



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

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS POLINUCLEARES A PARTIR
DE CEFOTAXIMA COMO LIGANDO PUENTE
(Modalidad: Tesis de grado)

ARIANNY ALICIA CARDIETT TORRES

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

CUMANÁ, 2012

INDICE

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTO	ii
LISTA DE TABLAS	iii
RESUMEN	v
INTRODUCCIÓN	1
METODOLOGÍA	12
SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS METÁLICOS	12
Síntesis del complejo de hierro(II) con cefotaxima sódica	12
Síntesis del complejo de níquel(II) con cefotaxima sódica	13
Síntesis del complejo de cobalto(II) con cefotaxima sódica	13
Síntesis del complejo de cobre(II) con cefotaxima sódica	14
CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPLEJOS SINTETIZADOS	14
Análisis elemental cuantitativo	15
Análisis elemental cualitativo	15
Método crioscópico de Rast	16
Análisis térmico para la determinación de agua y contenido de metal	17
Determinaciones gravimétricas	18
Medidas de susceptibilidad magnética	19
Propiedades magnéticas a bajas temperaturas	19
Espectroscopia ultravioleta-visible (UV-Visible)	20
Espectroscopia infrarroja (IR)	20
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	21
Análisis elemental cuantitativo	21
Análisis elemental cualitativo	22
Método crioscópico de Rast	23
Análisis térmico para la determinación de agua y de metal	24
Determinación del contenido metálico a partir de reacciones de precipitación en fase homogénea	26
Determinación de sulfato	28
Medidas de susceptibilidad magnética	29
Momentos magnéticos de los complejos metálicos	31
Propiedades magnéticas del complejo $[\text{Fe}_7(\text{cefotaxima})(\text{OH})_{13}(\text{H}_2\text{O})_{24}]$ a bajas temperaturas	33
Espectroscopia ultravioleta-visible	35
Espectroscopia infrarroja	40
Estructuras sugeridas para los complejos	45
BIBLIOGRAFÍA	48
HOJA DE METADATOS	51

DEDICATORIA

A

Mis padres, Alicia Torres y Luis Alfredo Cardiett. Muy especialmente, a mi madre por enseñarme a luchar, por guiarme, por apoyarme en todo momento, por amarme y darme toda esa fuerza para continuar. Te amo mamá, tú fuiste mi mayor inspiración, este logro es por ti y para ti. Gracias por tu esfuerzo y dedicación.

Mis hermanos. En especial, a mis seis hermanas, por su motivación, apoyo incondicional y por los consejos que siempre me brindaron. Sé que este logro las enorgullece mucho.

Mis sobrinos, que este logro les sirva de ejemplo, motivación e inspiración para salir adelante.

César Marcano, mi novio, quien estuvo siempre allí apoyándome y motivándome a seguir firme en esta meta.

AGRADECIMIENTO

Primeramente a mi Dios, por guiar mis pasos y permitirme culminar.

A la Universidad de Oriente, por brindarme sus instalaciones para desarrollarme profesionalmente.

Al profesor Juan Anacona, Ph. D., mi tutor, a quien siempre le estaré muy agradecida por haberme asesorado, por brindarme sus conocimientos en la elaboración de mi tesis de grado y hasta por regañarme en los momentos necesarios.

A los profesores Gustavo Liendo, William Henríquez y Arístides Rojas, quienes me transmitieron muchos de sus conocimientos y fueron parte de mi desarrollo académico a lo largo de la carrera.

Al jefe del Departamento de Química, el profesor Daniel Loroño, por facilitarme los equipos necesarios para la realización de ciertos análisis.

A mi compañera y gran amiga Julineth Guerra, por su colaboración en la realización de los análisis térmicos y por ayudarme en aquellos momentos que lo necesité.

A mi compañero y amigo Manuel León, por brindarme su ayuda cuando lo necesité.

A mi gran amigo José Bucarito, por ayudarme a lo largo de la carrera.

A todos mis compañeros del laboratorio 306 de química de coordinación. En especial a Olexis Mundarain, Aurimil Abreu, Natiana Noriega, Yolving Malavé, César Ramos, Luis Martínez y Joel Muñoz, por ayudarme y estar allí cuando los necesité.

A todos mil gracias, ustedes hicieron posible la realización de este trabajo.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Análisis elemental de los complejos metálicos.	21
Tabla 2. Análisis elemental cualitativo de los complejos metálicos.....	22
Tabla 4. Contenido de agua en los complejos.	25
Tabla 5. Contenido de metal en los complejos.	25
Tabla 6. Contenido de metal en los complejos.	28
Tabla 7. Contenido de sulfato obtenido como sulfato de bario.	28
Tabla 8. Medidas de susceptibilidad magnética de los complejos.	31
Tabla 9. Momentos magnéticos (μ_{eff}) medidos y calculados.	32
Tabla 10. Medidas de susceptibilidad magnética del complejo [Fe ₇ (cefotaxima)(OH) ₁₃ (H ₂ O) ₂₄] a bajas temperaturas.....	33
Tabla 11. Principales transiciones electrónicas de la cefotaxima y de los complejos.	36
Tabla 12. Principales bandas IR de la cefotaxima y de los complejos (cm ⁻¹).	41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructuras de los ligandos formados [4].	3
Figura 2. Estructuras de los complejos polinucleares de cobre(II) [4].	3
Figura 3. Estructura del primer <i>cluster</i> $[\text{Mn}_{12}\text{O}_{12}(\text{CH}_3\text{COO})_{16}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2-}$. Las moléculas de ácido acético y de agua se han omitido para simplificar la representación.	6
Figura 4. Estructura del SMM $[\text{Fe}_8\text{O}_2(\text{OH})_{12}(\text{tacn})_6]^{8+}$.	7
Figura 5. Fórmula estructural del anillo β -lactámico.	8
Figura 6. Estructura básica de las cefalosporinas.	8
Figura 7. Fórmula estructural de la cefotaxima de sodio.	9
Figura 8. Fórmula estructural sugerida de los complejos $[\text{M}(\text{cefotaxima})\text{Cl}]$, $\text{M} = \text{Mn}^{2+}$, Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} y Ca^{2+} [23].	10
Figura 9. Fórmula estructural sugerida del complejo $[\text{Sn}(\text{cefotaxima})\text{Cl}]$ [24].	10
Figura 10. Fórmula estructural sugerida del complejo $[\text{Cu}(\text{cefotaxima})(\text{sulfatiazol})]$ [25].	11
Figura 11. Dependencia de los valores $\chi_M^{\text{correc. T}}$ vs T y μ_{eff} vs T para el complejo de $[\text{Fe}_7(\text{cefotaxima})(\text{OH})_{13}(\text{H}_2\text{O})_{24}]$.	34
Figura 12. Espectro UV-visible de la cefotaxima de sodio.	37
Figura 13. Espectro UV-Visible del complejo $[\text{Fe}_7(\text{cefotaxima})(\text{OH})_{13}(\text{H}_2\text{O})_{24}]$.	38
Figura 14. Espectro UV-Visible del complejo $[\text{Ni}_6(\text{cefotaxima})(\text{SO}_4)(\text{OH})_9(\text{H}_2\text{O})_{13}]$.	39
Figura 15. Espectro UV-Visible del complejo $[\text{Co}_4(\text{cefotaxima})(\text{OH})_7(\text{H}_2\text{O})_{10}]$.	39
Figura 16. Espectro UV-Visible del complejo $[\text{Cu}_4(\text{cefotaxima})(\text{OH})_7(\text{H}_2\text{O})_{25}]$.	40
Figura 17. Espectro IR de la cefotaxima de sodio.	42
Figura 18. Espectro IR del complejo $[\text{Fe}_7(\text{cefotaxima})(\text{OH})_{13}(\text{H}_2\text{O})_{24}]$.	43
Figura 19. Espectro IR del complejo $[\text{Ni}_6(\text{cefotaxima})(\text{SO}_4)(\text{OH})_9(\text{H}_2\text{O})_{13}]$.	43
Figura 20. Espectro IR del complejo $[\text{Co}_4(\text{cefotaxima})(\text{OH})_7(\text{H}_2\text{O})_{10}]$.	44
Figura 21. Espectro IR del complejo $[\text{Cu}_4(\text{cefotaxima})(\text{OH})_7(\text{H}_2\text{O})_{25}]$.	44
Figura 22. Fórmula estructural propuesta para el complejo heptanuclear de hierro.	45
Figura 23. Fórmula estructural propuesta para el complejo hexanuclear de níquel.	46
Figura 24. Fórmula estructural propuesta para el complejo tetranuclear de $\text{M} = \text{Co}, \text{Cu}$.	46

INTRODUCCIÓN

El gran interés que existe por la formación de complejos polinucleares de metales de transición, generalmente llamados “*clusters* de espín”, viene dado fundamentalmente, por las propiedades eléctricas y magnéticas que presentan algunos de estos compuestos. El interés en sus propiedades magnéticas radica en las potenciales aplicaciones tecnológicas de estos complejos de dimensiones nanométricas, en los que los espines de los iones metálicos pueden interaccionar entre sí, dando lugar a lo que se conoce como “imanes unimoleculares” [1].

La síntesis y caracterización de complejos polinucleares ha adquirido una gran importancia en los últimos años, debido al interés que existe por conocer y simular las estructuras y funciones de los centros activos polinucleares, presentes en algunas metaloenzimas que regulan los procesos biológicos, así como la búsqueda de aplicaciones potenciales para estos nuevos materiales [1]. Estructuralmente, estos compuestos presentan una porción central en la que varios iones paramagnéticos, iguales o diferentes, se encuentran unidos generalmente por ligandos oxo, carboxilato, sulfato, etc. formando puentes, rodeada a su vez por una capa exterior de distintos ligandos terminales. Los complejos metálicos polinucleares no están limitados a los que tienen ligandos puente, ya que trabajos realizados indican que un importante número de estos complejos tienen enlaces metal-metal directos [2].

Numerosos ligandos han puesto de manifiesto su capacidad de formación de puentes entre centros metálicos y, consecuentemente, éstos son óptimos en el campo de la ingeniería cristalina para la formación de polímeros de coordinación y de otras especies polinucleares. Pero, quizás, de todos ellos, el grupo carboxilato sea el más versátil en la formación de tales materiales [1].

Los complejos metálicos puenteados por grupos hidroxilo y alcoxo exhiben comportamiento magnético en el rango ferromagnético al antiferromagnético

dependiendo de la geometría de la unidad puente $M_2(OR)_2$ ($R= H$, alquil, aril). Los estudios han establecido que el tipo y magnitud de la interacción es influenciado por la separación metal-metal, la distancia del puente M-O, el ángulo M-O-M, el ángulo diedro entre los planos formados por las dos unidades M-O adyacentes en una unidad M_2O_2 , y el centro de simetría de M. Interesantemente, estos complejos polinucleares generalmente formados por reacciones de autoensamble, exhiben aspectos estructurales únicos que son susceptibles de cambiar cuando ocurre alguna variación de la estructura del ligando y de las condiciones de la reacción [3].

Existen muchísimas posibilidades de avanzar y de hacer aportes originales en este tema, a través del estudio de sistemas basados en diferentes combinaciones de iones metálicos y diferentes ligandos terminales. En lo que refiere a las estrategias de síntesis, se emplean tanto técnicas convencionales de química de coordinación como métodos solvotermales. Los ligandos terminales de piridinas sustituidas, las cuales pueden coordinarse de modos diferentes a los iones metálicos a través de los átomos de nitrógeno, permiten una diversidad estructural importante. Por ejemplo, recientemente [4], fue reportada la síntesis de los ligandos $HLMe_3$ (**A**), $HLPh_3$ (**B**) y $HLPh$ (**C**), ($HLPh = 2$ -fenil-N-(2-piridilmetil)acetamida, $HLMe_3 = 2,2$ -dimetil-N-(2-piridilmetil)propionamida, $HLPh_3 = 2,2,2$ -trifenil-N-(2-piridilmetil)acetamida), que permitió la formación de los complejos polinucleares de cobre $[Cu_4(LPh)_4(OH)_2](ClO_4)_2$ (**1**), $[Cu_2(HLMe_3)_2(OMe)_2(MeOH)_2](OTf)_2$ (**2**) y $[Cu_2(HLPh_3)_2(OMe)_2(MeOH)_2](OTf)_2$ (**3**) (donde $OTf =$ anión trifluorometanosulfonato), que se aprecian en la figura 2. Los mismos autores [4], previamente, habían reportado las propiedades estructurales del complejo octonuclear de Cu(II) $[Cu_8L_8(OH)_4](ClO_4)_4$, $HL= N$ -(2-piridilmetil)acetamida (**D**) el cual se forma por autoensamble al reaccionar $Cu(ClO_4)_2$, HL y Et_3N en metanol. Los ligandos estudiados pueden apreciarse en la figura 1.

La estructura de $[Cu_8L_8(OH)_4](ClO_4)_4$ consiste de dos *clusters* de átomos de cobre(II) sostenidos juntos, por ligandos puente y enlaces de hidrógenos. Cada *cluster* contiene cuatro átomos de cobre, cuatro ligandos y dos ligandos μ_3 -hidroxo [4]. Los complejos

poseen diferentes nuclearidades debido a las propiedades estéricas diferentes de los ligandos usados. El complejo **(1)** se autoensambla en presencia de exceso de base para formar un complejo tetranuclear. Complejos **(2)** y **(3)** son binucleares y están puenteados por un par de ligandos metóxidos. El cambio estérico de los ligandos en **(2)** y **(3)** previene la formación de *cluster* (aglomerados). Los complejos formados se aprecian en la figura 2.

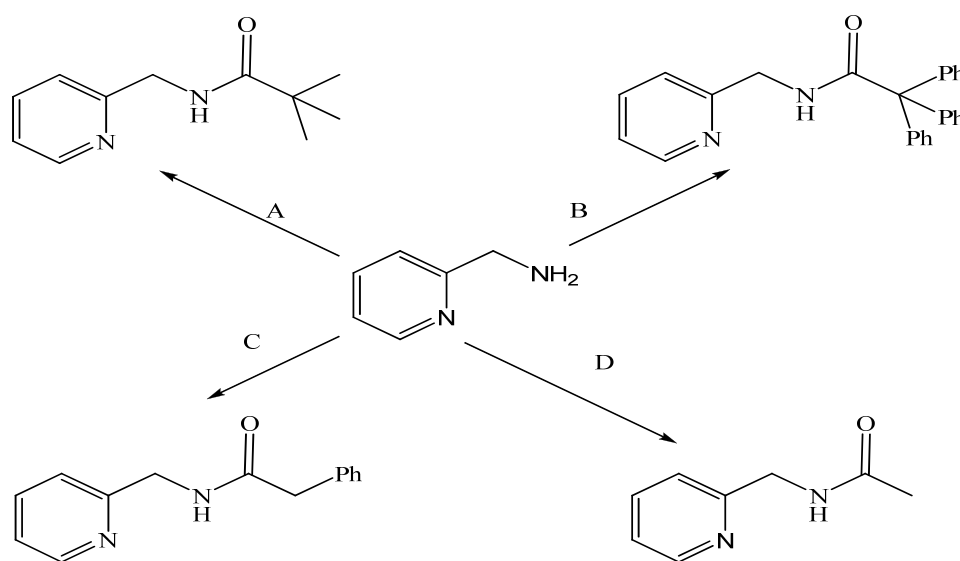


Figura 1. Estructuras de los ligandos formados [4].

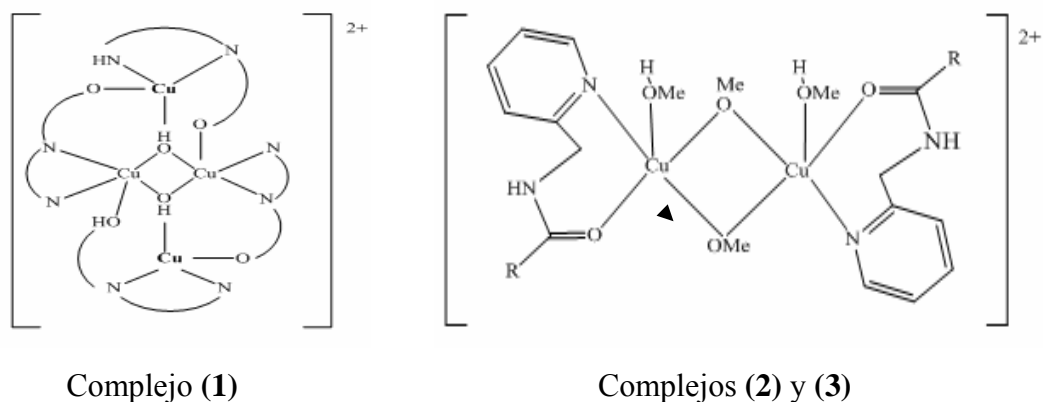


Figura 2. Estructuras de los complejos polinucleares de cobre(II) [4].

Los materiales que presentan propiedades magnéticas singulares han despertado siempre especial interés en el mundo científico. La ventaja de los materiales monomoleculares con propiedades magnéticas, es que se pueden caracterizar, estructural y magnéticamente, y, en muchos casos, se puede prever e, incluso, a veces, modular las propiedades magnéticas [5]. Las bases sobre esta área se fundamentan en las primeras etapas del desarrollo de la Química Cuántica, que permitió el cálculo de los estados energéticos microscópicos y la determinación de la estructura electrónica de complejos con dos o más iones metálicos acoplados. En 1952, se realizó el trabajo denominado "Anomalous Magnetism of the copper acetate", en el cual se estudió las propiedades magnéticas (susceptibilidad magnética y resonancia paramagnética electrónica) del acetato de cobre (II), llegando a postular la estructura dinuclear del complejo, que fue confirmada más tarde. Dicho trabajo se puede considerar como la piedra angular que permitió iniciar una nueva etapa en el magnetismo, centrada principalmente, en el estudio de compuestos moleculares en la que el objetivo ha consistido fundamentalmente, en la comprensión de las propiedades magnéticas resultantes del acoplamiento de dos o más iones metálicos [6].

El control de la energía de la interacción de canje o intercambio magnético entre electrones desapareados de iones paramagnéticos vecinos y el control de la estructura molecular del material final, han permitido preparar con éxito una gran variedad de materiales magnéticos moleculares con propiedades típicas de los imanes clásicos. La mayoría de ellos consisten en sistemas extendidos de iones paramagnéticos unidos por ligandos puente que permiten la interacción de canje, generando ferri-, ferroimanes o débil ferromagnetismo [5].

Uno de los objetivos más perseguidos actualmente en el campo del magnetismo molecular es la preparación de los llamados magnetos moleculares de una sola molécula o SMM, por sus siglas en inglés (Single Molecular Magnets), observado por primera vez en 1993, en compuestos polinucleares conteniendo puentes oxo/carboxilato. Los imanes unimoleculares son moléculas discretas polinucleares, en la que los fenómenos

magnéticos se producen única y exclusivamente, en el interior de cada una de las moléculas y no por interacciones de largo alcance. Por ello, es condición necesaria que las moléculas estén magnéticamente aisladas unas respecto de otras [5].

La misión de los químicos inorgánicos dedicados a síntesis en el campo de los magnetos monomoleculares es extremadamente difícil. En primer lugar, no es fácil diseñar y sintetizar conglomerados (*clusters*) moleculares con estados fundamentales de alto espín. Un valor alto de S (espín total) en el estado fundamental es el resultado de, al menos, alguna interacción de intercambio ferromagnética entre los iones metálicos que participan en la molécula. En segundo lugar, los complejos deben presentar una gran anisotropía magnética negativa, la cual está relacionada con la separación de los niveles de energía moleculares debidas al espín, a campo magnético cero, del estado fundamental. Cabe mencionar que los magnetos monomoleculares sintetizados hasta ahora, pierden estas propiedades por encima de 4 K. Es reto de las futuras generaciones el tratar de subir la temperatura crítica hasta temperaturas tecnológicamente más útiles (por ejemplo, 77 K) [7].

Esta área de investigación se ha desarrollado en los últimos quince años fundamentalmente, a partir de estudios muy extensos en compuestos de manganeso. Hasta la actualidad, se han estudiado diversos ejemplos de *clusters* que cumplen los requisitos de alto espín y anisotropía, entre los que se deberían destacar los derivados de manganeso, por ser sin duda alguna los más comunes. Así, se puede citar algunos de ellos: Mn_{84} por su alta nuclearidad, el $Mn_{12}Ac$, que sigue presentando la mayor temperatura de bloqueo y Mn_{19} , el cual presenta el mayor estado fundamental de espín ($S=83/2$) [8].

El $[Mn_{12}O_{12}(CH_3COO)_{16}(H_2O)_4] \cdot 2CH_3COOH \cdot 4H_2O$ fue el primer *cluster* sintetizado y el más estudiado hasta la fecha, debido a su alto valor de espín ($S = 10$). Éste, es un complejo de manganeso con estados de oxidación mixtos Mn^{3+}/Mn^{4+} . Presenta la mayor temperatura de bloqueo ($T \sim 3K$) contra la relajación de la magnetización, por lo tanto

éste y la familia de Mn_{12} continua siendo una zona atractiva y productiva para futuras investigaciones en esta área. [9]. La estructura del *cluster* $Mn_{12}(Ac)$ se muestra en la figura 3.

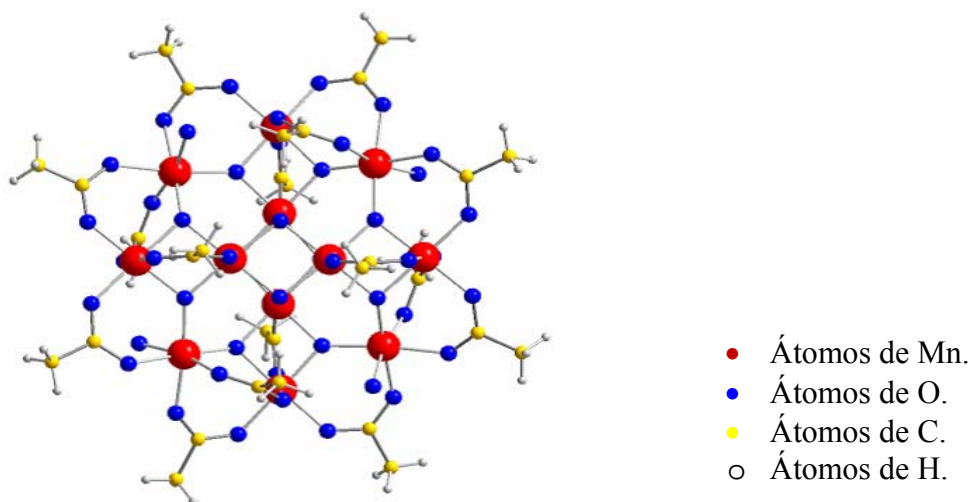
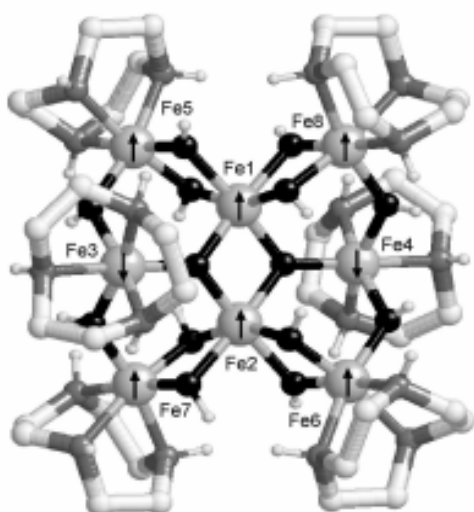


Figura 3. Estructura del primer *cluster* $[Mn_{12}O_{12}(CH_3COO)_{16}(H_2O)_4]^{2-}$ $2CH_3COOH \cdot 4H_2O$. Las moléculas de ácido acético y de agua se han omitido para simplificar la representación.

Las propiedades magnéticas de este *cluster*, se derivan de los doce iones de manganeso que se encuentran cerca del centro de la molécula. El núcleo magnético consiste en 8 iones de Mn^{3+} ($S=2$) ubicados en un anillo exterior que rodea a 4 iones de Mn^{4+} ($S=3/2$) dispuestos simétricamente en las esquinas de un cubo. Se produce un acoplamiento antiferromagnético entre los dos bloques dando lugar a un $S_{total} = (8 \times 2) - (4 \times 3/2) = 10$ [9].

Otro *cluster* interesante [11], es el complejo octonuclear de hierro(III) (figura 4), con ligandos de grupos oxo-hidroxo, de fórmula $[Fe_8O_2(OH)_{12}(tacn)_6]^{8+}$, donde tacn= 1,4,7-triazacyclononano, es un ligando macrocíclico neutro. Este magneto monomolecular, también presenta un estado fundamental de espín de $S=10$ y una anisotropía magnética que genera una barrera energética de 25K para la reversión de la magnetización.



- Átomos de O.
- Átomos de N.
- Átomos de C.

Figura 4. Estructura del SMM $[\text{Fe}_8\text{O}_2(\text{OH})_{12}(\text{tacn})_6]^{8+}$.

Entre los ligandos multidentados con capacidad para formar complejos polidentados que sería interesante investigar, se encuentran los llamados antibióticos, que se caracterizan por poseer varios grupos donadores de electrones, además de grupos carboxilatos. Los antibióticos son sustancias químicas producidas de manera natural por seres vivos que son capaces de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos (acción bacteriostática) o de causar la muerte de ellos (acción bactericida). En general, se les llama antibióticos a tanto las sustancias producidas naturalmente como a las obtenidas mediante síntesis [12].

El mecanismo más frecuente de actividad antibiótica es la interferencia con la síntesis de la pared celular bacteriana. Casi todos los antibióticos dotados de este mecanismo de acción se clasifican como betalactámicos, que son, básicamente, cualquier antibiótico que contenga el anillo β -lactámico (figura 5) en su estructura molecular [13].

Los antibióticos betalactámicos constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos y de las más utilizadas en la práctica clínica. Los betalactámicos son compuestos de acción bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática,

que presentan escasa toxicidad y poseen un amplio margen terapéutico. La presencia de un anillo betalactámico define químicamente a este tipo de antibióticos, de la que se han originado diversos grupos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, monobactamas e inhibidores de las betalactamasas [14].

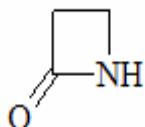


Figura 5. Fórmula estructural del anillo β -lactámico.

Las cefalosporinas se parecen químicamente a las penicilinas, pero difieren de ellas en que el anillo tiazolínico de cinco miembros está sustituido por un anillo dihidrotiazínico de seis miembros con un grupo sulfuro. Estas modificaciones están dirigidas a aumentar el espectro, mejorar las propiedades farmacológicas e incrementar la resistencia a las enzimas β -lactamasas [15]. Las distintas cefalosporinas se crean por sustitución de la cadena lateral en posición 7 del anillo β -lactámico y en posición 3 del anillo dihidrotiazínico (figura 6) [16].

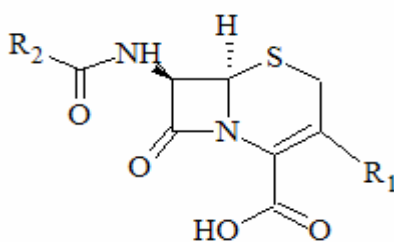


Figura 6. Estructura básica de las cefalosporinas.

La cefotaxima es un antibiótico betalactámico de la tercera generación que pertenece al grupo de las cefalosporinas. Se encuentra comercialmente en forma sódica. La

cefotaxima de sodio es un sólido blanco, completamente soluble en agua y prácticamente insoluble en la mayoría de los solventes orgánicos, posee un pH de 5,5 y pK_a de 3,75, en agua. Se administra por vías intramuscular e intravenosa. La cefotaxima, cuya fórmula estructural se aprecia en la figura 7, posee un amplio espectro de acción contra muchos bacilos gramnegativos [17].

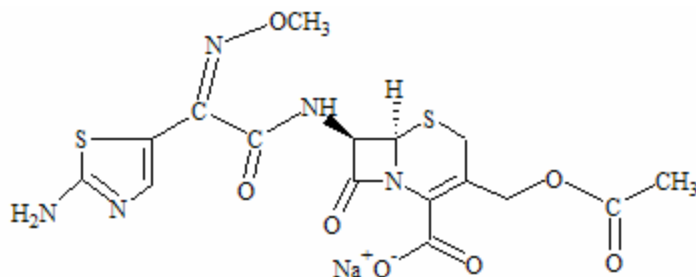


Figura 7. Fórmula estructural de la cefotaxima de sodio.

La cefotaxima es un buen ligando precursor en la formación de complejos metálicos. Se han desarrollado diferentes trabajos de investigación, reportando la química de coordinación de algunos antibióticos betalactámicos con iones de metales de transición, a fin de elucidar sus posibles estructuras [18-23]. En un primer estudio [23], la cefotaxima reaccionó con los iones de metales de transición, en proporción molar 1:1, para formar complejos mononucleares de la forma $[M(\text{cefotaxima})\text{Cl}]$, donde $M = \text{Mn}^{2+}$, Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} y Ca^{2+} . Estos complejos fueron caracterizados mediante análisis espectroscópicos y fisicoquímicos, los cuales sugieren que la cefotaxima se comporta como ligando tridentado monoaniónico y una posible geometría tetraédrica en torno al metal. La fórmula estructural sugerida de los complejos de Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} y Ca^{2+} se puede apreciar en la figura 8.

Otro estudio muestra que la cefotaxima presenta un comportamiento diferente como ligando tetradentado monoaniónico frente al Sn(II) , para formar complejos pentacoordinados del tipo $[\text{Sn}(\text{cefotaxima})\text{Cl}]$. La fórmula estructural sugerida del complejo de cefotaxima se muestra en la figura 9. La capacidad antibacteriana de los

complejos sintetizados disueltos en DMSO, estudiada utilizando métodos de difusión y dilución en agar, es similar a la que muestra la cefotaxima libre frente a las cepas estudiadas [24].

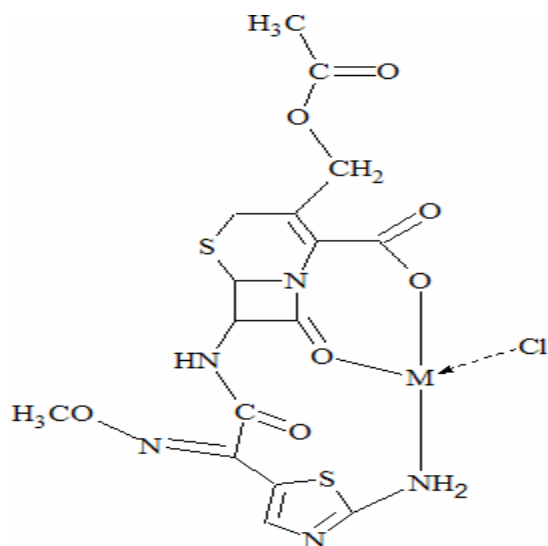


Figura 8. Fórmula estructural sugerida de los complejos [M(cefotaxima)Cl], M= Mn²⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺ y Ca²⁺ [23].

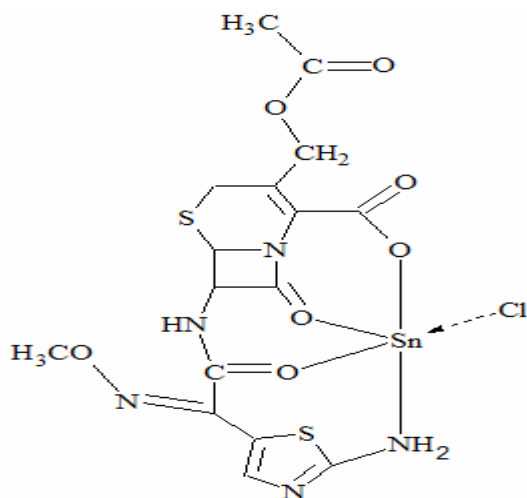


Figura 9. Fórmula estructural sugerida del complejo [Sn(cefotaxima)Cl] [24].

Similarmente, se han realizado estudios utilizando distintas cefalosporinas como ligandos, tales como: cefalotina, cefotaxima, ceftriaxona y cefepime, para formar complejos con ligandos mixtos con sulfatiazol (stz) y Cu^{2+} [25]. Los complejos obtenidos con estos antibióticos son insolubles en agua y probablemente, presentan estructuras poliméricas, que, a pesar de su naturaleza cristalina, no resultaron adecuados para la determinación de su estructura por rayos X. En ese estudio se sugiere que la cefalotina, cefotaxima y cefepime pueden comportarse como ligandos tridentados, mientras que la cefazolina y la ceftriaxona pueden comportarse como ligando tetradentado y pentadentado, respectivamente. Los autores propusieron una estructura general tentativa para el complejo de cefotaxima que se muestra en la figura 10.

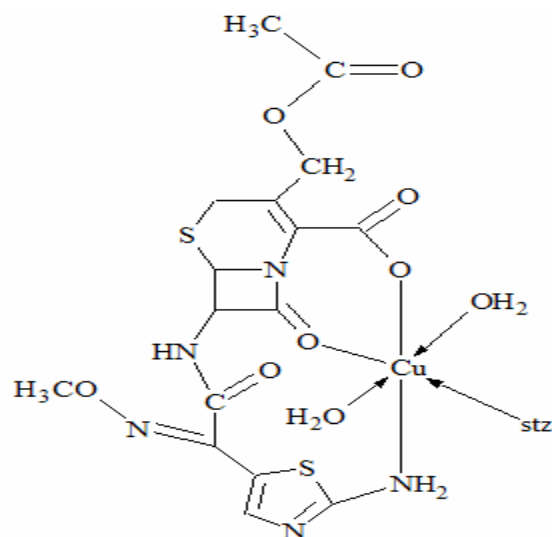


Figura 10. Fórmula estructural sugerida del complejo $[\text{Cu}(\text{cefotaxima})(\text{sulfatiazol})]$ [25].

En función de lo antes citado, y en vista de la alta capacidad de reacción de los antibióticos betalactámicos con los iones metálicos de transición, se consideró interesante formar nuevos complejos metálicos polinucleares, preparados a partir de la cefotaxima sódica como ligando puente, con la finalidad de caracterizar y sugerir sus posibles estructuras, mediante el uso de técnicas espectroscópicas, fisicoquímicas y analíticas.

METODOLOGÍA

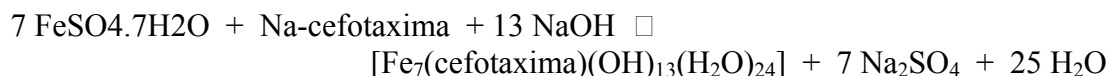
Todos los reactivos (exceptuando la cefotaxima) fueron adquiridos en sigma. Para la síntesis y obtención de los complejos metálicos se utilizó cefotaxima de sodio de uso comercial y sales metálicas en forma de acetatos y sulfatos hidratados en diferentes proporciones molares metal/ligando. Para la preparación de los complejos metálicos se optimizaron las condiciones de solvente, pH y tiempo de reacción, con el fin de lograr un mejor rendimiento en la síntesis de ellos. Los diferentes ensayos para cada metal se realizaron a diferentes valores de pH entre 5 y 8, los solventes agua y metanol, relaciones molares ligando:metal (1:2, 1:3, 1:4 y cantidades saturadas de las sales metálicas), tiempos de reacción entre 4 y 24 horas, o hasta sequedad del solvente y formación del precipitado y exceptivamente, en el caso del complejo de cobre, con la adición de hidróxido de tetrabutilamonio. En la mayoría de los casos hubo precipitación pero al efectuar las pruebas de susceptibilidad magnética y de análisis térmicos de metal, éstas, no resultaron concluyentes en cuanto a la presencia de complejos polinucleares. Es decir, los mejores resultados se obtuvieron de la forma como se menciona en la parte de la síntesis. Resumidamente, todas las reacciones de los complejos polinucleares se efectuaron a temperatura ambiente y en un rango de pH entre 7,00-8,00.

SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS METÁLICOS

Síntesis del complejo de hierro(II) con cefotaxima sódica

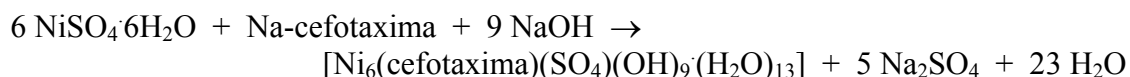
Se pesó 0,25 mmol de cefotaxima y se disolvió en 1 ml de agua destilada. A esta solución se le agregó 1 ml de agua destilada, saturado de la sal hidratada, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. El pH de la solución resultante se ajustó a 7,50 con NaOH (1 mol l^{-1}) y se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, se dejó evaporar la solución hasta sequedad y formación del precipitado. El color del complejo formado es marrón claro. El precipitado fue filtrado al vacío y lavado sucesivamente con agua y metanol; luego, fue secado en un horno de calentamiento a una temperatura de 45°C y

guardado en un vial de vidrio para su posterior caracterización. El rendimiento porcentual obtenido es de 29,40%. La ecuación resultante de esta síntesis es:



Síntesis del complejo de níquel(II) con cefotaxima sódica

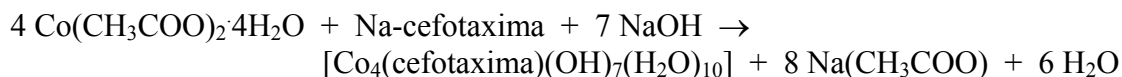
Se pesó 0,25 mmol de cefotaxima y se disolvió en 1 ml de agua destilada. A esta solución se le agregó 1 mmol de la sal hidratada, $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, disuelto en 1 ml de agua destilada. El pH de la mezcla se ajustó a 8 con NaOH (1 mol l^{-1}) y se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, se dejó evaporar la solución hasta sequedad y formación del precipitado. El color del complejo formado es verde claro. El precipitado fue filtrado al vacío y lavado sucesivamente con agua y metanol. Finalmente, fue secado en un horno de calentamiento a una temperatura de 45°C y guardado en un vial de vidrio para su posterior caracterización. El rendimiento porcentual obtenido es de 31,49%. La ecuación resultante de esta síntesis es:



Síntesis del complejo de cobalto(II) con cefotaxima sódica

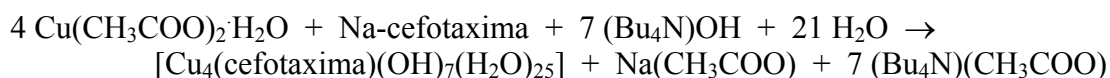
Se pesó 0,25 mmol de cefotaxima y se disolvió en 2 ml de agua destilada. A esta solución se le agregó 2 ml de agua destilada, saturados de la sal hidratada, $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. El pH de la solución resultante se ajustó aproximadamente a 7,50 con NaOH (1 mol l^{-1}) y se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, se dejó evaporar la solución hasta sequedad y formación del precipitado. El color del complejo formado es marrón oscuro. El precipitado fue filtrado al vacío y lavado sucesivamente con agua y metanol. Finalmente, fue secado en un horno de calentamiento a una temperatura de 45°C y guardado en un vial de vidrio para

su posterior caracterización. El rendimiento porcentual obtenido es de 20,89%. La ecuación resultante de esta síntesis es:



Síntesis del complejo de cobre(II) con cefotaxima sódica

Se pesó 0,25 mmol de cefotaxima y se disolvió en 2 ml de agua destilada. A esta solución se le agregó 2 ml de agua destilada, saturados de la sal hidratada, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Seguidamente, se adicionaron 5 gotas de la sal de hidróxido de tetrabutilamonio a la mezcla resultante, sólo para la obtención de un mayor porcentaje de rendimiento, debido a que la reacción procede también sin la adición de la sal agregada. La solución se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, se dejó evaporar hasta sequedad y formación del precipitado. El color del complejo formado es verde oscuro. El precipitado fue filtrado al vacío y lavado sucesivamente con agua y metanol; luego, fue secado en un horno de calentamiento a una temperatura de 45°C y guardado en un vial de vidrio para su posterior caracterización. El rendimiento porcentual obtenido es de 35,52%. La ecuación resultante de esta síntesis es:



CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPLEJOS SINTETIZADOS

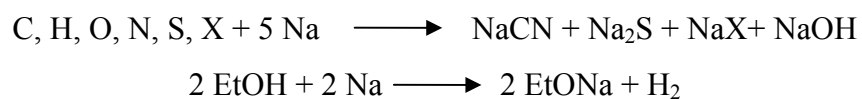
Los complejos sintetizados fueron caracterizados mediante técnicas fisicoquímicas y analíticas (análisis elemental, método crioscópico de Rast, determinaciones gravimétricas, susceptibilidad magnética a diferentes temperaturas), técnicas espectroscópicas convencionales (IR y UV-Vis) que se describen a continuación:

Análisis elemental cuantitativo

El contenido de carbono, hidrógeno, nitrógeno y de azufre fue realizado en un equipo de microanálisis marca LECO, modelo CHNS 932 del Instituto de Tecnología Venezolano de Petróleo, INTEVEP.

Análisis elemental cualitativo

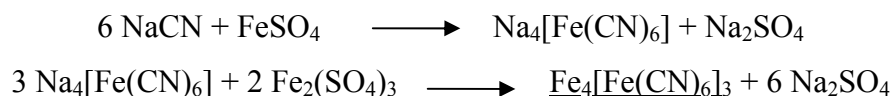
El análisis cualitativo de nitrógeno y azufre se realizó con la finalidad de confirmar la presencia del ligando (cefotaxima) en los complejos polinucleares sintetizados. Se aplicó el método de la fusión alcalina o prueba de Lassaigne. Se colocó en un tubo de ensayo cierta cantidad de sodio metálico en trozos pequeños, luego, se llevó el tubo a la llama del mechero y se calentó moderadamente hasta que el sodio fundió completamente. En este mismo momento y fuera de la llama, se agregó una muestra de 25 mg del complejo y se calentó nuevamente el tubo de manera uniforme, con la finalidad de carbonizar todo su contenido hasta que finalmente, el tubo se tornó al rojo vivo el cual se dejó enfriar y se le adicionó gota a gota metanol hasta no observar burbujas de hidrógeno. Seguidamente, se le agregó al tubo de ensayo 10 ml agua destilada y se calentó otra vez, a fin de disolver completamente las sales de sodio formadas. La ecuación representativa es:



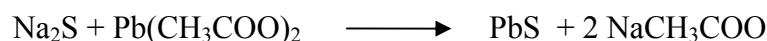
Luego, se filtró por gravedad el contenido del tubo y a partir del filtrado se procedió a identificar cualitativamente la presencia de nitrógeno y azufre, como se indica a continuación:

Identificación de nitrógeno: En un tubo de ensayo se colocó cierta cantidad de sulfato ferroso y se adicionó 1 ml del filtrado anterior, se calentó el tubo con cuidado y continua

agitación hasta ebullición durante 2 minutos, inmediatamente, se agregó gotas de ácido sulfúrico diluido (1:1), luego, se dejó reposar el tubo hasta la aparición de una coloración azul de Prusia, indicando la presencia de nitrógeno en el complejo. La reacción que procede es la siguiente:



Identificación de azufre: Se tomó 1 ml del filtrado y se vació en tubo de ensayo, luego, éste se aciduló con ácido acético diluido (1:1) y, posteriormente, se adicionaron gotas de acetato de plomo y se calentó. Inmediatamente, la aparición de un precipitado oscuro indicaba la presencia de azufre en el complejo en forma de sulfuro de plomo. La reacción resultante es la siguiente:



Identificación de acetato: Se realizó la determinación de acetato a los complejos de cobre(II) y cobalto(II), para lo cual se tomó una muestra de los mismos y se trató con 1 ml de HCl concentrado en caliente, hasta su completa disolución. Luego, se tomó una gota de la disolución de cada complejo, y se colocaron en viales, respectivamente, a las cuales se les añadió una gota de nitrato de lantano al 5 por 100, una gota de iodo 0,01 mol l⁻¹ en KI y una gota de NH₄OH. Finalmente, se calentaron, se añadió gotas de una solución de NaOH y un exceso de lantano. En vista, de que no se observó la coloración azul se descartó la presencia de acetato en dichos complejos. Cabe destacar que se ensayó la prueba con un blanco de acetato de sodio resultando la misma positiva, mediante este procedimiento.

Método crioscópico de Rast

Este método fue realizado para determinar la masa molar aproximada de los complejos sintetizados, a partir del descenso del punto de congelación del alcanfor. La

determinación se realizó con un termómetro de mercurio ordinario, sumergido en un baño de aceite y un capilar para puntos de fusión, puesto junto al bulbo del termómetro. Primeramente, se determinó el punto de congelación del alcanfor puro y después, el punto de congelación de la disolución de una muestra de cada complejo con el alcanfor, obtenida previamente, fundiendo el alcanfor en un tubo de ensayo, disolviendo la muestra y dejando solidificar la disolución. Finalmente, se obtuvo el descenso del punto de congelación del alcanfor y se calculó la masa molar de cada complejo, mediante la siguiente expresión:

$$M = \frac{K \times 1000 \times m_{\text{Solute}}}{\Delta T \times m_{\text{Solvente}}}$$

donde, K es la constante molar del descenso del punto de congelación (para el alcanfor K= 39,7°C), m_{Solute} es la masa en gramos de soluto, ΔT [temperatura de congelación del alcanfor puro (178,5°C) - temperatura de congelación de la disolución] y m_{Solvente} es la masa en gramos del disolvente sólido.

Análisis térmico para la determinación de agua y contenido de metal

Para la determinación del contenido de agua se pesaron 10 mg de cada complejo metálico y se colocaron en crisoles previamente pesados, luego, se introdujeron en un horno de calentamiento a una temperatura de 230°C por una hora, hasta peso constante. Por diferencia de masas se determinó el porcentaje de agua total en los complejos sintetizados. Para la determinación del contenido de metal en los complejos obtenidos, se calentaron muestras de 25 mg de los mismos, durante hora y media, hasta peso constante, a una temperatura de 1100°C en un horno marca Thermolyne, modelo 47900, propiedad del Departamento de Química de la Universidad de Oriente. Los resultados fueron referidos, asumiendo la formación de óxidos metálicos del tipo MO.

Determinaciones gravimétricas

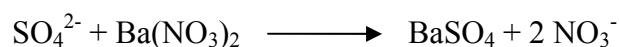
Estas determinaciones fueron realizadas en el laboratorio 306 del Departamento de Química de la Universidad de Oriente, mediante métodos analíticos.

Determinación de Fe, Ni y Co: Se trató una muestra de 5 mg de cada complejo con 1 ml HCl concentrado en caliente, hasta su completa disolución. A las soluciones de los complejos de Ni y Co, se le ajustó el pH a 7 con NaOH aproximadamente (10 mol l^{-1}), mientras, que a la solución del complejo de Fe, se le ajustó el pH a 4. Luego, a cada una de las soluciones anteriores, se le agregó gota a gota una solución metanólica de 8-hidroxiquinoleína ($0,1 \text{ mol l}^{-1}$), observándose inmediatamente, la formación de un precipitado de color característico, proveniente de la formación de los respectivos quelatos metálicos, (de color negro para el quelato de hierro, color verde para el quelato de níquel y color naranja para el quelato de cobalto). Finalmente, el precipitado formado en cada caso, se lavó con agua y metanol, y se dejó secar a 120°C durante media hora. Una vez seco el precipitado se pesó y calculó estequiométricamente el porcentaje de metal en cada complejo.

Determinación de cobre: Se trató una muestra de 5 mg del complejo de cobre con 1 ml HCl concentrado en caliente, hasta su completa disolución. A ésta disolución se le ajustó el pH a 4 con NaOH aproximadamente (2 mol l^{-1}), luego, se le agregó una solución de tioacetamida ($0,1 \text{ mol l}^{-1}$), y se calentó durante 30 minutos. La formación de un precipitado negrozco indicó la presencia de la formación de sulfuro de cobre, a esta solución se le adicionó además, 3 gotas de sulfuro de amonio, para comprobar si la precipitación fue completa. Finalmente, el precipitado fue lavado con agua y metanol, secado a 120°C , durante media hora y fue pesado para la determinación del porcentaje de cobre mediante cálculos estequiométricos.

Determinación de sulfato: Se realizó la determinación de sulfato en el complejo de níquel, para lo cual se pesó 19,8 mg de muestra y se trató con 2 ml de HCl concentrado hasta su completa disolución, luego, se le agregó 3 ml de agua destilada y se ajustó el pH

a 7 con NaOH, la solución se calentó suavemente y se le adicionó gota a gota una solución de nitrato de bario ($0,1 \text{ mol l}^{-1}$), luego, ésta se mantuvo en agitación y en suave calentamiento por 30 minutos. El precipitado blanco de BaSO_4 indicó la presencia de sulfato en el complejo de níquel, la solución se decantó y el precipitado fue lavado con ácido clorhídrico diluido 1:1, decantando al mismo varias veces, para eliminar completamente las impurezas. Finalmente, el precipitado obtenido se secó en una estufa a 120°C y se pesó, obteniéndose la masa de sulfato de bario producida, de la cual se obtuvo estequiométricamente el contenido de sulfato y el porcentaje del mismo presente en el complejo metálico. Cabe destacar que se realizó la determinación de sulfato al complejo de hierro, resultando la misma negativa, puesto que no se observó la formación del precipitado de sulfato de bario en la solución. La reacción resultante en el complejo polinuclear de níquel es la siguiente:



Medidas de susceptibilidad magnética

Las propiedades magnéticas de los complejos fueron determinadas mediante el uso de una balanza de susceptibilidad magnética marca Johnson Matthey, perteneciente al laboratorio 306 del Departamento de Química de la Universidad de Oriente. La balanza fue calibrada utilizando una muestra pulverizada de $\text{MnSO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Las medidas de susceptibilidad magnética se realizaron a temperatura ambiente, agregando el complejo pulverizado en un tubo estandarizado, hasta una altura promedio de 2,0 cm. A partir de las medidas reportadas en el equipo se calculó el momento magnético de los complejos sintetizados.

Propiedades magnéticas a bajas temperaturas

Se realizó el estudio de las propiedades magnéticas del complejo $[\text{Fe}_7(\text{cefotaxima})(\text{OH})_{13}(\text{H}_2\text{O})_{24}]$. Las medidas de susceptibilidad magnética fueron realizadas a bajas temperaturas, sumergiendo el tubo contenedor del complejo varias

veces, hasta un valor constante durante 30 segundos en mezclas criogénicas previamente, preparadas con nitrógeno líquido y solventes de bajo punto de congelación. Las medidas obtenidas de susceptibilidad fueron corregidas por las constantes de Pascal. Los solventes utilizados con sus respectivas temperaturas de congelación fueron: agua destilada (0°C), N,N-dimetilacetamida (-20°C), acetonitrilo (-43,8°C), hexano (-95,3°C), Tetrahidrofurano (-108,5°C), alcohol propílico (-126,2°C) y nitrógeno líquido (-196°C).

Espectroscopia ultravioleta-visible (UV-Visible)

Debido a la insolubilidad de los complejos, todos los espectros electrónicos fueron realizados en sólidos suspendidos en N,N-dimetilacetamida, en un espectrofotómetro Perkin Elmer, modelo Lambda 25, perteneciente al Departamento de Biología de la Universidad de Oriente. Ésta es una técnica que mide por absorción de la radiación UV-Visible, a que frecuencias se producen las transiciones electrónicas entre niveles de energía de la molécula.

Espectroscopia infrarroja (IR)

La obtención de los espectros infrarrojos se realizó en pastillas de KBr, utilizando un espectrofotómetro Perkin Elmer, modelo Spectrum 1310, perteneciente al Departamento de Química de la Universidad de Oriente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los complejos sintetizados en medio acuoso son coloreados, estables a temperatura ambiente y poco solubles en solventes orgánicos comunes, tales como: etanol, metanol, acetonitrilo, hexano, acetona, n-heptano, N,N-dimetilacetamida, nitrometano y DMSO. Los complejos polinucleares fueron obtenidos en proporciones molares metal-ligando diferentes a las utilizadas como partida.

Análisis elemental cuantitativo

En la Tabla 1, se puede apreciar el contenido de carbono, nitrógeno, azufre e hidrógeno presente en los complejos metálicos. La buena correspondencia entre los valores medidos y los calculados (entre paréntesis), respaldan las fórmulas moleculares propuestas. Los complejos polinucleares se obtuvieron en condiciones experimentales muy similares a las de los complejos mononucleares ya publicados [23]. La diferencia entre unos y otros fue posible apreciarla por las medidas de susceptibilidad magnética y por el análisis del contenido de metal.

Tabla 1. Análisis elemental de los complejos metálicos.

Compuestos	%C	%N	%S	%H
[Fe ₇ (cefotaxima)(OH) ₁₃ (H ₂ O) ₂₄] [C ₁₆ H ₇₇ N ₅ O ₄₄ S ₂ Fe ₇]	12,4 (12,8)	5,1 (4,7)	3,9 (4,3)	4,8 (5,2)
[Ni ₆ (cefotaxima)(SO ₄)(OH) ₉ (H ₂ O) ₁₃] [C ₁₆ H ₅₁ N ₅ O ₃₃ S ₃ Ni ₆]	15,2 (14,9)	5,1 (5,4)	7,2 (7,5)	3,5 (4,0)
[Co ₄ (cefotaxima)(OH) ₇ (H ₂ O) ₁₀] [C ₁₆ H ₄₃ N ₅ O ₂₄ S ₂ Co ₄]	18,9 (19,4)	6,7 (7,1)	6,1 (6,5)	4,1 (4,4)
[Cu ₄ (cefotaxima)(OH) ₇ (H ₂ O) ₂₅] [C ₁₆ H ₇₃ N ₅ O ₃₉ S ₂ Cu ₄]	15,4 (15,0)	5,1 (5,5)	4,7 (5,0)	5,3 (5,8)

% C: porcentaje de carbono, % N: porcentaje de nitrógeno, % S: porcentaje de azufre, % H: porcentaje de hidrógeno, (valor teórico).

Análisis elemental cualitativo

La determinación cualitativa de nitrógeno, azufre e hidróxido se basó en su conversión, en compuestos iónicos solubles en agua y posterior identificación a través de pruebas específicas. El método utilizado para esta conversión es el método de Lassaigne [26]. En la Tabla 2, se puede observar el análisis cualitativo de nitrógeno, azufre, acetato e hidróxido, presente en los compuestos metálicos sintetizados. También, en esta Tabla son incluidos los colores y los rendimientos obtenidos en las síntesis efectuadas.

Tabla 2. Análisis elemental cualitativo de los complejos metálicos.

Complejos	% de Rendimiento	Color	N	S	Ac
$[\text{Fe}_7(\text{cefotaxima})(\text{OH})_{13}(\text{H}_2\text{O})_{24}]$	(29,40)	Marrón claro	+	+	--
$[\text{Ni}_6(\text{cefotaxima})(\text{SO}_4)(\text{OH})_9(\text{H}_2\text{O})_{13}]$	(31,49)	Verde claro	+	+	--
$[\text{Co}_4(\text{cefotaxima})(\text{OH})_7(\text{H}_2\text{O})_{10}]$	(20,89)	Marrón oscuro	+	+	-
$[\text{Cu}_4(\text{cefotaxima})(\text{OH})_7(\text{H}_2\text{O})_{25}]$	(35,52)	Verde oscuro	+	+	-

(+) = detectado. (-) = no detectado. (--) = no analizado.

El análisis cualitativo confirmó la presencia de azufre por la aparición de un precipitado negro de sulfuro de plomo y la presencia de nitrógeno por la coloración azul de Prusia en la solución, lo cual sólo puede provenir del ligando, lo que sugiere la presencia del antibiótico (cefotaxima) en las diferentes estructuras, ya que estos resultados, se complementan con los obtenidos por las otras técnicas de caracterización utilizadas. La determinación cualitativa de acetato se realizó en los complejos de cobre y cobalto, en vista, de que sus síntesis se llevaron a cabo con sales de acetatos hidratados como se

menciona en la metodología. La ausencia de coloración azul es indicativa de la ausencia del anión acetato, mediante la prueba con lantano realizada [27]. Por otro lado, los rendimientos obtenidos son bastante bajos, lo que es característico de este tipo de reacciones. Un factor que pudiera haber influido en el bajo rendimiento, son las pérdidas de producto por la manipulación del mismo durante los procesos de aislamiento y purificación de los complejos.

Método crioscópico de Rast

El análisis elemental permite el cálculo de la fórmula empírica; el conocimiento de la magnitud molecular se adquiere a partir de la determinación de la masa molar [28]. Su determinación se realiza exclusivamente por métodos físicos, de entre los cuales se utilizan preferentemente los basados en las propiedades coligativas. La mayoría de ellos utilizan la ley de Raoult, es decir, los cambios observados en la presión de vapor después de la adición de un soluto no volátil a un disolvente puro.

El método de Rast que emplea alcanfor fundido como disolvente es el utilizado para la determinación de las masas molares de los complejos sintetizados. La disminución de la presión de vapor de la fase líquida con la muestra disuelta, se traduce en una disminución del punto de congelación del sólido [29]. La Tabla 3 muestra los valores de las masas molares calculadas de los complejos obtenidos.

En la Tabla 3, se puede observar que existe cierta correspondencia entre los resultados obtenidos a través de este método y los resultados esperados (sugeridos por el contenido metálico arrojado por el análisis térmico y el obtenido a partir de las distintas reacciones de precipitación homogénea). Los valores de las masas molares experimentales se encuentran ligeramente por encima de los valores teóricos para el caso de los complejos de cobre y cobalto, mientras, que para los complejos de hierro y níquel se encuentran ligeramente por debajo de los valores esperados. Las diferencias observadas están dentro del margen de error esperado dadas por el termómetro utilizado (graduado en grados y

no en décimas de grado que es el ideal). La correspondencia entre valores medidos y esperados constituye una buena referencia para las fórmulas moleculares sugeridas.

Tabla 3. Masas molares aproximadas de los complejos.

Complejos	m _{Soluto} (mg)	m _{Solvente} (mg)	ΔT (°C)	M Exp. (g/mol)	M Teórica (g/mol)
[Fe ₇ (cefotaxima)(OH) ₁₃ (H ₂ O) ₂₄]	5,5	50,1	3,0	1452,76	1498,40
[Ni ₆ (cefotaxima)(SO ₄)(OH) ₉ (H ₂ O) ₁₃]	5,7	50,5	3,5	1280,28	1289,71
[Co ₄ (cefotaxima)(OH) ₇ (H ₂ O) ₁₀]	5,5	50,8	4,0	1074,56	989,05
[Cu ₄ (cefotaxima)(OH) ₇ (H ₂ O) ₂₅]	5,0	50,2	3,5	1315,77	1277,61

Análisis térmico para la determinación de agua y de metal

Las técnicas de análisis térmico son aquellas en las cuales una propiedad física de una sustancia o sus productos de reacción se miden en función de la temperatura mientras se le somete a un programa de temperatura controlado. Los efectos del calor sobre los materiales pueden ser varios y producir cambios en muchas de sus propiedades [30].

El estudio térmico de los complejos sintetizados se llevó a cabo por calentamiento a 1100°C durante una hora y media, con la finalidad de obtener la masa resultante de esta calcinación, refiriendo los resultados en función de la formación de óxidos metálicos del tipo MO. Además, se determinó el porcentaje de agua total en los complejos sintetizados por calentamiento a 230°C, durante una hora.

Las Tablas 4 y 5 muestran los contenidos experimentales y teóricos de agua y metal, respectivamente, obtenidos desde el análisis térmico de los complejos sintetizados.

Tabla 4. Contenido de agua en los complejos.

Complejos	Masa inicial (mg)	Masa final perdida (mg)	% m/m H ₂ O Exp.	% m/m H ₂ O Teórico
[Fe ₇ (cefotaxima)(OH) ₁₃ (H ₂ O) ₂₄]	10,5	3,0	28,57	28,83
[Ni ₆ (cefotaxima)(SO ₄)(OH) ₉ (H ₂ O) ₁₃]	11,1	2,0	18,02	18,14
[Co ₄ (cefotaxima)(OH) ₇ (H ₂ O) ₁₀]	9,5	1,7	17,89	18,20
[Cu ₄ (cefotaxima)(OH) ₇ (H ₂ O) ₂₅]	10,0	3,5	35,00	35,22

En la Tabla 4, se puede apreciar que el análisis térmico para la determinación de agua, proporcionó los porcentajes esperados para cada uno de los complejos metálicos, mostrando una excelente concordancia entre los valores teóricos y experimentales, lo que contribuye a elucidar aún más las posibles estructuras formadas.

Tabla 5. Contenido de metal en los complejos.

Complejos	Masa inicial (mg)	Masa final MO (mg)	% m/m Metal Exp.	% m/m Metal Teórico
[Fe ₇ (cefotaxima)(OH) ₁₃ (H ₂ O) ₂₄]	25,0	8,3	25,81	26,09
[Ni ₆ (cefotaxima)(SO ₄)(OH) ₉ (H ₂ O) ₁₃]	25,7	9,0	26,94	27,31
[Co ₄ (cefotaxima)(OH) ₇ (H ₂ O) ₁₀]	26,6	7,8	22,99	23,82
[Cu ₄ (cefotaxima)(OH) ₇ (H ₂ O) ₂₅]	25,0	6,6	20,16	19,89

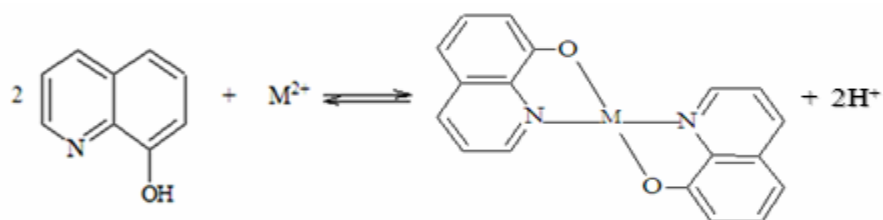
Los valores que se muestran en la Tabla 5, permiten sugerir la formación de complejos polinucleares, ya que a partir de estos porcentajes y las medidas de susceptibilidad magnética se determinó la presencia de más de un ión metálico en cada uno de los

complejos sintetizados. Los resultados muestran que la proporción estequiométrica ligando-metal es 1:7 para el complejo de hierro, 1:6 para el complejo de níquel y 1:4 para los complejos de cobalto y cobre.

Determinación del contenido metálico a partir de reacciones de precipitación en fase homogénea

La precipitación homogénea es un proceso en el cual se forma un precipitado por la generación lenta y homogénea del reactivo precipitante en la disolución. En general, los sólidos formados por precipitación homogénea tienen mayor pureza y son más fáciles de filtrar que los precipitados generados por la adición directa de un reactivo a la disolución del analito. Existen diversos agentes precipitantes tanto orgánicos como inorgánicos. Los agentes precipitantes inorgánicos forman generalmente con el analito, sales poco solubles u óxidos hidratados. Pocos de estos reactivos son selectivos. Por otro lado, los agentes precipitantes orgánicos son mucho más selectivos en sus reacciones que la mayoría de los reactivos inorgánicos [31].

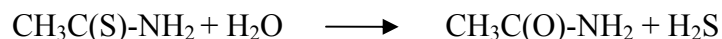
La 8-hidroxiquinoleína es un precipitante orgánico que forma compuestos insolubles con algunos iones metálicos. Para la determinación de hierro, níquel y cobalto, se empleó este reactivo orgánico, controlando el pH de las soluciones de los complejos para formar los respectivos quelatos metálicos, mediante la siguiente reacción:



donde, $M^{2+} = \text{Fe, Ni, Co}$.

Para la determinación de cobre se empleó la generación de H₂S, partiendo de la tioacetamida (TA) para precipitar el ión metálico como sulfuro de cobre. La

tioacetamida es un sólido blanco que proporciona soluciones acuosas estables y que por acción de temperatura en medio ácido se hidroliza según la siguiente reacción:



Los precipitados formados a partir de la tioacetamida están constituidos por partículas mucho mayores que los obtenidos por burbujeo directo de H_2S , son más fácilmente sedimentados y, en general, están menos contaminados. El H_2S es así generado en el seno de la solución. A su vez, por control del pH de la solución, se puede regular la concentración de anión S^{-2} en el equilibrio. La rapidez de hidrólisis de TA en soluciones ácidas es proporcional a la concentración de iones H^+ , y la precipitación de los sulfuros ocurre a la rapidez de formación del H_2S . Aproximadamente a partir de pH 4, la rapidez de descomposición de TA sigue disminuyendo, pero la rapidez de precipitación comienza a aumentar con el pH, lo que indica que, dependiendo del pH del medio, existirían dos mecanismos de precipitación: a pH bajo la precipitación requiere la formación previa de H_2S ; a $\text{pH} > 4$ el ión metálico reaccionaría directamente con la TA, por un mecanismo no totalmente elucidado, para precipitar a continuación al sulfuro metálico sin necesidad de formación intermedia de H_2S . La Tabla 6 muestra el contenido metálico de los complejos, obtenido a partir de reacciones de precipitación mediante el uso de agentes complejantes.

Los valores que se aprecian en las Tablas 5 y 6 permitieron corroborar la formación de complejos polinucleares. Tanto los resultados térmicos como los obtenidos mediante reacciones de precipitación homogénea mostraron concordancia entre sí, por lo que se confirma que los óxidos metálicos obtenidos de la calcinación a 1100°C , son del tipo MO. La precisión entre ambos resultados sugiere o confirma la presencia de 7 y 6 metales para los complejos de hierro y níquel, respectivamente, y de 4 iones metálicos para los complejos de cobre y cobalto.

Tabla 6. Contenido de metal en los complejos.

Complejos	Masa del complejo (mg)	Masa del precipitado (mg)	% m/m Metal medido	% m/m Metal teórico
[Fe ₇ (cefotaxima)(OH) ₁₃ (H ₂ O) ₂₄]	5,10	8,00	25,45	26,09
[Ni ₆ (cefotaxima)(SO ₄)(OH) ₉ (H ₂ O) ₁₃]	5,50	8,60	26,47	27,31
[Co ₄ (cefotaxima)(OH) ₇ (H ₂ O) ₁₀]	5,30	7,10	22,75	23,82
[Cu ₄ (cefotaxima)(OH) ₇ (H ₂ O) ₂₅]	5,50	1,65	19,92	19,89

Determinación de sulfato

La síntesis de los complejos de hierro y níquel fueron efectuadas empleando las sales hidratadas FeSO₄·7H₂O y NiSO₄·6H₂O, respectivamente, como se menciona en la metodología, por lo cual se procedió a verificar si en los mismos se encontraba la presencia de iones sulfato formando parte de las estructuras polinucleares. El resultado del contenido de sulfato de los complejos de hierro y níquel se aprecian en la Tabla 7.

Tabla 7. Contenido de sulfato obtenido como sulfato de bario.

Complejos	Masa del complejo (mg)	Masa de BaSO ₄ (mg)	Masa de SO ₄ ²⁻ (mg)	% m/m SO ₄ ²⁻ medido	% m/m SO ₄ ²⁻ teórico
Fe ₇ (cefotaxima)(OH) ₁₃ (H ₂ O) ₂₄	20,01	-	-	-	-
Ni ₆ (cefotaxima)(SO ₄)(OH) ₉ (H ₂ O) ₁₃	19,80	3,90	1,61	8,11	7,44

(-) = no se detectó presencia en la muestra analizada.

En vista de los resultados arrojados mediante esta determinación, se sugiere la presencia de sulfato en la fórmula estructural del complejo de níquel, ya que el porcentaje obtenido

concuerta con el teórico para un solo anión, mientras que se descarta dicha presencia de la estructura del complejo de hierro, debido a que, en este caso, no se observó la formación del precipitado blanco de sulfato de bario, lo que indicó que no había iones sulfato que reaccionaran con el bario agregado.

Medidas de susceptibilidad magnética

Cuando una muestra que posee electrones desapareados se introduce en un campo magnético (H), dicho campo crea una magnetización (M) en el interior de la muestra. Por lo tanto, la susceptibilidad magnética (χ) se define como M/H, es decir, como la relación entre la magnetización y el campo magnético aplicado para campos no muy grandes y temperaturas no muy bajas [32]. Si la muestra adquiere una magnetización en el mismo sentido, o en sentido contrario al campo externo, la sustancia es paramagnética o diamagnética, respectivamente. Existen varios métodos para la determinación de la susceptibilidad magnética de los complejos de metales de transición. Éstos incluyen el método de Gouy, el método de Faraday y el método de resonancia magnética nuclear (RMN). En 1974, se desarrolló un nuevo tipo de equilibrio a microescala para medir la susceptibilidad magnética basada en el método de Gouy, que comercialmente se encuentra disponible como balanza de susceptibilidad magnética Johnson Matthey. Esta balanza fue la utilizada para determinar la susceptibilidad magnética de los complejos sintetizados, para luego, calcular, a partir de ella los momentos magnéticos de dichos complejos, ya que los mismos no se pueden medir directamente [33]. La susceptibilidad magnética por gramos se calculó usando la siguiente expresión:

$$\chi_g = \frac{C_{bal}(R-R_0)}{10^9 m}$$

donde; C_{bal} : constante de calibración de la balanza = 0,9369, l : longitud de la muestra en el tubo, R_0 : susceptibilidad magnética del tubo vacío, R : susceptibilidad magnética del tubo con muestra, m : masa de la muestra expresada en gramos y χ_g : susceptibilidad magnética por gramo. La susceptibilidad molar (χ_M) es calculada multiplicando la masa molecular del compuesto por la susceptibilidad por gramos. En general, las sustancias paramagnéticas están compuestas de un centro paramagnético y grupos diamagnéticos para los que se aplica una corrección, de tal forma que la susceptibilidad magnética para un ión se obtiene restando de la susceptibilidad molar la susceptibilidad de los grupos diamagnéticos o de los ligandos presentes χ_{Dia} , mediante la siguiente ecuación:

$$\chi_M^{\text{correc}} = \chi_M - \chi_{\text{Dia}}$$

Como factores de corrección se han utilizado los valores tabulados de las constantes de Pascal. Todas las medidas fueron realizadas a temperatura ambiente. En la Tabla 8, se aprecian los valores de susceptibilidad magnética molar corregida obtenidos para los complejos sintetizados. Los complejos de Fe^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} y Cu^{2+} se comportan como sustancias paramagnéticas y presentan un momento magnético resultante distinto de cero. Sus propiedades magnéticas se corresponden con los valores de R (medidas de susceptibilidad magnética o magnetización), como se aprecia en la tabla 8.

La Tabla 8 presenta la susceptibilidad molar corregida de cada uno de los complejos sintetizados, la cual muestra valores característicos que decrecen desde el complejo de hierro hasta el complejo de cobre. Ésto se debe a que el complejo de hierro tiene el mayor número de espines desapareados (siete átomos con $S=2$), mientras que el complejo de cobre tiene el menor número de espines desapareados (cuatro átomos con $S=1/2$). El complejo de cobre presenta el menor grado de magnetización a temperatura ambiente y tiene la susceptibilidad magnética de menor valor en comparación con el resto de los complejos.

Tabla 8. Medidas de susceptibilidad magnética de los complejos.

Complejos	Masa de la muestra (g)	R ₀	R	l (cm)	χ _{Dia} (10 ⁻⁶ cm ³ mol ⁻¹)	χ _M ^{correc} Exp. (10 ⁻⁶ cm ³ mol ⁻¹)
[Fe ₇ (cefotaxima)(OH) ₁₃ (H ₂ O) ₂₄]	0,0758	-50	760	1,90	-472,61	28225,98
[Ni ₆ (cefotaxima)(SO ₄)(OH) ₉ (H ₂ O) ₁₃]	0,1546	-43	1065	2,05	-347,92	18100,78
[Co ₄ (cefotaxima)(OH) ₇ (H ₂ O) ₁₀]	0,0720	-43	1180	1,70	-242,39	27000,15
[Cu ₄ (cefotaxima)(OH) ₇ (H ₂ O) ₂₅]	0,0719	-43	21	2,10	-394,44	2636,94

Ro: susceptibilidad magnética del tubo vacío, R: susceptibilidad magnética del tubo con muestra, l: longitud de la muestra en el tubo, χ_M^{correc}: susceptibilidad molar corregida. X_{Dia}: susceptibilidad diamagnética.

Momentos magnéticos de los complejos metálicos

Existen dos contribuciones al momento magnético (μ) de un átomo libre, una procede de los espines de los electrones y la otra de su movimiento orbital. Afortunadamente, en los compuestos de los metales de la primera serie de transición el movimiento orbital de los electrones está severamente restringido por el entorno, por lo que, generalmente, se puede despreciar su contribución al momento magnético. La fórmula del momento magnético en función sólo del espín ($\mu = \sqrt{n(n+2)}$) es adecuada únicamente en tanto que el desdoblamiento producido por el acoplamiento espín orbital sea pequeño comparado con las energías térmicas (kT). A pesar de que el movimiento orbital de los electrones está severamente restringido por el campo del entorno en la mayor parte de los compuestos, su contribución al momento magnético de un complejo no es siempre despreciable [34]. Considerando los valores del momento magnético efectivo (μ_{eff}), se puede sugerir, según se aproximen a los valores teóricos de la contribución de espín, el estado de oxidación del metal y el número de electrones desapareados que presenta el mismo, esto permite también, predecir una posible geometría de acuerdo con el valor de (μ_{eff}) [35]. En la Tabla 9, se aprecian los momentos magnéticos medidos y calculados de los complejos polinucleares de hierro, níquel, cobalto y de cobre a temperatura ambiente

a partir de las medidas de χ_M^{correc} utilizando la expresión que sigue. Los valores calculados consideran sólo la contribución debida al espín.

$$\mu_{\text{eff}} = 2,829(\chi_M^{\text{correc}} T)^{1/2}$$

Tabla 9. Momentos magnéticos (μ_{eff}) medidos y calculados.

Complejos	$\mu_{\text{eff}}(\mu_B)/(\text{i3n})$		$\mu_{\text{eff}}(\mu_B)/(\text{complejo})$	
	medido	$\mu = \sqrt{n(n+2)}$	medido	$\mu = \sqrt{Nn(n+2)}$
[Fe ₇ (cefotaxima)(OH) ₁₃ (H ₂ O) ₂₄]	2,82	4,90	8,24	12,96
[Ni ₆ (cefotaxima)(SO ₄)(OH) ₉ (H ₂ O) ₁₃]	2,69	2,83	6,59	6,93
[Co ₄ (cefotaxima)(OH) ₇ (H ₂ O) ₁₀]	4,03	3,87	8,05	7,75
[Cu ₄ (cefotaxima)(OH) ₇ (H ₂ O) ₂₅]	1,25	1,73	2,52	3,46

μ_B : magnet3n de Bohr. N: n3mero de centros met3licos, n: n3mero de electrones desapareados por metal.

Los iones de Fe(II), Ni(II), Co(II) y Cu(II) presentan distribuciones electr3nicas d^6 , d^8 , d^7 y d^9 en su 3ltima capa de valencia, respectivamente, las mismas les confieren propiedades magn3ticas caracter3sticas. A partir de estos resultados se puede notar que los complejos polinucleares de hierro y cobre muestran valores de μ_{eff} calculados por i3n, notablemente inferiores a los valores te3ricos esperados, considerando s3lo contribuci3n del momento magn3tico de esp3n, lo que sugiere acoplamiento antiferromagn3tico entre los iones met3licos de los complejos de Fe y Cu. Ambos poseen un estado fundamental de bajo esp3n. Sin embargo, los complejos de cobalto ($S = 3/2$) y n3quel ($S = 1$) presentan valores de μ_{eff} aproximadamente iguales o cercanos a los valores te3ricos asumiendo s3lo contribuci3n de esp3n, permitiendo sugerir en este caso,

que no existe interacción magnética entre los iones metálicos de tales complejos, de manera que los complejos de cobalto y níquel se comportan como complejos mononucleares, al presentar las mismas propiedades magnéticas que el ión metálico individual, a temperatura ambiente. Cabe destacar, que el μ_{eff} calculado por ión (experimental) del complejo de níquel, se encuentra en el rango de un complejo mononuclear con geometría octaédrica.

Propiedades magnéticas del complejo $[\text{Fe}_7(\text{cefotaxima})(\text{OH})_{13}(\text{H}_2\text{O})_{24}]$ a bajas temperaturas

En la Tabla 10, se aprecian los valores obtenidos de la susceptibilidad magnética de una muestra de 0,0758 g y una longitud de muestra de 1,85 cm en el tubo de medida, del complejo heptanuclear de hierro a bajas temperaturas.

Tabla 10. Medidas de susceptibilidad magnética del complejo $[\text{Fe}_7(\text{cefotaxima})(\text{OH})_{13}(\text{H}_2\text{O})_{24}]$ a bajas temperaturas.

Solventes	T de congelación de los solventes (K)	R_0	R	χ_M^{correc} Exp. ($10^{-6} \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$)	$X_M^{\text{correc} \cdot T}$ ($\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{K}$)	μ_{eff} (μ_B)
Agua	273,0	-50	740	27539,71	7,52	7,76
N,N-dimetilacetamida	253,0	-50	730	26511,81	6,88	7,42
Acetonitrilo	229,2	-50	690	25271,74	5,92	6,88
Hexano	177,7	-50	620	23428,72	4,16	5,77
Tetrahidrofurano	164,5	-50	610	23083,09	3,79	5,59
Alcohol propílico	146,8	-50	570	21715,43	3,19	5,05
Nitrógeno líquido	77,0	-50	540	20687,52	1,59	3,57

T= temperatura, R_0 : susceptibilidad magnética del tubo vacío, R: susceptibilidad magnética del tubo con muestra, χ_M^{correc} : susceptibilidad molar corregida. $\mu_{eff}(\mu_B)$ = momento magnético.

Las propiedades magnéticas de las sustancias se ven influenciadas por la temperatura, de modo que para muchas sustancias paramagnéticas la susceptibilidad magnética (χ), es

inversamente proporcional a la temperatura T absoluta, obedeciendo a la denominada ley de Curie: $\chi_M: C/T$. Esta ley se cumple en los sistemas magnéticamente diluidos normales, obteniéndose una función hiperbólica al representar la variación de $\chi_M T$ frente a T y una línea recta que pasa por el origen al representar χ_M frente a $1/T$. La utilidad de estas representaciones está en la posibilidad de identificar la presencia de interacciones magnéticas en sistemas magnéticos no diluidos. Cuando estas interacciones son débiles, la sustancia sigue presentando un comportamiento paramagnético y la susceptibilidad medida todavía es independiente del campo magnético H , pero en este caso la representación de χ_M frente a $1/T$ es una recta que intercepta al eje de abscisas y obedece a la ley de Curie-Weiss: $\chi_M: C/(T-\theta)$, donde C y θ representan las constantes de Curie y Weiss respectivamente.

Las propiedades magnéticas del complejo heptanuclear de hierro en las formas $\chi_M^{\text{correc.}T}$ vs T y μ_{eff} vs T , se recogen en la figura 11.

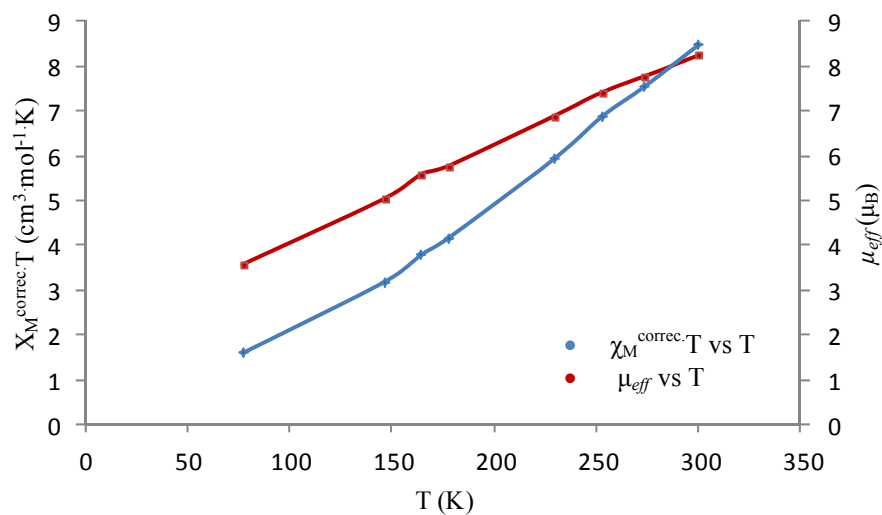


Figura 11. Dependencia de los valores $\chi_M^{\text{correc.}T}$ vs T y μ_{eff} vs T para el complejo de $[\text{Fe}_7(\text{cefotaxima})(\text{OH})_{13}(\text{H}_2\text{O})_{24}]$.

Para el complejo $[\text{Fe}_7(\text{cefotaxima})(\text{OH})_{13}(\text{H}_2\text{O})_{24}]$, a medida que disminuye la temperatura, tanto $\chi_M^{\text{correc.}T}$ como μ_{eff} disminuyen gradualmente hasta alcanzar un valor

mínimo de $1,59 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}$ y $3,57 \mu_B$, respectivamente, a una temperatura de 77 K , como consecuencia de la presencia de una interacción antiferromagnética entre los iones de Fe. Se observa que las dos gráficas (figura 11) muestran la misma tendencia. Cabe destacar que las propiedades magnéticas del complejo polinuclear de hierro muestran comportamiento similar (un acoplamiento antiferromagnético) tanto a bajas temperaturas como a temperatura ambiente.

Espectroscopia ultravioleta-visible

La espectroscopia ultravioleta-visible es una técnica de excitación en que mediante la absorción de radiación se producen saltos electrónicos entre niveles de energía moleculares, para ello se barre el espectro electromagnético en la zona ultravioleta-visible registrándose las absorciones de energía cuando se alcanza la condición de resonancia: $\Delta E = h\nu$. Los espectros electrónicos de los complejos de los metales de transición pueden presentar bandas que corresponden a tres tipos de transiciones tales como: transiciones d-d, transiciones de transferencia de carga y transiciones internas de los ligandos. Esta técnica se basa en la absorción de energía en la zona UV-Visible, que produce transiciones electrónicas del tipo d-d del complejo metálico. Los espectros resultantes se representan como la absorción frente a la longitud de onda absorbida en la región UV-Visible, de tal manera que cada ion metálico mostrará bandas de absorción que dependerán de la geometría de coordinación y del tipo de ligando. En la Tabla 11, se resumen las principales transiciones electrónicas de la cefotaxima y sus complejos polinucleares de hierro, níquel, cobalto y cobre.

Los espectros electrónicos de la cefotaxima y de los complejos metálicos sintetizados se aprecian desde la figura 12 hasta la figura 16, los cuales muestran en general, las principales señales en el ligando y las bandas correspondientes a las transiciones d-d del metal. En la figura 12, se muestra el espectro electrónico del ligando (cefotaxima), el cual presenta una banda de absorción en la región ultravioleta. Esta banda se encuentra situada a 303 nm , la cual puede atribuirse a transiciones del tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ de las

insaturaciones y/o a transiciones del tipo $n \rightarrow \pi^*$ del par electrónico no compartido de los átomos dadores N, S u O.

Tabla 11. Principales transiciones electrónicas de la cefotaxima y de los complejos.

Compuestos	Transiciones electrónicas (nm)		
	En el ligando	Transferencia de carga	d-d
[Na(cefotaxima)]	303	-----	-----
[Fe ₇ (cefotaxima)(OH) ₁₃ (H ₂ O) ₂₄]	312	-----	419-565-720
[Ni ₆ (cefotaxima)(SO ₄)(OH) ₉ (H ₂ O) ₁₃]	313	-----	575-690
[Co ₄ (cefotaxima)(OH) ₇ (H ₂ O) ₁₀]	328	470	576-754
[Cu ₄ (cefotaxima)(OH) ₇ (H ₂ O) ₂₅]	347	-----	470-575-670

En la figura 13, se puede apreciar el espectro electrónico del complejo [Fe₇(cefotaxima)(OH)₁₃(H₂O)₂₄], en el cual se visualiza una banda a 312 nm, correspondiente a las transiciones tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ o $n \rightarrow \pi^*$ en el ligando. El Fe²⁺ presenta una configuración electrónica d⁶, con cuatro electrones desapareados equivalentes con un término de Russell Saunders ⁵D en su estado fundamental, que se separa en dos términos ⁵E_g y ⁵T_{2g} bajo un entorno octaédrico. Por lo tanto, debería aparecer en la región visible, una sola transición d-d permitida entre ⁵E_g y ⁵T_{2g}. Los estados electrónicos excitados poseen diferentes multiplicidades. En el espectro de [Fe₇(cefotaxima)(OH)₁₃(H₂O)₂₄], se observan tres transiciones ubicadas a 419, 565 y 720 nm, en la región visible debido a la naturaleza polinuclear del complejo, por lo que se puede sugerir que los diversos centros metálicos tienen diferentes entornos y absorben radiación a distintas longitudes de onda.

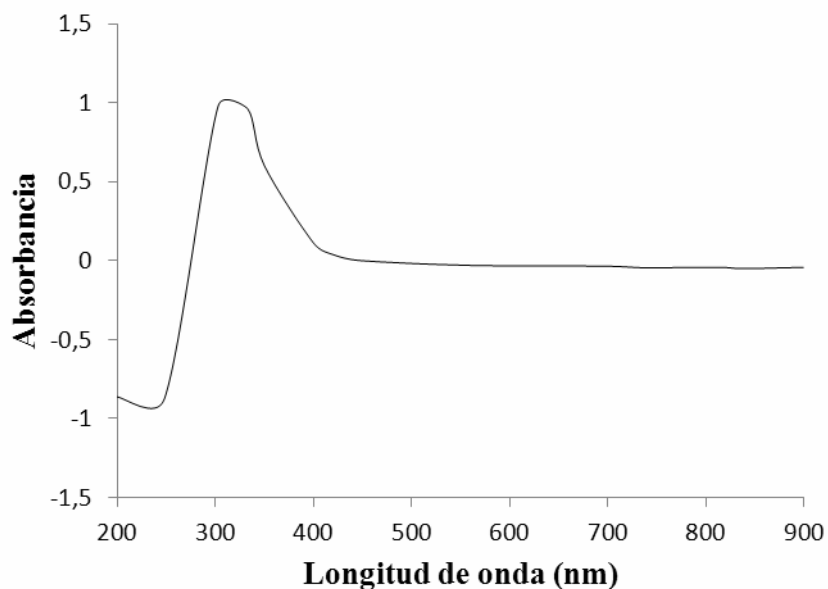


Figura 12. Espectro UV-visible de la cefotaxima de sodio.

En el espectro electrónico del complejo $[\text{Ni}_6(\text{cefotaxima})(\text{SO}_4)(\text{OH})_9(\text{H}_2\text{O})_{13}]$ (figura 14), se observa una banda ubicada en la región ultravioleta perteneciente al ligando y dos transiciones ubicadas a 575 y 690 nm, debidas a transiciones d-d. El Ni(II) posee una configuración electrónica d^8 presentando dos electrones desapareados, con espines paralelos tenemos un estado triplete ($S = 1$, multiplicidad de espín $2S + 1 = 3$). El Ni^{2+} posee un término Russell Saunders en su estado fundamental de 3F y un término en estado excitado de igual multiplicidad 3P . Las transiciones permitidas se dan entre términos de igual multiplicidad y dependen del entorno que presenta el ligando sobre el metal. Para un entorno con geometría octaédrica el término 3F se separa en tres términos $^3T_{1g}$, $^3T_{2g}$ y $^3A_{1g}$ y el término 3P genera un término $^3T_{1g}$. De esta manera, en un entorno octaédrico para los iones de Ni^{2+} , se debería esperar tres transiciones posibles. De acuerdo con el espectro obtenido del complejo $[\text{Ni}_6(\text{cefotaxima})(\text{SO}_4)(\text{OH})_9(\text{H}_2\text{O})_{13}]$, se pueden evidenciar sólo dos transiciones, las cuales pueden atribuirse a transiciones de un mismo átomo, ya que el momento magnético de este complejo sugirió que el mismo se comporta como complejo mononuclear o independiente, con geometría octaédrica, por

lo que la tercera banda, no se observa debido a limitaciones del equipo, ya que la misma aparece alrededor de los 1000 nm.

Para el espectro electrónico del complejo $[\text{Co}_4(\text{cefotaxima})(\text{OH})_7(\text{H}_2\text{O})_{10}]$ (figura 15), se observan cuatro bandas de absorción, la primera que corresponde al ligando y se encuentra situada aproximadamente a 328 nm, se atribuye a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ o $n \rightarrow \pi^*$. Las otras tres bandas que se encuentran ubicadas a 470, 576 y 754 nm en la región visible. La banda situada a 470 nm es debida a una transferencia de carga y las otras dos son debidas a transiciones d-d en el metal. Los términos Russell-Saunders de interés son el estado fundamental 4F y un término excitado con igual multiplicidad 4P . Considerando lo antes expuesto, para un complejo octaédrico con tres electrones desapareados, existen tres transiciones electrónicas posibles, pudiendo observarse sólo dos transiciones d-d en el espectro del complejo tetranuclear de cobalto, debido a limitaciones del equipo, permitiendo sugerir una geometría octaédrica, en vista de que este complejo se comporta independientemente.

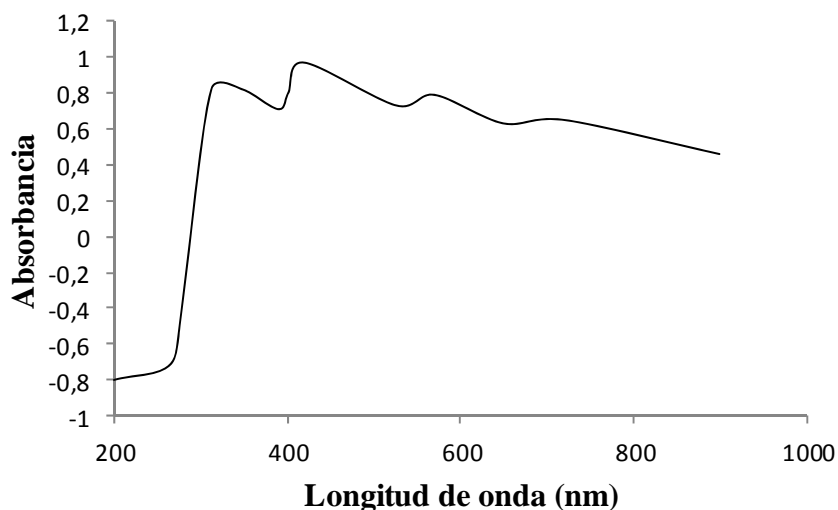


Figura 13. Espectro UV-Visible del complejo $[\text{Fe}_7(\text{cefotaxima})(\text{OH})_{13}(\text{H}_2\text{O})_{24}]$.

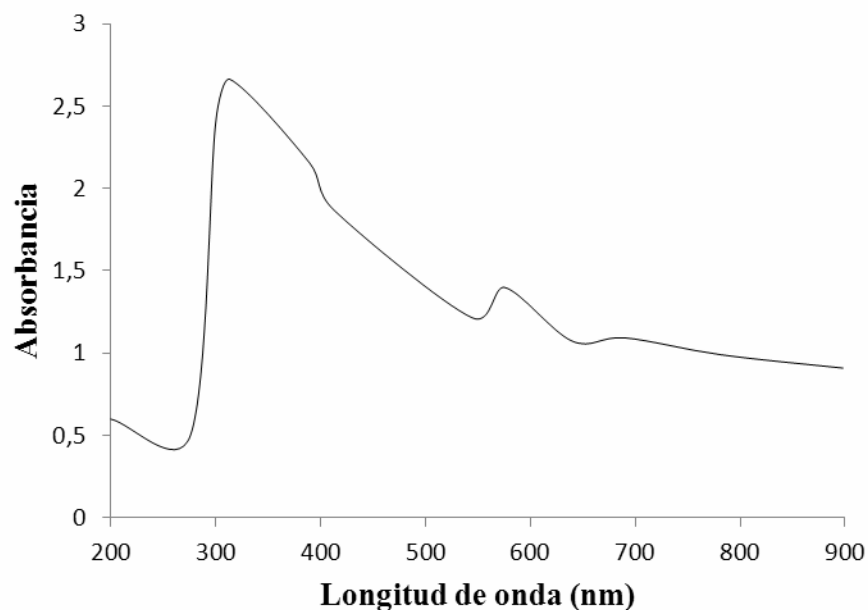


Figura 14. Espectro UV-Visible del complejo $[\text{Ni}_6(\text{cefotaxima})(\text{SO}_4)(\text{OH})_9(\text{H}_2\text{O})_{13}]$.

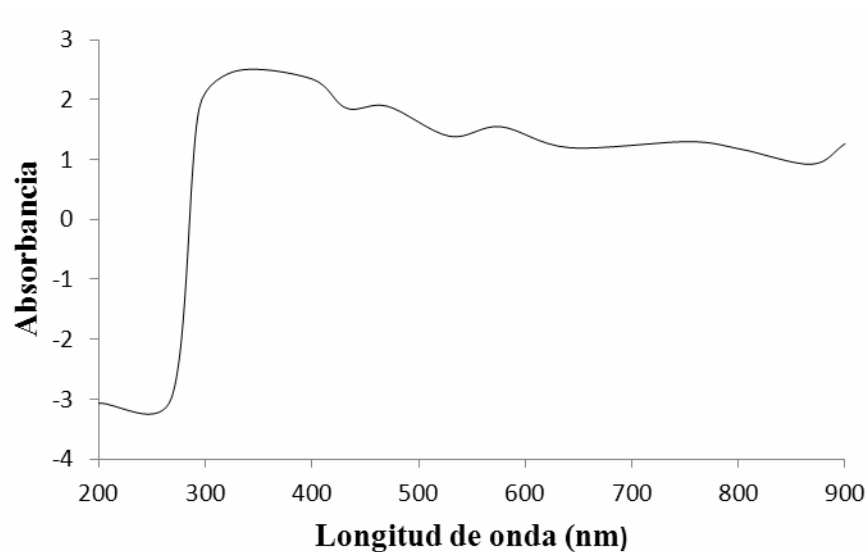


Figura 15. Espectro UV-Visible del complejo $[\text{Co}_4(\text{cefotaxima})(\text{OH})_7(\text{H}_2\text{O})_{10}]$.

En el espectro electrónico del complejo metálico $[\text{Cu}_4(\text{cefotaxima})(\text{OH})_7(\text{H}_2\text{O})_{25}]$ (figura 16), se pueden apreciar cuatro bandas de absorción. Una banda ubicada en la región ultravioleta correspondiente al ligando y las tres restantes ubicadas a 470, 575 y 670 nm, probablemente, debidas a transiciones del tipo d-d. En el caso del complejo de

[Cu₄(cefotaxima)(OH)₇(H₂O)₂₅], el ión metálico Cu²⁺, tiene una distribución electrónica d⁹ con un estado fundamental ²D y no posee término de estados excitados. Para un entorno octaédrico el término ²D se degenera en ²E_g y ²T_{2g}, por lo tanto, debería existir sólo una transición electrónica posible en la región visible. Se observan en el espectro, tres transiciones en dicha región, debido a la presencia de varios centros metálicos, no pudiendo sugerir una clara geometría del complejo tetranuclear de cobre.

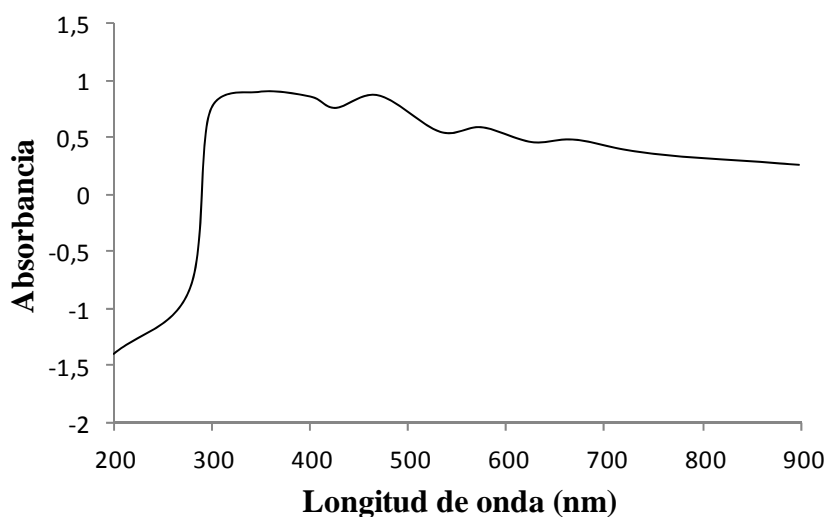


Figura 16. Espectro UV-Visible del complejo [Cu₄(cefotaxima)(OH)₇(H₂O)₂₅].

Espectroscopia infrarroja

La espectroscopia infrarroja es una técnica que proporciona información sobre la naturaleza de los grupos funcionales de una molécula, la cual combinada con otras técnicas permite la identificación o caracterización de determinadas estructuras químicas [36]. El estudio mediante espectroscopia infrarroja del ligando y los correspondientes complejos metálicos ha permitido identificar algunas de las señales propias de la cefotaxima y de los diferentes complejos, comprobándose la presencia del ligando en las estructuras polinucleares obtenidas. Las principales bandas de absorción de IR de la cefotaxima y los complejos sintetizados se pueden observar en la Tabla 12.

El espectro infrarrojo de la cefotaxima (figura 17) presenta una banda a 1770 cm^{-1} correspondiente a la vibración stretching C=O del carbonilo β -lactámico, una banda a 1650 cm^{-1} atribuida al stretching C=O del grupo amida y otra a 1640 cm^{-1} correspondiente a la vibración stretching C=N del grupo imino. También, presenta una banda a 1590 cm^{-1} correspondiente al stretching asimétrico del grupo carboxilato y otra a 1375 cm^{-1} perteneciente al stretching simétrico del grupo carboxilato.

Tabla 12. Principales bandas IR de la cefotaxima y de los complejos (cm^{-1}).

Compuestos	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{COO})$	$\nu(\text{COO})$	$\Delta\nu$ (COO)
	amida	imino	asim.	sim.	
[Na(Cefotaxima)]	1650	1640	1590	1375	215
[Fe ₇ (cefotaxima)(OH) ₁₃ (H ₂ O) ₂₄]	1640	1620	1520	1360	160
[Ni ₆ (cefotaxima)(SO ₄)(OH) ₉ (H ₂ O) ₁₃]	1640	1610	1520	1360	160
[Co ₄ (cefotaxima)(OH) ₇ (H ₂ O) ₁₀]	1640	1620	1540	1360	180
[Cu ₄ (cefotaxima)(OH) ₇ (H ₂ O) ₂₅]	1640	1620	1530	1360	170

ν : stretching

Los espectros de los complejos metálicos, mostrados desde la figura 18 hasta la figura 21, presentan bandas de absorción semejantes a las del ligando (cefotaxima), con ciertas diferencias en la intensidad. Además, se puede observar ligeros desplazamientos o corrimientos de la posición de las bandas del grupo imino y del grupo carboxilato, en relación con las bandas del ligando, hacia la zona de energías menores, ésto se debe a que las frecuencias vibracionales del ligando varían cuando coordinan al metal, presentando pequeñas diferencias entre los números de onda del ligando libre, con respecto a los complejos metálicos. Las bandas debidas a las vibraciones stretching del C=O lactámico de la cefotaxima no pueden diferenciarse con claridad en los espectros de los complejos obtenidos, probablemente, por el solapamiento de bandas al darse el corrimiento de las mismas, por lo que se sugiere que éste, es un posible sitio de coordinación del ligando al metal.

En el espectro IR del complejo de níquel se puede apreciar una banda pronunciada y ancha en la región comprendida entre los (1070-860 cm^{-1}) atribuida al modo stretching vibracional S=O del ión sulfato, por lo que se sigue la presencia del mismo en dicho complejo.

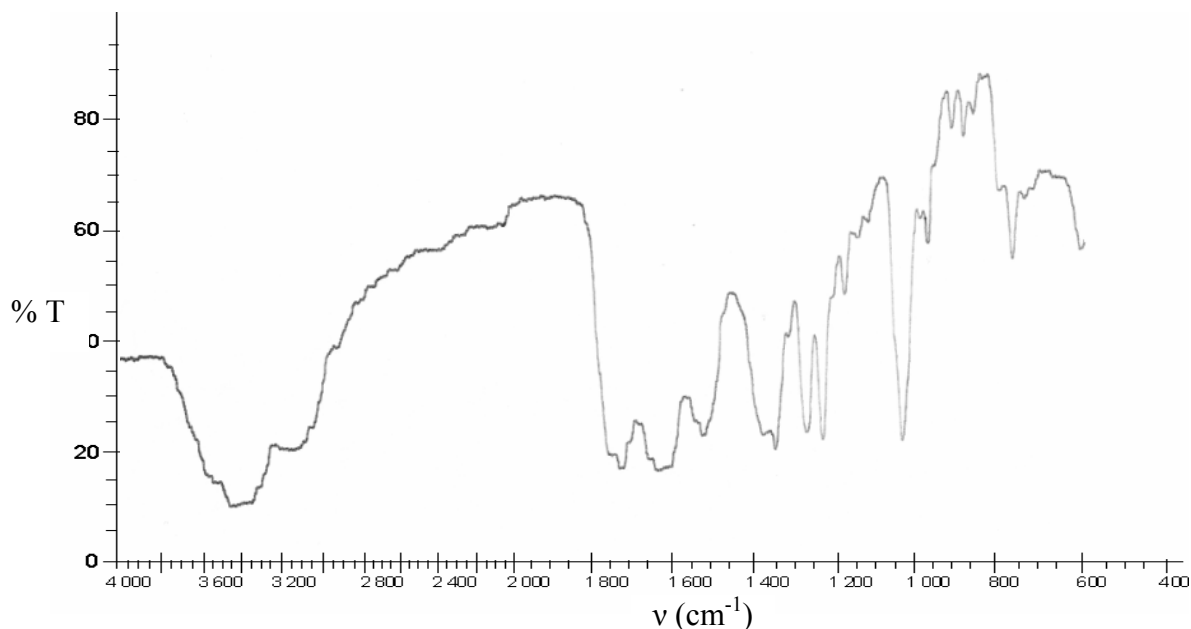


Figura 17. Espectro IR de la cefotaxima de sodio.

En la Tabla 12, también, se reportan los picos de absorción atribuibles a las vibraciones de stretching simétrica y antisimétrica del grupo carboxilato, presente en los complejos. Un indicativo de que un grupo carboxilato en un complejo puede estar enlazado a un catión metálico como ligando monodentado o bidentado, es la diferencia en las posiciones relativas de sus vibraciones de stretching simétrica y asimétrica, $\Delta\nu$ [37]. El espectro IR de los complejos sintetizados muestra un $\Delta\nu < 200 \text{ cm}^{-1}$, lo que sugiere una coordinación bidentada para el grupo carboxilato en cada uno de ellos.

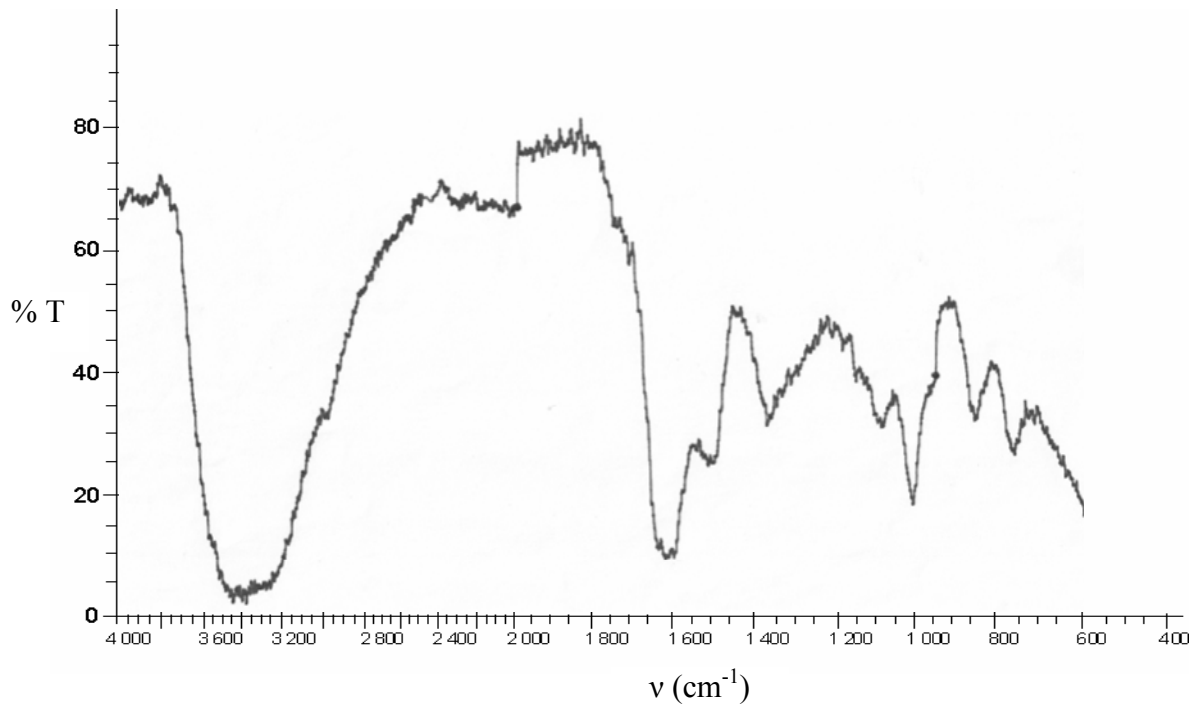


Figura 18. Espectro IR del complejo $[\text{Fe}_7(\text{cefotaxima})(\text{OH})_{13}(\text{H}_2\text{O})_{24}]$.

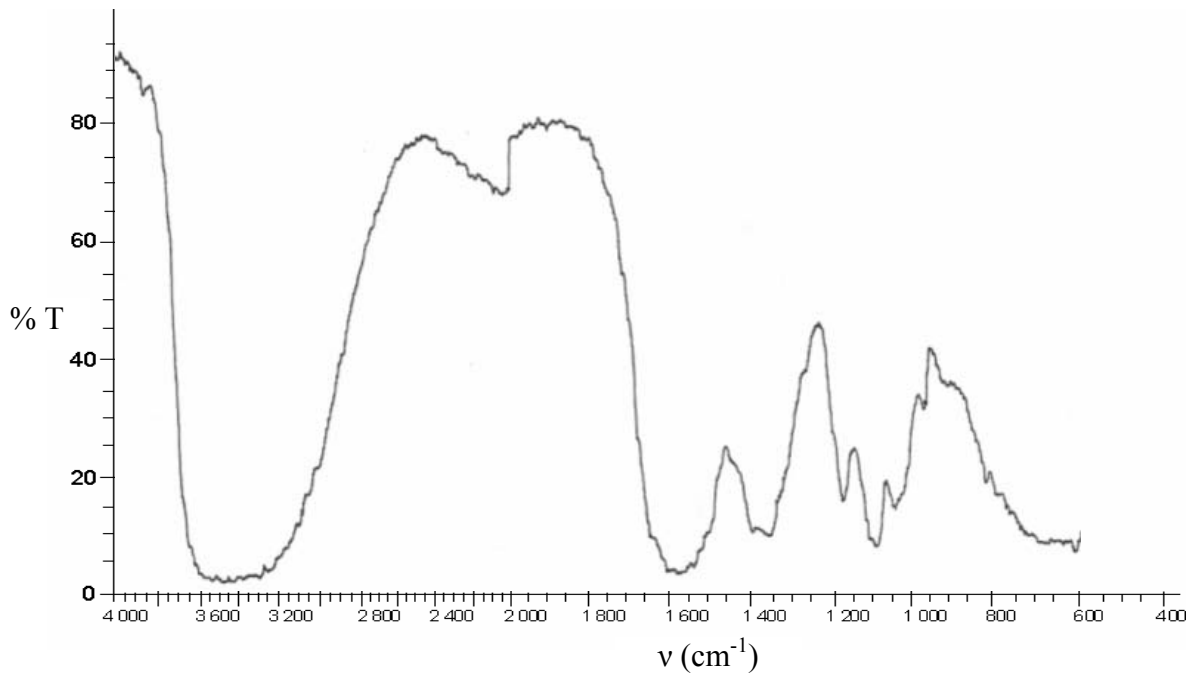


Figura 19. Espectro IR del complejo $[\text{Ni}_6(\text{cefotaxima})(\text{SO}_4)(\text{OH})_9(\text{H}_2\text{O})_{13}]$.

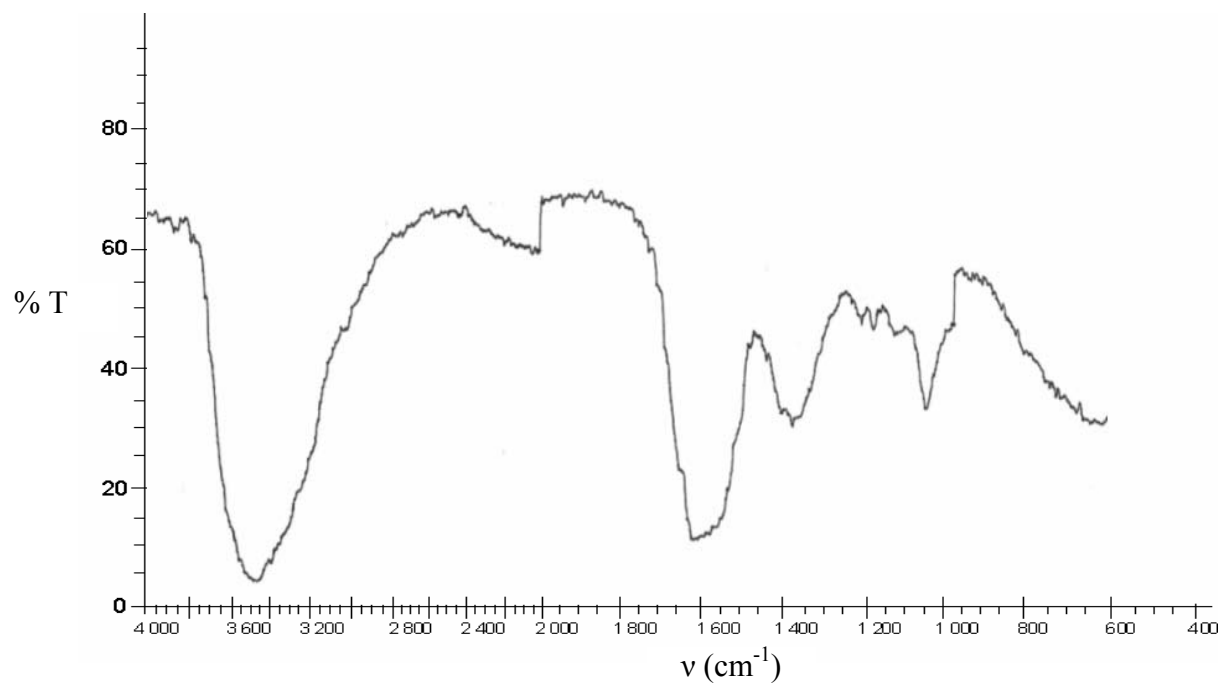


Figura 20. Espectro IR del complejo $[\text{Co}_4(\text{cefotaxima})(\text{OH})_7(\text{H}_2\text{O})_{10}]$.

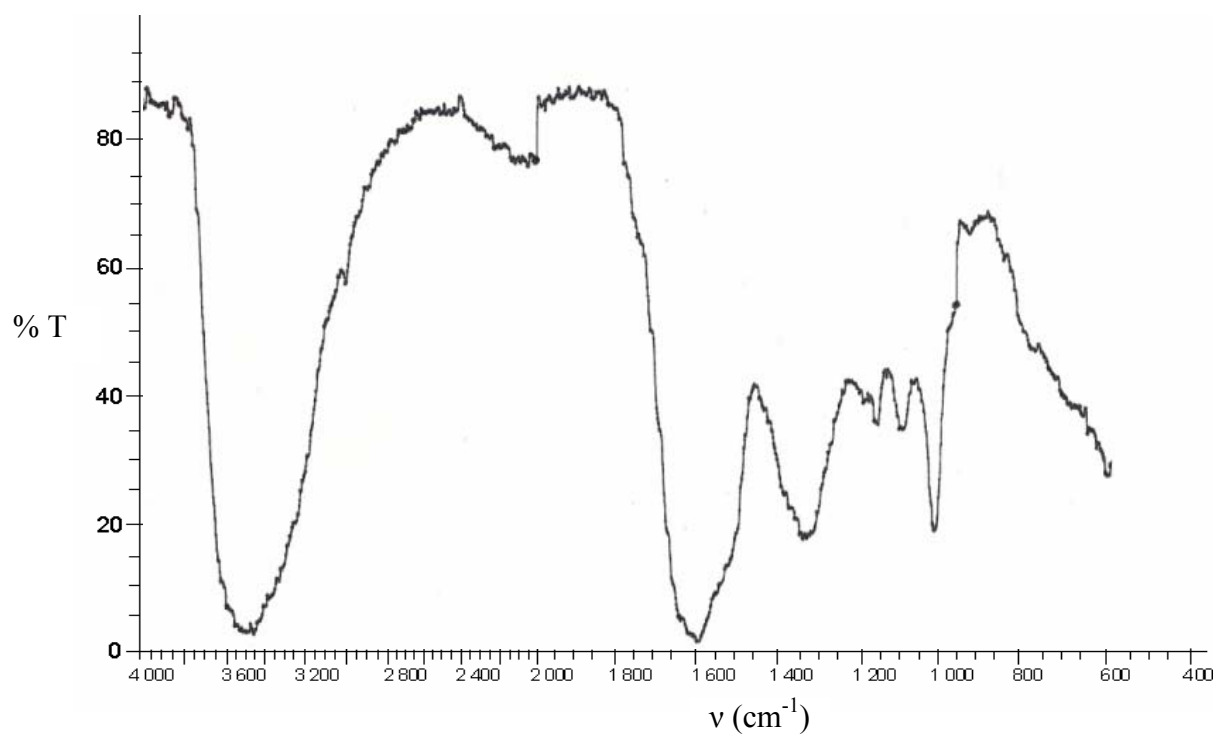


Figura 21. Espectro IR del complejo $[\text{Cu}_4(\text{cefotaxima})(\text{OH})_7(\text{H}_2\text{O})_{25}]$.

Estructuras sugeridas para los complejos

Los momentos magnéticos y el análisis térmico para la determinación del contenido de metal en conjunto con la determinación de las masas molares, señalan la presencia de estructuras polinucleares. De la información obtenida de los espectros IR se sabe que el ligando coordina a algunos de los centros metálicos a través del grupo carboxilato, del átomo de nitrógeno de los grupos imino y del carbonilo β -lactámico presente en su estructura. Los espectros UV-Visible muestran transiciones d-d para todos los complejos, asociadas a la presencia de múltiples centros metálicos coordinados, no pudiendo señalar con exactitud una posible geometría para cada catión. Fueron asignadas moléculas de agua en todos los complejos, efectuándose medidas termogravimétricas que confirmaron tal asignación. A partir de la caracterización realizada a cada complejo sólo se obtuvo información suficiente para los complejos de níquel y de cobalto acerca de las geometrías de los cationes, puesto que se comportan como complejos mononucleares, sin interacción magnética entre los iones metálicos. Por lo que se proponen posibles geometrías octaédricas para ellos. Las estructuras sugeridas se muestran desde la figura 23 hasta la figura 25.

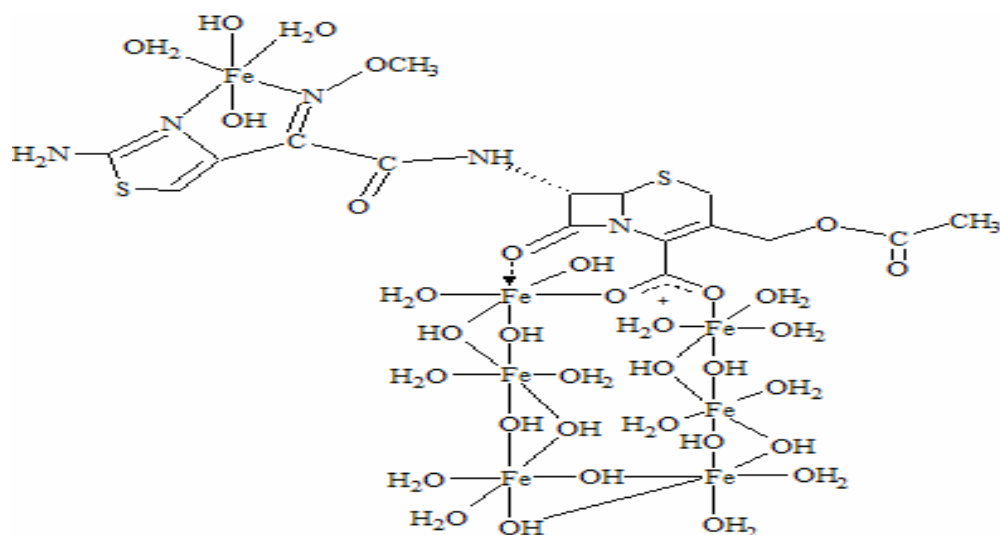


Figura 22. Fórmula estructural propuesta para el complejo heptanuclear de hierro.

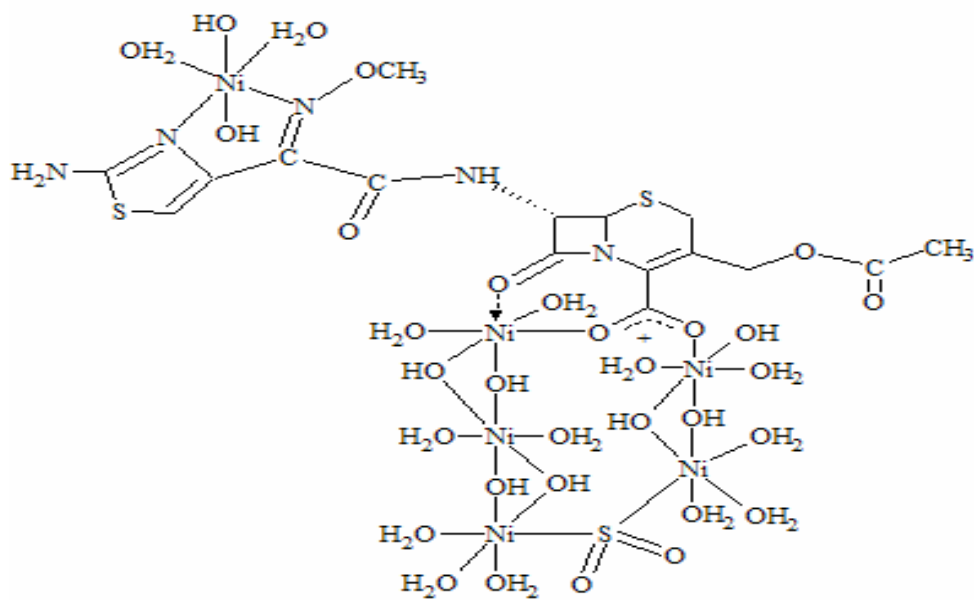


Figura 23. Fórmula estructural propuesta para el complejo hexanuclear de níquel.

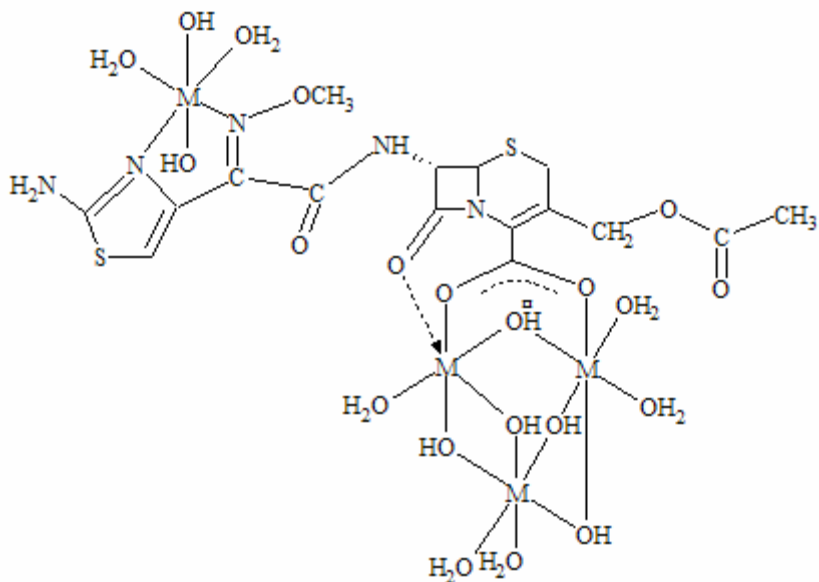


Figura 24. Fórmula estructural propuesta para el complejo tetranuclear de M= Co, Cu.

CONCLUSIONES

Se sintetizaron los complejos metálicos $[\text{Fe}_7(\text{cefotaxima})(\text{OH})_{13}(\text{H}_2\text{O})_{24}]$, $[\text{Ni}_6(\text{cefotaxima})(\text{SO}_4)(\text{OH})_9(\text{H}_2\text{O})_{13}]$, $[\text{Co}_4(\text{cefotaxima})(\text{OH})_7(\text{H}_2\text{O})_{10}]$ y $[\text{Cu}_4(\text{cefotaxima})(\text{OH})_7(\text{H}_2\text{O})_{25}]$, a partir de la cefotaxima sódica y las sales metálicas de Fe^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} y Cu^{2+} en solución.

La obtención de los complejos metálicos se realizó con parámetros optimizados de solvente, pH, relación molar ligando:metal y tiempo de reacción a manera de obtener los mejores resultados. Los complejos obtenidos son estables a temperatura ambiente y poco solubles en la mayoría de los solventes orgánicos comunes.

A partir de las medidas de susceptibilidad magnética a temperatura ambiente, se sugiere que los complejos de hierro y cobre se comportan como materiales antiferromagnéticos, mientras que los iones de los complejos polinucleares de cobalto y níquel no presentan acoplamiento magnético entre sí dentro de la estructura, por lo que estos últimos se comportan como complejos mononucleares.

Mediante el estudio de las propiedades magnéticas a bajas temperaturas del complejo $[\text{Fe}_7(\text{cefotaxima})(\text{OH})_{13}(\text{H}_2\text{O})_{24}]$ se determinó que presenta comportamiento antiferromagnético en el rango de temperaturas estudiado.

Basado en los resultados obtenidos mediante los análisis espectroscópicos, se sugiere que la cefotaxima actúa como ligando pentadentado monoaniónico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Castiñeiras, A. y Vázquez, E. 2004. 11^a Reunión científica de química inorgánica. Publicacións. Santiago de Compostela, España.
- 2 Gray, H. y Haight, G. 1980. *Principios básicos de química*. Reverté. España.
- 3 Cortes P.; Atria A. M.; Contreras M.; Garland M. T.; Peña O. y Corsini G. 2006. Magnetic properties and antibacterial activity of tetranuclear copper complexes bridged by oxo group. *J. Coord. Chem.*, 3: 51.
- 4 Chaudhuri, U. P; Whiteaker, L; Yang, L. y Houser, R. 2006. Multinuclear copper complexes of pyridymethylamide ligands. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1902.
- 5 Ocampo, N. 1990. Estudios sobre el comportamiento de complejos metálicos con bases de Schiff compartimentales en la obtención de compuestos polinucleares. Tesis doctoral. Facultad de Ciencias. Universidad de Santiago de Compostela. España.
- 6 Bleaney, B. y Bowers, K. D. 1952. Anomalous Magnetism of the copper acetate. *Proc. R. Soc. London, Ser. A.*, 214: 451.
- 7 H. Hu, D.; Zhang, Z.; Chen, C. y Liu, Chem. 2000. Influence of structural parameters of Cu₂O₂ core on magnetic coupling in alkoxo-bridged Cu(II) binuclear system. *Chem. Phys. Lett.*, 329: 255-260.
- 8 Christou, G. 2005. Single-molecule magnets: a molecular approach to nanoscale magnetic materials. *Polyhedron*, 24: 2065-2075.
- 9 Sessoli, R.; Hui-Lieu, Tsai.; Schake, A.; Wang, S.; Folting, D. y Hendrickson, D. 1993. High-spin molecules. *J. Am. Chem. Soc.*, 115: 1804-1816.
- 10 Christou, G. 2005. Frontier of single-molecule quantum magnets. *Nippon Kagakukai koen yokoshu*, 85: 808.
- 11 Barra, A. D.; P. Gatteschi, D.; Schulz, E. y Sessoli, R. 1996. Superparamagnetic-like behaviour in an octanuclear iron cluster. *Europhys. Lett.*, 35(2): 133-138.
- 12 Prescott, L.; Harley, J. y Klein, D. 2004. *Microbiología*. Quinta edición. McGraw Hill Interamericana. España.
- 13 Murray, P. y Pfaller, M. 2006. *Microbiología médica*. Quinta edición. Elsevier. España.

- 14 Mar, M. y Francesc, G. 2003. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infec Microbiol clin.*, 21(1): 42-55.
- 15 Lorenzo, P. y Velázquez, B. 2008. *Farmacología básica y clínica*. Décimo octava edición. Médica panamericana, S.A. Buenos Aires; Madrid.
- 16 El-Shaboury, G.; Saleh, G.; Mohamed, F. y Rageh, A. 2007. Analysis of cephalosporin antibiotics. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 45: 1-19.
- 17 Gennaro, A. 2003. *Remington farmacia*. Veinteava edición. Médica panamericana, S.A. Argentina.
- 18 Anacona, J. y Gil, C. 2000. Synthesis and antibacterial activity of cefoxitin metal complexes. *Trans. Met. Chem.*, 30: 605-609.
- 19 Anacona, J. y Estacio, J. 2006. Synthesis and antibacterial activity of cefixime metal complexes. *Trans. Met. Chem.*, 31: 227-231.
- 20 Anacona, J. 2001. Synthesis and antibacterial activity of some metal complexes of beta-lactamic antibiotics. *J. Coord. Chem.*, 54: 355-365.
- 21 Anacona, J. y Rodriguez, H. 2009. Synthesis and antibacterial activity of cefepime metal complexes. *J. Coord. Chem.*, 62: 2212-2219.
- 22 Anacona, J. y Patiño C. 2009. Synthesis and antibacterial activity of ceftazidime metal complexes. *J. Coord. Chem.*, 62: 613-621.
- 23 Anacona, J. Da Silva, G. 2005. Synthesis and antibacterial activity of cefotaxime metal complexes. *J. Coordination Chem.*, 50: 447-450.
- 24 Anacona, J. y Brito, L. 2010. In vitro cytotoxicity and antibacterial activities of cephalosporin tin(II) complexes. *Lat. Am. J. Pharm.* En prensa.
- 25 Anacona, J. y Osorio, I. 2008. Synthesis and antibacterial activity of copper(II) complexes with sulphathiazole and cephalosporin ligands. *Trans. Met. Chem.*, 33: 517-521.
- 26 Shriner, R. Fuson, R. y Curtin, D. 2005. *Identificación sistemática de compuestos orgánicos*. Cuarta edición. Limusa. México.
- 27 Burriel, L. y Arribas, S. 1972. *Química analítica cualitativa*. Octava edición. Reverté, S.A. España.
- 28 Pasto, D. y Johnson, C. 1981. *Determinación de estructuras orgánicas*. Reverté. España.

- 29 Skoog, D. Holler, J. y Crouch, S. 2008. *Principios de análisis instrumental*. Sexta edición. Cengage Learning Editores. México.
- 30 Weininger, S. y Stermitz, F. 1988. *Química orgánica*. Reverté, S.A. España.
- 31 Day, A. y Underwood, A. 1989. *Química analítica cuantitativa*. Quinta edición. Prentice Hall. Hispanoamericana. México.
- 32 Angelici, R. 1979. *Técnica y síntesis en química inorgánica*. Segunda edición. Reverté. España.
- 33 Evans, D. F. 1974. Magnetic Susceptibility. *J. Phys. E; Sci. Instr.*,7: 247.
- 34 Orgel, L. 1975. *Introducción a la química de los metales de transición*. Reverté. España.
- 35 Bodie, D. y Dar, McD. 1970. *Conceptos y modelos de química inorgánica*. Reverté, España.
- 36 Pickering, W. F. 1980. *Química analítica moderna*. Reverté. España.
- 37 Nakamoto, K. 1986. *Infrared and Raman Spectra of inorganic and coordination compounds*. 4th edition. John Wiley. New York.

HOJA DE METADATOS

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

Título	SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS POLINUCLEARES A PARTIR DE CEFOTAXIMA COMO LIGANDO PUENTE
Subtítulo	

Autor(es)

Apellidos y Nombres	Código CVLAC / e-mail	
	CARDIETT TORRES, ARIANNY ALICIA	CVLAC
e-mail		ariannys_cardiett@hotmail.com
e-mail		

Palabras o frases claves:

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS POLINUCLEARES
CEFOTAXIMA
LIGANDO PUENTE

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

Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Subárea
Ciencias	Química

Resumen (abstract):

Se sintetizaron los complejos polinucleares $[\text{Fe}_7(\text{cefotaxima})(\text{OH})_{13}(\text{H}_2\text{O})_{24}]$, $[\text{Ni}_6(\text{cefotaxima})(\text{SO}_4)(\text{OH})_9(\text{H}_2\text{O})_{13}]$, $[\text{Co}_4(\text{cefotaxima})(\text{OH})_7(\text{H}_2\text{O})_{10}]$ y $[\text{Cu}_4(\text{cefotaxima})(\text{OH})_7(\text{H}_2\text{O})_{25}]$ haciendo reaccionar cefotaxima sódica con diferentes sales metálicas en distintas relaciones molares metal-ligando, a temperatura ambiente y en medio acuoso, en un rango de pH entre 7-8. Los complejos obtenidos fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas, fisicoquímicas y analíticas tales como: análisis elemental cualitativo, método crioscópico de Rast, susceptibilidad magnética a diferentes temperaturas, análisis térmico, determinaciones gravimétricas, espectroscopias IR y UV/Visible. En base a la información recopilada se sugiere que la cefotaxima posiblemente, actúa como ligando pentadentado monoaniónico, coordinando a los centros metálicos a través del grupo carboxilato de forma bidentada, de los grupos imino y del carbonilo betalactámico. Con respecto, a las propiedades magnéticas se sugiere comportamiento antiferromagnético para los complejos de hierro(II) y cobre(II), mientras que los complejos de cobalto(II) y níquel(II) se comportan como complejos mononucleares al no presentar acoplamiento magnético entre si, a temperatura ambiente.

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

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
Anaconda Juan	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input checked="" type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	13631187
	e-mail	juananacona@hotmail.com
	e-mail	
Velazco Euclides	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	9975901
	e-mail	evelazco@udo.com
	e-mail	
Liendo Gustavo	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	8255407
	e-mail	gliendop@ovi.com
	e-mail	

Fecha de discusión y aprobación:

Año Mes Día

2012	02	07
------	----	----

Lenguaje: SPA _____

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

Archivo(s):

Nombre de archivo	Tipo MIME
TESIS-Cardiett.DOC	Application/word

Alcance:

Espacial: NACIONAL (Opcional)

Temporal: TEMPORAL (Opcional)

Título o Grado asociado con el trabajo: Licenciada en Química

Nivel Asociado con el Trabajo: LICENCIADA

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

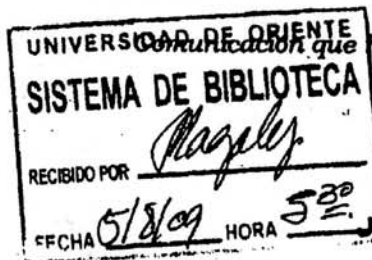
Cumaná, 04 AGO 2009

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.

Cordialmente,

JUAN A. BOLANOS CUNPEL
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.

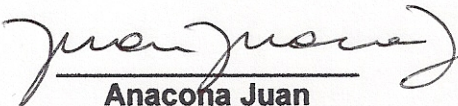
JABC/YGC/manuja

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”.



Cardiett Arianny
AUTOR



Anaconda Juan
ASESOR