

Relaciones entre la estructura y la actividad anti-tumoral de las sales complejas $(PtCl_6)$ $(LH)_2$ y $(CuCl_4)$ $(LH)_2$, (donde L = derivado de la quinoleína) *

por

A. DOADRIO *, D. CRACIUNESCU *++, BEATRIZ SOSA **
v AL FRUMA ****++

* Dpto. de Química Inorgánica y Analítica, Facultad de Farmacia, Madrid 3, España.

** Dpto. de Química, Universidad «Simón Bolívar», Caracas, Venezuela.

*** «Max Planck Institut für Metallforschung», Stuttgart, Alemania Federal

SUMMARY

The synthesis and physico chemical study (I. R. spectra, electronic spectra, electric conductivity measurements) for the hexachloroplatinates (IV) and tetrachlorocuprates (II) of the quinoline derivatives were reported at first.

Structure-antitumour activity relationship for the new complex salts $[PtCl_6]$ $(LH)_2$ and $[CuCl_4]$ $(LH)_2$ (L = quinoline; 6-methylquinoline; 7-methyl-quinoline; 3,7-dimethylquinoline; 2,8-dimethylquinoline, 2-methylquinolinol; 6-methoxyquinoline), were discussed in connection with the results of the M. O. Huckel calculations performed on the ligand's (L) molecules. In order to attain a better understanding of the IHB's strength (IHB = Intermolecular Hydrogen Bonding) in those complex salts, we endeavoured a Kinetic study of the catalytical properties of the $[CuCl_4]$ $(LH)_2$ complexes on the $H_2O_2 \rightleftharpoons H_2O + 1/2 O_2$ equilibria.

RESUMEN

Se presenta la síntesis y la caracterización, mediante análisis químico y datos fisicoquímicos (espectros I. R., espectros electrónicos-medidas conductimétricas) de los hexacloroplatinatos y tetraclorocupratos de los derivados de quinoleínas.

+ Trabajo relacionado con la tesis de Grado de la Srta. Beatriz Sosa, presentado en la Universidad «Simón Bolívar», Caracas, Venezuela (julio 1974). Trabajo dirigido por el Prof. Dr. D. Craciunescu, Académico Correspondiente.

++ Autor al que debe dirigirse toda la correspondencia.

+++ Dirección actual: «Institut für Physikalische Chemie der Universität Kiel», Kiel, Alemania Federal.

Las relaciones entre la estructura y la actividad antitumoral de estas nuevas sales complejas, formuladas $(PtCl_6)(LH)_2$ y $(CuCl_4)(LH)_2$ (donde L = quinoleína; 6-metilquinoleína; 7-metilquinoleína; 3,7-dimetilquinoleína; 2,8-dimetilquinoleína; 2-metilquinolinol (8); 6-metoxiquinoleína), han sido discutidas a la luz de los resultados del cálculo O. M. Huckel efectuado para las moléculas de los ligandos (L).

Presentamos también un estudio cinético de los efectos catalíticos que poseen los complejos $[CuCl_4](LH)_2$ en la descomposición del H_2O_2 ; este estudio se realizó con el fin de obtener informaciones sobre la fuerza del enlace intermolecular de hidrógeno (EIH) existente en este tipo de sales complejas.

INTRODUCCIÓN

Se tiene conocimiento de que la formación de un enlace de hidrógeno modifica una serie de propiedades en el compuesto o solución donde se presenta, siendo la más importante propiedad física modificada, la frecuencia de algunas absorciones en las regiones Raman e Infrarrojo. Los cambios espectrales indican variaciones en las configuraciones electrónicas y posiciones de los átomos en los alrededores de los grupos dadores de electrones, resultando en vibraciones de estiramiento, «stretching», y vibraciones de deformación, «bending», de frecuencia variada.

Se tiene evidencia de espectroscopía I. R. y de estudios cristalográficos sobre la presencia de enlaces intermoleculares de hidrógeno (EIH) en las redes cristalinas de ciertas sales de aminas. Quagliano y colaboradores (1, 2) estudiaron compuestos que contienen átomos de nitrógeno terciario disponibles para coordinación, encontrando que cuando el medio propicia la protonación del átomo de nitrógeno, se forman sales del tipo $(MX_4)^{2-}(LH^{++})$, donde L = 1,1,4 trimetilpiperacina en las cuales el catión presenta un espectro I. R. característico que indica la presencia de EIH distribuidos regularmente a través de la red cristalina.

En el caso de sales de aminas, las vibraciones N — H que son más afectadas por la formación del EIH son las correspondientes a las vibraciones de estiramiento («stretching») simétrico y asimétrico, $\nu N - H$ sim y $\nu N - H$ asim; las bandas correspondientes a las vibraciones de deformación («bending») $\delta N - H$, son generalmente muy débiles para ser empleadas en la identificación de un EIH en dichas sales (3).

Estudios de los espectros I. R. de sales de aminas alifáticas y aromáticas (4) evidencian la formación del enlace de hidrógeno:



Trabajos similares sobre los espectros I. R. de sales de aminas alifáticas de cadena corta con hidroháluros, realizados por Cabana

y Sandorfy (5), y de cadena larga, realizados por Kertes y colaboradores (6), permitieron establecer relaciones entre la fuerza del EIH y la afinidad protónica de los iones.

Petrov y colaboradores (7) también emplean el criterio de los desplazamientos en el I. R. de las bandas $\nu N - H$ en sales de aminas alifáticas, aromáticas y N-heterocíclicas con el ácido perrénico ($HReO_4$), para establecer relaciones entre la fuerza del EIH formando y la estructura molecular de las sales.

Se han efectuado múltiples trabajos para dilucidar la estructura molecular de los compuestos de coordinación formados en los sistemas de extracción de iones metálicos en solución (7). Se ha encontrado que la composición de muchos de estos compuestos de coordinación es del tipo $\{MX_4\}H_2(L)_2$, donde L = bases orgánicas (6-10).

Spacu y colaboradores (8-10) sintetizaron sales complejas del tipo $[CuCl_4]H_2(L)_2$ y $[CuCl_4]H_2(L)$, siendo L = bases orgánicas, entre ellas piridina, anilina y quinoleína, y mediante estudios de espectros RSE establecen que L no se encuentra en la esfera de coordinación del metal y sugieren una estructura de tipo «clorhidrato», que asuma la protonación del átomo de nitrógeno.

En base a estos trabajos, Craciunescu y colaboradores (11-16) han sintetizado una serie de sales empleando aniones complejos de metales de transición y distintas bases orgánicas, sugiriendo la formación de un EIH cuya fuerza puede relacionarse con la basicidad de las aminas empleadas.

En el presente trabajo se sintetizan sales complejas del tipo $\{MCl_n\}H_2(L)_2$, donde L = bases orgánicas de acción farmacológica conocida: la quinoleína y sus derivados son drogas de acción bactericida.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Síntesis de las sales complejas

Preparación de las sales de hexacloroplatinato (IV) con algunos derivados de la quinoleína $[PtCl_6]H_2(L)_2$, siendo L = quinoleína; 6-metilquinoleína; 7-metilquinoleína; 2,7-dimetilquinoleína; 2,8-dimetilquinoleína; 2-metilquinolinol-(8) y 6-metoxiquinoleína.

Para la preparación de estas sales se empleó el método descrito por Craciunescu (14) para la síntesis de los compuestos con quinoleína, 6-metilquinoleína y 7-metilquinoleína, modificada de la siguiente manera: se hace reaccionar el ácido hexacloroplatinico comercial, $H_2(PtCl_6) \cdot 6H_2O$, disuelto en una mezcla de HCl(6M)/etanol 1:1, con la cantidad estequiométrica de la base disuelta en la mezcla HCl/etanol, con calentamiento y bajo agitación constante. Se mantiene un reflujo por aproximadamente quince minutos, siendo

concentradas las soluciones hasta 1/3 del volumen inicial; algunas sales precipitan inmediatamente de la solución naranja-rojiza, mientras que otras lo hacen al enfriar.

Se filtraron los compuestos a través de crisoles de capa porosa, se lavaron con éter y gotas de la mezcla HCl(6M)/etanol, y se secaron sobre CaCl₂ y KOH.

Preparación de las sales de tetraclorocuprato (II) con la quinoleína y algunos derivados: {CuCl₄}H₂(L)₂, donde L = quinoleína; 2,7-dimetilquinoleína; 2,8-dimetilquinoleína; 2-metilquinolinol, y 6-metoxiquinoleína.

Para estas síntesis se emplea el mismo método que para las sales de {PtCl₆}⁻: se hace reaccionar CuCl₂ · 2H₂O disuelto en HCl(6M)/etanol 1:1 con la cantidad estequiométrica de la base disuelta también en HCl/etanol. Al concentrar y enfriar las soluciones, los compuestos precipitan; los precipitados se filtraron y se lavaron con éter y mezcla HCl/etanol. Luego se secaron sobre CaCl₂ y KOH.

Caracterización de las sales complejas

1. Propiedades generales

La reacción de los aniones complejos con los derivados protonados de quinoleína dio como resultado compuestos cristalinos de color amarillo-naranja, a excepción del {CuCl₄}H₂(6-metoxiquinoleína)₂ y [CuCl₄]H₂(2-metilquinolinol-(8))₂, que son rojo y verde, respectivamente. Todos cristalizaron en forma de agujas finas, a excepción del [CuCl₄]H₂(2,8-dimetilquinoleína)₂, que lo hizo en forma laminar, y el [PtCl₆]H₂(6-metoxiquinoleína)₂ que no presentó una forma definida.

Son insolubles en CCl₄, CHCl₃; solubles (aparentemente con sustitución, pues se observa en ciertos casos un cambio de color), en dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), piridina y ácidos minerales, y algo solubles en agua caliente y etanol.

Los compuestos descomponen a las temperaturas señaladas en la tabla I. Los puntos de descomposición se midieron en un aparato Fisher Johns (30-300° C).

TABLA I

Puntos de fusión de las sales complejas

Sustancia	P. f (°C) *
[PtCl ₆] H ₂ (6-metilquinolina) ₂	~ 220
[PtCl ₆] H ₂ (7-metilquinolina) ₂	218 - 220
{PtCl ₆ } H ₂ (2,7-dimetilquinolina) ₂	~ 225
[PtCl ₆] H ₂ (2,8-dimetilquinolina) ₂	230
[PtCl ₆] H ₂ (2-metilquinolinol (8)) ₂	~ 155
[PtCl ₆] H ₂ (6-metoxiquinolina) ₂	~ 210
[CuCl ₄] H ₂ (quinoleína) ₂	135
[CuCl ₄] H ₂ (2,7-dimetilquinolina) ₂	150
[CuCl ₄] H ₂ (2,8-dimetilquinolina) ₂	130
[CuCl ₄] H ₂ (2-metilquinolinol (8)) ₂	~ 100
[CuCl ₄] H ₂ (6-metoxiquinolina) ₂	120

(*) Realmente son puntos de descomposición.

II. Análisis elemental

Los resultados de dichos análisis aparecen tabulados en la tabla II.

Para los compuestos analizados en nuestros laboratorios, se determinó el contenido de nitrógeno por el método de Kjeldahl, y el contenido de Cu⁺⁺ por absorción atómica, previa descomposición de la materia orgánica con una mezcla de H₂SO₄/HNO₃ 1:3, empleando un espectroscopio Modelo AA 120 de Techtron.

Debido a que los análisis completos (porcentaje de metal, carbono, nitrógeno e hidrógeno) realizados para algunos compuestos confirman las estructuras esperadas, se supone que en aquellos casos en que sólo se analizó el contenido de metal y nitrógeno, un resultado positivo confirma las estructuras indicadas.

III. Medidas conductimétricas

Se registraron las conductividades eléctricas a temperatura ambiente de soluciones aproximadamente 10⁻³M de los compuestos sin-

TABLA II

Análisis elemental de las sales complejas

(El error aparece reportado como porcentaje de desviación relativa)

C o m p u e s t o	Nitrógeno %		Metal %		Carbono %		Hidrógeno %					
	Calc.	Er.	Calc.	Er.	Calc.	Er.	Calc.	Er.				
[PtCl ₆] H ₂ (quinolina) ₂	4.19	3.99	4.7	29.2	28.5	2.4	32.3	31.75	1.8	2.4	2.8	1.5
[PtCl ₆] H ₂ (6-metilquinolina) ₂	3.81	3.58	5.8	25.56	26.7	0.5	—	—	—	—	—	—
[PtCl ₆] H ₂ (7-metilquinolina) ₂	3.81	3.78	0.8	26.56	26.2	1.3	—	—	—	—	—	—
[PtCl ₆] H ₂ (2,7-dimetilquinolina) ₂	3.88	3.78	2.6	27.02	27.2	0.7	36.5	36.7	0.6	3.32	3.40	2.4
[PtCl ₆] H ₂ (2,8-dimetilquinolina) ₂	3.88	3.67	5	27.02	26.4	2.2	—	—	—	—	—	—
[PtCl ₆] H ₂ (2-metilquinol (8)) ₂	3.86	3.78	2	26.87	25.3	5.5	—	—	—	—	—	—
[PtCl ₆] H ₂ (6-metoxiquinolina) ₂	3.86	3.86	0	26.87	26.5	1.3	—	—	—	—	—	—
[CuCl ₄] H ₂ (quinolina) ₂	6.02	6.26	4	13.65	13.91	1.9	—	—	—	—	—	—
[CuCl ₄] H ₂ (2,7-dimetilquinolina) ₂	5.37	5.37	0	12.18	11.3	7	50.6	50.55	0.09	4.6	4.57	0.7
[CuCl ₄] H ₂ (2,8-dimetilquinolina) ₂	5.37	5.55	3	12.18	12.14	0.3	50.6	49.0	3	4.6	4.11	6.3
[CuCl ₄] H ₂ (2-metilquinol (8)) ₂	5.33	5.26	5	12.09	11.92	1	—	—	—	—	—	—
[CuCl ₄] H ₂ (6-metoxiquinolina) ₂	5.33	5.28	0.9	12.09	12.34	2	—	—	—	—	—	—

a) Realizados por F. Pascher, Mikroanalytisches Laboratorium, Alemania.

b) Realizados por ABIC Ltd., Chemical and Pharmaceutica. Indus ries, Israel.

c) Realizados en nuestros Laboratorios.

tetizados, empleando como solventes el DMSO en el caso de las sales de {PtCl₆}⁼, y etanol para las de {CuCl₄}⁼. A tal efecto se empleó un Puente Conductimétrico YSI, Modelo 31.

Las medidas resultantes aparecen en la tabla III.

TABLA III

Medidas conductimétricas de los compuestos

Solventes empleados y sus respectivas conductividades: DMSO (1,2 μOHM), y Etanol (1.4 μOMH)

C o m p u e s t o	Conductividades
[PtCl ₆] H ₂ (quinoleina) ₂	1.08 x 10 ³ μOHM
[PtCl ₆] H ₂ (6-metilquinoleina) ₂	1.37 x 10 ³
[PtCl ₆] H ₂ (7-metilquinolina) ₂	1.12 x 10 ³
[PtCl ₆] H ₂ (2,7 dimetilquinolina) ₂	1.00 x 10 ³
[PtCl ₆] H ₂ (2,8 dimetilquinolina) ₂	1.07 x 10 ³
[PtCl ₆] H ₂ (2-metilquinolinol (8)) ₂	1.10 x 10 ³
[PtCl ₆] H ₂ (6-metoxiquinolina) ₂	1.90 x 10 ³
[CuCl ₄] H ₂ (quinolina) ₂	1.85 x 10 ⁴ OHM
[CuCl ₄] H ₂ (2,7-dimetilquinolina) ₂	1.5 x 10 ⁴
[CuCl ₄] H ₂ (2,8-dimetilquinolina) ₂	1.65 x 10 ⁴
[CuCl ₄] H ₂ (2-metilquinolinol (8)) ₂	1.7 x 10 ⁴
[CuCl ₄] H ₂ (6-metoxiquinoleina) ₂	2.25 x 10 ⁴

IV. Espectros de absorción en el visible y ultravioleta

Se registró el espectro de absorción en el rango 300-400 nm de una sal compleja, [PtCl₆]H₂ (7-metilquinoleina)₂, al igual que el del «ligando» y el anión complejo, empleando como solvente el DMSO. Para ello se utilizó un espectrofotómetro Cary 15.

V. Espectros infrarrojos

Se determinaron los espectros vibracionales de las sales complejas en el rango 4.000-700 cm⁻¹, empleando un espectrofotómetro Hilger & Watts Infragraph HT200. Las muestras sólidas se examina-

Tabla IV
Bandas características de absorción infrarroja de los ligandos y sales complejas (cm⁻¹)

Compuesto	$\nu C \equiv N$	ν anillo heterocíclico	$\nu N-H$	$\delta C-H$
Quinoleína.....	1620	1593 - 1565 - 1490 - 1430	—	1090
[CuCl ₄]H ₂ (quinoleína) ₂	1640	1600 - 1560 - 1515 - 1490	2800 (d)	1060
[PtCl ₆]H ₂ (quinoleína) ₂	1640	1600 - 1565 - 1520 - 1495	2655 (m)	1055
6-metilquinoleína.....	1635	1560 - 1490 - 1430	—	1068
[PtCl ₆]H ₂ (6-metilquinoleína) ₂	1640	1615 - 1595 - 1555	2650 (d)	1045
7-metilquinoleína.....	1615	1590 - 1570 - 1490 - 1460	—	1565
[PtCl ₆]H ₂ (7-metilquinoleína) ₂	1650	1605 - 1570 - 1495 - 1465	2700 (m)	1060
2,7-dimetilquinoleína.....	1635	1605 - 1560 - 1495 - 1505	—	1050
[CuCl ₄]H ₂ (2,7-dimetilquinoleína) ₂	1650	1610 - 1565 - 1550 - 1515	2650 (d)	1050
[PtCl ₆]H ₂ (2,7-dimetilquinoleína) ₂	1640	1605 - 1545	2850 (d)	1040 (m)
2,8-dimetilquinoleína.....	1590	1555 - 1535 - 1490 - 1420	—	1045
[CuCl ₄]H ₂ (2,8-dimetilquinoleína) ₂	1640	1605 - 1545 - 1490 - 1460	2650 (d)	1040
[PtCl ₆]H ₂ (2,8-dimetilquinoleína) ₂	1645	1610 - 1545 - 1490 - 1430	2626 (d)	1040 (m)
2-metilquinolínol - (8).....	1600	1575 - 1510 - 1475 - 1435	—	1095
[CuCl ₄]H ₂ (2-metilquinolínol - (8)) ₂	1640	1600 - 1540 - 1510 - 1495	2600 (d)	1060
[PtCl ₆]H ₂ (2-metilquinolínol - (8)) ₂	1640	1545 - 1515 - 1465 - 1600	2700 (d)	1062 (m)
6-metoxiquinoleína.....	1615	1590 - 1570 - 1490 - 1460	—	1040
[CuCl ₄]H ₂ (6-metoxiquinoleína) ₂	1625	1900 - 1565 - 1550 - 1500	2800 (d,a)	1060
[PtCl ₆]H ₂ (6-metoxiquinoleína) ₂	1515	1600 - 1560 - 1495 - 1460	2650 (d)	1055

(d) Banda débil.

(a) Banda ancha.

(m) Banda mediana.

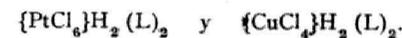
iron en pastillas de KBr y en algunos casos se repitieron en Nujol; los espectros de los «ligandos» líquidos se tomaron a una gota de muestra sobre una pastilla de KBr, empleando un espectrofotómetro Perkin-Elmer.

Es de hacer notar que, durante la preparación de las pastillas de KBr de las sales de [CuCl₄]⁼, hubo un leve cambio de color en las muestras, en este caso se repitieron los espectros en Nujol y en pastillas de KCl, no observándose cambios notables por lo que se supone que el cambio de color se debe a un intercambio parcial del Cl⁻ de {CuCl₄}⁼ por Br⁻, intercambio que sólo debe afectar a la región correspondiente a las vibraciones Cu-Cl (< 700)^{cm-1}, no abarcada por nuestro instrumento.

La tabla IV muestra las frecuencias a las que aparecen las principales bandas de absorción en las sales complejas y en los «ligandos».

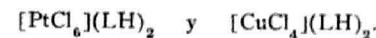
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

a) La reacción entre los aniones complejos {CuCl₄}⁼ y {PtCl₆}⁼ con los derivados protonados de la quinoleína dio como resultado compuestos cristalinos cuya composición, confirmada por los resultados analíticos, es:



Los resultados de los análisis elementales (tabla II) coinciden relativamente bien con los calculados para este tipo de estructura; en el caso de [PtCl₆]H₂ (quinoleína)₂ y [CuCl₄]H₂ (2,8-dimetilquinoleína), no pudo explicarse la desviación observada con respecto al valor calculado de hidrógeno (15 por 100 y 6 por 100 de error respectivamente), ya que los resultados para los demás elementos, Pt, N y C, son bastante aceptables.

b) Los resultados de las medidas conductimétricas (tabla III) muestran un aumento considerable en la conductividad eléctrica de los compuestos con respecto a la del solvente, lo que es indicativo de su naturaleza iónica:



No se estableció una relación cuantitativa empleando estos datos, ya que la concentración de las soluciones no se conocía exactamente.

c) El análisis del espectro de absorción en la región UV-VIS (300-400 nm) de soluciones diluidas de un compuesto representativo {PtCl₆}H₂ (7-metilquinoleína)₂, del «ligando» y del anión complejo, confirma que los compuestos son de naturaleza iónica.

Se calcularon los valores de las «absorbancias molares», ϵ en un

rango de longitudes de onda donde todas las soluciones absorben: 300-400 nm.

La tabla V-A muestra los valores de ϵ para la sal, el «ligando» y el anión complejo.

TABLA V-A

Valores de ϵ calculados por la «ley de Lambert-Beer» ($\text{cm}^{-1} \text{M}^{-1}$)

λ (nm)	ϵ H_2 (PtCl_6)	ϵ 7-met. quin.	ϵ $\text{PtCl}_6 \text{H}_2$ (7-met. quin.) ₂
320	20202	4500	29600
325	21212	4250	29700
330	20025	4000	28000
335	17424	3600	24600
340	14647	3500	21600
345	12121	2650	17800
350	10429	2900	16700
355	8409	2850	14400

TABLA V-B

Valores de ϵ para el compuesto calculados por:

$$\epsilon' = (\epsilon \text{ ligando}) + \epsilon \text{ anión.}$$

λ (nm)	($\text{cm}^{-1} \text{M}^{-1}$)
320	29202
325	29712
330	28025
335	24624
340	21647
345	17421
350	16229
355	14109

Tomando en cuenta la estructura sugerida para el compuesto, dos moléculas de «ligando» por una de anión, se calcularon valores de ϵ' de la siguiente manera:

$$\epsilon' = 2 \epsilon (\text{ligando}) + \epsilon \text{ anión}$$

Estos valores aparecen tabulados en la tabla V-B. Comparando estos valores con los que aparecen en la tabla V-A se comprobó que ambos valores concuerdan dentro de un rango de desviación aceptable (± 206 lo que representa un error menor del 1 por 100).

$$\epsilon \simeq \epsilon'$$

Este hecho constituye una firme evidencia de que los compuestos sintetizados son realmente «sales complejas»: el espectro en la región UV-VIS no indica ningún cambio radical en las entidades presentes (anión-«ligando»), sino por el contrario indica la presencia de ambos en proporciones definidas en solución, producto de la disociación de la «sal».



d) La evidencia existente con respecto a la presencia de enlaces intermoleculares de hidrógeno (EIH) distribuidos a través de la red cristalina de algunas sales de bases nitrogenadas (1, 2, 7, 11, 12), ha llevado al estudio del tipo de interacción que ocurre entre el anión y el catión de las sales complejas sintetizadas.

Se ha empleado la magnitud de los desplazamientos de las bandas de absorción en la región infrarroja como criterio de la fuerza del EIH formado (7). La presencia simultánea de un átomo de nitrógeno heterocíclico y anillo aromáticos en la quinoleína y sus derivados se manifiesta en la complejidad de los espectros, siendo imposible la identificación y asignación de la totalidad de las bandas. La tabla IV muestra las frecuencias a las que aparecen las principales bandas de absorción IR de los «ligandos» y las sales complejas.

Las características de los espectros IR que sugieren la presencia de un EIH son las indicadas por Petrov (7):

Aparición de una banda en la región 2.800-2.600 cm^{-1} , asignada a la vibración de estiramiento del enlace $-\text{N}^+ - \text{H}$ involucrado en un enlace de hidrógeno.

Desplazamiento de las bandas de estiramiento $\nu\text{C} = \text{N}$ hacia frecuencias más altas.

Desplazamientos hacia frecuencias más altas de las bandas correspondientes a las vibraciones de estiramiento del anillo heterocíclico, ν anillo.

Estos cambios espectrales son una indicación de las alteraciones que ocurren en las moléculas del anión y del catión, LH^+ , como resultado de una perturbación de tipo electrostático:

Las bandas correspondientes a $\nu N^+ - H$, no son de utilidad en el establecimiento de una relación entre la magnitud de los desplazamientos y la fuerza del EIH, ya que son muy débiles. En la tabla IV puede apreciarse que las bandas correspondientes a $\nu C = N$ se desplazan notablemente hacia frecuencias mayores (de 10 a 50 cm^{-1}) al igual que las bandas correspondientes a ν anillo heterocíclico (de 5 a 15 cm^{-1}). Es por ello que, al igual que Petrov (7) y Craciunescu (14, 15, 16, 24), la apreciación de la fuerza del EIH se hizo en función del desplazamiento observado en las bandas $\nu C = N$. Midiendo esto, se obtiene una secuencia que indica el orden decreciente de la magnitud de los desplazamientos:

2,8-dimetilquinoleína > 2-metilquinolinol-(8) > 2,7-dimetilquinoleína > 7-metilquinoleína > quinoleína > 6-metilquinoleína > 6-metoxiquinoleína.

Empleando el criterio de que un mayor desplazamiento de esta banda es indicativo de un EIH más fuerte, puede afirmarse que la secuencia muestra el orden que decrece la fuerza del enlace de hidrógeno en la serie de sales complejas sintetizadas.

e) Se ha intentado establecer además, una relación entre la fuerza del enlace de hidrógeno (apreciada por los desplazamientos $\nu C = N$), y la basicidad de la quinoleína y sus derivados. A tal efecto se han empleado los datos de densidades electrónicas π localizadas en el átomo de nitrógeno de la quinoleína y algunos de sus derivados, según un trabajo de Craciunescu y Ghirvu (15).

La tabla VI resume las densidades electrónicas calculadas sobre el átomo de nitrógeno.

Comparando esta secuencia con la que indica el orden en que decrece la fuerza del enlace de hidrógeno a lo largo de la serie, se observa una relación muy definida: la fuerza del enlace intermolecular de hidrógeno aumenta al aumentar la carga electrónica π localizada en el átomo de nitrógeno, es decir, al aumentar la basicidad de los «ligandos». A excepción de las sales complejas con 2,7-dimetilquinoleína y 2,8-dimetilquinoleína que aparecen en un orden invertido, esta relación se cumple en toda la serie de compuestos estudiada. Esa inversión en el orden puede explicarse en función de aproximaciones introducidas en los cálculos de las densidades electrónicas (17).

En resumen, se ha demostrado que las nuevas sales complejas sintetizadas presentan un comportamiento acorde con el mostrado por otros miembros de la serie anteriormente sintetizados por Craciunescu (14, 16).

El estudio de los espectros IR indica que la perturbación introducida en las moléculas del anión y catión produce cambios notables

TABLA VI

Densidades electrónicas π calculadas sobre el átomo de nitrógeno por el método de O. M. de Huckel

Sustancias	Densidades electrónicas
Quinoleína	1.2161
6-metilquinoleína.....	1.2145
7-metilquinoleína.....	1.2234
2,7-dimetilquinoleína.....	1.2669
2,8-dimetilquinoleína.....	1.2548
6-metoxiquinoleína	1.2145

La carga electrónica π localizada sobre el átomo de nitrógeno decrece según la secuencia:

2,7-dimetilquinoleína > 2,8-dimetilquinoleína > 7-metilquinoleína > quinoleína > 6-metilquinoleína = 6-metoxiquinoleína.

en la estructura de los mismos: las bandas $\nu C = N$ se desplazan notablemente hacia frecuencias más altas; aparece una banda a 2.800-2.600 cm^{-1} , siendo asignada a vibraciones $\nu N^+ - H$ de un enlace $- N^+ - H$ involucrado en la formación de un EIH; una evidencia adicional la constituyen las variaciones, aunque pequeñas, observadas en las bandas ν anillo y $\delta C - H$, que indican una perturbación en la configuración electrónica del anillo heterocíclico.

Hubiese sido interesante un análisis de la región Me-Cl del espectro infrarrojo ($< 700 cm^{-1}$) para confirmar la presencia de los aniones $\{PtCl_6\}^-$ y $\{CuCl_4\}^-$ en las sales complejas; de observarse cambios en los espectros de los aniones al formar las sales, lo que indicaría un cambio en la simetría de los mismos (octaédrico y generalmente tetraédrico distorsionado, respectivamente); ello sería otra evidencia de la fuerte interacción existente entre anión y catión, que culmina en la formación de un EIH en la red cristalina.

Sin embargo, una confirmación de la presencia del EIH únicamente podría hacerse en base a estudios cristalográficos de las sales, que no están a nuestro alcance en estos momentos.

f) De un cuidadoso análisis de los resultados de los ensayos tu-

morales (sobre ratas portadoras de tumores L1210 y P388), podemos sacar las siguientes conclusiones (véase tabla VII):

1) Los tetraclorocupratos de los derivados de quinoleína son inactivos, o presentan una alta toxicidad (aun en el caso de unas dosis relativamente pequeñas 25-50 mg/kg). Sin embargo, el ensayo antitumoral de estos complejos del Cu^{2+} , parece haber sido justificado, tomando en cuenta algunos datos bibliográficos según los cuales se había postulado cierta actividad antitumoral para los complejos del ión Cu^{2+} (25-26).

2) Los hexacloroplatinatos de los derivados de la quinoleína, presentan una discreta o una «marginal» actividad antitumoral. En un trabajo anterior hemos dado cuenta del hecho —aparentemente insólito— de que se pueden encontrar buenos agentes antitumorales entre los hexacloroplatinatos de los derivados de la antipirina y de la piperacina, en tanto que sus respectivos complejos neutros {cis-Pt(L)₂Cl₂ y cis-Pt(L)Cl₂}, no presentaban (27) ninguna acción antitumoral. Parece que la actividad antitumoral de los hexacloroplatinatos discutidos en el presente trabajo, sería algo mayor a medida que aumentan los valores Q_N de los derivados de quinoleína, sin que esta observación guarde una validez que involucre toda la serie de los complejos {PtCl₆} (LH)₂, (L = derivado de la quinoleína).

3) Pensamos también de que si la administración* de estos hexacloroplatinatos se hubiera hecho sin emplear vehículos «iónicos» (agua, disoluciones salinas) o el DMSO, sino empleando vehículos «inertes» (p. ej. aceite de cacahuete), se hubieran, quizás, limitado algunos procesos hidrolíticos o de descomposición de estas sales complejas, hecho que hubiera podido llevar a unos mayores valores T/C (%) **.

4) Parece que los tumores P388 son algo más sensibles a la acción de los hexacloroplatinatos, respecto a los tumores L1210.

5) No pudimos encontrar una relación exacta, entre los valores T/C (%) y por otro lado, una serie de parámetros como los valores Q_N de los ligandos, o el orden en el cual aumenta o disminuye la fuerza del EIH de esta serie de hexacloroplatinatos (tabla VII).

Con el fin de hacer una estimación de la fuerza del enlace intermolecular de hidrógeno existente en los tetraclorocupratos de los derivados de quinoleína, hemos emprendido también un estudio de los efectos catalíticos de los complejos {CuCl₄} (LH)₂ en la descom-

* Los complejos fueron administrados por vía i. p.

** T/C (%) indica el tiempo de sobrevivencia de los animales que recibieron el complejo (T) y los lotes de control (C). T/C > 100 indica actividad antitumoral (25).

TABLA VII

Resultados de los ensayos antitumorales para las nuevas sales complejas

Complejo	Vehículo	Dosis	Tumores	T/C (%)
[PtCl ₆] H ₂ (6-metilquinoleína) ₂	DMSO	400	L 1210	105
		200		105
		100		100
[PtCl ₆] H ₂ (6-metilquinoleína) ₂	DMSO	400	P 388	118
		200		115
		100		108
[PtCl ₆] H ₂ (6-metilquinoleína) ₂	Disolución Salina	400	L 1212	103
		200		102
[PtCl ₆] H ₂ (2,8-dimetilquinoleína) ₂	DMSO	400	L 1210	121
		200		118
		100		115
[PtCl ₆] H ₂ (2,8-dimetilquinoleína) ₂	Disolución Salina	400	L 1210	108
		200		110
		100		115
[PtCl ₆] H ₂ (2,7-dimetilquinoleína) ₂	DMSO	400	L 1210	120
[PtCl ₆] H ₂ (2,7-dimetilquinoleína) ₂	Disolución Salina	400	L 1210	108
		400		108
[PtCl ₆] H ₂ (2,7-dimetilquinoleína) ₂	DMSO	400	P 388	121
		200		117
		100		109
[PtCl ₆] H ₂ (2,7-dimetilquinoleína) ₂	Disolución Salina	400	L 1210	108
		400		108
[PtCl ₆] H ₂ (7-dimetilquinoleína) ₂	DMSO	400	L 1210	108
		200		108
[PtCl ₆] H ₂ (7-dimetilquinoleína) ₂	DMSO	400	P 888	111
[PtCl ₆] H ₂ (7-dimetilquinoleína) ₂	DMSO	400	P 388	111
		200		112
[PtCl ₆] H ₂ (2-metilquinolinol (8)) ₂	Disolución Salina	400	L 1210	105
		200		104
[PtCl ₆] H ₂ (2-metilquinolinol (8)) ₂	DMSO	400	L 1210	109
[PtCl ₆] H ₂ (2-metilquinolinol (8)) ₂	DMSO	400	P 388	111

TABLA VII (continuación)

Complejo	Vehículo	Dosis	Tumores	T/C (%)
[PtCl ₆] H ₂ (6-metoxiquinoleína) ₂	Disolución Salina	400	P 388	110
[PtCl ₆] H ₂ (quinoleína) ₂	DMSO	400 200 100	L 1210	111 110 106
[PtCl ₆] H ₂ (quinoleína) ₂	Disolución Salina	400	P 388	106
[CuCl ₄] H ₂ (quinoleína) ₂	DMSO	400 50	L 1210	Tóxico
[CuCl ₄] H ₂ (quinoleína) ₂	DMSO	400 50	P 388	Tóxico
[CuCl ₄] H ₂ (2,7-dimetilquinoleína) ₂	DMSO	400 200 100 50	L 1210	Tóxico
[CuCl ₄] H ₂ (2,8-dimetilquinoleína) ₂	Disolución Salina	400 200 100 50	L 1210	100 100 100 100
[CuCl ₄] H ₂ (2-metilquonolinol) (8) ₂	Disolución Salina	400 100 50	L 1210	Tóxico
[CuCl ₄] H ₂ (6-metoxiquinoleína) ₂	DMSO	400 50	L 1210	100 100
[CuCl ₄] H ₂ (6-metoxiquonoleína) ₂	Disolución Salina	400 50	L 1210	100
[CuCl ₄] H ₂ (6-metoxiquinoleína) ₂	DMSO	400 100 50	P 388	100 100 98

posición del H₂O₂; como se sabe (28-29), se han encontrado notables efectos «promotores» para el catión Cu²⁺ y para algunos de sus complejos en la reacción de descomposición del H₂O₂, catalizada por el FeCl₃, en tanto que la mayoría de los ligandos (sobre todo las bases orgánicas nitrogenadas) actúan como inhibidores de la reacción H₂O₂ ⇌ H₂O + 1/2 O₂. En la tabla siguiente se presentan los valores de la constante de velocidad K (min⁻¹) para el proceso H₂O₂ ⇌ H₂O + 1/2 O₂, en presencia de FeCl₃ (1 ml,

FeCl₃ 0,05 M) y de los complejos {CuCl₄} (LH)₂ 9-1 ml. de disolución 0,0001 M sal compleja, para unas concentraciones del H₂O₂, de, respectivamente, 2 por 100 (4 ml.), 6 por 100 (1,33 ml.), 10 por 100 (0,8 ml.). Los experimentos se han realizado a las temperaturas de 25, 40, 55 y 70° C, respectivamente. Para el cálculo de K se ha empleado la ecuación $K = 2,303/t \log (V_x - V_f)$, estimándose que se trata de una constante de velocidad del primer orden (28-30).

La instalación con la cual hemos trabajado se halla descrita en otros trabajos nuestros (28-31).

Parece que conforme aumentan las cargas π electrónicas de los átomos dadores de nitrógeno (en las moléculas de los ligandos) aumenta la fuerza del EIH, lo que daría cuenta, en cierto sentido, de un aumento de la estabilidad de las sales complejas que a su vez se reflejar en valores bajos del K (min⁻¹).

Unos valores altos de la constante de velocidad indican siempre la existencia de unos complejos poco estables, que disocian fácilmente, y por lo tanto que poseen débiles EIH (véase tabla VIII).

TABLA VIII

K (min⁻¹)

Complejo	Concentraciones del H ₂ O ₂		
	2%	6%	10%
[CuCl ₄] (LH) ₂			
Testigo (solamente FeCl ₃)	0,162	0,215	0,245
L = 2,7 Dimetilquinoleína	0,027	0,035	0,039
L = 2,8 Dimetilquinoleína	0,033	0,041	0,040
L = 7 Metilquinoleína	0,053	0,065	0,073
L = 6 Metilquinoleína	0,069	0,073	0,088
L = 6 Metoxiquinoleína	0,074	0,085	0,096

Tabla VII.—Las constantes de velocidad (K min⁻¹), para las sales complejas [CuCl₄] (LH)₂; temperatura = 25° C (298° K).

Se puede apreciar que los valores de la constante de velocidad K, son función de las concentraciones del H₂O₂, y que el contenido en cobre del complejo no es el factor determinante en el proceso:

H₂O₂ $\xrightarrow{\text{FeCl}_3}$ H₂O + 1/2 O₂ sino que el factor primordial parece ser la estabilidad del complejo, es decir su facilidad en «liberar» cationes Cu²⁺.

Se han estimado las energías de activación (E) para nuestros complejos, que cubren un rango de 11,0-13,3 Kcal/mol. Mayores valores de la energía de activación (E) se han encontrado, como era lógico, pero los complejos menos activos (y más estables), donde $L = 2,7$ Dimetilquinoleína y $L = 2,8$ Dimetilquinoleína.

Pequeños valores de la energía de activación (E) caracterizaran las sales complejas de baja estabilidad y que presentan un notable efecto promotor en la reacción de descomposición catalítica del H_2O_2 (sobre todo desde $L = 6$ Metoxiquinoleína hacia $L = 2,7$ Dimetilquinoleína).

BIBLIOGRAFÍA

- (1) J. V. QUAGLIANO, A. S. N. NURTY y L. M. VALLARINO. «Inorg. Chim. Acta», 6 (1), 49 (1972).
- (2) J. V. QUAGLIANO, A. K. BENERJEE, V. L. GOEDKEN y L. M. VALLARINO. «J. Am. Chem. Soc.», 92 (3), 482 (1970).
- (3) H. A. SZYMANSKY. *Theory and Practice of Infrared Spectroscopy*. 2.ª edición, New York, Plenum Press, 1970, pág. 140.
- (4) N. B. COLTHUP y L. H. DALY. *Introduction to IR and Roman Spectroscopy*. S. E. Wimberly, New York, Academic Press, 1964, pág. 281.
- (5) A. CABANA y C. SANDORFY. «Spectrochimica», Acta, 18, 843 (1962).
- (6) A. S. KERTES, H. GUTMANN, O. LEVY y G. MARKOVITS. «Israel J. of Chem.», 6, 463 (1968).
- (7) K. I. PETROV, M. V. RUBTSOV, N. M. SINITSYN y V. E. TRAVKIN. «Russ J. of Inorg. Chem.», 14 (12), 1704 (1969).
- (8) P. SPACU, M. BREZEANU, C. GHIORGHIU, O. CONSTANTINESCU e I. PASCARU. «Anal. Univ. Buc. Ser. St. Nat.», 15, 81 (1964); *ibid.*, 15 139 (1966); «Rev. Roum. Chim.», 9, 12 (1964).
- (9) P. SPACU, O. CONSTANTINESCU, I. PASCARU y V. VOICU. «J. Phys.», 368 (1963).
- (10) P. SPACU et al. «An. Univ. Buc. Ser. St. Nat.», 15, 139 (1968).
- (11) D. CRACIUNESCU y S. OANCEA. «Israel J. of Chem.», 8, 581 (1970).
- (12) D. CRACIUNESCU, J. SHOHEIT, M. DOBRESCU y A. H. I. BEN BASSAT. «Rev. Real Acad. de Cienc. Exactas y Nat.», Madrid, LXVI, 331 (1972).
- (13) A. DOADRIO y D. CRACIUNESCU. «Rev. Real Acad. Cienc. Exactas», Madrid, LXVII, 163 (1973).
- (14) D. CRACIUNESCU, C. GHIRVU, A. DOADRIO y J. SHOHEIT. «Rev. Chimie Minérale», 11, 85 (1974).
- (15) D. CRACIUNESCU, C. GHIRVU y A. DOADRIO. In print.
- (16) D. CRACIUNESCU, A. DOADRIO y AL. FRUMA. In print.
- (17) E. HUCKEL. «Z. Physik», 70, 204 (1931); 76, 628 (1932).
- (18) M. LITTER. «Farmacología», 4.ª edición, 1972, pág. 1569.
- (19) A. DOADRIO y A. GARCÍA CARRO. «Anales de la Soc. Española de Fis. y Química», 62, 329 (1966).
- (20) W. O. FOYE y R. N. DUVAL. «J. of the Amer. Pharm. Assoc.», 47, 285 (1958).

- (21) S. FALLAB y H. ERLNMEYER. «Esperimentia», 8, 298 (1952).
- (22) J. CYNERMAN-CRAIG, D. WILLIS, S. D. EUBBO y J. EDGAR. «Nature», 176, 34 (1955).
- (23) H. H. FOX y J. T. GIBAS. «The J. of Org. Chem.», 18 (8), 983 (1953).
- (24) D. CRACIUNESCU, C. GHIRVU, A. DOADRIO y J. SHOHEIT. «Revue de Chimie Minérale», 11, 337 (1974).
- (25) M. J. CLEARE, J. D. HOESCHELE. «J. Bioinorg. Chem.», 2, 187 (1972).
- (26) M. J. CLEARE. «Coord. Chem. Rev.», 12, 340 (1972).
- (27) D. CRACIUNESCU. Discurso de ingreso en la Real Academia de Farmacia (Madrid), publicado en «An. R. Acad. Farmacia» (Madrid), vol. XVIII, núm. 2, pág. 265 (1976).
- (28) D. CRACIUNESCU, AL. FRUMA. «Rev. Roumaine Chim.», 14, 653 (1969).
- (29) A. FRUMA, D. CRACIUNESCU, C. GHIRVU. «Rev. Roumaine Chim.», 15, 121 (1970).
- (30) D. CRACIUNESCU, A. FRUMA, C. GHIRVU. «Farmak. Aikak. (Finland J. Pharmacy)», 4, 500 (1970).
- (31) D. CRACIUNESCU, A. DOADRIO, A. FRUMA. «Farmak. Aikak. (Finland J. Pharmacy)», 82 (9-10), p. 147 (1973).