



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

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS DE MANGANESO(II) Y
COBALTO(II) QUE CONTIENEN SULFAMETOXAZOL Y CEFALOSPORINAS
(Modalidad: Investigación)

GABRIELA ANDREINÉS ORTEGA MORENO

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

CUMANÁ, 2010

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS DE MANGANESO(II) Y
COBALTO(II) QUE CONTIENEN SULFAMETOXAZOL Y CEFALOSPORINAS

APROBADO POR:

Juan R. Anacona R., Ph.D.
Asesora

Gustavo Liendo, Ph.D.
Jurado principal

Daniel Loroño, Ph.D.
Jurado principal

INDICE GENERAL

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTOS	ii
LISTA DE TABLAS	iii
LISTA DE FIGURAS	iv
RESUMEN.....	vi
INTRODUCCIÓN	1
Sulfamidas.....	1
Cefalosporinas.....	10
METODOLOGÍA	14
Obtención del sulfametoxazol por extracción ácido-base.....	14
Síntesis de complejos de manganeso(II) y cobalto(II) que contengan sulfametoxazol y cefalosporinas	15
Caracterización de los complejos sintetizados.....	15
Análisis elemental.....	15
Medidas de susceptibilidad magnética.....	16
Medidas de conductividad molar	16
Espectroscopía infrarroja	16
Espectroscopía ultravioleta-visible	16
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
Análisis elemental.....	17
Medidas de susceptibilidad magnética.....	18
Momentos magnéticos	19
Medidas de conductividad	20
Espectroscopía infrarroja	21
Espectroscopía ultravioleta – visible (UV - visible)	31
Estructuras propuestas para los compuestos sintetizados	41

CONCLUSIONES	45
ABREVIATURAS	46
BIBLIOGRAFÍA	47
HOJA DE METADATOS	51

DEDICATORIA

A Dios todopoderoso por regalarme el don maravilloso de la vida, por brindarme su infinito amor y misericordia en los momentos mas duros, por enseñarme que no estoy sola, a no desesperar y no decir que grande son mis problemas, sino problemas vean que grande es mi Dios”.

A mis padres Inés Moreno y Luis González: constancia, disciplina, lucha y amor. Gracias por creer en mí y por todos los sacrificios que hicieron para permitirme alcanzar esta meta. Formaron mi carácter para la lucha, enseñaron a mi corazón a no rendirse.

A mis hermanos Fabián, Louis, Daniela, Margaret, Luis Frank, Luis David y a todos aquellos que la vida no me a permitido conocer, en ustedes esta mi inspiración y mi fortaleza para no desmayar, son ustedes sangre de mi sangre y mi única y verdadera riqueza en este mundo. Sean fuertes mis niños, nunca se rindan, aunque la vida les diga que no y parezca imposible alcanzar una meta, no dejen de soñar ni luchar por lo que desean. Siempre estaré muy orgullosa de ustedes y en mi encontrarán una amiga incondicional. Créanle a Dios y no se aparten de él... paciencia y constancia fueron las claves de mi éxito.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Juan Roberto Anacona, por haberme asesorado durante mi proyecto de investigación, por toda su paciencia y apoyo. Es usted una gran persona y un excelente asesor. A la Lcda. Carmen Zárraga, y todas aquellas personas que me dieron su apoyo incondicional en el área de Bienestar Estudiantil. No tengo palabras. Mil gracias. Al Profesor Luís Rojas, Director del Instituto Universitario de Tecnología Cumaná, a la Ingeniera Patricia Fernández, Jefa del Departamento de Química y al personal del Laboratorio de Análisis Instrumental en especial a las profesoras Norys Rodríguez y Liangel Brito, por la valiosa colaboración prestada en la realización de algunos análisis por FTIR y UV-Visible. Al Dr. Ernesto Bastardo, por su valiosa colaboración en la realización de los análisis elementales, por todo su apoyo y preocupación. A la profesora Yarima Alfonso, por brindarme su mano amiga y apoyo incondicional en el momento más difícil de mi carrera. Usted marcó el destino de mi carrera, no tengo palabras para agradecerle todo lo que hizo por mí. A Dr. Daniel Loroño, por compartir conmigo sus conocimientos y experiencias. Aunque muy estricto en sus enseñanzas, usted fundamentó la base de mi formación profesional y me educó para la ciencia y la investigación. Más que un profesor, usted es y será para mí un gran amigo. A Luis Fernando Marcano, Jesusmarit Indriago, Detsibel Marcano, Jean Paúl Gonzáles, Víctor Rangel, Ana Melissa Escalona, Raúl Cedeño, Rafael Salazar e Ivor Osorio. Gracias por enseñarme el significado de la verdadera amistad y el apoyo incondicional. No tengo palabras para agradecerles ni para expresarles todo mi cariño y respeto, ustedes y sus familias más que amigos fueron ángeles en mi camino. A Brizeidy Malavé, por su toda su comprensión y apoyo durante la ejecución del presente trabajo de grado. Por tenerme paciencia y animarme a continuar. No lo hubiera logrado sin ti. Gracias por estar a mi lado. A mis amigos Brimar Espinoza, Javier Santaella, Kysbel Mago, Adriana González, María Fernanda Hernández, Enrique Fuentes y Leidis Mujica.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Análisis elemental de los complejos de manganeso(II) y cobalto(II) sintetizados.....	17
Tabla 2. Medidas de susceptibilidad magnética de los compuestos sintetizados	18
Tabla 3. Momentos magnéticos (MB) de los complejos de manganeso(II) y cobalto(II).....	20
Tabla 4. Conductividades molares de los complejos de Mn(II) y Co(II) sintetizados.	21
Tabla 5. Principales bandas IR de los ligandos: sulfametoxazol – cefalosporinas (cefazolina, ceftriaxona y cefepima) y de los complejos sintetizados (cm^{-1}).	29
Tabla 6. Resumen de las principales bandas UV-visible de los ligandos: sulfametoxazol - cefalosporinas (cefazolina, ceftriaxona y cefepima) y sus compuestos de manganeso(II) y cobalto(II).....	38
Tabla 7. Datos del espectro electrónico y parámetros derivados de la estructura electrónica para complejos octaédricos de Co(II) (cm^{-1}).....	42

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de la síntesis de la sulfanilamida.....	1
Figura 2. Fórmulas estructurales del PABA y el ácido fólico.....	2
Figura 3. Fórmulas estructurales de algunas sulfamidas.....	3
Figura 4. Antidiabéticos orales de la 1ª, 2ª y 3ª generación.....	4
Figura 5. Formulas estructurales del sulfametoxazol (Hsmz) y la trimetoprima.....	5
Figura 6. Fórmula estructural propuesta para el compuesto sulfacetamida de hierro(III).	6
Figura 7. Fórmula estructural del sulfatiazol (Hstz).	7
Figura 8. Estructura molecular del complejo $[Zn(stz)_2] \cdot H_2O$	7
Figura 9. Estructura molecular del complejo $[Cu(stz)(piridina)_3Cl]$	8
Figura 10. Estructura molecular del complejo $[Cu(en)_2(H_2O)_2][stz]_2 \cdot 2H_2O$	8
Figura 11. Estructura molecular del complejo $[Co(stz)_3(piperidina)][piperidinium]$. ..	9
Figura 12. Estructura molecular del complejo aniónico $[Co(stz)_3(pirrolidina)]^-$	9
Figura 13. Fórmulas estructurales del ácido 7-aminocefalosporámico (1) y el ácido 6-aminopenicilánico (2).	10
Figura 14. Fórmula estructural general de las cefalosporinas.....	11
Figura 15. Fórmulas estructurales de las cefalosporinas estudiadas en esta investigación.	12
Figura 16. Espectro IR del sulfametoxazol extraído del medicamento Bactrimel [®] ..	23
Figura 17. Espectro IR de la cefazolina	23
Figura 18. Espectro IR de la ceftriaxona.....	24
Figura 19. Espectro IR del complejo $[Mn(cefazol)(smz)(H_2O)_2] \cdot 3H_2O$	24
Figura 20. Espectro IR del complejo $[Co(cefazol-smz)(H_2O)_4] \cdot H_2O$	25
Figura 21. Espectro IR del complejo $[Mn(ceftria)(smz)(H_2O)_2] \cdot 3H_2O$	26
Figura 22. Espectro IR del complejo $[Co(ceftria)(smz)(H_2O)_2] \cdot 3H_2O$	27

Figura 23. Espectro IR del complejo $[\text{Mn}(\text{cefepima-smz})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	28
Figura 24. Espectro IR del complejo $[\text{Co}(\text{cefepima-smz})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	28
Figura 25. Espectro electrónico de sulfametoxazol.	31
Figura 26. Espectro electrónico de la cefazolina.	32
Figura 27. Espectro electrónico de la ceftriaxona.	32
Figura 28. Espectro electrónico de la cefepima.	33
Figura 29. Espectro electrónico del complejo $[\text{Mn}(\text{cefazol})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	35
Figura 30. Espectro electrónico del complejo $[\text{Co}(\text{cefazol-smz})(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$	36
Figura 31. Espectro electrónico del complejo $[\text{Mn}(\text{ceftria})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	36
Figura 32. Espectro electrónico del complejo $[\text{Co}(\text{ceftria})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	37
Figura 33. Espectro electrónico del complejo $[\text{Mn}(\text{cefepima-smz})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	37
Figura 34. Espectro electrónico del complejo $[\text{Co}(\text{cefepima-smz})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	38
Figura 35. Fórmula estructural sugerida para el complejo $[\text{Mn}(\text{cefazol})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	41
Figura 36. Fórmula estructural sugerida para el complejo $[\text{Co}(\text{cefazol-smz})(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$	43
Figura 37. Fórmula estructural sugerida para los complejos $[\text{M}(\text{ceftria})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ $\text{M} = \text{Mn}(\text{II}), \text{Co}(\text{II})$	43
Figura 38. Fórmula estructural sugerida de los complejos $[\text{M}(\text{cefepimasmz})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ $\text{M} = \text{Mn}(\text{II}), \text{Co}(\text{II})$	44

RESUMEN

Se hicieron reaccionar manganeso(II) y cobalto(II) con sulfametoxazol (Hsmz) y algunas cefalosporinas (cefazolina, ceftriaxona y cefepima) para formar complejos mixtos. En algunos casos, los ligandos reaccionaron entre sí para formar ligandos base Schiff. Los complejos $[\text{Mn}(\text{cefazol})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{M}(\text{ceftria})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ poseen ligandos mixtos, mientras que los complejos $[\text{Co}(\text{cefazol-smz})(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ y $[\text{M}(\text{cefepima-smz})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ poseen ligandos base Schiff (donde Hcefazol = cefazolina, Hceftria = ceftriaxona y $\text{M} = \text{Mn}(\text{II}), \text{Co}(\text{II})$). Para deducir las posibles estructuras moleculares se utilizaron técnicas fisicoquímicas y espectroscópicas convencionales. Los complejos sintetizados podrían presentar simetría octaédrica en torno al metal. En las estructuras propuestas se sugiere que la cefazolina, en presencia de Mn(II), actuó como un ligando tridentado monoaniónico formando un complejo mixto con el sulfametoxazol; mientras que, en presencia de Co(II), la cefazolina y el sulfametoxazol formaron un ligando base de Schiff cefazol-smz de naturaleza dianiónica. La ceftriaxona se comportó como un ligando tridentado monoaniónico en la formación de complejos mixtos de Mn(II) y Co(II) con el sulfametoxazol. La cefepima reaccionó con el sulfametoxazol formando un ligando cefepima-smz dianiónico, que en presencia de los iones metálicos Mn(II) y Co(II) formó complejos tipo base Schiff.

Palabras o Frases Claves: antibióticos, organometales, síntesis.

INTRODUCCIÓN

Sulfamidas

Se designan con el nombre general de sulfamidas, sulfonamidas o sulfas a todos aquellos compuestos sintéticos con acción antibacteriana que derivan del grupo *p*-aminobenzenosulfonamida, siendo la sulfanilamida $\text{NH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-NH}_2$ el compuesto de partida en la síntesis de sulfonamidas. El núcleo $\text{NH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-NH}_2$ es la base de numerosos derivados obtenidos por sustitución de los hidrógenos del grupo amina tanto por el lado de la anilina como por la sulfonamida.

Las sulfonamidas se preparan por la clorosulfonación de la acetanilida, seguida por la reacción del cloruro de *p*-(*N*-acetilamino)-bencensulfonilo con amoníaco o alguna otra amina. La hidrólisis de la amida permite la obtención del fármaco sulfanilamida (Figura 1) (1-4).

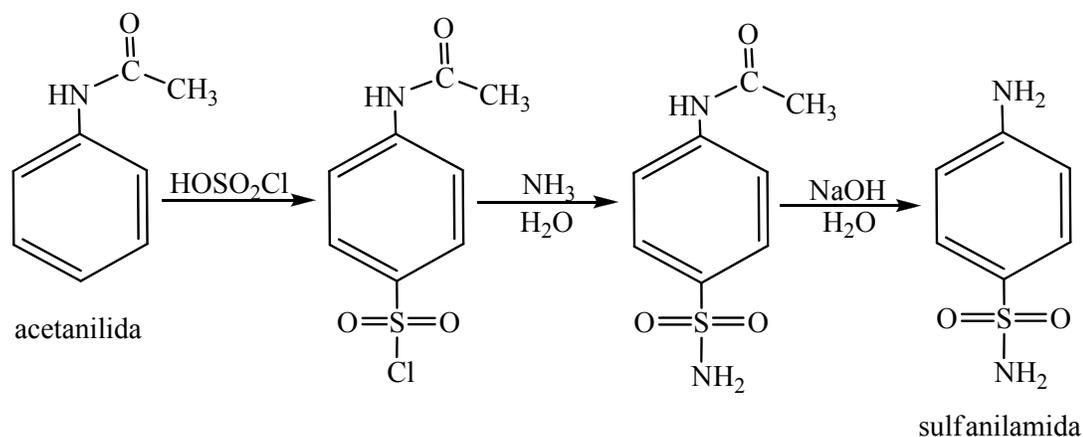
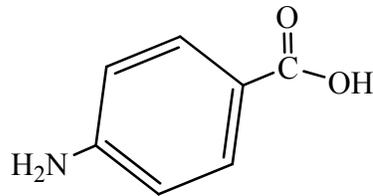


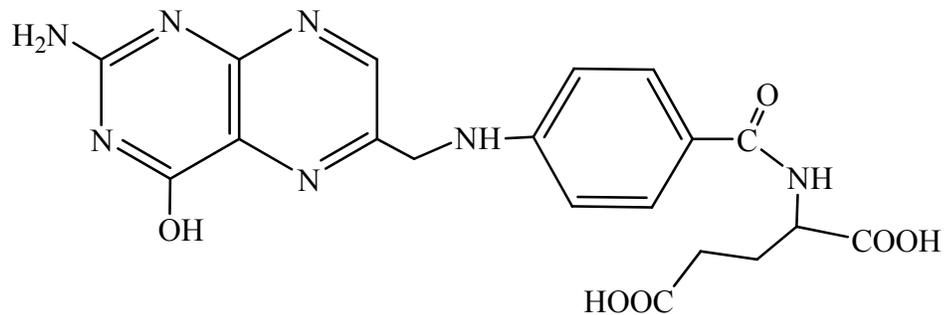
Figura 1. Esquema de la síntesis de la sulfanilamida.

Para el mantenimiento de la actividad antibacteriana no puede modificarse la estructura fundamental de la sulfonamida. Esto se explica por el hecho que el

mecanismo de acción antibacterial de las sulfonamidas está basado en la similitud estructural y el antagonismo competitivo con el ácido *p*-aminobenzoico (PABA) factor requerido por las bacterias para la síntesis del ácido fólico (3). En la Figura 2, se pueden apreciar las fórmulas estructurales del PABA y el ácido fólico.



ácido *p*-aminobenzoico (PABA)



ácido fólico

Figura 2. Fórmulas estructurales del PABA y el ácido fólico.

Las sulfamidas o sulfonamidas fueron los primeros agentes antibacterianos eficaces empleados en el hombre para combatir enfermedades infecciosas. Son quimioterápicos sintéticos, bacteriostáticos, de amplio espectro, con actividad frente a una gran variedad de microorganismos grampositivos y gramnegativos (5).

Para mantener la actividad antibacteriana de las sulfamidas parece ser esencial que el grupo amino en la posición 4 quede libre. Las sustituciones a nivel del grupo NH sulfa modifican las características farmacocinéticas pero no alteran la actividad bacteriostática (3,6).

Las sulfamidas se clasifican de acuerdo con su rapidez de eliminación en cuatro grupos: eliminación rápida (sulfisoxazol, sulfametazina y sulfametizol) si su semivida es de 4 a 7 h; eliminación media (sulfametoxazol, sulfamerazina y sulfadiazina) si posee una semivida de 11 a 24 h; eliminación lenta (sulfametoxipiridazina y sulfadimetoxina) cuando su semivida es de 24 a 60 h y eliminación muy lenta (sulfadoxina y sulfaleno) si presenta una semivida mayor de 60 h (7).

En la Figura 3, se pueden apreciar las fórmulas estructurales de algunas de las sulfamidas antes mencionadas.

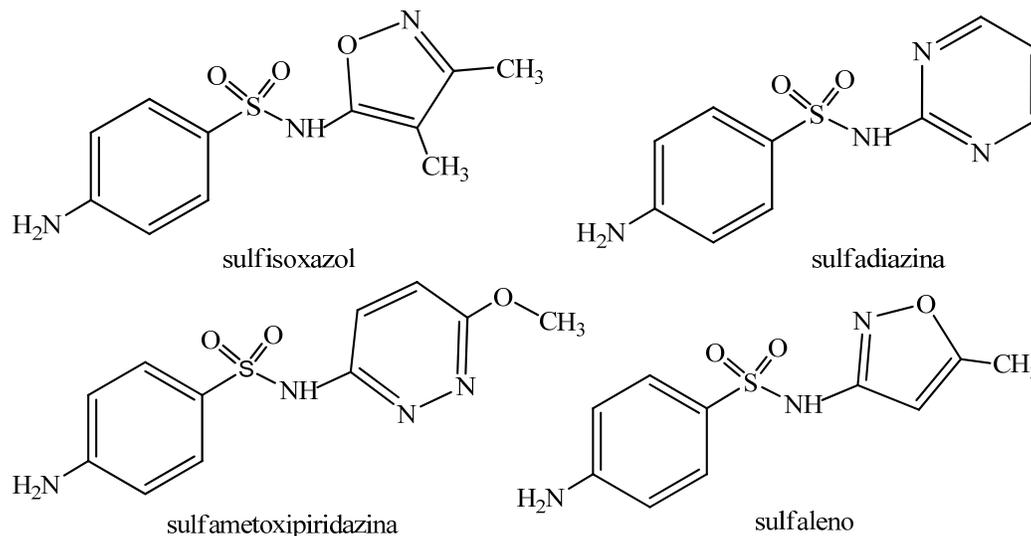


Figura 3. Fórmulas estructurales de algunas sulfamidas.

A lo largo de las últimas décadas las bacterias han desarrollado mecanismos de resistencia contra las sulfamidas por lo cual, han venido siendo sustituidas, aunque hoy en día se usan unidas junto a otros agentes bactericidas como la trimetoprima (8).

Se ha perdido el interés en las sulfamidas debido a la existencia de antibióticos con un espectro antibacterial más extendido y de más fácil manejo. Sin embargo, las sulfamidas conservan todavía un elevado interés en veterinaria y en medicina como

antidiabéticos (3,9). Las sulfonilureas aumentan la liberación de insulina, por lo cual son indicadas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (9).

En la Figura 4, se pueden apreciar las fórmulas estructurales de algunas sulfonilureas de 1^a, 2^a y 3^a generación como son la tolazamida, la gliclazida y la glimepirida.

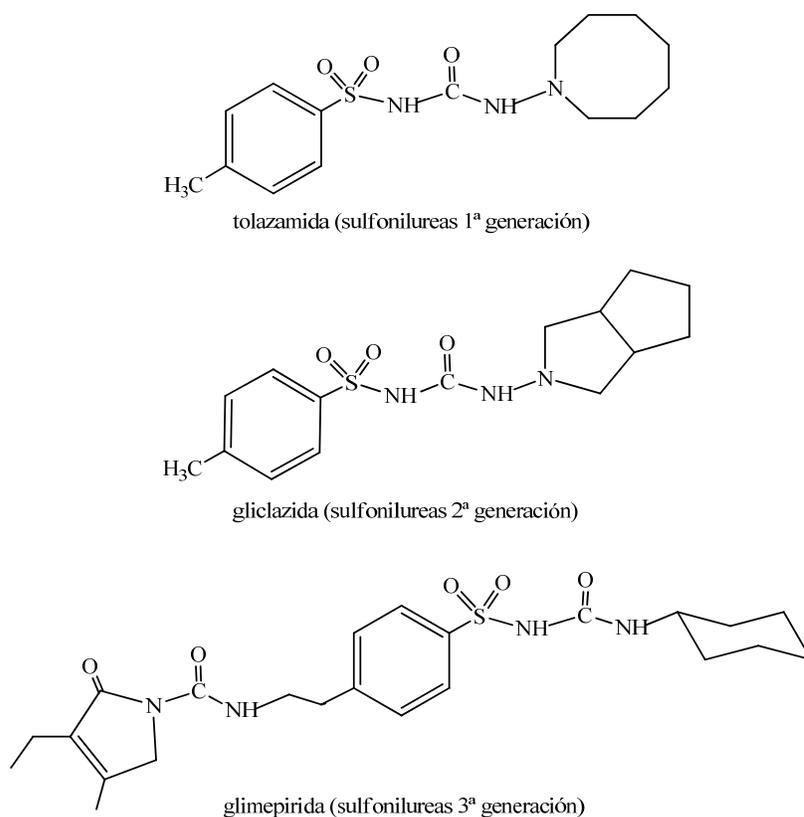


Figura 4. Antidiabéticos orales de la 1^a, 2^a y 3^a generación.

El sulfametoxazol (4-amino-N-(5-metil-3-isoxazolil)bencenosulfonamida) (Hsmz) inhibe competitivamente el uso del PABA, en la síntesis de dihidrofolato en la pared bacteriana, dando como resultado una bacterostasis. La trimetoprima inhibe la dehidrofolato reductasa de origen bacteriano, una enzima activa en la vía metabólica del dehidrofolato y lo convierte en tetrahidrofolato. Así, el sulfametoxazol

y la trimetoprima (Figura 5) bloquean dos etapas consecutivas de la biosíntesis de purinas y, por consiguiente, de ácidos nucleicos esenciales para muchas bacterias (8).

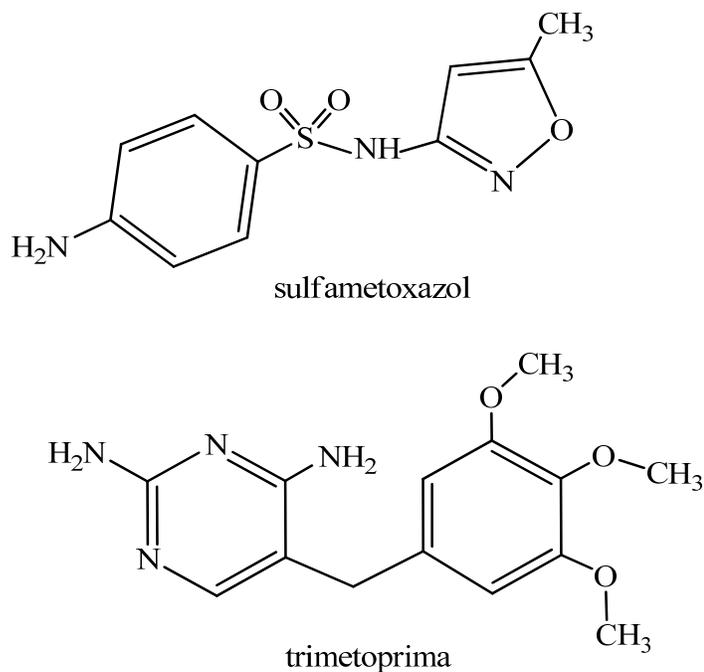


Figura 5. Formulas estructurales del sulfametoxazol (Hsmz) y la trimetoprima.

El sulfametoxazol es un ácido débil con un $pK_a = 6$, presenta un carácter iónico establecido por el medio: en forma neutra actúa como un ligando monodentado, mientras que en forma desprotonada se comporta como ligando monodentado y bidentado. Es uno de los derivados de la sulfonamida más utilizado en la prevención y cura de infecciones bacterianas en los seres humanos (2).

La actividad antibacteriana de las sulfonamidas con los metales ha sido investigada, con miras a establecer una relación y la importancia de la interacción droga-metal (5). Entre las áreas de potencial interés para la química de coordinación de las sulfonamidas, se encuentran la inhibición de la anhidrasa carbónica y la actividad superóxidodismutasa (10,11).

La síntesis y las propiedades fisicoquímicas de algunos complejos de sulfonamidas con metales de transición han sido estudiadas. Por ejemplo, se preparó y evaluó las propiedades fisicoquímicas de la sal de hierro(III) de la N-1-acetil sulfanilamida o sulfacetamida de hierro(III) (12). Para el compuesto sulfacetamida de hierro(III), se sugiere una disposición espacial octaédrica donde la coordinación del ligando al átomo de hierro(III) se efectuó a través del oxígeno carbonilo del grupo acetilo y del oxígeno sulfónilo (Figura 6).

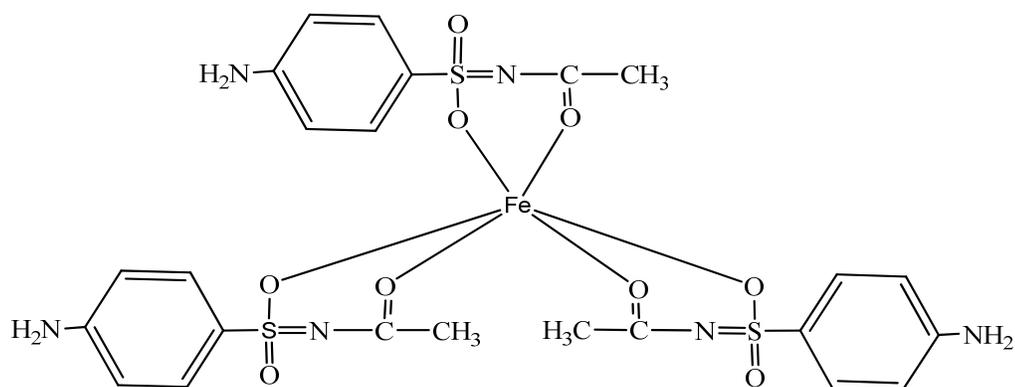


Figura 6. Fórmula estructural propuesta para el compuesto sulfacetamida de hierro(III).

El interés en los derivados del metal-sulfanilamida ha sido estimulado por la introducción exitosa de la sulfadiazina de plata para el tratamiento de los casos de quemaduras (5). En la literatura se encuentra que los agentes quimioterápicos llamados sulfas o sulfamidas tienen importantes aplicaciones analíticas (12). El estudio de la formación de complejos de metales pesados con la 4-amino N-2-tiazolil-benceno sulfonamida más conocido como sulfatiazol (Hstz) fue realizado por Acevedo et al (13). La pérdida de hidrógeno ácido del Hstz lo convierte en un buen agente complejante (Figura 7) (14).

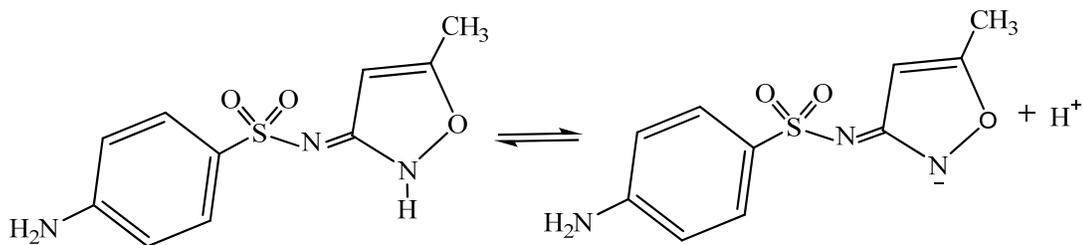


Figura 7. Fórmula estructural del sulfatiazol (Hstz).

Una serie de complejos con el ligando sulfatiazol ha sido reportados y analizados. Por ejemplo, la estructura polimérica del complejo de Zn(II), $[Zn(stz)_2] \cdot H_2O$ muestra al sulfatiazol como un ligando capaz de interactuar por el grupo tiazol desprotonado y por los grupos aminos (Figura 8) (15).

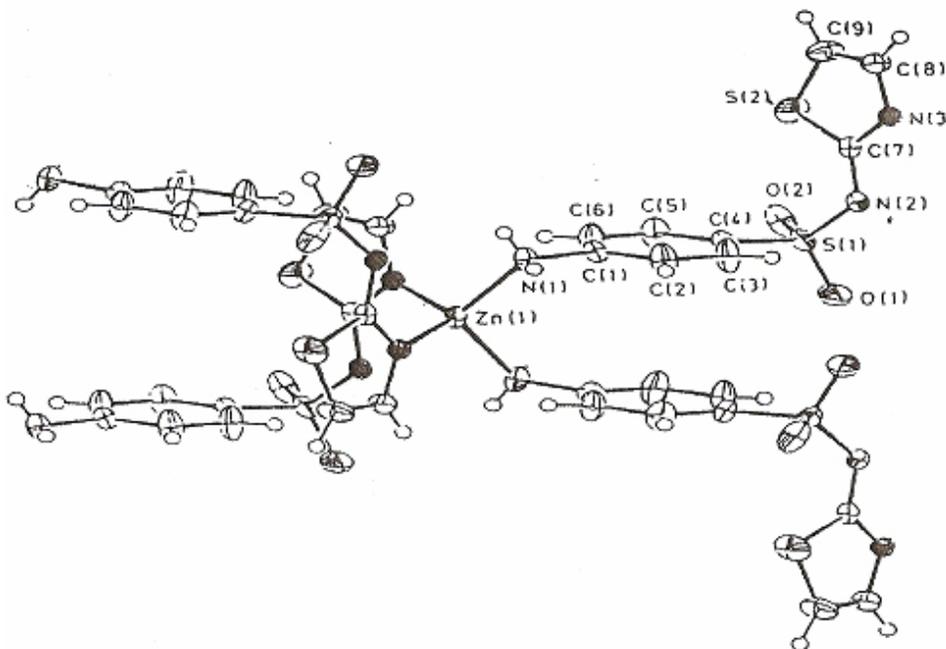


Figura 8. Estructura molecular del complejo $[Zn(stz)_2] \cdot H_2O$.

Mientras que en el complejo de $[Cu(stz)(piridina)_3Cl]$ el sulfatiazol actúa como un ligando monodentado monoaniónico que neutraliza la carga del cobre(II), a través de la desprotonación del nitrógeno del grupo tiazol (Figura 9) (16).

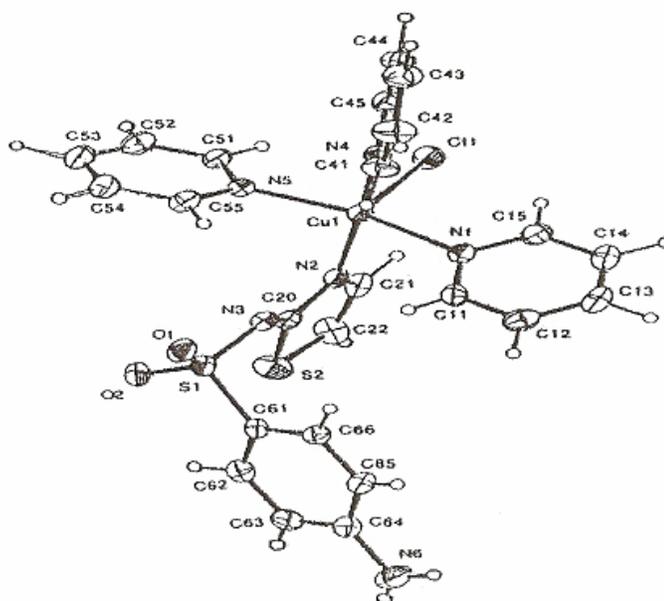


Figura 9. Estructura molecular del complejo $[\text{Cu}(\text{stz})(\text{piridina})_3]\text{Cl}$.

Asimismo, en investigaciones más recientes se reportan otras estructuras donde se observa el comportamiento del sulfatiazol. El complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2(\text{H}_2\text{O})_2][\text{stz}]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (en = etilendiamina) en el cual las dos moléculas de sulfatiazol no coordinan al metal, sino que actúan como contra iones (Figura 10) (17).

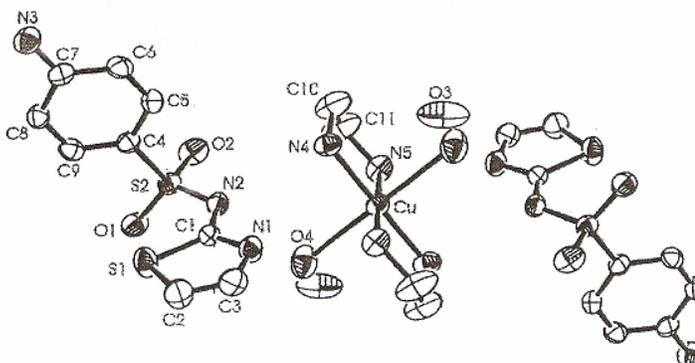


Figura 10. Estructura molecular del complejo $[\text{Cu}(\text{en})_2(\text{H}_2\text{O})_2][\text{stz}]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Sin embargo, en el complejo $[\text{Co}(\text{stz})_3(\text{piperidina})][\text{piperidinium}]$ el sulfatiazol se encuentra unido al metal a través del nitrógeno del anillo tiazolínico; tres

moléculas del sulfatiazol deprotonado neutralizan las cargas del ion metálico y del catión piperidinium (Figura 11) (14).

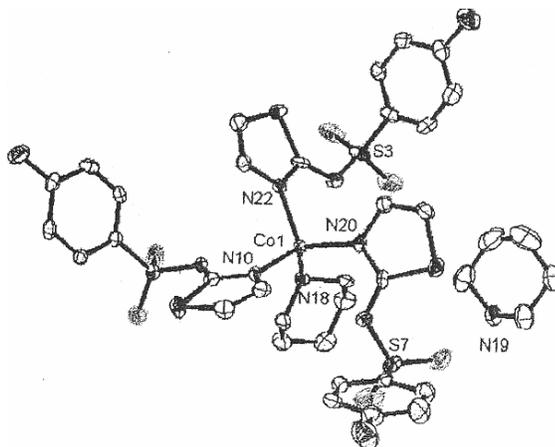


Figura 11. Estructura molecular del complejo $[\text{Co}(\text{stz})_3(\text{piperidina})][\text{piperidinium}]$.

Otro ejemplo, es el complejo $[\text{Co}(\text{stz})_3(\text{pirrolidina})][\text{pirrolidinium}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ donde moléculas de sulfatiazol coordinan por el nitrógeno tiazolínico desprotonado y neutralizan la carga del ion metálico cobalto(II) y del catión pirrolidinium (Figura 12) (14).

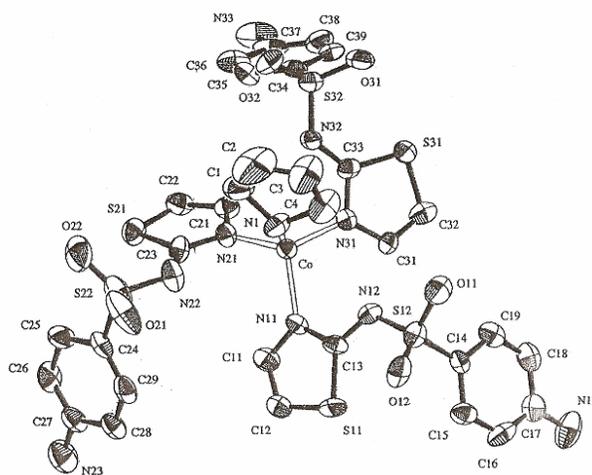


Figura 12. Estructura molecular del complejo aniónico $[\text{Co}(\text{stz})_3(\text{pirrolidina})]^-$

De acuerdo con todos estos resultados, se puede inferir que el comportamiento diverso que presenta el sulfatiazol y las sulfas en general como ligandos, depende de

su desprotonación y/o del ion metálico, por lo que es difícil predecir las estructuras de otros complejos de metales con sulfonamidas (14,18).

Cefalosporinas

Desde el punto de vista estructural las cefalosporinas tienen un anillo β -lactámico que está fusionado con un anillo dihidrotiazina de seis miembros en lugar del anillo tiazolidina de cinco elementos que caracteriza a las penicilinas (Figura 13) (19-23).

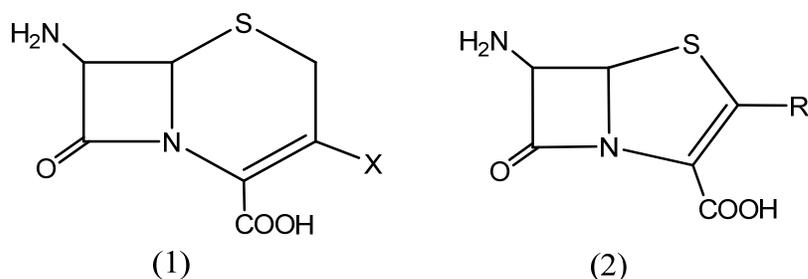


Figura 13. Fórmulas estructurales del ácido 7-aminocefalosporámico (1) y el ácido 6-aminopenicilánico (2).

Todas las cefalosporinas tienen un átomo de azufre en la posición 1 del anillo dihidrotiazina con excepción del moxalactam, el cual tiene un átomo de oxígeno. Las sustituciones en la posición 7 o cercanas afectan la estabilidad contra las β -lactamasas y cambios en la cadena acilo lateral pueden alterar las propiedades antibacterianas y farmacológicas. Las sustituciones en la posición 3 del anillo en general afectan las propiedades farmacológicas en mayor grado que la actividad microbiológica (Figura 14) (23).

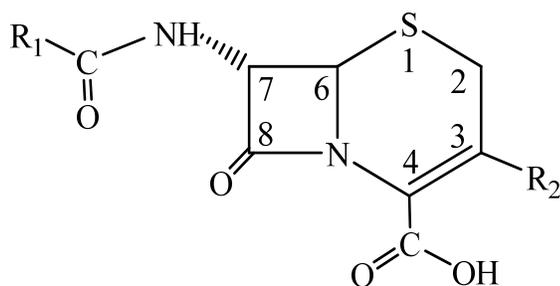


Figura 14. Fórmula estructural general de las cefalosporinas.

Las cefalosporinas son activas contra la mayor parte de los microorganismos susceptibles a las penicilinas y han resultado ser alternativas útiles en pacientes alérgicos a esta droga. Además, estos antibióticos tienen masas moleculares de 400 a 450 uma, son solubles en agua y relativamente estables frente a los cambios de pH y temperatura. Las cefalosporinas se subdividen en agentes de primera, segunda, tercera y cuarta generación (23).

Las cefalosporinas de primera generación son muy activas contra cocos grampositivos y muestran actividad moderada contra algunos bacilos gramnegativos. Dentro de este grupo, están la cefalotina, cefazolina, cefradina, cefadroxilo y cefapirina. Los miembros de las cefalosporinas de segunda generación presentan un espectro antimicrobiano en un rango más amplio frente a los gramnegativos, pero son menos activas contra *Streptococcus* sp. y *Staphylococcus* sp. Las cefalosporinas de tercera generación tienen un espectro de actividad más amplio hacia las bacterias gramnegativas, mientras que su acción sobre los grampositivos es menor que las de la primera generación. Este grupo incluye cefoperazona, cefotaxima, ceftriaxona, entre otros. Las cefalosporinas de cuarta generación, como el cefpirome y cefepima, presentan mayor estabilidad a la hidrólisis por β -lactamasa y un espectro más amplio de actividad, en comparación con las de tercera generación (24). En la Figura 15, se presentan las fórmulas estructurales de las cefalosporinas utilizadas en el presente estudio (20-22).

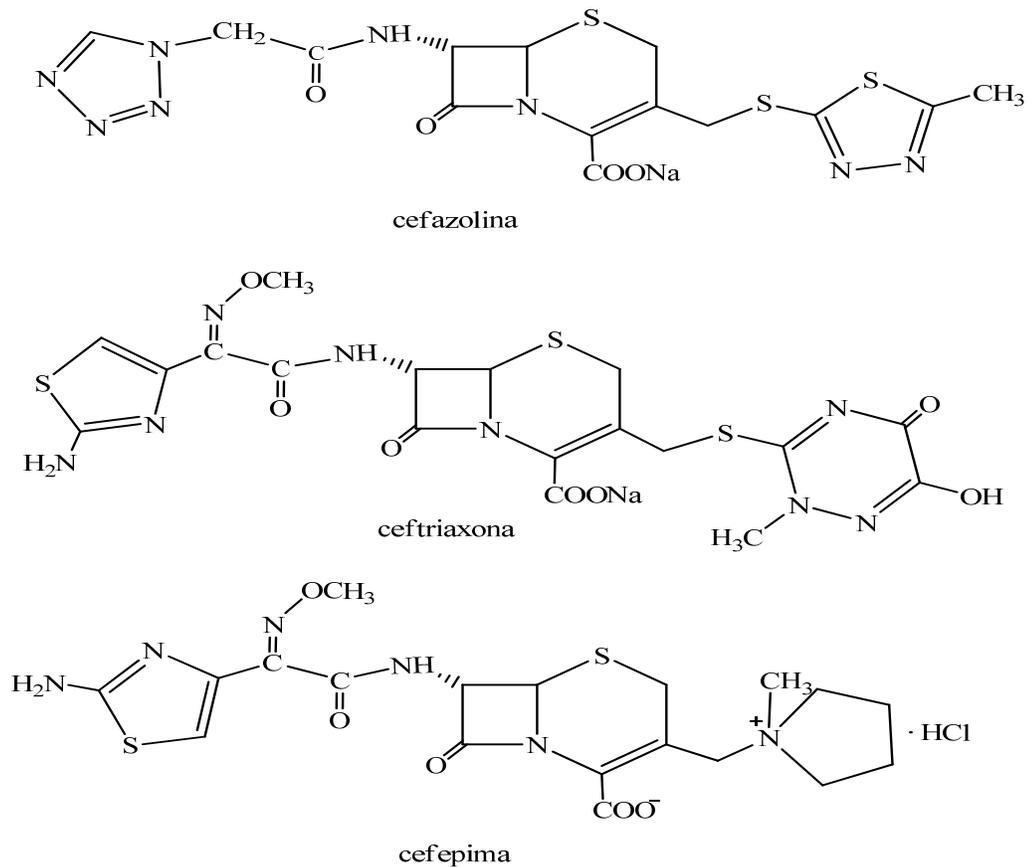


Figura 15. Fórmulas estructurales de las cefalosporinas estudiadas en esta investigación.

Es conocido que la estreptomicina, el ácido aspergílico, el ácido úsnico, las tetraciclinas y otros antibióticos, presentan propiedades quelantes. Las propiedades quelantes del antibiótico pueden utilizarse para el transporte del metal a través de las membranas o para unir al antibiótico a un sitio específico a partir del cual pueda interferir en el crecimiento de las bacterias (25).

La formación de complejos mixtos que contengan dos o más ligandos diferentes unidos a un mismo ión metálico ofrece dificultades, ya que normalmente un ión metálico presenta una mayor preferencia por uno de los ligandos, de ahí que se obtengan con más facilidad los complejos que tienen un solo tipo de ligando.

Evidentemente, la mayor facilidad con que un ión metálico se une a un ligando guarda relación con los aspectos cinéticos y termodinámicos de la reacción. Si se observa la coordinación que presentan los iones metálicos en las estructuras de las metaloenzimas, es posible apreciar, la capacidad que tienen los metales de coordinar con átomos donadores provenientes de diferentes aminoácidos de la proteína. Ello sugiere que los metales pueden coordinar con diferentes ligandos, siempre y cuando se puedan establecer las condiciones experimentales adecuadas (17).

Con el propósito de comprender las propiedades generadas de la unión metal-ligando, la presente investigación consideró como objetivo general: evaluar la síntesis de nuevos complejos mixtos de manganeso(II) o cobalto(II) que contengan sulfametoxazol y una de las cefalosporinas siguientes: cefazolina, ceftriaxona o cefepima como ligandos.

Esta investigación constituye una continuación de los estudios que se vienen realizando en el área de Bioinorgánica; donde, recientemente se han sintetizado nuevos compuestos de cobre(II) (26) y níquel(II) (27) que contenían sulfatiazol y cefalosporinas. Los resultados muestran que los complejos preparados con cefepima tienen mayor actividad antimicrobiana que la cefepima libre frente a cepas de *Escherichia coli* y, especialmente, frente a las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, donde la cefepima libre era inactiva (26, 27).

METODOLOGÍA

Se sintetizaron complejos de manganeso(II) y cobalto(II) utilizando sulfametoxazol y cefalosporinas. Se utilizó el sulfametoxazol como ligando de referencia y diferentes cefalosporinas. Las cefalosporinas de interés en esta investigación fueron: cefazolina (Hcefazol), ceftriaxona (Hceftria) y cefepima; las cuales pertenecen a la primera, tercera y cuarta generación respectivamente.

Para la síntesis de los complejos, el sulfametoxazol se obtuvo por extracción ácido-base del medicamento Bactrimel[®] de productos ROCHE Químicos y Farmacéuticos S.A.; las cefalosporinas utilizadas fueron las comercializadas por GENVEN C.A. previa recristalización en diclorometano y las sales empleadas fueron $Mn(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$ y $Co(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$ de productos SIGMA C.A disponibles en el Laboratorio de Coordinación del Departamento de Química de la Universidad de Oriente.

Obtención del sulfametoxazol por extracción ácido-base

Cada comprimido del medicamento Bactrimel[®] posee una composición de 80 mg de trimetoprima y 400 mg de sulfametoxazol. Para la extracción del sulfametoxazol se utilizó $NaHCO_3$ al 5%, acidificado con HCl y recristalizado en EtOH. Se midió el punto de fusión del sólido obtenido y se comparó con el punto de fusión característico del sulfametoxazol en estado puro (p.f.166-169 °C).

Síntesis de complejos de manganeso(II) y cobalto(II) que contengan sulfametoxazol y cefalosporinas

Se hicieron reaccionar 1 mmol de sulfametoxazol (Hsmz), 1 mmol de la cefalosporina correspondiente (cefazolina, ceftriaxona o cefepima) y 1 mmol de la sal metálica ($\text{Mn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ó $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$). Dichas sustancias se disolvieron por separado utilizando como solventes 2 ml de etanol en caliente para el sulfametoxazol y 2 ml agua destilada para la cefalosporina y el acetato metálico. Se mezclaron las soluciones de sulfametoxazol y cefalosporina, ajustando el pH a 9,00 con NaOH 0,5 mol l⁻¹. La mezcla se colocó en agitación a temperatura ambiente por 10 minutos, transcurrido ese tiempo se adicionó la solución de la sal metálica, dejando nuevamente en agitación por 12 horas, tiempo suficiente para observar la formación de un precipitado que se separó utilizando crisoles filtrantes. Los precipitados de los compuestos sintetizados se lavaron con agua, etanol y éter dietílico, se recrystalizaron utilizando etanol como solvente, se secaron en desecadores por 12 horas y fueron guardados para análisis posteriores.

Caracterización de los complejos sintetizados

Análisis elemental

Los porcentajes de carbono, nitrógeno, azufre e hidrógeno se obtuvieron utilizando un analizador elemental marca EAGER 200. Estos análisis se llevaron a cabo en el Laboratorio de análisis elemental, del Centro de Química del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas IVIC.

Medidas de susceptibilidad magnética

Para el cálculo del momento magnético de los compuestos sintetizados se realizaron medidas de susceptibilidad magnética a temperatura ambiente, utilizando una balanza Johnson Matthey, perteneciente al Laboratorio de Química de Coordinación, del Departamento de Química de la Universidad de Oriente.

Medidas de conductividad molar

Se prepararon soluciones de los complejos sintetizados a una concentración de 1×10^{-3} mol l⁻¹, utilizando como solvente DMSO. Se utilizó un conductímetro marca Orion 5 Star perteneciente al Instituto Oceanográfico de Venezuela.

Espectroscopía infrarroja

Los espectros IR de los complejos fueron realizados en estado sólido, en pastillas de KBr, utilizando un espectrofotómetro, marca Perkin Elmer, modelo Spectrum 2000 con transformada de Fourier, perteneciente al Laboratorio de Química de Coordinación, del Departamento de Química de la Universidad de Oriente.

Espectroscopía ultravioleta-visible

Los espectros de los complejos se realizaron en soluciones de DMSO, en un espectrómetro marca Perkin Elmer, modelo Lambda 11 en el Departamento de Química de la Universidad de Oriente, Laboratorio 331.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Análisis elemental

Tabla 1. Análisis elemental de los complejos de manganeso(II) y cobalto(II) sintetizados.

Compuestos	% C	% N	% S	% H	% R
[Mn(cefazol)(smz)(H ₂ O) ₂]·3H ₂ O	33,33 (32,89)	20,22 (20,85)	17,78 (18,40)	2,77 (2,60)	67,59
[Co(cefazol–smz)(H ₂ O) ₄]·H ₂ O	16,66 (16,53)	10,11 (9,89)	7,11 (7,36)	1,38 (1,63)	56,12
[Mn(ceftria)(smz)(H ₂ O) ₂]·3H ₂ O	29,24 (28,34)	13,40 (13,97)	11,15 (11,40)	3,25 (4,09)	87,95
[Co(ceftria)(smz)(H ₂ O) ₂]·3H ₂ O	28,02 (28,09)	12,84 (12,73)	10,69 (11,11)	3,11 (3,78)	84,51
[Mn(cefepima–smz)Cl(H ₂ O) ₃]·2H ₂ O	25,77 (25,28)	9,33 (9,69)	7,11 (7,44)	3,33 (3,27)	70,04
[Co(cefepima–smz)Cl(H ₂ O) ₃]·2H ₂ O	33,14 (32,90)	13,33 (14,02)	9,14 (9,94)	4,28 (4,62)	65,77

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

En la Tabla 1, se muestran los resultados de los análisis elementales de los complejos sintetizados. La buena correspondencia entre los valores calculados y los valores experimentales permiten inferir que los iones metálicos formaron complejos con una relación molar 1:1:1 con el sulfametoxazol y las cefalosporinas.

Se han obtenido dos clases de complejos:

Complejos donde el antibiótico interacciona con el sulfametoxazol mediante una reacción asistida por el metal, para formar una base de Schiff (antibiótico–smz), tal es el caso de los complejos [Co(cefazol–smz)(H₂O)₄]·H₂O, [Mn(cefepima–smz)Cl(H₂O)₃]·2H₂O y [Co(cefepima–smz)Cl(H₂O)₃]·2H₂O.

Complejos con ligandos mixtos donde el antibiótico y el sulfametoxazol no interactúan entre sí, tal es el caso de los complejos [Mn(cefazol)(smz)(H₂O)₂]·3H₂O, [Mn(ceftria)(smz)(H₂O)₂]·3H₂O y [Co(ceftria)(smz)(H₂O)₂]·3H₂O.

Los compuestos sintetizados mostraron ser insolubles en agua, parcialmente solubles en solventes orgánicos como: EtOH, MeOH y solubles en DMSO

Medidas de susceptibilidad magnética

En la Tabla 2, se presentan los valores calculados de la susceptibilidad específica por gramo (X_g) y la susceptibilidad molar (X_M) corregida con las constantes diamagnéticas de Pascal (28) para los complejos. Las medidas de susceptibilidad magnética permitieron calcular el momento magnético de los complejos de Mn(II) y Co(II) sintetizados.

Tabla 2. Medidas de susceptibilidad magnética de los compuestos sintetizados

Compuestos	m _{muestra} (mg)	R ₀	R	X _g (x10 ⁻⁶)	X _M (x10 ⁻³)
[Mn(cefazol)(smz)(H ₂ O) ₂]·3H ₂ O	25,9	-50	345	22,88	17,43
[Co(cefazol–smz)(H ₂ O) ₄]·H ₂ O	37,0	-50	130	7,30	5,59
[Mn(ceftria)(smz)(H ₂ O) ₂]·3H ₂ O	30,9	-30	370	19,42	16,49
[Co(ceftria)(smz)(H ₂ O) ₂]·3H ₂ O	36,5	-50	176	9,29	7,92
[Mn(cefepima–smz)Cl(H ₂ O) ₃]·2H ₂ O	43,7	-50	494	18,67	14,74
[Co(cefepima–smz)Cl(H ₂ O) ₃]·2H ₂ O	18,0	-30	210	13,33	10,58

Ro: susceptibilidad magnética del tubo vacío, R: susceptibilidad magnética del tubo con muestra.

Momentos magnéticos

En la Tabla 3, se muestran los momentos magnéticos calculados partir de las medidas de susceptibilidad magnética, utilizando la ley de Curie, la cual establece que: $\mu_{\text{eff}} = 2,84 (X_M \cdot T)^{1/2}$ (29). Los valores del momento magnético efectivo (μ_{eff}) calculados a partir de la susceptibilidad magnética de los compuestos sintetizados se relacionan con el número de electrones desapareados presentes en los metales en estudio. El momento magnético efectivo (μ_{eff}) también podría sugerir, en algunos casos, el estado de oxidación del metal e indicar una posible geometría estructural.

En los complejos preparados, el Mn(II) es un ión d^5 con cinco electrones desapareados y el Co(II) es un ión d^7 con tres electrones desapareados. Los momentos magnéticos observados en los compuestos con cefazolina, ceftriaxona y cefepima corresponden con el momento magnético esperado para los iones Mn(II) y Co(II) con alto spin. Los valores de μ_{eff} medidos en los compuestos sintetizados están cercanos a los valores teóricos de momento magnético considerando sólo contribución del momento magnético de spin ($\mu_{\text{eff}} = 2[\Sigma s (\Sigma s + 1)]^{1/2}$) donde Σs = spines de los electrones desapareados, sugiriendo una posible geometría octaédrica para todos los complejos sintetizados (25).

Tabla 3. Momentos magnéticos (MB) de los complejos de manganeso(II) y cobalto(II).

Compuestos	μ_{eff} medidos	μ_{eff} teórico $2[s(s + 1)]^{1/2}$	μ_{eff} experimental
[Mn(cefazol)(smz)(H ₂ O) ₂]·3H ₂ O	6,56	5,92	5,70 – 6,00 O _h
[Co(cefazol–smz)(H ₂ O) ₄]·H ₂ O	3,81	3,87	4,30 – 5,20 O _h
[Mn(ceftria)(smz)(H ₂ O) ₂]·3H ₂ O	6,37	5,92	5,70 – 6,00 O _h
[Co(ceftria)(smz)(H ₂ O) ₂]·3H ₂ O	4,49	3,87	4,30 – 5,20 O _h
[Mn(cefepima– smz)Cl(H ₂ O) ₃]·2H ₂ O	6,04	5,92	5,70 – 6,00 O _h
[Co(cefepima– smz)Cl(H ₂ O) ₃]·2H ₂ O	5,15	3,87	4,30 – 5,20 O _h

O_h = geometría octaédrica.

Si bien el complejo base Schiff [Co(cefazol–smz)(H₂O)₄]·H₂O tiene un valor de μ_{eff} que no se corresponde con el rango observado para complejos de simetría O_h, tampoco se corresponde con los rangos observados para complejos de Co(II) en otras simetrías. El complejo base Schiff [Co(cefazol–smz)(H₂O)₄]·H₂O se considera de simetría O_h siguiendo el criterio observado por otros autores (28).

Medidas de conductividad

La medida de conductividad molar, es una técnica de caracterización de los complejos sintetizados que permite determinar si la estructura del complejo metálico consta de 2, 3, 4 o más iones en disolución. Los complejos sintetizados son solubles en DMSO. Se prepararon soluciones de concentraciones 1×10^{-3} mol l⁻¹ y los valores obtenidos se encuentran en la Tabla 4, y se calcularon tomando en cuenta la constante de la celda $K = 0,546 \text{ cm}^{-1}$ a 29,8°C, la concentración de las soluciones (mol l⁻¹) y las lecturas medidas (μS). La unidad de conductancia se expresa en $\text{S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.

Tabla 4. Conductividades molares de los complejos de Mn(II) y Co(II) sintetizados.

Compuestos	Λ (S cm ² mol ⁻¹) ¹⁾	T(°C)	Tipo de
			electrolito (DMSO)
[Mn(cefazol)(smz)(H ₂ O) ₂].3H ₂ O	24,70	30,4	1:1
[Co(cefazol-smz)(H ₂ O) ₄].H ₂ O	21,22	31,3	NC
[Mn(ceftria)(smz)(H ₂ O) ₂].3H ₂ O	20,52	32,3	NC
[Co(ceftria)(smz)(H ₂ O) ₂].3H ₂ O	17,16	31,3	NC
[Mn(cefepima-smz)Cl(H ₂ O) ₃].2H ₂ O	17,33	31,0	NC
[Co(cefepima-smz)Cl(H ₂ O) ₃].2H ₂ O	14,58	30,9	NC

NC = no conductor.

Según los intervalos de conductancia publicados por Geary (30) y los valores experimentales de conductividad obtenidos para los complejos sintetizados, se podría sugerir que los complejos, en solución de DMSO, se comportarían como no electrolitos a excepción del complejo [Mn(cefazol)(smz)(H₂O)₂].3H₂O, el cual se comporta como un electrolito 1:1, esto posiblemente se deba a que las moléculas del solvente presentan una capacidad solvolítica mayor que la interacción Mn(II) - ligandos desplazando al sulfametoxalato (smz) de la esfera de coordinación.

Espectroscopía infrarroja

El análisis de espectros IR permite determinar la interacción entre los centros metálicos y los átomos donadores presentes en los ligandos. La formación de un complejo de coordinación implica modificaciones en las propiedades químicas de ligandos e iones metálicos. La química de un ligando en su estado libre difiere de forma muy significativa a la química del mismo ligando en su forma coordinada,

comportamiento que se evidencia en las variaciones entre las frecuencias vibracionales características del ligando y sus respectivos complejos metálicos (31).

El espectro infrarrojo del sulfametoxazol, presenta absorciones características entre las cuales destacan las bandas a 3460 y 3380 cm^{-1} , debidas posiblemente a los modos vibracionales asimétricos y simétricos del grupo NH_2 ; la banda a 3300 cm^{-1} , la cual se sugiere sea la característica del stretching $\nu(\text{N-H})$; la señal observada a 1470 cm^{-1} la cual podría corresponder al nitrógeno del grupo tiazol y para finalizar las bandas que se evidencian a 1310 y 1140 cm^{-1} , correspondientes a los stretching asimétrico y simétricos del grupo SO_2 , respectivamente.

Los espectros infrarrojos de las cefalosporinas presentan bandas de absorción en el rango 1744 – 1765 cm^{-1} , correspondientes a la vibración stretching del C=O del anillo lactámico y bandas entre 1647 – 1650 cm^{-1} que corresponden al stretching del C=O del grupo amida. Además, presentan bandas entre 1584 – 1610 cm^{-1} correspondientes al stretching asimétrico del grupo carboxilato y otras entre 1380 – 1390 cm^{-1} pertenecientes al stretching simétrico del grupo carboxilato.

En la Figura 16, se presenta el espectro IR del sulfametoxazol extraído del medicamento Bactrimel[®].

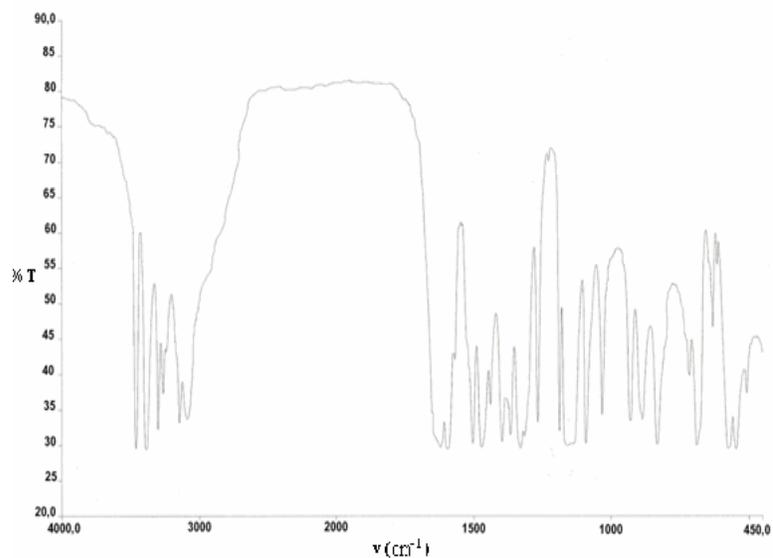


Figura 16. Espectro IR del sulfametoxazol extraído del medicamento Bactrimel[®].

Las Figuras 17 y 18, presentan los espectros IR característicos de algunas cefalosporinas: cefazolina y ceftriaxona.

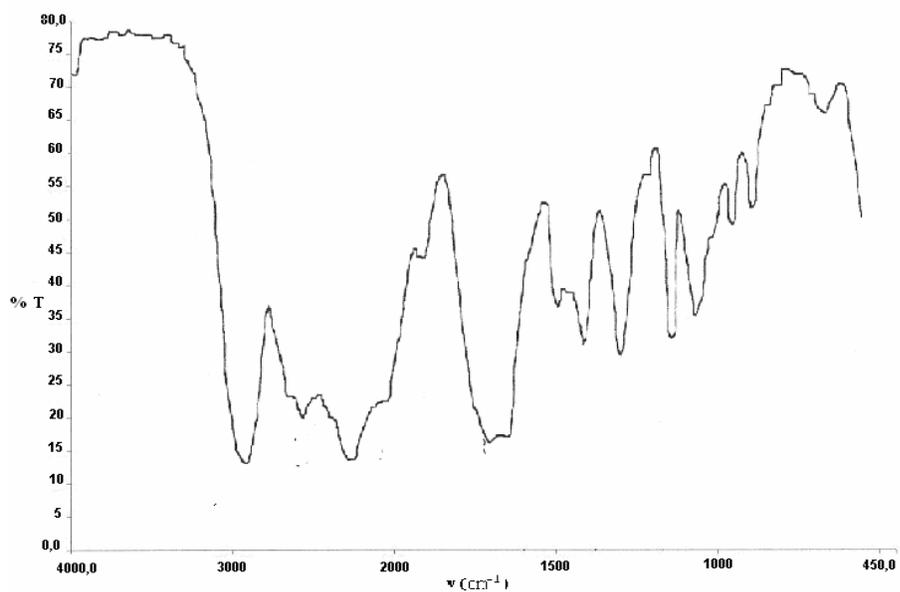


Figura 17. Espectro IR de la cefazolina

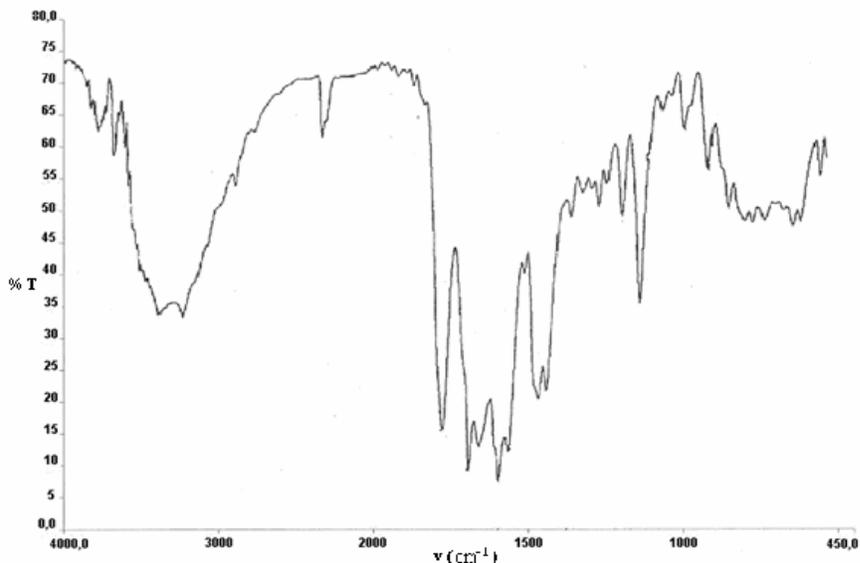


Figura 18. Espectro IR de la ceftriaxona.

En el complejo $[\text{Mn}(\text{cefazol})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (Figura 19), es visible un ligero desplazamiento de las bandas correspondientes a las vibraciones stretching del $\text{C}=\text{O}$ del anillo lactámico y grupo amida a 1772 cm^{-1} y 1683 cm^{-1} respectivamente. El stretching $\text{Mn}-\text{N}$ aparece a 517 cm^{-1} . En base a dicho comportamiento, se podría sugerir la formación de un complejo con ligandos mixtos.

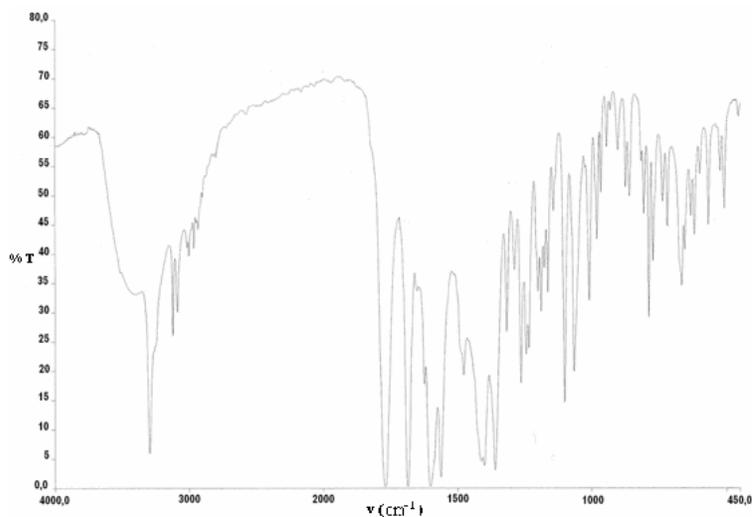


Figura 19. Espectro IR del complejo $[\text{Mn}(\text{cefazol})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

En el espectro IR del complejo $[\text{Co}(\text{cefazol-smz})(\text{H}_2\text{O})_4]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (Figura 20), se observó la desaparición de la banda correspondiente a las vibraciones stretching C=O del anillo lactámico presente en la cefazolina. La desaparición de la banda a 1765 cm^{-1} en el espectro del complejo metálico sugiere la formación de un grupo imino C=N-R a través del anillo lactámico. El grupo C=O amida se observa a 1689 cm^{-1} , mientras que es notoria la presencia de una banda a 1622 cm^{-1} , característica de vibraciones stretching del grupos imino. El stretching Co-N aparece a 550 cm^{-1} , teniendo en cuenta el análisis elemental y el IR para dicho complejo, se sugiere que el sulfametoxazol y la cefazolina reaccionaron entre sí, para la formación de un compuesto del tipo base de Schiff.

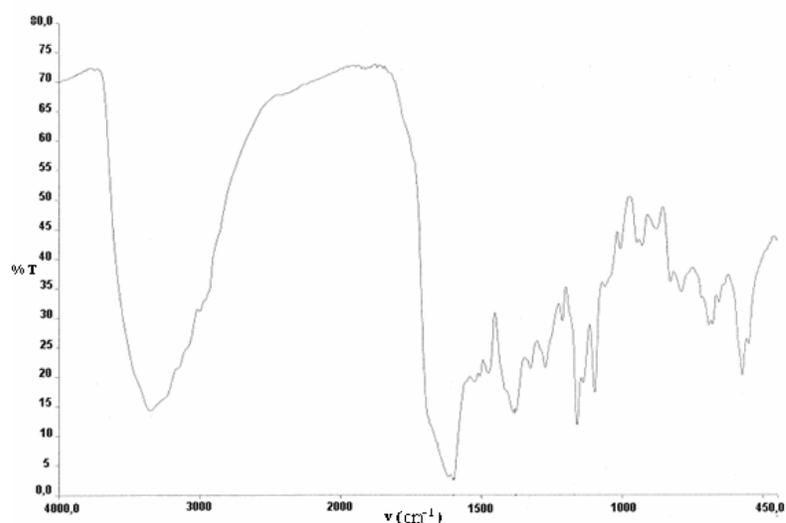


Figura 20. Espectro IR del complejo $[\text{Co}(\text{cefazol-smz})(\text{H}_2\text{O})_4]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

En los complejos $[\text{Mn}(\text{ceftria})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Co}(\text{ceftria})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, es notable el desplazamiento de la banda correspondiente a la vibración stretching C=O del anillo lactámico de la ceftriaxona libre (1744 cm^{-1}) a 1765 y 1768 cm^{-1} respectivamente, que sugiere la participación de este grupo en la coordinación al metal. La banda C=O perteneciente al grupo amida y del anillo de seis miembros se observaron a 1661 cm^{-1} en ambos complejos. El estudio por IR permite sugerir que la ceftriaxona y el sulfametoxazol se encuentran

formando complejos con ligandos mixtos, enlazados a los iones metálicos a través del grupos C=O lactámico. El stretching Mn-N aparece a 511 cm^{-1} y Co-N a 539 cm^{-1} .

En las Figuras 21 y 22, se presentan los espectros IR de los complejos $[\text{Mn}(\text{ceftria})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Co}(\text{ceftria})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ respectivamente.

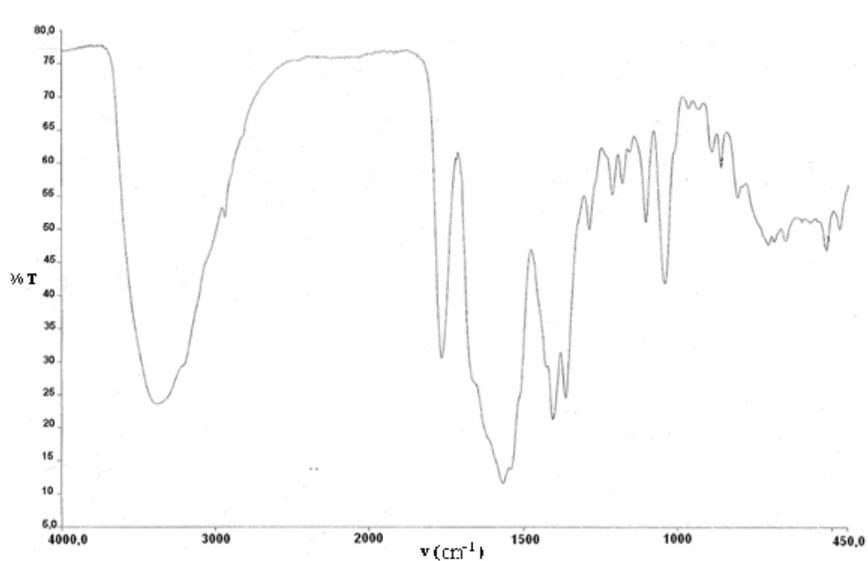


Figura 21. Espectro IR del complejo $[\text{Mn}(\text{ceftria})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

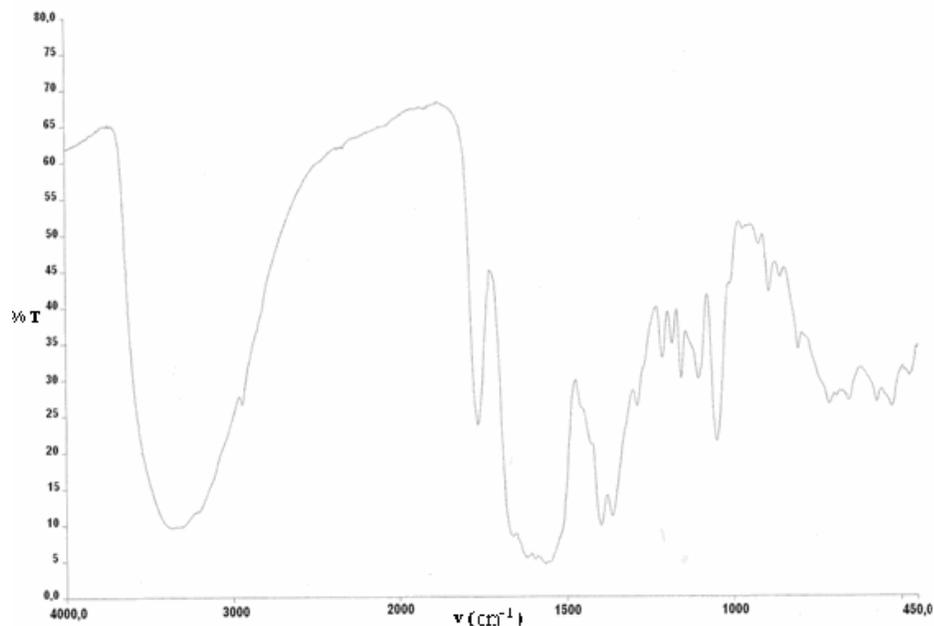


Figura 22. Espectro IR del complejo $[\text{Co}(\text{ceftria})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Los análisis IR de los complejos $[\text{Mn}(\text{cefepima}-\text{smz})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Co}(\text{cefepima}-\text{smz})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, no evidencian las bandas correspondientes a la vibración stretching del grupo $\text{C}=\text{O}$ del anillo lactámico presente en las cefalosporinas (Figuras 17-18). Además, en ambos complejos se evidenció la presencia de una banda a aproximadamente 1617 y 1611 cm^{-1} característica de grupos $\text{C}=\text{N}-\text{R}$. La desaparición de las bandas correspondientes a las vibraciones $\text{C}=\text{O}$ del anillo lactámico sugieren la formación de grupos iminos. Los stretching $\text{Mn}-\text{N}$ y $\text{Co}-\text{N}$ aparecen a 556 y 544 cm^{-1} respectivamente. Teniendo en cuenta los análisis elementales y los IR para dichos compuestos, se pudiera sugerir la reacción del sulfametoxazol con la cefepima para formar compuestos del tipo base de Schiff.

En las Figuras 23 y 24, se muestran los espectros infrarrojos de los complejos $[\text{Mn}(\text{cefepima}-\text{smz})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Co}(\text{cefepima}-\text{smz})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ respectivamente.

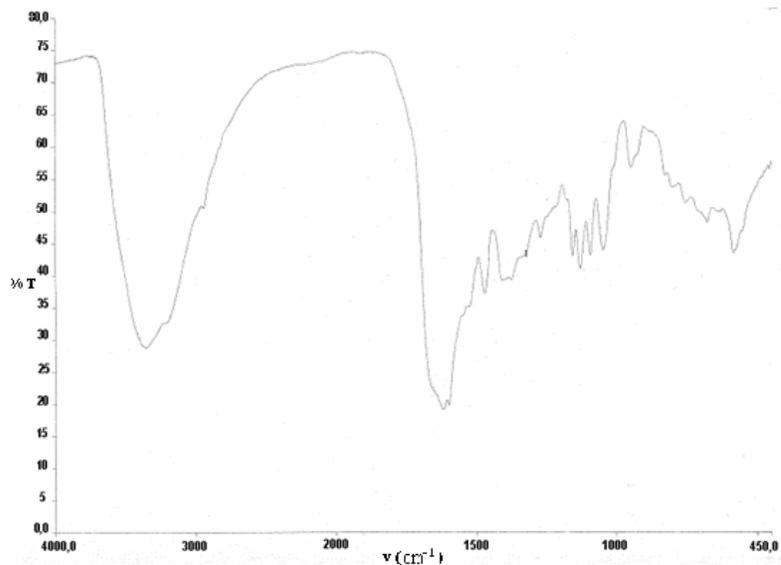


Figura 23. Espectro IR del complejo $[\text{Mn}(\text{cefepima-smz})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

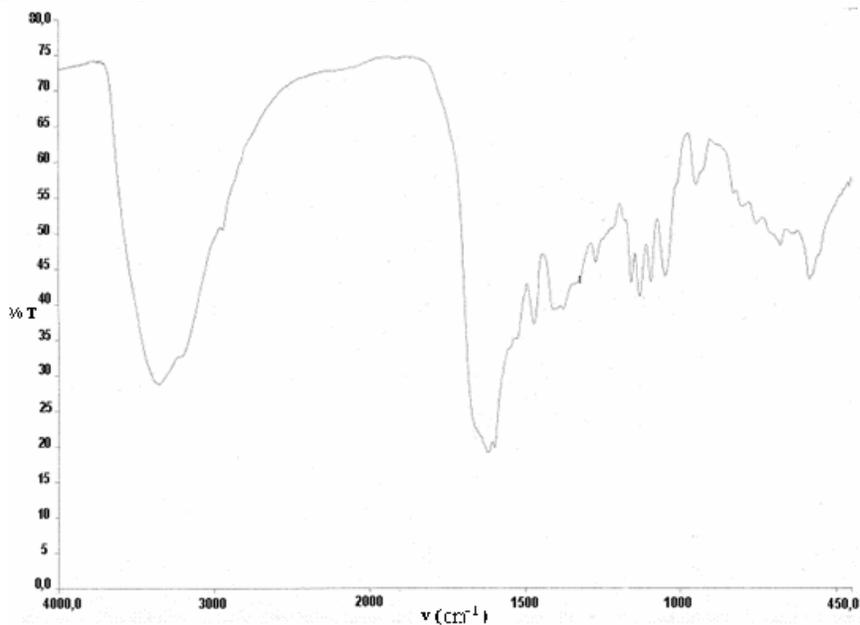


Figura 24. Espectro IR del complejo $[\text{Co}(\text{cefepima-smz})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Para los complejos de manganeso(II) y cobalto(II) que contienen sulfametoxazol y las cefalosporinas: cefazolina, ceftriaxona y cefepima, los espectros IR señalan que las bandas correspondientes a los stretching asimétrico y simétrico del grupo carboxilato ($\square\text{COO}$ asimétrico - $\square\text{COO}$ simétrico) muestran desplazamientos

con respecto a las frecuencias de las cefalosporinas, lo cual sugiere coordinación. Siguiendo el criterio de Nakamoto (32), al ser la diferencia entre el número de ondas de los stretching asimétrico y simétrico del grupo carboxilato (ν_{COO} asimétrico - ν_{COO} simétrico) aproximadamente 200 cm^{-1} , se podría sugerir que el dicho grupo presentó una coordinación al metal en forma monodentada. Cabe destacar la presencia de absorciones características del sulfametoxazol, específicamente las correspondientes a los stretching simétrico y asimétrico del grupo SO_2 en los complejos sintetizados.

En la Tabla 5, se resumen las principales bandas IR de los ligandos: sulfametoxazol - cefalosporinas (cefazolina, ceftriaxona y cefepima) y de los complejos sintetizados.

Tabla 5. Principales bandas IR de los ligandos: sulfametoxazol – cefalosporinas (cefazolina, ceftriaxona y cefepima) y de los complejos sintetizados (cm^{-1}).

Compuestos	ν C=O lactama	ν C=O amida	ν C=N		$\Delta\nu$	ν COO		ν SO ₂		ν M-N
			asim.	sim.		asim.	sim.	asim.	sim.	
Sulfametoxazol	-	-	-	-	-	-	-	1310	1140	-
Cefazolina	1765	1650	-	1585	205	1380	-	-	-	-
[Mn(cefazol)(smz)(H ₂ O) ₂] \cdot 3H ₂ O	1772	1683	-	1608	197	1411	1367	1167	1167	517
[Co(cefazol-smz)(H ₂ O) ₄] \cdot H ₂ O	-	1689	1622	1611	223	1378	1322	1156	1156	550
Ceftriaxona	1744	1647	-	1584	200	1384	-	-	-	-
[Mn(ceftria)(smz)(H ₂ O) ₂] \cdot 3H ₂ O	1765	1661	-	1595	195	1400	1356	1172	1172	511
[Co(ceftria)(smz)(H ₂ O) ₂] \cdot 3H ₂ O	1768	1661	-	1595	201	1394	1361	1156	1156	539
Cefepima	1750	1650	-	1610	220	1390	-	-	-	-
[Mn(cefepima-smz)Cl(H ₂ O) ₃] \cdot 2H ₂ O	-	1644	1617	1589	211	1378	1311	1156	1156	556
[Co(cefepima-smz)Cl(H ₂ O) ₃] \cdot 2H ₂ O	-	1644	1611	1589	211	1378	1333	1156	1156	554

En base a los resultados obtenidos se sugiere que la cefazolina tuvo la capacidad de formar un complejo mixto y un complejo del tipo base de Schiff en presencia del ligando sulfametoxazol y los metales Mn(II) y Co(II) respectivamente, la ceftriaxona y el ligando sulfametoxazol formaron complejos mixtos, mientras que la cefepima interactuó con el ligando sulfametoxazol para formar compuestos del tipo base de Schiff.

Espectroscopía ultravioleta – visible (UV - visible)

Los espectros electrónicos para los ligandos: sulfametoxazol - cefalosporinas (cefazolina, ceftriaxona y cefepima) presentan absorciones características localizadas en la región ultravioleta. Los espectros están formados por intensas bandas absorción entre 290 - 350 nm debidas posiblemente a transiciones permitidas $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ correspondientes a los sistemas de electrones π en los ligandos (33).

De la Figura 25 a la 28, se muestran los espectros electrónicos correspondientes al sulfametoxazol y las cefalosporinas: cefazolina, ceftriaxona y cefepima.

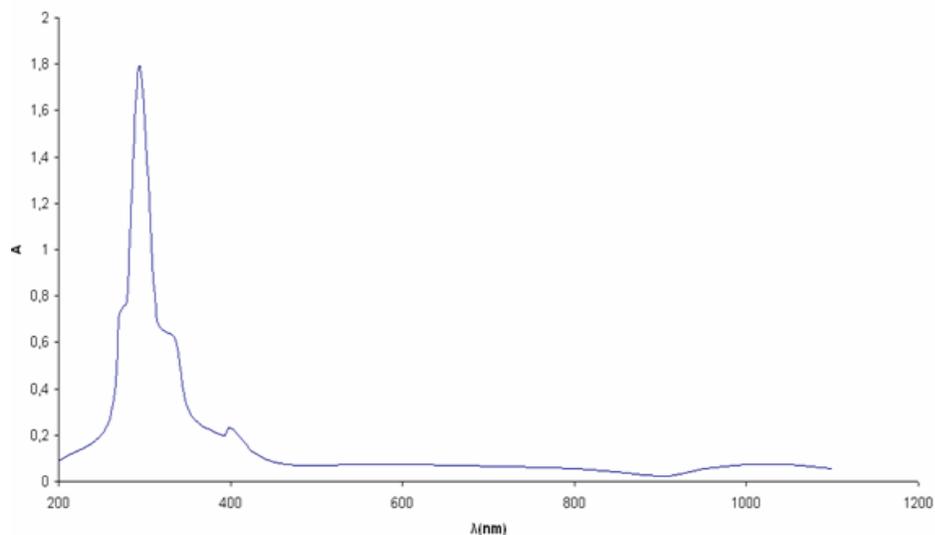


Figura 25. Espectro electrónico de sulfametoxazol.

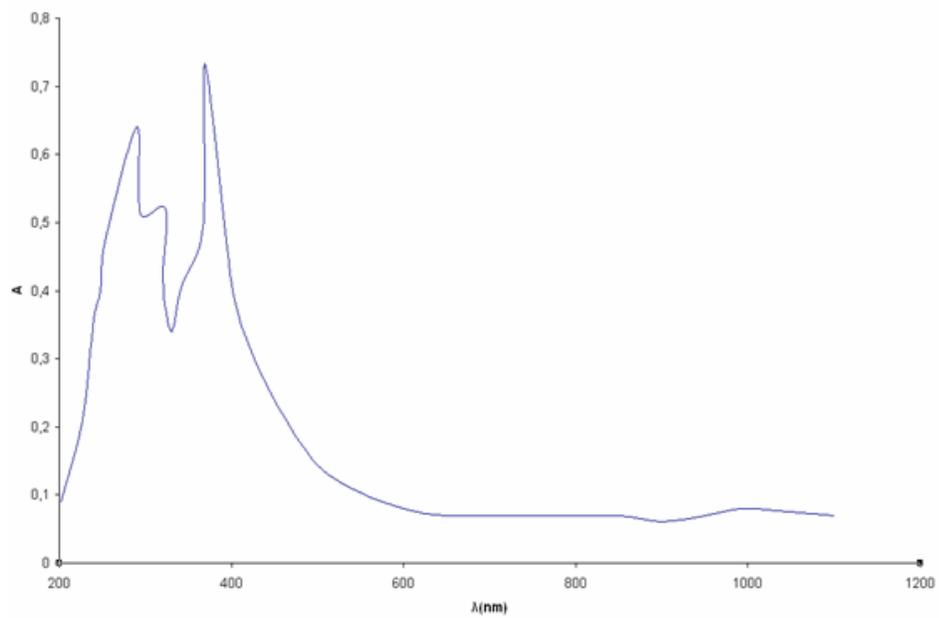


Figura 26. Espectro electrónico de la cefazolina.

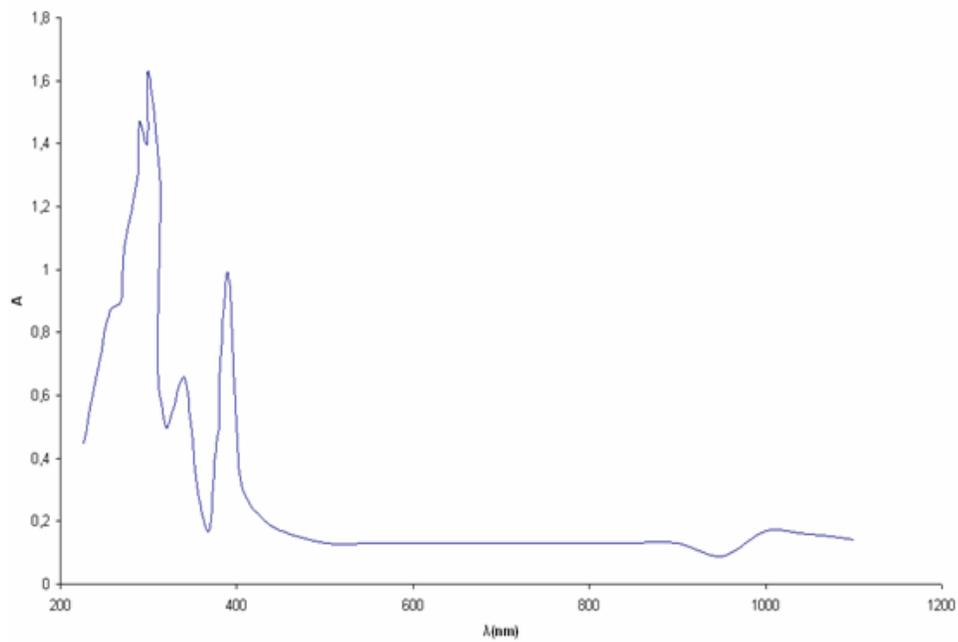


Figura 27. Espectro electrónico de la ceftriaxona.

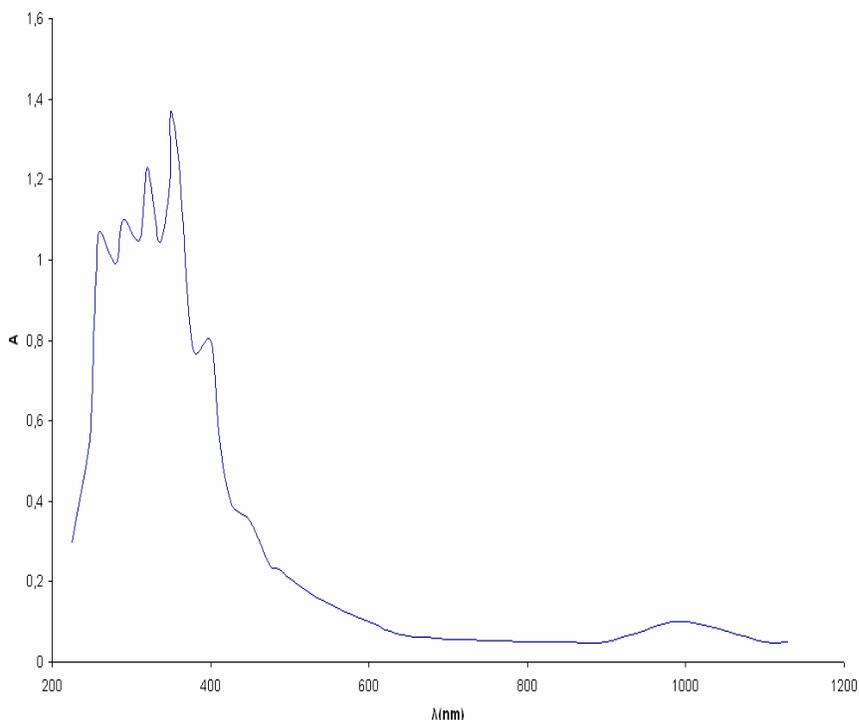


Figura 28. Espectro electrónico de la cefepima.

Los espectros electrónicos correspondientes a los complejos de metales de transición posiblemente presentan bandas asociadas a los ligandos, a transferencias de cargas metal-ligando o viceversa, transiciones $d \rightarrow d$ y la presencia de otros iones. Las bandas que aparecen en la región visible del espectro, en los complejos de metales de transición, son debidas a transiciones $d \rightarrow d$. Generalmente, aparecen varias bandas de absorción $d \rightarrow d$ en el espectro de un determinado complejo y su número y posición depende estrechamente del metal y de su estado de oxidación (33).

Mientras que las transiciones de los ligandos y las transferencias de carga se observan en el espectro en forma de intensas bandas de absorción es muy distinto lo que ocurre en las transiciones $d \rightarrow d$. Las bandas correspondientes a transiciones electrónicas $d \rightarrow d$, si es que se observan, deben ser muy débiles en intensidad, esto podría deberse a que las transiciones entre orbitales de la misma capa cuántica no son

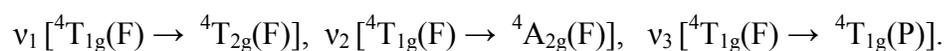
absolutamente prohibidas, ya que a pesar de ser prohibidas por la regla de Laporte, no violan de la regla de spin lo cual las hace de gran interés (33).

En los espectros electrónicos de los complejos de manganeso(II), se aprecian solamente las bandas de absorción ubicadas entre 282-287 nm y 350-361 nm, correspondientes a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ de los ligando. Los complejos no muestran transiciones de tipo $d \rightarrow d$ spin permitidas. En su forma iónica el Mn(II) posee una configuración electrónica $[\text{Ar}]3d^5$ que presenta el término fundamental de Russell Saunders 6S y posee términos excitados de energía con diferente multiplicidad.

Para los complejos de cobalto(II), se observan cuatro bandas de absorción, las dos primeras situadas entre 286 y 361 nm, se sugiere sean asociadas a los ligandos y posiblemente correspondan a transiciones de electrones de n o π a un estado excitado π^* . Las otras dos bandas ubicadas en la región visible entre 750 y 760 nm se podrían sugerir a las transiciones $d \rightarrow d$.

El ión Co(II) presenta una configuración electrónica $[\text{Ar}]3d^7$, lo que da lugar a los siguientes términos espectroscópicos: 4F , 4P , 2H , 2G , 2F , 2D , 2D , y 2P . En presencia de un campo octaédrico de ligandos, estos estados se separan y modifican su energía en función de la intensidad del campo. Teóricamente para los complejos de cobalto(II), se esperan tres bandas de absorción debidas a transiciones $d \rightarrow d$.

A partir del correspondiente diagrama de Tanabe y Sugano, se deduce que en los espectros electrónicos de complejos octaédricos de Co(II) pueden observarse tres bandas permitidas por el spin:



La banda ν_2 [${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4A_{2g}(F)$], corresponde a una transición de dos electrones por lo cual no suele detectarse debido a que es de baja intensidad.

Las Figuras 29 – 34 se muestran los espectros electrónicos correspondientes a los complejos de manganeso(II) y cobalto(II) sintetizados.

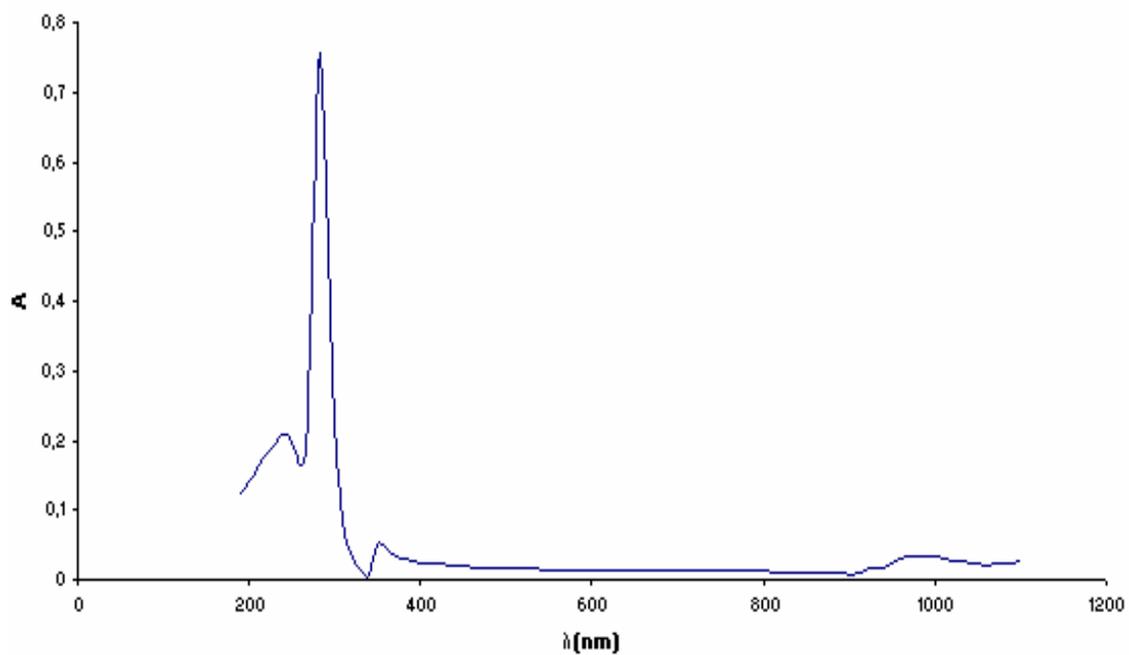


Figura 29. Espectro electrónico del complejo $[Mn(\text{cefazol})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

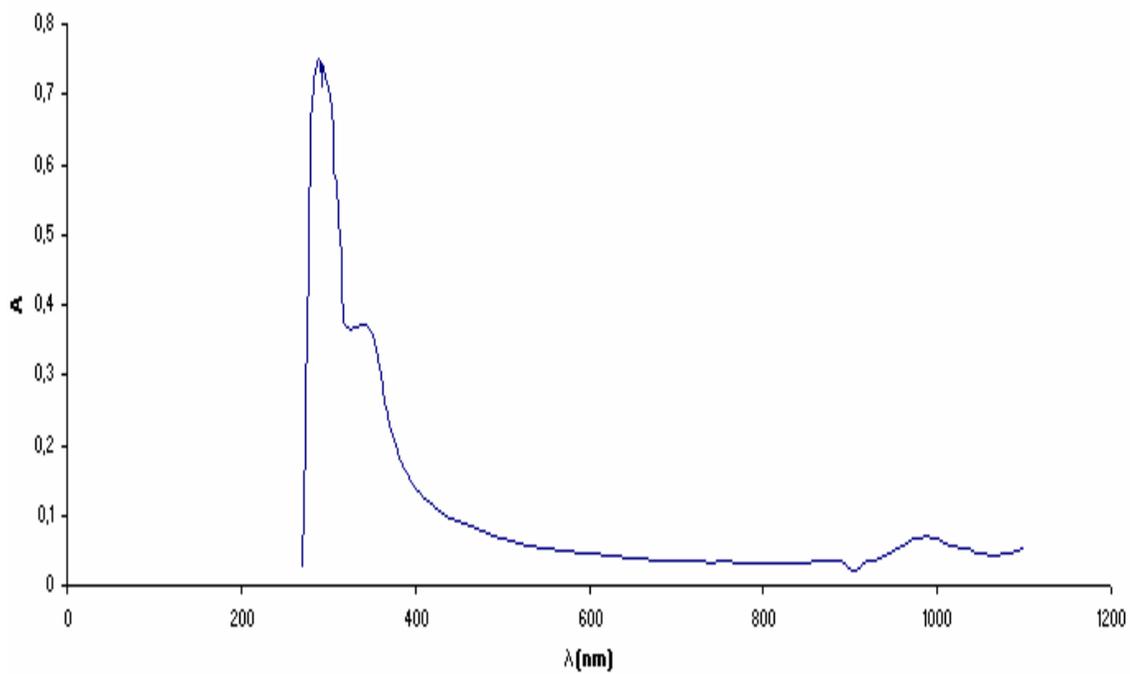


Figura 30. Espectro electrónico del complejo $[\text{Co}(\text{cefazol-smz})(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

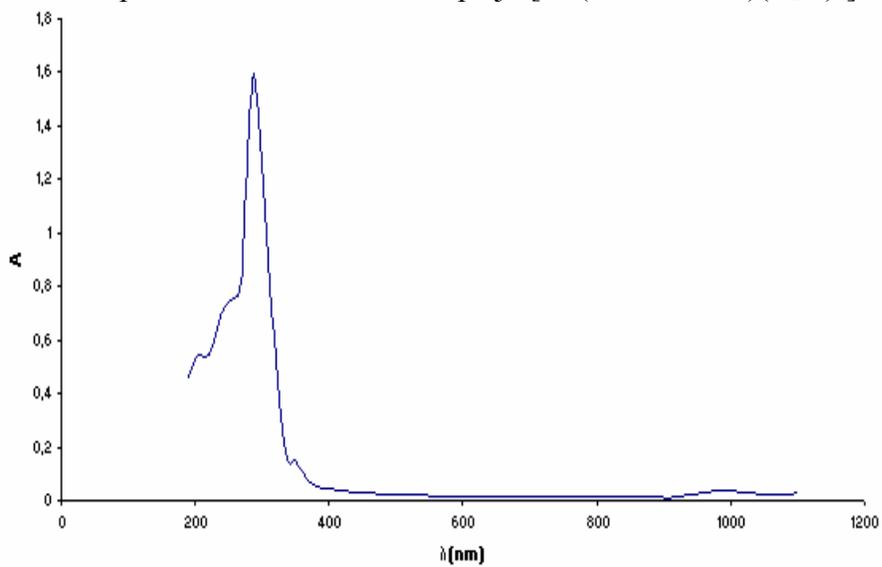


Figura 31. Espectro electrónico del complejo $[\text{Mn}(\text{ceftria})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

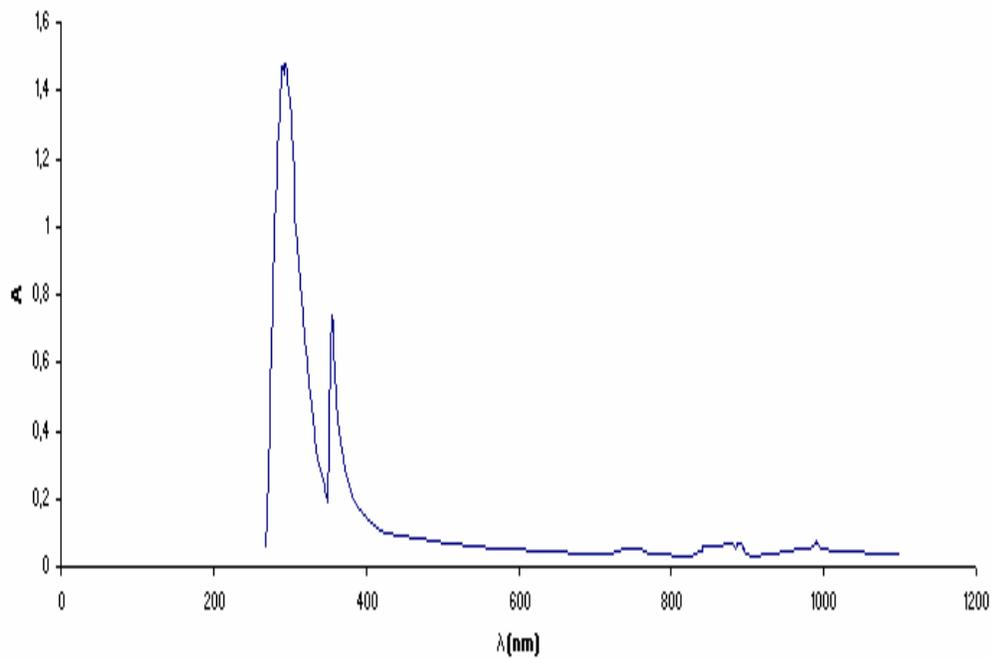


Figura 32. Espectro electrónico del complejo $[\text{Co}(\text{ceftria})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

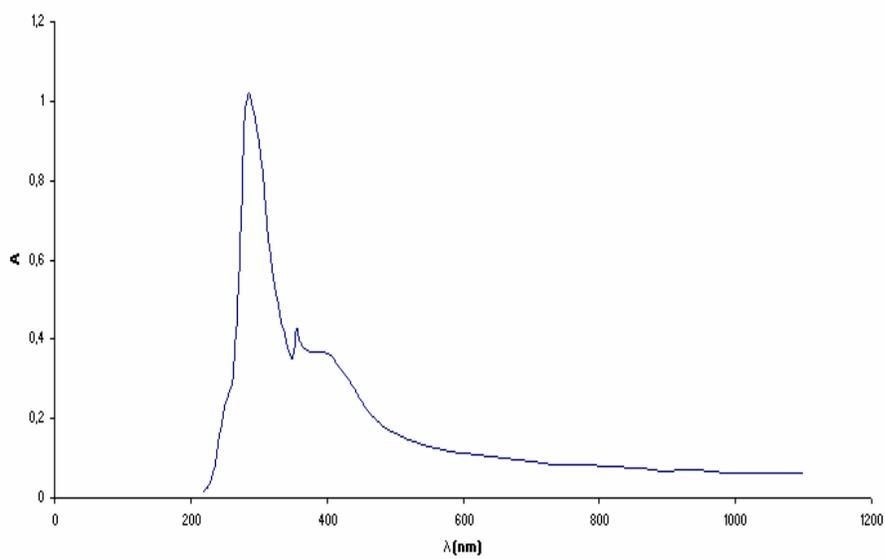


Figura 33. Espectro electrónico del complejo $[\text{Mn}(\text{cefepima-smz})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

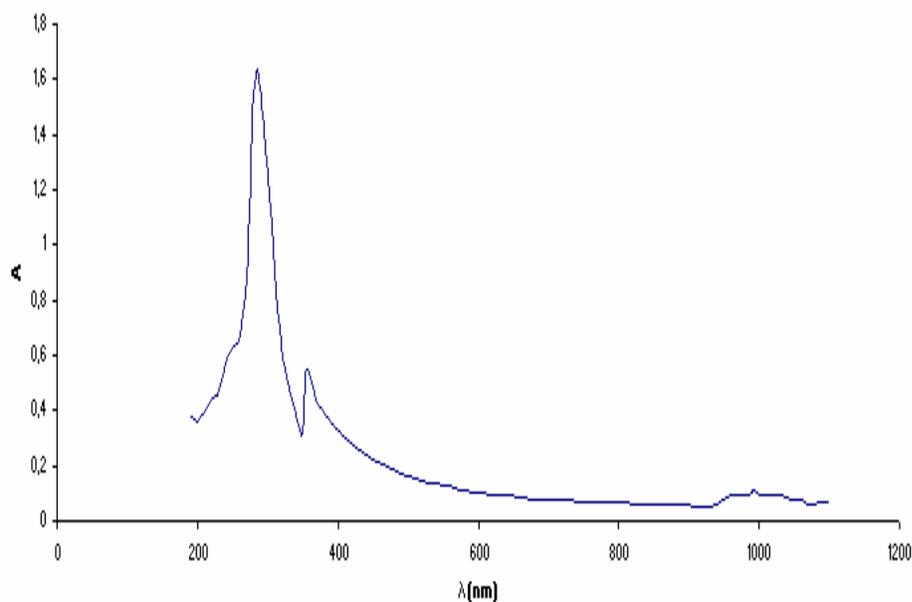


Figura 34. Espectro electrónico del complejo $[\text{Co}(\text{cefepima-smz})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

En la Tabla 6, se resumen las principales transiciones electrónicas de los ligandos: sulfametoxazol - cefalosporinas (cefazolina, ceftriaxona y cefepima) y sus compuestos de manganeso(II) y cobalto(II).

Tabla 6. Resumen de las principales bandas UV-visible de los ligandos: sulfametoxazol - cefalosporinas (cefazolina, ceftriaxona y cefepima) y sus compuestos de manganeso(II) y cobalto(II).

Compuestos	Transiciones electrónicas (nm)	
	En el ligando	$d \rightarrow d$
Sulfametoxazol	295	-
Cefazolina	290	-
$[\text{Mn}(\text{cefazol})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	282-355	-

[Co(cefazol–smz)(H ₂ O) ₄]·H ₂ O	289-355	760
Ceftriaxona	300	-
[Mn(ceftria)(smz)(H ₂ O) ₂]·3H ₂ O	287 - 350	-
[Co(ceftria)(smz)(H ₂ O) ₂]·3H ₂ O	293 - 361	750
Cefepima	350	-
[Mn(cefepima–smz)Cl(H ₂ O) ₃]·2H ₂ O	285 - 361	-
[Co(cefepima–smz)Cl(H ₂ O) ₃]·2H ₂ O	286 - 361	863

Especial mención merece la banda poco usual a 750 nm (13333 cm⁻¹) del complejo octaédrico de cobalto(II) con la ceftriaxona, que podría ser utilizada para hacer un cálculo aproximado del grado de covalencia en el compuesto. En un complejo *d*⁷ con simetría O_h, la posición de las tres bandas permitidas *v*₁, *v*₂ y *v*₃ está relacionada con el desdoblamiento del campo, 10Dq, y el parámetro de repulsión interelectrónica de Racah, B, a través de las ecuaciones (34):

$$v_1 = \frac{1}{2}(10Dq-15B) + \frac{1}{2}[(10Dq + 15B)^2 - 12B \cdot 10Dq]^{1/2} \quad (1)$$

$$v_2 = \frac{1}{2}(30Dq-15B) + \frac{1}{2}[(10Dq + 15B)^2 - 12B \cdot 10Dq]^{1/2} \quad (2)$$

$$v_3 = [(10Dq + 15B)^2 - 12B \cdot 10Dq]^{1/2} \quad (3)$$

B indica la magnitud de la repulsión interelectrónica entre los términos electrónicos en un átomo gaseoso. El valor del parámetro B puede determinarse mediante las

ecuaciones propuestas por Konig (35) obtenidas a partir de las anteriores. Así a partir de las ecuaciones (1) y (3) se obtienen las siguientes expresiones:

$$10Dq = 2 \nu_1 - \nu_3 + 15B$$

$$B = (1/30)[-2 \nu_1 - \nu_3 \pm (-\nu_1^2 + \nu_3^2 + \nu_1 \nu_3)^{1/2}]$$

Donde sólo el valor positivo de B tiene sentido físico. Usando la relación ν_1 / ν_3 obtenidas experimentalmente para otros complejos octaédricos, (Tabla 7) (36), es posible predecir un valor de ν_1 utilizando el valor obtenido experimentalmente de ν_3 (750 nm, 13 333 cm^{-1}). Sustituyendo en estas ecuaciones, los valores aproximados de $\nu_1 = 6350 \text{ cm}^{-1}$ calculado con $\nu_1 / \nu_3 = 2,1$ ó $\nu_1 = 5797$ (calculado con $\nu_1 / \nu_3 = 2,3$), se obtienen los siguientes resultados:

Para $\nu_1 / \nu_3 = 2,1$

$$\nu_3 = 13\,333 \text{ cm}^{-1} \quad \nu_1 = 6350 \text{ cm}^{-1}; \quad \mathbf{10Dq} = 7137 \text{ cm}^{-1} \quad \text{y} \quad \mathbf{B} = 518 \text{ cm}^{-1}.$$

Para $\nu_1 / \nu_3 = 2,3$

$$\nu_3 = 13\,333 \text{ cm}^{-1} \quad \nu_1 = 5797 \text{ cm}^{-1}; \quad \mathbf{10Dq} = 6571 \text{ cm}^{-1} \quad \text{y} \quad \mathbf{B} = 554 \text{ cm}^{-1}$$

Estos resultados están en buena concordancia con los valores encontrados para diversos complejos octaédricos de Co(II) (Tabla 7). A partir del valor obtenido para B, se ha calculado el parámetro nefelauxético β , definido por $\beta = \mathbf{B}/\mathbf{B}_0$ donde \mathbf{B}_0 es el parámetro de repulsión interelectrónica para el ión libre, que en el caso del ión Co(II) toma un valor de 971 cm^{-1} (35). Ambos parámetros (B y β) están relacionados de manera directa al ser β un índice del grado de covalencia metal-ligando. Los valores hallados $\beta = 0,53$ y $0,57$ se obtienen al usar la expresión anterior y los valores de B obtenidos. Estos valores de β son mucho menores que los observados en la Tabla 7, e indican el alto grado de covalencia presente en el complejo sintetizado.

Se podría sugerir un entorno octaédrico para los complejos de Co(II): $[\text{Co}(\text{cefazol-smz})(\text{H}_2\text{O})_4]\cdot\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Co}(\text{ceftria})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Co}(\text{cefepima-smz})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_3]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Estructuras propuestas para los compuestos sintetizados

Para el compuesto $[\text{Mn}(\text{cefazol})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (Figura 35), se sugiere una estructura octaédrica en donde la cefazolina y el sulfametoxazol forman un complejo mixto en el cual la cefazolina actúa como un ligando tridentado monoaniónico mientras que el sulfametoxazol (Hsmz) participa como un ligando monodentado monoaniónico (smz).

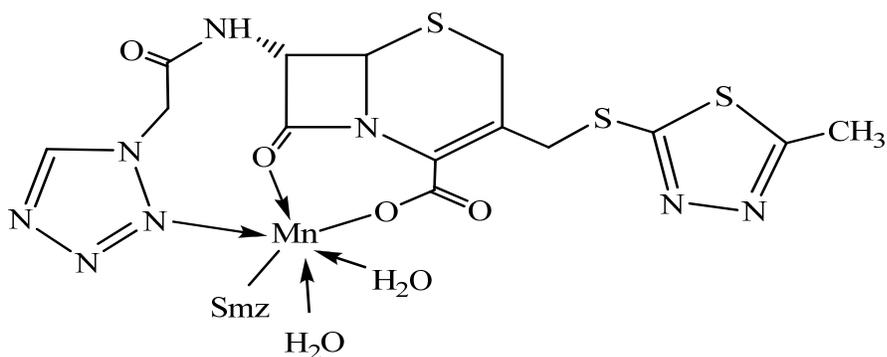


Figura 35. Fórmula estructural sugerida para el complejo $[\text{Mn}(\text{cefazol})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

El compuesto $[\text{Co}(\text{cefazol-smz})(\text{H}_2\text{O})_4]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (Figura 36), posiblemente presenta una estructura octaédrica, en donde la cefazolina y el sulfametoxazol interactúan para formar un ligando del tipo base de Schiff cefazol-smz. La formación de la base de Schiff se sugiere que sea a través del grupo lactámico. El ligando tendría naturaleza dianiónica coordinando al metal por el nitrógeno oxazolínico desprotonado y el grupo carboxilato.

Tabla 7. Datos del espectro electrónico y parámetros derivados de la estructura electrónica para complejos octaédricos de Co(II) (cm^{-1})

Compuestos	ν_1	ν_2	ν_3	B	β	10Dq	ν_1 / ν_3
$[\text{Co}(\text{NCS})_2(\text{dmpt})_2(\text{H}_2\text{O})]$	9 050	-	20 000	810	0,83	9 900	2,21
$[\text{CoL}(\text{NO}_3)_2]$	8 560	15 770	18 470	804	0,81	10 500	2,16
$[\text{Co}(\text{macm})_2(\text{py})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	9 700	17 400	19 830	840	0,86	9 070	2,04
$[\text{Co}(\text{NO}_3)(\text{pyTT})_2(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$	8 800	-	19 230	770	0,79	9 220	2,18
$[\text{Co}(\text{py})_2(\text{Cl}_2\text{Ac})_2]$	8 620	-	20 210	847	0,88	9 790	2,34
$[\text{CoCl}_2(\text{MLM})] \cdot 2\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$	8 300	15 300	17 600	-	-	9 500	2,12
$[\text{CoCl}_2(\text{pyTn})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	8 420	-	18 440	740	0,76	9 500	2,19
$[\text{Co}(\text{TnInA})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$	9 190	-	20 240	816	0,84	10 375	2,20
$[\text{Co}(\text{ceftria})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	6 350	-	13 333	518	0,53	7 137	2,1
$[\text{Co}(\text{ceftria})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	5 797	-	13 333	554	0,57	6 571	2,3

Dmpt = 5,7-dimetil[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidina; L = ligando macrocíclico N_6 ; macm = matazolamilato; pyTT = 2-(2-piridil)imino-N-(2-tiazolidin-2-il)hiazolidina; py = piridina; Cl_2Ac = dicloroacetato; MLM = 1-metillumacino; pyTn = 2-(pirazol-1-il)-2-tiazolina; TnInA = 2-(mdazol-1-il)-2-tiazolina.

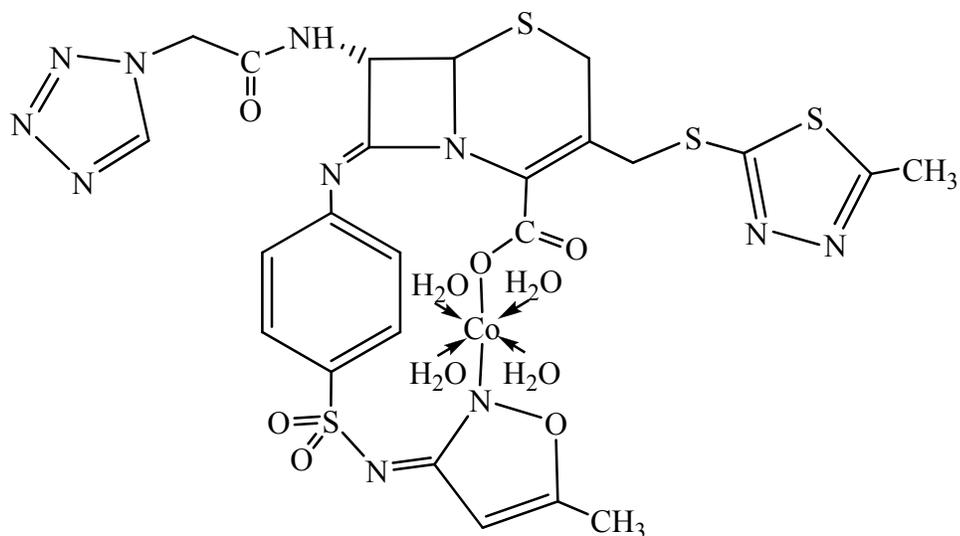


Figura 36. Fórmula estructural sugerida para el complejo $[\text{Co}(\text{cefazol-smz})(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Para los complejos con ligandos mixtos de Mn(II) y Co(II) que contienen sulfametoxazol y ceftriaxona: $[\text{Mn}(\text{ceftria})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Co}(\text{ceftria})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (Figura 37), se sugieren estructuras octaédricas donde la ceftriaxona se comportaría como un ligando tridentado monoaniónico y el sulfametoxazol (Hsmz) como un ligando monodentado monoaniónico (smz).

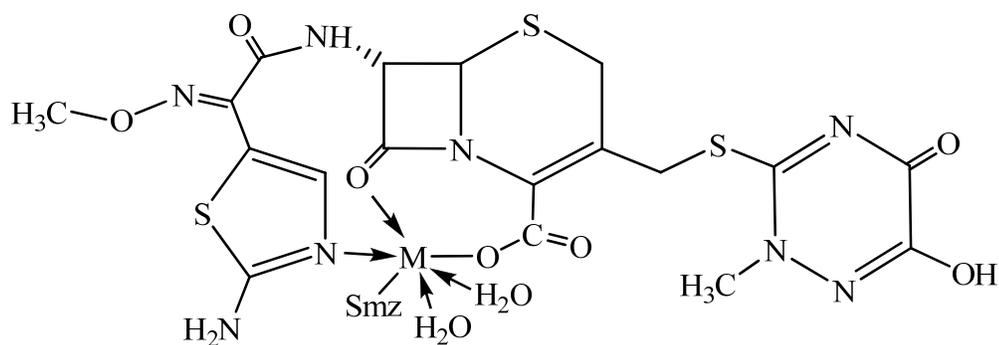


Figura 37. Fórmula estructural sugerida para los complejos $[\text{M}(\text{ceftria})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ M = Mn(II), Co(II).

Para los compuestos de Mn(II) y Co(II) que contienen sulfametoxazol y cefepima: $[\text{Mn}(\text{cefepima-smz})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Co}(\text{cefepima-smz})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Figura 38), se sugieren posibles estructura octaédricas, en donde la cefepima y el sulfametoxazol reaccionan para formar la base de Schiff cefepima–smz. La formación de la base de Schiff se sugiere que sea a través del grupo lactámico. La presencia de un ión cloruro es necesaria para mantener la naturaleza zwitteriónica de la cefepima. Se sugiere que posiblemente el ligando base Schiff. coordina por el nitrógeno oxazolínico desprotonado y el grupo carboxilato.

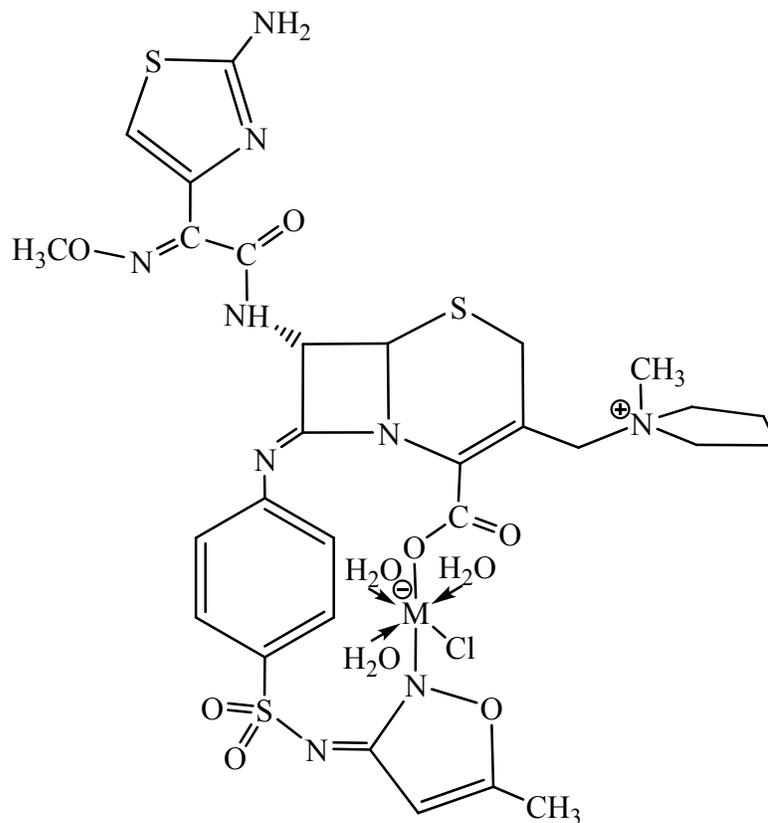


Figura 38. Fórmula estructural sugerida de los complejos $[\text{M}(\text{cefepimasmz})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ $\text{M} = \text{Mn}(\text{II}), \text{Co}(\text{II})$

CONCLUSIONES

Se sintetizaron seis nuevos complejos de manganeso(II) y cobalto(II) que contienen sulfametoxazol y cefalosporinas. Para deducir las posibles fórmulas estructurales, se utilizaron técnicas fisicoquímicas y espectroscópicas convencionales. Los complejos presentan las fórmulas: $[\text{Mn}(\text{cefazol})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Co}(\text{cefazol-smz})(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$, $[\text{Mn}(\text{ceftria})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Co}(\text{ceftria})(\text{smz})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Mn}(\text{cefepima-smz})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Co}(\text{cefepima-smz})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Los complejos sintetizados, posiblemente, presentan simetría octaédrica en torno al metal. En las fórmulas propuestas se sugiere que la cefazolina en presencia Mn(II) actuó como un ligando tridentado monoaniónico formando un complejo mixto con el sulfametoxazol; mientras que en presencia de Co(II), la cefazolina y el sulfametoxazol formaron un ligando base de Schiff cefazol-smz de naturaleza dianiónica. La ceftriaxona se comportó como un ligando tridentado monoaniónico en la formación de complejos mixtos de Mn(II) y Co(II) en presencia de sulfametoxazol. La cefepima reaccionó con el sulfametoxazol formando un ligando cefepima-smz dianiónico, que en presencia de los iones metálicos Mn(II) y Co(II), formó complejos del tipo base Schiff.

ABREVIATURAS

Hsmz: sulfametoxazol
smz: anión sulfametoxazolato
py: piridina
en: etilendiamina
pip: piperidina
pirro: pirrolidina
cefazol: anión cefazolinato
ceftria: anión ceftriaxonato
Xg: susceptibilidad magnética específica por gramo
XM: susceptibilidad molar calculada
 μ_{eff} : momento magnético efectivo
MB: magnetones de Bohr
IR: infrarrojo
UV-visible: ultravioleta-visible
DMSO: dimetilsulfoxido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baran, W.; Sochacka, J. y Wardas, W. 2008. Toxicity and biodegradability of sulfonamides and products of their photocatalytic degradation in aqueous solutions. *Chemosphere*, 65: 1295–1299.
2. Hong-Thih, L. y Jung-Hsin, H. 2008. Light and microbial effects on the transformation of four sulfonamides in eel pond water and sediment. *Aquaculture*, 283: 50–55.
3. Baroni, E. 2004. Influencia de la edad y estado sanitario sobre el comportamiento farmacocinético de la sulfametazina en bovinos (“bos taurus”) y su comparación con bubalinos (“bubalus bubalis”). Memoria para optar al grado de Doctor. Departamento de Toxicología y Farmacología, Universidad Complutense de Madrid, España.
4. McMurry, J. 2004. *Química Orgánica*. Sexta edición. Thomson. México.
5. Baran, E. 1995. *Química Bioinorgánica*. McGraw-Hill. España.
6. Defilló, B. A. 1985. *Farmacología Médica: Drogas esenciales. Antiinfecciosos*. INTEC. República Dominicana.
7. Azanza, J. R. “Quinolonas. Sulfamidas. Trimetopima. Cotrimoxazol. Nitrofurantoína.” *Farmacología Humana*. 2000 ed. Pág. 1145-1157.
8. Cordeiro, G. A. 2006. Desenvolvimento de metodologías espectroscópicas multivariadas para qualificação de fármacos em formas farmacêuticas. Requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Química Analítica. Programa de Pos-Graduação em Química, Setor de Ciências exatas, Universidade Federal do Paraná, Brasil.
9. Contreras, F.; Romero, B. y Suarez, N. 2002. Receptores Sur y Sulfonilureas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 21: 148-155.
10. Alzuet, D. 1999. Coordinative versatility of the carbonic anhydrase inhibitor benzolamide in zinc and copper model compounds. *Journal Inorganic Biochemistry*, 75: 189-198.

11. Casanova, J.; Alzuet, G.; Ferrer, S.; Latorre, J.; Ramírez, J. y Borrás, J. 2000. Superoxide dismutase activity of ternary copper complexes of sulfathiazole and imidazole derivatives. *Inorgánica Química Acta*, 304: 170-177.
12. Bordier, M.; Morán, J. A.; Navarro, E. A. y Gómez, M. I. 2007. Preparación y propiedades fisicoquímicas de la N-1-acetilsulfanilamida de hierro(III). *Información Tecnológica*, 18: 77-82.
13. Acevedo, V.; Rodríguez, M. y Giménez, J. 2001. Estudio del proceso de precipitación de la 4-amino-N-2-tiazolil bencenosulfonamida de plomo(II). *Información Tecnológica*, 12: 81-86.
14. Anacona, J. R.; Loroño, D.; Azocar, M. y Atencio, R. 2009. Synthesis, crystal structure and superoxide dismutase activity of the [pirrolidinium][Co(sulfathiazole)₃(pirrolidino)] complex. *Journal Coordination Chemistry*, 62: 951-957.
15. Casanova, J.; Alzuet, G.; Ferrer, S.; Borrás, J.; García-Granda, S. y Pérez-Carreño, E. 1993. Metal complexes of sulfanilamide derivatives. Crystal structure of [Zn(sulfathiazole)₂·H₂O]. *Journal Inorganic Biochemistry*, 51: 689-699.
16. Casanova, J.; Alzuet, G.; Borrás, J.; Latorre, J.; Sanaú, M. y García-Granda, S. 1995. Coordination behavior of sulfathiazole. Crystal structure of [Cu(sulfathiazole)(py)₃Cl] superoxide dismutase activity. *Journal Inorganic Biochemistry*, 60: 219-230.
17. Anacona, J. R. y Ramos, N. 2000. Coordination behavior of sulfathiazole. Crystal structure of [Cu(en)₂(H₂O)₂][stz]₂·2H₂O. *Transition Metal Chemistry*, 62: 242-250.
18. Anacona, J. R. y Díaz, J. 2008. Synthesis, characterization and superoxide dismutase activity of the manganese(II) mixed ligand complexes containing sulfathiazole. *Journal Chilean Chemistry Society*, 54: 1565-1567.
19. Anacona, J. R. 2001. Synthesis and antibacterial activity of metal complexes of β-lactamic antibiotics. *Journal Coordination Chemistry*, 54: 355-365.
20. Anacona, J. R. y Álvarez, P. 2002. Synthesis and antibacterial activity of metal complexes of cefazolin. *Transition Metal Chemistry*, 27: 586-860.

21. Anacona, J. R. y Rodríguez, A. 2005. Synthesis and antibacterial activity of metal complexes of ceftriaxone. *Transition Metal Chemistry*, 30: 897-901.
22. Anacona, J. R. y Rodríguez, H. 2009. Metalloantibiotics: Synthesis and antibacterial activity of metal complexes of cefepima. *Journal Coordination Chemistry*, 62: 2212-2219.
23. Salwa, R.; Gamal, A.; Fardous, A.; Mohamed, A. y Rageh, H. 2007. Analysis of cephalosporin antibiotics. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 45: 1-19.
24. Anacona, J. R. y Brito, L. 2010. In Vitro cytotoxicity and antibacterial activities of cephalosporin tin(II) complexes. *Latin American Journal Pharmacy*. En prensa.
25. Huheey, J.; Keiter, E. y Keiter, R. 1997. *Química inorgánica principios de estructura y reactividad*. Cuarta edición. Editorial Oxford University Press Harla. México.
26. Anacona, J. R. y Osorio, I. 2008. Synthesis and antibacterial activity of copper(II) complexes with sulfathiazole and cephalosporin ligands. *Transition Metal Chemistry*, 33: 517-521.
27. López, M. 2008. Síntesis *in-vitro* y actividad antibacteriana de complejos de níquel(II) que contienen sulfatiazol y cefalosporinas. Trabajo de pregrado. Departamento de Bioanálisis, Universidad de Oriente, Venezuela.
28. Salib, K. A. R.; Saleh, A. A.; El-Wafa, S. y El-Shafy, H. 2003. Preparation and characterization of novel asymmetrical Schiff-Base ligands derived from 2-methyl-7-formyl-8-hidroxyquinoline and their metal complexes. *Journal Coordination Chemistry*, 56: 283-298.
29. Cotton, F. A. y Wilkinson, G. 1988. *Química inorgánica avanzada*. Cuarta edición. Editorial Limusa. México.
30. Geary, W. 1971. The use conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. *Coordination Chemistry Review*, 7: 81-115.

31. Carbtree, R. y Fajarnés, E. 1997. *Química organometálica de los metales de transición*. Universitat Jaume I. México.
32. Nakamoto, K. 1986. *Infrared and raman spectra of inorganic and coordination compounds*. Cuarta edición. Wiley. United States.
33. Sutton, D. 1975. *Espectros electrónicos de los complejos de los metales de transición*. Editorial Reverté. España.
34. Drago, R. S. 1965. *Physical methods in inorganic chemistry*. Reinhold Publishing Corp. United States.
35. Konig, E. "The Nephelauxetic Effect. Calculation and Accuracy of the Interelectronic Repulsión Parameters I. Cubic High Spin d^2 , d^3 , d^7 , d^8 Systems". *Structure and Bonding* 9, 1971 ed. Pág. 175-212.
36. Maldonado-Rogado, M. A. 2006. Determinación de parámetros derivados de la estructura electrónica para complejos octaédricos de Co(II). Tesis Doctoral. Departamento de Química, Universidad de Extremadura. España.

HOJA DE METADATOS

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

Título	SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS DE MANGANESO(II) Y COBALTO(II) QUE CONTIENEN SULFAMETOXAZOL Y CEFALOSPORINAS
Subtítulo	

Autor(es)

Apellidos y Nombres	Código CVLAC / e-mail	
GABRIELA ANDREINÉS ORTEGA MORENO	CVLAC	18.400.935
	e-mail	gabrielaortega2008@hotmail.com
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	

Palabras o frases claves:

antibióticos
organometales
síntesis

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

Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Subárea
Ciencias	Química de Coordinación

Resumen (abstract):

Se hicieron reaccionar manganeso(II) y cobalto(II) con sulfametoxazol (Hsmz) y algunas cefalosporinas (cefazolina, ceftriaxona y cefepima) para formar complejos mixtos. En algunos casos, los ligandos reaccionaron entre sí para formar ligandos base Schiff. Los complejos $[Mn(cefazol)(smz)(H_2O)_2] \cdot 3H_2O$ y $[M(ceftria)(smz)(H_2O)_2] \cdot 3H_2O$ poseen ligandos mixtos, mientras que los complejos $[Co(cefazol-smz)(H_2O)_4] \cdot H_2O$ y $[M(cefepima-smz)Cl(H_2O)_3] \cdot 2H_2O$ poseen ligandos base Schiff (donde Hcefazol = cefazolina, Hceftria = ceftriaxona y M = Mn(II), Co(II)). Para deducir las posibles estructuras moleculares se utilizaron técnicas fisicoquímicas y espectroscópicas convencionales. Los complejos sintetizados podrían presentar simetría octaédrica en torno al metal. En las estructuras propuestas se sugiere que la cefazolina, en presencia de Mn(II), actuó como un ligando tridentado monoaniónico formando un complejo mixto con el sulfametoxazol; mientras que, en presencia de Co(II), la cefazolina y el sulfametoxazol formaron un ligando base de Schiff cefazol-smz de naturaleza dianiónica. La ceftriaxona se comportó como un ligando tridentado monoaniónico en la formación de complejos mixtos de Mn(II) y Co(II) con el sulfametoxazol. La cefepima reaccionó con el sulfametoxazol formando un ligando cefepima-smz dianiónico, que en presencia de los iones metálicos Mn(II) y Co(II) formó complejos tipo base Schiff.

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

Contribuidores:

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

Fecha de discusión y aprobación:

Año Mes Día

2010	07	16
------	----	----

Lenguaje: Spa

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

Archivo(s):

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

Alcance:

Espacial : Internacional (Opcional)

Temporal: Temporal (Opcional)

Título o Grado asociado con el trabajo:

Licenciado en Química

Nivel Asociado con el Trabajo: Licenciado

Área de Estudio:

Química

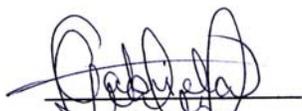
Institución(es) que garantiza(n) el Título o grado:

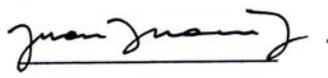
UNIVERSIDAD DE ORIENTE

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

Derechos:

Los autores se reservan el derecho de dominio sobre cualquier resultado comercial o patente que pudiera resultar del presente trabajo de investigación. Los resultados de este trabajo no han sido publicados. Solo se otorga el derecho de ver el resumen.


AUTOR


ASESOR

COASESOR


JURADO 1


JURADO 2

POR LA SUBCOMISIÓN DE TESIS:

