



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

SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE  
COMPLEJOS METÁLICOS CON BASES DE SCHIFF QUE CONTIENEN  
CEFRADINA

(Modalidad: Investigación)

LUIS BELTRÁN RAMÍREZ RODRÍGUEZ

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

CUMANÁ, 2009

SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE  
COMPLEJOS METÁLICOS CON BASES DE SCHIFF QUE CONTIENEN  
CEFRADINA

APROBADO POR:

---

Ph.D. Juan R. Anacona R.

Asesor

---

Dr. Gustavo Liendo

Jurado

---

Dr. Euclides Velazco

Jurado

## **DEDICATORIA**

A Dios,

A Michelle Vanessa, el amor de mi vida,

A mis padres, Luis Beltrán y Gladys Margarita.

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, por permitirme culminar,

Al Dr. Juan R. Anacona, mi tutor, por su apoyo, longanimidad, sabios consejos y por confiar en mí, siempre.

A los Profesores William Henríquez y Erasto Bastardo y a los TSU José Prin y Edimir Parra, por brindarme su colaboración en la realización de las diversas pruebas requeridas.

A Javier Santaella, mi compañero del laboratorio 306 del Departamento de Química, por su amistad y apoyo.

## ÍNDICE

	Pág
LISTA DE TABLAS .....	VI
LISTA DE FIGURAS .....	VII
RESUMEN .....	VIII
INTRODUCCIÓN .....	1
METODOLOGÍA .....	11
Síntesis de las bases de Schiff .....	11
Síntesis de los complejos metálicos .....	12
Caracterización de los compuestos sintetizados .....	13
Actividad antibacteriana mediante el método de difusión en agar .....	14
RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	16
Análisis elemental .....	16
Medidas de susceptibilidad magnética .....	18
Momentos magnéticos .....	19
Conductividad molar .....	23
Espectros Infrarrojo .....	25
Espectros UV- Visible .....	32
Actividad antibacteriana .....	39
Estructura propuesta para los complejos sintetizados .....	41
CONCLUSIONES .....	44
BIBLIOGRAFIA .....	45

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
1. Análisis elemental de las bases de Schiff y de los complejos sintetizados .	16
2. Medida de susceptibilidad magnética de los complejos metálicos sintetizados	19
3. Momentos magnéticos (MB) de los complejos metálicos sintetizados ..	22
4. Valores de conductividad molar .....	24
5. Principales bandas de IR de la cefradina, las bases de Schiff y los complejos sintetizados .....	25
6. Resumen de los espectros UV- visible para los ligandos base de Schiff y los complejos sintetizados .....	32
7. Diámetro del halo de inhibición producido por la cefradina, los ligandos base de Schiff y los complejos sintetizados, sobre las cepas bacterianas certificadas.....	39

## LISTA DE FIGURAS

		Pág.
1	Núcleo estructural de las cefalosporina .....	1
2	Esquema de la acilación de una enzima por el carbonilo $\beta$ -lactámico .....	3
3	Estructura de la cefradina .....	3
4	Esquema de la reacción de formación de una base de Schiff .....	4
5	Esquema del mecanismo de formación de las iminas (bases de Schiff) ....	5
6	Estructura sugerida para los complejos de (a) cefradina y (b) cefalexina ...	6
7	Estructura sugerida para complejos metálicos con el ligando base de Schiff que proviene de la condensación de la cefradina y el salicilaldehído.....	7
8	Estructura propuesta para complejos de cefradina con cobalto(II), níquel(II), cobre(II) y zinc(II) .....	9
9	Espectro IR de la cefradina .....	26
10	Espectro IR de la base de Schiff HL <sup>1</sup> .....	28
11	Espectro IR de la base de Schiff HL <sup>2</sup> .....	28
12	Espectro IR de la base de Schiff HL <sup>3</sup> .....	29
13	Espectro IR del complejo [Ni(L <sup>1</sup> )Cl(H <sub>2</sub> O)] .....	29
14	Espectro IR del complejo [Ni(L <sup>2</sup> )H <sub>2</sub> O]Cl .....	30
15	Espectro IR del complejo [Cu(L <sup>1</sup> )Cl(H <sub>2</sub> O)] .....	30
16	Espectro IR del complejo [Cu(L <sup>2</sup> )Cl] .....	31
17	Espectro IR del complejo [Fe(L <sup>3</sup> )cefradina(H <sub>2</sub> O)]Cl .....	31
18	Espectro UV-Visible de la base de Schiff HL <sup>1</sup> .....	33
19	Espectro UV-Visible de la base de Schiff HL <sup>2</sup> .....	33
20	Espectro UV-Visible de la base de Schiff HL <sup>3</sup> .....	34
21	Espectro UV-Visible del complejo [Ni(L <sup>1</sup> )Cl(H <sub>2</sub> O)].....	34
22	Espectro UV-Visible del complejo [Ni(L <sup>2</sup> )H <sub>2</sub> O]Cl .....	35
23	Espectro UV-Visible del complejo [Cu(L <sup>1</sup> )Cl(H <sub>2</sub> O)] .....	35
24	Espectro UV-Visible del complejo [Cu(L <sup>2</sup> )Cl].....	36
25	Espectro UV-Visible del complejo [Fe(L <sup>3</sup> )cefradina(H <sub>2</sub> O)]Cl .....	36
26	Estructura propuesta para los complejos sintetizados con el ligando HL <sup>1</sup> M = níquel(II) y cobre(II) .....	41
27	Estructura propuesta para los complejos sintetizados con el ligando HL <sup>2</sup> M = níquel (II), X = H <sub>2</sub> O y cobre (II), X = Cl .....	42
28	Estructura propuesta para el complejo de hierro (II) con el ligando base de Schiff HL <sup>3</sup> y la cefradina .....	43

## RESUMEN

Se sintetizaron complejos metálicos de hierro, níquel y cobre, con distintos ligandos bases de Schiff resultantes de la condensación de la cefradina con 1,6-hexanodiamina ( $HL^1$ ), con trietilentetraamina ( $HL^2$ ) o con salicilaldehído ( $HL^3$ ). Tanto los complejos  $[Ni(L^1)Cl(H_2O)]$ ,  $[Ni(L^2)(H_2O)]Cl$ ,  $[Cu(L^1)Cl(H_2O)]$ ,  $[Cu(L^2)Cl]$  y  $[Fe(L^3)cefradina(H_2O)]Cl$  como las bases de Schiff, fueron caracterizados mediante análisis elemental, medidas de susceptibilidad magnética, conductividad molar, espectroscopia IR y UV/ Visible. En base a la información recopilada se sugiere una geometría octaédrica para los complejos sintetizados, con la excepción de los formados con la base de Schiff  $HL^2$  que probablemente son de geometría tetraédrica. Utilizando cepas certificadas, se comparó la actividad antibacteriana de los nuevos compuestos con la actividad que presenta la cefradina libre. Los antibiogramas mostraron que las bases de Schiff y el complejo de hierro tienen actividad bactericida sobre las cepas utilizadas, mientras que los complejos de níquel y cobre no mostraron actividad frente a tales cepas. Tanto la base de Schiff  $HL^3$ , como el complejo de hierro mostraron mayor actividad bactericida, en comparación con la cefradina comercial, sobre las cepas de *B. subtilis* y *E. coli*.

## INTRODUCCIÓN

La cefradina es un antibiótico <sup>VIII</sup> bactericida de amplio espectro, activo frente a un gran número de bacterias Gram positivas y un menor número de especies Gram negativas, debido a esta actividad dicha cefalosporina es considerada de primera generación. La cefradina es activa *in vitro* frente a las siguientes géneros y

especies: *Streptococcus*  $\beta$ -hemolíticos del grupo A; *Staphylococcus*, incluyendo cepas coagulasa-positivos, coagulasa-negativos y productores de penicilinasas; y varias especies de *Klebsiella*; *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*(1). Este antibiótico está indicado contra algunas infecciones (las producidas por organismos susceptibles) del tracto respiratorio, del tracto urinario, de la piel y estructuras anexas a la piel y otitis media.

Las cefalosporinas se caracterizan por presentar como núcleo estructural el ácido 7- aminocefalosporánico, el cual es mostrado en la Figura 1.

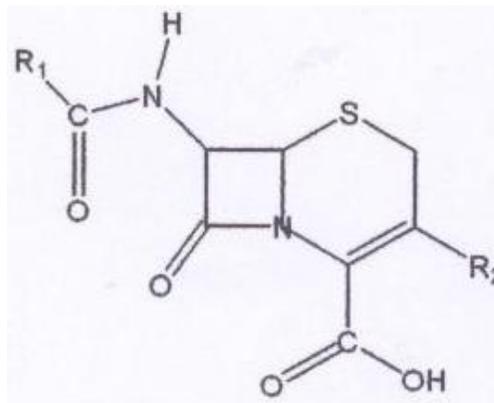


Figura 1. Núcleo estructural de las cefalosporinas.

Como se puede observar en la Figura 1, las cefalosporinas constan de dos anillos fusionados característicos, uno  $\beta$ -lactámico y otro dihidrotiazínico. Las cefalosporinas tienen cierta analogía estructural con las penicilinas (ambos tienen un anillo  $\beta$ -lactámico fusionado con otro anillo mayor que contiene azufre) y debido a ello, su mecanismo de acción bactericida es similar, en cuanto a que inhiben la reacción de transpeptidasa durante la síntesis del peptidoglicano, un heteropolímero que es un componente esencial de la pared celular bacteriana (1).

La primera cefalosporina conocida se aisló del hongo *Cephalosporium acraemonium*, en 1948. Aunque la cefalosporina original tenía poca potencia, el núcleo (ácido 7- aminocefalosporánico) fue usado como base para una serie de derivados semisintéticos útiles. Las ventajas de las cefalosporinas respecto de las penicilinas es que debido a las diferencias estructurales del anillo que contiene azufre, no causan reacciones alérgicas en la mayoría de los enfermos que son alérgicos a la penicilina. Las cefalosporinas, además, tienen un amplio espectro y son resistentes a muchas  $\beta$ -lactamasas, por ello han sido muy utilizadas cuando se desconoce la susceptibilidad de los gérmenes. Sin embargo, frente a gérmenes sensibles, las penicilinas son mucho menos costosas (2). La inserción de los grupos  $R_1$  y  $R_2$  (Figura 1) ha dado compuestos de mayor actividad terapéutica y menor toxicidad (3,4).

La actividad bactericida de las cefalosporinas está asociada principalmente al carácter electrofílico del carbonilo  $\beta$ -lactámico y a la gran tensión de dicho anillo. El par de electrones no compartidos del nitrógeno lactámico resuena con el doble enlace  $C=C$  presente en el anillo dihidrotiazínico, haciendo que el carbonilo de la lactama sea muy reactivo como electrófilo y, por tanto, que estos compuestos sean activos biológicamente (5), ya que muchas moléculas vitales en los sistemas biológicos, como las proteínas enzimáticas poseen gran número de grupos nucleófilos (como por ejemplo, los grupos amino primarios). En la Figura 2 (6) se muestra un esquema donde el grupo carbonilo  $\beta$ -lactámico de una molécula de penicilina acila un grupo amino de una enzima que interviene en la síntesis de la pared celular (en la Figura 2, la enzima no está especificada, sino que se representa de un modo muy general). La acilación de tales enzimas es efectuada de un modo similar por las cefalosporinas.

Los mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos incluyen la acción de diversas enzimas ( $\beta$ -lactamasas) que hidrolizan el anillo, inactivándolo. Sin embargo, la inserción de un grupo metóxi en el carbono siete del biciclo, impide estéricamente la acción de las  $\beta$ -lactamasas.

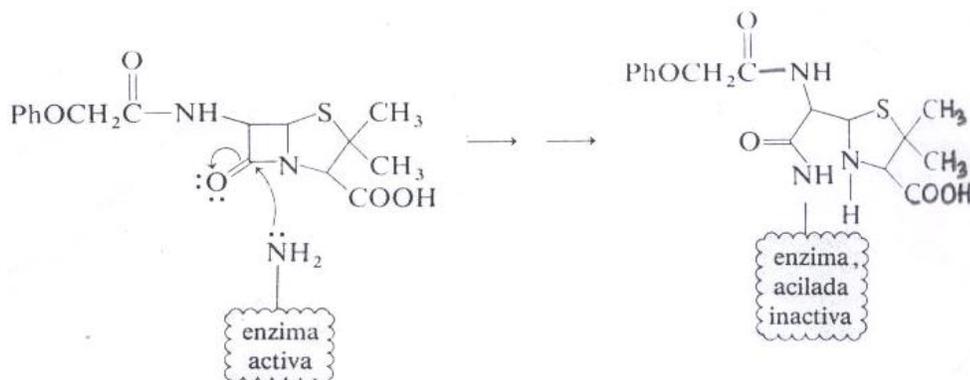


Figura 2. Esquema de la acilación de una enzima por el carbonilo  $\beta$ -lactámico.

Las modificaciones en la posición 7 del anillo  $\beta$ -lactámico determinan el espectro antibacteriano y las realizadas en la posición 3 del anillo dihidrotiazínico modifican la farmacocinética y metabolismo del medicamento (7). La cefradina presenta la ventaja de ser administrable vía oral, además de parenteral, ya que es estable en medio ácido y se absorbe rápidamente en las paredes del sistema gastrointestinal (1). La estructura de la cefradina es mostrada en la Figura 3.

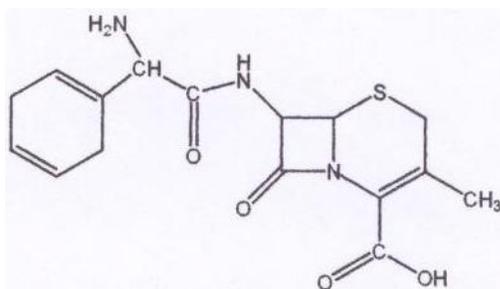


Figura 3. Estructura de la cefradina.

En la búsqueda de nuevas estructuras con potencial actividad biológica se ha aprovechado la reactividad de grupo carbonilo  $\beta$ -lactámico y el grupo amino de la cadena lateral  $R_1$  para obtener iminas o bases de Schiff; también, se han sintetizado complejos con metales de transición usando como ligandos la cefradina o las bases de

Schiff derivadas de ella, aprovechando la capacidad donadora de los átomos de N y O presentes en tales ligandos.

A las iminas sustituidas, se les da el nombre de bases de Schiff, en honor a Hugo Schiff, quien fue el primero en reportar éste tipo de compuestos en 1864. Son compuestos básicos que se forman al reaccionar un grupo carbonilo activo de una cetona o un aldehído, con una amina primaria (6). Dicha reacción es una condensación y genera agua como subproducto (Figura 4).

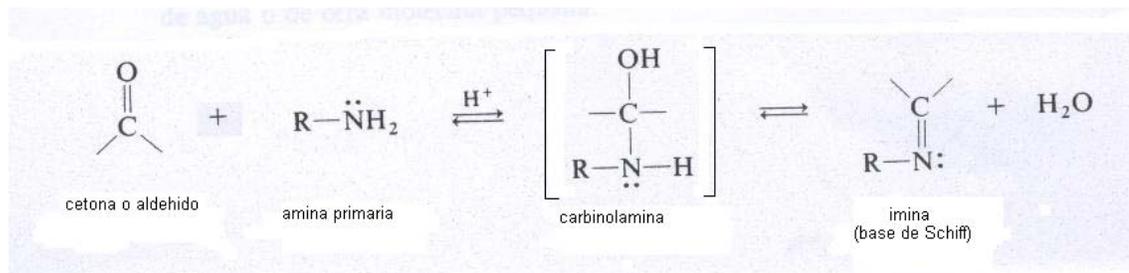


Figura 4. Esquema de la reacción de formación de una base de Schiff.

Las iminas se caracterizan por contener un grupo azometino (-RC=N-). Su mecanismo de formación implica la formación de un intermediario inestable (carbinolamina) y los mejores rendimientos de ésta reacción se obtienen, por lo general, a pH ligeramente ácido y en un solvente distinto al agua (6). El esquema del mecanismo de formación de iminas se muestra en la Figura 5.

Las bases de Schiff han jugado un papel muy importante en el desarrollo de la química de coordinación, en la formación de complejos sumamente estables con un considerable número de metales de transición (8, 9).

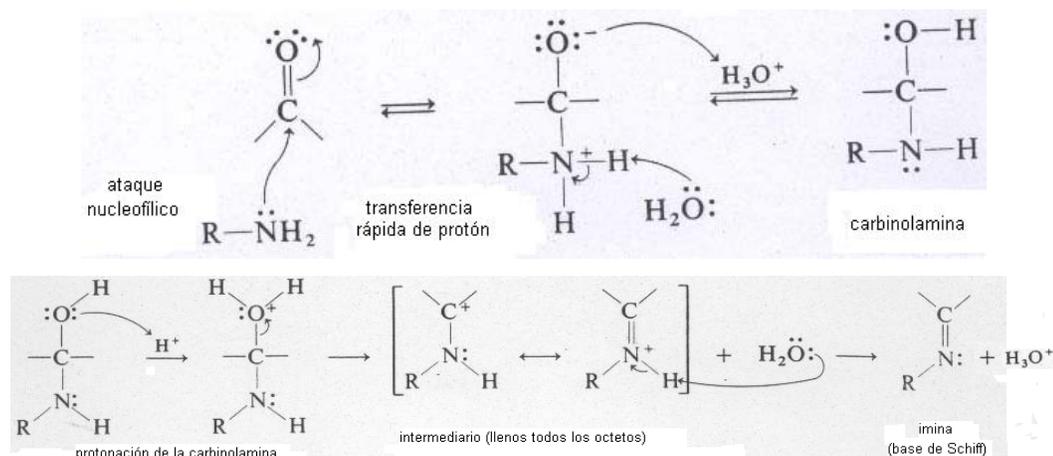


Figura 5. Esquema del mecanismo de formación de las iminas (bases de Schiff).

En trabajos anteriores (10-29), se ha reportado la química de coordinación de algunas cefalosporinas con iones de metales de transición. Se ha encontrado que cationes divalentes de la primera serie de transición ( $Mn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  y  $Zn^{2+}$ ) forman complejos tetraédricos distorsionados con distintas cefalosporinas, incluyendo cefradina y cefalexina (13, 17). Éstas últimas poseen estructura similar (la diferencia entre una y otra radica en el sustituyente al final de la cadena lateral, la cefalexina tiene en esa posición un sustituyente fenil, mientras que la cefradina tiene un sustituyente 1,3 ciclohexadienil). Las técnicas espectroscópicas y fisicoquímicas empleadas para caracterizar los complejos obtenidos, indicaron que la cefradina y la cefalexina se comportan como ligandos tridentados monoaniónicos y forman complejos con relación estequiométrica molar 1:1 con el ión metálico. La cefradina coordina al catión mediante los grupos carboxilo, carbonilo  $\beta$ -lactámico y el grupo amino de la cadena lateral (17); mientras que la cefalexina no coordina al metal con el carbonilo  $\beta$ -lactámico, sino con el carbonilo amídico de la cadena lateral (13). La única excepción es el cobre(II) que enlaza en igual forma con ambas cefalosporinas (en el carbonilo  $\beta$ -lactámico). Algunas de las estructuras sugeridas en dichas investigaciones son mostradas en la Figura 6.

Cuando se utilizan como ligandos otras cefalosporinas en la formación de complejos con ligandos mixtos, cefalosporinas y sulfamidas sustituidas, se han sugerido estructuras penta y hexacoordinadas, en las cuales la cefalosporina se comportaría como ligando tetra o pentadentado (11,18). La presencia de complejos poliméricos no debe ser descartada debido a la insolubilidad de ellos en solventes comunes (21). La actividad bactericida de algunos de estos complejos es mayor frente a algunas cepas en comparación con la cefalosporina libre (13).

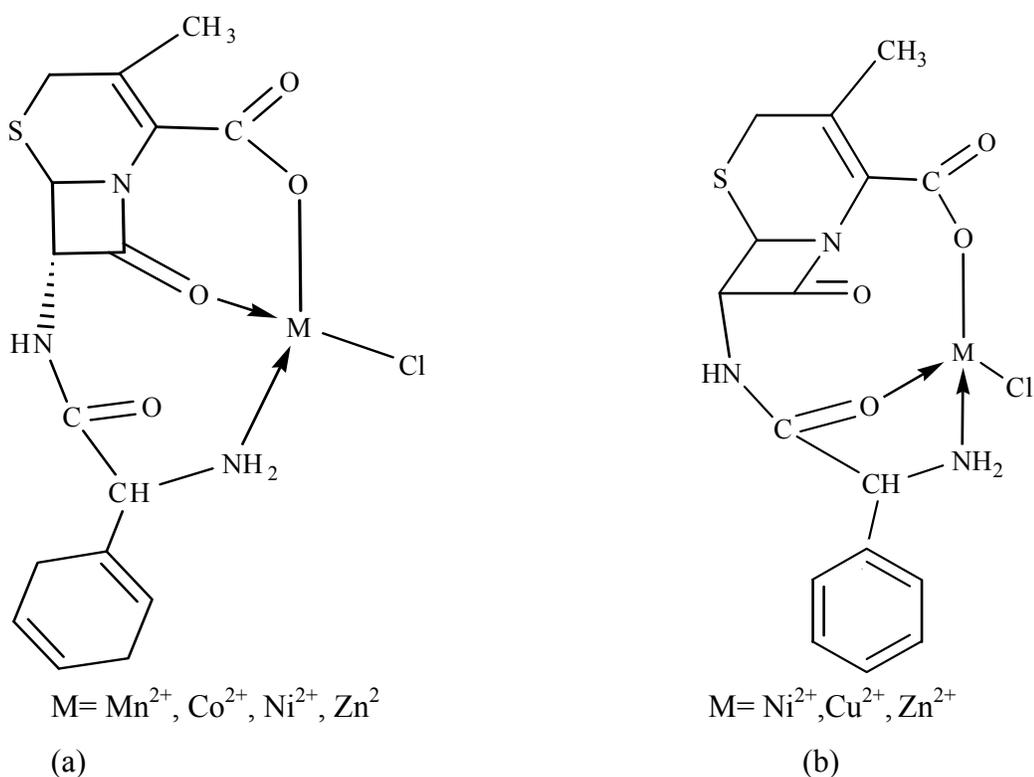


Figura 6. Estructura sugerida para los complejos de (a) cefradina y (b) cefalexina.

En un estudio anterior (22), se utilizó la reacción de la cefradina con el salicilaldehído para formar un ligando base de Schiff monoaniónico que actúa en forma multidentada en la formación de complejos con iones divalentes de la primera serie de transición: manganeso(II), cobalto(II), níquel(II), cobre(II) y cinc(II). En los

complejos sintetizados, la relación estequiométrica metal-ligando es 1:2. La estructura sugerida para los complejos obtenidos se muestra en la Figura 7.

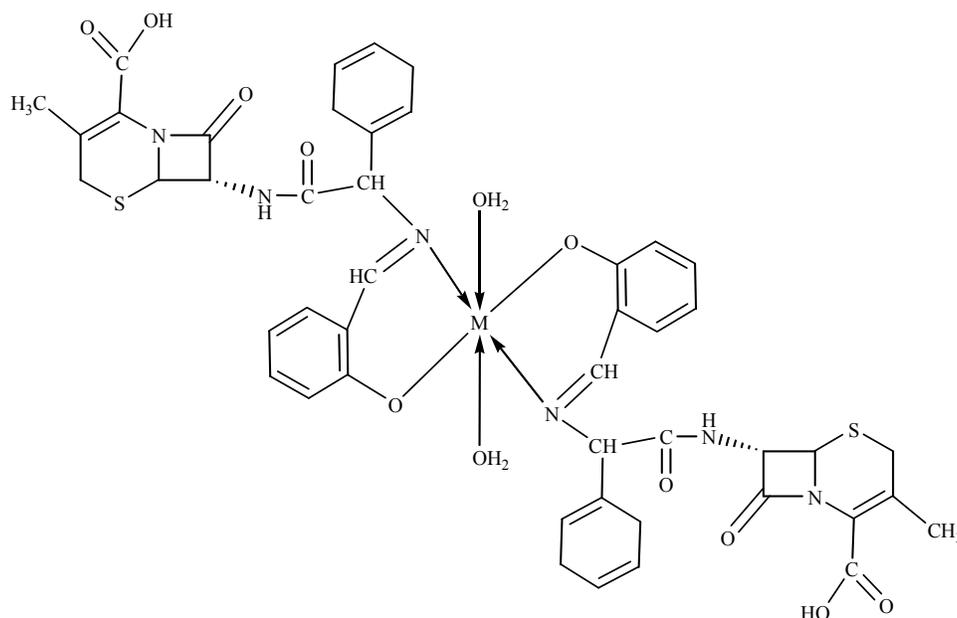


Figura 7. Estructura sugerida para complejos metálicos con el ligando base de Schiff que proviene de la condensación de la cefradina y el salicilaldehído.

Las moléculas quirales poseen enantiómeros que interaccionan de un modo distinto cuando un haz de luz polarizada atraviesa una solución que contiene un exceso de uno u otro enantiómero, debido a que sus absorciones molares  $\epsilon_l$  ( $l$ = levógiro) y  $\epsilon_d$  ( $d$ = dextrógiro) son distintas. Cuando un haz de luz polarizada circularmente atraviesa la solución, la diferencia ( $\epsilon_l - \epsilon_d$ ) es medible y se conoce como dicroísmo circular. Cuando se grafica ( $\epsilon_l - \epsilon_d$ ) vs  $\lambda$ , se obtiene un  $\lambda_0$  que es característico para una configuración electrónica específica. El signo que se obtiene para ( $\epsilon_l - \epsilon_d$ ) es un indicativo de la similitud entre las transiciones electrónicas y las estructuras para complejos iónicos que tienen un mismo catión o los mismos ligandos.

Se realizaron estudios (23) de dicroísmo circular de la coordinación de la cefradina al cromo(III), cobalto(II) y níquel(II) en solución de metanol: agua (80:20). Determinándose las condiciones óptimas de pH, estequiometría y tiempo para alcanzar el equilibrio de mayor coordinación. Se obtuvieron los complejos  $[\text{Cr}(\text{cefradina})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{3+}$ ,  $[\text{Co}(\text{cefradina})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$  y  $[\text{Ni}(\text{cefradina})_3]^{2+}$  y se halló que la actividad óptica de la cefradina se deriva del número de carbonos asimétricos que posee. Los complejos muestran bandas fuertes y bien definidas indicando una quelación bidentada en estos sistemas, con la incorporación de un carbono asimétrico. Se propone que el ión metálico se enlaza a través de los grupos  $\text{NH}_2$  y  $\text{CO}$  amida.

En un estudio realizado al inicio de ésta década (24) se llevo a cabo la síntesis, caracterización y evaluación biológica de los complejos de cobalto(II), cobre(II), níquel(II) y cinc(II) con cefradina. En los complejos obtenidos, la cefradina actúa como ligando bidentado y los complejos tienen composición  $\text{ML}_2\text{Cl}_2$ , tienen geometría octaédrica, excepto el complejo de  $\text{CuL}_2$  que muestra geometría cuadrado plana. La Figura 8 muestra la estructura propuesta para los complejos. Se sugirió coordinación a través de los grupos  $\text{NH}_2$  y  $\text{COO}^-$ . En dicha figura, el ligando representado por la letra X, es un átomo de cloro, para todos los cationes mencionados excepto el cobre, cuyo complejo no posee estos ligandos.

En otras investigaciones, los complejos de cefradina con cobalto(II), cobre(II), cinc(II) y cadmio(II) (25) y los de magnesio(II), calcio(II), cromo(III) y manganeso(II) (27) fueron estudiados y se sugirió que la cefradina se coordina en forma bidentada a través de los grupos carboxilato y el átomo de nitrógeno betalactámico. Los complejos forman estructuras octaédricas y cuadrado planar además de tener composición  $\text{ML}_2$ .

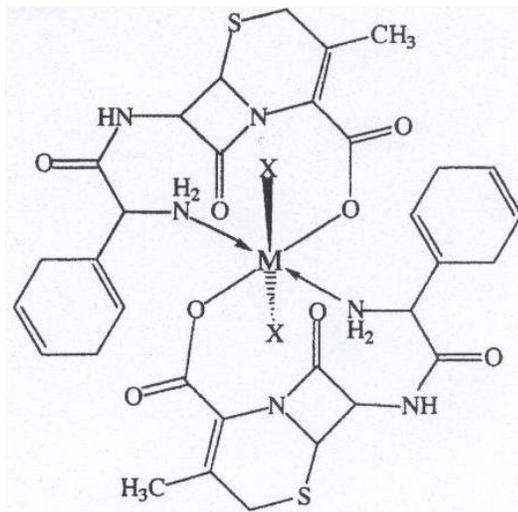


Figura 8. Estructura propuesta para complejos de cefradina con cobalto(II), níquel(II), cobre(II) y zinc(II).

La aparición de un mayor número de cepas resistentes a los agentes antibacterianos usados actualmente continúa impulsando la búsqueda de nuevos agentes (1). Las tendencias que prevalecen en la actualidad son: potenciar la actividad o ampliar el espectro de acción de los fármacos ya conocidos, modificando ciertos grupos dentro de las moléculas para así formar nuevos compuestos a partir del núcleo estructural del antibiótico, incluyendo el aprovechamiento de sus grupos donadores ( $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $-\text{COO}^-$ , etc.) para formar complejos con iones de metales de transición. Se ha observado relación entre las estructuras de los complejos y su actividad antibacteriana (10), la cual ha resultado ser comparable a la de los ligandos libres, sean éstos cefalosporinas o bases de Schiff derivadas de ellas (21,22).

En el presente trabajo se sintetizaron tres distintos ligandos bases de Schiff usando como sustrato la cefradina y como reactivos la 1,6 hexanodiamina, la trietilentetraamina y el salicilaldehído. En los dos primeros ligandos base Schiff, la cefradina aporta el grupo carbonilo, y las aminas uno de los grupos amino, mientras

que el salicilaldehído aporta el grupo carbonilo y la cefradina el grupo amino requerido en la condensación que da origen al tercer ligando base de Schiff. La 1,6 hexanodiamina es un sólido cristalino incoloro, mientras que la trietilentetraamina y el salicilaldehído son líquidos a temperatura ambiente, el primero es incoloro mientras que el salicilaldehído es de color ámbar. Todos estos reactivos tienen un fuerte olor característico. La actividad antibacteriana de los compuestos sintetizados fue evaluada utilizando cepas certificadas. Se utilizaron para estas pruebas dos especies Grampositivas: *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis*; y dos Gramnegativas: *Escherichia coli* y *Pseudomona aeruginosa*.

## **METODOLOGIA**

Todos los reactivos (exceptuando la cefradina) fueron adquiridos en Sigma y utilizados sin posterior purificación. Para la síntesis y obtención de las bases de Schiff

se utilizó cefradina de uso comercial (la cual fue purificada usando una mezcla 3:1 de metanol y éter dietílico) y los reactivos 1,6 hexanodiamina, trietilentetraamina y salicilaldehído. En la síntesis de los complejos metálicos se utilizaron sales metálicas en forma de cloruros hidratados. Para la preparación de los compuestos base de Schiff y de los complejos metálicos se optimizaron las condiciones de solvente, pH, concentración y tiempo de reacción, con el fin de lograr un mejor rendimiento en la síntesis de ellos. Todas las reacciones se efectuaron a temperatura ambiente (27°C) y a pH = 6.8. Se estableció el siguiente procedimiento:

### **Síntesis de las bases de Schiff**

Para sintetizar la base de Schiff HL<sup>1</sup>, que contiene cefradina y 1,6-hexanodiamina, se agregó 1 mmol de cefradina en un beaker de 50 ml con 10 ml de metanol, luego se le agregó 1 mmol de 1,6 hexanodiamina. Se agitó la mezcla por 24 horas, tiempo en el cual se formó cantidad apreciable de la imina requerida, un precipitado de color amarillo naranja. El precipitado fue filtrado y lavado con metanol y éter dietílico; luego, fue secado al vacío.

Para la síntesis de la base de Schiff HL<sup>2</sup>, que contiene cefradina y trietilentetraamina, se agregó 1 mmol de cefradina en un beaker de 50 ml con 10 ml de metanol, posteriormente se agregó 0.1 ml (1 mmol) de trietilentetraamina. Se agitó la mezcla durante 24 horas, tiempo en el cual se formó cantidad apreciable de la imina requerida, un precipitado de color amarillo ocre. El precipitado fue filtrado y lavado con metanol y éter dietílico; luego, fue secado al vacío.

Para la síntesis de la base de Schiff HL<sup>3</sup>, que contiene cefradina y salicilaldehído, se agregó 1 mmol de cefradina en un beaker de 50 ml con 10 ml de metanol; luego se agregó 0.1 ml (1mmol) de salicilaldehído. Se agitó la mezcla durante 3 horas, tiempo en el cual se formó una cantidad apreciable de la imina

requerida, un precipitado de color amarillo claro. El precipitado fue filtrado y lavado con metanol y éter dietílico; luego, fue secado al vacío.

### **Síntesis de los complejos metálicos**

Para sintetizar los complejos metálicos con la base de Schiff HL<sup>1</sup> se pesó 1 mmol del compuesto HL<sup>1</sup> y se agregó a un balón de 50 ml con 10 ml de metanol y a ésta solución se le agregó 1 mmol de la sal hidratada respectiva (CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O) disuelta en 5 ml de metanol. La solución preparada se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente durante 6 horas, tiempo suficiente para la aparición de los precipitados de color específicos para cada complejo (cobre(II) verde claro, níquel(II) ocre oscuro). Los precipitados fueron filtrados y lavados sucesivamente con agua, metanol y éter dietílico; luego, los precipitados fueron secados al vacío.

Para efectuar la síntesis de los complejos metálicos con las base de Schiff HL<sup>2</sup> se pesó 1 mmol del compuesto HL<sup>2</sup> y se disolvió en 10 ml de metanol contenidos en un beaker de 50 ml. A ésta solución se le agregó 1 mmol de la sal hidratada respectiva (CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O) disuelta en 5 ml de metanol. La solución preparada se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente durante 6 horas, tiempo suficiente para la aparición de los precipitados de color específicos para cada complejo (cobre(II) verde grama, níquel(II) ocre claro). Los precipitados fueron filtrados y lavados sucesivamente con agua, metanol y éter dietílico; luego, los precipitados fueron secados al vacío.

Para efectuar la síntesis del complejo de hierro(II) con cefradina y la base de Schiff que contiene salicilaldehído (HL<sup>3</sup>) se pesó 1 mmol de cefradina y se agregó a un balón de 50 ml con 10 ml de metanol. A ésta solución se le agregó 1 mmol de salicilaldehído (0.1 ml) y 1 mmol de la sal hidratada respectiva disuelto en 5 ml de

metanol. La solución preparada se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente durante 6 horas, tiempo suficiente para la aparición del complejo mixto de hierro(II), precipitado de color marrón. El precipitado fue filtrado y lavado sucesivamente con agua, metanol y éter dietílico; luego, fue secado al vacío.

### **Caracterización de los compuestos sintetizados**

El análisis elemental de los compuestos sintetizados fue realizado en el Departamento de Química de la Universidad de Oriente, para lo cual se utilizó un analizador elemental marca LECO, modelo CHNS 932. La susceptibilidad magnética de cada complejo sintetizado fue medida con una balanza de susceptibilidad magnética marca Johnson Matthey modelo 436, perteneciente al Laboratorio 306 del Departamento de Química de la Universidad de Oriente. La balanza se calibró utilizando muestras de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$  y  $\text{CoHg}(\text{SCN})_4$ . Las medidas de conductividad molar fueron realizadas en soluciones  $1 \times 10^{-3} \text{ mol.l}^{-1}$  DMSO en un conductímetro marca Termo Electron Corporation, modelo Orion 5 Star perteneciente al Instituto Oceanográfico de Venezuela. Los espectros infrarrojos fueron realizados en pastillas de KBr, con un espectrofotómetro Perkin Elmer con transformada de Fourier perteneciente al Instituto de Biomedicina y Ciencias Aplicadas (IIBCA) de la Universidad de Oriente. Los espectros electrónicos en el rango UV-Visible fueron obtenidos utilizando un espectrofotómetro Perkin Elmer, modelo lambda 11, en el Departamento de Química de la Universidad de Oriente.

### **Actividad antibacteriana mediante el método de difusión en agar**

Se determinaron las actividades bacterianas de cada uno de los complejos formados sobre cepas Gramnegativas y Grampositivas certificadas por la ATCC (Colección Americana de Especies Tipo); las cepas fueron: *Pseudomona aeruginosa*

(27853), *Escherichia coli* (11775), *Staphylococcus aureus* (29213) y *Bacillus subtilis* (6051). Todas las cepas nombradas anteriormente fueron adquiridas en el laboratorio de Bacteriología del Servicio Autónomo Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá (SAHUAPA).

Utilizando el método de difusión en agar, se determinaron las propiedades antibacterianas de cada uno de los complejos sintetizados. La ejecución de dicho método se explica a continuación:

Se preparó una solución de agar Müller Hinton, disolviendo 5,7310 g del sólido, en 155 ml de agua destilada, con agitación, en caliente. Luego la solución se esterilizó en un autoclave, a 121°C y 15 psi de presión de vapor de agua, durante 30 minutos. Posteriormente, la solución, aun caliente, se distribuyó en 12 placas de Petri estériles (cerca de 13 ml de la solución, por cada placa, formándose, al enfriar, una placa de agar sólido de aproximadamente 2 mm de espesor.

A partir de un cultivo de 24 horas de crecimiento de cada cepa bacteriana se llevó un inóculo a una solución fisiológica de 0,85% de NaCl (3 ml de la solución fisiológica por cada tubo de ensayo, un tubo para cada cepa, cuatro en total). Una vez que se observó turbidez en los tubos de ensayo, se procedió a impregnar un hisopo estéril en cada suspensión y se rotó varias veces ejerciendo una ligera presión sobre las paredes internas del tubo para eliminar el exceso de líquido. Se sembró sobre la superficie seca del agar Müller–Hinton, contenido en las placas de Petri estériles (tres placas por cepa), pasando el hisopo en cuatro direcciones diferentes, por sobre toda la superficie del agar .

Para lo antibiogramas, se prepararon doce soluciones: una de cada base de Schiff (tres en total), una para cada complejo sintetizado (cinco en total) y una para cada reactivo utilizado en las síntesis de las bases de Schiff (cefradina, 1,6

hexanodiamina, trietilentetramina y salicilaldehído). Además, se preparó un blanco para el solvente DMSO. Las soluciones de cada uno de los compuestos fueron preparadas, pesando 3 mg de cada compuesto y disolviéndolos en 15  $\mu\text{l}$  de DMSO más 235  $\mu\text{l}$  de agua destilada. En el caso de los reactivos líquidos salicilaldehído y trietilentetraamina, la cantidad disuelta fue 5  $\mu\text{l}$ . Discos de papel Whatman N° 3, con diámetro de 5 mm, estériles, se impregnaron con las soluciones de cada uno de los compuestos. Se agregaron 10  $\mu\text{l}$  por disco, los cuales fueron colocados con la ayuda de una pinza estéril sobre la superficie del agar ejerciendo una ligera presión para permitir un contacto uniforme. Así, cada disco contiene 120  $\mu\text{g}$  del compuesto respectivo. Se colocaron cuatro discos por placa, cada uno impregnado con una solución distinta, de manera que a cada cepa le correspondieron doce discos con soluciones distintas (tres placas por cepa; para cada placa, cuatro discos). Las placas se guardaron en frío por 24 horas, para permitir que las soluciones difundieran en la zona circundante a cada disco, antes de que se produjera el crecimiento bacteriano típico en cada placa.

Transcurridas las 24 horas, las placas se colocaron en la incubadora a 37°C, durante 24 horas. La presencia de la actividad antibacteriana de los compuestos se apreció por la aparición de halos de inhibición alrededor del disco; la lectura de los diámetros de los halos se realizó utilizando una regla graduada y las medidas se expresaron en milímetros.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **Análisis elemental**

Las bases de Schiff HL<sup>1</sup> y HL<sup>2</sup> son higroscópicas mientras que HL<sup>3</sup> y los complejos son estables al aire. El análisis elemental de los ligandos base de Schiff (HL<sup>1</sup>, HL<sup>2</sup>, HL<sup>3</sup>) y los complejos sintetizados se muestran en la Tabla 1. También en esta tabla son incluidos los rendimientos obtenidos en las síntesis efectuadas.

Tabla 1. Análisis elemental de las bases de Schiff y de los complejos sintetizados.

Compuesto	% Rend	color	%C	%N	%S
base de Schiff (HL <sup>1</sup> )	50	amarillo naranja	57,50 (59,03)	14,21 (15,65)	8,06 (7,16)
base de Schiff (HL <sup>2</sup> )	45	amarillo ocre	54,14 (55,32)	20,40 (20,53)	6,93 (6,71)
base de Schiff (HL <sup>3</sup> )	50	amarillo claro	59,76 (60,91)	8,81 (9,27)	6,78 (7,07)
[Ni(L <sup>1</sup> )Cl(H <sub>2</sub> O)]	37	ocre oscuro	40,45 (40,43)	9,73 (9,83)	4,41 (4,50)
[Ni(L <sup>2</sup> )H <sub>2</sub> O]Cl	26	ocre claro	37,25 (37,86)	12,36 (12,37)	3,93 (4,04)
[Cu(L <sup>1</sup> )Cl(H <sub>2</sub> O)]	28	verde claro	45,66 (45,91)	10,82 (11,16)	5,05 (5,11)
[Cu(L <sup>2</sup> )Cl]	32	verde grama	36,01 (35,95)	10,77 (12,23)	3,95 (4,00)
[Fe(L <sup>3</sup> )cefradina(H <sub>2</sub> O)]Cl	24	marrón	52,14 (51,40)	8,99 (9,22)	7,05 (7,04)

El valor teórico es reportado entre paréntesis.

Los rendimientos obtenidos son bastante bajos, siendo menores en el caso de los complejos en comparación con las bases de Schiff. Tales porcentajes de rendimiento quizás se deban al pH al cual se efectuó la síntesis (pH=6.8), puesto que otros autores (22) reportan mejores rendimientos para otras bases de Schiff a pH distintos al empleado en este trabajo. Incluso se afirma que la velocidad de formación de la imina es mayor a un pH próximo a 4,5 (6). Otro factor que pudo haber influido en la cantidad finalmente pesada de los productos obtenidos fue la manipulación del mismo durante los procesos de aislamiento y purificación de los compuestos

sintetizados. Un factor adicional que influye en el rendimiento de los complejos es el tiempo de reacción, el cual no fue optimizado adecuadamente.

Como se puede observar en la mayoría de los porcentajes reportados, la diferencia entre el valor experimental y el teórico es menor al 1%. En las bases de Schiff, la proporción estequiométrica cefradina : amina ( $L^1$  ,  $L^2$ ) y cefradina : salicilaldehído ( $L^3$ ) es 1:1. En los complejos de níquel(II) y cobre(II) se halló que la proporción estequiométrica metal -ligando es 1:1. En el complejo de hierro(II) se determinó que la proporción metal ligando es 1:2, sin embargo, los ligandos son mixtos, es decir, el ión hierro(II) fue coordinado por una molécula de la base de Schiff  $L^3$  y una molécula de cefradina. Éste último resultado, al parecer, se debió a las condiciones de reacción, ya que el complejo fue preparado “*in situ*”. Asombrosamente, dicho resultado, contrasta con los obtenidos por otros investigadores (22), quienes sintetizaron complejos de iones divalentes de metales de la primera serie de transición, con el ligando base de Schiff resultante de la condensación de la cefradina y el salicilaldehído ( $L^3$ ). Ellos obtuvieron complejos con una relación estequiométrica metal : ligando, 1:2 , pero con dos moléculas del mismo ligando  $L^3$  y no obtuvieron el complejo respectivo para el ion hierro(II), ya que no lo reportaron. Las síntesis que efectuaron las llevaron a cabo en dos etapas y no “*in situ*”.

En condiciones similares (o con algunas variaciones) a las empleadas en la obtención de los complejos reportados, se intentó sin éxito la síntesis de otras bases de Schiff a partir de la cefradina , utilizando como reactivos la dietilentriamina y el 1,2- diaminobenceno. También resultó infructuosa las síntesis de complejos con los ligandos bases de Schiff  $L^1$  ,  $L^2$  y  $L^3$  y los cationes plata(I), magnesio(II), manganeso(II), cobalto(II), zinc(II), cromo(III) y hierro(III). En algunos de estos intentos no se obtuvo precipitado alguno, se probó, entonces, con hexafluorofosfato de amonio, para estabilizar la carga del catión en caso de que se hubiera formado un

complejo soluble, pero aun así no hubo precipitación. Se ensayó con acetatos de las sales metálicas mencionadas, se ensayó modificar sensiblemente el pH del medio con soluciones diluidas de NaOH y HCL. Se procedió a efectuar la reacción con el catión Ag(I) en atmósfera de nitrógeno, buscando obtener Ag(II) estable. En algunos de los intentos anteriores hubo precipitación pero al efectuar el análisis elemental de los mismos no se pudo obtener una relación estequiométrica precisa y en otros casos las pruebas de susceptibilidad magnética de los complejos no resultaron concluyentes en cuanto a la presencia del catión respectivo. Tanto los complejos de níquel, como los de cobre, se obtuvieron, a partir de su base de Schiff previamente aislada, mientras que el complejo de hierro, solo pudo obtenerse “in situ”, de allí la diferencia en cuanto a la proporción metal:ligando(s). Una vez obtenidos estos cinco complejos se procedió a finalizar la etapa de síntesis, ya que se consideró que era un número adecuado para lograr los objetivos originalmente planteados en el proyecto, por lo que no se intentaron más ensayos, sino los ya mencionados.

### **Medidas de susceptibilidad magnética**

Existen relaciones directas entre las propiedades magnéticas de la materia y el número y distribución de los electrones desapareados en sus diversos átomos o iones constitutivos. Los complejos que contienen cationes de metales de transición con electrones desapareados, tales como los sintetizados durante este trabajo, son paramagnéticos, es decir, son atraídos por campos magnéticos externos, ya que poseen un momento magnético característico. Los momentos magnéticos de los cationes presentes en los complejos no se miden directamente, sino que se calculan a partir de medidas de la susceptibilidad magnética de los complejos de los cuales forman parte. En una balanza de susceptibilidad magnética ésta se midió directamente y a partir de la siguiente ecuación, se calculó la susceptibilidad específica por gramo ( $\chi_g$ ):

$$\chi_g = [C \cdot l \cdot (R - R_0)] / (m \cdot 10^9)$$

donde, C: constante de la balanza; l: longitud de la muestra en el tubo; R y R<sub>0</sub> : susceptibilidad magnética del tubo con muestra y del tubo vacío respectivamente; m = masa de la muestra del compuesto (gramos).

En la Tabla 2, se muestran los valores de susceptibilidad magnética R medidas por unidad de volumen y la susceptibilidad específica por gramo ( $\chi_g$ ). Para todos los complejos R<sub>0</sub> = - 30.

Tabla 2. Medida de susceptibilidad magnética de los complejos metálicos sintetizados.

Compuesto	Masa de la muestra (mg)	R	l (cm)	$\chi_g$
[Ni(L <sup>1</sup> )Cl(H <sub>2</sub> O)]	90,1	160	1,6	5,93x10 <sup>-6</sup>
[Ni(L <sup>2</sup> )H <sub>2</sub> O]Cl	60,2	150	1,6	8,32x10 <sup>-6</sup>
[Cu(L <sup>1</sup> )Cl(H <sub>2</sub> O)]	52,6	40	1,8	2,89x10 <sup>-6</sup>
[Cu(L <sup>2</sup> )Cl]	49,5	70	1,7	5,01x10 <sup>-6</sup>
[Fe(L <sup>3</sup> )cefradina(H <sub>2</sub> O)]Cl	27,2	150	1,0	1,150x10 <sup>-5</sup>

R: susceptibilidad magnética del tubo con muestra, l: longitud de la muestra en el tubo,  $\chi_g$ : susceptibilidad específica por gramos ( $\chi$  es un factor adimensional).

### Momentos magnéticos

Multiplicando la susceptibilidad gramo por la masa molar del complejo se obtuvo la susceptibilidad molar  $\chi_M$ . Este último valor es corregido ( $\chi_M^{\text{corr}}$ ) al restarle la contribución diamagnética de los iones y átomos que forman el complejo. Este efecto diamagnético se produce debido a los electrones que se encuentran en capas cerradas; en dichas capas los momentos espín-electrón y los momentos orbitales de

los electrones individuales se equilibran entre sí, sin embargo, en presencia de un campo magnético los planos de los orbitales se encuentran ligeramente inclinados, lo que origina un pequeño momento orbital neto que se opone al campo aplicado (30). A partir de la ley de Curie, se puede calcular el momento magnético efectivo  $\mu_{\text{eff}}$ , mediante la fórmula:

$$\mu_{\text{eff}} = 2.83 (\chi_M^{\text{corr}} T)^{1/2}$$

La importancia de  $\mu_{\text{eff}}$  radica en el hecho de que para muchos compuestos, éste puede ser calculado teóricamente a partir de conocimientos de la estructura y el tipo de enlace.

Al comparar los valores experimentales de  $\mu_{\text{eff}}$  con valores calculados para distintos tipos y formas de enlace, es factible sugerir una estructura particular, entre varias posibilidades y descartar otras. El valor de  $\mu_{\text{eff}}$  permite sugerir aparte de la geometría, el estado de oxidación del metal, la cantidad de cationes presentes en cada unidad fórmula de complejo y el número de electrones desapareados en el catión (31). Los momentos magnéticos de átomos iones y moléculas se expresan en términos de magnetones de Bohr, ésta unidad se define en términos de constantes fundamentales como

$$1 \text{ M. B.} = e h / 4 \pi m c$$

donde  $e$  es la carga electrónica,  $h$  es la constante de Planck,  $m$  la masa del electrón y  $c$  la velocidad de la luz. En unidades S. I.,  $1 \text{ M. B.} = 9,27 \times 10^{-24} \text{ J T}^{-1}$ .

De acuerdo con la mecánica cuántica el momento magnético  $\mu_s$  del electrón está dado por la ecuación

$$\mu_s (\text{en M.B.}) = g [s(s+1)]^{1/2}$$

donde  $s$  es el valor absoluto del número cuántico correspondiente al espín y  $g$  es la relación entre el momento magnético y el momento angular cuyo valor se toma para la mayoría de los cálculos como 2,00.

En general, los iones de los metales de transición poseen un momentum angular orbital en su estado fundamental, que comúnmente es un estado  $D$  o  $F$ . En este caso, la mecánica cuántica permite calcular la contribución orbital para estos iones. Si el movimiento orbital contribuye en forma total al momento magnético, resulta

$$\mu_{S+L} = [4S(S+1) + L(L+1)]$$

en donde  $L$  representa el número cuántico del momento angular orbital para el ion. El valor de  $\mu_{\text{eff}}$  en compuestos de la primera serie de transición generalmente se encuentra entre  $\mu_S$  y  $\mu_{S+L}$ . Esto se debe a que los campos eléctricos de los iones y átomos del ligando que coordinan o rodean al catión, restringen el movimiento orbital de los electrones del catión, de modo que el momento angular orbital y, por tanto, los momentos orbitales están total o parcialmente suprimidos. Si se considera el efecto del acoplamiento espín-órbita, se encuentra que el momento angular orbital está mezclado en el estado fundamental con el primer estado excitado del sistema (31).

En la Tabla 3 se muestran, entre otros valores, los momentos magnéticos experimentales y teóricos para cada uno de los complejos sintetizados. Los momentos magnéticos teóricos presentados en dicha tabla, fueron calculados usando las últimas dos ecuaciones anteriores. En los compuestos de la primera serie de transición, la contribución orbital del catión al momento magnético del complejo es casi completamente eclipsada por el campo de los ligandos. En compuestos octaédricos, cuando el campo del ligando,  $\Delta_0$ , es relativamente fuerte, los electrones se distribuyen

entre los orbitales  $t_{2g}$  y  $e_g$  en un estado de alto espín. En este estado los electrones del catión, que permanecen desapareados, generan el paramagnetismo del complejo.

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

Complejos	Momentos magnéticos teóricos		Momento magnético experiment	$\mu_{\text{eff}}$ observados por otros autores (30)	Simetría probable según la literatura (31)
	$\mu_S$	$\mu_{S+L}$			
[Cu(L <sup>1</sup> )Cl(H <sub>2</sub> O)]	1,73	3,00	1,88	1,70-2,20	Octaédrica de alto espín
[Cu(L <sup>2</sup> )Cl]	1,73	3,00	2,41	1,70-2,20	tetraédrica
[Ni(L <sup>1</sup> )Cl(H <sub>2</sub> O)]	2,83	4,47	3,05	2,90-3,30	Octaédrica de alto espín
[Ni(L <sup>2</sup> )H <sub>2</sub> O]Cl	2,83	4,47	3,50	3,20-4,10	tetraédrica
[Fe(L <sup>3</sup> )cefradina(H <sub>2</sub> O)]Cl	4,90	5,48	4,93	5,10-5,50	Octaédrica de alto espín

Nota: Los momentos magnéticos tabulados están expresados en magnetones de Bohr: 1 MB = 9,27 x10<sup>-24</sup> J T<sup>-1</sup>.

Según se observa en la Tabla 3, el valor del momento magnético del complejo de hierro obtenido, está muy próximo al que corresponde a un sistema  $d^6$  octaédrico de alto spin con cuatro electrones desapareados. El momento magnético de los complejos de hierro (II) se debe a los espines de los cuatro electrones no compartidos y a una pequeña contribución orbital de segundo orden (30).

El complejo de níquel con L<sup>1</sup>, tiene un momento magnético de 3,05 M.B.; tal valor está incluido en el rango de 2,90-3,30 M.B. reportado para complejos de níquel (II) con sistemas  $d^8$  octaédricos de alto spin, con dos electrones desapareados. El complejo de níquel con L<sup>2</sup> tiene un momento magnético de 3,50 M.B., el cual está incluido en el rango 3,2-4,1 M.B., reportado para compuestos de níquel con sistemas  $d^8$ , con dos electrones desapareados y con estructuras tetraédricas. En la simetría  $T_d$ , la configuración  $d^8$  origina un estado fundamental  $^3T_1$  (F), que posee un alto grado de

momento angular orbital, por lo que el momento magnético se encuentra próximo a 4,2 M.B. a la temperatura ambiente. Los compuestos de níquel verdaderamente tetraédricos tienen este valor de momento magnético, sin embargo, ligeras distorsiones lo reducen de manera notable (por desdoblamiento de los orbitales degenerados), por lo tanto, los complejos tetraédricos bastante regulares tienen momentos de 3,5 a 4,0 M.B. (30).

El complejo de cobre con  $L^1$  tiene un valor de momento magnético de 1.88 M.B., próximo al teórico correspondiente a un sistema  $d^9$  octaédrico de alto spin, con un electrón desapareado. Dicho valor, también está incluido en el intervalo 1,70-2,20 M.B. reportado para compuestos de cobre con la misma configuración y estructura mencionada (31). Los momentos magnéticos de los complejos simples de cobre (II), que no presentan interacciones Cu-Cu, caen generalmente dentro del rango 1,75-2,20 M. B., sin importar la estereoquímica e independientemente de la temperatura, excepto a temperaturas extremadamente bajas (30). El complejo de cobre con el ligando  $L^2$ , tiene un momento magnético de 2,41 M.B., valor bastante alto para un sistema  $d^9$  con un electrón desapareado; tal valor pudiera ser explicado, por el hecho de que en el acoplamiento spin-orbital en el catión, pueden asociarse el momento no orbital presente en el estado fundamental, con altos niveles de idéntica multiplicidad, resultando una pequeña contribución orbital (33). No se puede descartar la presencia de impurezas en la muestra del complejo de cobre con  $L^2$ , a la cual se le midió la susceptibilidad magnética, dato utilizado en el cálculo del momento magnético.

### **Conductividad molar**

Todos los compuestos obtenidos son solubles en DMSO (dimetilsulfóxido) y parcialmente solubles en MeOH y EtOH. En la Tabla 4, se muestran los valores de conductividad molar medidos para los complejos metálicos, utilizando como solvente DMSO. La concentración usada fue de  $1 \times 10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$ . A éste solvente le corresponde

un rango de 0-20  $\text{Scm}^2\text{mol}^{-1}$  para no electrolitos, 21-40  $\text{Scm}^2\text{mol}^{-1}$  para electrolitos 1:1 y 41-80  $\text{Scm}^2\text{mol}^{-1}$  para electrolitos 1:2, a 25°C (34).

Tabla 4. Valores de conductividad molar.

Complejo	$\Lambda$ ( $\text{S cm}^2 \text{mol}^{-1}$ )	T (°C)	Tipo de electrolito
$[\text{Ni}(\text{L}^1)\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]$	22,28	29,6	No electrolito
$[\text{Ni}(\text{L}^2)\text{H}_2\text{O}]\text{Cl}$	38,90	29,8	1:1
$[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]$	12,51	28,9	No electrolito
$[\text{Cu}(\text{L}^2)\text{Cl}]$	20,04	28,4	No electrolito
$[\text{Fe}(\text{L}^3)\text{cefradina}(\text{H}_2\text{O})]\text{Cl}$	26,40	29,7	1:1

$\Lambda$ : conductividad molar

Los valores de conductividad medidos en DMSO a temperatura ambiente caen en el rango usual para no electrolitos en el caso de los complejos de cobre y electrolitos 1:1, para el resto de los complejos, sugiriendo que el ion cloruro esta coordinado al ión metálico en los complejos de cobre(II). Basados en estos resultados las fórmulas  $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Cl}]$  y  $[\text{Cu}(\text{L}^2)\text{Cl}]$  fueron asignadas a los complejos de cobre, mientras que al complejo de hierro y al complejo de níquel con  $\text{L}^2$  se les asignó las fórmulas  $[\text{Fe}(\text{L}^3)\text{cefradina}]\text{Cl}$  y  $[\text{Ni}(\text{L}^2)]\text{Cl}$ , respectivamente. Aún cuando el valor de  $\Lambda$  para el complejo de níquel con  $\text{L}^1$ , se encuentra en el rango reportado para electrolitos 1:1 en DMSO (34), se le asignó la fórmula  $[\text{Ni}(\text{L}^1)\text{Cl}]$ , para hacerla consistente con los resultados de las restantes pruebas de caracterización, ya que el valor de conductividad molar está muy cerca del límite con el intervalo correspondiente a no electrolitos y es posible que se haya visto afectada por la temperatura ligeramente mayor a la que se efectuó la medición.

## Espectroscopia Infrarrojo

En la Tabla 5, se resumen las principales bandas IR de la cefradina, de los ligandos base de Schiff y de los complejos sintetizados. Las bandas mostradas son las asociadas a los grupos que participan en la coordinación del catión en los complejos. Los espectros correspondientes a cada compuesto se muestran desde la Figura 9 hasta la Figura 17.

Tabla 5. Principales bandas de IR de la cefradina, las bases de Schiff y los complejos sintetizados ( $\nu$ , viene dado en  $\text{cm}^{-1}$ )

Compuesto	$\nu\text{CO}$ lactámico	$\nu\text{CN}$ imino	$\nu\text{MN}$ amida	$\nu\text{COO}$ asimétrico	$\nu\text{COO}$ simétrico	$\Delta\nu$
cefradina	1762	-	-	-	-	-
base de Schiff ( $\text{HL}^1$ )	-	1653	-	-	-	-
base de Schiff ( $\text{HL}^2$ )	-	1653	-	-	-	-
base de Schiff ( $\text{HL}^3$ )	1761	1663	-	-	-	-
$[\text{Ni}(\text{L}^1)\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]$	-	1663	474	1596	1389	207
$[\text{Ni}(\text{L}^2)\text{H}_2\text{O}]\text{Cl}$	-	1655	462	1594	1396	198
$[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]$	-	1672	475	1594	1379	215
$[\text{Cu}(\text{L}^2)\text{Cl}]$	-	1659	450	1602	1389	213
$[\text{Fe}(\text{L}^3)\text{cefradina}(\text{H}_2\text{O})]\text{Cl}$	1766	1683	480	1587	1382	205

Según se puede observar en la Tabla 5, la banda correspondiente al carbonilo  $\beta$ -lactámico presente en la cefradina (compuesto usado como sustrato de partida), desaparece en las bases de Schiff  $\text{HL}^1$ ,  $\text{HL}^2$  y en sus complejos respectivos, lo que indica que la reacción de condensación se efectuó en dicho carbonilo. En la base de Schiff con el salicilaldehído, la banda de absorción correspondiente al carbonilo  $\beta$ -lactámico permanece prácticamente intacta, mientras que en el complejo de hierro aparece ligeramente desplazada, lo cual es una indicación de que en la formación del ligando  $\text{L}^3$  no interviene dicho grupo, pero en el complejo de hierro sí hay interacción entre el carbonilo  $\beta$ -lactámico y el catión. La banda de absorción correspondiente al stretching del grupo imino  $\text{C}=\text{N}$ , está presente en todos los compuestos sintetizados, excepto obviamente, en el sustrato de partida, la cefradina; cuando se examinan comparativamente los valores de  $\nu$  respectivos, se observan desplazamientos en este valor en los complejos con  $\text{HL}^1$  y en el complejo de hierro, lo que puede deberse a

interacción de coordinación de ese grupo con el catión. Aunque no se reporta en la tabla, el valor de  $\nu$  de la banda correspondiente al carbonilo amídico de la cadena lateral del residuo de cefradina solo muestra desplazamiento considerable en el caso del complejo  $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]$ , con respecto a su ligando base de Schiff (de  $\nu = 1630 \text{ cm}^{-1}$  en la base de Schiff a  $\nu = 1638 \text{ cm}^{-1}$  en el complejo), lo que sugiere alguna interacción del catión con este grupo, en dicho complejo. En la Tabla 5, 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,  $\Delta\nu$  (35). El espectro IR de los complejos muestra un  $\Delta\nu$  mayor a  $200 \text{ cm}^{-1}$ , lo cual puede sugerir un enlazamiento monodentado para el grupo carboxilato.

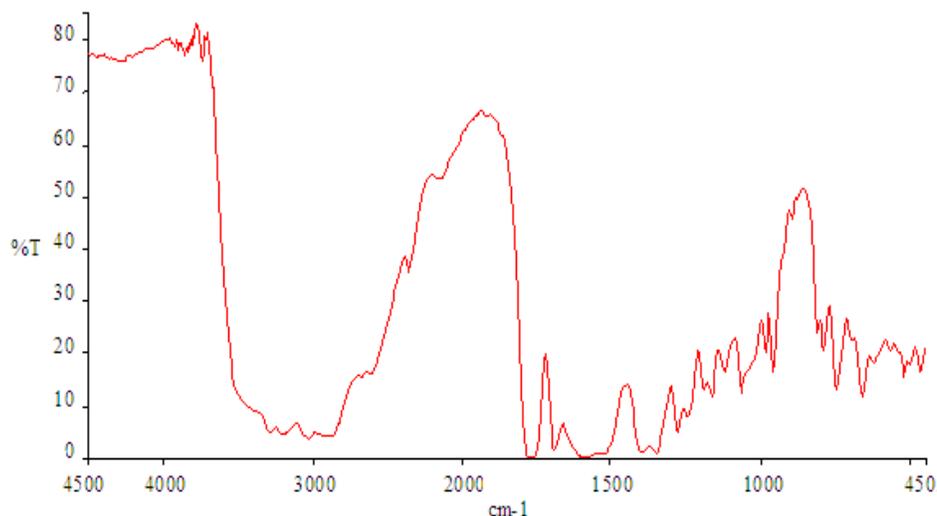


Figura 9. Espectro IR de la cefradina

La banda de absorción correspondiente al stretching del enlace O-H de las moléculas de agua, presentes ya sea coordinando y/o hidratando al complejo, se extiende entre los  $3100$  y  $3500 \text{ cm}^{-1}$  solapan parcialmente las banda correspondientes

a los distintos grupos aminos presentes en cada molécula, sin embargo pueden notarse en casi todos los espectros, los picos de absorción atribuibles a los enlaces N-H de grupos amino o amida primarios (dos bandas) y secundarios (una banda), respectivamente, presentes en cada compuesto sintetizado. Las excepciones la constituyen los espectros de las bases de Schiff HL<sup>1</sup> y HL<sup>2</sup> que, por ser higroscópicos, en ellos aparece una mayor banda de tensión para el enlace O-H, impidiendo la observación de las bandas correspondientes a la tensión de los enlaces N-H. Aunque en la Tabla 5, no se reportan los valores de  $\nu$  específicos, una observación cuidadosa de los espectros señalados permite la identificación de los picos de absorción de los enlaces N-H en el intervalo  $3300\text{ cm}^{-1}$  -  $3500\text{ cm}^{-1}$ . Los espectros mostrados se extienden entre los  $400\text{ cm}^{-1}$  y los  $4000\text{ cm}^{-1}$ , por lo que se alcanza a observar en el extremo derecho de las gráficas, picos de absorción que bien pueden atribuirse al  $\nu$  del enlace coordinado entre los átomos de nitrógeno y el catión metálico. La presencia de estos picos de absorción correspondientes a las vibraciones del enlace N-Metal a  $450\text{-}480\text{ cm}^{-1}$  en los espectros de los cinco complejos, pero ausentes en los espectros de los ligandos base de Schiff libres, sugiere coordinación del catión, por al menos, uno de estos grupos amino presentes en cada ligando (36).

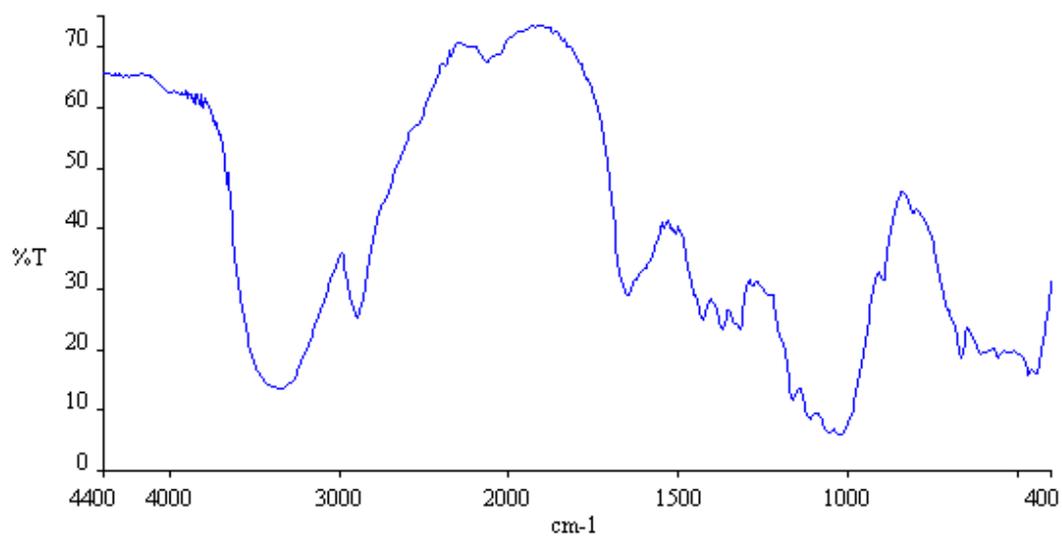


Figura 10. Espectro IR de la base de Schiff HL<sup>1</sup>

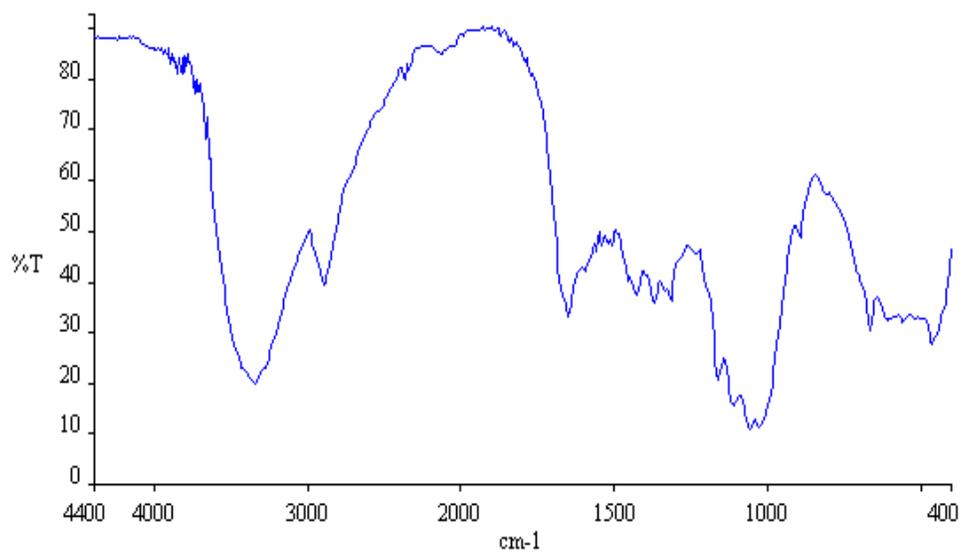


Figura 11. Espectro IR de la base de Schiff HL<sup>2</sup>

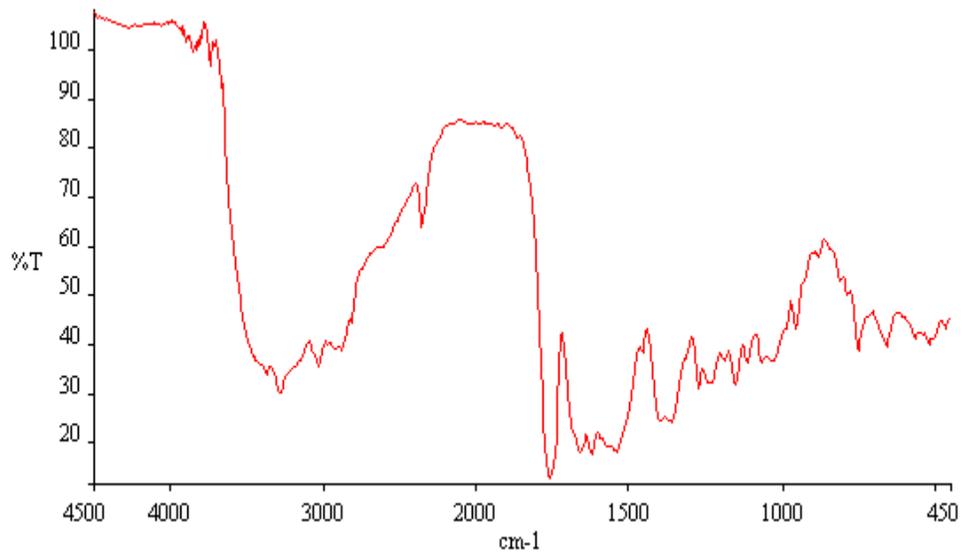


Figura 12. Espectro IR de la base de Schiff HL<sup>3</sup>

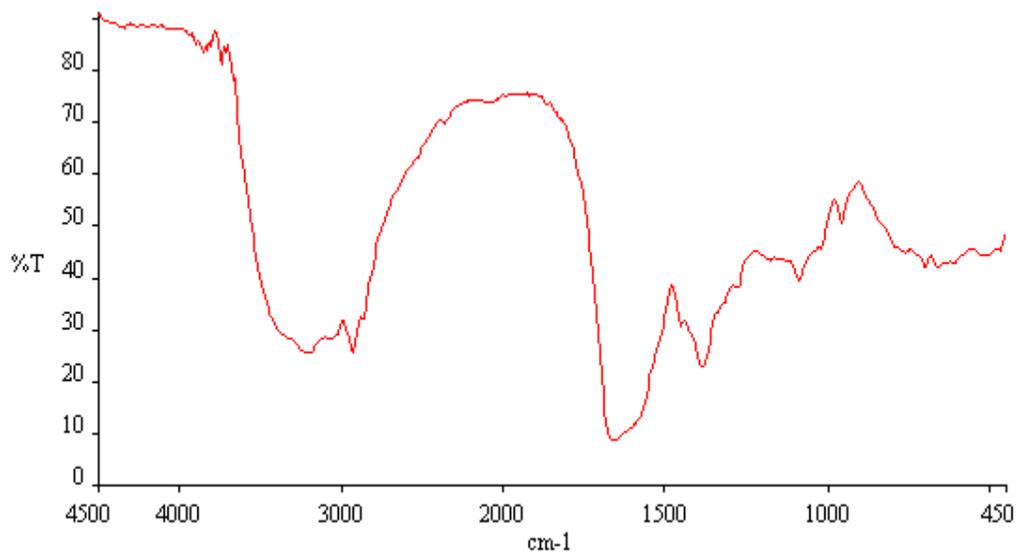


Figura 13. Espectro IR del complejo [Ni(L<sup>1</sup>)Cl(H<sub>2</sub>O)]

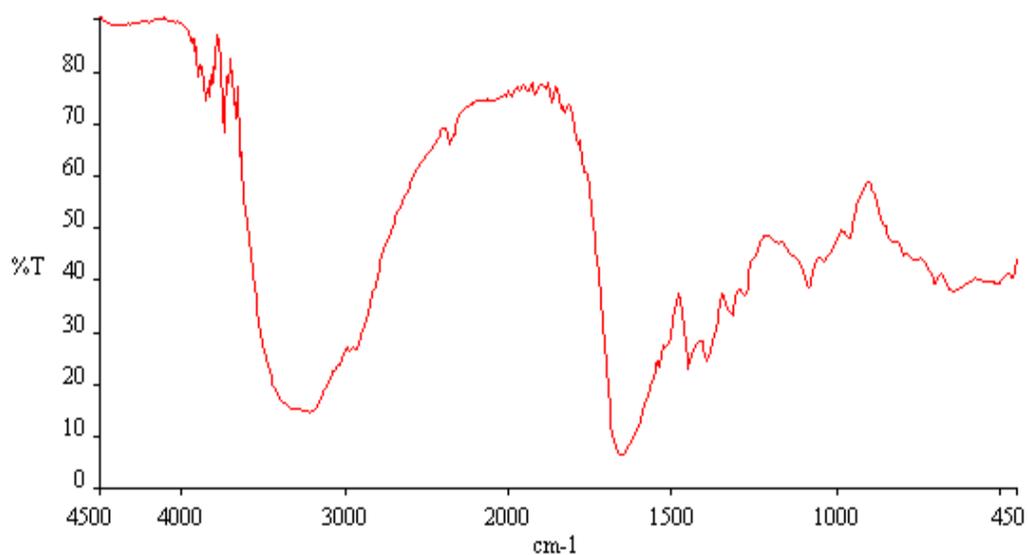


Figura 14. Espectro IR del complejo  $[\text{Ni}(\text{L}^2)\text{H}_2\text{O}]\text{Cl}$

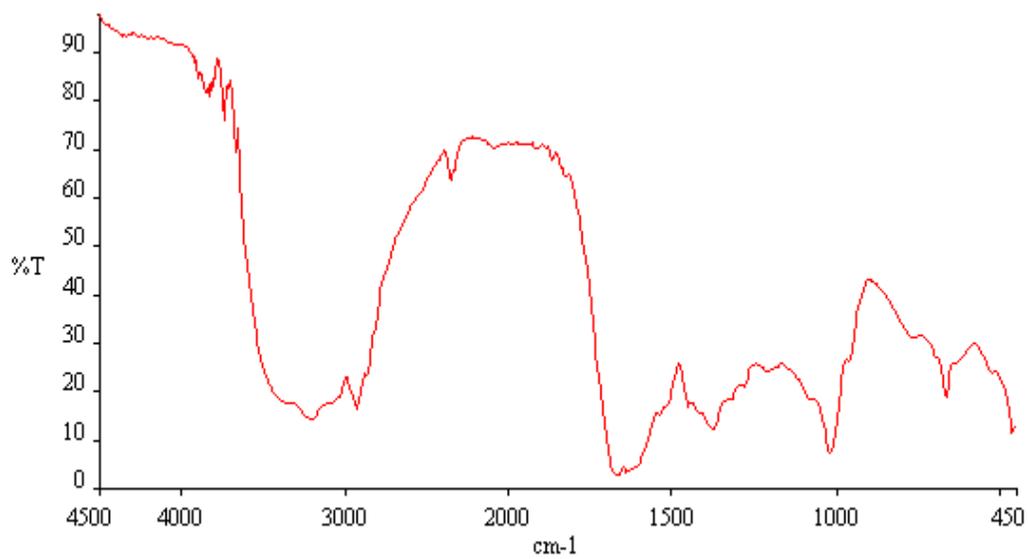


Figura 15. Espectro IR del complejo  $[\text{Cu}(\text{L}^1)\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]$

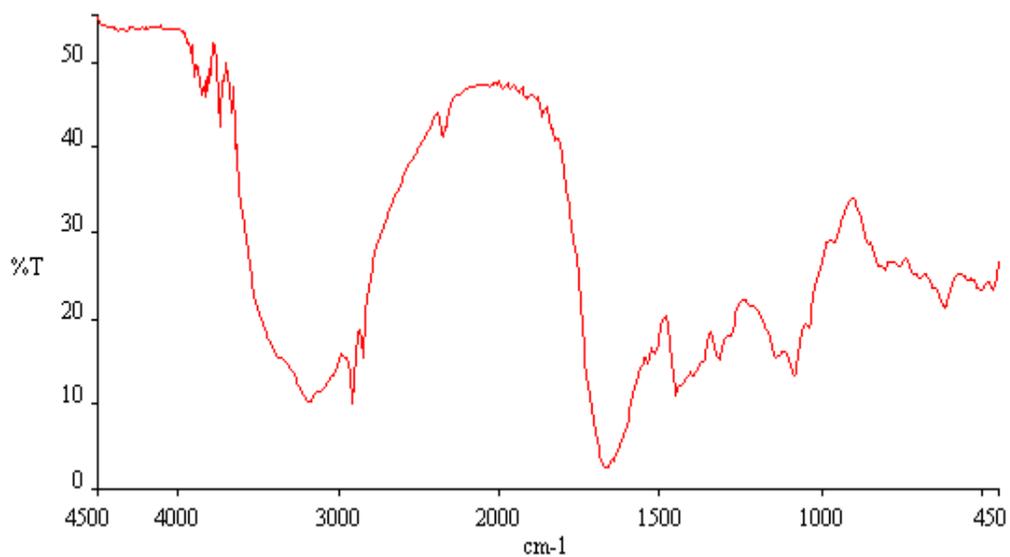


Figura 16. Espectro IR del complejo  $[Cu(L^2)Cl]$

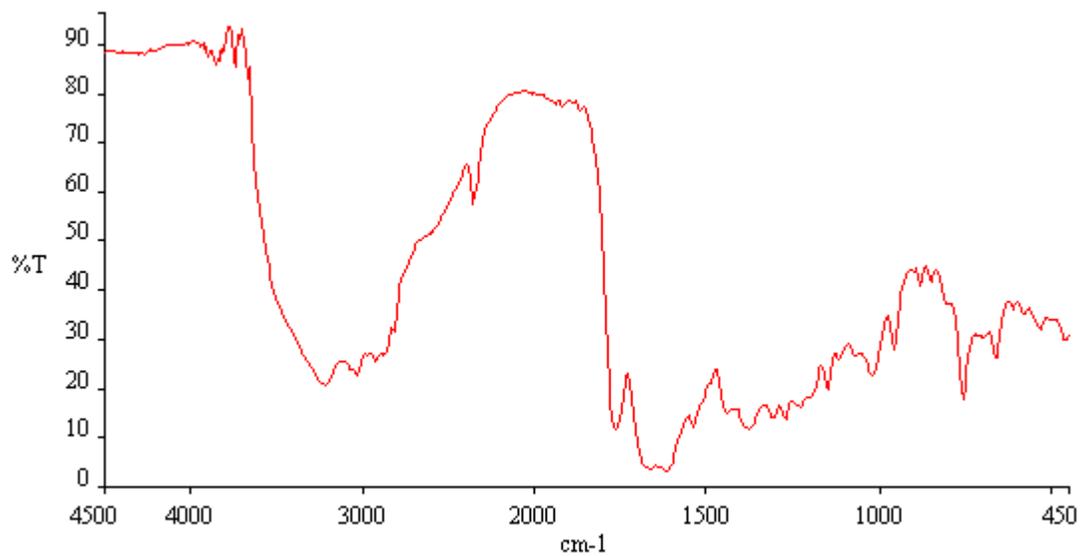


Figura 17. Espectro IR del complejo  $[Fe(L^3)cefradina(H_2O)Cl]$

## Espectroscopia UV-Visible

En la Tabla 6, se resumen las bandas de absorción de los espectros UV-Visible de los ligandos base de Schiff y de los complejos metálicos. Los espectros correspondientes a cada compuesto se muestran desde la Figura 18 a la Figura 25.

Tabla 6. Resumen de los espectros UV-visible para los ligandos base de Schiff y los complejos sintetizados.

Compuesto	Transiciones electrónicas (nm)	
	En el ligando	<i>d-d</i>
base de Schiff (HL <sup>1</sup> )	322, 333	-----
base de Schiff (HL <sup>2</sup> )	323, 357	-----
base de Schiff (HL <sup>3</sup> )	320, 348	-----
[Ni(L <sup>1</sup> )Cl(H <sub>2</sub> O)]·H <sub>2</sub> O·CH <sub>3</sub> O	266, 289	361, 536
[Ni(L <sup>2</sup> )H <sub>2</sub> O]Cl·H <sub>2</sub> O·CH <sub>3</sub> OH	255	389
[Cu(L <sup>1</sup> )Cl(H <sub>2</sub> O)]·CH <sub>3</sub> OH	310, 337	695
[Cu(L <sup>2</sup> )Cl]·H <sub>2</sub> O·CH <sub>3</sub> OH	295, 344	579
[Fe(L <sup>3</sup> )cefradina(H <sub>2</sub> O)]Cl	324, 367	418

En el espectro electrónico de las tres bases de Schiff (Figuras 18-20) se observan dos picos de absorción en la región ultravioleta, estos picos se encuentran próximos entre sí y aparecen bastante pronunciados, se ubican entre los 320 nm y 360 nm en los tres compuestos (Tabla 6). Estas bandas de absorción pueden ser atribuidas a las transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  y  $n \rightarrow \pi^*$  que se producen en cada una de las bases de Schiff, debido a que estas poseen, en su estructura, un número considerable de enlaces dobles C=C, C=O y el enlace característico de este grupo de compuestos: el enlace imino, C=N. Además, poseen varios átomos con pares libres de electrones e incluso presentan conjugación entre enlaces múltiples y pares libres.

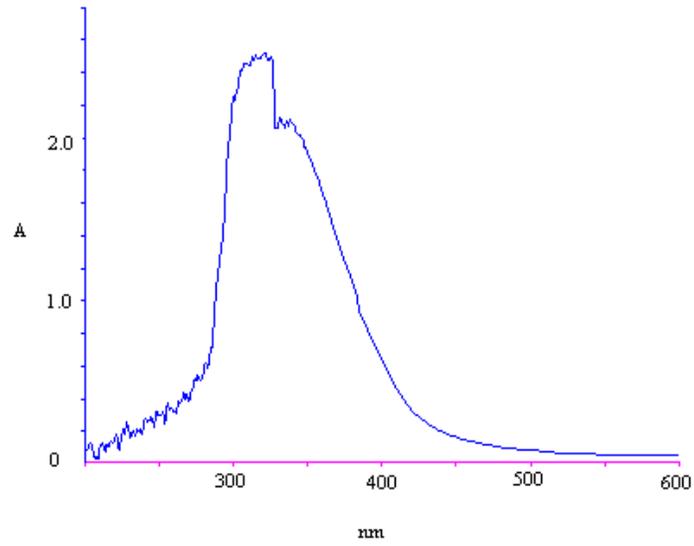


Figura 18. Espectro UV-Visible de la base de Schiff HL<sup>1</sup>

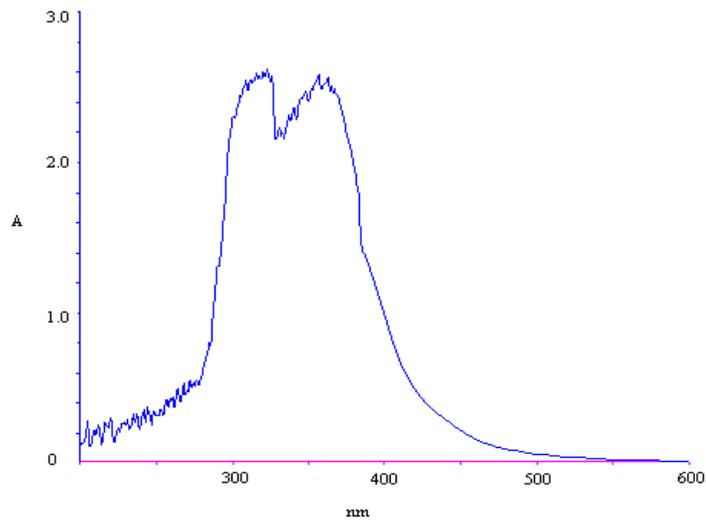


Figura 19. Espectro UV-Visible para la base de Schiff HL<sup>2</sup>

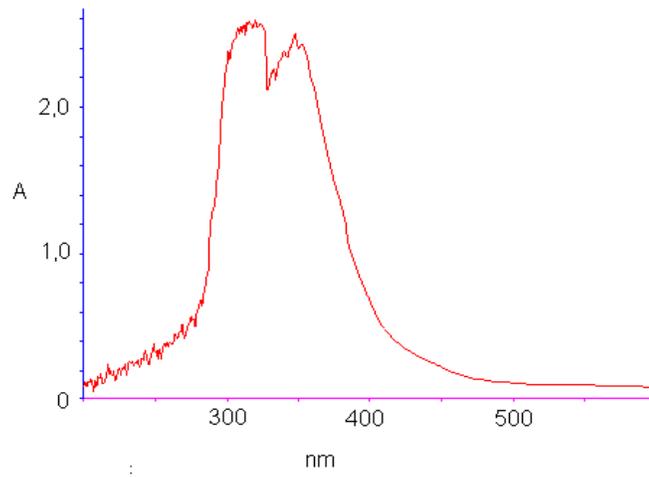


Figura 20. Espectro UV- Visible para la base de Schiff HL<sup>3</sup>

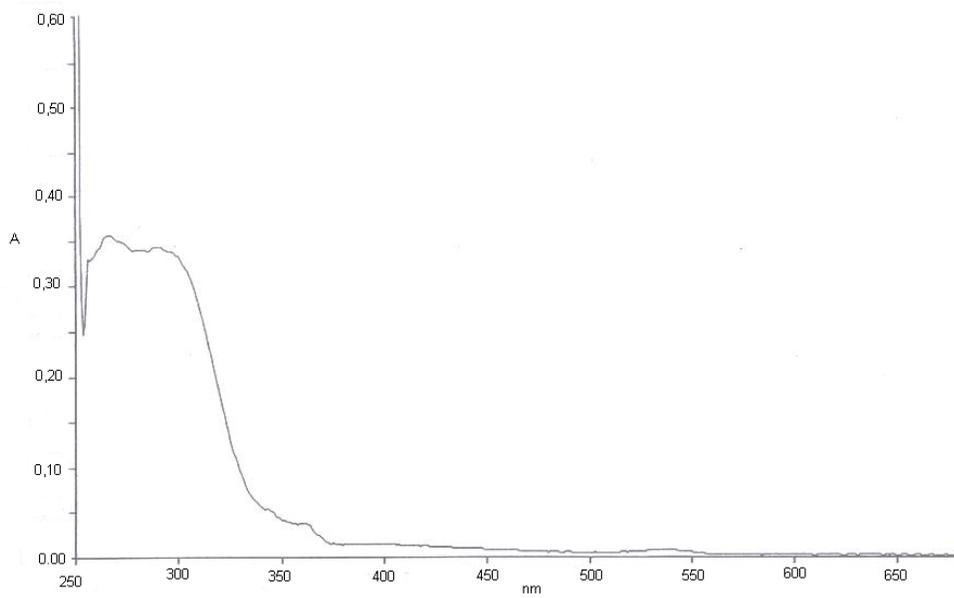


Figura 21. Espectro UV-Visible del complejo Ni(L<sup>1</sup>)Cl(H<sub>2</sub>O)]

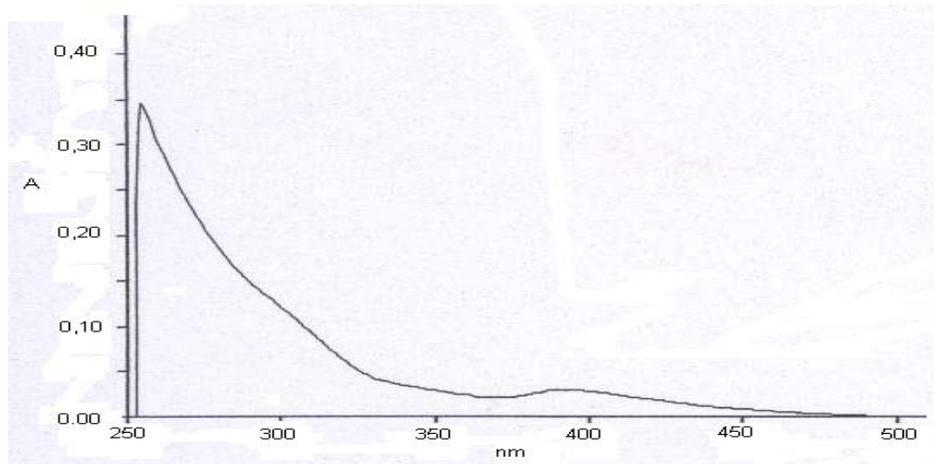


Figura 22. Espectro UV-Visible del complejo  $Ni(L^2)Cl(H_2O)$

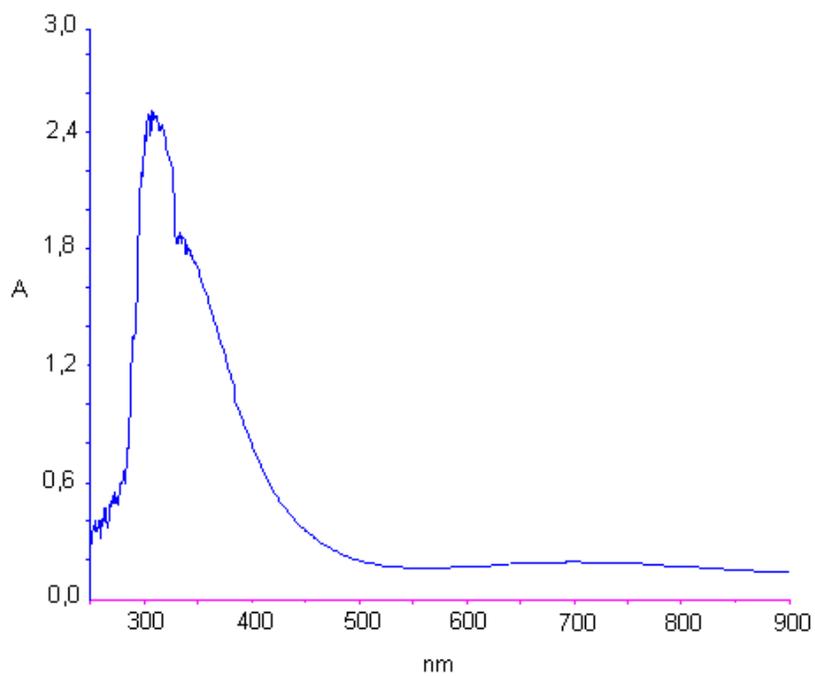


Figura 23. Espectro UV-Visible del complejo  $[Cu(L^1)Cl(H_2O)]$

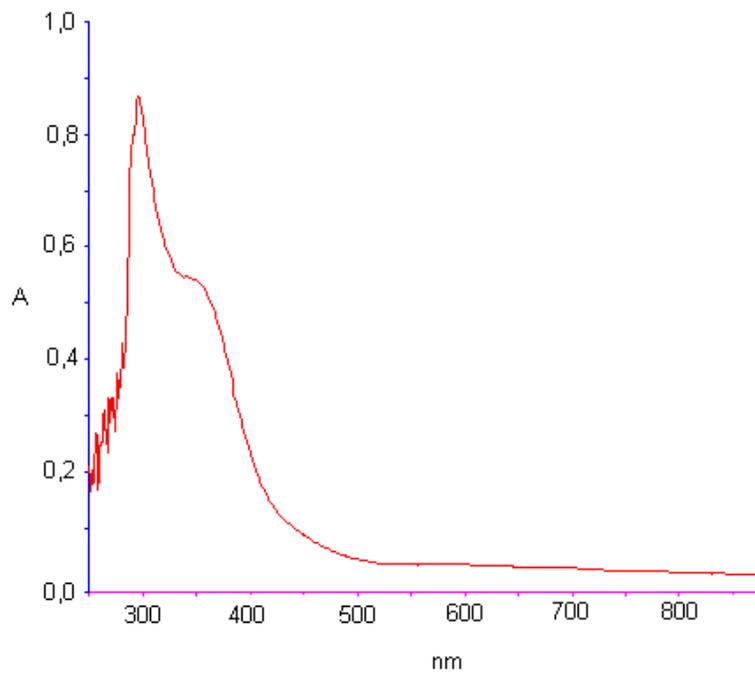


Figura 24. Espectro UV- Visible del complejo  $[Cu(L^2)Cl]$

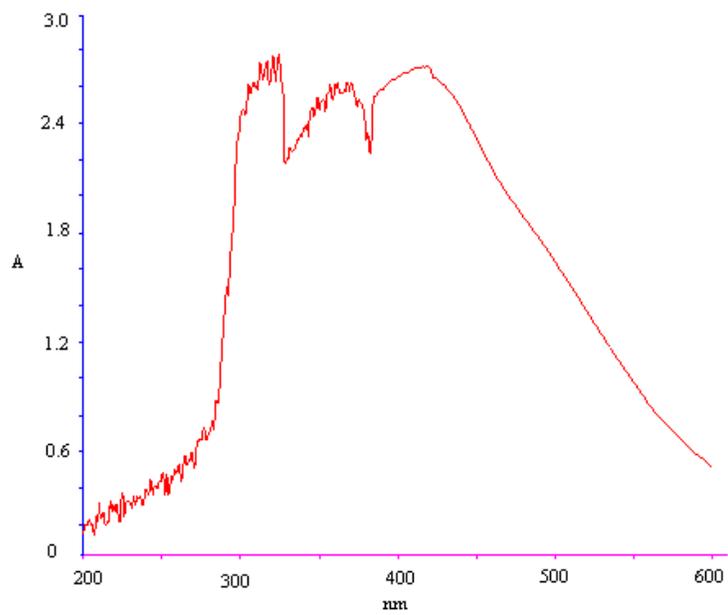


Figura 25. Espectro UV-Visible del complejo  $[Fe(L^3)cefradina(H_2O)Cl]$

En el espectro del complejo de níquel con  $L^2$  (Figura 22), se observa una sola banda de absorción intensa, en la región UV, pero a longitud de onda inferior a la de las bases de Schiff; tal diferencia obvia entre este complejo y la de su ligando solo, puede significar que la interacción entre el ligando y el catión modifica algunas de las transiciones presentes en el ligando solo. El espectro de cada uno de los complejos restantes, presenta dos bandas en la región ultravioleta (Figuras 21,23-25). El complejo de níquel con  $L^1$  también absorbe por debajo de los 300 nm. El espectro correspondiente a los complejos de cobre presentan cierta similitud entre ellos (Figura 23,24), un primer pico de absorción alrededor de los 300 nm, y una banda un tanto menos aguda por encima de los 330 nm; esta segunda banda es notoriamente ancha en el caso del complejo de cobre con  $L^2$ . Las bandas de absorción para el complejo de hierro, se encuentran a una longitud de onda similar a la de la base de Schiff  $L^3$ , uno de sus ligandos; dichas bandas son intensas y anchas (Figura 25). La presencia del catión, como se puede observar en los valores de  $\lambda$  seleccionados en la Tabla 6, desplaza la longitud de onda a la que absorben los ligandos en los complejos con respecto a las  $\lambda$  de absorción en los ligandos libres.

Los complejos metálicos también presentan bandas de absorción características en la región visible del espectro, es decir, por encima de los 400 nm de longitud de onda. Esas bandas distintivas para cada catión, corresponden a transiciones de tipo  $d \rightarrow d$ . Estas bandas son apenas perceptibles en los espectros obtenidos para los complejos de níquel y cobre (Figuras 21-24), pero una observación cuidadosa permite distinguirlas. En el caso del complejo de hierro la banda correspondiente si es claramente notoria y está ubicada a una  $\lambda=418$  nm (Figura 25 y Tabla 6). El estado fundamental  $^5D$  de una configuración  $d^6$ , queda desdoblado por campos octaédricos y tetraédricos en los estados  $^5T_2$  y  $^5E$ , respectivamente; no existen otros estados de igual multiplicidad, por tanto solo tendrá lugar una transición  $d-d$  espín permitida, si uno de ellos es el estado fundamental.

Cuando se estudian diagramas de niveles de energía para los iones  $d^8$ , como el níquel(II), se espera tener tres transiciones espín permitidas y por tanto tres bandas observables en el espectro UV-Visible respectivo. La longitud de onda a la que aparecen estas bandas depende de la fortaleza del ligando, mientras más fuerte sea el campo del ligando mayor será el desplazamiento hacia la izquierda del espectro. Para complejos octaédricos de níquel es posible observar una banda correspondiente a la transición  ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{2g}$  por encima de los 900 nm, una segunda banda que corresponde a la transición  ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}$  (F) en la región visible, entre 500 nm y 750 nm y una tercera banda en la región ultravioleta del espectro entre los 333 nm y 400 nm que corresponde a la transición  ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}$  (P). Al observar el espectro de los dos complejos de níquel, se advierte la banda correspondiente a la última transición mencionada a 361nm y 389 nm, para el complejo con  $L^1$  y con  $L^2$ , respectivamente; pero la banda de absorción de la segunda transición solo aparece en el complejo con  $L^1$ , a 536 nm. Para un sistema  $d^8$ , con simetría  $T_d$ , la transición del estado fundamental  ${}^3T_1$  (F) al estado  ${}^3T_1$  (P) tiene lugar en la región visible alrededor de los 670 nm.

La configuración  $d^9$  hace que el cobre (II) este sujeto a la distorsión de Jahn-Teller. El teorema de Jahn-Teller establece que cualquier sistema no lineal en un estado electrónico degenerado será inestable y sufrirá algún tipo de distorsión que disminuirá su simetría y dividirá el estado degenerado. El ión cobre(II) posee una configuración  $t_{2g}^6 e_g^3$  por lo tanto en sus complejos octaédricos o tetraédricos los enlaces se encuentran bastante elongados. Esta distorsiones de la simetría, complican la interpretación detallada de los espectros de sus complejos. El color verde de los complejos de cobre se debe a la presencia de una banda de absorción en la región 600-700 nm del espectro. En el complejo con  $L^1$  se observa una absorción a 695 nm y en el complejo con  $L^2$  la absorción ocurre a 579 nm.

## Actividad antibacteriana

En la Tabla 7 se reporta el diámetro de los halos de inhibición originados alrededor de los discos impregnados de las soluciones en DMSO/ H<sub>2</sub>O de los compuestos sintetizados y de la cefradina comercial, utilizada como sustrato de partida durante las síntesis efectuadas.

Se puede observar en la Tabla 7, que tanto la cefradina como las bases de Schiff y el complejo de hierro, mostraron actividad bactericida frente a las cepas certificadas utilizadas. Lo diámetros de inhibición resultaron mayores a 10 mm, lo cual indica que las cuatro cepas son sensibles a tales compuestos (3). No se observó actividad alguna, frente a las cepas empleadas, para los complejos de cobre y níquel. La actividad bactericida de las bases de Schiff HL<sup>1</sup> y HL<sup>2</sup>, es menor que la del antibiótico comercial.

Tabla 7. Diámetro del halo de inhibición producido por la cefradina, los ligandos base de Schiff y los complejos sintetizados, sobre las cepas bacterianas certificadas.

Compuesto	Zona de inhibición (mm)			
	S.A.	B.S.	E.C.	P.A.
cefradina	52	32	33	54
base de Schiff (HL <sup>1</sup> )	24	18	14	20
base de Schiff (HL <sup>2</sup> )	26	27	17	20
base de Schiff (HL <sup>3</sup> )	52	46	49	53
[Ni(L <sup>1</sup> )Cl(H <sub>2</sub> O)]	0	0	0	0
[Ni(L <sup>2</sup> )H <sub>2</sub> O]Cl	0	0	0	0
[Cu(L <sup>1</sup> )Cl(H <sub>2</sub> O)]	0	0	0	0
[Cu(L <sup>2</sup> )Cl]	0	0	0	0
[Fe(L <sup>3</sup> )cefradina(H <sub>2</sub> O)]Cl	43	42	50	23

S.A. *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Bacillus subtilis* ATCC 6051, *Escherichia coli* ATCC 11075, *Pseudomona aeruginosa* ATCC 27853. Todas las dosis fueron de 120 µg disco<sup>-1</sup>. Error de estimación ± 1mm.

Frente a *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 y *Pseudomona aeruginosa* ATCC 27853, la actividad antibacteriana de la base de Schiff HL<sup>3</sup> es similar a la de la

cefradina comercial. HL<sup>3</sup> y el complejo de hierro mostraron mayor actividad que la cefradina, frente a las cepas *Bacillus subtilis* ATCC 6051 y *Escherichia coli* ATCC 11075.

En otros trabajos de investigación reportados (11-13), se ha observado que complejos metálicos con otras cefalosporinas, han presentado mayor actividad bactericida en comparación con la cefalosporina respectiva libre. Sin embargo, en un trabajo reportado (22), los complejos de cationes divalentes de la primera serie de transición con la base de Schiff HL<sup>3</sup> (relación molar 1:2), mostraron menor actividad bactericida en comparación con la base de Schiff libre. Las relaciones entre la quelación y la toxicidad antibacteriana es muy compleja y es esperable sea función de factores farmacocinéticos, electrónicos y estéricos, así como de las vías mecánicas de acción del antibiótico (5). En realidad, el conocimiento sobre los mecanismos de acción bactericida de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos es aún limitado. Se considera que el anillo  $\beta$ -lactámico es el centro activo responsable de la acción bactericida de esta familia de antibióticos debido a su alta reactividad (dado su elevado carácter electrófilo) y a su similitud estérica con centros activos de varias enzimas responsables de procesos vitales en muchas especies bacterianas (1, 2, 5, 7). Dicha actividad se ve incrementada frente a ciertas cepas, cuando se efectúan modificaciones estéricas del entorno molecular del anillo  $\beta$ -lactámico, mediante la inserción de distintos radicales en las posiciones 3 y 7 del bicyclo (5), lo que permite eliminar algunos mecanismos de resistencia de estas cepas. También se ha hallado que la inserción de ciertos radicales en la posición 3 del anillo dihidrotiazínico mejoran la absorción y la cinética de acción de las cefalosporinas (3,4). Probablemente la presencia del hierro(II) coordinado y la estereoquímica de la base de Schiff HL<sup>3</sup>, sean los factores decisivos en la mayor actividad antibacteriana reportada para ambos compuesto y señalada ya anteriormente. También se sugiere que la modificación tanto química como estérica del anillo  $\beta$ -lactámico en los complejos de

níquel(II) y cobre(II) sintetizados, anula la actividad antibacteriana que presenta la cefradina libre.

### Estructuras propuestas para los complejos

De acuerdo a la evidencia aportada por los momentos magnéticos medidos para cada complejo, sus espectros IR y UV/ Visible, el análisis elemental y las medidas de conductividad, se proponen las estructuras mostradas en las Figuras 26-28, para las esferas de coordinación de cada complejo sintetizado. Los momentos magnéticos experimentales obtenidos para los complejos de níquel(II) y cobre(II) con la base de Schiff HL<sup>1</sup> y el complejo de hierro(II) están incluidos dentro del intervalo señalado por los momentos magnéticos teóricos y los momentos magnéticos experimentales reportados por otros autores para estructuras octaédricas de alto espín (Tabla 3). Las estructuras tetraédricas propuestas para los complejos metálicos sintetizados con el ligando HL<sup>2</sup>, fueron asignadas principalmente por la misma razón.

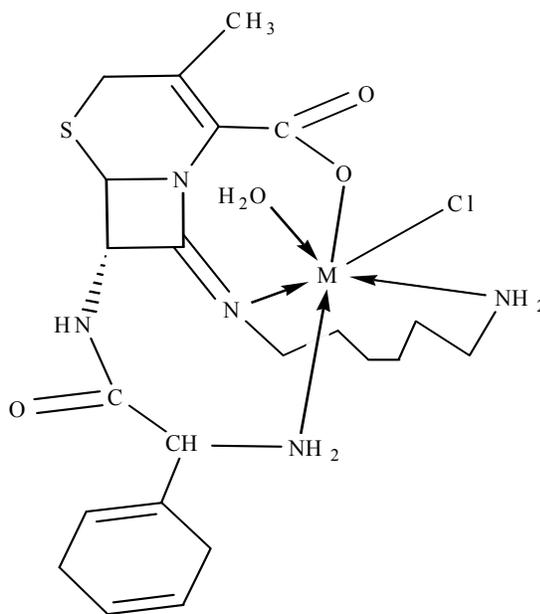


Figura 26. Estructura propuesta para los complejos sintetizados con el ligando HL<sup>1</sup>  
M = níquel(II) y cobre(II)

Las medidas de análisis elemental respaldan la composición atómica señalada en la estructura de cada compuesto. Por las medidas de conductividad molar (Tabla 4) el ión  $\text{Cl}^-$  fue incluido dentro de la esfera de coordinación de tres de los complejos, exceptuando el de níquel con  $\text{HL}^2$  y el de hierro. De la información obtenida de los espectros IR se sabe que los ligandos coordinan al catión a través del grupo carboxilato, el grupo imino y el átomo de nitrógeno de al menos uno de los grupos amino presentes en los ligandos. Los espectros UV/ Visible muestran transiciones d-d para todos los complejos, asociadas a la presencia de cada catión coordinado. Fueron asignadas moléculas de agua como ligandos en varios de los complejos, siendo necesario efectuar medidas termogravimétricas que confirmaran tal asignación.

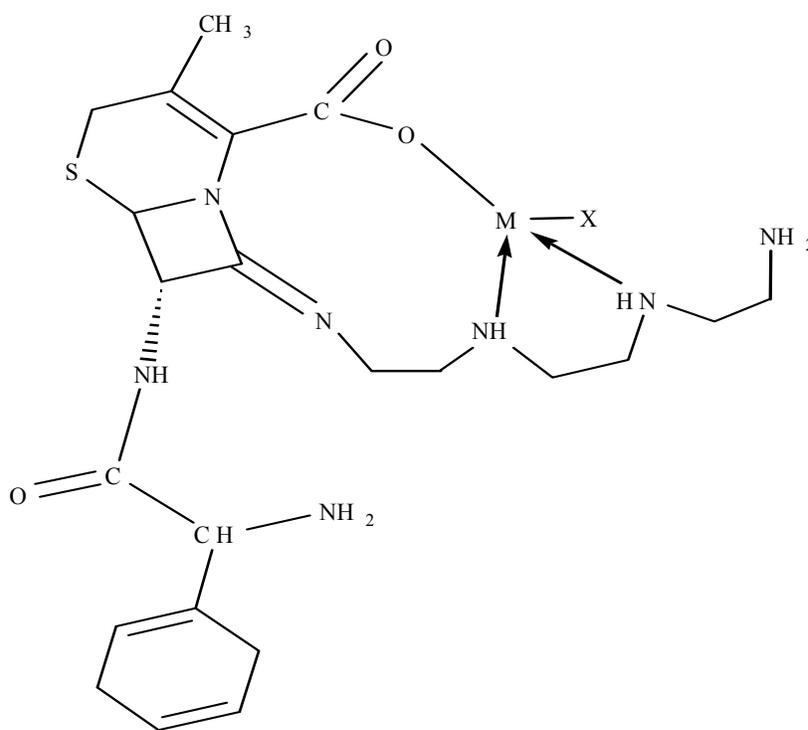


Figura 27. Estructura propuesta para los complejos sintetizados con el ligando  $\text{HL}^2$   
 $\text{M}$  = níquel (II),  $\text{X}$  =  $\text{H}_2\text{O}$  y cobre (II),  $\text{X}$  =  $\text{Cl}$

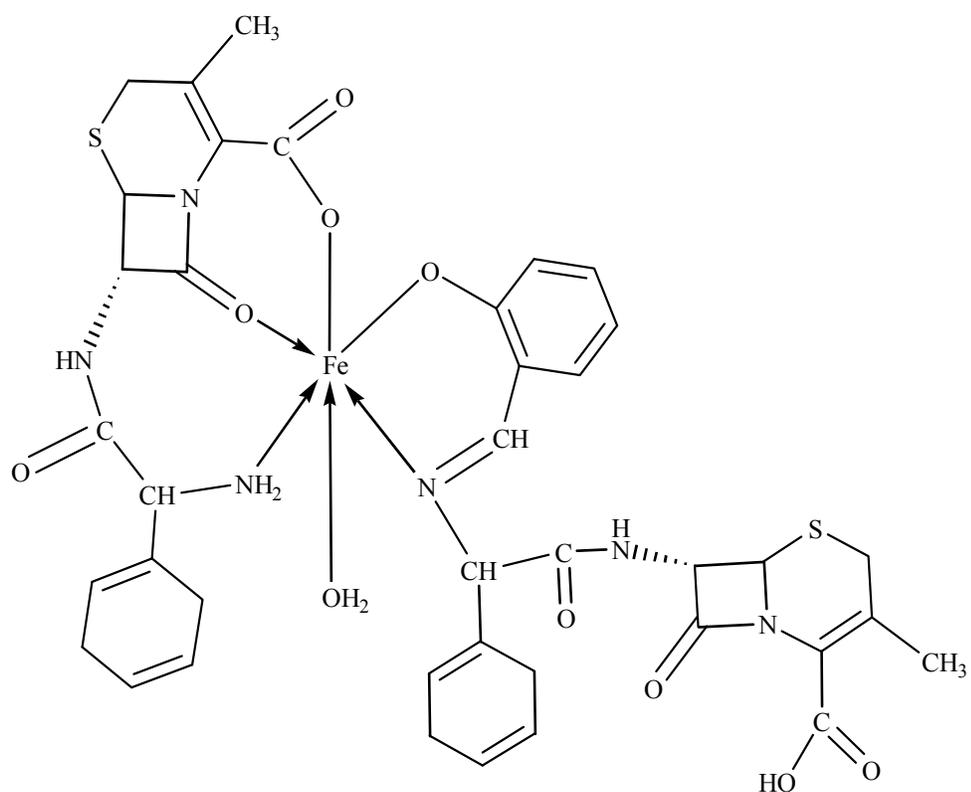


Figura 28. Estructura propuesta para el complejo de hierro (II) con el ligando base de Schiff HL<sup>3</sup> y la cefradina

## CONCLUSIONES

Se sintetizaron bases de Schiff a partir de la cefradina con la 1,6 hexanodiamina ( $HL^1$ ), la trietilentetraamina ( $HL^2$ ) y el salicilaldehido ( $HL^3$ ). En  $HL^1$  y  $HL^2$  el enlace imino se forma en el carbonilo  $\beta$ - lactámico, mientras que en  $HL^3$  la reacción se produce en el grupo amino de la cadena lateral de la cefradina. Se sintetizaron los complejos  $[Ni(L^1)Cl(H_2O)]$ ,  $[Ni(L^2)H_2O]Cl$ ,  $[Cu(L^1)Cl(H_2O)]$ ,  $[Cu(L^2)Cl]$ ,  $[Fe(L^3)cefradina(H_2O)]Cl$ . Todas las síntesis se efectuaron usando metanol como solvente y a pH ácido cercano a 7. La relación estequiométrica entre los reactivos es 1:1. Todos los compuestos son solubles en DMSO.

Basados en la evidencia arrojada por las pruebas fisicoquímicas y espectroscópicas utilizadas, se proponen estructuras tetracoordinadas para los complejos con  $HL^2$  y hexacoordinadas para el resto de los complejos. Las bases de Schiff se comportan como quelatos polidentados monoaniónicos; bidentado en el complejo de hierro, tridentados en los complejos  $[Ni(L^2)H_2O]Cl$  y  $[Cu(L^2)Cl]$  y tetradentados en los complejos  $[Ni(L^1)Cl(H_2O)]$  y  $[Cu(L^1)Cl(H_2O)]$

Tanto las bases de Schiff como el complejo de hierro mostraron actividad antibacteriana sobre las cepas certificadas utilizadas, mientras que para los complejos de níquel(II) y cobre(II) no se observó actividad bactericida. Frente a *Staphylococcus aureus* y *Pseudomona aeruginosa* la actividad antibacteriana de la base de Schiff  $HL^3$  es similar a la de la cefradina comercial.  $HL^3$  y el complejo de hierro mostraron mayor actividad que la cefradina frente a las cepas de *Bacillus subtilis* y *Escherichia coli*.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mandell, G. y Sande, M. 1991. Agentes antimicrobianos: penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos. En: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Goodman, A.; Rall, T.; Nies, A. y Taylor P. (eds). Editorial Médica Panamericana. México D.F. Págs 1035-1062.
2. Davis, B.; Dulbecco, R.; Eisen, H. y Ginsberg, H. 1984. *Tratado de microbiología*. Tercera edición. Salvat Editores. Barcelona.
3. Katzung, B. 1991. *Farmacología básica y clínica*. Cuarta edición. Editorial El Manual Moderno. México D.F
4. Spilva, A. y Muktans, Y. 1996. *Guía de las especialidades farmacéuticas en Venezuela*. XXIV Edición. Editorial Melvin. Caracas.
5. Avendaño, C. 2001. *Introducción a la química farmacéutica*. Segunda edición. McGraw Hill. Madrid.
6. Wade, L. 1993. *Química orgánica*. Segunda edición. Prentice Hall Hispanoamericana. México D.F.
7. Pumarola, A.; Rodríguez, A.; García, J. y Piedrola, G. 1987. *Microbiología y parasitología*. Segunda edición. Ediciones Científicas y Técnicas. Barcelona.
8. Busch, D. 1993. The complete coordination chemistry - one practitioner's perspective. *Chemistry. Reviews*. 93: 847-860.
9. Anacona, J.; Bastardo, E. y Camus, J. 1999. Zn(II), Cd(II), Hg(II) and Pb(II) semiquinone- type complexes of a new Schiff base ligand: antibacterial activity. *Journal Coordination Chemistry*, 48: 513-520.
10. Anacona, J. 2001. Synthesis and antibacterial activity of metal complexes of  $\beta$ -lactamic antibiotics. *Journal Coordination Chemistry*, 54: 355-365.
11. Anacona, J. y Álvarez, P. 2002. Synthesis and antibacterial activity of metal complexes of cefazolin, *Transition Metal Chemistry*, 27: 856-860.
12. Anacona, J. y Serrano, J. 2003. Synthesis and antibacterial activity of metal complexes of cephalothin. *Journal Coordination Chemistry*, 56: 313-320.

13. Anacona, J. y Rodríguez I. 2004. Synthesis and antibacterial activity of cephalixin metal complexes. *Journal Coordination Chemistry*, 57: 1263-1269.
14. Anacona, J. y Da Silva G. 2005. Synthesis and antibacterial activity of cefotaxime metal complexes. *Journal Chilean Chemistry Society*, 50: 447-450.
15. Anacona, J. y Gil, C. 2005. Synthesis and antibacterial activity of ceftiofloxacin metal complexes. *Transition Metal Chemistry*, 30: 605-609.
16. Anacona, J. y Rodríguez A. 2005. Synthesis and antibacterial activity of ceftriaxone metal complexes. *Transition Metal Chemistry*, 30: 897-901.
17. Anacona, J. y Acosta F. 2006. Synthesis and antibacterial activity of cephradine metal complexes. *Journal Coordination Chemistry*, 59: 621-628.
18. Anacona, J. y Estacio, J. 2006. Synthesis and antibacterial activity of cefixime metal complexes. *Transition Metal Chemistry*, 31: 227-231.
19. Anacona, J. y Patiño C. 2009. Synthesis and antibacterial activity of ceftazidime metal complexes. *Journal Coordination Chemistry*, 62: 613-621.
20. Anacona, J. y Rodríguez H. 2009. Synthesis and antibacterial activity of cefepime metal complexes. *Journal Coordination Chemistry*, 62: 2212-2219.
21. Anacona, J. y Osorio, I. 2008. Synthesis and antibacterial activity of copper(II) complexes with sulphathiazole and cephalosporin ligands. *Transition Metal Chemistry*, 33: 517-521.
22. Bukhary, I.; Arif, M.; Akbar, J. y Khan, A. 2005. Preparation, characterization and biological evaluation of Schiff base transition metal complexes with cephradine. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 8(4): 614-617.
23. Ahmad, N.; Safder, J. y Munir, C. 1996. Circular dichroism studies of complexation of antibiotic (+)- cephradine with Cr(III), Co(II) and Ni(II) in methanol: water (80:20) solution. *Transition Journal Chemistry*, 20: 214-221.
24. Chohan, Z. y Jaffery, M. 2000. Synthesis, characterization and biological evaluation of Co(II), Cu(II), Ni(II) and Zn(II) complexes with cephradine. *Metal Based Drugs*, 7: 265-268.
25. Sultana, N.; Arayne, A. y Afzal, M. 2003. Synthesis and antibacterial activity of cephradine metal complexes with magnesium, calcium, chromium and manganese. *Pakistan Journal Pharmaceutical Sciences*, 16: 59-72.

26. Sultana, N.; Arayne, A. y Afzal, M. 2005. Synthesis and antibacterial activity of cephradine metal complexes with cobalt, copper, zinc and cadmium. *Pakistan Journal Pharmaceutical Sciences*, 18: 36-42.
27. Forghieri, F.; Preti, C.; Tosi, G. y Zonnini, P. 1983. Preparation and pharmacological study of some novel metal complexes. *Aust. Journal Chemistry*, 36: 1125-1128.
28. Iqbal, M.; Ahmad, A.; Sabir, M. y Asad, S. 1999. Preparation, characterization and biological evaluation of Cu(II) and Zn(II) complexes with cephalixin. *Journal Pharmacological*, 51: 371-374.
29. Raman, N.; Kulandaisamy, A.; Thangaraja C.; Manisankar, P.; Viswanathan, S. y Vedhi, C. 2004. Synthesis, structural characterization and electrochemical and antibacterial studies of Schiff base copper complexes. *Transition Metal Chemistry*, 2: 29-32.
30. Cotton, F. y Wilkinson, G. 2001. *Química inorgánica avanzada*. Novena reimpresión. Editorial Limusa. México, D.F.
31. Salib, K.; Saleh, A.; El-Wafa, S. y El-Shafty, H. 2003. Preparation and characterization of novel asymmetrical Schiff-base ligands derived from 2-methyl-7-formyl-8-hydroxyquinoline and their metal complexes. *Journal Coordination Chemistry*, 56: 283.
32. Bailar, J.; Emeleus, H.; Nyholm R. y Trotman, A. 1975. *Comprehensive Inorganic Chemistry*. Pergamon Press. New York.
33. Burger, K. 1973. *Coordination Chemistry: Experimental Methods*. Butterworths. Londres.
34. Geary, W. 1971. The use conductivity measurements in organic solvents for the characterization of coordination compounds. *Coordination Chemistry Reviews*, 7:81.
35. Nakamoto, K. 1986. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, Cuarta edición. John Wiley. New York.

# Hoja de Metadatos

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

<b>o</b>	<b>Título</b>	"SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE COMPLEJOS METÁLICOS CON BASES DE SCHIFF QUE CONTIENEN CEFRADINA"
	<b>Subtítulo</b>	

**Autor(es)**

Apellidos y Nombres	Código CVLAC / e-mail	
Ramírez R., Luis B.	CVLAC	13.836.060
	e-mail	centinela1050@hotmail.com
	e-mail	

**Palabras o frases claves:**

cefradina, complejos metálicos, ligandos bases de Schiff,
actividad antibacteriana, momentos magnéticos, estructuras
octaédricas y tetraédricas, espectros IR y UV-Visible.

**Líneas y sublíneas de investigación:**

Área	Subárea
Ciencias	
	Química

**Resumen (abstract):**

Se sintetizaron complejos metálicos de hierro, níquel y cobre, con distintos ligandos bases de Schiff resultantes de la condensación de la cefradina con 1,6-hexanodiamina (HL<sup>1</sup>), con trietilentetraamina (HL<sup>2</sup>) o con salicilaldehído (HL<sup>3</sup>). Tanto los complejos [Ni(L<sup>1</sup>)Cl(H<sub>2</sub>O)], [Ni(L<sup>2</sup>)(H<sub>2</sub>O)]Cl, [Cu(L<sup>1</sup>)Cl(H<sub>2</sub>O)], [Cu(L<sup>2</sup>)Cl] y [Fe(L<sup>3</sup>)cefradina(H<sub>2</sub>O)]Cl como las bases de Schiff, fueron caracterizados mediante análisis elemental, medidas de susceptibilidad magnética, conductividad molar, espectroscopia IR y UV/ Visible. En base a la información recopilada se sugiere una geometría octaédrica para los complejos sintetizados, con la excepción de los formados con la base de Schiff HL<sup>2</sup> que probablemente son de geometría tetraédrica. Utilizando cepas certificadas, se comparó la actividad antibacteriana de los nuevos compuestos con la actividad que presenta la cefradina libre. Los antibiogramas mostraron que las bases de Schiff y el complejo de hierro tienen actividad bactericida sobre las cepas utilizadas, mientras que los complejos de níquel y cobre no mostraron actividad frente a tales cepas. Tanto la base de Schiff HL<sup>3</sup>, como el complejo de hierro mostraron mayor actividad bactericida, en comparación con la cefradina comercial, sobre las cepas de *B. subtilis* y *E. coli*.

**Contribuidores:**

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
<b>Ph. D. Juan Anacona</b>	<b>ROL</b>	CA <input type="checkbox"/> AS <input checked="" type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	<b>CVLAC</b>	
	<b>e-mail</b>	juananacona@hotmail.com
	<b>e-mail</b>	
<b>Dr. Gustavo Liendo</b>	<b>ROL</b>	CA <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	<b>CVLAC</b>	
	<b>e-mail</b>	
	<b>e-mail</b>	
<b>Dr. Euclides Velazco</b>	<b>ROL</b>	CA <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	<b>CVLAC</b>	
	<b>e-mail</b>	euclidesv@yahoo.com
	<b>e-mail</b>	
	<b>e-mail</b>	

**Fecha de discusión y aprobación:**

Año Mes Día

2009	1	1
	2	5

**Lenguaje:** SPA

**Archivo(s):**

<b>Nombre de archivo</b>	<b>Tipo MIME</b>
<b>Tesis_RamírezLuis.DOC</b>	<b>APPLICATION/WORD</b>

**Alcance:**

Espacial : Venezuela (Opcional)

Temporal: (Opcional)

Título o Grado asociado con el trabajo:

**Licenciado en Química**

---

Nivel Asociado con el Trabajo: Licenciatura

---

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:

Yo, **Luis B. Ramírez R.**, portador de la C.I: 13.836.060, autor de la tesis intitulada:  
“**SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE COMPLEJOS METÁLICOS CON BASES DE SCHIFF QUE CONTIENEN CEFRADINA**”, autorizo de forma permanente a la Universidad de Oriente el derecho de archivar y difundir a través de la biblioteca, el contenido de esta tesis.

*Luis Ramírez*

**Br. Luis Ramírez**

*Juan Anaconda*

**Ph. D. Juan Anaconda**

*Gustavo Liendo*

**Dr. Gustavo Liendo**

*Euclides Velazco*

**Dr. Euclides Velazco**

**POR LA SUBCOMISIÓN DE TESIS:**

*Maj Britt*

**Ph. D. Maj Britt**