂O: porcentaje de agua

Determinación del contenido de sulfato [31]

La determinación del contenido de sulfato presente en los complejos sintetizados fue necesaria para conocer su presencia en ellos, debido a que se emplearon para la síntesis las siguientes sales: FeSO₄.7H₂O, CuSO₄.5H₂O y Ag₂SO₄. Se realizó un análisis gravimétrico, que consistió en la precipitación de BaSO₄ utilizando como agente precipitante BaCl₂, según la siguiente reacción:



Una vez producida la precipitación del sulfato de bario, la masa obtenida permitió calcular, mediante una relación estequiométrica, la cantidad de analito presente en la muestra, los resultados son mostrados en la Tabla 4.

Tabla 4. Contenido de sulfato en los complejos sintetizados.

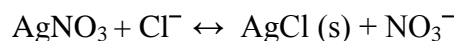
Complejo	$m_{\text{muestra}}(\text{mg})$	$m_{\text{BaSO}_4}(\text{mg})$	$m_{\text{SO}_4^{2-}}(\text{mg})$	$\% \text{SO}_4^{2-}$
$\text{Fe}_3(\text{DOX})(\text{SO}_4)_{0,5}(\text{O})_3(\text{H}_2\text{O})_4$	10,2	1,5	0,6	5,9 (6,0)
$\text{Cu}_{3,5}(\text{DOX})_2(\text{SO}_4)_{0,5}(\text{O})_3(\text{H}_2\text{O})_3$	9,4	0,9	0,4	3,8 (3,7)
$\text{Ag}_3(\text{DOX})_{1,5}(\text{SO}_4)_{0,5}(\text{O})_5(\text{H}_2\text{O})_4$	11,4	1,2	0,5	4,4 (4,0)

m_{muestra} : masa de la muestra ; m_{BaSO_4} : masa de sulfato de bario; $m_{\text{SO}_4^{2-}}$: masa de sulfato; $\% \text{SO}_4^{2-}$: porcentaje de sulfato

En la tabla anterior, se observa la buena correspondencia de los porcentajes de sulfatos medidos experimentalmente con los calculados, entre paréntesis, según la fórmula empírica propuesta.

Determinación de cloruro [31]

Para determinar la presencia de cloruro en el complejo de paladio, se realizó un análisis gravimétrico en el cual se empleó como agente precipitante AgNO_3 , que actuó según la siguiente reacción:



La formación de un precipitado blanco insoluble en agua, indicó la presencia de cloruro como AgCl . En la tabla 5, se aprecia una concordancia aceptable entre el porcentaje de cloruro obtenido experimentalmente con el porcentaje calculado, entre paréntesis, mediante la fórmula empírica propuesta del complejo.

Tabla 5. Contenido de cloruro en los complejos sintetizado

Complejo	$m_{\text{muestra}}(\text{mg})$	$m_{\text{AgCl}}(\text{mg})$	$m_{\text{Cl}}(\text{mg})$	$\% \text{Cl}$
$\text{Pd}_2(\text{DOX})(\text{Cl})_2(\text{O})(\text{H}_2\text{O})_4$	11,0	4,2	1,0	9,4 (8,7)

m_{muestra} : masa de la muestra; m_{AgCl} : masa de AgCl ; m_{Cl} : masa de cloruro; $\% \text{Cl}$: porcentaje cloruro

Análisis elemental cuantitativo de carbono y azufre

La tabla 6 muestra los porcentajes de carbono y azufre obtenidos mediante análisis elemental y los porcentajes calculados de la doxiciclina a partir del contenido de carbono. Los porcentajes calculados a partir de la fórmula empírica propuesta para cada complejo se muestran entre paréntesis. Con este análisis se confirma la presencia de doxiciclina en los complejos debido a que es la única fuente de materia orgánica en la síntesis. Además, se aprecia una buena correspondencia entre los porcentajes calculados y los valores reportados.

Tabla 6. Análisis elemental de carbono, azufre y porcentajes de doxiciclina

Complejo	%C	%S	%DOX
$\text{Fe}_3(\text{DOX})(\text{SO}_4)_{0,5}(\text{O})_3(\text{H}_2\text{O})_4$	33,41 (33,87)	1,995 (2,004)	(56,96)
$\text{Cu}_{3,5}(\text{DOX})_2(\text{SO}_4)_{0,5}(\text{O})_3(\text{H}_2\text{O})_3$	41,26 (41,89)	1,267 (1,234)	(70,45)
$\text{Pd}_2(\text{DOX})(\text{Cl})_2(\text{O})(\text{H}_2\text{O})_4$	32,56 (32,36)	0,000 (0,000)	(54,43)
$\text{Ag}_3(\text{DOX})_{1,5}(\text{SO}_4)_{0,5}(\text{O})_5(\text{H}_2\text{O})_4$	---- (33,29)	---- (1,345)	(55,99)

Solubilidad

Las pruebas de solubilidad de los complejos, se realizaron en un volumen de 10 mL para cada complejo y cada solución presentó un color amarillo. Los complejos mostraron ser solubles en tetrahidrofurano e insolubles en agua y en ciertos disolventes orgánicos, tales como: metanol, etanol, acetato de etilo, 1,4-dioxano, acetonitrilo.

Análisis espectroscópicos

Espectroscopia Infrarroja

La espectroscopia infrarroja se basa en la absorción de la radiación IR por los modos vibracionales activos de la molécula. Cuando una molécula absorbe la energía necesaria para que se produzca una transición rotovibracional ésta se verá reflejada por una banda en el espectro infrarrojo. Esta técnica tiene una aplicación cualitativa, permitiendo

identificar grupos funcionales presentes en una muestra, proporcionando cierta información acerca de la estructura o composición de los compuestos analizados. También, brinda información acerca de los posibles sitios de unión de los ligandos con los iones metálicos [32].

El espectro IR de la doxiciclina se puede apreciar en la Figura 11 y los espectros IR de los compuestos sintetizados se pueden apreciar desde la Figura 12 a la Figura 15.

Dada la complejidad de la estructura química de la doxiciclina, no existe un acuerdo general sobre la estructura de los complejos formados. Las asignaciones de los espectros infrarrojos de los complejos sintetizados se realizaron sobre la base de descripciones anteriores de otros complejos de metales de transición con tetraciclinas [21, 23, 29]. Los espectros de los complejos (ver desde la figura 12 a la 15), son similares entre ellos y en comparación con las bandas de absorción del ligando (ver figura 11), existen algunas diferencias de intensidad, lo que sugiere la presencia de la doxiciclina en los mismos. El espectro IR de la doxiciclina, muestra bandas de absorción características a 3426 y 3304 cm^{-1} correspondientes a $\nu(\text{OH})$ del agua y $\nu(\text{OH})$ del grupo hidroxilo, respectivamente. La primera de dichas bandas, que aparece en la región del stretching N–H es una banda ancha debido a la formación de enlaces de hidrógenos por la presencia de agua de cristalización en la DOX [32]. La segunda banda a 3304 cm^{-1} es desplazada aproximadamente a 3331–3334 cm^{-1} en los complejos sugiriendo desprotonación y coordinación del grupo hidroxilo.

La banda I de absorción asociada a la frecuencia de estiramiento $\nu(\text{C}=\text{O})$ del carbonilo presente en el grupo amida de la DOX, aparece en el espectro del ligando a 1653 cm^{-1} [33], mientras que en el espectro de los complejos desaparece, probablemente, por el solapamiento de bandas debido al desplazamiento de las mismas, lo que sugiere que el átomo de oxígeno del grupo amida podría estar coordinado al metal, este hecho concuerda con lo expresado por otros autores [23, 29, 30]. La banda II de absorción del grupo amida a 1540 cm^{-1} también fue identificada [33]. En la DOX libre, las bandas de absorción asociadas al estiramiento $\nu(\text{C}=\text{O})$ de los carbonilos asociados a los anillos A y

C a 1608 y 1583 cm^{-1} respectivamente, experimentan un desplazamiento de alrededor 10 cm^{-1} en los complejos, a excepción del compuesto de paladio, lo cual sugiere alguna forma de coordinación.

En los espectros infrarrojo de hierro, cobre y plata, se observan bandas pronunciadas a 1128 cm^{-1} , atribuidas al modo estiramiento vibracional S=O del ión sulfato, lo que sugiere la presencia de este grupo como impureza en dichos complejos metálicos. Además, se observan fuertes bandas de absorción en los complejos entre 453 y 655 cm^{-1} , debidas a la presencia del metal [33-36], ausentes en la doxiciclina libre, ratificando la presencia de enlaces M–O en los complejos sintetizados. En la tabla 7, se aprecian las principales frecuencias vibracionales expresadas en cm^{-1} del espectro infrarrojo, de la DOX y de los complejos metálicos.

Tabla 7. Principales frecuencias vibracionales (cm^{-1}) de la DOX y los complejos.

COMPUESTO	(OH)	Y(CONH ₂)	Y(C=O) _A	Y(C=O) _C	M-O	[REF]
Doxiciclina	3304	1653	1608	1583	-	[30]
Fe ₃ (DOX)(SO ₄) _{0.5} O ₃ (H ₂ O) ₄	3334	-	1621	1593	580, 543 472, 410	[34]
Cu _{3.5} (DOX) ₂ (SO ₄) _{0.5} O ₃ (H ₂ O)	3333	-	1613	1571	590-570, 520,440	[35]
Pd ₂ (DOX)(Cl) ₂ O(H ₂ O)	3331	-	1612	1580	710-670, 630-610	[36]
Ag ₃ (DOX) _{1.5} (SO ₄) _{0.5} O ₅ (H ₂ O) ₄	3331	-	1620	1575	650	[33]

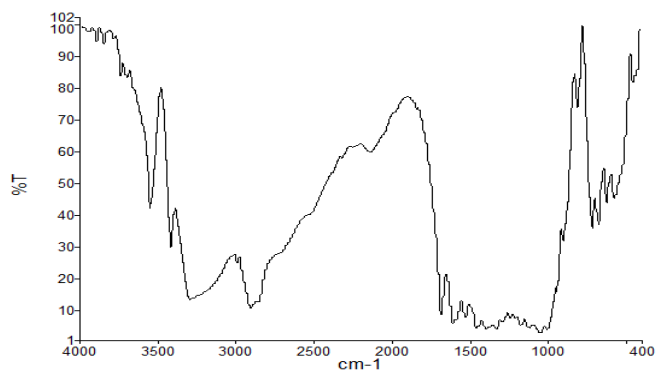


Figura 11. Espectro IR de la doxiciclina.

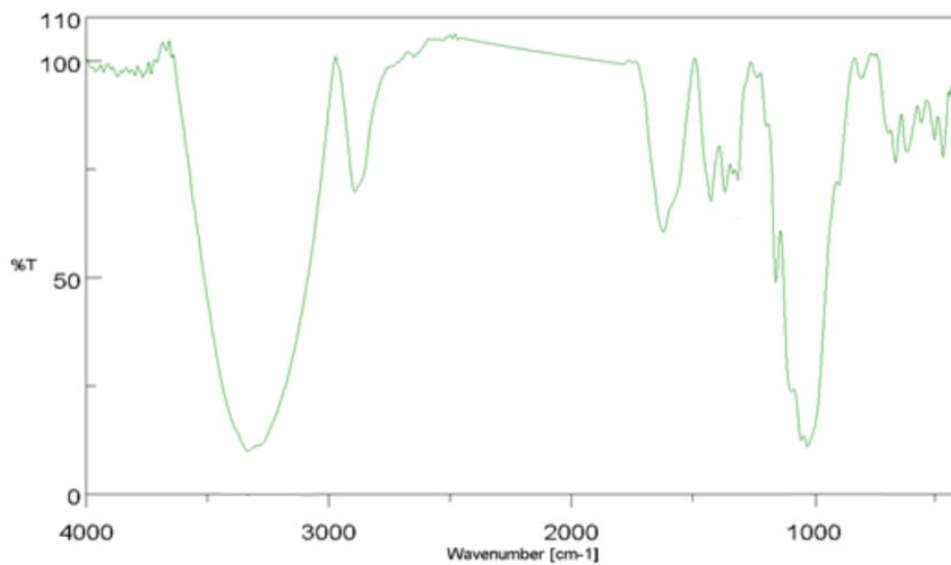


Figura 12. Espectro IR del complejo polinuclear de hierro

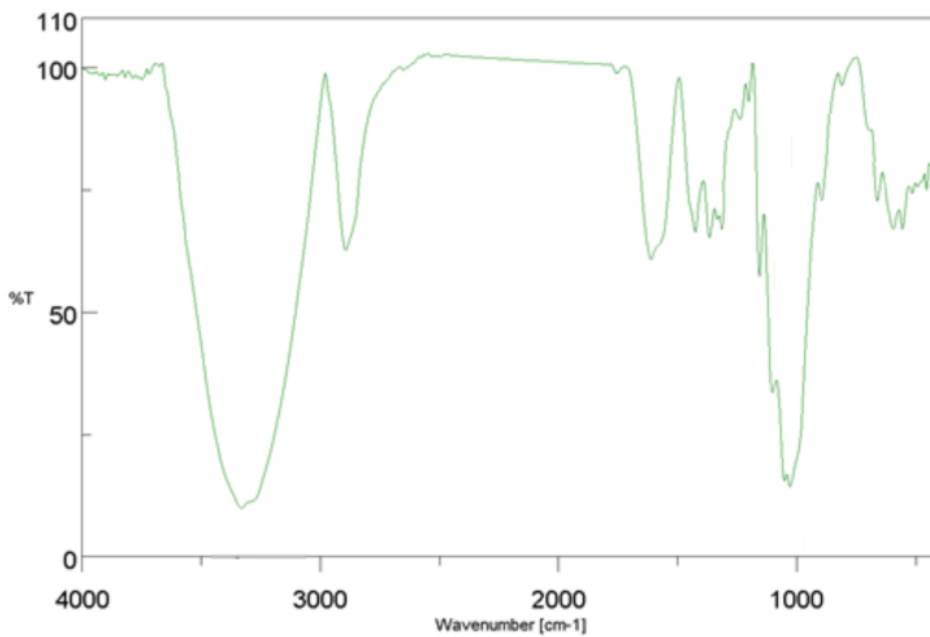


Figura 13. Espectro IR del complejo polinuclear de cobre

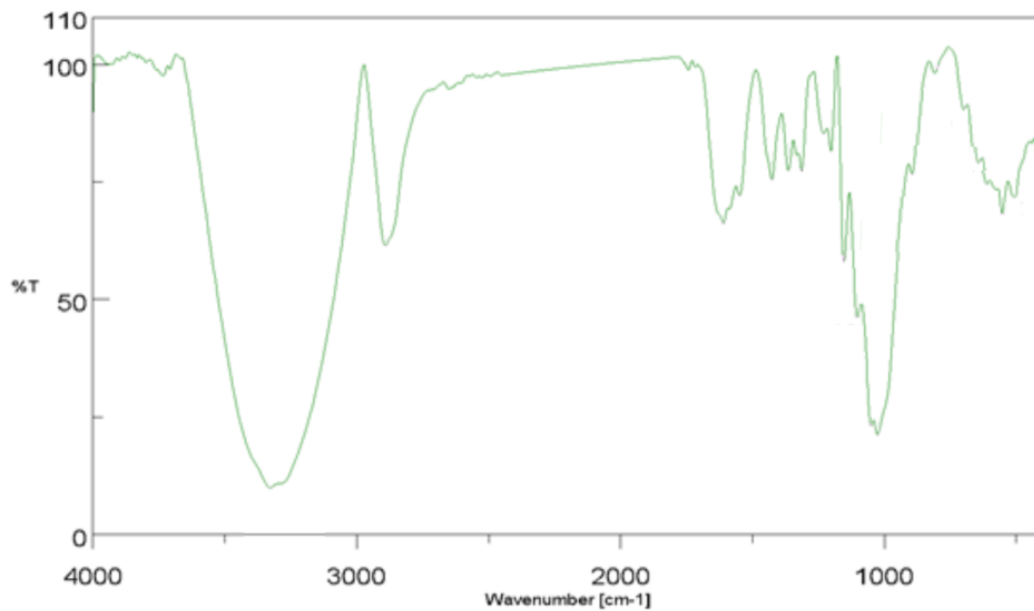


Figura 14. Espectro IR del complejo polinuclear de paladio

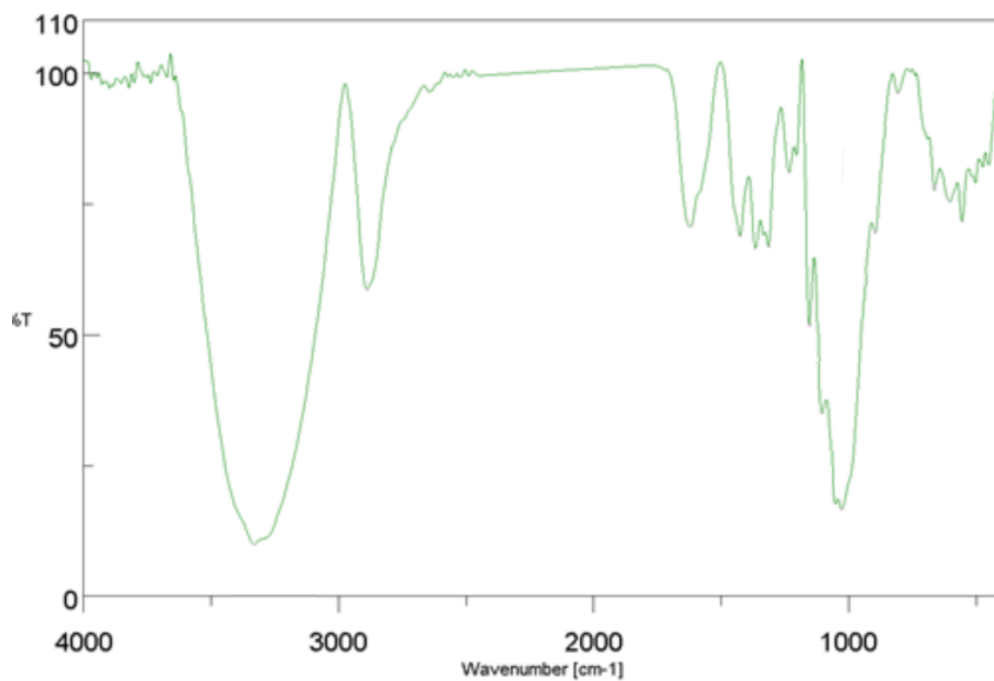


Figura 15. Espectro IR del complejo polinuclear de plata

Espectroscopia ultravioleta–visible

Una de las propiedades que más distinguen a las nanopartículas metálicas de las que son de dimensiones mayores, son sus propiedades ópticas, las cuales son diferentes y dependientes del tamaño nano de la partícula. Ello se debe al efecto llamado resonancia del plasmón superficial (RPS) [37]. En términos simples, cuando la luz interactúa con la superficie del metal (de cualquier tamaño) una parte de la onda luminosa se propaga a lo largo de la superficie metálica generando un plasma o plasmón superficial (grupo de electrones superficiales de la banda de conducción del metal, que se propagan en dirección paralela a la interfase metal/dieléctrico del solvente o metal/vacío). Cuando un plasmón es generado en un metal convencional (bulk), con niveles de energía solapados formando un continuo, los electrones pueden moverse libremente en el material y ningún efecto es registrado. En cambio, en el caso de las nanopartículas metálicas, con niveles de energía discretos, la onda o plasmón superficial está localizado en el espacio, de manera que oscila (como la partícula en una caja) hacia delante y hacia atrás en forma sincronizada en el pequeño espacio (nm) y el efecto se denomina resonancia del plasmón superficial localizado. La figura 16 muestra un esquema de la formación de un plasmón superficial.

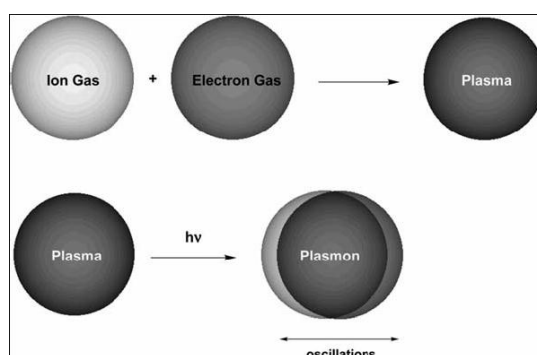


Figura 16. Formación de un plasmón superficial

Cuando la frecuencia de esta oscilación es la misma que la frecuencia de la radiación que la genera (luz incidente), se observa una banda de absorción en la región UV–visible y se dice que el plasmón está en resonancia con la luz incidente. Por diferentes razones,

no todas las nanopartículas metálicas presentan banda de absorción por resonancia del plasmón superficial. En nuestro caso, los metales Fe, Cu y Ag si lo hacen y el Pd no.

La energía del plasmón resonante superficial es sensible al dieléctrico del material (solvente o vacío) de los alrededores, además de la forma y tamaño de la nanopartícula metálica [37]. Esto significa que si un ligando tal como la doxiciclina se une a la superficie de la nanopartícula metálica, la energía del plasmon resonante cambia. Similarmente, el efecto resonante del plasmon superficial es sensible a la distancia que separa las nanopartículas la cual puede ser variada por la presencia de surfactantes o iones.

Una de las consecuencias de la resonancia del plasmón superficial es que ellos tienen fuerte absorción en la región visible debido a la oscilación resonante de los plasmones. Como resultado, las soluciones coloidales de nanopartículas metálicas tales como de oro, hierro, cobre y plata pueden exhibir colores los cuales no se presentan en su forma elemental, tales como rojo, púrpura o anaranjado, dependiendo de la forma, tamaño y del medio (solvente) que rodea a las nanopartículas.

Los compuestos sintetizados, nanopartículas metálicas con doxiciclina, fueron escaneados con radiación UV-Visible y las longitudes de onda de las bandas de absorción de los espectros electrónicos se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8. Principales frecuencias electrónicas de la doxiciclina y de los compuestos sintetizados.

Compuestos	Transiciones electrónicas (nm)		
	Doxiciclina M→L	Plasmón	Ref
Doxiciclina	270		[30]
NP Fe ₉₂₃ (Dox) ₃₀₈	272	350	[38]
NP Cu ₂₀₅₇ (Dox) ₁₁₇₅	272 300	550-575	[39]
NP Pd ₉₂₃ (Dox) ₄₆₁	272 420 Pd(II)		[40]
NP Ag ₁₄₁₅ (Dox) ₇₀₇	275	400	[31]

En la Figura 17 se observa el espectro electrónico de DOX. La DOX posee en su estructura grupos OH y $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ que contienen pares de electrones no compartidos (n) sobre los átomos de oxígeno y nitrógeno, que originan transiciones electrónicas tipo $n \rightarrow \sigma^*$. La presencia de grupos carbonilo (C=O) en los anillos A y C de la DOX permite transiciones tipo $n \rightarrow \pi^*$. Por otro lado, el sistema aromático del anillo fenólico (D) de la DOX posee electrones pi (π), que originan transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$. En el espectro de DOX, hay presencia de una banda de absorción centrada a 270 nm que está asociada a la transición $n \rightarrow \pi^*$ del sistema carbonilo del anillo A [30]. En las figuras 17-21, de los espectros electrónicos de los complejos tamaño nanométrico, se observa una banda a 270 nm que se mantiene, dentro de un rango de ± 5 nm, lo que confirma la presencia de DOX en ellos. Se aprecian además, bandas de absorción atribuibles a la resonancia del plasmón superficial (RPS) en la región visible del espectro de la nanopartículas, corroborando la naturaleza y presencia de ellos en los complejos.

Una suspensión coloidal de NP de cobre posee color rojo, característico del plasmon de resonancia a 550-575 nm [39, 42]. El ión Cu(II) no presenta banda de absorción a esta longitud de onda. Por consiguiente, la presencia de NPs de Cu(0) en la suspensión preparada fue realizada monitoreando su absorbancia en el rango de longitudes de onda de 400-800 nm. La estabilidad de las NPs en solución guardadas a temperatura ambiente durante semanas, puede ser apreciada observando la presencia del plasmón superficial en su espectro óptico.

En el caso particular del material polinuclear de Pd, la síntesis fue monitoreada con espectroscopia UV-Visible entre 240-800 nm. La banda de absorción que aparece a 420 nm en el espectro de una solución pura (color amarillo) del Na_2PdCl_4 sin reaccionar fue adscrita a una transición de transferencia de carga ligando \rightarrow metal de los iones Pd(II). La ausencia de bandas de absorción sobre 420 nm en todas las soluciones coloidales de Pd(II) al reaccionar con doxiciclina indica que gran parte de las especies Pd(II) iniciales fueron adecuadamente reducidas a Pd(0). Se observa que el tiempo óptimo para la

formación del material polinuclear de paladio fue de 2 horas y el cambio de color de la solución coloidal amarilla a marrón oscuro.

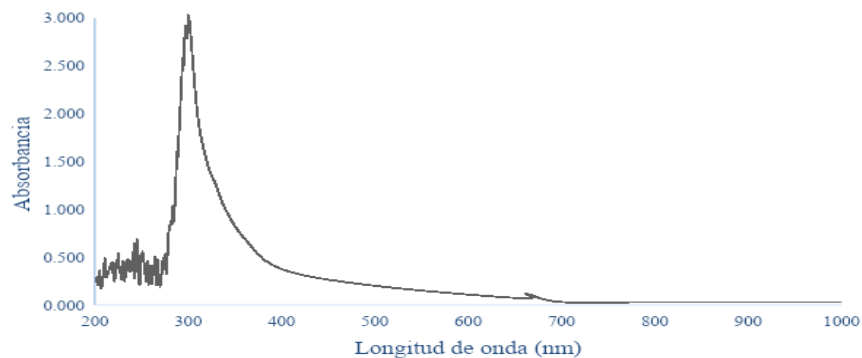


Figura 17. Espectro UV-Visible de la doxiciclina

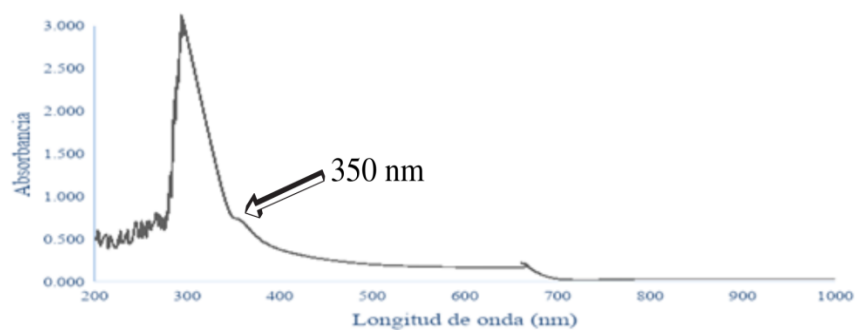


Figura 18. Espectro UV-Visible del complejo polinuclear de hierro

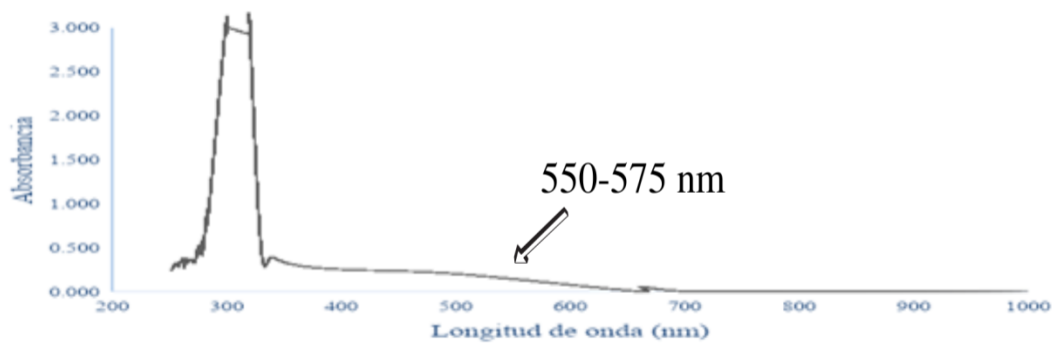


Figura 19. Espectro UV-Visible del complejo polinuclear de cobre

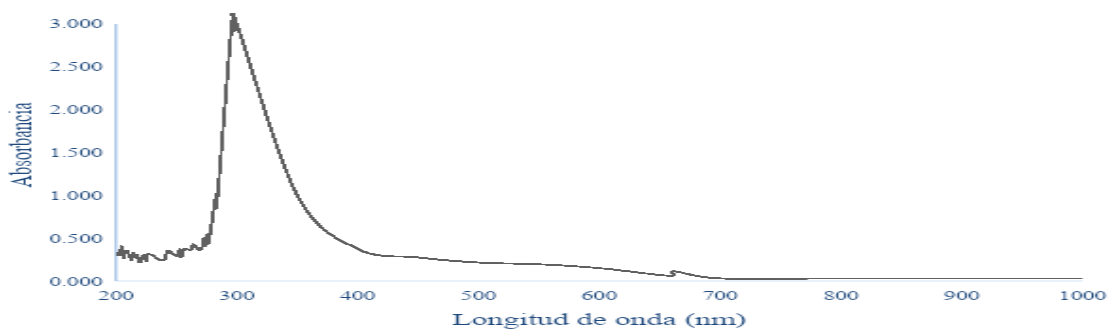


Figura 20. Espectro UV-Visible del complejo polinuclear de paladio

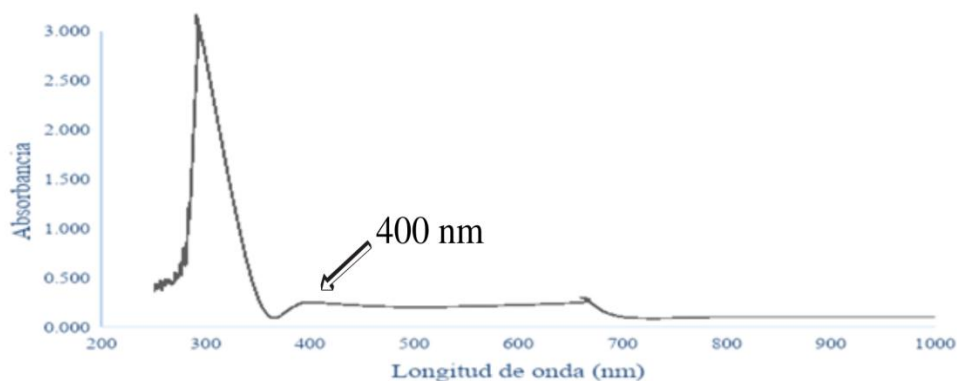


Figura 21. Espectro UV-Visible del complejo polinuclear de plata

Muy diferente es el caso de las transiciones electrónicas en el espectro UV-Visible que presentan los complejos de iones metálicos de transición sin interacción entre ellos y de baja nuclearidad. Estos poseen electrones desapareados en orbitales d parcialmente llenos, que absorben radiación en la región UV-Visible, lo que ocasiona transiciones electrónicas que pueden ser debidas al metal, al ligando o entre el ligando y el metal o viceversa. Las transiciones electrónicas $d-d$ son de muy baja intensidad y difíciles de detectar, cuando se comparan con las transiciones electrónicas debidas al ligando que poseen coeficientes de absorción mucho mayores. Los niveles de energía y las transiciones posibles, se ven representadas a modo de ejemplo, para un complejo octaédrico mononuclear, en la Figura 22, que se muestra a continuación:

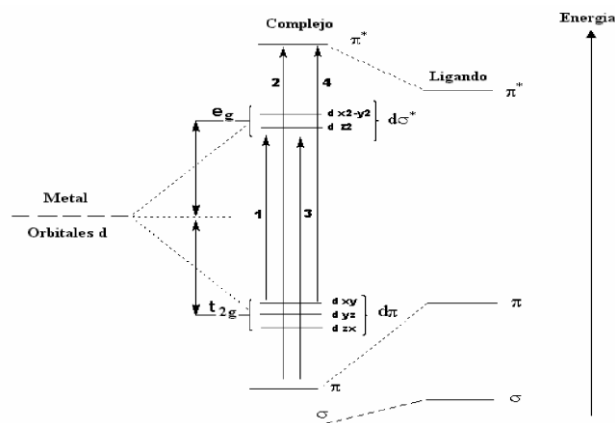


Figura 22. Niveles de energía definidos en un complejo octaédrico mononuclear.
Transiciones $d-d$ 1, $\pi-\pi^*$ 2, $L \rightarrow M$ 3 y $M \rightarrow L$ 4

En las transiciones en el ligando sólo se ven involucrados orbitales de dicho ligando, de manera similar que las transiciones en el metal, se efectúan entre los orbitales de este. Éstas últimas se deben al desdoblamiento de los orbitales d del metal en t_{2g} y e_g , las cuales se conocen como transiciones $d-d$. También pueden ocurrir transiciones electrónicas desde orbitales del metal a orbitales del ligando, transiciones de transferencia de carga metal–ligando, o lo opuesto, de orbitales del ligando a orbitales vacíos del metal, transiciones de transferencia de carga ligando–metal [44, 45].

Caracterización magnética

La magnetización de los complejos sintetizados se determinó con un magnetómetro de muestra vibrante a temperatura ambiente. Desde la figura 23 hasta la figura 26 se muestran las curvas de magnetización por unidad de masa en función del campo magnético de los compuestos sintetizados. En ellas se detalla el comportamiento de los compuestos al aplicar un campo magnético que oscila entre +10 000 y –10 000 Oersted. Se observa que la magnetización aumenta conforme aumenta la fuerza del campo magnético hasta alcanzar un valor constante (magnetismo de saturación, M_{sat}). Todos los compuestos sintetizados presentan, una curva sigmoide de magnetización (ciclo o lazo de histéresis) característica de un material ferromagnético con muy pequeña coercitividad (ferromagnetismo muy débil, menos de 100 Oe). Esto indica que a

temperatura ambiente los complejos polinucleares están en forma de nanopartículas metálicas, con propiedades superparamagnéticas y que pueden ser atraídas por un campo magnético aplicado. Ellas consistirían de un núcleo central metálico (core) protegido en la superficie por una capa de doxiciclina. Algunas veces, aunque se utilicen valores intensos de campo magnético no ocurre saturación, esto es, los espines no están completamente alineados en la dirección del campo debido a la anisotropía que los metales (iones) le confieren al compuesto. La anisotropía magnética es la no homogeneidad de las propiedades magnéticas al ser medidas en diferentes direcciones de la red cristalina.

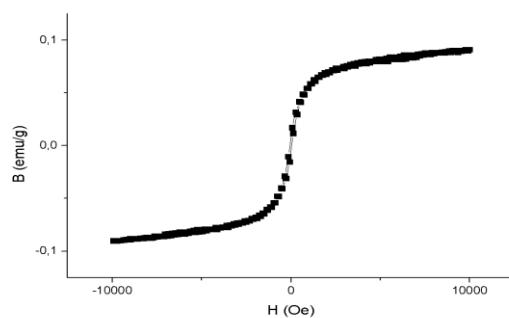


Figura 23. Curva de magnetización del complejo polinuclear de hierro

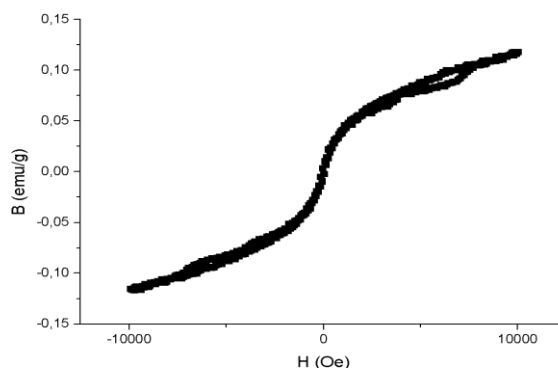


Figura 24. Curva de magnetización del complejo polinuclear de cobre

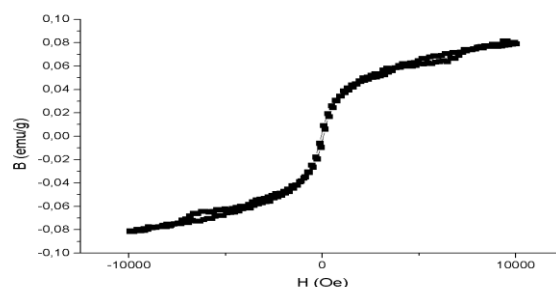


Figura 25. Curva de magnetización del complejo polinuclear de paladio

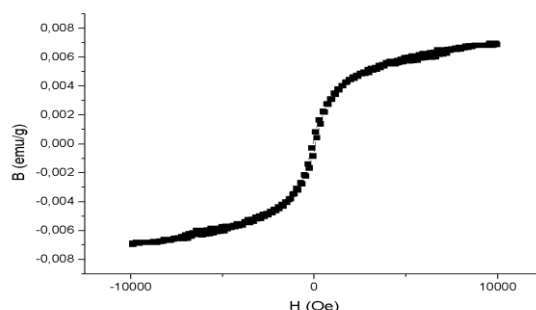


Figura 26. Curva de magnetización del complejo polinuclear de plata

Los valores aproximados del magnetismo de saturación M_{sat} observados a 10.000 Oersted a temperatura ambiente son: Fe $\sim 0,092$ emu gramo^{-1} ($0,429$ emu $\text{gramo}^{-1}\text{metal}^{-1}$), Cu $\sim 0,125$ emu gramo^{-1} ($0,709$ emu $\text{gramo}^{-1}\text{metal}^{-1}$), Pd $\sim 0,080$ emu gramo^{-1} ($0,307$ emu $\text{gramo}^{-1}\text{metal}^{-1}$) y Ag $\sim 0,0075$ emu gramo^{-1} ($0,0275$ emu $\text{gramo}^{-1}\text{metal}^{-1}$). Los valores de M_{sat} y de coercitividad son tamaño-dependientes, disminuyen cuando el tamaño de la nanopartícula aumenta. El de mayor M_{sat} es el de cobre, le sigue hierro, luego paladio y finalmente la plata (Cu > Fe > Pd > Ag).

El comportamiento magnético que presentan las nanopartículas metálicas es consecuencia de la presencia de metal con estado de oxidación cero debido a un proceso de reducción-coordinación y de los efectos del tamaño finito que tienen las partículas con dimensiones nanométricas. Las nanopartículas metálicas que muestran el fenómeno de superparamagnetismo se caracterizan por exhibir valores altos de campo para la magnetización (~ 8.000 a 10.000 Oe), bajos campos magnéticos de saturación y ausencia

de coercitividad. Las nuevas propiedades encontradas en los materiales superparamagnéticos, como los aquí sintetizados, hacen de ellos buenos candidatos para ser utilizados como ferrofluidos y en biomedicina.

El superparamagnetismo es un comportamiento magnético típico asociado con partículas de dimensiones nanométricas. Los materiales ferromagnéticos y superparamagnéticos se caracterizan por presentar valores elevados de susceptibilidad magnética y momento magnético (muy superior a la de los materiales paramagnéticos), y además, presentan pequeñas regiones llamadas dominios magnéticos, miniespacios capaces de albergar 10^{12} a 10^{15} átomos fuertemente acoplados con la misma orientación magnética. Cuando hay ausencia de un campo magnético externo, los dominios magnetizados se encuentran orientados al azar, por lo que sus efectos se cancelan y no existe ninguna magnetización neta medible en el exterior del material, a pesar del ordenamiento magnético al interior de los dominios. Sin embargo, al aplicar un campo magnético en forma creciente, las paredes de los dominios se mueven y desaparecen progresivamente, hasta obtener un solo dominio con momento magnético orientado en la dirección del campo. Se dice entonces que el material ha alcanzado su saturación. El momento magnético único es de valor mucho más elevado en comparación con el de una sustancia paramagnética (ver figura 27).

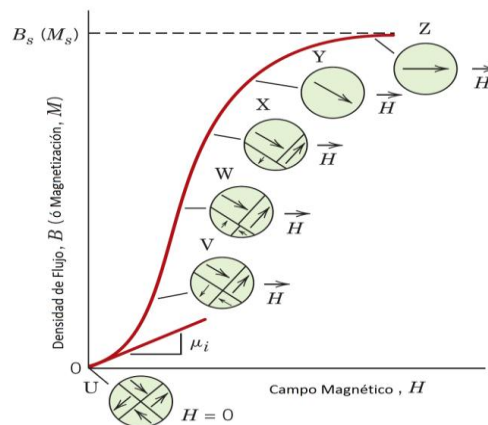


Figura 27. Comportamiento de un material superparamagnético en presencia de un campo magnético externo. Las flechas \rightarrow corresponden al momento magnético resultante de cada dominio magnetizado. Se muestra la saturación y la permeabilidad inicial

Aunque algunos metales del bloque *d* (*3d*, *4d* y *5d*) tienen electrones desapareados, tanto en su estado metálico como en sus diferentes estados de oxidación; sólo ciertos metales *3d* pueden formar sólidos ferromagnéticos. Ninguno de los elementos *4d* o *5d* son ferromagnéticos. Si pudieran hacerse magnéticos, podrían proporcionar una nueva clase de materiales magnéticos. Sin embargo, se ha demostrado que es posible magnetizar grupos de átomos *4d*, como ha sido el caso de los momentos magnéticos inducidos observados en el paladio $4d^{10}5s^0$ [46]. De manera similar, se ha podido observar experimentalmente que a pesar de que el cobre $3d^{10}4s^1$ y la plata $4d^{10}5s^1$ son diamagnéticos en su estado elemental, con valores negativos de susceptibilidad magnética molar, $\chi_M = -5,46$ y $-19,5 \times 10^{-6}$ emu mol⁻¹ Oe⁻¹ respectivamente, pueden adoptar propiedades ferromagnéticas cuando se presentan en forma de nanopartículas (NPs) recubiertas o coordinadas [41,47], como queda demostrado a través de las curvas de magnetización de los compuestos aquí sintetizados.

En general, una manera de obtener NPs metálicas diamagnéticas es con recubrimiento o coordinación de las NPs por medio de grupos funcionales tales como aminas [48], fosfinas [49], alcoholes [50], tioles [51] y algunos ácidos [52], que interactúan con los átomos superficiales impidiendo el crecimiento de la partícula. Este método permite la estabilización de NPs hasta tamaños cercanos a 2 nm, presentando además ventajas adicionales, tales como la posibilidad de controlar el tamaño y una estrecha distribución de los tamaños (monodispersidad). Hay gran interés en la influencia de los recubrimientos en las propiedades de las NPs. Se ha observado que propiedades tales como respuesta óptica, magnetismo o reactividad pueden diferir significativamente de las que poseen los metales en su forma elemental. Estos cambios pueden ser modulados por la afinidad química del grupo coordinante o recubridor de los átomos superficiales de la NPs metálicas. Por ejemplo, aminas y alcoholes interactúan débilmente con los átomos superficiales de una NP en su forma elemental. En cambio, los tioles interactúan fuertemente con los átomos superficiales induciendo una redistribución de carga significativa que conduce a cambios de las propiedades físicas de las NPs. Un buen ejemplo de este efecto son las NPs de oro diamagnético cubiertas con tioles. En estas

NPs, los electrones $5d^{10}$ de los átomos de oro pueden estar involucrados en una redistribución electrónica, como consecuencia del tamaño nano (size effect), debido a una hibridación con los electrones $6s^1$ con energías cercanas al nivel de energía de Fermi. La fuerte afinidad entre los átomos de oro superficiales y los átomos de azufre de los tioles induce una fuerte transferencia de carga desde los átomos de oro superficiales a los átomos de azufre, donde la participación de los electrones $5d$ puede estar también implicada. Como consecuencia, se generan en los átomos de oro superficiales niveles d con deficiente densidad electrónica o niveles d sin ocupar, haciendo de estos átomos diamagnéticos susceptibles de llegar a ser magnéticos [53].

Susceptibilidad magnética

El término susceptibilidad magnética, χ , expresa el grado en que una sustancia es magnetizable, es decir, la capacidad que tiene de ser repelida o atraída por un campo magnético externo. El magnetismo de un material paramagnético es proporcional al campo aplicado y el factor de proporcionalidad denominado susceptibilidad magnética se define como: $\chi = M/H$, donde M es la magnetización y H el campo magnético. La susceptibilidad paramagnética es siempre positiva (Figura 2).

El magnetismo es siempre producido por cargas eléctricas en movimiento. Como todas las sustancias poseen partículas eléctricas en movimiento (principalmente electrones), todos los materiales poseen algún tipo de magnetismo. Las propiedades magnéticas de las sustancias surgen principalmente de la carga, el espín y el momento angular orbital de los electrones. Los materiales diamagnéticos son repelidos por los campos magnéticos, mientras que los materiales paramagnéticos son atraídos por los campos magnéticos. Se denominan diamagnéticas a aquellas sustancias que tienen todos sus electrones apareados y poseen valores negativos de susceptibilidad magnética (Figura 2).

Cuando todos los electrones están apareados, el momento de espín y el momento angular orbital de los electrones se cancelan unos con otros, entonces, se dice que el diamagnetismo procede del hecho que los electrones se mueven de forma que tiende a contrarrestar el campo magnético externo. De esta manera, todos los átomos poseen

contribuciones al magnetismo de origen diamagnético y, en consecuencia, todas las sustancias poseen la propiedad del diamagnetismo. Las sustancias paramagnéticas tienen electrones desapareados y se caracterizan por tener valores positivos de susceptibilidad magnética que dependen marcadamente de la temperatura. La susceptibilidad paramagnética tiene, generalmente, un mayor valor absoluto que la diamagnética (al menos 10^3 veces mayor) [54].

En algunos materiales, la estructura electrónica es la causa de que las moléculas o átomos de un sólido presenten momento magnético permanente relativamente alto y se ordenen o alineen espontáneamente, lo que se conoce como ferromagnetismo. En estos materiales la gráfica de magnetización M versus H no tiene comportamiento lineal (Figuras 2 y 27) de modo que la definición de χ para materiales paramagnéticos no aplica. Solo unas pocas sustancias (hierro, níquel, algunas aleaciones u óxidos, como Fe_3O_4 y CrO_2) exhiben ferromagnetismo natural. En este caso, el efecto magnético es muchísimo más fuerte debido a que los momentos magnéticos de todos los átomos o moléculas están 100% alineados. En los materiales paramagnéticos, aun aplicando campos magnéticos intensos, solo se pueden orientar una pequeña porción de los momentos magnéticos. Existen numerosos métodos para medir susceptibilidades magnéticas, y todos dependen de que se pueda medir la fuerza ejercida sobre un cuerpo cuando este es colocado en un campo magnético no homogéneo. Mientras más paramagnético sea el cuerpo, más atraído se verá hacia la región más intensa del campo [55].

Balanza de susceptibilidad magnética

La susceptibilidad magnética por gramo, χ_g , para materiales paramagnéticos, puede medirse en el laboratorio utilizando la balanza de susceptibilidad magnética de Johnson-Matthey (J-M). Las mediciones con la balanza J-M se hacen colocando la muestra dentro de un tubo especial. Este tubo está fabricado de vidrio borosilicato de alta pureza (libre de impurezas paramagnéticas), y el mismo es de geometría perfectamente cilíndrica, de modo que con conocer la altura de la columna de muestra

dentro de él, se puede conocer el volumen de la muestra. La expresión matemática empleada para calcular la susceptibilidad magnética J-M por gramo es [56]:

$$\chi_g = \frac{C_{bal}(R-R_0)l}{10^9 m} \quad \text{Ec. 1}$$

donde C_{bal} , es la constante de calibración de la balanza J-M, la altura l en cm de la muestra en el tubo ($1,5 \text{ cm} \leq l \leq 2,5 \text{ cm}$), R , la susceptibilidad magnética de la muestra, R_0 , la susceptibilidad magnética del tubo vacío y m , la masa de la muestra expresada en gramos. Una vez obtenida la susceptibilidad magnética por gramo, podemos calcular la susceptibilidad molar, χ_M , multiplicando χ_g por la masa molar de la muestra. Análogamente, la susceptibilidad atómica χ_A , es la susceptibilidad por átomo-gramo.

Es importante recordar que una sustancia paramagnética posee, según su configuración electrónica, electrones apareados y desapareados, por lo que siempre existirá una contribución diamagnética al magnetismo, causada por los electrones apareados que reducen ligeramente la atracción hacia el campo magnético. Entonces, se puede decir que, en general, la susceptibilidad magnética depende tanto de una contribución paramagnética como de una diamagnética.

Aunque conociendo las funciones de onda electrónica es posible calcular susceptibilidades diamagnéticas, en la práctica se asignan los valores de diamagnetismo atómico, sobre la base de medidas experimentales realizadas sobre diversas sustancias que contienen el átomo en consideración. Estos valores son expresados en emu mol^{-1} y son independientes de la temperatura. En este sentido, es posible obtener la susceptibilidad diamagnética de una molécula, con una buena aproximación, al aplicar factores de corrección, estos valores se encuentran tabulados bajo el nombre de constantes de Pascal [57]. Por consiguiente, si sumamos las susceptibilidades diamagnéticas de cada átomo y enlace presente en una molécula, obtendríamos la susceptibilidad diamagnética, χ_{Dia} , para tal molécula, que luego se adiciona a la susceptibilidad magnética molar χ_M , para obtener la susceptibilidad magnética molar corregida, según se observa en la ecuación 2.

$$\chi_M^{\text{correc}} = \chi_M - \chi_{\text{Dia}} \quad \text{Ec. 2}$$

La tabla 9, muestra los valores de susceptibilidad magnética por gramo calculados, así como la susceptibilidad molar, utilizando la constante de calibración $C_{\text{bal}} = 1,2219$ obtenida con MnSO_4 como estándar y la altura, l , de las muestras en el tubo de 1,7 cm. Las medidas de $(R-R_0)$ fueron obtenidas con la balanza J-M de susceptibilidad magnética, siguiendo el comportamiento observado de los compuestos con el magnetómetro de muestra vibrante. Todas las medidas fueron realizadas a temperatura ambiente. La corrección diamagnética utilizando las constantes de Pascal no fue considerada dado el comportamiento ferromagnético (superparamagnético) de las muestras estudiadas.

Tabla 9. Medidas de susceptibilidad magnética (J-M) de los compuestos sintetizados.

Compuesto	Masa molar	mg	R-R ₀	$\chi_g \times 10^{-6}$	$\chi_M \times 10^{-3}$	$\chi_M \times 10^{-6}$
$\text{Fe}_3(\text{DOX})(\text{SO}_4)_{0,5}(\text{O})_3(\text{H}_2\text{O})_4$	780,4	0,0438	27100	1285,2	215,6	11200 _{FeSO₄}
$\text{Cu}_{3,5}(\text{DOX})_2(\text{SO}_4)_{0,5}(\text{O})_3(\text{H}_2\text{O})_3$	1261,3	0,0304	30400	2077,2	462,0	1460 _{CuSO₄}
$\text{Pd}_2(\text{DOX})(\text{Cl})_2(\text{O})(\text{H}_2\text{O})$	815,8	0,0503	25900	1069,6	227,7	-38 _{PdCl₂}
$\text{Ag}_3(\text{DOX})_{1,5}(\text{SO}_4)_{0,5}(\text{O})_5(\text{H}_2\text{O})_4$	1190,7	0,0292	18600	1323,2	428,5	-93 _{Ag₂SO₄}

$\chi_g = 10^{-6} \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$, $\chi_M = 10^{-3} \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$, $\chi_M = (\chi_g) (\text{Masa molar}) (\% \text{ metal})$

Todos los compuestos muestran magnetización en presencia del campo magnético de la balanza J-M, esto se evidencia en los valores de magnetización positivos mostrados en la tabla 9. Además, se observa que los complejos de cobre y plata son los que presentan el mayor valor de susceptibilidad en gramos χ_g a temperatura ambiente, comparado con los compuestos de hierro y paladio sintetizados. El orden $\text{Cu} > \text{Ag} > \text{Fe} > \text{Pd}$ no se corresponde con lo observado en las medidas de χ_M . En la tabla 8, se observan además los valores de susceptibilidad magnética molar de las sales utilizadas para la síntesis (sin interacción magnética metal-metal). Se puede apreciar que χ_M es aproximadamente 10^3 veces mayor en los compuestos sintetizados (con interacción magnética metal-metal), lo cual es consistente con el comportamiento superparamagnético de las muestras.

Momentos magnéticos

Es muy común expresar el magnetismo en términos del momento magnético μ . Cada electrón tiene un momento magnético con un componente asociado con el momento angular de espín del electrón y un segundo componente asociado con el momento angular orbital. Sin embargo, los momentos magnéticos no se miden directamente. En su lugar, se mide la susceptibilidad magnética de una sustancia, de la que es posible calcular el momento magnético del ion o átomo paramagnético, allí contenido. La susceptibilidad de los materiales paramagnéticos varía inversamente con la temperatura absoluta T. La ecuación siguiente expresa el resultado clásico de la ley de Curie [58]:

$$\chi = \frac{N(\mu_B^2)\mu_{\text{eff}}^2}{3 k_B T} = \frac{C}{T} \quad \text{Ec. 3}$$

donde, N representa el número de Avogadro, μ_B es el número efectivo de magnetones de Bohr, ($\mu_B = \frac{eh}{4\pi m_e} = 0,927 \times 10^{-20}$ erg), unidad natural para el momento magnético de un electrón; k_B constante de Boltzmann = $1,38 \times 10^{-23}$ JK⁻¹, μ_{eff} es el momento magnético efectivo. C = constante de Curie, que depende de cada material. Sustituyendo el valor de las constantes resulta:

$$\mu_{\text{eff}} = 2,828 [\chi_M T]^{1/2} \quad \text{Ec. 4}$$

Con la susceptibilidad magnética molar y la temperatura de la medición, se puede conocer en forma experimental, utilizando la ec. 4, el momento magnético del ion, átomo o molécula en cuestión, expresado en magnetones de Bohr (μ_B). Con fines didácticos y comparativos, se puede apreciar en el Apéndice 1, el cálculo para complejos mononucleares, del momento magnético considerando los tres tipos de acoplamiento, spin-spin, orbital-orbital y spin-orbital. La dependencia del paramagnetismo con la temperatura procede de la existencia de momentos magnéticos permanentes en los átomos, que surgen a partir de espines electrónicos no compensados y, en algunos casos, de movimientos orbitales no compensados de los electrones [59].

Magnetismo de saturación Msat

Una forma de conocer los momentos magnéticos de materiales ferromagnéticos y superparamagnéticos, es través del magnetismo de saturación, M_{sat} , descrito en la figura 3, que indica que a pesar de incrementar la intensidad del campo aplicado, la magnetización de la muestra no varía (ciclo de histéresis). Una forma de medir M_{sat} es utilizando un magnetómetro de campo vibrante utilizando intensidades de campo de hasta 10.000 Oe o superiores. En estudios relativos a compuestos químicos, el magnetón de Bohr ($\beta = 0.927 \times 10^{-20}$ erg/oersted) se asocia generalmente a un mol de sustancia (N), de ahí que se defina $1 \text{ MB} = N\beta = \mu_B = 5585 \text{ erg/oersted/mol}$. El momento magnético de saturación M_{sat} , debida al metal, puede calcularse mediante la ecuación que sigue [60].

$$M_{sat} = n \mu \quad \text{Ec. 5}$$

donde μ = momento magnético por átomo, n = átomos por unidad de volumen (m^3). Por ejemplo el cobre, tiene peso molecular 63,546 g/mol y la densidad 8,96 g/cm^3 y suponiendo que cada átomo aporta un magnetón de Bohr debido a un espín desapareado. Tenemos:

$$M_{sat} = (8,49 \times 10^{28} \text{ átomos / m}^3) (0.927 \times 10^{-23} \text{ A m}^2 / \text{átomo}) = \mathbf{7,87 \times 10^5 \text{ A / m}}$$

El rango teórico esperado para μ de una magnetización de saturación de átomos de Cu acoplados ferromagnéticamente puede ser calculado a partir de la siguiente relación [60]:

$$M_{sat} = (g S) N\beta = (g_{Cu} S_{Cu}) N\beta \quad \text{Ec. 6}$$

Para sistemas $S = 1/2$ y $g \sim 2,0-2,1$, $M_{sat} = 1,00-1,05N\beta = \mathbf{1-1,05 \mu_B}$. Los valores obtenidos para M_{sat} y μ son mucho mayores que los obtenidos experimentalmente, lo que sugiere que no todos los átomos de cobre poseen momento magnético acoplados en forma ferromagnética.

El momento magnético o ferromagnético de la capa superficial de las nanopartículas es posible calcularlo suponiendo que solo la capa superficial es magnética y que los átomos son nanopartículas esféricas que manifiestan esta propiedad al coordinar con la doxiciclina. El tamaño molecular y el momento magnético total guardan relación con el número de capas de elementos metálicos que formen la partícula. La figura 21 muestra un empaquetamiento cúbico centrado en las caras, un esquema didáctico del N° de átomos metálicos totales que se forman considerando el número de capas. La serie comienza con la primera capa, un átomo central rodeado de 12 átomos vecinos (92,3%) que se tocan, generando coordinación 12. El número de átomos superficiales en una capa n es $10n^2+2$. El número total de átomos es $(5/3)n(n+1)(2n+1)+2n+1$ [61]. Una esfera de cuatro capas tendrá 309 átomos y 162 de ellos forman la capa superficial (52,4%). A menor número de capas mayor es el % de los átomos en la superficie (Apéndice 2). El momento magnético de los átomos superficiales $\mu(\text{sup})$ viene dado por [46]:

$$\mu(\text{sup}) = \frac{M \text{ sat } (\cong \mu_{\text{eff}}) \times N^{\circ} \text{ átomos totales}}{5585 \times N^{\circ} \text{ átomos superficiales}} \quad \text{Ec.7}$$

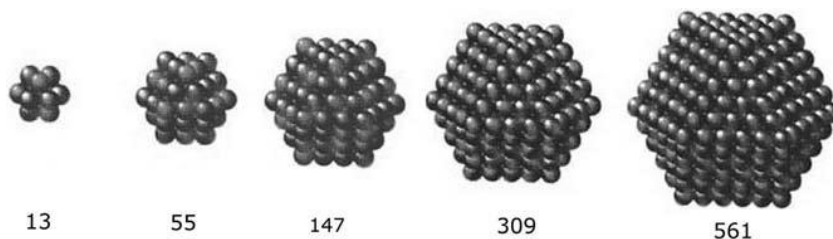


Figura 28. Empaquetamiento cúbico centrado en las caras, con capas completas de átomos esféricos y los “números mágicos” de átomos totales para las primeras cinco capas.

En la tabla 10 que se muestra a continuación, se encuentra una comparación entre los momentos magnéticos, $\mu(\text{total})$ y $\mu(\text{sup})$, calculados mediante el magnetómetro y los calculados con la balanza J–M (en unidades μ_B). Se puede apreciar la buena correspondencia que hay entre ellos.

Tabla 10. Comparación de momentos magnéticos, $\mu(\text{total})$ y $\mu(\text{sup})$, calculados desde el magnetómetro y balanza J-M (en unidades μB).

Compuesto (NP)	Capas	Magnetómetro					Balanza J-M			
		M_{sat}	M_A	$\mu(\text{sup.})$	$\mu(\text{tot.})$	χ_M	$\mu_{\text{eff}}(\text{tot.})$	$\mu(\text{sup.})$	$\mu(\text{tot.})$	
$\text{Fe}_{923}(\text{Dox})_{308}$	6	0,43	24,0	0,011	4,0	215,6	22,7	0,010	3,6	
$\text{Cu}_{2057}(\text{Dox})_{1175}$	8	0,71	45,1	0,026	16,7	461,1	33,3	0,019	12,2	
$\text{Pd}_{923}(\text{Dox})_{461}$	6	0,31	33,0	0,015	5,4	227,7	23,4	0,011	4,0	
$\text{Ag}_{1415}(\text{Dox})_{707}$	7	0,03	5,9	0,003	1,5	428,5	32,1	0,017	8,4	

$M_{\text{sat}} = (\text{emu/g.Oe})$, $\chi_M = 10^{-3} \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$, P.A = Peso atómico, $M_A = M_{\text{sat}} \times \text{P.A.}$, $M_A \cong \mu_{\text{eff}}$,
Magnetómetro: $\mu(\text{sup}) = M_A \times N^\circ \text{ átomos totales} / 5585 \times N^\circ \text{ átomos superficiales}$ (Apéndice 2) Balanza
J-M: $\mu(\text{sup}) = \mu_{\text{eff}} \times N^\circ \text{ átomos totales} / 5585 \times N^\circ \text{ átomos superficiales}$.

Desde la tabla 9 se pueden obtener las siguientes consideraciones:

1. Las medidas realizadas con el magnetómetro muestran que el compuesto de cobre posee el mayor momento magnético por átomo magnético superficial, $\mu_{\text{eff}}(\text{sup}) = 0,026 \mu\text{B}$, mientras que los compuestos de paladio, $\mu_{\text{eff}}(\text{sup}) = 0,015 \mu\text{B}$, hierro, $\mu_{\text{eff}}(\text{sup}) = 0,011 \mu\text{B}$ y plata, $\mu_{\text{eff}}(\text{sup}) = 0,003 \mu\text{B}$, poseen valores más bajos. Todos los valores medidos son menores que el valor teórico que predice la teoría ($1-1,05 \mu\text{B}$), sugiriendo que no todos los átomos poseen momento magnético. Es probable que el acoplamiento ferromagnético que se presenta entre los átomos metálicos de la superficie es debido a su tamaño nanométrico y a la coordinación con doxiciclina.
2. Los valores de los momentos magnéticos calculados a través de mediciones con el magnetómetro son mayores que los calculados a través de la balanza de susceptibilidad J-M. Los primeros poseen mayor confiabilidad por la exactitud de las mediciones del campo magnético aplicado, lo que no sucede con la balanza J-M.
3. A pesar de la diferencia entre los momentos magnéticos totales calculados, considerando solo los átomos superficiales, por los dos métodos, los valores de los momentos magnéticos por átomo metálico de la superficie son similares en magnitud: Fe ($0,010-0,011 \mu\text{B}$), Cu ($0,019-0,026 \mu\text{B}$), Pd ($0,011 - 0,15 \mu\text{B}$) y Ag ($0,003 - 0,017 \mu\text{B}$)
4. Los valores de los momentos magnéticos calculados por átomo metálico de superficie, son comparables con los valores reportados en la literatura. En la Tabla 11 que sigue a continuación se comparan los valores con los escasos valores reportados hasta ahora.

5. Como los momentos magnéticos provienen desde la superficie de las NPs, las nanopartículas grandes que tienen una fracción menor de átomos superficiales, mostraran una magnetización reducida.

Tabla 11. Resumen de las características magnéticas y estructurales de las NPs sintetizadas y las reportadas en la bibliografía

Complejo	% <i>a</i>		Nº, <i>b</i> capas	M_{Sat} emu/g met	μ_{eff}^d atom sup	[Ref]
	Ligando	Metal				
NP Fe ₉₂₃ (DOX) ₃₀₈	58,24	21,45	3	0,43	0,011	tesis
NP Cu ₃₀₉ (SH)*	30,00	70,00	4	2,80 ^c	0,061	[46]
NP Cu ₂₀₅₇ (Dox) ₁₁₇₅	70,41	17,62	8	0,71	0,026	tesis
NP Cu ₃₀₉ /C matrix	92,00	8,00	4	0,30	0,006	[63]
NP Pd ₉₂₃ (DOX) ₄₆₁	54,43	26,08	6	0,31	0,015	tesis
NP Pd ₁₃ cluster (ab initio)			1		0,120	[62]
NP Pd ₅₆₁ (Phen) ₃₆ O ₂₀₀ cluster			5	0,40	0,016	[64]
NP Ag ₃₀₉ (SH)	22,00	78,00	4	7,40 ^c	0,273	[46]
NP Ag ₁₄₁₅ (DOX) ₇₀₇	55,93	27,19	7	0,32	0,017	Tesis
NP Ag ₂₁₀₅ (HS(CH ₂) ₆ SH)				0,08	0,011	[41]
NP Ag(jugo caña de azúcar), 9nm				0,097	0,013	[33]
NP Ag(jugo caña de azucar), 33nm				0,010	0,001	[33]
NP Au ₁₄₇ (SH)	15,00	85,00	3	6,00 ^c	0,334	[46]
NP Au(SH) ₂			3	0,64	0,036	[47]

a Porcentajes de ligando y metal determinados por análisis elemental y métodos analíticos. *b* Número de capas asumiendo estructura cúbica centradas en las caras, para las NPs. *c* Valores de magnetización calculados desde las curvas de magnetización a 5 K. Otros valores corresponden a 300 K. *d* Momentos magnéticos (en unidades μ_B) de los átomos magnéticos superficiales calculados con los resultados de magnetización M_s y la cantidad relativa de átomos superficiales en las NPs [37]. Phen = fenantrolina

La diferencia entre los momentos magnéticos superficiales calculados para las NPs de Ag y Cu y los valores reportados en la literatura, puede ser debida a la presencia de Ag₂O y/o AgO ($\chi = -1.8 \times 10^{-7}$ emu g⁻¹ Oe [65], ambos diamagnéticos, en la superficie de las NPs de Ag, y a la posible presencia de Cu₂O diamagnético y/o CuO antiferromagnético en la superficie de las NPs de Cu [46]. No fue posible evitar la oxidación parcial de la Ag y del Cu metálico durante la síntesis.

La observación de magnetismo permanente en elementos diamagnéticos a temperatura ambiente, fue primeramente reportada en nanopartículas de oro recubiertas con dodecanotiol $\text{Au}_{3871}(\text{C}_{12}\text{SH})_{365}$ (P. Mol ~ 800.000), caracterizadas utilizando dicroísmo circular magnético con rayos-X y espectroscopia Mossbauer-Au¹⁹⁷ [46]. Los mismos autores con similares procedimientos químicos de síntesis y caracterización, observaron magnetismo permanente inducido a temperatura ambiente en nanopartículas de plata y de cobre recubiertas de dodecanotiol [41,46,47].

Los metales de transición con configuración electrónica $4d$ no son magnéticos en su forma elemental, pero algunos de ellos, como Ru, Rh y Pd tienen una alta susceptibilidad que los hacen buenos candidatos para un magnetismo inducido. El paladio elemental cristaliza en forma cubica centrada en las caras (fcc) y es paramagnético ($\chi = +1.48 \times 10^{-6}$). En una gráfica $M(H)$ presenta una recta con pendiente positiva. Entre todos los elementos paramagnéticos el Pd(0) muestra los valores más altos del factor de Stoner ($s = 9,87$) y de susceptibilidad de Pauli, ambos característicos del ferromagnetismo. Debido a estas circunstancias, los estudios teóricos reportaron que el Pd(0) pudiera convertirse en un estado ferromagnético si se cumplieran algunas condiciones que conciernen a su estructura y/o al tamaño y forma de las nanopartículas [62,66-69]. Los estudios y observaciones realizadas, prueban que los mecanismos físicos asociados con la magnetización pueden ser extendidos a otros elementos, abriendo el camino a nuevas y aun no descubiertas aplicaciones en la investigación de cuestiones básicas del magnetismo.

Hasta ahora muy pocos artículos han sido publicados que traten sobre el magnetismo de Pd, Cu y Ag orgánicamente funcionalizados. Ninguno de ellos reporta el mismo comportamiento magnético, incluyendo el presente estudio. Los valores reportados desde 0,002 a 0,061 μ_B son comparables con los valores obtenidos en el presente trabajo pero mucho más bajos que el valor de $\sim 0,3 \mu_B$ para las NPs de Ag y de Au hasta ahora publicados [46]. Esta data diferente no debe ser tomada como contradictoria sino como complementaria. Todos ellos reflejan la generación de agujeros en el nivel de energía $5d$ como consecuencia de los diferentes enlaces entre la superficie de los átomos metálicos

y los diferentes grupos orgánicos. Las investigaciones deben estar dirigidas a comprender los mecanismos químicos y físicos detrás del comportamiento químico diferente que ha sido reportado.

CONCLUSIONES

- Los metales Cu $3d^{10}4s^1$, Ag $4d^{10}5s^1$ y Pd $4d^{10} 5s^0$ fueron seleccionados para su comparación por su similar estructura electrónica, afinidad química y el mismo comportamiento diamagnético en su estado elemental. Las NPs con doxiciclina fueron sintetizadas bajo las mismas condiciones experimentales. Las tres muestras exhibieron ferromagnetismo superficial permanente a temperatura ambiente con momentos magnéticos moderados y similares características magnéticas. En cuanto a las NPs de hierro, Fe $3d^64s^2$, con comportamiento ferromagnético, fueron seleccionadas para utilizarse como modelo de las condiciones experimentales de la síntesis, en la preparación de los demás compuestos estudiados.
- Se lograron sintetizar y caracterizar mediante técnicas magnéticas, espectroscópicas y analíticas, complejos metálicos de tamaño nano, utilizando como reactantes: doxiciclina como ligando y sales metálicas en forma de sulfato para Fe, Cu y Ag y cloruro para Pd. Los compuestos obtenidos fueron $Fe_{923}(DOX)_{308}$, $Cu_{2057}(DOX)_{1175}$, $Pd_{923}(DOX)_{461}$ y $Ag_{1415}(DOX)_{707}$.
- Todos los compuestos sintetizados a temperatura ambiente, presentan un comportamiento superparamagnético (ferromagnético, con muy baja coercitividad), bajo el campo magnético aplicado que sugiere la formación de nanopartículas metálicas.
- La espectroscopia UV–Visible, IR y el análisis elemental confirman la presencia del ligando doxiciclina en todas las nanopartículas metálicas.
- La caracterización magnética muestra que las NPs de Cu, Pd y Ag con orbitales *d* llenos, teóricamente diamagnéticos, exhiben superparamagnetismo (ferromagnetismo de muy baja coercitividad), que sugieren algún drenaje de la nube electrónica hacia la doxiciclina y/u orbitales *s* vacíos.
- El momento magnético calculado para los metales de la capa superficial para las NPs metálicas de Cu y Pd concuerdan con los valores reportados utilizando tioles como ligando. El momento magnético calculado para los átomos superficiales de las

NPs de Ag es más bajo que los reportados en la literatura, probablemente por formación de óxidos de plata diamagnéticos.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Bazhina, E. S.; Gogoleva, N. V.; Zorina-Tikhonova, E. N.; Kiskin, M. A.; Sidorov, A. A. y Eremenko, I. L. 2019. Homo- and heteronuclear architectures of polynuclear complexes containing anions of substituted malonic acids: Synthetic approaches and analysis of molecular and crystal structures. *Journal of Structural Chemistry*, 60(6): 855–881.
- [2] Baig, N., Kammakakam, I., y Falath, W. 2021. Nanomaterials: a review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges. *Materials Advances*, 2(6): 1821–1871.
- [3] Fuentes, M. y Pérez, J. 2000. Química bioinorgánica. Una ciencia interdisciplinar en desarrollo. *Encuentros multidisciplinares*. Vol 2. N°5.
- [4] Daoush, W. 2017. Co-precipitation and magnetic properties of magnetite nanoparticles for potential biomedical applications. *Journal of Nanomedicine Research*, 5(3): 00118.
- [5] Nisticò, R.; Cesano, F. y Garello, F. 2020. Magnetic materials and systems: Domain structure visualization and other characterization techniques for the application in the materials science and biomedicine. *Inorganics*, 8:6.
- [6] Akbarzadeh, A.; Samiei, M. y Davaran, S. 2012. Magnetic nanoparticles: preparation, physical properties, and applications in biomedicine. *Nanoscale Research Letters*, 7:144.
- [7] De Lózar P. 2016. *Mejora de la coercitividad y remanencia magnética de las aleaciones de hierro y níquel*. Trabajo de grado. Departamento de Ingeniería y Ciencia de los Materiales y del Transporte, Universidad de Sevilla, Sevilla.
- [8] Ruíz, P. 2016. *Nanopartículas Magnéticas para Tratamiento y Diagnóstico de Cáncer*. Trabajo de grado. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.
- [9] Weiss, P. 1907. L'hypothèse du champ moléculaire et la propriété ferromagnétique. *Journal de Physique Théorique et Appliquée*, 6 (1): 661-690.
- [10] Blanco, V. 2011. *Propiedades magnéticas de nanopartículas de ferritas Mfe2O4 (M: elemento de transición)*. Tesis Doctoral. Departamento de Química Inorgánica, Universidad Complutense de Madrid, Madrid
- [11] Chamé Fernández, K. 2013. *Síntesis y Caracterización de Nanopartículas Magnéticas*. Tesis Doctoral. Centro de Investigaciones en Óptica. León.

- [12] García Jimeno, S. 2012. *Nanopartículas magnéticas para aplicaciones biomédicas*. Tesis Doctoral. Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, Barcelona.
- [13] Anacona, J.R.; Loroño, M.; Marpa, D.; Ramos, C.; Celis, F. 2020. Synthesis, characterization, density functional theory calculations, and in vitro antibacterial activity of novel transition metal complexes containing an O₃-tridentate amoxicillin based Schiff base: A silver(II) complex as alternative against *Pseudomonas aeruginosa* resistant to amoxicillin. *Applied. Organometallic. Chemistry.*, 34, e5755
- [14] Anacona, J.R.; Santaella, J.; Al-shemary, R.; Amenta, J.; Otero, A.; Ramos, C.; Celis, F. 2021. Ceftriaxone-based Schiff base transition metal(II) complexes. Synthesis, characterization, bacterial toxicity, and DFT calculations. Enhanced antibacterial activity of a novel Zn(II) complex against *S. aureus* and *E. coli*. *Journal Inorganic Biochemistry* 223, 111519
- [15] Anacona, J.R.; Ruiz, K.; Loroño, M.; Celis, F. 2019 Antibacterial activity of transition metal complexes containing a tridentate NNO phenoxymethylpenicillin-based Schiff base. An anti MRSA iron(II) complex. *Applied Organometallic Chemistry* 33, e4744
- [16] Gupta, A.; Mumtaz, S.; Li, C.-H.; Hussain, I. y Rotello, V. M. 2019. Combatting antibiotic-resistant bacteria using nanomaterials. *Chemical Society Reviews*. 48: 215-227.
- [17] Jiang, Z.; Ngoc, D. B. Le.; Gupta, A. y Rotello, V. 2015. Cell surface-based sensing with metallic nanoparticles. *Chemical Society Reviews*, 44: 4264–4274.
- [18] Hajipour, M.; Fromm, K.; Akbar Ashkarran, A.; Jimenez de Aberasturi, D.; de Laramendi, R.; Rojo, T.; Serpooshan, V.; Parak W. y Mahmoudi, M. 2012. Antibacterial properties of nanoparticles. *Trends in Biotechnology*, 30(10): 499–511.
- [19] Miller, K. P.; Wang, L.; Benicewicz, B. C. y Decho, A. W. 2015. Inorganic nanoparticles engineered to attack bacteria. *Chemical Society Reviews*, 44(21): 7787–7807.
- [20] Fayaz, AM.; Balaji, K.; Girilal, M.; Yadav, R.; Kalaichelvan, PT. y Venketesan, Rs. 2010. Biogenic synthesis of silver nanoparticles and their synergistic effect with antibiotics: a study against gram-positive and gram-negative bacteria. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 6 (1): 103-109.
- [21] Guerra, W; Pereira-Maia, E. y Fontes, A. 2018. Síntese e caracterização de um novo complexo bimetálico de Pd(II) contendo o antibiótico oxitetraciclina. *Eclética Química Journal*, 35(4):39.
- [22] Guerra, W.; Silva-Caldeira, P.; Terenzi, H. y Pereira-Maia, E. 2016. Impact of metal coordination on the antibiotic and non-antibiotic activities of tetracycline-based drugs. *Coordination Chemistry Reviews*, 327-328: 188–199.

- [23] Guerra, W.; Silva, I. R.; Azevedo, E. A.; Monteiro, A. R. de S.; Bucciarelli-Rodriguez, M.; Chartone-Souza, E.; Silveira, J.; Fontes, A. y Pereira-Maia, E. C. 2006. Three new complexes of platinum(II) with doxycycline, oxytetracycline and chlortetracycline and their antimicrobial activity. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 17(8), 1627–1633.
- [24] Raza, M.; Ali, S.; Ateeq, M.; Perveen, S.; Ahmed, S.; Bertino, M. y Ali, M. 2014. Morphological analysis of the antimicrobial action of silver and gold nanoparticles stabilized with ceftriaxone on *Escherichia coli* using atomic force microscopy. *New Journal of Chemistry*, 38(11): 5633-5640.
- [25] Markowska, K.; Grudniak, A. M.; Krawczyk, K.; Wrobel, I. y Wolska, K. I. 2014. Modulation of antibiotic resistance and induction of a stress response in *Pseudomonas aeruginosa* by silver nanoparticles. *Journal of Medical Microbiology*, 63(6): 849–854.
- [26] Kora, A. y Rastogi, R. 2013. Capped silver nanoparticles in combination with antibiotics, on model Gram-negative and Gram-positive bacteria. *Bioinorganic Chemistry and Applications*. 871097 doi: 10.1155/2013/871097
- [27] Silva, H.; Lima, K.; Cardoso, M.; Oliveira, J.; Melo, M.; Sant'Anna, C.; Eugenio, M. y Gasparotto, L. 2015. Doxycycline conjugated with polyvinylpyrrolidone-encapsulated silver nanoparticles: a polymer's malevolent touch against *Escherichia coli*. *Royal Society of Chemistry Advances*, 5(82): 66886–66893.
- [28] Garoufis, A.; Hadjikakou, S. K. y Hadjiliadis, N. 2009. Palladium coordination compounds as anti-viral, anti-fungal, anti-microbial and anti-tumor agents. *Coordination Chemistry Reviews*, 253, 1384–1397.
- [29] Guerra, W.; de Andrade Azevedo, E.; de Souza Monteiro, A. R.; Bucciarelli-Rodriguez, M.; Chartone-Souza, E.; Nascimento, A. M. A.; Fontes, A.; Le Moyec, L. y Pereira-Maia, E. C. 2005. Synthesis, characterization, and antibacterial activity of three palladium(II) complexes of tetracyclines. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 99: 2348–2354.
- [30] Silva, P. P.; Guerra, W.; Silveira, J. N.; Ferreira, A. M. da C.; Bortolotto, T.; Fischer, F. L.; Terenzi, H.; Neves, A. y Pereira-Maia, E. C. 2011. Two new ternary complexes of copper(II) with tetracycline or doxycycline and 1,10-phenanthroline and their potential as antitumoral: Cytotoxicity and DNA cleavage. *Inorganic Chemistry*, 50, 6414–6424.
- [31] Burriel, F.; Lucena, F.; Arribas, S. 2001. *Química Analítica Cualitativa*. S.A. Ediciones Paraninfo, Madrid
- [32] Nakamoto, K. 2008. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds: Part A: Theory and Applications in Inorganic Chemistry. 6ed., Wiley, New York, USA.

- [33] Mitra, J. and Sharma A. 2015, Luminescent, ferromagnetic silver glyconanoparticles: synthesis to annealing-induced substrate specific transformation. *Royal Society Chemistry Advances*, 5, 28901.
- [34] Kammori, O.; Yamaguchi, N. and Sato, K. 1967. Infrared absorption spectra of metal oxides. *Bunseki Kagaku*, 16: 1050–1055. DOI:10.2116/bunsekikagaku.16.1050
- [35] Elango, M.; Deepa, M.; Subramanian, R.; Mohamed Musthafa, A. 2017, Synthesis, characterization, and antibacterial activity of polyindole/Ag–CuO nanocomposites by reflux condensation method. *Polymer-Plastics Technology & Engineering*. DOI:10.1080/03602559.2017.1410832
- [36] Tura, J.M.; Regull, P.; Victori, L.; De Castellar, M.D. 1988, XPS and IR (ATR) analysis of Pd oxide films obtained by electrochemical methods. *Surface and Interface Analysis*, 11: 447-449.
- [37] Englebienne, P.; Van Hoonacker, A. and Verhas, M. 2003. Surface plasmon resonance: principles, methods and applications in biomedical sciences. *Spectroscopy*, 17: 255-273
- [38] Klačanová, K.; Fodran, P.; Šimon, P.; Rapta, P.; Boča, R.; Jorík, V.; Miglierini, M.; Kolek, E. and Čaplovič, L. 2013 Formation of Fe(0)-Nanoparticles via Reduction of Fe(II) Compounds by Amino Acids and Their Subsequent Oxidation to Iron Oxides. *Journal Chemistry*. DOI: 10.1155/2013/961629
- [39] Lisiecki, I. and Pileni M.P. 1993. Synthesis of copper metallic clusters using reverse micelles as microreactors. *Journal of the American Chemical Society*, 115: 3887–96.
- [40] Guanghui, L.; Xuefen, N. and Hongfei, Lv. 2017. Biosynthesis of supported Pd nanoparticles using Poplar leaf as a reducing agent and carrier: A green route to highly efficient and reusable Suzuki coupling reaction catalyst. *Inorganic and Nano-Metal Chemistry*, 47(8): 1226-1233.
- [41] Suber, L.; Fiorani, D.; Scavia, G.; Imperatori, P. and Plunkett, W.R. 2007. Permanent magnetism in dithiol-capped silver nanoparticles. *Chemistry of Materials*, 19: 1509-1517.
- [42] Guzman, A.J.; Rengifo, J.C. y Echevarria, J.M. 2020. Síntesis y caracterización de nanopartículas de cobre (NPs Cu) por el método poliol asistido vía microondas (mw). *Revista Sociedad Química Perú*, 86: 412-427.
- [43] Lakshmipathy, R.; Palakshi Reddy, B.; Sarada, N.C.; Chidambaram, K. and Khadeer Pasha, Sk. 2015. Watermelon rind-mediated green synthesis of noble palladium nanoparticles: catalytic application. *Applied Nanoscience*, 5: 223–228.

- [44] Cotton, A. y Wilkinson, G. 2006. *Química Inorgánica Avanzada*. Limusa, México.
- [45] Housecroft, C. and Sharpe, A. 2012. *Inorganic Chemistry*. Pearson, London. UK
- [46] Garitaonandia, J.S.; Insausti, M.; Goikolea, E.; Suzuki, M.; Cashion, J.D.; Kawamura, N.; Ohsawa, H.; Gil de Muro, I.; Suzuki, K.; Plazaola, F. and Rojo, T. 2008. Chemically induced permanent magnetism in Au, Ag, and Cu nanoparticles: Localization of the magnetism by element selective techniques. *Nano Letters*, 8: 661-667.
- [47] Crespo, P.; Litran, R.; Rojas, T.C.; Multigner, M.; de la Fuente, J.M.; Sanchez-Lopez, J.C.; Garcia, M.A.; Hernando, A.; Penades, S. and Fernandez, A. 2004. Permanent, magnetic anisotropy, and hysteresis of thiol-capped gold nanoparticles. *Physical Review Letters*., 93: 087204.
- [48] Leff, D. V., Brandt, L. and Heath, J. R. 1996. Synthesis and Characterization of Hydrophobic, Organically-Soluble Gold Nanocrystals Functionalized with Primary Amines. *Langmuir*, 12: 4723-4730.
- [49] Boyen, H.-G.; Kastle, G.; Weigl, F.; Koslowski, B.; Dietrich, C.; Ziemann, P.; Spatz, J. P.; Riethmuller, S.; Hartmann, C.; Moller, M.; Schmid, G.; Garnier, M. G.; Oelfhafen, P. 2002. Oxidation-Resistant Gold-55 clusters. *Science* 297, 1533-1536.
- [50] Jiang, G.; Wang, L.; Chen, T.; Yu, H. and Chen, C. 2006. Preparation of Gold nanoparticles in the presence of poly(benzyl ether) alcohol dendrons. *Materials Chemistry and Physics*. 98: 76-82.
- [51] Brust, M.; Walker, M.; Bethell, D.; Schiffrin, D. J. and Whyman, R. 1994. Synthesis of thiol-derivatised gold nanoparticles in a two-phase Liquid-Liquid system. *Journal of the Chemical Societ., Chemical Communications*. 801-802.
- [52] de la Presa, P.; Multigner, M.; de la Venta, J. and Garcia, M. A. 2006. Structural and magnetic characterization of oleic acid and oleylamine-capped gold nanoparticles. *Journal of Applied Physics*, 100: 123915-123920.
- [53] Zhang, P. and Sham, T.K. 2002. Tuning the electronic behavior of Au nanoparticles with capping molecules. *Applied Physics Letters*, 81: 736-738
- [54] Miessler, G.L.; Fischer, P.J. and Tarr, D.A. 2014. *Inorganic Chemistry*. 5ed. Pearson. London. UK.
- [55] Drago, R.S. 1992. *Physical Methods for Chemists*. 2 ed. Surfside Scientific Publishers, Gainesville, Florida.
- [56] Girolami, G.S.; Rauchfuss, T.B. and Angelici, R.J. 1999. *Synthesis and Technique in Inorganic Chemistry: A Laboratory Manual*. 3ed. University Science Books. Sausalito, California.

- [57] Bain, G. and Berry, J. 2008. Diamagnetic corrections and Pascal's constants. *Journal of Chemical Education*, 85: 532-536.
- [58] Hutchinson, B.; Hance, R.L.; Hardegree, E.L.; Russell, S.A. 1980. A Simple demonstration of the Curie-Weiss law and a Spin-Crossover compound. *Journal Chemical Education*. 57: 830-831
- [59] Lancashire, R. 2021. "Magnetic susceptibility measurements". "Chemistry LibreTexts". <[https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic_Chemistry/Map%3A_Inorganic_Chemistry_\(Housecroft\)/04%3A_Experimental_techniques/4.14%3A_Magnetism/Magnetic_Susceptibility_Measurements](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic_Chemistry/Map%3A_Inorganic_Chemistry_(Housecroft)/04%3A_Experimental_techniques/4.14%3A_Magnetism/Magnetic_Susceptibility_Measurements)> (10/01/22)
- [60] Landee, C.P.; Turnbull, M.M. 2014. Review: A gentle introduction to magnetism: units, fields, theory, and experiments. *Journal Coordination Chemistry*, 67: 375-439
- [61] Schmid, G. 1992. Large Clusters and Colloids. Metals In the Embryonic State. *Chemical Reviews*, 92: 1709-1727.
- [62] Reddy, B.V.; Khanna, S.N. and Dunlap, B.L. 1993. Giant magnetic moments in 4d clusters. *Physics Review Letters*, 70: 3323.
- [63] Kocharian, A.; Gyulasaryan, H.; Estiphanos, M.; Avramenko, M.; Nelms, K.; Bernal, O.; Sharoyan, E. and Manukyan, A. 2018. Ferromagnetism and Giant Paramagnetism of Copper Nanoparticles in Carbon Matrix. *IEEE Transactions on Magnetics*.
- [64] van Ruitenbeek, J. M.; Jurgens, M.J.G.M.; Schmid, G.; van Leeuwen, D.A.; Zandbergen, H.W. and de Jongh, L.J. 1991. Metallic susceptibility in a giant molecule: Pd₅₆₁Phen₃₆O₂₀₀ *Z. Zeitschrift für Physik D Atoms, Molecules and Clusters*, 19: 267-270.
- [65] McMillan, J.A. 1960. Magnetic properties and crystalline structure of AgO. *Journal of Inorganic Nuclear Chemistry*, 13: 28-31.
- [66] Van Leeuwen, D.A.; Van Ruitenbeek, J.M.; Schmid, G. and De Jongh, L.J. 1992. Size-dependent magnetisation of Pd clusters and colloids. *Physics Letters A*, 170: 325–333.
- [67] Bouarab, S., Demangeat, C, Mokrani, A. and Dreyssé, A. 1990. Onset of magnetism in palladium slabs. *Physics Letters A*, 151: 103–105.
- [68] Zhu, J., Bylander, D.M. and Kleinman, L. 1990. Ferromagnetic properties of Pd monolayers. *Physics Review B*, 42: 2874–2877.
- [69] Lee, K. 1998. Possible magnetism in small palladium clusters. *Physics Reviews B*, 58: 2391–2391.

APENDICES

APÉNDICE 1

El cálculo, para complejos mononucleares, del momento magnético considerando los tres tipos de acoplamiento, spin-spin, orbital-orbital y spin-orbital (Russell-Saunders), se puede obtener mediante la ecuación:

$$\mu_{\text{eff}} = \mu_J = g [J(J+1)]^{1/2} \mu_B \quad \text{Ec. A}_1$$

donde μ_J es el momento magnético efectivo, J es el número cuántico del momento angular total y g es el factor de Landè, que considera la diferente contribución orbital y de espín al momento total y que está definido por

$$g = 1 + [J(J+1) + S(S+1) - L(L+1)] / 2J(J+1) \quad \text{Ec. A}_2$$

considerando solo acoplamiento espín-orbital, μ_{S+L} ,

$$\mu_{S+L} = [4S(S+1) + L(L+1)]^{1/2} \mu_B \quad \text{Ec. A}_3$$

En ausencia de acoplamiento espín-orbital, el acoplamiento espín-espín. μ_S , es

$$\mu_S = g [S(S+1)]^{1/2} = [4S(S+1)]^{1/2} \mu_B \quad \text{Ec. A}_4$$

Para los elementos de transición, la ecuación A4 se puede reescribir, considerando que $S = n(1/2)$, siendo n el número de electrones desapareados, el momento magnético μ_S se puede deducir de n según:

$$\mu_S = [4S(S+1)]^{1/2} = [n(n+2)]^{1/2} \mu_B \quad \text{Ec. A}_5$$

La tabla A1 que sigue, muestra los valores calculados para el momento magnético μ_S polinuclear de los compuestos sintetizados. De igual forma, se muestran los valores calculados del momento magnético para complejos octaédricos mononucleares de alto

spin considerando los distintos acoplamientos. Al comparar los resultados, se puede observar que, los valores calculados de μ_S para los complejos trinucleares son más elevados que en relación a los complejos mononucleares, a pesar de la no interacción entre los centros metálicos.

Tabla A1. Comparación de momentos magnéticos (μ_B) calculados considerando compuestos mono y polinucleares

Compuesto	Complejo mononuclear						
	Metal	μM^0	Metal (M^{2+})	μ_S	μ_{S+L}	μ_J	μ_S trinuclear
Fe ₃ DOX	⁵ D ₄	2,23	$t_{2g}^4 e_g^2$ ⁵ T _{2g} (S=2)	4,90	5,50	6,70	8,48
Cu _{3,5} DOX ₂	² D _{5/2}	0,00	$t_{2g}^6 e_g^3$ ² E _g (S=1/2)	1,73	3,00	3,55	3,244
Pd ₂ DOX	³ F ₄	0,00	$t_{2g}^6 e_g^2$ ³ S ₀ (S=1)	2,83	4,49	5,59	4,00
Ag ₃ DOX _{1,5}	² S ₀	0,00	$t_{2g}^6 e_g^4$ ¹ S ₀ (S=0)	1,73	1,73	1,73	3,00

APÉNDICE 2

El tamaño molecular y el momento magnético total guardan relación con el número de capas de elementos metálicos que formen la partícula esférica. Un esquema didáctico del N° de átomos metálicos totales que se forman considerando el número de capas, se puede obtener considerando un empaquetamiento cúbico centrado en las caras.

En este sentido, el número total de átomos es:

$$(5/3)n(n+1) (2n+1)+2n+1$$

y el número de átomos superficiales en una capa n es:

$$10n^2+2$$

Tabla A2. Número de átomos superficiales y totales según el número de capas

N° capas	Átomos superficiales	Átomos totales	%
1	12	13	0,923
2	42	55	0,764
3	92	147	0,626
4	162	309	0,524
5	252	561	0,449
6	362	923	0,392
7	492	1415	0,348
8	642	2057	0,312
9	812	2869	0,283
10	1002	3871	0,259

METADATOS

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 1/6

Título	SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS POLINUCLEARES A PARTIR DE DOXICICLINA
Subtítulo	

Autor(es)

Apellidos y Nombres	Código CVLAC / e-mail	
GUTIÉRREZ ESPARRAGOZA, GALY LOANA	CVLAC	25.844.883
	e-mail	loanagaly@gmail.com
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	

Palabras o frases claves:

Doxiciclina, complejos polinucleares, superparamagnetismo

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 2/6

Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Sub área
Ciencias	Química de Coordinación

Resumen (abstract):

Fueron sintetizados cuatro compuestos: $Fe_{923}(DOX)_{308}$, $Cu_{2057}(DOX)_{1175}$, $Pd_{923}(DOX)_{461}$ y $Ag_{1415}(DOX)_{707}$. Todos obtenidos a temperatura ambiente, utilizando doxiciclina como ligando y sales metálicas en forma de sulfato para hierro, cobre y plata y cloruro para paladio. Para caracterizar los complejos obtenidos, se emplearon diferentes técnicas analíticas y espectroscópicas, tales como: termogravimetría, susceptibilidad magnética, magnetización, espectroscopia infrarroja y espectroscopia ultravioleta-visible. Bajo un campo magnético, dichos complejos presentan un comportamiento superparamagnético (ferromagnético, con muy baja coercitividad), lo que sugiere la formación de nanopartículas metálicas. El momento magnético calculado para los metales de la capa superficial para las NPs metálicas de Cu y Pd concuerdan con los valores reportados utilizando tioles como ligando. El momento magnético calculado para los átomos superficiales de las NPs de Ag es más bajo que los reportados en la literatura, probablemente por formación de óxidos de plata diamagnéticos.

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 3/6

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
Anaconda, Juan Roberto	ROL	C <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input checked="" type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/>
	CVLAC	13.631.187
	e-mail	juananacona@gmail.com
	e-mail	
Tenia, Rita	ROL	C <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> U <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	12.530.554
	e-mail	rtenia@gmail.com
	e-mail	
Vívenes, Alexis	ROL	C <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> U <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	13.836.669
	e-mail	alexisvivenes@gmail.com
	e-mail	

Fecha de discusión y aprobación:

Año	Mes	Día
2022	08	02

Lenguaje: SPA

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/6

Archivo(s):

Nombre de archivo	Tipo MIME
Tesis_DOX.doc	Application/word

Alcance:

Espacial: Internacional (Opcional)

Temporal: _____ (Opcional)

Título o Grado asociado con el trabajo:

Licenciado(a) en QUÍMICA

Nivel Asociado con el Trabajo: Licenciado(a)

Área de Estudio:

Química

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

Universidad de Oriente

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 5/6



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
CONSEJO UNIVERSITARIO
RECTORADO

CUN°0975

Cumaná, 04 AGO 2009

Ciudadano
Prof. JESÚS MARTÍNEZ YÉPEZ
Vicerrector Académico
Universidad de Oriente
Su Despacho

Estimado Profesor Martínez:

Cumplo en notificarle que el Consejo Universitario, en Reunión Ordinaria celebrada en Centro de Convenciones de Cantaura, los días 28 y 29 de julio de 2009, conoció el punto de agenda **"SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR TODA LA PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE LA UNIVERSIDAD DE ORIENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UDO, SEGÚN VRAC N° 696/2009"**.

Leído el oficio SIBI – 139/2009 de fecha 09-07-2009, suscrita por el Dr. Abul K. Bashirullah, Director de Bibliotecas, este Cuerpo Colegiado decidió, por unanimidad, autorizar la publicación de toda la producción intelectual de la Universidad de Oriente en el Repositorio en cuestión.

Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
SISTEMA DE BIBLIOTECA
RECIBIDO POR <i>[Firma]</i>
FECHA <u>5/8/09</u> HORA <u>5:30</u>

Cordialmente,

[Firma]
JUAN A. BOLANOS CUNVELO
Secretario


C.C: Rectora, Vicerrectora Administrativa, Decanos de los Núcleos, Coordinador General de Administración, Director de Personal, Dirección de Finanzas, Dirección de Presupuesto, Contraloría Interna, Consultoría Jurídica, Director de Bibliotecas, Dirección de Publicaciones, Dirección de Computación, Coordinación de Teleinformática, Coordinación General de Postgrado.

JABC/YGC/manuja


Apartado Correos 094 / Telfs: 4008042 - 4008044 / 8008045 Telefax: 4008043 / Cumaná - Venezuela

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso- 6/6

Artículo 41 del REGLAMENTO DE TRABAJO DE PREGRADO (vigente a partir del II Semestre 2009, según comunicación CU-034-2009) : “los Trabajos de Grado son de la exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente, y sólo podrán ser utilizados para otros fines con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo, quien deberá participarlo previamente al Consejo Universitario para su autorización”.



GALY L. GUTIÉRREZ E.
AUTOR



JUAN R. ANACONA, PhD
ASESOR