(152) THOMAS, C. B., ARNOLD, W. J. and KELLEY, W. N.: «J. Biol. Chem.», 248, 7, 2520, 1973.
(153) TISCHIELDJ, A., CREAGAN, R. P., NICHOLS, E. P. and RUDDLE, F. H.: «Dep. Biol. West Reserve».
(154) TORNHEIM: «J. Biol. Chem.», 249, 10, 3241. 1974.
(155) TORNHEIM, K. and LOWENSTEIN, J. M.: «J. Biol. Chem.», 1, 162, 1972.
(156) TORNEIM, K. and LOWENSTEIN, J. M.: (J. Biol. Chem.», 248, 8, 2670, 1973.
(157) VRIES, A. and SPERLING, O.: «Der urologie», 12, 153, 1973.
(158) WALTER, R. P., KOENIGK, E.: «Parasitol.». 25, 2, 227, 1974.
(159) WEYDEN, M. B., BUCKLEY, R. H. and KELLEY, W. N.: «Bioch. Biop research communications», 57, 3, 1974.
(160) WONG, P. C. and HENDERSON, J. F.: «Biochem. J.», 129, 1085, 1972.
(161) WOOD, A. W. and SSEEGMILLER, J. E.: «J. Biol. Chem.», 248, 1, 138, 1973.
(162) YIP, L. C. and BALIS, M. E.: «Biochem.», vol. 14, 14, 1975.
(163) YUNIS, J. J.: «Biochem. Methods en red cell genetics».
(164) YU, T. F., BALIS, M. E and KRENITSKY, T. A.: «Annals Inst. Med.», 76, 2, 255, 1976.
(165) ZEITLIN BECK, R., HERSHKO, A., RAZIM, A. and MAGER, J.: «Isr. J. Chem.», 2, 254, 1964.
(166) ZIMMER, J.. KHALIFA, A. S. and LIGHTBODY, J.: «Cancer res.», 35, 1, 68, 1975.
(167) ZIMMERMEN, T. P. and CHIANG, C. L.: «Biochem. Pharmacol.», 23, 17, 3473, 1974.

Interacciones moleculares entre los aniones complejos de los metales de transición y bases orgánicas nitrogenadas de importancia biológica

por el

Prof. Dr. DAN GHEORGHE CRACIUNESCU (*)

ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

Discurso de ingreso como Académico correspondiente, leído el 21 de octubre de 1976

I. INTRODUCCIÓN

a) *Interacciones entre los aniones complejos* $(CuX_4)^{2-}$ *y bases orgánicas nitrogenadas* (X = Cl^-, Br^-).

El estudio de las interacciones entre los aniones complejos $(CuX_4)^{2-}$ (X = Cl^-, Br^-) y las bases orgánicas nitrogenadas (algunas de las cuales representan grupos sustituyentes de elección en el dibujo de los medicamentos, como los derivados de acridina, quinoleína, piridina y piperacina) reviste particular interés, si tenemos presente que, en la interacción droga-receptor, el enlace intermolecular de hidrógeno tiene, según Kier y Korolkovicz (1), un importantisimo papel. El estudio de esas interacciones, así como el de la estructura de los complejos formados con sustancias de interés biológico o con los medicamentos, constituye un área importante de investigación dentro del campo pujante, «con más garra investigadora», que es la química Bio-Inorgánica [citando al Académico Dr. A. Doadrio (2)].

Williams indicaba que (3), tanto el ión Cu^{2+} como sus aniones complejos $(CuX_4)^{2-}$, juegan un importante papel en la «simulación» de varios procesos y reacciones biológicas. Recientemente, se dio mucho énfasis al estudio de las interacciones entre el Cu^{2+} y los agentes típicos secuestradores, en relación con la enfermedad de Wilson, producida por la presencia de un exceso de Cu^{2+} en el organismo humano (4).

Mediante el estudio de las interacciones entre los aniones $(CuX_4)^{2-}$ y aminas alifáticas, Remy (5), a partir de 1933, estudió una serie

(*) Departamento de Química Inorgánica y Analítica, Facultad de Farmacia, Madrid-3, España (Director: Acad. Prof. Dr. A. Doadrio).

de sales complejas $(CuCl_4)\ H_2\ (L)_2$ (donde L = amina alifática primaria o secundaria), en tanto que Spacu había obtenido y estudiado por RES los complejos formulados como $(CuX_4)\ H_2\ (L)_2$ (L = anilina, piridina) (6).

La escuela de Willett realiza una investigación estructural exhaustiva de las sales complejas formadas por los aniones $(CuCl_4)^{2-}$ y $(CuBr_4)^{2-}$ con las aminas alifáticas (estudios de rayos X) (7).

En una serie de trabajos, publicados a partir de 1972, Doadrio y Craciunescu (8-13) descubrieron un nuevo procedimiento para la obtención de los tetraclorocupratos originados por aminas aromáticas (derivadas de anilina, piridina, aminopiridinas y quinoleínas), el cual consistía en la reacción de las cantidades esteoquimétricas de $CuCl_2$ (disuelto en HCl 6 M) con el clorhidrato de la base orgánica, disuelto en mezcla etanol-HCl 6 M (1 : 1). Ese procedimiento llevaba a la obtención de los nuevos tetraclorocupratos, con mayor rendimiento y pureza, respecto a las técnicas de preparación empleadas por Remy y Spacu (5, 6).

Esa técnica se empleó también en la obtención de las sales complejas de los aniones del grupo VIII B, que se describirán luego.

Las líneas generales de nuestros trabajos anteriores (14-17) consisten en relacionar los factores de estructura electrónica de las aminas (notamente el Q_N), calculados por el método O. M. Hückel, con los datos cinéticos del efecto catalítico (en la descomposición de las disoluciones 1-10 por 100 H_2O_2), para esos complejos (14-17).

K = la constante de velocidad, se calcula siempre según la fórmula $K = 2{,}303/t \log (V x/V f - V x)$, donde t = tiempo (segundos).

K = constante de velocidad de la reacción $2\ H_2O_2 \rightleftarrows 2\ H_2O + O_2$ $(min)^{-1}$.

$V f$ = volumen del O_2 obtenido en la descomposición total del H_2O_2.

$V x$ = volumen del O_2 obtenido hasta el momento t.

Cuando la carga π electrónica localizada sobre el átomo N del ligando (cloroanilinas, nitroanilinas, xilidinas, metilpiridinas, dimetilpiridinas, mono y dimetilquinoleínas), aumentaba, como efecto de las sustituciones inducidas en el anillo aromático del ligando, la estabilidad y también la fuerza de las interacciones catión-complejo-anión complejo de las sales complejas aumentaban, presentando dichos complejos un pequeño efecto catalítico en la descomposición del H_2O_2 (14-17).

Ulteriores trabajos (18-19) de espectroscopía I. R., permitieron apreciar la fuerza del enlace intermolecular de hidrógeno existente en dichas sales (apreciado según desplazamientos hacia menores frecuencias de las bandas $\nu_s{}^{+}{}_{NH_2}$, $\nu^{+}{}_{N-H}$, con la carga electrónica π localizada sobre el átomo N (para los complejos laminares $(CuCl_4)\ (L\ H)_2$,

L = derivado de amina primaria). Casi siempre, el aumento de la carga π electrónica localizada sobre el átomo N, va acompañado de un fortalecimiento del I H B (enlace intermolecular de hidrógeno) existente en esas sales. Esos estudios se extendieron también a los tetraclorocupratos originados por ligandos (20) como las aminopiridinas, aminometilpiridinas y derivados de fenantrolina y de dipiridilo (cuyos complejos, según Dwyer (21), producen acciones neuromusculares sobre el diagrama de las ratas). Es interesante mencionar que, en el caso de las monometil-amino-piridinas, el que está implicado en el establecimiento del I H B es el átomo N piridínico y no el grupo $-N\ H_2$. Sobre el mismo tema —apreciación del I. H. B.— en sales complejas del ión $C_R{}^{3+}$, han sido publicados sendos trabajos por los grupos de investigación dirigidos por el Prof. Dr. J. M. Coronas (Universidad de Barcelona) y su discípulo, Prof. Dr. J. Casabo (Universidad de la Laguna) (7a, b).

Para estudiar las interacciones entre el anión $(CuCl_4)^{2-}$ y las metaloenzimas, sustratos y medicamentos, y a fin de simular unos modelos de interés biológico, Spacu (22) había obtenido los complejos $(CuX_4)\ H_2\ (L)_2$, donde $X = Cl^-$, Br^-, L = medicamentos de acción antimalárica (paludrina y otros derivados de la biguanidina), en tanto que Wang y Gabay (23) estudiaron recientemente la interacción entre los aniones $(CuCl_4)^{2-}$ y $(CuBr_4)^{2-}$ con psicofármacos (como la flufenazina, clorpromazina y otros derivados de las fenotiazinas mono y disustituidas). Esas interacciones fueron estudiadas por Khakimov (24) con el objeto de conocer la estructura molecular de los complejos formados por los anestésicos locales (derivados de la novocaína), a un pH = 1 — 4, con el $(CuCl_4)^{2-}$.

Recientemente, Hunter (25) y colaboradores estudiaron las interacciones entre psicofármacos de la clase de las benzodiazepinas y los aniones $(CuX_4)^{2-}$ ($X = Cl^-$, Br^-) y pusieron de manifiesto las relaciones existentes entre la naturaleza de la base orgánica empleada y las deformaciones (cuadrado-planar-tetraédrica) que sufren los aniones $(CuX_4)^{2-}$.

Con el objeto de ampliar los estudios de Quagliano y colaboradores (26), sobre las sales complejas formadas por los derivados de piperacina y quinuclidina, hemos estudiado las interacciones entre los aniones $(CuCl_4)^{2-}$ y piperacinas mono y disustituidas, tanto en el ciclo como fuera de él:

— 4,3 aminopropil (1) piperacina (1) y etanol.
— 1-piperazinil (1) etilamina.
— 3-piperazinil (1) etilamina.
— 3-piperazinil (1) propilamina.
— 1-metilpiperacina.
— 1-piperacina etanol.

— 1-piperacina.
— 1,4 dimetilpiperacina.
— 1,4 bis (2 hidroxipropil) piperacina.

b) *Interacciones moleculares entre los aniones complejos de los metales del grupo del platino y bases orgánicas nitrogenadas*

Hemos centrado nuestro interés en el estudio de las interacciones moleculares entre las bases orgánicas nitrogenadas y los aniones $(PtCl_6)^{2-}$, $(OsCl_6)^{2-}$, $(PdCl_4)^{2-}$, $(AuCl_4)^-$, con el fin de obtener nuevas sales complejas de posible acción antitumoral.

Sales complejas de Pt^{4+}, Os^{4+}, Pd^{2+}, Pt^{2+} y Au^{3+} de acción antitumoral

Según mencionaba Korolkovics (1), es de gran importancia tener presente que las drogas interaccionan, preferentemente en forma ionizada, con los receptores biológicos (aunque su paso a través de las membranas se hace, preferentemente, en forma no ionizada). Esa observación, unida a la de que es posible que los complejos del Pt^{4+} (debido a su estructura y disponibilidad en la biofase) podrían presentar una acción anticancerosa mayor que los complejos del Pt^{2+} (M. J. Cleare) (27) y a la de que, hasta la fecha, no se habían ensayado complejos de Os^{4+} y Au^{3+}, nos ha llevado a la idea de estudiar la acción antitumoral de ciertas sales complejas del tipo $(PtCl_6)$ $(L\,H)_2$ $(AuCl_4)$ $(L\,H)$., $(OsCl_6)$ $(L\,H)_2$ y, naturalmente. $(PdCl_4)$ $(L\,H)_2$. Cabe esperarse que esas sales complejas tendrán una toxicidad inferior a la de los correspondientes complejos «neutros» y que serán de fácil excreción. En cuanto a la elección de los ligandos (en forma protonada $(L\,H)^+$) hemos pensado operar con ligandos conocidos, como moléculas de rápida absorción en la biofase o como grupos funcionales, que aumentan la solubilidad en la fase lipídica de las drogas: derivados de piperacina, tiazol, antipirina y otros heterociclos conteniendo un átomo de nitrógeno (como los derivados de la piridina, quinoleína, acridina).

Un factor que nos parecía menos favorable era que muchos de los complejos iónicos del Pt^{4+} y Pt^{2+} estudiados hasta la fecha, aunque presentaban acción antibacterial no ejercían una acción antitumoral. *Volvemos a mencionar que, aunque Cleare* (28) *y Gillard* (29) *estudiaron el efecto de los complejos y sales complejas de Rh^{3+} con heterociclos conteniendo nitrógeno y de los aminocomplejos de Ir^{3+}, Ir^{4+}, hasta la fecha no se habían estudiado las acciones antitumorales de los complejos de Os^{4+} y Au^{3+}. Cleare había encontrado «respuestas marginales» para los compuestos de Pd^{2+}* (27). El Prof. Dr. Rafael Usón (Universidad de Zaragoza), y sus colaboradores, han sintetizado largas series de complejos «iónicos» del Au^{3+}, Au^{+}, Pt^{2+}, Pt^{4+} con ligandos π que presentan un gran interés como antimitóticos potenciales. De gran interés nos parecen los complejos del Rh^{+} estudiados por los Profesores R. Uson y L. A. Oro (27).

Sales complejas de acridina y quinoleína

El interés nuestro hacia la acridina y sus derivados está supeditado al estudio del I H B existente en las sales complejas de los aniones complejos $(PdCl_4)^{2-}$, $(OsCl_6)^{2-}$, $(IrCl_6)^{2-}$, $(AuCl_4)^-$, (con varias lutidinas, colidinas, picolinas, etilpiridinas), y haber observado que la fuerza del I H B aumenta en esas sales (*), cuando el Q_N del heterociclo piridínico tiene valores mayores; y hemos pensado ver si esa regularidad también se manifiesta para las acridinas. Naturalmente, todas las sales complejas se encuentran en ensayo antitumoral (fig. 1).

Las acridinas empleadas fueron las siguientes:

8 metil; 4 metil; 6 metil; 5 metil; — acridinas; acridina.

Para el cálculo de los diagramas moleculares de esos ligandos, hemos empleado los siguientes parámetros:

$$\alpha\,N = \alpha + 0{,}5\,\beta \quad y \quad \alpha\,CH_3 = \alpha + 2\,\beta$$
$$\beta\,CN = \beta \qquad\qquad \beta\,CH_3 = 0{,}7\,\beta.$$

según las indicaciones de Bazilewski (32), Streitwiesser (33) y Ghirvu (34). Para las sales $(IrCl_6)$ H_2 $(L)_2$, $(PdCl_4)$ H_2 $(L)_2$, $(AuCl_4)$ H (L), (donde L = las mencionadas acridinas), hemos encontrado que las bandas ν^{+}_{N-H} (debidas a la existencia del I. H. B.) se desplazaban hacia menores frecuencias (en la región 2.600-2.500 cm^{-1}), respetando la secuencia 8 metilacridina, > 4 metilacridina > 6 metilacridina, > acridina > 5 metilacridina. Esa secuencia es la misma en la cual decrece Q_N.

Kier y V. Márquez (35), estudiando las drogas antimaláricas a base de acridina, como la quinacrina, encontraron (mediante cálculos O. M. Hückel) que el sitio preferencial de la protonación es siempre el N del ciclo; y extendieron esos estudios a otras drogas de acción antimalárica, tales como la cloroquina y la quinina (que

(*) El desplazamiento en I. R. de las bandas ν^{+}_{N-H} hacia menores frecuencias es, según Petrov (30), Kertes (31) y Doadrio-Craciunescu, un indicio importante de la fuerza del I. H. B. También se observa un desplazamiento de las bandas ν_{C-N} (del heterociclo) hacia mayores frecuencias, cuanto más fuerte es el I. H. B.

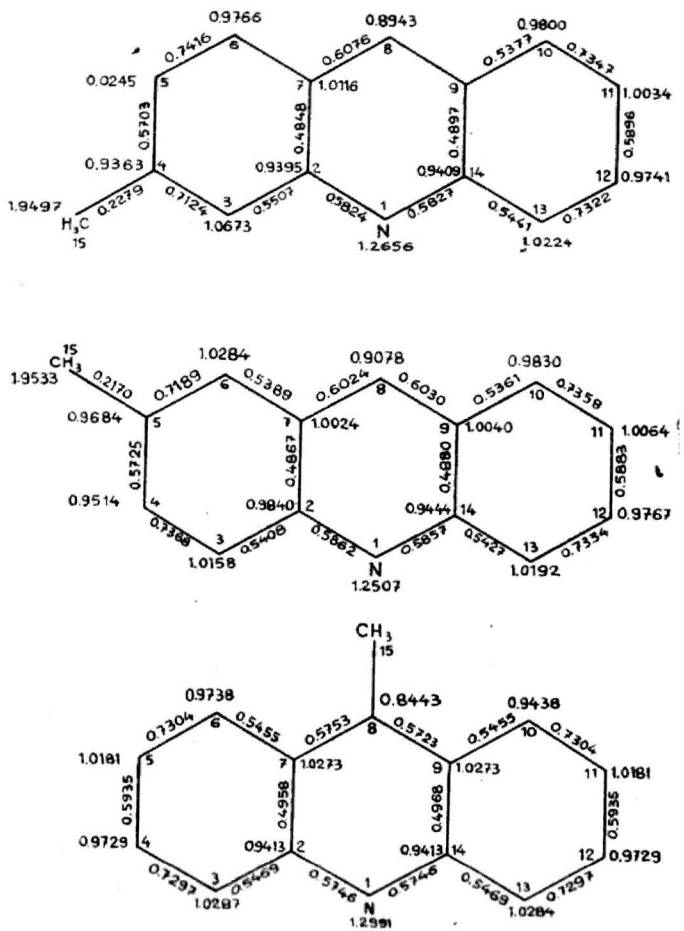

Fig 1.

tienen el anillo quinoleínico) y también postulan el hecho de que el átomo N del ciclo es el que se protona de preferencia.

Nosotros hemos observado que las regularidades que aparecen entre el aumento en la Q_N de las acridinas (como efecto de las sustituciones en la molécula de ese heterociclo, por parte de dos grupos electronegativos como $-CH_3$, $-Cl$, $-OCH_3$) y los desplazamientos hacia menores frecuencias I. R. de las bandas ν^{+}_{N-H} (asociadas con la presencia del I. H. B.)* se verifican en el caso de las sales complejas del anión $(OsCl_6)^{2-}$. Los diagramas moleculares de esas

* I. H. B. = Enlace Intermolecular de Hidrógeno.

acridinas fueron calculados según los parámetros indicados por Bazilewsky y Streitwiesser (32, 33). Pero no se observó que esa relación sea obedecida por los heterociclos conteniendo 2 átomos de N, como la 2,2 diquinoleína. Sin embargo, esas relaciones (aumento de la Q_N, aumento de la fuerza del I. H. B.) volvieron a aparecer para las bases nitrogenadas, conteniendo un solo átomo N (como las siguientes quinoleínas: quinoleína, isoquinoleína, 2 CH_3 quinoleína, 6 CH_3 quinoleína, 7 CH_3-quinoleína, 8 CH_3-quinoleína, 2,7 dimetilquinoleína, 2,8 dimetilquinoleína, 2,6 dimetilquinoleína, 6 metoxiquinoleína) que forman las sales correspondientes con el anión $(OsCl_6)^{2-}$.

Para el cálculo de los diagramas moleculares de esas quinoleínas se han empleado los parámetros siguientes:

$$\left.\begin{aligned} \alpha\, N &= \alpha + 0{,}5\,\beta \\ \beta_{CN} &= \beta \\ \alpha\, CH_2 &= \alpha + 2\,\beta \end{aligned}\right\} \text{ según Basilewsky (32)}$$

$$\left.\begin{aligned} \beta\, C - CH_3 &= 0{,}7\,\beta \\ \beta\, CH_3 &= 3\,\beta + 1 \end{aligned}\right\} \text{ según Streitwiesser (33)}$$

$$\left.\begin{aligned} \beta\, O - CH_3 &= 0{,}9\,\beta \end{aligned}\right\} \text{ según Purcell y Singer (36)}$$

Para la metoxyquinoleína y para la isoquinoleína, esa conclusión no se ha verificado (figs. 2 y 3).

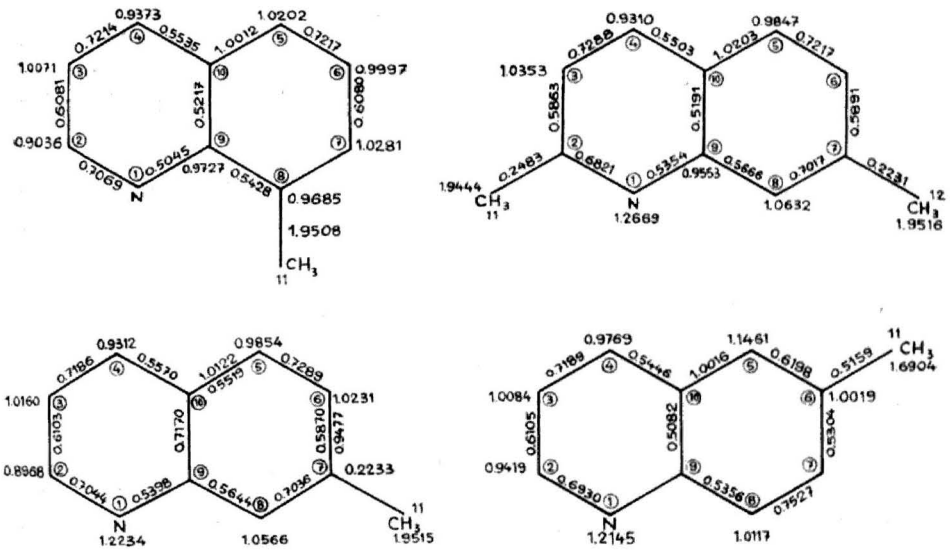

Fig. 2.

En este trabajo trataremos acerca de las interacciones moleculares entre los aniones complejos de los metales del grupo VIII B y derivados de las antipirinas 4-sustituidas, así como de la acción antitumoral de las sales complejas $PtCl_6\ H_2\ (L)_2$, $PdCl_4\ H_2\ (L)_2$, $AuCl_4\ H\ (L)$, $OsCl_6\ H_2\ (L)_2$ (donde L = derivado de antipirina).

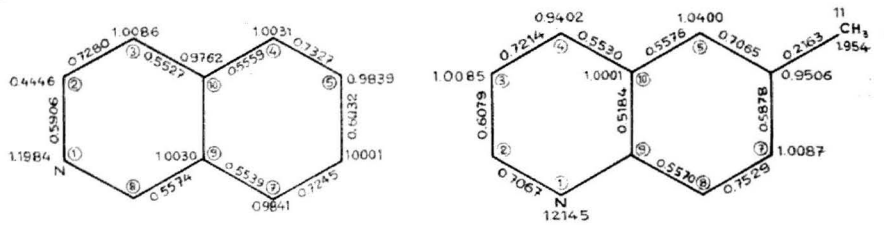

Fig. 3.

II. Parte experimental

a) *Preparación de las nuevas sales complejas* $(CuCl_4)\ H_2\ (L)_2$ (L = derivado de piperacina)

Los tetraclorocupratos de los derivados de piperacina (mencionados en el apartado b) del capítulo I), han sido obtenidos por la reacción entre las cantidades esteoquimétricas de $CuCl_2$ y clorhidrato de piperacina (disueltos respectivamente en HCl 6 M y mezcla 1:1 etanol-HCl 6 M). Las sales complejas de esteoquimetría 1:1 de color amarillento precipitan cuando se enfrían las mezclas de reacción (previamente concentradas a 90° C). Son complejos solubles en DMSO, hidrolizables por agua, estables a la exposición al aire y a la luz. Se filtraron sobre placa filtrante G_4 y se lavaron con etanol y HCl 6 M.

b) *Preparación de las sales complejas* $(PtCl_6)\ H_2\ (L)_2$, $(OsCl_6)\ H_2\ (L)_2$, $(PdCl_4)\ H_2\ (L)_2$, $(AuCl_4)\ H\ (L)$ *(donde L = derivado de antipirina)*

Las sales $(PtCl_6)\ H_2\ (L)_2$ y $(AuCl_4)\ H\ (L)$ donde L = antipirina, piramidón, 4-aminoantipirina, 4-aminometilantipirina, 4-bromoantipirina, 4 isopropil antipirina) se obtuvieron por el método Doadrio-Craciunescu, empleando como productos de partida $H_2\ (PtCl_6)$ y $H\ (AuCl_4) \cdot 2\ H_2O$. Los cristales color amarillo-naranja de esas sales son solubles en DMSO y ácidos minerales concentrados. Las sales

complejas $(PdCl_4)\ H_2\ (L)_2$ y $(OsCl_6)\ H_2\ (L)_2$ (donde L = las antipirinas arriba mencionadas), de color marrón y amarillo, se obtuvieron por el mismo método, empleando como productos de partida $(N(H)_4)_2\ (PdCl_4)$ o $PdCl_2$ y respectivamente $(NH_4)_2\ (OsCl_6)$. Son también solubles en DMSO. Estables a la exposición al aire y a la luz.

c) *Análisis de los nuevos complejos*

Dichos análisis fueron realizados en los «Laboratorios ABIC», Tel-Aviv, Israel. El Cu^{2+} se valora (previa descomposición de las muestras con agua regia) por vía gravimétrica como $Cu\ (py)_2\ (SCN)_2$; el contenido en N por 100 y Cl por 100 se encontró por el método de Kjeldhal y por el de Mohr.

El contenido en Pt^{4+} de las sales de platino se valoró (como metal) por la calcinación de las muestras a 900° y ulterior pesada.

El contenido en Pd^{2+} se determina (previa descomposición de los complejos de Pd^{2+} con agua regia) por vía gravimétrica con dimetilglioxima, en tanto que el Os^{4+} se valoró (también por vía gravimétrica) como $[Os(Thio)_6]\ [Cr(NCS)_4\ (NH_3)_2]_4$. El contenido en Au^{3+} se valoró por espectrofotometría con ditizona.

d) *Espectros I. R.*

Los espectros I. R. de los tetraclorocupratos de las piperacinas y de los ligandos se realizaron con un aparato Hillger-Watts (4.000-700 cm^{-1}) en suspensiones en hexaclorobutadieno.

Los espectros I. R. de las sales complejas formadas por los derivados de antipirina, se realizaron con un aparato Perkin-Elmer 457, en pastilla de KBr.

e) *Ensayos anticancerosos*

La acción antitumoral de las sales complejas de los aniones $(PdCl_4)^{2-}$, $(OsCl_6)^{2-}$, $(AuCl_4)^{2-}$, $(PtCl_6)^{2-}$ fue estudiada sobre ratas portadoras de tumores leucémicos L 1.210. Los complejos fueron administrados en varias dosis (50-200 mg/kg., DMSO o salinas). El cociente T/C indica el tiempo de sobrevivencia de los animales tratados (T) y Control (C). $T/C > 100$ indica acción antitumoral. Esos ensayos fueron realizados en el «Institut des Tumeurs Jules Bordet» (Bruselas) y en el «National Cancer Institute» (USA).

f) *Cálculos O. M. Hückel*

Fueron realizados con la ayuda de un programa Fortran II; los parámetros indicados se especifican para cada caso.

g) *Momentos magnéticos*

Los momentos magnéticos fueron hallados (para los complejos de Cu^{2+}) con una balanza magnética RM 2 (a los 22° C) y empleando la fórmula de «spin only».

III. Resultados y discusión

a) *Sales complejas $(CuCl_4)$ H $(L)_2$ (L = derivados de piperacina)*

Hemos obtenido, casi siempre a unos pH = 1-2, sales complejas de esteoquimetría 1:1.

Dick y Lupea (37) obtuvieron sales complejas de la 1,4 Diaminopiperacina con los aniones complejos $(Co(SCN)_4)^{2-}$, $(Pt(SCN)_4)^{2-}$ y a base de un estudio I. R. de esas sales complejas (también de esteoquimetría 1:1), encontraron que en la molécula de 1,4 Diaminopiperacina los grupos $-NH_2$ exocíclicos estaban protonados. Según esos autores, la formación de las sales complejas iba acompañada por la aparición de unas nuevas bandas situada entre 2.600-2.700 cm^{-1} y 2.950-3.090 cm^{-1} (νNH^+_3 sim y asim), en sus espectros I. R. Las flexiones («bending») características de los grupos $-NH_2$ en Dap (1,4 Diaminopiperacina) se observan como un doblete con un número de onda de 1.630-1.640 cm^{-1} (37). Como se sabe, la transición del grupo $-NH_2$ a $-NH^+_3$ va acompañada de dos bandas características (procedentes de las vibraciones simétricas y asimétricas de deformación), que se observan respectivamente, en los intervalos 1.580-1.600 cm^{-1} y 1.500-1.540 cm^{-1} (37). Dick había observado en las sales complejas (MX_4) H_2 (Dap) (*) dos bandas bien definidas en el rango 1.160-1.100 cm^{-1} (37).

En cuanto a las bandas atribuidas a las vibraciones ν C-N (en el espectro de la Dap) (1.120 cm^{-1}), se desplazaban en las sales complejas a 1.080-1.095 cm^{-1}.

Con la 1-Metilpiperacina, hemos obtenido también la sal compleja

(*) M = Pt^{2+}, Pd^{2+}, Co^{3+} X = SCN; Dap = 1,4 diaminopiperacina.

con el anión $(CuCl_4)^{2-}$, *en la esteoquimetría 1:1*. El cálculo HOMO realizado para la molécula de 1-Metilpiperacina, indicaba que la posición 1 (Metilada) será menos favorecida (en la protonación del átomo N) respecto al otro grupo dador (> NH). Sin embargo, aunque hayamos trabajado reaccionando el anión $(CuCl_4)^{2-}$ y el ligando, en varias esteoquimetrías, siempre obteníamos el complejo 1:1. Este hecho demostraba que, al menos en las condiciones de pH empleadas (pH = 1-4), la 1-Metilpiperacina se protona de manera indistinta, formándose exclusivamente el complejo $(CuCl_4)$ H_2 (1-Metilpiperacina).

El cálculo «Extended Hückel» (EHMO), para la molécula de 1-Metilpiperacina, toma en cuenta todos los electrones, y no sólo a los electrones π. Las cargas electrónicas de valencia se encuentran tabuladas. La carga electrónica neta se obtiene haciendo la diferencia entre el número de los electrones de valencia del átomo respectivo y la carga electrónica obtenida por cálculo. Si esa diferencia es negativa, entonces se obtiene una carga neta negativa, y al revés.

Molécula	Atomo	Densidad de carga	Carga neta
1.—Metilpiperacina	1	6,0417	— 1,0417
	2	6,1230	— 1,1230
	3	3,8240	— 0,1760
	5	3,8241	— 0,1759
	6		
	7	4,0648	— 0,0648
	8	0,8889	— 0,1111
	9	0,8802	— 0,1198
	10	0,8802	— 0,1198
	11	0,8810	— 0,1190
	12		
	13	0,9172	— 0 0820
	14		
	15	0,9212	— 0,0788
	16		
	17	0,8845	— 0,1155
	18		
	19	0,6168	— 0,3832

Parece que solamente la sal formada con el ligando 3-piperazinil (1) etilamina implicaba la protonación del átomo de nitrógeno primario, debido a que en el espectro del complejo IR no aparecen las bandas características de amina primaria en la región 3.550-3.600 cm^{-1}, y en cambio se presentaba una banda ancha alrededor de 3.050 cm^{-1} (característica para la vibración $\nu\ NH_3^+$) que también fue observada por Dick y Lupea, en su trabajo con la 1,4 diaminopiperacina (37). Las flexiones de los grupos —CH_2— en todos los tetraclorocupratos de las piperacinas se desplazan hacia menores frecuencias, surgiendo así la formación de las sales complejas.

En cuanto a las propiedades magnéticas de esas sales complejas, los valores encontrados oscilaban entre 1,882-1,886 MB, sugiriéndose así un arreglo intermedio (para el $(CuCl_4)^{2-}$) entre tetraédrico y cuadrado plano.

Como se sabe, la estructura tetraédrica había sido reportada en un gran número de complejos del Cu^{2+}, y la explicación en base al efecto Jahn-Teller ha sido discutida por Orgel y Dunitz (37).

Se espera que para un tetraedro perfecto haya una contribución orbital grande al momento magnético, llegando a un Meff = 2,2 MB.

Para el complejo $[(Ph_3Me(S))_2, (CuCl_4)]$, Gill y Nyholm (37b) encontraron un valor de 1,91 MB, llegando a la conclusión de que en ese complejo hay una desviación de cualquier arreglo tetraédrico, para el ion $(CuCl_4)^{2-}$ en estado sólido. Para el complejo $(CuCl_4)\ H_2$ (piperacina), cuyo momento magnético hallamos nosotros, siendo de 2,54 MB, se propone una estructura tetraédrica, debido a la gran contribución orbital al momento magnético. (Véase trabajo de Gill y Nyholm (37).)

Esos compuestos no producen ningún efecto antitumoral sobre las ratas portadoras de tumores L 1.210, pero en cambio, poseen una elevada toxicidad (aun suministrados en dosis de 50 — 25 mg/kg. i. p. en disolución salina). En la literatura, se menciona la acción antitumoral del complejo de Cu^{2+} con el KTS (un derivado de tiosemicarbazona) (27).

Casi siempre hemos obtenido, a unos pH 1-2, sales complejas de esteoquimetría 1:1 (con el anión $[CuCl_4]^{2-}$), hecho indicador de que las mencionadas piperacinas se protonan esencialmente sobre el átomo N del ciclo piperazínico y no sobre los grupos — NH_2 colocados en varias posiciones exocíclicas.

b) *Sales complejas formadas por los aniones complejos del grupo VIII B con derivados de antipirina*

Esas sales fueron obtenidas por los procedimientos de Doadrio-Craciunescu y su análisis químico indicaba una esteoquimetría 1:2 (para las sales complejas formadas con los aniones divalentes) y 1:1

para los tetracloroauratos. Sus espectros I. R. acusaban los siguientes aspectos principales: enolización del grupo C = O (la banda ν C = O situada en los ligandos puros alrededor de 1.660-1.670 cm^{-1} ha desaparecido) y aparición de un grupo de bandas débiles (ν — OH) en la región 3.000-2.600 cm.; además otros grupos de bandas (γ OH) débiles aparecían en la región de 800 cm^{-1}. También aparecía una banda muy intensa, situada entre 1.610-1.580 cm. (ν C = N), que según los datos de Dick (37), atribuimos como debida a la aparición de un nuevo enlace (C = N) en la molécula de antipirina. Por tanto, la protonación no afectaba a los posibles átomos dadores N colocados en las posiciones 1,2 del ciclo pirazolónico, sino exclusivamente al átomo O del grupo C = O, colocado en la posición 5 de las pirazolonas.

Para saber si las cargas π electrónicas localizadas sobre los posibles átomos dadores (en las moléculas de esas antipirinas) eran mayores sobre el grupo C = O situado en la posición 5, hemos calculado los diagramas moleculares de esas antipirinas empleando los parámetros indicados por Streitwiesser.

Para los radicales metilo, butilo, etilo se ha empleado el modelo inductivo de cálculo, es decir, sólo se ha modificado la integral coulombiana del átomo de carbono, del cual estaba enlazado el radical.

Se detallan los siguientes parámetros:

4-Dimetilaminoantipirina (Piramidón)

$$\left.\begin{aligned} \alpha_{N(13)} &= \alpha + 0{,}6\beta \\ B_{C(4)-N(3)} &= 0.9\beta \\ B_{C(4)} &= \alpha - 0{,}2\beta \end{aligned}\right\} \text{(Propuesto por nosotros)}$$

4-Metilaminoantipirina

$$\left.\begin{aligned} \alpha_{N(13)} &= \alpha + 1{,}8\beta \\ \beta_{C(4)-N(13)} &= \beta \end{aligned}\right\} \text{(Propuesto por nosotros)}$$

Sulfaminoantipirina

El grupo — SO_2Na fue considerado como un heteroátomo (X) de carácter negativo (atrae electrones), con los parámetros siguientes (propuestos por nosotros):

$$\alpha_X = \alpha - 2\beta; \quad \beta_{X\,N} = 0{,}5\beta$$

1 Fenil-3 metilpirazolona

Se ha trabajado en la hipótesis de que el grupo —CH_2— no participa en la conjugación, y por esa razón no se tomó en consideración para el cálculo O. M. Hückel.

4-Isopropilantipirina

$\alpha_{12} = \alpha + 1{,}0\,\beta$ $\quad$ $\alpha_{89} = \alpha + 0{,}2\,\beta$
$\alpha_{23} = 0{,}5\,\beta + 2$ $\quad$ $\alpha_{67} = \alpha + 1{,}0\,\beta$
$\alpha_{56} = \alpha - 0{,}5\,\beta$ $\quad$ $\beta_{12} = 0{,}8\,\beta$; $\beta_{23} = 0{,}6\,\beta$
$\alpha_{78} = \alpha - 0{,}3\,\beta$ $\quad$ $\beta_{34} = \beta$; $\beta_{45} = 0{,}6\,\beta$
$\beta_{56} = 1{,}1\,\beta$; $\beta_{17} = 0{,}4\,\beta$

4-Butilantipirina

Se han empleado los mismos parámetros que en el caso de la 4-Isopropilantipirina, con la excepción del $\alpha_4 = \alpha - 0{,}2\,\beta$.

4-Bromoantipirina

$\alpha_{Br} = \alpha\,1{,}5\,\beta$
$\beta_{C-Br} = 0{,}3\,\beta$
$\alpha_{C(3)} = \alpha - 0{,}5\,\beta$
$\alpha_O = \alpha + \beta$
$\beta_{C-O} = 0{,}8\,\beta$
$\alpha_{N(2)} = \alpha + \beta$
$\beta_{C-N} = (2) = \beta$
$\alpha_{N(1)} = \alpha + 1{,}5\,\beta$
$\beta_{C-N(1)} = 0{,}8\,\beta$
$\beta_{N(1)-N(2)} = 0{,}9$ (propuesto por nosotros).

Para las demás antipirinas, se han mantenido esos parámetros, y se han añadido nuevos valores solamente para los átomos o grupos que serán introducidos en la posición 4 de la molécula de antipirina.

4-Nitroantipirina (el grupo —N = O—)

$\alpha_{N(13)} = \alpha + 0{,}5\,\beta$
$\beta_{C-N(13)} = 0{,}8\,\beta$
$\alpha_O = \alpha + \beta$
$\beta_{N-O(14)} = \beta$ (propuesto por nosotros).

4-Nitroantipirina

$\alpha_{N(13)} = \alpha$. $\beta_{C(4)-N(13)} = \beta$
$\alpha_{O(14)} = \alpha_{O(15)} = \alpha + 1{,}5\,\beta$
$\beta_{N(15)-O(14)} = \beta_{N(13)-O(15)} = \beta$

4-Antipirilnitrilo

$\alpha_{C(13)} = \alpha + 0{,}1\,\beta$
$\alpha_{N(14)} = \alpha + 0{,}3\,\beta$
$\beta_{C(13)-N(14)} = 1{,}5\,\beta$
$\beta_{C(13)-C(4)} = 0{,}8\,\beta$ (propuesto por nosotros).

4-Aminoantipirina

$\alpha_{N(13)} = \alpha + \beta$
$\beta_{C-N(15)} = 0{,}9\,\beta$
$\alpha_{C(4)} = \alpha - 0{,}1\,\beta$

4-Etilenoantipirina

$\alpha_1 = \alpha + 1{,}0\,\beta$ $\quad$ $\alpha_2 = \alpha + 0{,}5\,\beta$ $\quad$ $\alpha_3 = \alpha - 0{,}5\,\beta$
$\alpha_4 = \alpha$ $\quad$ $\alpha_5 = \alpha + 0{,}2\,\beta$
$\alpha_6 = \alpha$ $\quad$ $\alpha_7 = \alpha + 0{,}4\,\beta$
$= + \beta$ $\quad$ $\beta_{12} = 0{,}8\,\beta$
$\beta_{23} = 0{,}6\,\beta$ $\quad$ $\beta_{34} = \beta$
$\beta_{15} = 0{,}6\,\beta$ $\quad$ $\beta_{47} = 0{,}7\,\beta$
$\beta_{67} = \beta$ $\quad$ $\beta_{58} = 1{,}1\,\beta$
$\beta_{15} = 0{,}8\,\beta$ $\quad$ $\beta_{19} = 0.8\,\beta$

Los diagramas moleculares, calculados según el método O. M. de Hückel, para las siguientes antipirinas 4-sustituidas: isopropilantipirina, 1-fenilo-3 metilpirazolona, etilenoantipirina, sulfaminoantipirina, butilantipirina, antranil antipirina y las demás antipirinas mencionadas anteriormente, se detallan abajo (véanse figs. 4-17).

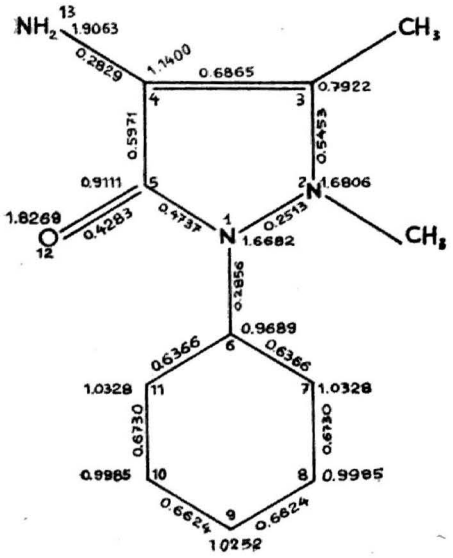

Fig 4.

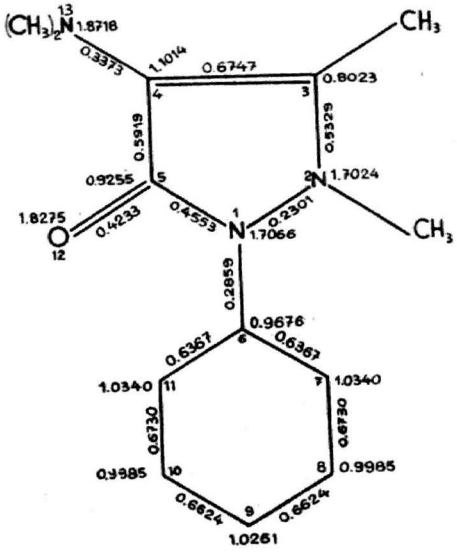

Fig. 5.

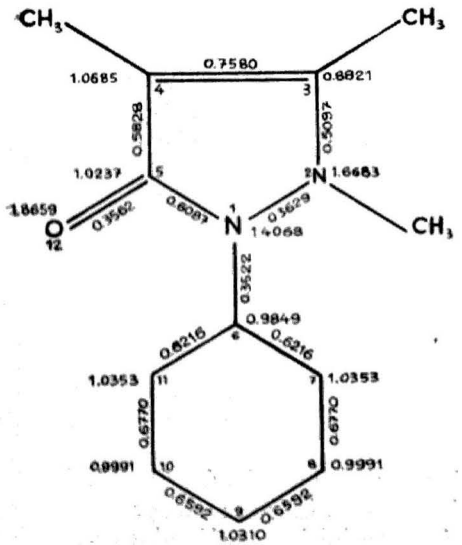

Fig. 6.

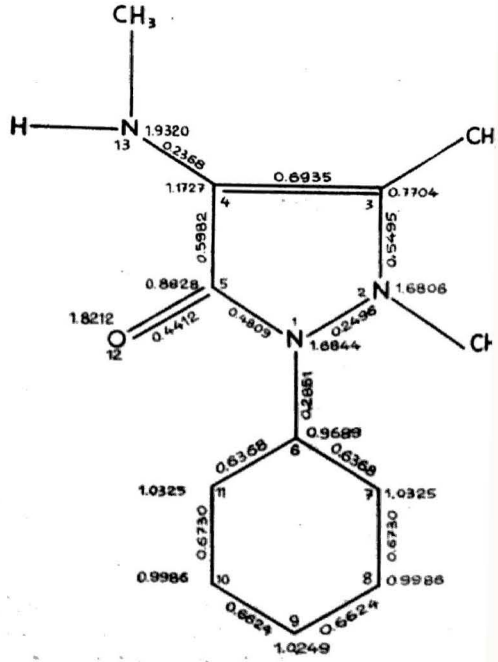

Fig. 7.

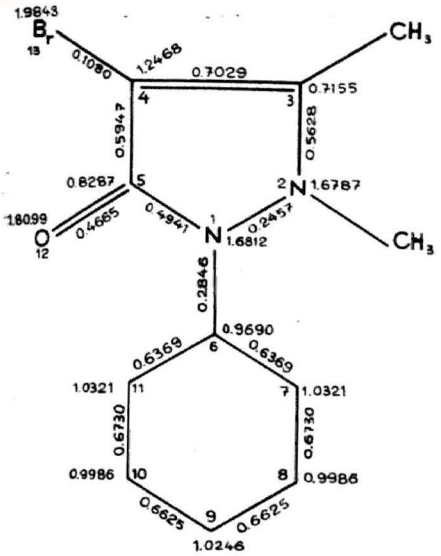

Fig. 8.

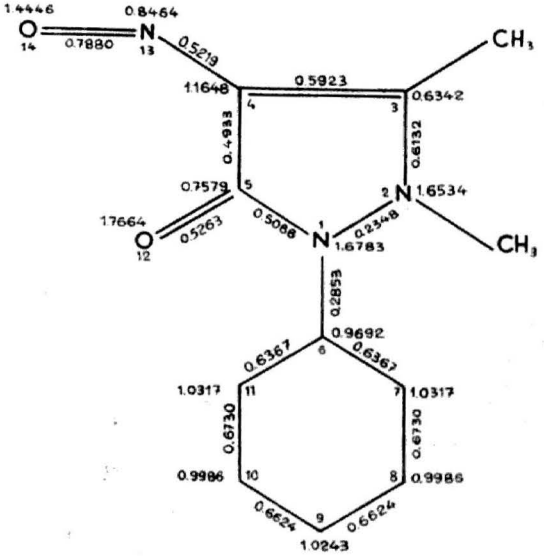

Fig. 9.

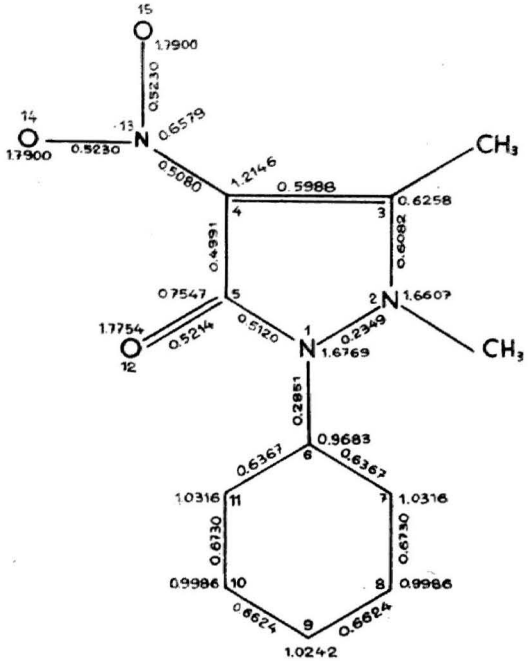

Fig. 10.

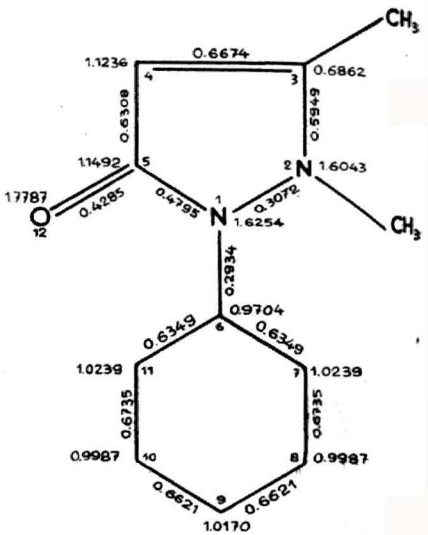

Fig. 11.

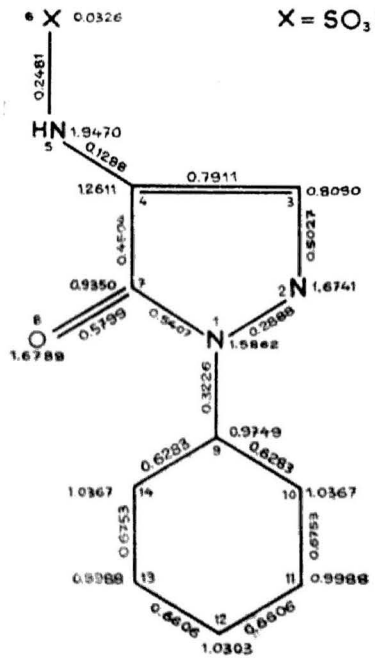

Fig. 12.

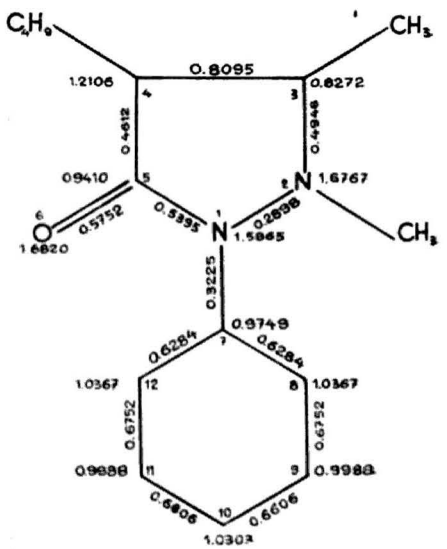

Fig. 13.

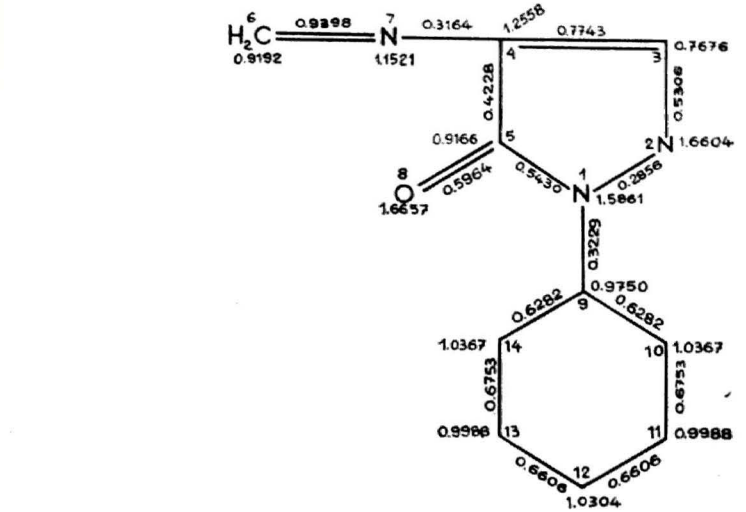

Fig. 14.

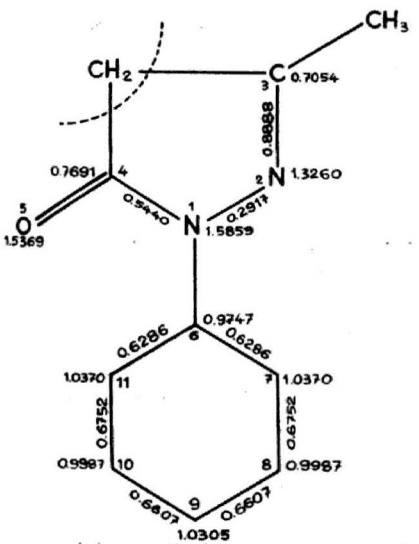

Fig. 15.

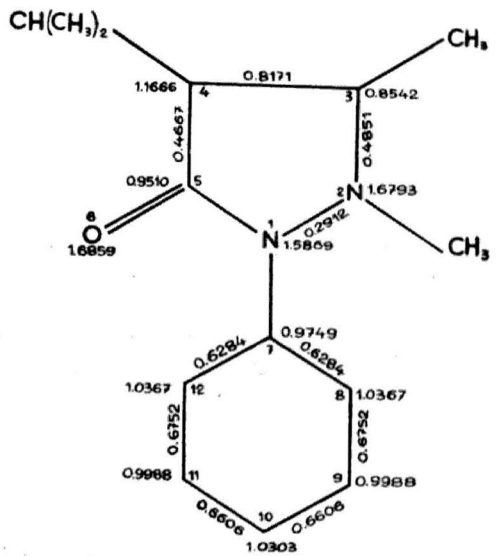

Fig. 16.

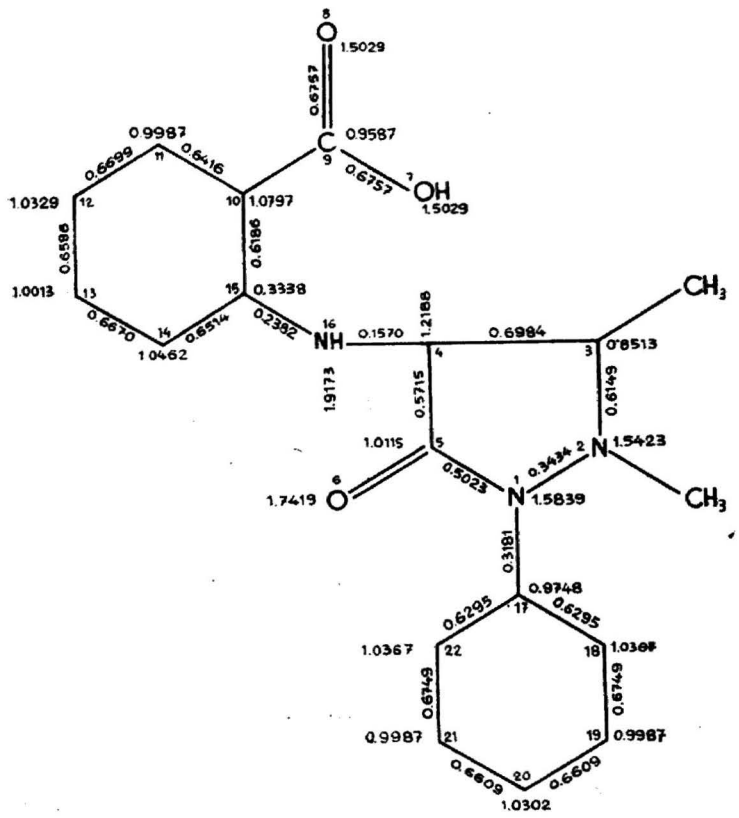

Fig. 17.

Sin embargo, tanto la sulfaminoantipirina como la 1-fenil-3 metil pirazolona, etilenoantipirina y antranilantipirina, no formaron sales complejas.

En el caso de la nitrosoantipirina, según nuestros cálculos, la mayor carga π electrónica está localizada sobre el átomo O del grupo carbonilo (posición 12 en el diagrama), y es de 1,7664 (carga neta negativa de 0,7664), en tanto que la carga π electrónica localizada sobre el átomo de oxigeno perteneciente al grupo nitroso (—N=O) es, según nuestros cálculos, de 0,446 (carga negativa), mucho más pequeña.

Hemos encontrado una situación similar para la 4-nitrilantipirina. La carga π electrónica del átomo N situado en la posición 14 (perteneciente al grupo —C=N) es de 1,1313 (existiendo por lo tanto una

La densidad de carga sobre los átomos O (12), N (1) y N (2) para las antipirinas 4-sustituidas

Molécula	Densidad de carga (Q)		
	O (12)	N (1)	N (2)
4-Aminoantipirina	1,8269	1,6682	1,6806
Piramidón.....	1,8275	1,7066	1,7024
4-Metilaminoantipirina.....	1,8212	1,6844	1,6806
4-Bromoantipirina.....	1,8099	1,6812	1,6787
4-Antipirilnitrilo	1,7991	1,6796	1,6733
4-Nitrosoantipirina	1,7664	1,6783	1,6534
4-Nitroantipirina.....	1,7754	1,6769	1,6607
Antipirina	1,7787	1,6254	1,6043

carga negativa de 0,7991. Pensamos que la posibilidad de protonarse es mayor para el átomo O que para el átomo N, perteneciente al grupo — C = N. Pauling indicaba las siguientes electronegatividades (X) (XC = 2,5, XN = 3,0, XO = 3,5), existiendo, por lo tanto, una diferencia de electronegatividad de 0,5 unidades (entre las electronegatividades del átomo O y N).

Además, el hecho de que las sulfaminantipirinas no forman sales complejas podría explicarse tomando en cuenta el hecho de que preexisten posibles enlaces de hidrógeno intermoleculares (véase figura 18) que afectan al grupo C = O colocado en la posición 5 de las antipirinas e imposibilitando la participación del átomo O de ese grupo en ulteriores enlaces intermoleculares (IHB) de hidrógeno con los aniones complejos $(PtCl_6)^{2-}$, $(PdCl_4)^{2-}$, $(AuCl_4)^-$ (véase fig. 18).

Tanto la 4-aminoantipirina como la 4-dimetilaminoantipirina (piramidón) actúan como ligandos mondentados, aún en condiciones de pH muy estrictas (pH = 1-2); reaccionan como los aniones $(PtCl_6)^{2-}$, $(PdCl_4)^{-2}$, $(OsCl_6)^{2-}$, formando siempre sales complejas de esteoquimetría $(MeX_4)^{2-}$: L = 1 : 2 (véase fig. 19).

Aunque las esteoquimetrías $(MeX_n)^{n-}$: L cambien, siempre se obtienen complejos $(PtCl_6)H_2(L)_2$, $(OsCl_6)H_2(L)_2$, $(PdCl_4)H_2(L_2)$, donde L = 4 aminoantipirina y piramidón. Por lo tanto, hay una buena concordancia con nuestro resultados (diagramas O. M. Hüc-

kel), los cuales indican que, para esas dos antipirinas, el átomo O del grupo C = O estará netamente favorecido en protonarse.

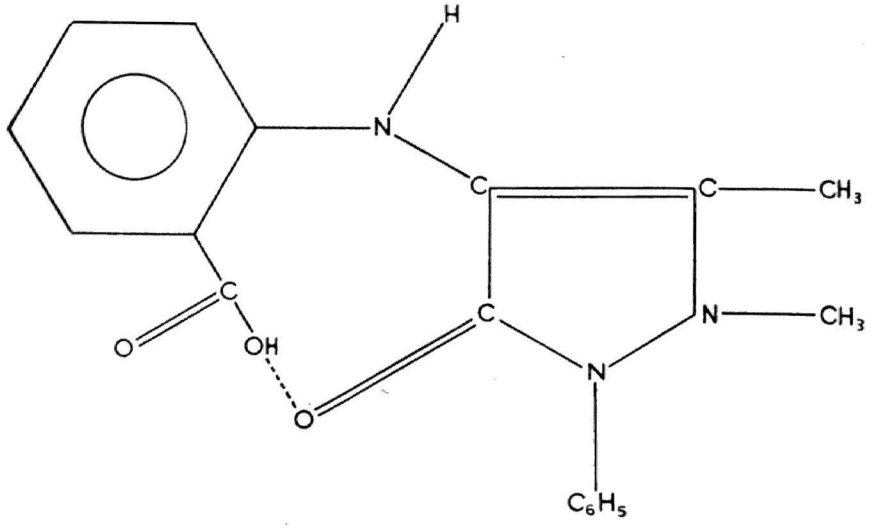

Fig. 18.

Para el piramidón, la sustitución en la posición 4 con los grupos básicos dimetilamino —N (C_2H_5) (de conocido interés farmacológico), puede indicar la actuación de ese ligando como ligando bidentado. Recientemente, en una serie de complejos del piramidón se ha encontrado que la molécula de piramidón actúa como agente quelador bidentado.

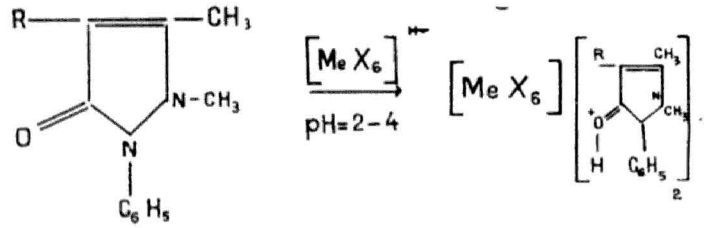

Fig.19.

Sin embargo, nuestras sales complejas —de las cuales $(OsCl_6)H_2$ (piramidón)$_2$, presentaba un aumento del 10 por 100 en el tiempo de supervivencia de las ratas portadoras de tumores leucémicos—,

se formaban con el piramidón en la esteoquimetría 1:1, estando implicado en la formación del IHB únicamente el grupo C = O (véase figura 19).

El estudio de la región lejana de los espectros I. R. de las nuevas sales complejas (400-250 cm^{-1}) nos ha permitido comprobar la presencia de las bandas agudas e intensas ν Pt-Cl (320-330 cm^{-1}), ν Pt-Cl (320 cm^{-1}), ν Os-Cl (320-315 cm^{-1}) y ν Au-Cl (380 cm^{-1}). Ese hecho constituye una prueba adicional de la presencia de entidades $(OsCl_6)^{2-}$, $(PtCl_6)^{2-}$, $(PdCl_4)^{2-}$ y $(AuCl_4)^-$ en ese tipo de complejos.

En la creencia de que las interacciones entre el receptor analgésico y la droga de tipo 5-pirazolónico, incluirán la formación del enlace intermolecular de hidrógeno (IHB) (*) podríamos pensar que tanto el piramidón como la aminoantipirina, interaccionan con el receptor analgésico mediante el grupo C = O, colocado en la posición 5.

Según las normas acatadas por el «National Cancer Institute» (USA), para que un producto sea ensayado sobre nuevos sistemas de tumores (después del ensayo preliminar sobre tumores leucémicos L 1.210), se requiere un T/C = 125 o superior; sin embargo, M. J. Cleare mencionaba (27), en un importante trabajo monográfico sobre complejos de platino de acción antitumoral, *que cualquier aumento del tiempo de supervivencia en los animales tratados con los nuevos compuestos es, a la vez, un indicio y una prueba de que dichos compuestos presentan acción anticancerosa.* A la luz de esa observación de Cleare (27-28), podríamos considerar que nuestros complejos presentan efectos antitumorales sobre los animales portadores de tumores leucémicos L 1.210, sobre todo si se toma en cuenta el hecho de que muchos de los complejos de platino preparados por Williams y calificados como buenos agentes antitumorales, fueron ensayados sobre tumores sarcoma 180 y ADJ/PC6. Además, cabe preguntarnos si los valores pequeños del índice de actividad antitumoral (T/C) encontrados para nuestros complejos no se relacionarán con el hecho que el vehículo empleado fuese una disolución salina σ DMSO, en la cual los procesos de disociación de esas sales complejas podrían ser notables.

A partir del año 1975, el ensayo de las sales complejas que hemos obtenido se está realizando en los mencionados Institutos Anticancerosos, empleándose suspensiones de los compuestos en aceite, que se administran por vía subcutánea. Parece un hecho relevante el que los mejores valores T/C para nuestros compuestos los presentaban las sales complejas del anión $(OsCl_6)^{2-}$ (T/C = 108-116). Este hecho podría explicarse si se toma en consideración la relativa inercia química de las especies $(OsCl_6)^{2-}$ y de que el enlace intermolecular de

(*) Hecho muy frecuente en las interacciones droga-receptor, según Kier (1).

hidrógeno es más fuerte —al parecer— en esas sales, respecto a las sales análogas originadas por los aniones $(PtCl_6)^{2-}$, $(PtCl_4)^{2-}$, $(AuCl_4)^-$ y $(PdCl_4)^{2-}$. Los aminocomplejos del Ir^{4+} presentaban, notablemente, poca acción antitumoral, debido, precisamente, al hecho que las especies iónicas conteniendo Ir^{4+} son 10-100 veces más inertes que las que contenían Pt^{2+}. Hay poca diferencia entre los valores T/C producidos por las sales complejas del Pt^{2+} y Pt^{4+} (p. e., el complejo $(PtCl_4)\ H_2\ (antipirina)_2$, obtenido por el método de Dick, producía para dosis de 400 mg/kg, por inyección un T/C = 105, en tanto que el complejo similar contenido en el anión $(PtCl_6)^{2-}$ producía un T/C = = 108)). *Ese hecho podría interpretarse si nos acogiéramos a la teoría de que en el organismo ocurre una reducción de los complejos del Pt^{4+} hacia Pt^{2+}.* Las sales complejas del anión $(OsCl_6)^{2-}$ presentaban una clara acción marginal (T/C = 111 en dosis de 25 mg/kg por inyección para el complejo con piramidón) superior a los efectos producidos por las sales complejas de otros aniones —aún en dosis mayores de 100 a 200 mg/kg por inyección—. Ciertas particularidades estructurales de las sales complejas mencionadas, como p. ej. la fuerza del enlace intermolecular del hidrógeno (I. H. B.), su relación con la carga π electrónica localizada sobre el átomo donador de la molécula del ligando, se discuten en los apartados que están a continuación. Hasta la fecha, y a base de los resultados preliminares del ensayo antitumoral sobre tumores leucémicos L 1.210, no podemos avanzar unas observaciones seguras respecto a las posibles relaciones entre la acción antitumoral y la estructura molecular de esos nuevos complejos. En la tabla que aparece después se presentan también los valores T/C para varias sales de los aniones complejos $(PtCl_6)^{2-}$, $(PdCl_4)^{2-}$, $(OsCl_6)^{2-}$, $(AuCl_4)^-$ con los derivados de piperacina, también obtenidos por nosotros. Complejos de gran interés como antimitóticos, podrían ser, también, los sintetizados en España por los Profesores Dres. F. González García y F. González Vílchez, en la Universidad de Sevilla (complejos del Pt^{2+}, Pt^{4+} con ácidos carboxílicos) (38b).

Por otro lado, es de interés mencionar que *la sal compleja*, preparada por Craciunescu y Doadrio (38-44) y cuya fórmula es $(PtCl_6)\ H_2\ (A_3)_3$, donde A_3 = 1,4 bis [2-Hidroxipropil-piperazina], produce valores T/C = 128, sobre las ratas portadores de tumores L 1.210. Esos valores del cociente T/C fueron obtenidos al recibir las ratas una sola inyección (i:p) (dosis 200 mg/kg.) en disolución DMSO. Ese complejo, considerado de *preliminary interest*, pasó, por tanto, la llamada «Phase I Screening» en el «National Cancer Institute» (USA), y está actualmente en ensayo sobre otros tipos de tumores (P 388) y B 16 (melanoma). Es también de interés recordar que, según informaba el mismo Instituto americano, de 15.000 productos ensayados, sólo 500 superaban la «Phase I Screening», como en el

Complejo	Huésped	Tumor	Administración	Dósis (mg/kg)	Número injeccios.	T/C %
$(PtCl)_6\ H_2$ (4-metilaminoantipirina)$_2$	Rata	L 1210	Intraperitoneal en disol. salina	50 mg.	3	105
$(PdCl_4)\ H_2$ (piramidón)$_2$	»	»	»	100 mg.	3	105
$(PdCl_4)H_2$ (4-metilaminoantipirina)$_2$	»	»	»	100 mg.	3	110
$(OsCl_6)\ H_2$ (piramidón)$_2$	»	»	»	25	»	111
$(PtCl_6)\ H_2$ (4-aminoantipiriaa)$_2$	»	»	»	50	»	108
$(PtCl_6)\ H_2$ (4-aminoantipirina)$_2$	»	»	»	25	»	103
$(PtCl_4)\ H_2$ (antipirina)$_2$ obtenido por Dick y colab....	»	»	»	400	»	105
$(PtCl_4)\ H_2$ (antipirina)$_2$ obtenido por Dick y colab....	»	»	»	200	»	102
$(OsCl_6)\ H_2$ (4-aminoantipirina)$_2$.....	»	»	»	125	»	105
$(OsCl_6)\ H_2$ (3 piperazinil-1 propil amina)	»	»	»	25	»	105
$(AuCl_4)_2\ H_2$ (3 piperazinil (1) propil amina).....	»	»	»	25	»	102
$(OsCl_6)\ H_2$ (1 metil-piperazina)	»	»	»	200	»	116
$(OsCl_6)\ H_2$ (1 metil-piperazina)$_2$.....	»	»	»	50	»	108
$(PdCl_4)\ H_2$ (4 aminoantipirina)$_2$.....	»	»	»	100	»	106
$(OsCl_6)\ H_2$ (4-aminoantipirina)$_2$.....	»	»	»	25	»	111
$(OsCl_6)\ H_2$ (4 aminometillantipirina)$_2$	»	»	»	12,5	»	108
$(OsCl_6)\ H_2$ (3 piperazinil (1) propil amina)$_2$.....	»	»	»	6,25	»	105
$[Pd_4]\ H_2$ [Bis (2 Hidroxipropil) Piperacina].....	»	»	DMSO	250	1	128

caso de esa sal compleja (41-42). Además, pensamos que se obtendrán mayores valores T/C cuando se ensaye ese complejo sobre tumores del plasma más sensibles a la acción de los complejos del platino (como los tumores ADP/PC_6, S-180 ascítico) y mediante administración en un vehículo inerte (aceite de cacahuetes), por vía subcutánea. Actualmente, ese mismo complejo está siendo ensayado por el Profesor T. A. Connors, sobre el tumor ADJ/PC_6.

Los resultados del ensayo de ese complejo plantean nuevas interrogantes sobre los criterios establecidos por Rosenberg, respecto a la acción antitumoral de los complejos de platino; puesto que no es un cis-complejo (sino una sal compleja), ni la amina empleada es una amina primaria, sino una terciaria, la cual, dentro del conjunto de la «sal compleja», está protonada (39-46) (*).

Agradecimiento

El autor agradece infinitamente a las Compañías «Rustenburg Platinum Mines» y «Johnson Matthey Ltd» por las sales de los metales nobles recibidos gratuitamente. Asimismo, el autor agradece de todo corazón, por la ayuda y sugerencias recibidas en la redacción de este trabajo, por parte del Acad. Prof. Dr. A. Doadrio López (Director del Departamento de Química Inorgánica de la Facultad de Farmacia de Madrid).

Bibliografía

(1a) A. Korolkovacsz: *Essentials of Molecular Pharmacology* (1970), Academic Press, N. Y. New York.

(1b) L. B. Kier: *Molecular Orbital Theory for Drug Chemists* (1972). Academic Press, N. Y. New York.

(2) A. Doadrio López: *La química de coordinación en la interpretación de las reacciones biológicas*. Discurso de ingreso en la Real Academia de Farmacia de Madrid, como Académico de Número (Madrid, 1971).

(3) D. R. Williams: *The metals of the life*. Van Nostrand (London), 1972; ibid. «Chem. Reviews», 72 (3), 203 (1972).

(4) D. R. Williams: Comunicación privada (1975).

(5) M. Remy: «Ber.», 71, 288 (1938).

(6) P. Spacu, C Ghiorghiu, M. Brezeanu y J. Pascaru: «Rev. Roumaine Chimie», *9*, 12 (1964); ibid., «Anal. Univ. Bucarest, Ser. St. Nat.», *15*, 81, (1964).

(7) D. R. Willet y colab.: «Inorg. Chim. Acta», *5*, 127 (1972).

(7a) J. M. Coronas, J. Casabo, J. Ribas: «Inorg. Chim. Acta», *15*, 149 (1974); *Ibid.*, «Rev. Chim. Minerale», *13*, 149 (1976); *Ibid.*, «An. Quim.», *13*, *70* (330) (1974).

(7b) J. Casabo, J. Ribas: «Inorg. Chim. Acta», *21*, 5 (1977).

(8) A. Doadrio, D. Craciunescu, Y. Shohet: «An. Quim.», *71* (5), 533 (1975).

(9) D. Craciunescu, A. Doadrio y C. Ghirvu: «Rev. Chimie Minerale», *12*, 127 (1975).

(10) D. Craciunescu, A. Doadrio y C. Ghirvu: «Z. Phys. Chem.», 256 (6), 949 (1975): «Z. Phys. Chem.», 256 (1), 26 (1975); «Rev. Chim. Minerale», *11*, 88 (1974).

(11) D. Craciunescu, A. Doadrio y A. Fruma: «Finalnd J. Pharm.» («Farmak. Airak», Helsinki), 82 (9-10), p. 147 (1973).

(12) A. Doadrio y D. Craciunescu: «Rev. Chimie Minerale», *4*, 615 (1973).

(13) A. Doadrio y D. Craciunescu: «Rev. Real Acad. Ciencias Exactas de Madrid», tomo LXVII, cuad. 1, p. 164 (1973).

(14) D. Craciunescu y A. Fruma: «Rev. Roumaine Chim.», *14*, 653 (1969).

(15) A. Fruma, D. Craciunescu y C. Ghirvu: «Rev. Roumaine Chim.», *15*, 121 (1970).

(16) D. Craciunescu, A. Fruma, y C. Ghirvu: «Inorganica Chim. Acta», *4*, 305 (1970).

(17) D. Craciunescu, A. Fruma y C. Ghirvu: «Finland J. Pharmacy» («Farmak. Aikak»), Helsinki, *4*, 500 (1970).

(18) D. Craciunescu y A. Doadrio: «An. Quim.», *69*, 1005 (1973).

(19) A. Doadrio y D. Craciunescu: «An. Quim.», 77, 49 (1975); ibid., *71*, 47 (1975).

(20) A. Doadrio, D. Craciunescu e Y. Shoet: «An. Quim.», *71* (5), 533 (1975).

(21) F. Dwyer: *Chelating agents and metal chelates*, Academic Press, N. Y., New York (1956).

(22) P. Spacu y colab.: Comunicación privada. *4*w

(23) P. Wang y H. Gabay: «The Phenothiazines», edit. J. S. Forrest, New York (1974).

(24) A. K. Khakimov: «Jubilenoi Conf. Farm.», septiembre 1972, editada por Kh. Khalmatov (pág. 1491), Taschent (URSS).

(25) P. Hunter y colab.: «J. Inorg. Nucl. Chem.», *34*, 1511 (1972); ibid., *34*, 1511 (1972).

(26) J Quagliano y colab.: «Inorg. Chem.», *12*, 102 (1973).

(27) M. J. Cleare: «Coord. Chem. Rev.», *12*, 340 (1972).

(27b) R. Uson y colab.: Comunicaciones a la XVII Reunión RSEFQ (Alicante, octubre 1975), sobre estructuras de los complejos de Pt^{2+}, Au^{I}, Au^{IV} con derivados de pentafluorfenilo.

(*) Ese complejo produce regresiones de los tumores ascíticos de Ehrlich, del orden del 30-50 por 100, para dosis comprendidas entre 1/10 y 1/3 de su DL50 (120 mg/kg) (administrado i. p. en disoluciones DMSO). Posee también acción radioprotectora [40].

R. USON, L. A. ORO, C. CLAVER: «Complejos delRh[I] con diaminas» (Comunicación a la XVII Reunión RSEFQ (Alicante).
(28) M. J. CLEARE y J. D. HOESCHELE: «J. Bioinorg. Chem.», *2*, 187 (1972).
(29) D. R. GILLARD: Comunicación privada (1973).
(30) K. J. PETROV: «Russ J. Inorg. Chem.», *14* (12), 1704 (1969).
(31) A. I. KERTES: «Israel J. Chem.», *8*, 350 (1968).
(32) V. BAZILEVSKI: *Metod Molecularnih Orbity Reactionnaia*. «Moskva», p. 73 (1969)
(33) J. STREITWIESSER: *Molecular Orbital Theory for Organic Chemistry*. Academic Press, N. Y., New York (1968).
(34) C. GHIRVU: «Stud. Cercet. Chim.», *15*, 793 (1967).
(35) L. KIER y V. MÁRQUEZ: *Sobre la estructura de las drogas antimaláricas*. Comunicación privada (1974).
(36) W. P. PURCELL y A. SINGER: «J. Chem. Eng. Data», *12*, 607 (1967).
(37a) L. ORGEL y A. DUNITZ: «Nature», *170*, 462 (1957).
(37b) N. S. GILL y R. S. NYHOLM: «J. Chem. Soc.», 3997 (1959).
(38) A. DOADRIO, D. CRACIUNESCU y C. GHIRVU: Comunicación a la Conferencia IUPAC (5-10 julio 1975), Jerusalem, Israel.
(38b) F. GONZÁLEZ GARCÍA, E. CARMONA: «An. Quim.», *72* (9-10), 773 (1976).
F. GONZÁLEZ GARCÍA, F. GONZÁLEZ VÍLCHEZ: «An. Quim.», *66*, 845 (1970); *Ibid.*, *66*, 859 (1970); *Ibid.*, *66*, 875 (1970).
(39) A. DOADRIO, D. CRACIUNESCU y C. GHIRVU: «Z. Physik. Chem.», en imprenta (1977).
(40) M. R. MARTÍNEZ, F. SANZ, D. CRACIUNESCU y A. DOADRIO: *Acción antitumoral del complejo* $[PtCl_6]\,H_2(L)_2$ *(donde L. = deriv. de piperacina) sobre los tumores ascíticos de Ehrlich*. Comunicación enviada a la Conferencia Internacional de Radiobiología (Budapest, Hungría), octubre 1976.
(41) A. DOADRIO LÓPEZ: *Aplicaciones de la Química Inorgánica en la Medicina*. Conferencia dictada el 23 de marzo de 1976 en el CEU «San Pablo», Madrid
(42) D. CRACIUNESCU, A. DOADRIO y C. GHIRVU: Comunicación presentada a la Reunión Bienal de la RSEFQ, Alicante (27 noviembre-2 octubre 1975).
(43) D. CRACIUNESCU: Ponencia a las «Jornadas de Química Bio-Inorgánica», Barcelona (19-25 febrero 1977).
(44) A. DOADRIO: Ponencias a las «Jornadas de Química Bio-Inorgánica», Barcelona (19-25 febrero 1977).
(45) A. DOADRIO, D. CRACIUNESCU: Comunicación enviada a la Conferencia «International Conference on Coordination Compounds», Sao-Paulo (Brasil), 18-23 de julio de 1977.
(46) R. ANADON, D. CRACIUNESCU, A. DOADRIO, M. ROSA MARTÍNEZ-LARRAÑAGA, F. SANZ: Comunicación a la Conferencia Internacional «Rencontres Franco-Espagnoles de Pharmacologie» (Madrid, septiembre de 1977).

Algunos datos sobre oligoelementos en diversas afecciones metabólicas

por

M. DEAN GUELBENZU, J. M.ª CULEBRAS POZA
y M. SANTIAGO CORCHADO

Departamento de Bioquímica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

SUMMARY

In this work, the urinary excretions, of seven trace elements (zinc, cobalt, copper, iron, manganese, nikel and lead) from various human organic and endocrine diseases, are estudied. The analytical data now obtained are compared with anterior results of urinary excretion from: metabolic diseases (diabetes mellitus, diabetic coma, hepatical cirrhosis) and normal individuals.

Hemos estudiado anteriormente la excreción urinaria de oligoelementos (cinc, cobalto, cobre, hierro, manganeso, níquel y plomo) en algunas enfermedades metabólicas, con especial referencia a la diabetes mellitus, coma diabético y cirrosis hepática (1, 2, 3). Nos parece interesante completar nuestras observaciones con el examen de diversas afecciones orgánicas de variada índole (diecisiete diversas, en total) y otras tres (también diferentes) de carácter endocrino (hipofisario y suprarrenal), que uno de nosotros (M. S. C.) tuvo ocasión de examinar en la Clínica de la Paz, de la Seguridad Social de Madrid. Aunque la escasa casuística de algunos de los últimos resultados obtenidos que ahora presentamos, no permitan tratar el tema a escala estadística (como se hizo en el caso de las citadas enfermedades metabólicas), los datos ahora obtenidos, junto con los anteriormente logrados, poseen un indudable valor de orientación para ulteriores investigaciones, lo cual justifica suficientemente, a nuestro juicio, este trabajo.

Los detalles referentes a los pacientes estudiados, obtenidos de los correspondientes ficheros de la Clínica de la Paz, se relacionan convenientemente en la tesis doctoral (2) de uno de nosotros (J. M.ª C. P.), así como todos los datos correspondientes a las dietas hospitalarias, etc. Aquí sólo incluiremos las cifras medias de excreción en veinticuatro horas de cada oligoelemento en cada tipo de enfer-