

# Indice

## Capítulo 1: Introducción general

1. Química Bioinorgánica.....	1
2. Farmacología Inorgánica.....	1
3. Cu, un elemento esencial.....	5
3.1. Aspectos generales de la química del Cu.....	5
3.1. Rol biológico del Cu.....	8
3.1. Metaloenzimas de Cu y clasificación de sus centros biológicos.....	11
3.1. Toxicidad del Cu.....	14
4. Bioquímica del Cu.....	15
5. Farmacología del Cu.....	16
6. Propuesta de trabajo.....	20
7. Bibliografía.....	23

## Capítulo 2: Metodología y técnicas experimentales

1. Metodologías analíticas.....	26
1.1 Análisis elementales de C, H, N y S.....	26
1.2 Determinaciones de Cu.....	26
1.3 Análisis termogravimétricos.....	27
1.4 Calentamiento a temperatura constante.....	27
2. Metodologías para la caracterización estructural de los complejos.....	28
2.1 Espectroscopía electrónica.....	28
2.2 Espectroscopía vibracional.....	28
- Espectroscopía IR.....	28
- Espectroscopía Raman.....	28
2.3 Espectroscopía ESR.....	29
2.4 Espectroscopía de masas.....	29
2.5 Medidas magnéticas.....	29
2.6 Difracción de rayos X.....	30
3. Ensayos de interés biológicos.....	31
3.1 Lipofilicidad.....	31
3.2 Determinación de la actividad superóxido dismutasa.....	31
3.3 Estudios microbiológicos.....	33
3.4 Ensayos de solubilidad de los complejos.....	35
4. Bibliografía.....	36

## Capítulo 3: Estudio de complejos Cu(II) – ácido sebácico

1. Introducción.....	37
2. Parte experimental.....	38
2.1 Síntesis del complejo.....	38
2.2 Caracterización analítica.....	39
2.3 Caracterización estructural.....	39

-Espectros vibracionales.....	39
-Propiedades magnéticas.....	44
-Espectros electrónicos.....	48
-Espectros de resonancia de espín electrónico.....	51
2.4 Ensayos relacionados con el comportamiento biológico.....	53
-Lipofilicidad.....	53
-Preparación de la forma inyectable.....	53
-Ensayos cualitativos con el sistema CuCl / ácido sebácico.....	53
3. Conclusiones generales.....	54
4. Bibliografía.....	55

## Capítulo 4: Estudio de compuestos de coordinación de Cu(II) con aminoácidos

1. Introducción.....	56
1.1. Importancia de los complejos de Cu con aminoácidos.....	56
1.2. Los aminoácidos como ligandos.....	58
2. Parte experimental.....	60
2.1. Síntesis y caracterización analítica de los complejos de Cu con aminoácidos.....	60
2.2. Síntesis.....	60
-Caracterización analítica.....	61
Análisis elemental de C,N, H, S y Cu.....	61
Análisis térmicos.....	62
2.3. Caracterización estructural.....	66
-Espectroscopía infrarroja.....	67
-Espectroscopía electrónica.....	78
-Estudio teórico.....	82
2.4. Estudios relacionados con el comportamiento biológico.....	82
-Solubilidad y lipofilicidad.....	82
-Actividad superóxido dismutasa.....	85
3. Conclusiones generales.....	87
4. Bibliografía.....	88

## Capítulo 5: Estudio de la actividad farmacológica de complejos de cobre con aminoácidos, en vacunos

1. Introducción.....	90
2. Parte experimental.....	93
2.1. Elección de muestreo y relevamiento de las zonas del Departamento de Salto donde aparece la entidad nosológica del síndrome de crecimiento.....	94
2.2. Selección del método de diagnóstico de la carencia de cobre y puesta a punto de la técnica de evaluación.....	95
2.3. Preparación de la forma farmacéutica adecuada.....	98
2.4. Determinación de la actividad farmacológica de los complejos seleccionados.....	98
3. Resultados.....	99

4. Discusión.....	109
5. Conclusiones generales.....	111
6. Bibliografía.....	112

## Capítulo 6: Estudio de compuestos de coordinación de Cu(II) con sulfonamidas

1. Introducción.....	114
1.1. Importancia farmacológica de las sulfonamidas y sus compuestos.....	114
1.2. Relación estructura-actividad de las sulfonamidas.....	116
1.3. Mecanismo de acción antibacteriano.....	116
1.4. Las sulfonamidas como ligandos.....	117
1.5. Estudio de los complejos Cu-sulfonamidas.....	119
2. Parte experimental.....	121
2.1. Síntesis de los complejos de Cu-sulfonamidas.....	121
2.2. Caracterización analítica.....	123
2.3. Ensayos de solubilidad de los complejos de Cu-sulfonamidas.....	125
2.4. Caracterización estructural.....	128
-Difracción de rayos X.....	128
-Espectroscopía electrónica.....	130
-Espectroscopía infrarroja.....	135
2.5. Conversión forma verde-forma marrón.....	154
2.6. Propiedades magnéticas.....	158
2.7. Resumen de los datos estructurales obtenidos.....	161
2.8. Determinación de la actividad superóxido dismutasa.....	162
2.9. Lipofilicidad.....	165
2.10. Estudios microbiológicos.....	166
3. Conclusiones generales.....	180
4. Bibliografía.....	181

## Capítulo 7: Estudio de compuestos de coordinación de Cu(II) con fenamatos

1. Introducción.....	183
1.1. Actividad farmacológica.....	183
1.2. Modo de acción.....	184
1.3. Relación estructura-actividad.....	184
1.4. Los fenamatos como ligandos.....	185
1.5. Estudio de los complejos Cu-fenamatos.....	185
2. Parte experimental.....	186
2.1. Síntesis de los complejos de Cu con ácido antranílico, ácido mefenámico y ácido flufenámico.....	186
2.2. Caracterización analítica.....	187
2.3. Ensayos de solubilidad de los complejos de Cu-fenamatos.....	188
2.4. Caracterización estructural.....	189
-Difracción de rayos X.....	189
-Espectroscopía electrónica.....	196
-Espectroscopía infrarroja y Raman.....	197

-Espectroscopía de masas.....	206
2.5. Propiedades magnéticas.....	207
2.6. Determinación de la actividad superóxido dismutasa.....	209
3. Conclusiones generales.....	210
4. Bibliografía.....	211
<b>Capítulo 8: Conclusiones finales.....</b>	<b>213</b>
<b>Anexo A.....</b>	<b>216</b>
<b>Anexo B.....</b>	<b>234</b>
<b>Anexo C.....</b>	<b>265</b>

desarrolla, con fuerza propia y rápido desarrollo, un área interdisciplinaria, correctamente denominada Química Bioinorgánica.<sup>1,2</sup> La misma se ocupa esencialmente del estudio de los átomos ubicados en la interfase entre la Química Inorgánica y las Ciencias Biológicas, así como de los sistemas y compuestos inorgánicos presentes en tejidos y fluidos biológicos y de sus moléculas de diverso tipo, ya sea a través del análisis directo de sistemas naturales o del estudio de "modelos" adecuados para simular a los naturales. En última instancia, se trata de obtener información en torno a las características de los sitios inorgánicos presentes en sistemas biológicos, sus peculiaridades estructurales y físicas, sus reactividades, etc.

En este contexto es importante resaltar que durante las últimas décadas la Química Inorgánica ha desarrollado una serie de metodologías experimentales y de técnicas teóricas que resultan valiosas para estudiar con éxito el estudio de sistemas naturales, dando éste uno de los puntos de contacto entre las disciplinas concurrentes.

Además, el desarrollo de la Química Bioinorgánica ha generado nuevas áreas de interés y de investigación entre las que merecen destacarse, entre otras, la química ambiental, la metalurgia, la química ambiental, la medicina y la farmacología. Esta última merece especial interés en relación con el presente trabajo de Tesis.

## 2. Farmacología Inorgánica

Actualmente se reconoce que un gran número de metales juega un rol fundamental en los organismos vivos.<sup>3,4</sup> La ausencia o el exceso de ellos puede ocasionar desórdenes metabólicos, enfermedades y variadas distorciones. De allí que se considere que todas las formas de mantener una concentración óptima de los mismos, ya sea suplementando cuando existe una carencia o removiendo específicamente los que están en exceso, puede tener importancia desde el punto de vista farmacológico.

Todavía no se cuenta con mucha información acerca de las formas de absorción de estos elementos, su transporte, su acumulación, su intervención en las diferentes reacciones metabólicas ni sus mecanismos de eliminación.

Con este objetivo, se ha hecho un nuevo enfoque de la Farmacología Inorgánica a través de la Química Bioinorgánica, lo que ha producido un considerable aumento en el número de compuestos que pueden ser utilizados como fármacos.

En estos trabajos:

- \* Se ha continuado la búsqueda de compuestos de coordinación que sirvan para la suplementación de elementos esenciales, tanto en medicina humana como veterinaria,<sup>5,6</sup> abordando el tema en forma más ordenada y programada, de acuerdo a lineamientos científicos muy precisos.