



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
PUEBLA**



**Centro de Química ICUAP
Laboratorio de Química Inorgánica**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Físico-Matemáticas**

**“Síntesis y caracterización espectroscópica de
compuestos de coordinación de doxiciclina con
disprosio(III)”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Licenciado en Química

P R E S E N T A:

Sandra Jaqueline Cuevas Martínez

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Samuel Hernández Anzaldo.

ASESORA DE TESIS

Dra. Ma Guadalupe Quintero Téllez.

PUEBLA, PUE. Febrero 2018

Agradecimientos

- Plan de trabajo 2015 del Cuerpo Académico BUAP-CA-261.
- Apoyos extraordinarios BUAP 2016
- Proyectos VIEP REOY-NAT15-G, REOY-NAT16-G, REOY-NAT17-G y HEAS NAT-17.
- Red Temática PRODEP Química de Coordinación con Aplicación al Magnetismo y Catálisis Homogénea 2015-2016
- Proyecto PRODEP: PTC-463.

Se agradecen los aportes al presente trabajo de:

Dr. Javier Martínez Juárez encargado de la realización de los espectros de Luminiscencia

M.C. Vladimir Carranza Téllez por la realización de los espectros de masas.

Trabajo presentado en el:

8° Encuentro de Química Inorgánica, EQI-2017, Hermosillo, Sonora.

Dedicatorias

A mis papás por inculcarme que el mejor patrimonio que se le puede otorgar a un hijo es la educación.

A mis profesores por todo el apoyo que me han brindado durante mi estancia en el laboratorio.

A mis compañeros del laboratorio de Química Inorgánica del Centro de Química del ICUAP por su apoyo y conocimientos.

Abreviaturas

ADN: Ácido desoxirribonucleico

tARN: Ácido ribonucleico de transporte

mARN: Ácido ribonucleico mensajero

pH: Potencial de hidrógeno

MMPs: Metaloproteinasas de matriz extracelular (*matrix metalloproteinases*)

Mtc: Metatetraciclina

Ctc: Clorotetraciclina

2,4'-H₂bpc: 1,4- ácido bencendicarboxílico

acac: Acetilcetonato

DMF: *N, N'*-dimetilformamida

SMM: Magnetos unimoleculares (*single molecular magnets*)

TPPO: Óxido de trifenilfosfina

IR: Infrarrojo

EM: Espectrometría de masas

UV-Vis: Ultravioleta visible

FAB⁺: Bombardeo rápido de átomos (*fast atom bombardment*)

T.F. : Temperatura de fusión

RMN: Resonancia magnética nuclear.

Índice	Página
Agradecimientos	ii
Dedicatorias	iii
Abreviaturas	iv
<hr/>	
1. Introducción	1
<i>1.1 Síntesis de compuestos de coordinación</i>	2
<i>1.2 Tetraciclinas</i>	3
<i>1.3 Mecanismo de acción en sistemas biológicos</i>	3
<i>1.4 Generalidades de la doxiciclina</i>	4
<i>1.5 Propiedades atómicas del disprosio</i>	5
2. Antecedentes	13
<i>2.1 Síntesis de tetraciclinas</i>	14
<i>2.2 Compuestos de coordinación con tetraciclina</i>	16
<i>2.3 Compuestos de coordinación con doxiciclina</i>	16
<i>2.4 Compuestos de coordinación con Dy(III)</i>	17
3. Justificación	22
4. Hipótesis	22
5. Objetivos	22
<i>5.1 Objetivo general</i>	22
<i>5.2 Objetivos específicos</i>	22
6. Marco teórico	24
<i>6.1 Espectroscopia de UV-Vis</i>	24
<i>6.2 Espectroscopia de IR</i>	26
<i>6.3 Luminiscencia – Fluorescencia</i>	29
<i>6.4 Espectrometría de masas</i>	31
7. Metodología	34
<i>7.1 Instrumentación</i>	34

7.2 <i>Materiales y reactivos</i>	34
7.3 <i>Síntesis</i>	35
8. Resultados y discusión	37
8.1 <i>Caracterización fisicoquímica</i>	39
8.2 <i>Espectros de UV-Vis de 1,2 y 3</i>	41
8.3 <i>Espectros de IR de 1,2 y 3</i>	46
8.4 <i>Espectro de Luminiscencia – Fluorescencia de 1, 2 y 3</i>	50
8.5 <i>Espectros de masas de 1, 2 y 3</i>	52
9. Conclusiones	56
10. Bibliografía y referencias	59

1. Introducción

Los compuestos de coordinación son aquellos que contienen un átomo o ion central que generalmente es un metal, rodeado por un grupo de iones o moléculas. La carga eléctrica neta del compuesto depende de las cargas del átomo central y de los iones y/o moléculas que lo rodean, pudiendo ser estas aniónicas y/o neutras [1].

Los compuestos de coordinación desempeñan un papel esencial en la industria química y en la vida misma. El premio Nobel de Química de 1963 fue adjudicado al Dr. K. Ziegler, del Instituto de Max Planck de Alemania y al profesor G. Natta de la Universidad de Milán en Italia. Ziegler-Natta se le nombró a un catalizador que permite la polimerización de etileno a bajas presiones y es un compuesto de coordinación de aluminio y titanio [1]. En general, los catalizadores de Ziegler-Natta pueden describirse como una combinación de un compuesto de un metal de transición de los grupos IV a VIII y un compuesto organometálico de un metal de los grupos I a III del sistema periódico [2]. Además, los compuestos de TiCl_3 (catalizador) y $\text{Al}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ (cocatalizador) ayudan a obtener polímeros estereoespecíficos a partir de monómeros apolares. También se sabe de la importancia de los compuestos metálicos si se piensa en la clorofila, que es vital para la fotosíntesis de las plantas y es un compuesto de coordinación de magnesio(II). Además, la hemoglobina, que lleva el oxígeno a las células animales, es un compuesto de coordinación de hierro(II) [3]. Existen diversas formas de preparar complejos metálicos, entre ellas, las que resultan de nuestro interés que son la síntesis directa y la síntesis tradicional [1].

1.1 Síntesis de compuestos de coordinación

Para la preparación de los compuestos de coordinación existe un gran número de métodos entre los cuales se elige uno que haya producido una estructura cercada al compuesto que se desea sintetizar. Es importante aclarar que no todos los métodos son aplicables para sintetizar a todas las sustancias ya que depende de la naturaleza de las mismas y de la infraestructura del laboratorio.

Síntesis tradicional

Es el método más usado y consisten en la reacción entre una sal de un metal en disolución acuosa y un agente coordinador. El compuesto de coordinación $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]\text{SO}_4$, por ejemplo, se prepara fácilmente por la reacción entre una disolución acuosa de CuSO_4 y exceso de NH_3 [1].



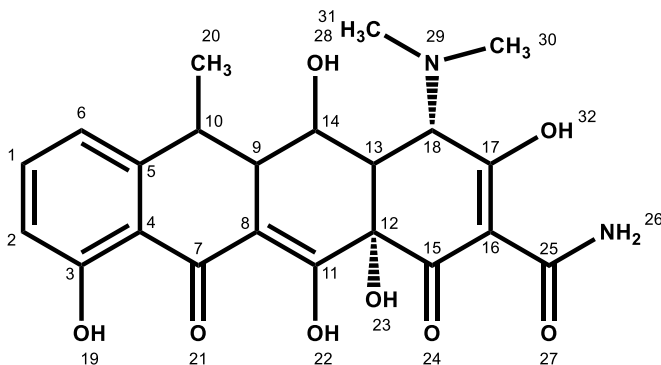
El cambio de intensidad del color azul indica que a temperatura ambiente el agua de coordinación es reemplazada instantáneamente por amoníaco debido a que es un ligante con mayor afinidad al ion y eso hace posible la sustitución. La sal de color azul oscuro cristaliza en la mezcla de reacción al agregar etanol. En ciertos casos, las reacciones de sustitución de complejos metálicos pueden ser muy lentas; para esta clase de sistemas se requieren condiciones experimentales más enérgicas [1].

Síntesis directa.

En la síntesis directa se requiere que el ligante sea obtenido previamente en su forma libre y una vez purificado se hace la reacción con diferentes metales usando un disolvente líquido oxidante. La relación molar metal-ligante se elige en función del tipo de complejo que se quiere obtener. Es de suma importancia destacar que el metal que se hará reaccionar debe estar en estado cerivalente y así promover su libre oxidación [1].

1.2 Tetraciclinas

Las tetraciclinas y sus derivados son buenos ligantes polidentados para diferentes iones metálicos debido a que poseen diversos sitios potenciales donde puede unirse el metal [Esquema 1] [4].



Esquema 1. Estructura de la tetraciclina numerada.

Las tetraciclinas han sido ampliamente investigadas debido a que actúan en sistemas biológicos [5]. Por ejemplo, combinadas con iones de Cu(II) presentan un potencial de alto impacto rompiendo la cadena del ADN donde posiblemente participan especies altamente reactivas de oxígeno [6]. Por otro lado, la tetraciclina unida a Pt(II) es efectiva contra el cáncer ya que bloquean la expresión genética. Los antibióticos de tetraciclina tienen grandes ventajas debido a que se pueden administrar por vía oral, poseen toxicidad baja, son de amplio espectro y su costo es relativamente bajo [5].

1.3 Mecanismo de acción en sistemas biológicos

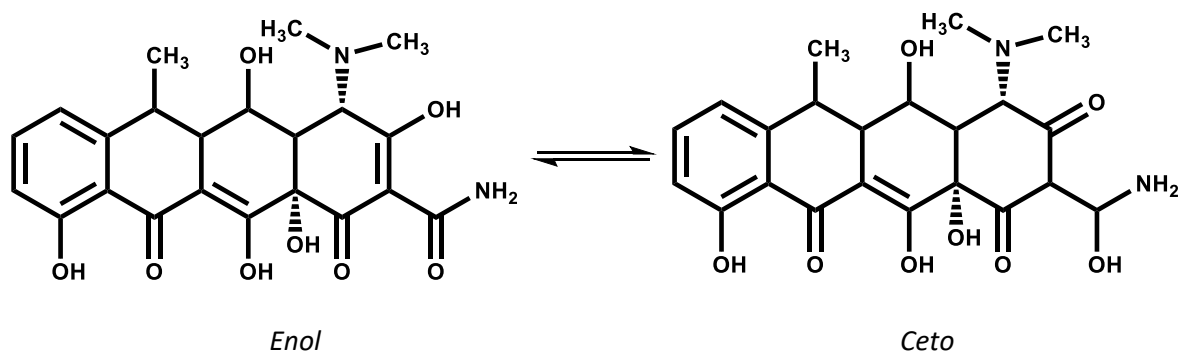
De manera precisa, se toma en cuenta que la forma de actuar de las tetraciclinas como un anticancerígeno es a través de su interacción con el ribosoma en el sitio 30S (coeficiente de sedimentación a partir de la aceleración aplicada (centrífuga) en unidades Sverberg), donde inhibe la síntesis de proteínas causando la ruptura codón-anticodón entre el tARN y el

mARN, y como consecuencia la interrupción del enlace entre la aminoacil-ARN y el sitio aceptor del ribosoma [7].

La interacción de las tetraciclinas es reversible y producen un efecto bacteriostático, es decir que, aunque no produce la muerte a una bacteria, impide su reproducción; la bacteria envejece y muere sin dejar descendencia). La manera en la que produce la muerte de la bacteria es cuando pasa a través de la membrana de la bacteria por medio de difusión pasiva donde ocurre un gradiente de concentración de pH [8].

1.4 Generalidades de la Doxiciclina

La doxiciclina tiene la misma fórmula molecular que la tetraciclina, la diferencia radica en la posición del grupo -OH. En la tetraciclina el grupo alcohol se encuentra en el carbono 5 y en la doxiciclina el grupo -OH se encuentra en el carbono 6. Se cree que la doxiciclina puede presentar tautomerismo ceto-enol [Esquema 2] [9].



Esquema 2. Tautómeros ceto-enol de la doxiciclina

Ambas moléculas (doxiciclina y tetraciclina) forman complejos con platino(II) uniéndose los átomos de oxígeno del grupo hidroxilo y de la amida del anillo A y dos iones cloruro para completar la esfera de coordinación, adoptando una geometría de plano-cuadrada [5].

Como anticancerígeno, la doxiciclina es más eficaz que la tetraciclina, por ello, se han estudiado otros compuestos de coordinación similares para comparar su efectividad y efectos antibacteriales y antimicrobianos [5]. Se utiliza en la terapia contra el cáncer debido a la inhibición de metalproteinasas (MMPs) las cuales están implicadas en gran medida en la progresión del cáncer, también está bien documentada la participación específicamente de la MMP-2 en problemas de hipertensión e hipertrofia. Se cree que esta inhibición ocurre a través de las interacciones con el Zn y/o Ca presentes en la estructura atómica de la proteína [5].

1.5 Propiedades atómicas del Disproso

En cuanto al metal utilizado para los compuestos de coordinación, es importante tomar en cuenta su naturaleza atómica debido a que los lantánidos presentan ciertas peculiaridades en su comportamiento en compuestos de coordinación y al ser caracterizados debido a la presencia de los orbitales *f*.

Aspectos atómicos

Para poder describir la naturaleza atómica de los compuestos obtenidos es necesario tomar en cuenta ciertas consideraciones que se expondrán a continuación.

Las funciones de onda de los electrones de los átomos se denominan *orbitales atómicos*. De manera fundamental, se comenzó estudiando los átomos hidrogenoides; es decir, aquellos átomos que sólo poseen un electrón y no presentan repulsiones electrón-electrón. [10]. Considerando la ecuación de Schrödinger para un átomo de hidrógeno, que consta de un núcleo positivo de número atómico Z , carga nuclear Ze y un electrón (de carga $1.6 \times 10^{-19}C$) unido a él. La energía potencial del electrón a una distancia r del núcleo es (ec. 1):

$$V = \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r} \quad (1)$$

donde ϵ_0 es la permitividad del vacío, que tiene un valor de $8.854 \times 10^{-12} \text{J}^{-1} \text{C}^2 \text{m}^{-1}$. Esta expresión se denomina *energía potencial de coulomb*. La ecuación de Schrödinger para este sistema tridimensional es (ec. 2): [10]

$$-\frac{\hbar^2}{2m_c} \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) \psi + V\psi = E\psi \quad (2)$$

donde la energía potencial V , se definió anteriormente. Es importante recordar, que las soluciones obtenidas son para un potencial de coulomb *centrosimétrico*.

De igual forma que para la partícula en una caja, la ecuación de Schrödinger para un átomo hidrogenoide sólo tiene ciertas soluciones aceptables. En este caso, la función de onda estudia el comportamiento de un electrón, el cual será de manera general, una partícula, en una región tridimensional del espacio. Las soluciones requieren 3 números cuánticos para ser definidas: el número cuántico principal (n), el número cuántico azimutal o número cuántico del momento angular orbital (l) y el número cuántico magnético (m_l). En el átomo hidrogenoide las energías permitidas están determinadas únicamente por el *número cuántico principal*, n que puede tomar los valores 1, 2, 3, ... (ec.3) :

$$E = \frac{hc\mathfrak{R}}{n^2} \quad n = 1, 2, \dots \quad (3)$$

la constante \mathfrak{R} representa un conjunto de constantes fundamentales y se denomina *constante de Rydber* (ec.4):

$$\mathfrak{R} = \frac{m_c e^4}{8h^3 c \epsilon_0^2} \quad (4)$$

su valor numérico es $1.097 \times 10^5 \text{ cm}^{-1}$ que corresponde a una energía de 13.6 eV. El que la energía dependa de $1/n^2$ conduce a la rápida convergencia de los niveles de energía más altas. El cero de energía que se encuentra para $n = \infty$, corresponde a la situación en que el núcleo y el electrón están estacionarios y a una distancia infinita; es decir, a la ionización del átomo. Por encima de este cero de energía el electrón no está ligado al núcleo y se traslada con cualquier energía. [10]

Los números cuánticos atómicos

Los orbitales pertenecientes a cada nivel (n) se encuentran en “subniveles”. Cada uno de ellos se distingue por un número cuántico, l , denominado *número cuántico del momento angular del orbital*. Para un número cuántico n , el número cuántico l puede tomar n valores diferentes [10]:

$$l = 0, 1, \dots, n-1$$

en el nivel $n = 1$ sólo hay un subnivel (s), en $n = 2$ se tienen 2 subniveles (s y p), en $n = 3$ se tienen 3 subniveles (s , p y d), y en $n = 4$ se tienen 4 subniveles (s , p , d y f) y así sucesivamente. Una subcapa de número cuántico l consta de $2l + 1$ orbitales individuales, que se pueden distinguir por el *número cuántico magnético*, m_l ; éste puede tomar los valores $2l+1$ siguientes [10]:

$$m_l = l, l-1, l-2, \dots, -l$$

El momento angular del orbital

En un sistema centrosimétrico, para un átomo hidrogenoide, el momento angular expresa el momento de una partícula que se traslada alrededor del núcleo central y está cuantizado. Su magnitud está limitada a los valores [10] (ec. 5):

(5)

$$\text{momento angular del orbital} = \sqrt{l(l+1)}\hbar$$

Esta expresión muestra que el electrón de un orbital s (con $l=0$) tiene un momento orbital angular de cero. Conforme aumenta l al pasar de un subnivel al siguiente, el momento angular de orbital aumenta también; por lo tanto, un electrón de un orbital d posee un momento angular de orbital mayor que el de un electrón situado en un orbital p . El momento angular orbital desempeña un papel importante en la descripción del espacio donde se mueven los electrones; además, un electrón no puede acercarse mucho al núcleo debido a la fuerza centrípeta que ejerce el momento angular. Sin embargo, un electrón s , con un momento angular orbital nulo puede acercarse mucho al núcleo [10].

El espín del electrón

Además de los números cuánticos descritos anteriormente, se necesitan dos más para definir completamente al estado de energía. Estos dos números cuánticos están relacionados con el momento angular intrínseco del electrón, su espín m_s . Aunque el momento angular de espín se especifica con un número cuántico s y su magnitud es $\sqrt{s(s+1)}\hbar$, los valores de s para un electrón son invariablemente $\frac{1}{2}$. El espín electrónico sólo puede tomar los valores $\frac{1}{2}$ y $-\frac{1}{2}$, que, desde el punto de vista clásico, pueden visualizarse como una rotación sobre su eje y se representan mediante los símbolos \uparrow (“espín arriba”), y \downarrow (espín abajo) [10].

Las formas angulares de los orbitales atómicos

Los orbitales s se describen como la zona de más alta probabilidad en la que se puede encontrar al electrón en las vecindades de un núcleo y con $l = 0$ en un espacio esférico de radio r y de espesor dr mediante la integral de ψ^2 extendida a todos los ángulos (ec. 6) [10]:

$$\int_0^\pi \int_0^{2\pi} \psi^2 \sin \theta d\phi r^2 dr = 4\pi\psi^2 r^2 dr \quad (6)$$

Esta función es denominada *función de distribución radial* y suele escribirse como $P(r)$. Sin embargo, existen otros tipos de orbitales que tienen amplitudes que varían con el ángulo y sus *superficies límite* (región donde que limita la probabilidad de encontrar al electrón) son diferentes. Para los orbitales p sus superficies límite son idénticas exceptuando el hecho de que están orientadas según cada uno de los tres ejes cartesianos y se representan como p_x , p_y y p_z . Dichos orbitales, simbolizados por su valor de m_l , son las *formas complejas* porque contienen a la unidad imaginaria $i = \sqrt{-1}$ que aparece generalmente como Ke^{im} , siendo un término que contiene la variable o variables independientes y otras constantes. Debido a que la función contiene términos imaginarios no es posible darle sentido físico.

En los diagramas utilizados, casi siempre se usa la forma real que está dada por $\Psi^*\Psi$ con sus amplitudes positivas y negativas respectivamente. Cada orbital tiene un *plano nodal*, o plano en el que es nula la probabilidad de encontrar al electrón. Los planos nodales pasan por el núcleo [10]. Para los átomos polieletrónicos se utiliza el método orbital, que está basado en escribir la función de onda del átomo N-electrónico, como el producto de N-funciones de onda (ec.7):

$$\Psi = \psi(r_1)\psi(r_2) \dots \psi(r_N) \quad (7)$$

donde cada $\psi(r_n)$ representa la función de onda de cada electrón. El método del orbital atómico trata la repulsión entre los electrones suponiendo que la carga se distribuye esféricamente alrededor del núcleo. Después toma en consideración que cada electrón se mueve en el campo de atracción resultante del núcleo más esta distribución de carga repulsiva promediada. Según la electrostática clásica, el campo de atracción efectiva del núcleo y la repulsiva electrón-electrón [10].

En el método del orbital se propone que cada electrón experimenta su propio *campo central* característico que es la suma del campo del núcleo más el campo medio de todos los electrones exceptuando al electrón considerado. El campo medio, depende del valor de l para el electrón considerado y es modelado por una carga puntual negativa centrada en el núcleo. Dicha carga puntual reduce la carga nuclear desde su verdadero valor Ze hasta una carga nuclear efectiva Z_{ef} ; esta reducción recibe el nombre de *parámetro de apantallamiento* [10]. Conocida la carga nuclear efectiva, se pueden representar las formas aproximadas de los orbitales atómicos los cuales difieren entre sí **[Figura 1]**.

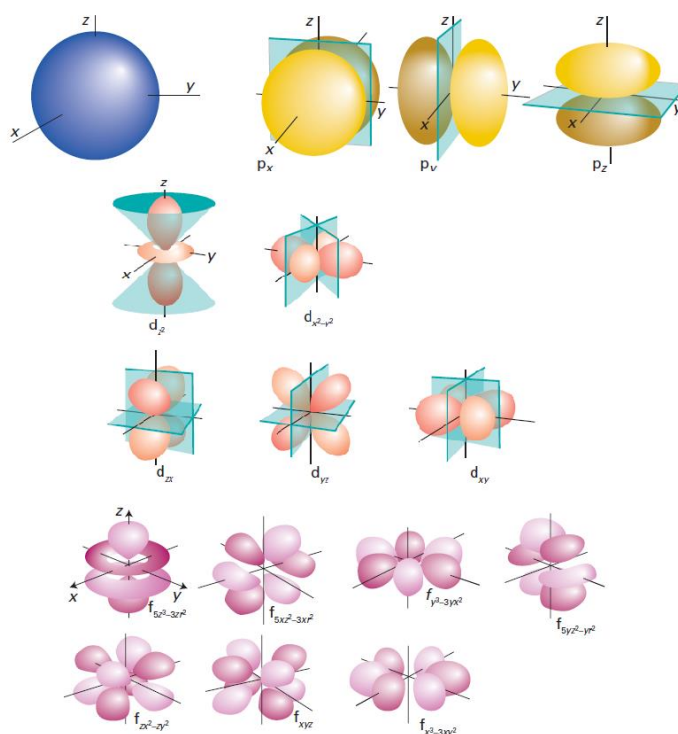


Figura 1. Formas de distribución de densidad de probabilidad para los orbitales atómicos s, p, d y f [10].

Los orbitales f

En la presente tesis se trabajó con el Dy(III) de la serie lantánida. A lo largo (de arriba hacia debajo de derecha a izquierda) de la Tabla Periódica se observa un aumento del radio atómico; sin embargo, para los lantánidos que ocupan los orbitales 4f con una escasa

capacidad de apantallamiento por la velocidad con la que se mueven en sus espacios, y con un número de electrones que van aumentando al cruzar el bloque f de izquierda a derecha, las repulsiones se van intensificando y no compensan bien la carga nuclear efectiva. Por esta razón los electrones son atraídos hacia el núcleo resultando en átomo más compacto. Otro factor que contribuye a la contracción del átomo es el efecto relativista del aumento de la masa de los electrones. Este efecto desempeña un papel significativo pese a que los electrones se mueven a velocidades muy rápidas [10].

Contracción lantánida

Los electrones pertenecientes a los sistemas f se distinguen porque se encuentran muy cerca del núcleo y no pueden ser “capturados” debido a que poseen una gran velocidad y en los elementos más pesados dicha velocidad es cercana a la de la luz. Esto, relativísticamente, habla la variación de la masa de los electrones con respecto al tiempo [11].

Una consecuencia de la contracción lantánida es que los electrones $4f$ se encuentran “escondidos” dentro de los orbitales atómicos $6d$ y $6s$ lo que los hace poco sensibles a su entorno dando como consecuencia que su efecto de campo cristalino sea 100 veces menor al de los orbitales d , por ello sus compuestos son de espín alto. A causa de todo esto, los espectros de los compuestos f son muy similares a los de los iones libres [11].

Acoplamiento espín-órbita

Al hablar del Hamiltoniano atómico-electrónico se sabe que después de los términos de repulsión electrónica (potenciales de Coulomb) y de campo cristalino debe aparecer el término de acoplamiento espín-órbita (s-o) siempre que la energía que conlleve sea inferior a la energía que se deriva de los dos anteriores. Esto sucede sólo con los metales del bloque

f , y no para los metales del bloque d en los que la interacción s-o es pequeña. El Hamiltoniano total atómico está dado por la siguiente ecuación (ec. 8) [12]:

$$H_{total} = H_{EL} + H_{CF} + H_{LS} \quad (8)$$

donde H_{EL} es el término electrónico, compuesto por la suma de la energía cinética y potenciales de repulsión de cada electrón con un orden de magnitud de 10^4 a 10^5 cm^{-1} . H_{CF} es la interacción de campo cristalino que perturba y desdobla la energía anterior. Tiene origen en las cargas electrostáticas de los iones en el caso de compuestos iónicos, y en los propios enlaces químicos en el caso de compuestos covalentes. Posee un efecto 100 veces menor en los orbitales f que en los orbitales d , su orden de magnitud es similar al del H_{EL} [12]. El término fenomenológico correspondiente al acoplamiento espín-órbita se puede escribir como $H = \lambda \hat{\mathbf{L}} \cdot \hat{\mathbf{S}}$, siendo λ el parámetro polielectrónico de acoplamiento espín-órbita y $\hat{\mathbf{L}}$ y $\hat{\mathbf{S}}$, son los operadores momento angular orbital y de espín respectivamente.

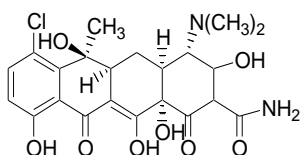
En el caso de los elementos f se aplica primero el Hamiltoniano espín-órbita y se suman vectorialmente las componentes de orbital y de espín, ya que ambas conservan todo su significado cuántico. Para calcular la multiplicidad J se realiza la operación L+S y L-S y para la primera mitad de los lantánidos ($f^d - f^6$) el valor de J menor es el más estable, mientras que para la segunda mitad ($f^8 - f^{13}$) es más estable. Para el caso de f^7 , L=0 por lo que no puede haber acoplamiento. Para el Dy(III), los niveles originados por el acoplamiento espín-órbita son ${}^6\text{H}_{15/2}$, ${}^6\text{H}_{13/2}$, ${}^6\text{H}_{11/2}$, ${}^6\text{H}_{9/2}$, ${}^6\text{H}_{7/2}$, y ${}^6\text{H}_{5/2}$, ${}^6\text{F}_{7/2}$, ${}^6\text{F}_{5/2}$, ${}^6\text{F}_{3/2}$, ${}^6\text{F}_{1/2}$, ${}^4\text{F}_{1/2}$, ${}^4\text{I}_{15/2}$, ${}^4\text{G}_{13/2}$, ${}^4\text{H}_{21/2}$, ${}^4\text{F}_{1/2}$, ${}^4\text{H}_{19/2}$, ${}^5\text{P}_{5/2}$, ${}^5\text{P}_{3/2}$, ${}^5\text{P}_{7/2}$ y ${}^4\text{F}_{5/2}$ [12].

2. Antecedentes

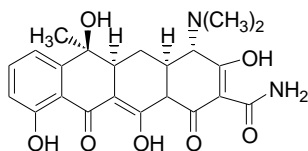
El primer antibiótico de tetraciclina fue descubierto en 1948 cuando Benjamin Duggar de Laboratorios Lederle aisló el producto natural de clorotetraciclina (Aureomicina) a partir de la fermentación natural de productos de suelo bacteriano de *Streptomyces Aureofaciens* [13]. Existen tres clasificaciones de tetraciclinas: tetraciclinas de productos naturales, tetraciclinas de compuestos semi-sintéticos y tetraciclinas modificadas químicamente [4]:

Ejemplos de tetraciclinas Naturales

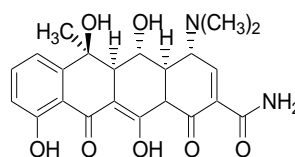
Clorotetraciclina (*Aureomicina*®)



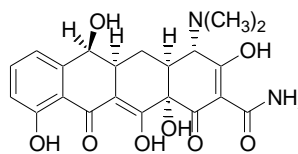
Tetraciclina



Oxitetraciclina (Terramicin®)

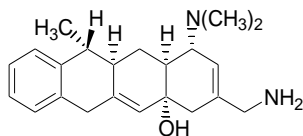


6-Demetiltetraciclina

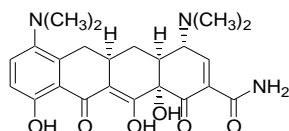


Ejemplos de tetraciclinas semi-sintéticas

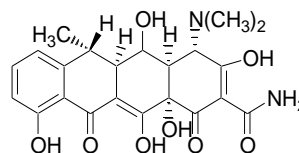
6-Deoxitetraciclina



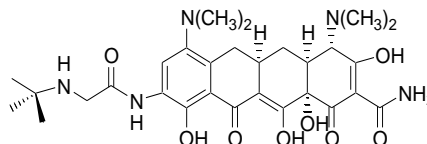
Minociclina



Doxiciclina



Tigeciclina (Tigacil®)



2.1 Síntesis de Tetraciclinas.

Las tetraciclinas y sus análogos son preparadas en un único paso por condensación de Michael-Claisen de los precursores “AB” según el tipo de tetraciclina que se quiere obtener [4] [Figura 2]. En los esquemas 3 al 5 se muestran las síntesis más utilizadas para diferentes derivados de tetraciclina.

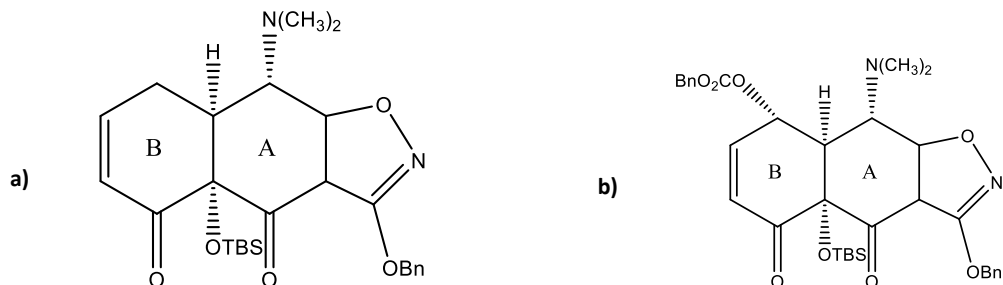
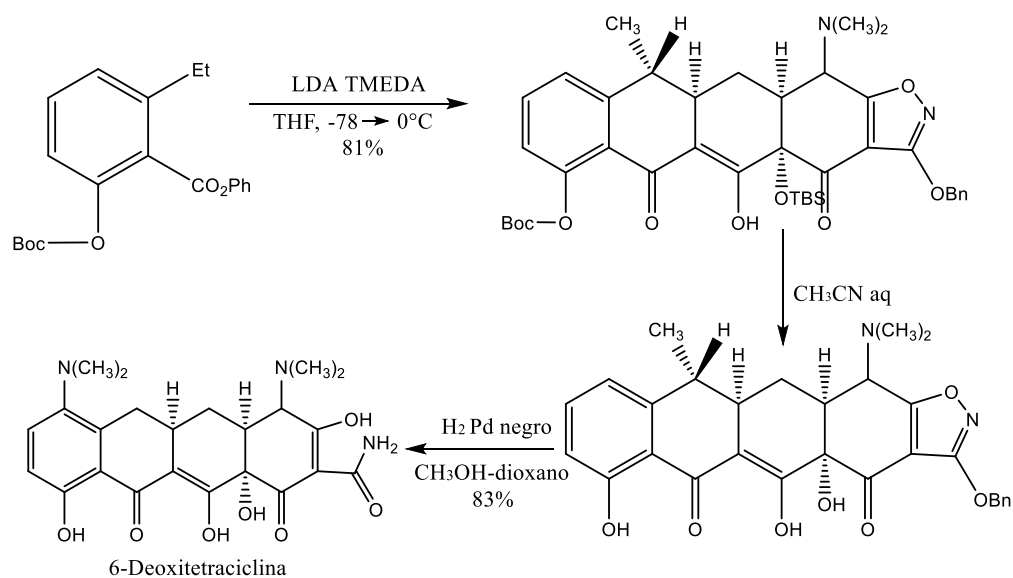
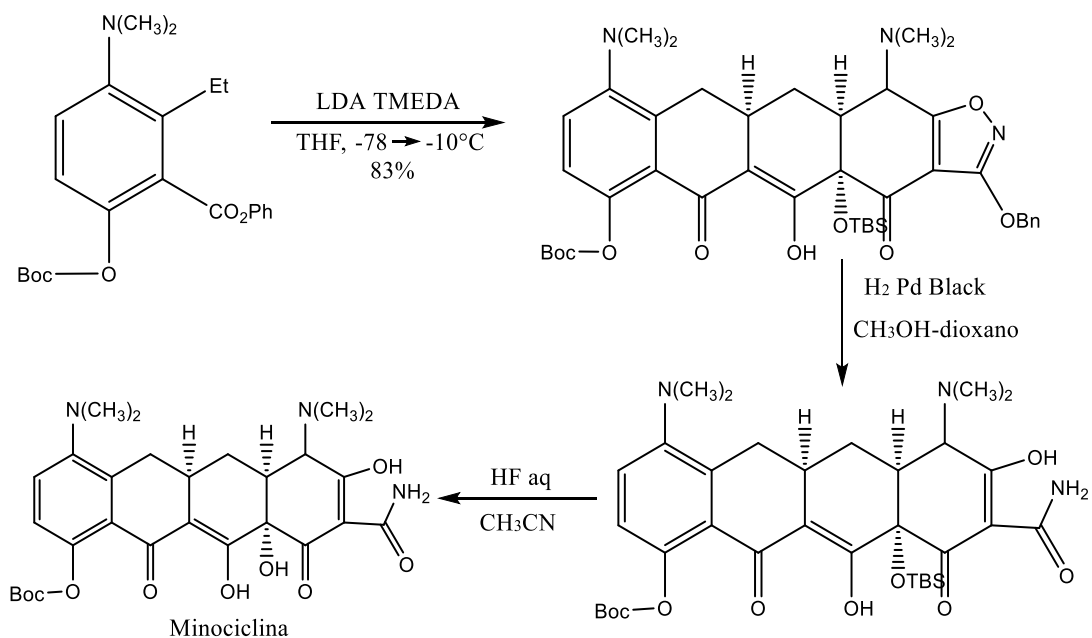


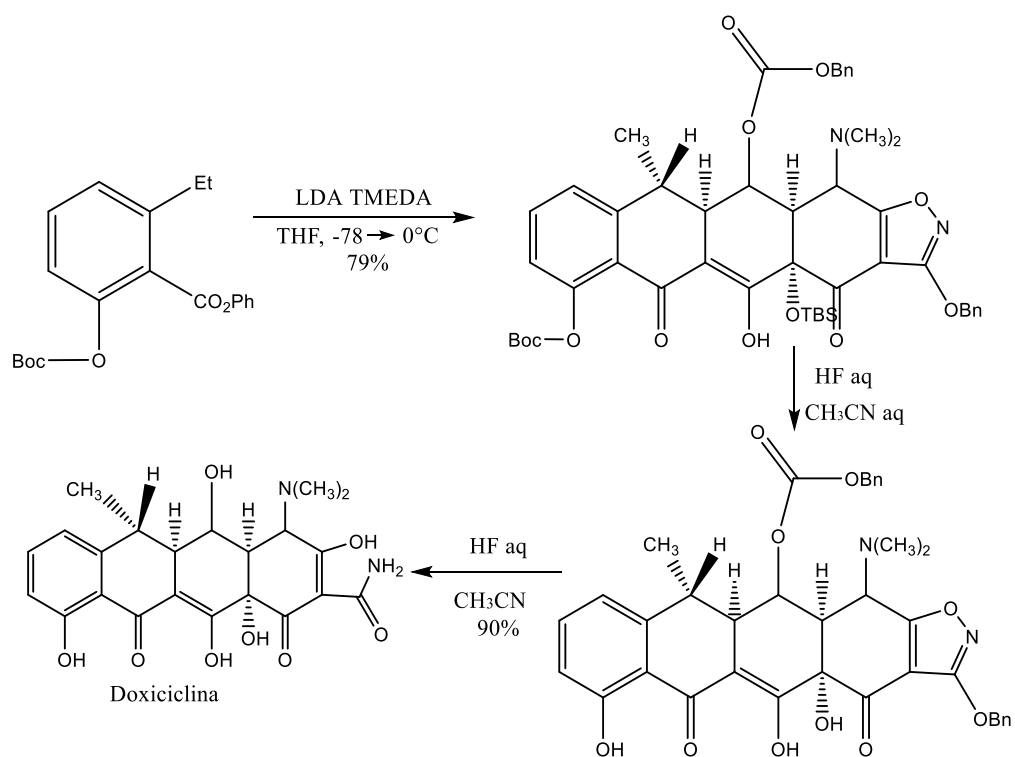
Figura 2. Precursores de síntesis de tetraciclinas. a) Precursor de tetraciclinas no oxigenadas b) Precursor de tetraciclinas oxigenadas



Esquema 3. Síntesis de Deoxitetraciclina.



Esquema 4. Síntesis de Minociclina.



Esquema 5. Síntesis de doxiciclina.

2.2 Compuestos de coordinación con tetraciclina

Liu y colaboradores han sintetizado complejos de tetraciclina con Eu(III) que se usan para la determinación de ácidos nucleicos de proteínas con métodos fluorimétricos [14]. Por otro lado, Grasso y colaboradores sintetizaron compuestos de metatetraciclina (Mtc) y clorotetraciclina (Ctc) con Eu(III) que presentan propiedades ópticas en presencia de peróxido de hidrógeno y pueden ser utilizadas para la creación de biosensores que puedan detectar peróxido de hidrogeno al acoplarse. Lo último es de suma importancia ya que el peróxido de hidrógeno se encuentra en pequeñas concentraciones en la atmosfera y es utilizado industrialmente para realizar oxidaciones [13].

2.3 Compuestos de coordinación con doxiciclina

Uso de un compuesto de coordinación de doxiciclina con Dy(III) como nano-sensor de fructosa en la vesícula seminal para detectar enfermedades en glándulas sexuales.

Attia y colaboradores sintetizaron un nuevo nano-sensor óptico para diagnosticar diferentes enfermedades en la vesícula seminal y glándulas sexuales. El método utilizado fue la determinación de concentración de fructuosa en el semen de diferentes pacientes usando una película con el nano-sensor de Sm-Doxiciclina **[Figura 3]** midiendo su concentración por espectroscopía de UV-Visible. A mayor cantidad de fructosa las señales disminuían [15].

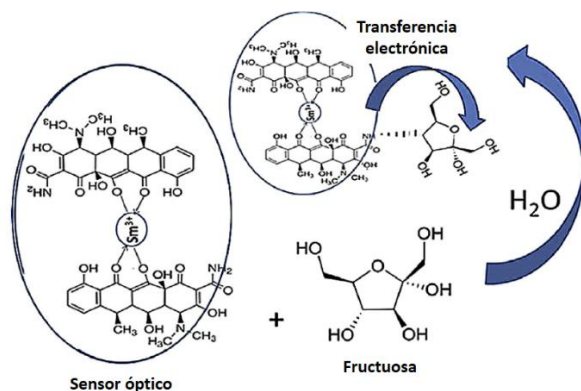


Figura 3. Nano-sensor óptico para detectar fructosa. [15]

2.4 Compuestos de coordinación con Dy(III)

Compuestos de coordinación con Dy(III) con propiedades de enlace al ADN y actividad antimicrobiana.

También Khorasami y colaboradores [9] estudiaron las interacciones de compuestos de coordinación de Dy(III) con ADN mediante métodos como fluorescencia, resonancia plasmónica de superficie y electroquímica, debido a sus aplicaciones en medicina contra el cáncer. Además, poseen mejor actividad biológica y antioxidante. Los compuestos de Dy(III) con 1,10-fenantrolina [Figura 4] se han probado en ADN de salmón con ensayos de fluorescencia, UV-Visible y viscometría. También se observó que los compuestos de coordinación con Dy(III) presentan un comportamiento con diferente intensidad y longitud de onda en los espectros de emisión al cambiar el disolvente, debido a la diferencia de polaridad y las interacciones que existan con la muestra [9].

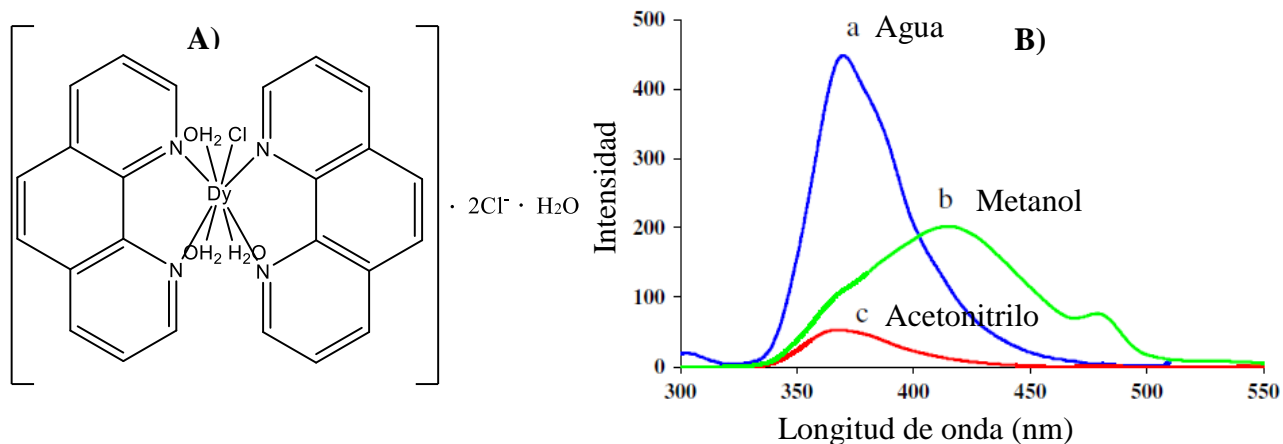


Figura 4. A) Compuesto de coordinación $[Dy(phen)_2Cl(OH_2)_3]Cl_2H_2O$, B) Espectro de emisión del compuesto con Dy(III) en diferentes disolventes [9].

Síntesis y efecto del disolvente en compuestos de coordinación de bases de Schiff con Dy(III) que contienen ligantes dicarboxilato.

Zhang y colaboradores han sintetizado y estudiado dos nuevos compuestos de coordinación de Dy(III) con fórmula: $\{Dy[(2,4'\text{-bpdc})(DMF)_2(NO_3)]_n\}$ para formar polímeros en dos dimensiones con dos posibles monómeros en los que puede distribuirse el Dy(III) con el ligante ácido 2,4'-bifenilcarboxílico (bpdc) dependiendo de las condiciones de reacción, la síntesis se llevó a cabo bajo condiciones solvotermales [Figura 5]. Las estructuras fueron caracterizadas con difracción de rayos X, espectroscopia de infrarrojo y análisis elemental observando que el variar las condiciones de reacción da como resultado disposiciones diferentes en tres dimensiones [Figura 6] [16].

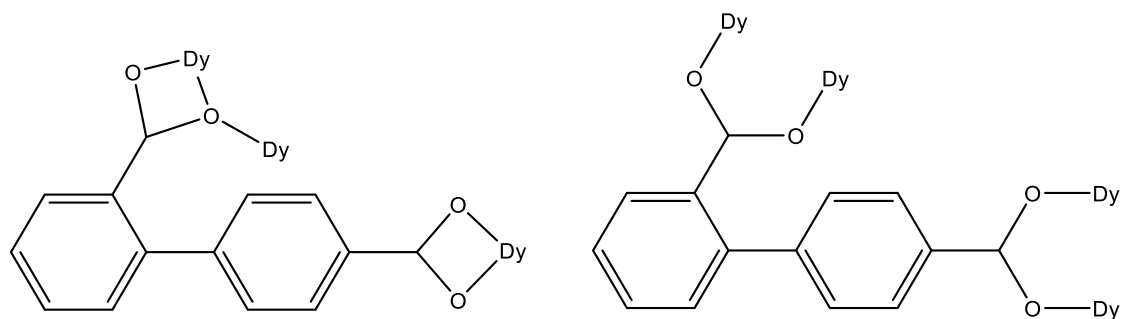


Figura 5. Modos de coordinación para el compuesto 2,4'-H₂bpdc [16].

En dicho estudio se observó que el disolvente y la temperatura afectan en las propiedades de luminiscencia de los compuestos, teniendo como resultado que la intensidad de fluorescencia incrementa dependiendo del disolvente de la siguiente forma: DMSO>CH₃CN>CH₃OH [16].

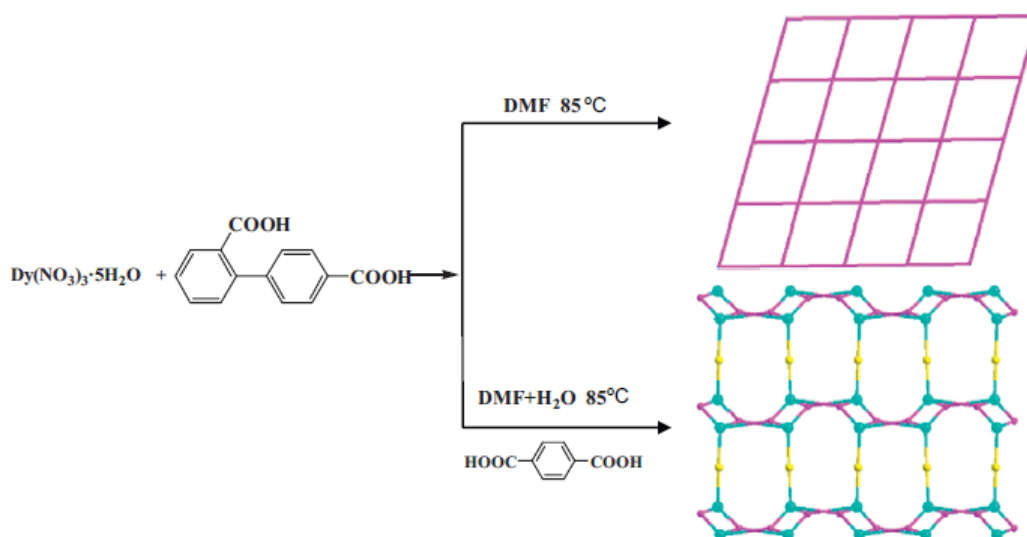


Figura 6. Estructuras variables de polímeros dependientes de las condiciones de reacción utilizadas [16].

Compuesto de coordinación de Dy(III) utilizando una base de Schiff como ligante exhibiendo dos procesos de relajación magnética.

Los “iones 4f” son buenos candidatos para la preparación de materiales con propiedades magnéticas debido a que la mayoría de ellos tienen un gran momento magnético angular que no se apaga dando como resultado un vector magnético. Lu Liu y colaboradores sintetizaron el compuesto $\{[Dy_{1.5}(acac)_{1.5}(L)_3][Dy_{1.5}(acac)_{1.5}(L)_3]\}$, donde se observa que el Dy(III) se encuentra octacoordinando [Figura 7] [17].

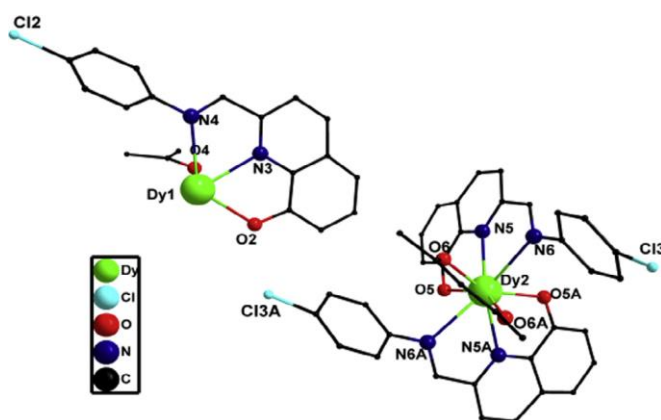
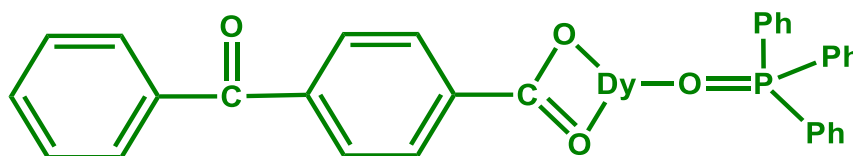


Figura 7. Estructura de rayos X del compuesto $\{[Dy_{1.5}(acac)_{1.5}(L)_3][Dy_{1.5}(acac)_{1.5}(L)_3]\}$ [17].

Las mediciones magnéticas indican que posee dos momentos de relajación típicos de relajaciones magnéticas de carácter SMM (Single Molecular Magnets). Los SMM, también llamados imanes unimoleculares tienen como ventaja que su comportamiento magnético depende únicamente de la molécula polinuclear, por tanto, es allí donde se encuentra el único almacenaje de la información magnética del material. Teóricamente, esto permite asegurar las propiedades como imán incluso en disolución [17].

Síntesis, fotoluminiscencia y modelo de transferencia de energía intramolecular de un compuesto de coordinación de Dy(III).

Jia Husheng y colaboradores sintetizaron el compuesto $Dy(L)_3(TPPO)_2$ [Esquema 6] y lo caracterizaron con análisis elemental, RMN de protón 1H y espectrometría de IR. Se encontró que emite picos característicos a 572 nm ($^4F_{9/2} - ^6H_{13/2}$) y 480 nm ($^4F_{9/2} - ^6H_{15/2}$) [18].



Esquema 6. Compuesto $Dy(L)_3(TPPO)_2$. [18]

En el presente trabajo de tesis, se busca sintetizar compuestos de coordinación novedosos con un metal de la serie lantánida, y estudiarlos ampliamente representando un campo de investigación “relativamente joven”. Además, los compuestos de coordinación Dy(III) representan una gran variedad de compuestos con propiedades ópticas y magnéticas debido a las implicaciones cuánticas de los orbitales $4f$.

Al utilizar el Dy(III) con la doxiciclina se observará la gran variedad de formas de coordinación debido a la cantidad de sitios potenciales del ligante y a la gran susceptibilidad del metal de interactuar con otras sustancias por el estado de oxidación en el que se encuentra.

3. Justificación

Los compuestos de coordinación han sido ampliamente estudiados debido a que presentan interesantes propiedades físicas y químicas que cambian significativamente con respecto al ion metálico empleado, ya que, tienen estructuras cristalinas definidas, algunos presentan propiedades magnéticas y de interés biológico, por ejemplo, efectos antibacterianos y anticancerígenos.

4. Hipótesis

Nuevos compuestos de coordinación pueden obtenerse de forma reproducible por síntesis tradicional utilizando doxiciclina como ligante y $\text{Dy}(\text{NO}_3)_3$ y Dy° como fuente del ion metálico.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Sintetizar de manera reproducible, purificar y caracterizar espectroscópicamente compuestos de coordinación con $\text{Dy}(\text{III})$ y doxiciclina.

5.2 Objetivos específicos

- I. Coordinar la doxiciclina con $\text{Dy}(\text{III})$ por medio de síntesis directa y síntesis tradicional.
- II. Establecer los tiempos y condiciones de reacción que generen mejores rendimientos y reproducibilidad para la coordinación del ion metálico con la doxiciclina.

- III. Purificar los compuestos de coordinación obtenidos.

- IV. Determinar las propiedades físicas como la temperatura de fusión y solubilidad de los compuestos **1**, **2** y **3**, así como caracterizarlos con diferentes métodos espectroscópicos: IR, UV-Vis, EM, fluorescencia y difracción de rayos X, en caso de obtener monocristales o polvo policristalino.

6. Marco teórico

6.1 Espectroscopia de UV-Vis

Los lantánidos presentan estados de oxidación Ln^{3+} , y por los electrones $4f$ que apantallan a los electrones más externos $5d$ y $6s$. Teóricamente, tienen que hacerse consideraciones de fenómenos relativistas que contribuyen a la disminución del radio atómico a lo largo de la serie de los lantánidos [10].

Los espectros de UV-Vis son diferentes a los de los compuestos de coordinación de los metales del bloque d y están asociados con las transiciones $f-f$. Sin embargo, la estrechez de las bandas espectrales y su insensibilidad a la naturaleza de los ligantes que rodean al ion indica que los orbitales f tienen una extensión radial pequeña comparada con la de los orbitales $5s$ y $5p$ (contracción lantánida) [10].

Los lantánidos presentan números de coordinación muy altos y una gran variedad de simetrías de coordinación. Los ligantes adoptan diversas posiciones para disminuir las repulsiones *ligante-ligante* [10]. El nivel del “campo parcial” externo f puede participar en transiciones en la región de UV-Vis; sin embargo, los orbitales f se encuentran “dentro” del átomo y sólo interactúan débilmente con los orbitales del ligante. Como una primera aproximación, su espectro puede ser interpretado en el límite de *ion-lantánido-libre*. Los lantánidos presentan una secuencia de “color” de emisión que sugiere una variación acorde a la cantidad de electrones f desapareados independientemente de la estereoquímica del compuesto de coordinación [10].

Electrones f	0	1	2	3	4	5	6	7
Color	Sin color	Sin color	verde	rojo	rosa	amarillo	rosa	Sin color
Electrones f	14	13	12	11	10	9	8	

Tabla 1. Colores propuestos para los compuestos de coordinación de iones lantánidos.

El acoplamiento Russell-Saunders da una buena aproximación para elementos que tienen números atómicos altos y electrones f más cercanos al núcleo. Como resultado, se observa un acoplamiento s-o débil. También, las transiciones electrónicas no promueven mucho una vibración molecular de los ligantes por su débil interacción [10].

Reglas de selección

En la espectroscopia de UV-Visible es necesario observar las diferentes transiciones que se llevan a cabo en las moléculas y para ello es importante tomar en cuenta las reglas de selección [12].

1. Para moléculas con un centro de simetría las transiciones permitidas son $g \rightarrow u$ y $u \rightarrow g$ (u viene de *ungerade* y es antisimétrico al centro de inversión y g proviene de *gerade* simétrico al centro de inversión). En el caso de los compuestos de coordinación los orbitales s y d corresponden a una configuración g mientras que los orbitales p corresponden a una configuración u . Respecto a esta regla de selección las transiciones $f \rightarrow f$ están prohibidas.
2. Las transiciones entre estados de diferente multiplicidad de espín están prohibidas.
3. Las transiciones en moléculas sin centros de simetría dependen de la simetría molecular del estado inicial y final.

6.2 Espectroscopia de IR

La espectroscopia de IR tiene como fundamento el modelo del oscilador armónico que considera dos partículas unidas por un resorte. En el caso de una molécula, se refiere a dos átomos unidos mediante un enlace que para ser estirado requiere cierta fuerza para regresar a su posición de equilibrio y encogerse (Ley de Hooke) (ec. 9) [19]:

$$f = -k\Delta x \quad (9)$$

Para dicho sistema, la energía potencial está dada por (ec. 10):

$$V = \frac{1}{2}kx^2 \quad (10)$$

donde x es el desplazamiento de las dos partículas hacia su posición de equilibrio. Su gráfico es una parábola que es simétrica a la distancia internuclear de equilibrio r_e . En este modelo, la molécula sólo puede ocupar niveles de energía cuantizados, en donde los estados permitidos están dados por (ec. 11):

$$E_v = h\nu\left(v + \frac{1}{2}\right) \quad (11)$$

donde v es el número cuántico vibracional y puede tomar valores de 0, 1, 2... etc. Representando el número cuántico vibracional de varios estados, E_v , es la energía de estado v th donde h es la constante de Planck y ν es la frecuencia de vibración fundamental [19].

Reglas de selección

1.- Cuando las moléculas absorben energía hay un cambio en su momento dipolar eléctrico; es decir, cualquier cambio en la dirección o magnitud del dipolo eléctrico durante la vibración da lugar a un dipolo oscilante que puede interactuar con el componente del campo eléctrico aplicado como resultado de una absorción de la radiación [19].

2.- La segunda regla de selección se deriva de la aproximación del oscilador anarmónico estableciendo que sólo pueden llevarse a cabo transiciones para las cuales $\Delta = +1$ [19].

La región infrarroja del espectro electromagnético abarca las frecuencias que se encuentran por debajo de las frecuencias del visible y por encima de las frecuencias más bajas de microondas y radiofrecuencia, teniendo longitudes de onda entre 2.5×10^{-5} cm a 1×10^{-2} cm. Los fotones infrarrojos no tienen la energía suficiente para ocasionar transiciones electrónicas, pero pueden hacer que los grupos de átomos vibren con respecto a los enlaces que los conectan. Estas transiciones vibracionales corresponden a las excitaciones de los modos normales de vibración y las moléculas absorben la radiación infrarroja sólo de ciertas longitudes de onda $E = h\nu = h\frac{c}{\lambda}$, donde h es la constante de Planck, c es la velocidad de la luz y λ es la longitud de onda precisa para llevar a cabo la transición electrónica vibracional [20]. En este proceso, la energía de un fotón de radiación infrarroja y frecuencia ν es absorbido y los modos normales de vibración de la molécula son promovidos a un estado vibracional excitado de más alta energía. Para que este proceso de absorción ocurra, la energía del fotón debe coincidir con la energía que separa a los estados vibracionales inicial y final (ΔE) de la muestra.

Los tipos de vibraciones presentes en el infrarrojo son:

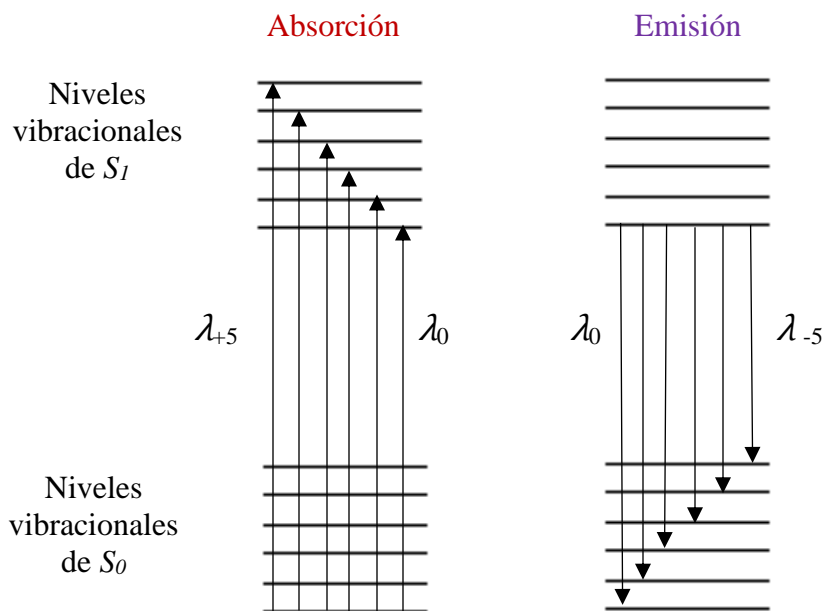


Figura 8. Tipos de vibraciones que puede tener una molécula.

Las vibraciones de estiramiento se encuentran en la región de 1600 a 3500 cm^{-1} mientras que las vibraciones de flexión aparecen en la región de 600 a 1400 cm^{-1} , dicha región es conocida como “huella digital” [20]. En el IR se observarán las vibraciones características de los grupos funcionales típicos de oximas, alcoholes, anillos aromáticos, etc. Para los compuestos de coordinación se van a observar las vibraciones presentes en los ligantes libres desplazadas ya sea a mayores o menores energías por la coordinación con los iones metálicos. A bajas energías se encontrarán las vibraciones correspondientes a los enlaces de coordinación M-O y M-N [10].

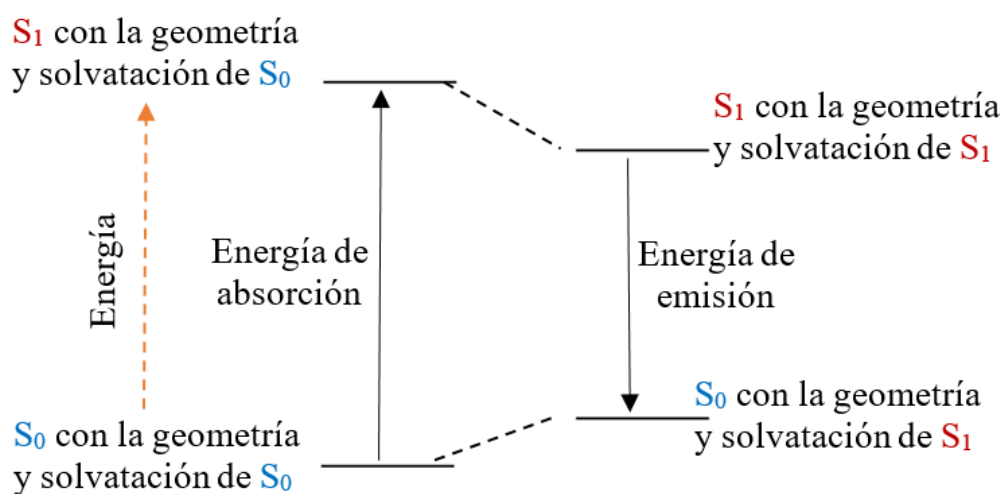
6.3 Luminiscencia – Fluorescencia

Luminiscencia es todo fenómeno de emisión de luz desde cualquier estado excitado de una molécula. Existe una relación entre los espectros de absorción y los espectros de emisión, las radiaciones de fluorescencia y fosforescencia son de menor energía que la radiación absorbida; es decir, las moléculas emiten radiación de longitud de onda mayor que la radiación absorbida. En el espectro de absorción, la longitud de onda λ_0 corresponde a la transición electrónica desde el nivel fundamental vibracional S_0 al nivel vibracional más bajo de S_1 . Los máximos de absorción corresponden a transiciones de S_0 a S_1 . Después de una absorción, la molécula que ha sido excitada vibracionalmente al nivel S_1 se relaja de nuevo al nivel más bajo de S_1 antes de emitir radiación [Esquema 7]. Los espectros de absorción y de emisión se relacionan como un objeto a su imagen de espejo si el espaciado de los niveles vibracionales no son muy distintos y las probabilidades de las transiciones son parecidas [21].



Esquema 7. Esquemas de los fenómenos de absorción y emisión [21].

Cuando una molécula absorbe energía se encuentra inicialmente en su estado electrónico basal S_0 y la molécula tiene cierta geometría y solvatación y cuando es excitada la geometría y solvatación cambian a valores favorables para un estado S_1 . Cuando una molécula emite fluorescencia vuelve al estado S_0 , pero tiene la geometría y solvatación de S_1 . [Esquema 8] [21].



Esquema 8. Absorción-emisión en fluorescencia [21]

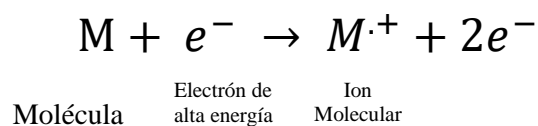
Espectros de excitación y emisión

Para realizar un experimento de fluorescencia es necesario seleccionar una longitud de onda de excitación (λ_{ex}) mediante un monocromador y se observa la luminiscencia a través de un segundo monocromador, colocado generalmente a 90° respecto a la luz incidente. Si se mantiene la longitud de excitación fija y se registra la radiación emitida, se obtiene un *espectro de emisión*, el cual es la representación de la intensidad de emisión frente a la longitud de onda. Por otro lado, si se mantiene la longitud de onda de emisión (λ_{em}) y se varía

la longitud de onda de excitación, se obtiene un *espectro de excitación*, el cual es la representación de la intensidad de emisión frente a la longitud de onda de excitación [21].

6.4 Espectrometría de masas

En un espectrómetro de masas se analizan muestras en estado gaseoso a presión baja y son bombardeadas por un haz de electrones de alta energía. La energía de los electrones que se bombardean es usualmente 70 eV y el propósito de ellos es desalojar a uno de los electrones de la muestra para producir un catión llamado *ion molecular* [21].



El ion molecular no es solamente un catión, pues posee además un número impar de electrones, por lo que es también un *radical libre*. Por lo tanto, pertenece a un grupo de iones llamado *catión radical*. No todos los iones moleculares tienen la misma cantidad de energía excedente, pero para la mayoría, el excedente será muy superior a la que se requiere para romper los enlaces covalentes (50 a 100 kcal/mol). Así, poco después de que se forman los iones moleculares, éstos comienzan a fragmentarse dependiendo de los átomos que conforman los enlaces. La fragmentación puede llevarse a cabo en diversas formas dependiendo de la naturaleza del ion molecular específico [21].

Por lo tanto, es posible clasificar a los cationes con base en su relación masa/carga, *m/e*. En el equipo, la selección de los iones se hace en el campo magnético, y esto es posible porque las partículas están cargadas. De manera general, el campo magnético empleado en dicha técnica hará que los iones que se mueven a través de él lo hagan en una trayectoria que representa parte de un círculo. El radio de curvatura de esta trayectoria (*r*, cm) está

relacionado con la relación m/e de los iones, la intensidad del campo magnético (H, gauss) y al voltaje de aceleración (V, volts). La ecuación que describe dicha relación es (ec. 12):

$$\frac{m}{e} = \frac{4.82 \times 10^{-5} r^2 H^2}{V} \quad (12)$$

Puede observarse que si r y V permanecen constantes entonces (ec. 13):

$$\frac{m}{e} = H^2 \quad (13)$$

Lo que ésta relación indica es que, si se mantiene constante el voltaje de aceleración y se aumenta progresivamente el campo magnético, aquellos iones con relaciones m/e progresivamente mayores, viajarán en una trayectoria circular de radio r que corresponde al tubo del equipo. Es decir, el detector recibirá los iones de una forma progresivamente mayor. Este proceso se conoce como “enfoque magnético” y el espectrómetro de masas lo lleva a cabo de forma automática [21].

Contribución isotópica.

Una aproximación para la fórmula molecular de un compuesto es a través de la distribución natural de isótopos de los diferentes elementos. Las moléculas contienen isótopos pesados que muestran picos altos en relación masa/carga (m/e) una o más unidades de lo normal. Los isótopos pesados se encuentran en proporciones definidas y la probabilidad de encontrar uno o más en la molécula puede ser calculada, con ello se puede predecir el peso del pico $M + 1$ relativo al pico base. Por ejemplo, las abundancias isotópicas del C, H y O se han estudiado ampliamente y se presentan a continuación [**Tabla 2**] [22].

Tabla 2. Distribución isotópica de H, C, O, N y Dy.

Elemento	Peso atómico (UMA)	Isótopos	Abundancia relativa %
H	1.00714	¹ H	99.98
		² H	0.015
C	12.01115	¹² C	98.88
		¹³ C	1.12
N	14.0067	¹⁴ N	99.63
		¹⁵ N	0.366
O	15.9994	¹⁶ O	99.96
		¹⁷ O	0.037
		¹⁸ O	0.240
Dy	162.500	¹⁶⁴ Dy	0.06
		¹⁶³ Dy	0.10
		¹⁶² Dy	2.34
		¹⁶¹ Dy	18.91
		¹⁶⁰ Dy	25.51
		¹⁵⁸ Dy	24.90
		¹⁵⁶ Dy	28.18

Esta relación porcentual de isótopos hace posible observar una determinada distribución en el espectro de masas acorde a su abundancia respecto al ion más abundante [22].

7. Metodología

7.1 Instrumentación

Para la determinación de la temperatura de fusión se utilizó el fusiómetro marca SEV que posee un intervalo de 0 a 300 °C. Para la caracterización electrónica por IR se utilizó un espectrofotómetro Nicolet Magna-IR 750 con pastillas comprimidas de KBr en la zona de 4000-400 cm^{-1} . Los espectros de UV-Visible se obtuvieron con un espectrofotómetro Hatch 5000 en celdas de cuarzo de 1 cm de ancho, utilizando metanol o DMSO como disolventes respectivamente en la zona de 200 a 800 nm, para las mediciones de espectrometría de masas se utilizó un espectrómetro JEOL MStation JMS-700 utilizando la técnica de (FAB+) utilizando NBA (N-Bromo acetamida) como matriz. Las mediciones de fluorescencia fueron realizadas con una fuente de excitación de láser UV de 325 nm y 150 mW de marca Melles Griot, registrando los datos con un monocromador de medio metro marca Sciencetech modelo 9040 y un fotodetector de silicio marca Sciencetech. Todas las mediciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente.

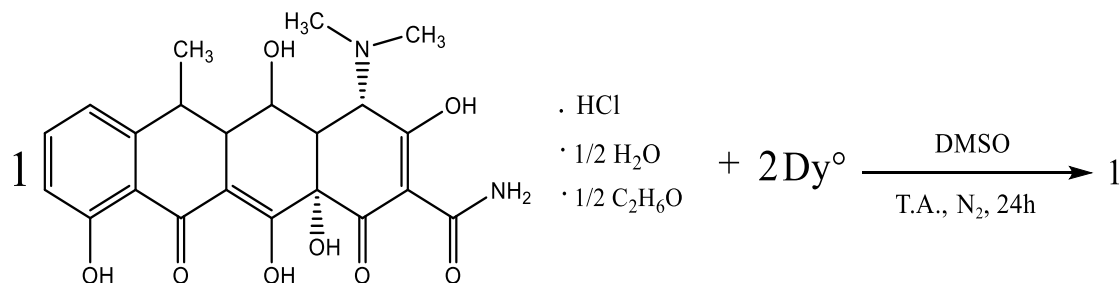
7.2 Materiales y reactivos

Los reactivos utilizados fueron adquiridos en los laboratorios Sigma-Aldrich y se utilizaron sin purificación adicional. El ligante doxiciclina se compró y utilizó como Hiclato de doxiciclina la cual se encuentra con HCl, Metanol y Agua para estabilizar a la molécula.

7.3 Síntesis

Metodología para la obtención de 1 (1:2).

Se agregaron 3 mL de DMSO a 1 mmol de hclato de doxiciclina. Posteriormente, se adicionaron 2 mmol de Dy^o a la disolución de doxiciclina. Dicha reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente con atmósfera inerte de nitrógeno y agitación magnética. **[Esquema 9]**

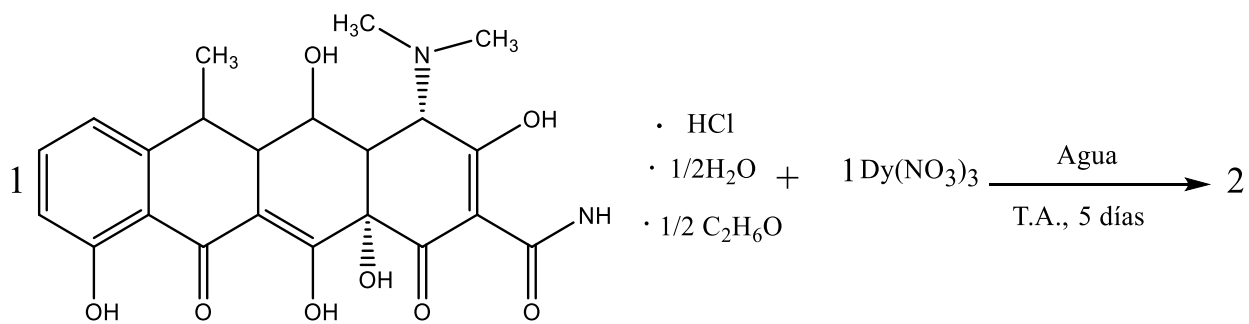


Esquema 9. Reacción de síntesis directa 1:2.

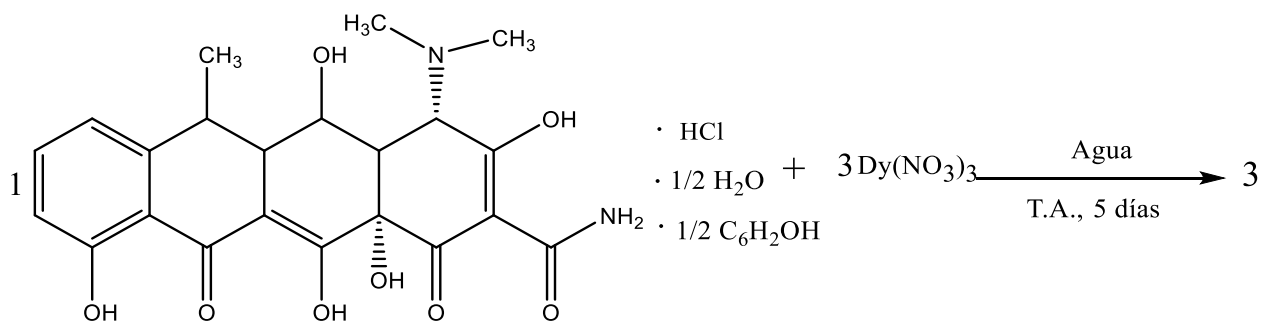
Metodologías para la obtención de 2 (1:1) y 3 (1:3).

Para la preparación de **2**, se adicionaron 0.05 mmol de Dy(NO₃)₃ a 5 mL de disolución acuosa con 0.05 mmol de Hclato de doxiciclina. Después de reaccionar durante 5 días a temperatura ambiente. El sólido formado es separado por filtración al vacío, después es lavado con agua y etanol. Finalmente es secado en condiciones ambientales. **[Esquema 10]**

Para la preparación de **3**, se adicionó 1 mmol de Dy(NO₃)₃ 15 mL de disolución acuosa con 1.5 mmol de Hclato de doxiciclina. Después de reaccionar durante 5 días a temperatura ambiente. El sólido formado es separado por filtración al vacío, después es lavado con agua y etanol. Finalmente es secado en condiciones ambientales. **[Esquema 11]**



Esquema 10. *Reacción de síntesis tradicional con estequiometría 1:1*



Esquema 11. *Reacción de síntesis tradicional con estequiometría 1:3*

8. Resultados y discusión

Se llevó a cabo la síntesis de compuestos de coordinación a través de dos rutas de síntesis: tradicional (usando una sal metálica) y (directa con el metal en estado de oxidación cero) y se caracterizaron diferentes productos de reacción.

La síntesis directa se realizó en atmósfera de nitrógeno y en baño de aceite con agitación magnética. Al momento de iniciar la reacción se observaba el líquido amarillo correspondiente a la disolución de hidrato de doxiciclina en DMSO y el Dy^0 con apariencia metálica. Se observó que el metal en estado metálico tardó 24 horas en desaparecer completamente del fondo de matraz y la disolución se volvió de color café oscuro. No se obtuvo precipitado, sin embargo, al retirarse la reacción se filtró al vacío con doble papel filtro para retirar posibles impurezas y se colocó en una caja Petri para que el disolvente se evaporara lentamente. Al final se obtuvo un sólido café oscuro cristalino con brillo metálico. A este sólido se le realizaron las correspondientes pruebas de solubilidad resultando únicamente poco soluble en DMSO, también, se midió su temperatura de fusión sin observar cambios observando desde el microscopio y sin fundir hasta $300^{\circ}C$ que es la temperatura máxima que alcanza el equipo.

En cuanto a las reacciones de síntesis tradicional, se observó que la doxiciclina se disolvió inmediatamente en agua junto con la sal metálica. Se probaron diferentes tiempos de reacción y se les dio seguimiento por cromatografía en capa fina en un sistema Acetato de etilo/Metanol 7:3 colocando los puntos correspondientes a la materia prima y a la alícuota tomada de la reacción, este seguimiento se hizo cada hora y después cada día hasta observar que la materia prima se había agotado al quinto día, observando la formación de un precipitado amarillo en el fondo del matraz. La reacción se retiró y el precipitado formado se

filtró al vacío lavando con agua para eliminar los subproductos obtenidos: HCl, metanol del hidrato de doxiciclina, H_2NO_3 formado del intercambio grupos nitro de la sal metálica y los protones del ligante. Finalmente, el precipitado se colocó en una caja Petri esperando que se evaporara el exceso de disolvente lentamente, para posteriormente poder caracterizarlos fisicoquímicamente y con las diferentes espectroscopías. En cuanto a la solubilidad, se observó que ya no se disolvían en agua sino, en metanol, acetato de etilo y DMSO, lo que funcionó como un primer indicio de que se trataba de una sustancia diferente a los reactivos. El producto **2** correspondiente a una estequiometría 1:1 dio como resultado un precipitado de color amarillo, posteriormente se aumentó la cantidad de equivalentes de la sal metálica debido a que la doxiciclina tiene varios sitios de coordinación para buscar la formación de una estructura cristalina, sin embargo, no se ha obtenido monocristal de los productos obtenidos.

8.1 Caracterización Físicoquímica

En la caracterización físicoquímica de los productos obtenidos se midió la temperatura de fusión que es una propiedad de cada compuesto y nos da información acerca de su estabilidad y pureza, además nos ayuda a tener una primera impresión sobre si se llevó a cabo o no la reacción al compararlo con la temperatura de fusión de los reactivos [Tabla 3]. En nuestro caso, los productos obtenidos no fundieron, sino que se *descompusieron* a las temperaturas reportadas en la tabla 4. La temperatura de descomposición es aquella a la cual un compuesto químico sufre una termólisis; es decir, se descompone en otras sustancias más simples (o más complejas), sin llegar necesariamente a dividirse en sus elementos químicos. Además, de intentar obtener la temperatura de fusión, también se realizaron pruebas de solubilidad a los productos obteniéndose los siguientes resultados. [Tabla 4]

Materia prima	Temperatura de fusión (°C)	Apariencia
Doxiciclina hiclato	206	Polvo amarillo
Dy ^o	1412	Metálico
Dy(NO ₃) ₃	N/D	Sólido blanco

Tabla 3. Características físicas de los reactivos utilizados.

Caracterización Físicoquímica

Clave de producto	Sal o metal	Disolvente mL	Solubilidad	Temperatura de descomposición	Tiempo de reacción	Apariencia	Rendimiento
1 (1:2)	Dy ^o	DMSO 3 mL	DMSO, Parcialmente MeOH	Sin fundir a 300°	1 día	Líquido café oscuro en forma de láminas con aparencia de vidrio	38%
2 (1:1)	Nitrato de Dy(III)	Agua 5 mL	Acetato de etilo, Metanol, DMSO	170 - Cambio de color. Sin fundir a 300°	5 días	Polvo color amarillo	28%
3 (1:3 L-M)	Nitrato de Dy(III)	Agua 10 mL	Acetato de etilo, Metanol, DMSO	190 - Cambio de color. Sin fundir a 300°C	5 días	Polvo amarillo casi blanco.	20%

Tabla 4. Condiciones de reacción y resultados de pruebas físicoquímicas.

8.2 Espectros de UV-Vis de 1, 2 y 3

Las mediciones de **1**, **2** y **3** se hicieron en DMSO debido a que todos los productos de reacción son solubles en él y para tener un estándar en las mediciones realizadas. Se realizaron dos ensayos, uno con concentración de 1.6×10^{-5} M para observar el desplazamiento de las señales del ligante comparado con las de los productos, **1**, **2** y **3** en la zona de alta energía y otro con concentración de 3.31×10^{-5} M observar mejor las transiciones en la región de baja energía donde aparecen las transiciones *f-f*.

Es importante resaltar, que el Dy(III), como el resto de los lantánidos, conserva íntegramente sus propiedades magnéticas y electrónicas debido a que las interacciones con el ligante son débiles y el fenómeno de campo cristalino no se lleva a cabo, por ello, de manera electrónica, los orbitales no son orientados acorde a la geometría que adopte con el ligante.

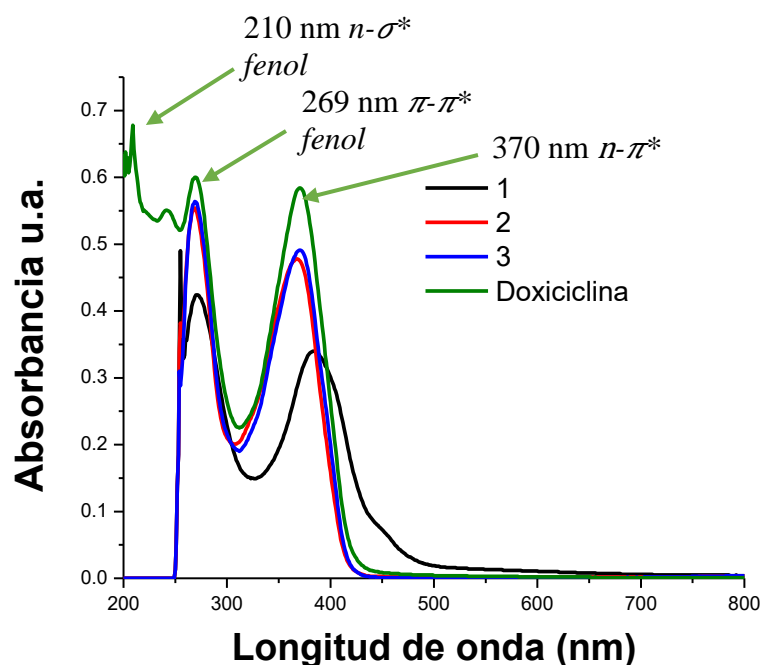


Gráfico 1. Comparación de espectros de UV-Visible de Doxiciclina con productos **1** (*Síntesis directa*), **2** y **3** (*Síntesis tradicional, 1:1, 1:3*)

Se realizaron los espectros de UV-visible de la materia prima y de los tres productos obtenidos comparando las señales de cada uno para obtener indicios de si la coordinación se llevó a cabo o no.

Respecto a la materia prima se observan las señales más representativas del ligante a 269 nm que corresponde a una transición de $\pi-\pi^*$ del fenol presente en la doxiciclina, así como la señal a 358 nm que corresponde a una transición de $n-\pi^*$ ya que se tienen pares de electrones libres de los oxígenos y nitrógenos presentes **[Gráfico 1]**.

Al comparar los espectros de los productos con la materia prima si se observan cambios notables. Por ejemplo, para el producto **1** las longitudes de onda representativas del ligante se desplazaron hacia longitudes de onda más largas, es decir a menor energía. En la literatura se ha observado que un indicio de que el Dy(III) si forma compuestos de coordinación es, que se observa un desplazamiento hacia el rojo que es característico del efecto nefelauxético [12]. Al observar este efecto nos indica que las repulsiones electrón-electrón se ven disminuidas y que hay cierta covalencia entre el metal y el ligante, es decir, hay compartición de electrones.

Por la naturaleza de los orbitales f , se esperan señales muy débiles en la región de baja energía que son permitidas por el dipolo magnético y son de tipo g . Para poder determinar la presencia de transiciones $f-f$, se realizaron mediciones con la muestra más concentrada y se realizó la deconvolución de gaussianas de la envolvente en la región de 450 – 800 nm corroborando la presencia del metal en los compuestos de coordinación.

- Espectro de UV-Vis de **1**

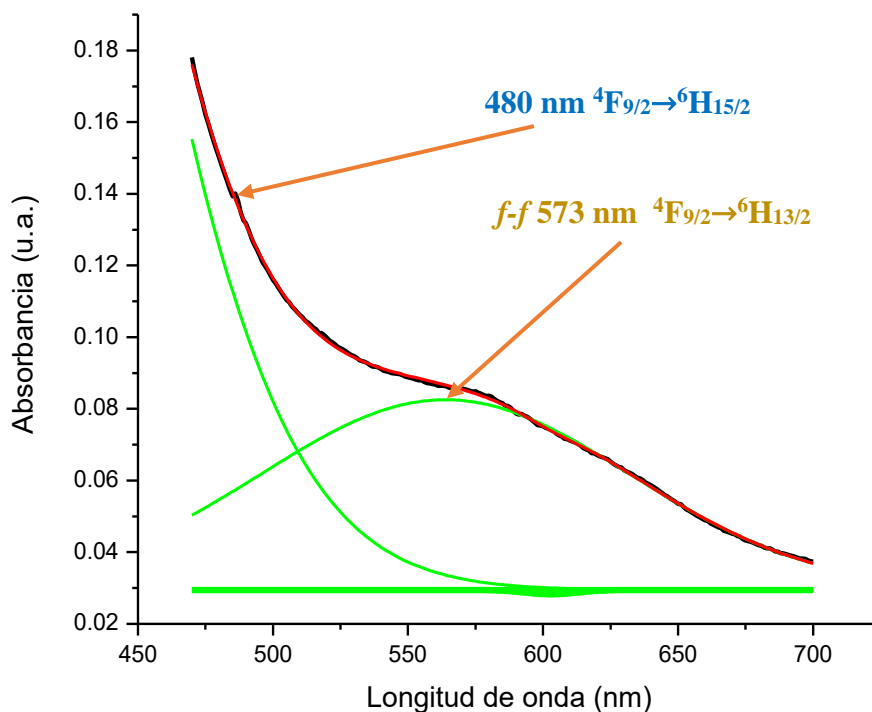


Gráfico 2. Análisis mediante gaussianas del espectro de UV-Vis del compuesto **1** en zona de baja energía.

En el espectro de **1** en la zona de 450 a 700 nm se hizo la deconvolución de gaussianas con el programa *OriginPro 8* y se encontraron las dos bandas características para compuestos de coordinación con Dy(III): 480 nm y 570 nm que corresponden a las transiciones para el amarillo $4F_{9/2} \rightarrow 6H_{13/2}$ (más intensa) y para el azul a 480 nm $4F_{9/2} \rightarrow 6H_{15/2}$ que confirman la coordinación del ligante con el Dy(III) [Gráfico 2] [16].

Espectro de UV-Vis de 2

Se observaron diferentes transiciones de tipo $f-f$ en la zona de baja energía con máximos en 507, 524, 577, 601 y 642 nm. Dichas señales también confirman la coordinación ya que no aparecen en el espectro de la materia prima [Gráfico 3]. También se obtuvieron las señales características correspondientes las transiciones ${}^4F_{9/2} \rightarrow {}^6H_{15/2}$ y ${}^4F_{9/2} \rightarrow {}^6H_{13/2}$ que se han reportado en la literatura como un indicio de que se encuentra presente el ion metálico. Las gaussianas que aparecen en 507, 524 y 642 nm son transiciones d-d que se encuentran traslapadas con las transiciones f-f electrónicas [16].

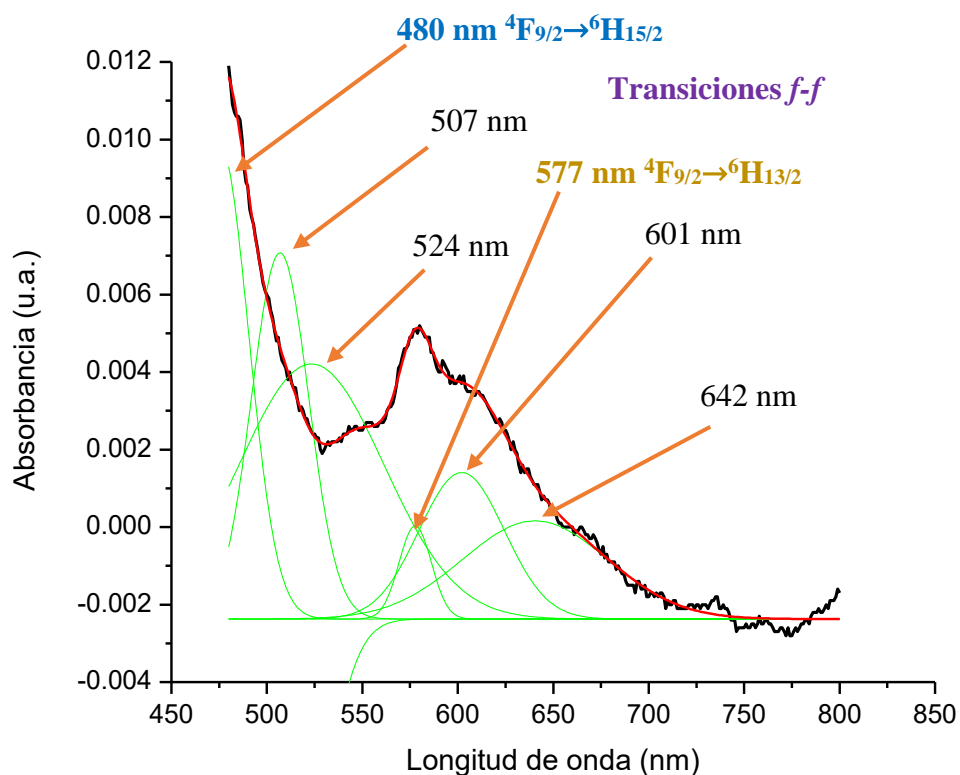
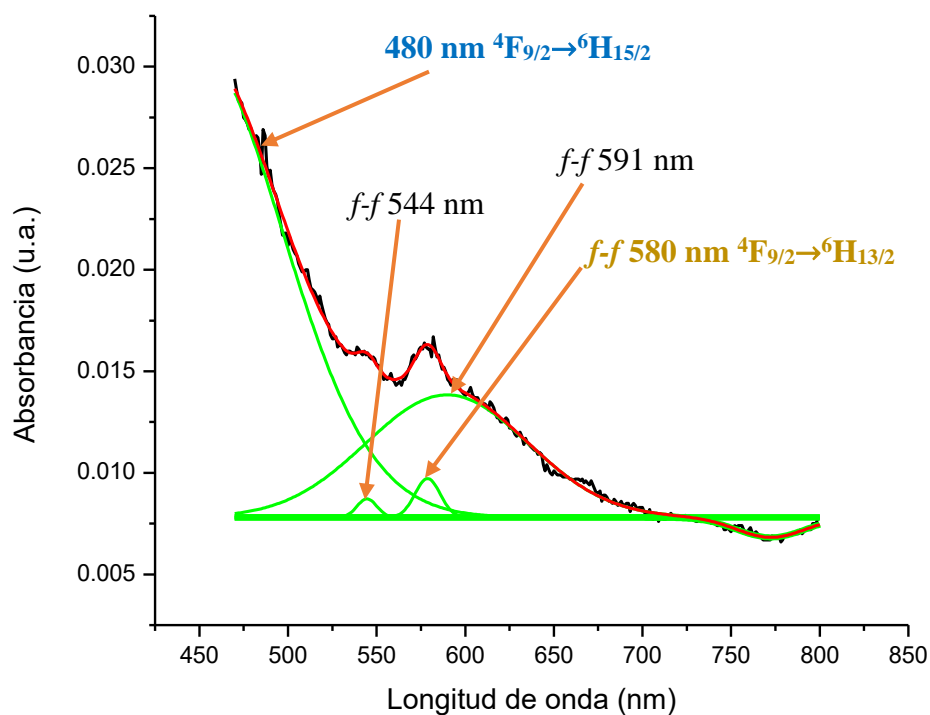


Gráfico 3. Análisis mediante gaussianas del espectro de UV-Vis del compuesto 2 en zona de baja energía.

- Espectro de UV-Vis de **3**

En el espectro de UV-Vis del compuesto **3** se observa también la aparición de dos bandas características del Dy(III) con máximos de absorción en 580 nm, (que es cercano al valor de una transición $^4F_{9/2} \rightarrow ^6H_{13/2}$ y otra a 480 nm correspondiente a la transición $^4F_{9/2} \rightarrow ^6H_{15/2}$) [Gráfico 4]. Las dos señales también aparecieron en el espectro en la zona de baja energía de **1** y **2**. Ambas señales no aparecían en el espectro de UV-Vis de la materia prima lo que nos lleva a confirmar nuevamente la presencia del ion metálico en los compuestos obtenidos. [16]



*Gráfico 4. Análisis mediante gaussianas del espectro de UV-Vis del compuesto **3** en zona de baja energía.*

8.3 Espectros de IR de 1, 2 y 3.

- *Caracterización de IR de los productos.*

Primero se caracterizaron las vibraciones del ligante doxiciclina en el espectro de IR [Gráfico 5], para compararlas con las de los productos y así determinar si la coordinación se llevó a cabo y cómo se vieron afectadas dichas señales. Las mediciones se realizaron en sólido haciendo pastillas con KBr a temperatura ambiente. [Tabla 5]

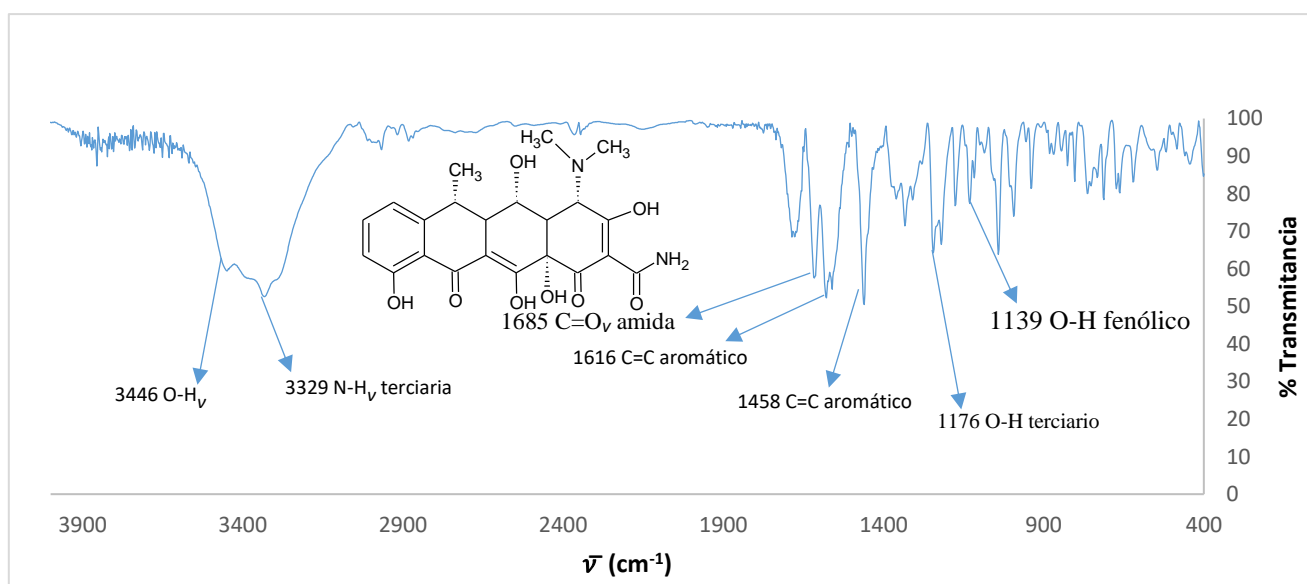


Gráfico 5. Espectro de IR de doxiciclina.

Tabla de asignación de bandas características del ligante doxiciclina	
Vibración $\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Número de onda cm ⁻¹
$\nu_{C=O}$	1685 (ν_s)
ν_{O-H}	2500~3000
$\nu_{aromático}$	1978 ~1813
ν_{N-H} Amida	~3320
ν_{N-H} (terciaria)	Dos señales: 1230 - 1030

Tabla 5. Asignación de las señales de IR de la doxiciclina

Comparación general de los espectros de IR de la materia prima con los productos

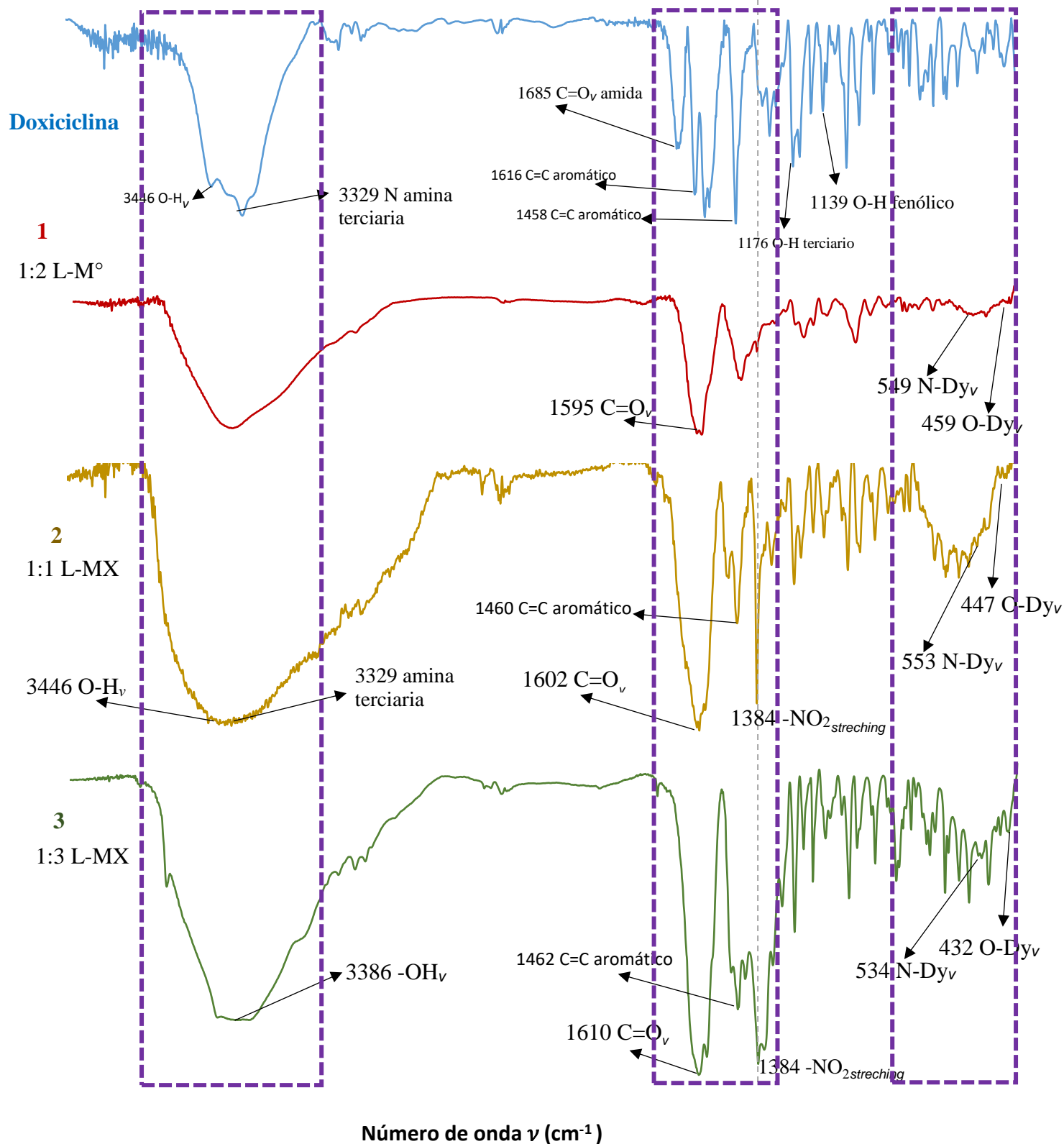


Gráfico 6. Comparación de espectros de IR de doxiciclina con 1, 2 y 3.

Asignación $\nu(\text{cm}^{-1})$	Doxiciclina	1	2	3
ν_{O-H}	3450 - 3600	3450 - 3600	3450 – 3600 Ensanchamiento de señal	3450 – 3600 Ensanchamiento de señal
$\nu_{\text{aromático}}$	1978 ~1813	1978 ~1813	1978 ~1813	1978 ~1813
$\nu_{C=O}$ amida primaria	1690		Combinación de señales de 1600 – 1620 cm^{-1}	
ν_{N-H} Amida	~3320	Ensanchamiento de señal por posible coordinación.		
ν_{O-Dy}		~459	~447	~432
ν_{N-Dy}		~549	~553	~534
ν_{-NO_2}			Aparición de señal muy fina	

Tabla 6. Asignación de señales de IR para 1, 2 y 3.

En la zona de 1600 cm^{-1} se observan señales no simétricas que corresponden a un conjunto de señales de carbonilos que no son equivalentes entre sí debido a que algunos se encuentran participando en la coordinación y otros se encuentran libres. Además, en los espectros de **2** y **3**, en la región de 3000 a 3600 cm^{-1} se observa un ensanchamiento de la señal debido a que las reacciones se llevaron a cabo en agua y proponen estructuras en las que se encuentra presente en la esfera de coordinación, lo que ocasiona que se observe la presencia de puentes de hidrógeno. Lo anterior no sucede en **1** pero si se observa la desaparición de las señales correspondientes a los grupos $-OH$ y $-NH_3$ donde posiblemente se llevó a cabo la coordinación. Es importante señalar, que en **2** y **3** fueron obtenidos con $Dy(NO_3)_3$ y que es posible que dentro del compuesto de coordinación haya grupos $-NO_2$ unidos al metal, la señal de dicho grupo funcional aparece en la región de 1600 cm^{-1} por lo que puede verse traslapada en la señal ancha que aparece en los espectros de IR

correspondientes a dichos productos, además, puede observarse la aparición de una señal muy fina que también corresponde a la vibración de *stretching* a 1384 cm^{-1} del grupo $-\text{NO}_2$. Es importante aclarar, que los enlaces Dy-O Y N-O no son enlaces completamente covalentes, es decir la interacción es ligeramente más débil, esto es lo que propicia que sus señales aparezcan a números de onda de 447 cm^{-1} porque la cantidad de energía que se necesita para pasar de un estado vibracional a otro es menor.

8.4 Espectro de luminiscencia – fluorescencia de 1, 2 y 3.

Las mediciones se realizaron en sólido excitando la muestra con una longitud de onda de 325 nm, obteniendo espectros similares para los tres productos con las mismas señales de emisión. Es importante señalar que se encontró el comportamiento esperado para el Dy(III) reportado en la literatura ya que en fluorescencia los metales presentan señales características que sirven para identificarlos en diferentes muestras [Gráfico 7] [16].

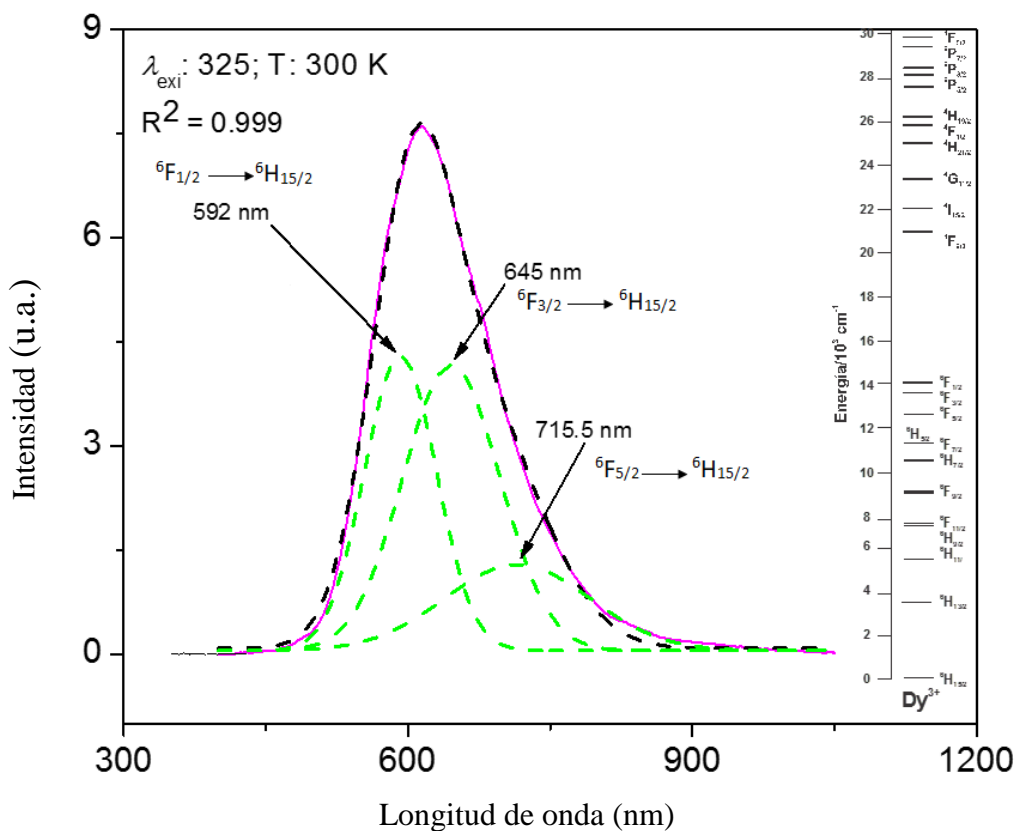


Gráfico 7. Espectro de fluorescencia y descomposición en gaussianas para predecir las transiciones entre los niveles energéticos de los orbitales f

Para los compuestos obtenidos, se eligió la caracterización por fluorescencia debido a que los lantánidos presentan luminiscencia bajo luz UV, todos ellos poseen estados muchos niveles excitados con una gran variedad de energías y de larga vida media.

De acuerdo con las señales observadas se puede establecer un diagrama donde se representa el “efecto antena” el cual consiste en que el ligante absorbe radiación de energía $h\nu$ excitándose a un estado triplete de alta energía, $S = 2s + 1 = 2(1) + 1 = 3$. Posteriormente ocurre un decaimiento a través de un cruce intersistema a un estado singulete $S = 2(0) + 1 = 1$ propio del ligante y finalmente ocurre una transferencia del estado singulete excitado del ligante a los dobles de kramers del metal que son magnéticos. [12] **[Figura 8]**.

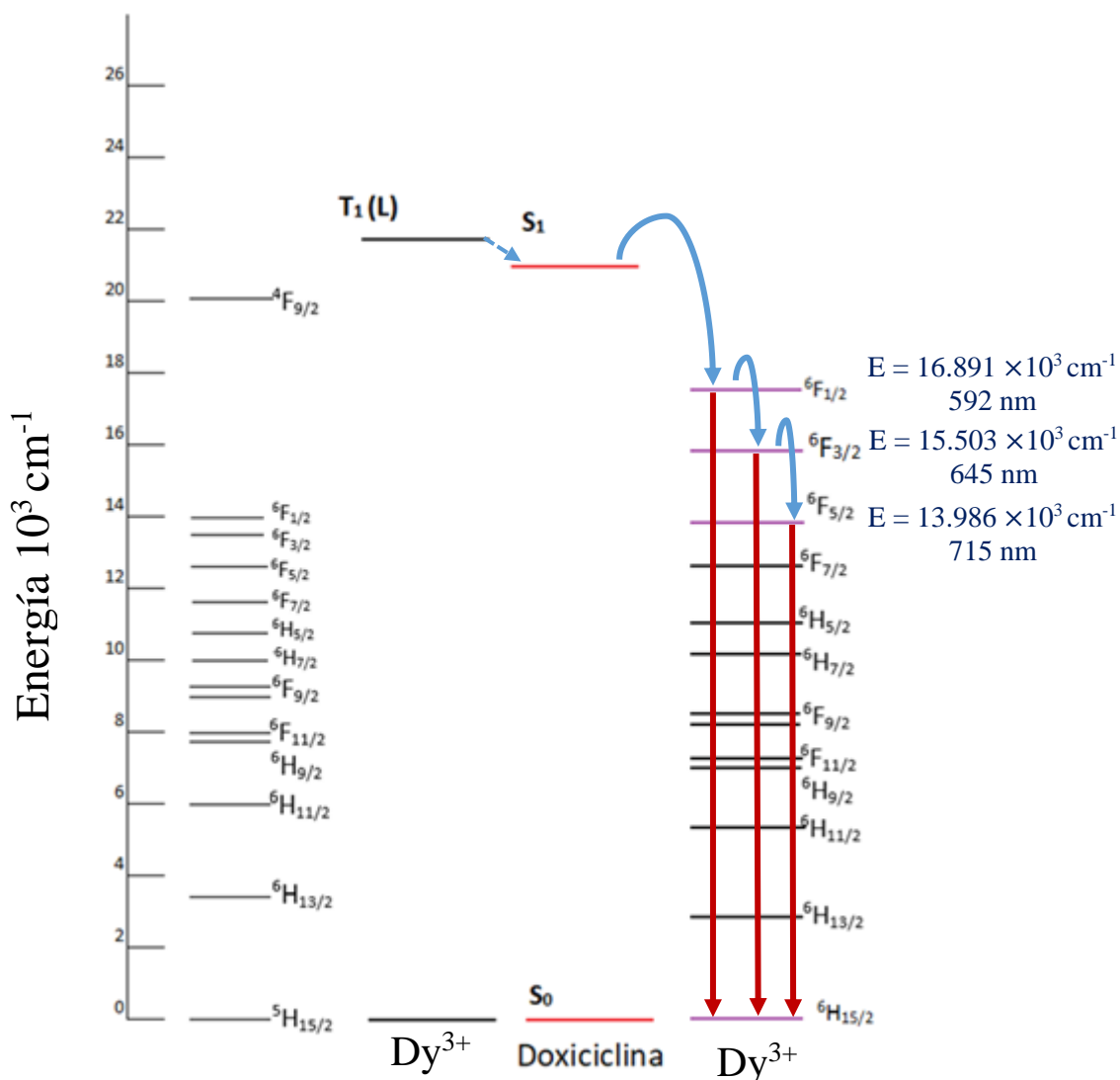


Figura 8. Diagrama de Jablonski propuesto a partir del gráfico de emisión obtenido experimentalmente.

En el espectro [**Figura 8**] se observaron las señales para el Dy(III) que previamente han sido reportadas previamente en la literatura y que ayudan a corroborar la formación de los nuevos compuestos de coordinación. Por lo tanto, la señal a 592 nm corresponde a una emisión de ${}^6F_{1/2} \rightarrow {}^6H_{15/2}$, la señal de 645 nm corresponde a una emisión de ${}^6F_{3/2} \rightarrow {}^6H_{15/2}$ y la señal de 715.5 nm corresponde a una emisión de ${}^6F_{5/2} \rightarrow {}^6H_{15/2}$, es decir, se llevaron a cabo emisiones en los niveles de energías más bajas [16].

8.5 Espectros de masas de 1, 2 y 3.

A continuación, se presentan los espectros de masas para los productos **1**, **2** y **3**. En ellos se propone la estructura para el pico ion molecular con mayor abundancia y las posibles fragmentaciones que se llevaron a cabo. En todos los espectros se observa la presencia de la materia prima en un valor de 445 m/z [20].

Espectro de masas del producto de reacción 1.

En la estructura propuesta para el producto **1** [Gráfico 8] se propone que moléculas del disolvente utilizado en la reacción se encuentren participando en la esfera de coordinación formando enlaces Dy-O los cuales presentan mayor preferencia respecto de la unión del disprosio con otros átomos. También se propone la presencia de grupos nitrato pertenecientes a la sal metálica que también se observan en la espectroscopía de IR como una señal muy fina y bien definida a 1384 cm^{-1} .

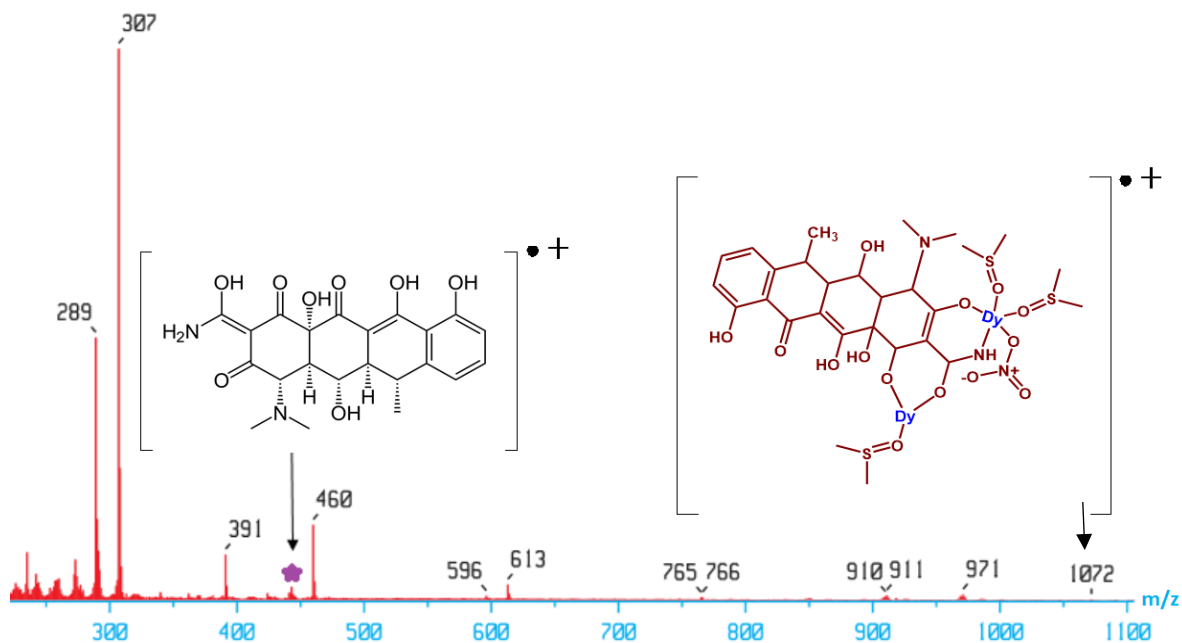


Gráfico 8. Espectro de masas de **1**.

Espectro de masas del producto de reacción 2

En el espectro **2** se elucidó la estructura del pico ion molecular con valor de 1721 m/z encontrándose ahora la presencia de agua en la esfera de coordinación del disprosio, esto también se puede corroborar en el espectro de IR ya que es el espectro que presenta la señal más ancha de los tres compuestos en la zona de 3600 cm^{-1} . En este caso se tienen dos centros metálicos y tres grupos doxiciclina, también se encontró el fragmento perteneciente a la materia prima en 445 m/z [**Gráfico 9**].

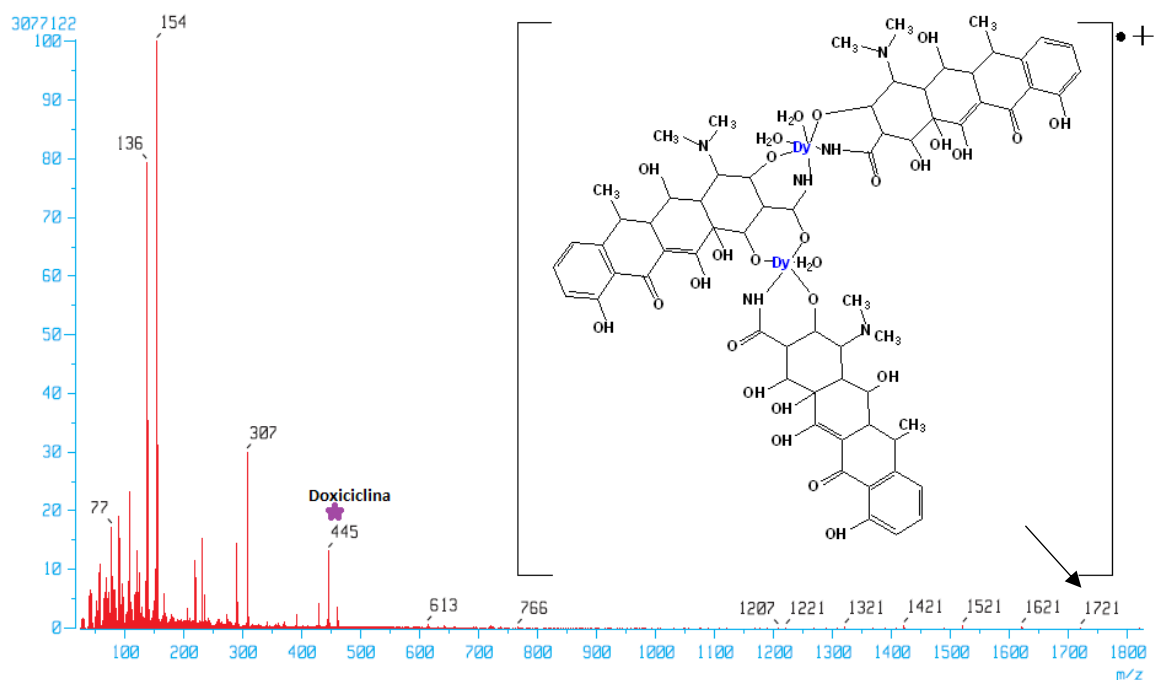


Gráfico 9. Espectro de masas de **2**.

Espectro de masas del producto de reacción 3

Para **3** se observó la coordinación de un centro metálico a dos doxiciclinas, además también hay una molécula de agua presente en la esfera de coordinación. Comparada con las señales obtenidas en IR se observa en la zona de 3600 cm^{-1} la señal correspondiente a la formación de puentes de hidrógeno es menos ancha comparada con la del espectro de **2** en donde, por espectrometría de masas, se observa una mayor cantidad de moléculas de agua en la esfera de coordinación. Lo cual nos lleva a pensar que las estructuras propuestas son coherentes con los resultados obtenidos previamente. En este espectro también se observa el ion molecular correspondiente a la materia prima con un valor de 445 m/z [Gráfico 10].

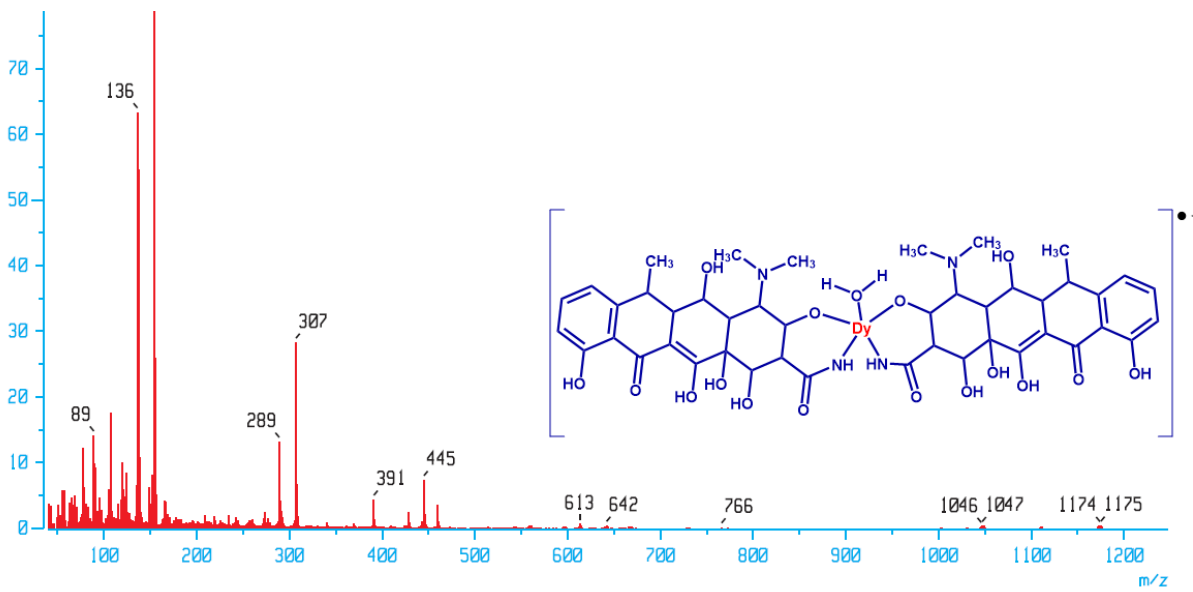


Gráfico 10. Espectro de masas de 3.

9. Conclusiones

Se obtuvieron de forma reproducible los nuevos compuestos de coordinación **1-3** entre Dy(III) y la doxiciclina, se determinaron los rendimientos de las reacciones y se caracterizaron fisicoquímicamente obteniendo sus temperaturas de fusión y solubilidad; además, se caracterizaron espectroscópicamente por los métodos de UV-Vis, IR, fluorescencia y EM confirmando que la coordinación si se llevó a cabo. Las estructuras propuestas con base en los estudios mencionados anteriormente son las siguientes:

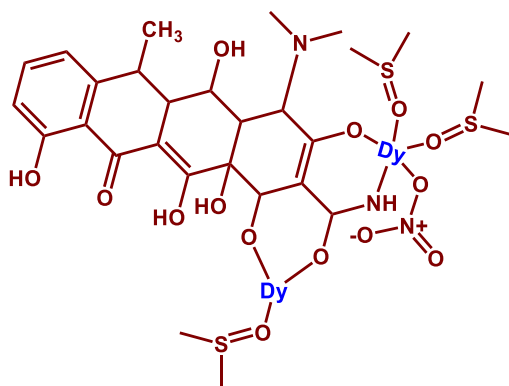


Figura 9. Estructura propuesta del producto 1.

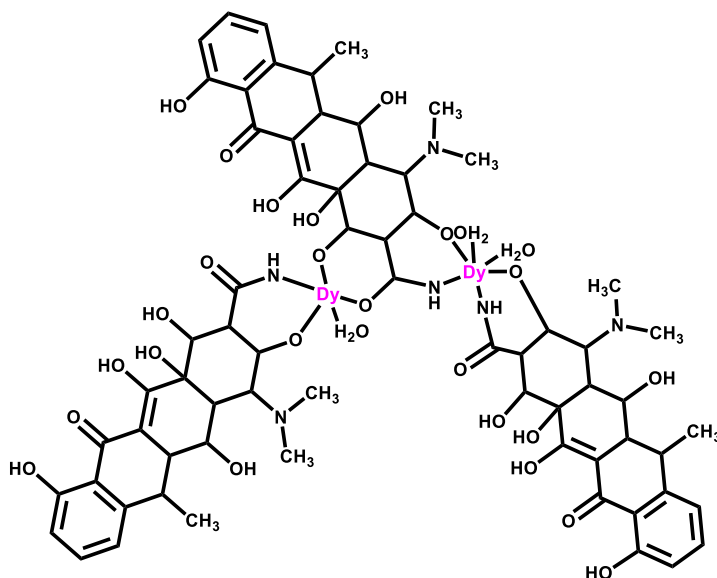


Figura 10. Estructura propuesta del producto 2.

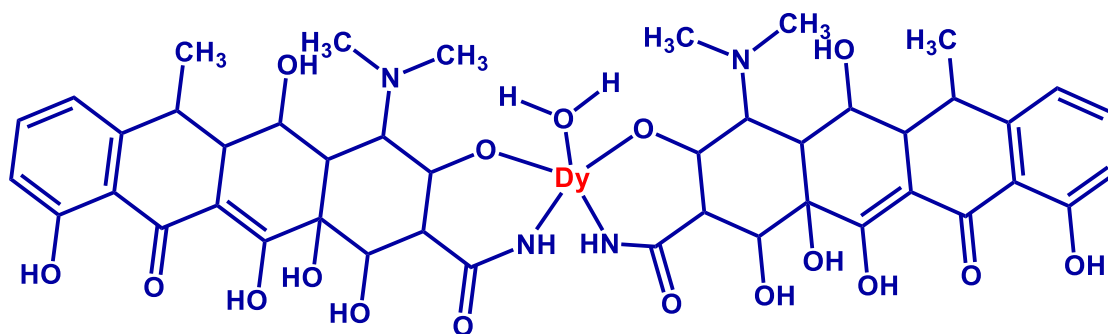


Figura 11. Estructura propuesta del producto 3.

Con la caracterización fisicoquímica se confirmó que los productos son especies diferentes a la materia prima, ya que las temperaturas de fusión y las solubilidades de las sustancias obtenidas fueron diferentes a la de la doxiciclina. En la espectroscopia de UV-Vis se observó la aparición de señales a baja energía, específicamente se concluyó la presencia del Dy(III) al observar sus dos bandas características correspondientes a las transiciones $^4F_{9/2} \rightarrow ^6H_{15/2}$ y $^4F_{9/2} \rightarrow ^6H_{13/2}$ para la emisión de azul y amarillo (más fuerte) respectivamente. Además, en la espectroscopia de IR se observó el desplazamiento de las señales a más baja energía de los átomos donde se llevó a cabo la coordinación. En la zona de baja energía aparecieron dos señales alrededor de 447 y 597 cm^{-1} que pertenecen a la vibración de los nuevos enlaces Dy-O y Dy-N respectivamente. Además, en la zona de 1600 cm^{-1} se observaron señales anchas debidas a la presencia de carbonilos diferentes, ya que algunos participaron en la coordinación y otros aún se encuentran libres en el ligante. También se pudieron comparar los tres espectros respecto a la esfera de coordinación que poseían ya que, a mayor cantidad de moléculas de agua coordinadas, la señal perteneciente a la formación de puentes de hidrógeno a 3600 cm^{-1} se hizo más ancha. En la espectroscopia de fluorescencia se observaron las señales características de Dy(III) y fue interesante apreciar que los tres compuestos producen resultados semejantes, este resultado se esperaba debido a que los

espectros de emisión son diferentes para cada metal y sirven para identificar si se encuentran presentes en diferentes compuestos. Finalmente, la espectrometría de masas, permite proponer estructuras para los compuestos **1**, **2** y **3** que fueran coherentes con los resultados obtenidos es espectroscopia de IR.

Conclusiones personales

El presente trabajo me dejó una gran enseñanza tanto en conocimientos teóricos como en técnicas de experimentación. Comprendí que en la licenciatura se tiene un bagaje de conocimientos que puede ser direccionado, en este caso, a sintetizar compuestos con determinadas aplicaciones estudiando minuciosamente las propiedades de las especies utilizadas, además me permitió conocer la naturaleza de los orbitales f la cual tiene un campo de investigación muy amplio y prometedor en cuanto a aplicaciones tecnológicas.

10. Bibliografía y referencias

- [1] F. Basolo, R. Johnson, *Química de los compuestos de coordinación*, 1980, España: Editorial Reverté
- [2] S. B. Raymond, *Introducción a la química de los polímeros*, 2002, España: Editorial Reverté.
- [3] A. Lehninger, *Principios de bioquímica*, 2009, 5ta Edición, Barcelona: Editorial Omega
- [4] C. Sun, Q. Wong, J. Brubaker, P. Wright, C. Lerner, K. Noson, M. Charest, D. Siegel, Y. Wong, A. Myers, *J. Am. Chem Soc.* 2008, 52, **130**, 17913.
- [5] P. Silva, F.C.S. Paula, W. Guerra, J. Silveira, F. Botelho, L. Vierra, T. Bartolotto, F. Fischer, G. Bussi, H. Terenzi, E. Ferreira-Maia. *J. Braz. Chem. Soc.* 2010, **21**, 7, 1237.
- [6] Khan, A. M.; Musarrat, J.; *Int. J. Biol. Macromol.* 2003, **33**, 49
- [7] P.R. Murray, K.S. Rosenthal, M.A. Pfaller, *Microbiología Médica 2009*, 6ta Edición, España, Editorial Elsevier
- [8]. E. Chartone-Souza, T. Loyola, M.B. Rodriguez, M.A. de B.C. Menezes, N.A. Rey, E. Pereira-Maia, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2005, **99**, 1001.
- [9]. M. Khorasami-Motlagh, M. Noroozifar, A. Moodi, S. Niroomand, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2013, **127**, 192
- [10] D. Shriver, P. Atkins, *Inorganic Chemistry*, 2000, 3ra edición, EUA: Editorial Freeman.
- [11] S.F.S Kettle, *Physical Inorganic Chemistry*, 1996, Editorial Springer.
- [12] J.R. Gispert, *Química de coordinación*, 2000, España: Ediciones Omega
- [13] A. Grasso, L. Teixeira, N. Vieria, L. Courrol, *J. Fluoresc* 2009, **19**, 715
- [14] S. Liu, J. Yang, X. Wu, F. Wang, F. Wang, Z. Jia, L. Mao., *Luminiscence* 2004, **19**, 352.
- [15] M.S. Attia, A.O. Youssef, R.H.-Sherif, *Analytica Chimica Acta*, 2014, **835**, 56
- [16] H. Zhang, *Journal of Luminescence*, 2013, **143**, 611
- [17] L. Liu, Y. Li, Shao-Xin Deng, Yu-Ping Zhang, *Inorganica Chimica Acta*, 2017, **457**, 1.
- [18] A. Zhang, *Journal of Luminescence*, 2012, **132**, 965
- [19] R.S. Drago, *Physical Methods for Chemist*, 1977, Florida: Editorial Surfside
- [20] L.G.Wade Jr., *Química Orgánica*, Volumen 1, 2012, Séptima Edición, México: Editorial Pearson.
- [21] D. C. Harris, *Análisis químico cuantitativo*, 2001, Segunda Edición, España: Editorial Reverté.

[22] R. L. Pecksok, L. D. Shields, *Modern methods of chemical analysis* 1968, Editorial: Wiley International Edition

[23] T.W.G. Solomons, *Química Orgánica*, 1981, Primera Edición, México: Editorial Limusa.