

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERÍA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE QUÍMICA**



**SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y ACTIVIDAD
BIOLÓGICA DEL COMPLEJO**



TESIS

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
LICENCIADO EN QUÍMICA

ROXANA YESENIA PASTRANA ALTA

LIMA – PERÚ

2010

RESUMEN

La química inorgánica medicinal comprende la introducción de un ion metálico dentro de un sistema biológico con propósitos terapéuticos (metalodrogas) o de diagnóstico.

Es dentro de este contexto que el presente trabajo muestra la síntesis, caracterización y determinación de la actividad biológica del complejo $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2(\text{Quinina})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

El complejo fue sintetizado a partir de la reacción de acetato de cobre, $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4]$ y quinina ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$), un alcaloide antimalárico, en una relación molar de 1:2 respectivamente.

La síntesis se realizó a través de la mezcla de soluciones metanólicas calientes de ambos reactivos, siendo obtenido el complejo por precipitación debido a la evaporación del solvente.

La fórmula del complejo fue comprobada mediante el análisis elemental (experimental: % C: 53.18, % H: 6.11, %N: 5.16; calculado: % C: 53.04, % H: 5.44, % N: 6.16).

Los termogramas muestran que la descomposición térmica se inicia con la pérdida de agua y parte del ligando (quinina), el anillo quinolinico y todo su ambiente, seguida de la salida del acetato y otra molécula de agua y por último la descomposición del anillo quinuclidínico con otro ligando acetato y culmina con la obtención del residuo CuO .

Para la caracterización se utilizaron técnicas de UV-Visible donde el espectro muestra la banda asimétrica correspondiente a la transición d-d en aproximadamente 675nm, característica para este tipo de compuestos mononucleares de cobre.

Los espectros FTIR del complejo muestran los picos característicos para los carboxilatos enlazados en forma bidentada al cobre, este cobre se enlaza al ligando quinina por el nitrógeno (quinuclidínico) y oxígeno (grupo hidróxido).

Los espectros EPR obtenidos en la banda X, muestra una línea hiperfina, constantes giromagnéticas (g_{\parallel} : 2,252; g_{\perp} : 2,064) donde $g_{\parallel} > g_{\perp} > 2.04$ y $g_{\parallel} / A_{\perp} = 155$ elucidando una estructura octaédrica tetragonalmente distorsionada cuando se encuentra a una temperatura de 77K. El espectro EPR a temperatura ambiente, 298K es distorsionado asemejándose a un complejo dinuclear, debido a la interacción intermolecular que aproxima a los iones $\text{Cu}(\text{II})$. Respaldando los bajos valores obtenidos para la susceptibilidad magnética, $\mu = 1.41\text{MB}$.

Los ensayos biológicos muestran que el complejo presenta actividad antiparásitos a una concentración de $0.0079 \mu\text{g cm}^{-3}$ siendo más eficaz que la propia quinina ($0.0195 \mu\text{g cm}^{-3}$), cuando se trata de parásitos en la estadio esquizonte.

RESUMEN

Se ha sintetizado y caracterizado el complejo dímero $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})]_2$ cuya estructura fue resuelta por análisis estructural de rayos X. La estructura presenta dos centros metálicos de cobre rodeados cada uno de ellos por tres átomos de oxígeno y un átomo de nitrógeno (CuNO_3). Se observa que cada cobre está unido a un nitrógeno (quinuclidínico de la quinina), a un grupo acetato a través del oxígeno y a dos diferentes ligandos Qn a través de oxígenos puente quinuclidínicos. Los parámetros de la red cristalina corresponden a un sistema monoclinico con grupo espacial C 2. Para las mediciones de la difracción se utilizó un monocromador de grafito orientado con radiación de Mo K α de 0,71073 Å a 220 K.

El análisis elemental confirma la existencia del compuesto dinuclear de cobre coherente con $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})]_2$. El espectro electrónico de metanol presenta una señal a 675 nm que corresponde a las transiciones d-d del cobre y dos bandas de transición de carga en la región ultravioleta a 286 y 335nm correspondientes al ligando Qn coordinado al cobre. No ha sido posible visualizar otra banda d-d en la región ultravioleta que se espera en un compuesto dinuclear, debido a la presencia de bandas de transferencia de carga del ligando que son de gran intensidad.

El espectro IR del complejo muestra una señal correspondiente al grupo C=O entre 1620-1588 cm^{-1} y la señal del grupo C-O aparece a 1395 y 689,5 cm^{-1} lo que confirma que el metal está ligado solamente a un oxígeno del grupo acetato. Obsérvese que el desplazamiento hacia valores menores de número de onda indica que se fortalece el carácter sigma del enlace, en cambio el carácter pi del enlace C=O se fortalece y se observa a valores más altos de número de onda. Claramente podemos observar esta diferencia en el espectro IR del acetato de cobre.

Por otro lado, la presencia de la señal de agua de coordinación a 3437 cm^{-1} en el espectro IR del complejo se debe posiblemente a que el agua presente en el medio y especialmente en el KBr se hayan introducido en la esfera de coordinación del cobre en el momento de la molienda en el que se suministra energía por fricción favoreciendo la coordinación con el agua.

La estabilidad térmica del complejo fue estudiado mediante el análisis termogravimétrico diferencial (TGA-DTG). Los resultados son consistentes con lo esperado para el complejo dinuclear. Este estudio indica que el complejo dimérico es estable hasta los 200°C.

Se ha realizado mediciones de la susceptibilidad magnética del complejo $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})]_2$ que es consistente con un complejo dinuclear según reportes de Latif Abuhijlen debido a la presencia de ligandos puente carboxilato. Asimismo se han realizado mediciones a 77 K de temperatura obteniendo un espectro concordante con la estructura dinuclear.

El complejo $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})]_2$ presenta actividad antimalárica a concentraciones de 0,0079 $\mu\text{g cm}^{-3}$.

ABSTRACT

Has been synthesized and characterized the dimeric complex $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})]_2$ whose structure was solved by X-ray structural analysis. The structure has two copper metal centers each surrounded by three oxygen atoms and one nitrogen atom (CuNO_3). It is noted that each copper is bonded to nitrogen (Quinuclidines of quinine), an acetate group through the oxygen and two different ligands through oxygen. Qn Quinuclidines bridge. The lattice parameters correspond to a monoclinic system with space group C 2. For diffraction measurements, we used a graphite oriented monochromator Mo K α radiation of 0.71073 Å at 220 K.

The elemental analysis confirms the existence of dinuclear copper compound consistent with $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})]_2$. The electronic spectrum of methanol has a signal at 675 nm corresponding to dd transitions of copper and two charge transition bands in the ultraviolet region at 286 and 335 nm corresponding to Qn ligand coordinated to copper. Unable to display another dd band in the ultraviolet region is expected in a dinuclear compound, due to the presence of charge transfer bands of the ligand that are of great intensity. The IR spectrum of the complex reveals a signal corresponding to C = O between 1620-1588 cm^{-1} and the signal from the CO group appears at 1395 and 689.5 cm^{-1} confirming that the metal is bound only to oxygen acetate group. Note that the shift towards lower values of wave number indicates a stronger sigma bond character, whereas the pi character of the C = O is stronger and is observed at higher values of wave number. We can clearly see this difference in the IR spectrum of copper acetate. Moreover, the presence of water signal coordination at 3437 cm^{-1} in IR spectrum of the complex is probably because the water in the middle and especially in KBr have been introduced into the coordination sphere of copper at the time of milling in which energy is supplied by friction promoting coordination with water. The thermal stability of the complex was studied by differential thermogravimetric analysis (TGA-DTG). The results are consistent with expectations for the dinuclear complex. This study indicates that the dimeric complex is stable up to 200°C.

It has made measurements of the magnetic susceptibility of complex $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})]_2$ which is consistent with a dinuclear complex of Latif Abuhijlen reportedly due to the presence of bridging carboxylate ligands. Measurements have also been performed at 77 K temperature range consistent with obtaining a dinuclear structure.

The complex $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})]_2$ shows antimalarial activity at concentrations of 0.0079 mg cm^{-3} .

ÍNDICE

Agradecimientos.....	iii
Resumen.....	v
Abstract.....	vi

CAPITULO I

Introducción.....	2
Objetivos.....	3

CAPÍTULO II

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO DINUCLEAR [Cu (O₂CCH₃) (μ-Qn)]₂

1. Parte teórica: aspectos generales.....	5
1.1. Aspectos generales del cobre.....	5
1.1.1 Química descriptiva del cobre	
1.1.2 IMPORTANCIA BIOLÓGICA DEL COBRE.	
1.1.2.1 Clasificación de las proteínas de cobre	
1.1.2.2 Protelinas que procesan dioxígeno.	
1.1.3 Compuestos MODELO, QUE SE ASEMEJAN A PROTEINAS DE COBRE.	
1.1.3.1 <i>Compuesto N°1: Núcleo Bis(μ-OXO)</i>	
1.1.3.2 <i>Compuesto N°2: Modelamiento para la tirosinasa</i>	
1.1.4 IMPORTANCIA FARMACOLÓGICA DE COMPLEJOS DE COBRE.	
1.2. Quinina y complejos metálicos con quinina	16
1.3. Técnicas más comunes de síntesis y caracterización de carboxilatos monoméricos	
1.3.1 Síntesis de carboxilatos dinucleares de cobre(II).....	19
1.3.2 Análisis elemental.....	19
1.3.3 Espectroscopía Electrónica	19
1.3.4 Espectroscopía Vibracional en la región del Infrarrojo (4000-400).....	21
1.3.5 Análisis Análisis termogravimétricos	23
1.3.6 Medidas de susceptibilidad magnética.....	26
1.3.7 Espectroscopía de resonancia paramagnética electrónica, EPR.....	29
1.3.8 Difracción de rayos x	32

2.	Parte Experimental:	
2.1.	Síntesis y caracterización del complejo dinuclear $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})]_2$	
2.1.1	Reactivos y Solventes.....	38
2.1.2	síntesis del complejo CuQuinina.....	39
2.2	Técnicas de caracterización del complejo $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})]_2$	
2.2.1	Análisis elemental.....	39
2.2.2	Ensayo de solubilidad	39
2.2.3	Espectroscopía Ultravioleta-Visible	39
2.2.4	Espectroscopia Vibracional en la región del Infrarrojo (4000-400 cm^{-1}).....	39
2.2.5	Análisis termogravimétricos	39
2.2.6	Medidas de susceptibilidad magnética.....	40
2.2.8	Espectroscopia de resonancia paramagnética electrónica, EPR.....	41
2.2.9	Difracción de rayos x	41
3.	Resultados y Discusiones	
3.1.	Síntesis de CuQuinina y Análisis elemental del complejo	42
3.2	Ensayo de solubilidad del complejo	42
3.3	Espectroscopía Ultravioleta-Visible	43
3.4	Espectroscopia Vibracional en la región del Infrarrojo (4000-400 cm^{-1}).....	45
3.5	Análisis termogravimétricos	50
3.6	Medidas de susceptibilidad magnética.....	55
3.7	Espectroscopia de resonancia paramagnética electrónica, EPR.....	58
3.8	Difracción de rayos x	60
4	Referencias bibliográficas del capítulo II.....	68

CAPÍTULO III

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIMALÁRICA DEL COMPLEJO DINUCLEAR

$[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})]_2$

1.	Parte teórica: aspectos generales	
1.1	Malária.....	73
1.2.	Malaria en el Perú.....	74
1.3.	Parasito Plasmodium Falciparum.....	76
1.3.1	Ciclo evolutivo.....	76

1.3.	Parasito Plasmodium Falciparum.....	76
1.3.1	Ciclo evolutivo.....	76
1.3.2	Bioquímica del parásito.....	78
1.3.3	Resistencia.....	79
1.3.4	Diagnóstico.....	79
1.4	Fármacos antimaláricos.....	81
1.4.1	Fármacos utilizados para el tratamiento contra la malaria.	81
1.4.2	Ensayos <i>in vitro</i> de algunos de estos fármacos.....	85
1.4.3	Ensayos <i>in vivo</i> de quinina y quinidina.....	85
1.4.4	Nuevos Fármacos.....	87
2	Parte experimental: determinación de la actividad parasiticida del complejo [Cu (O ₂ CCH ₃)(μ-Qn)] ₂	
2.1	Cultivo de <i>Plasmodium Falciparum</i>	90
2.1.1	Preparación de medio de cultivo	90
2.1.2	Ensayo de patónico rápido LB.....	91
2.2	Análisis <i>In Vitro</i> del <i>Plasmodium Falciparum</i>	92
2.2.1	Ensayos del parásito en diferentes concentraciones de los fármacos.....	94
2.2.2	Predosificación de platos.....	96
2.2.3	Ensayos de la actividad parasiticida.....	98
3	Resultados y Discusiones.....	99
4	Referencias bibliográficas del capítulo III.....	107

CAPÍTULO IV

Conclusiones Finales.....	112
---------------------------	-----

Abreviaturas:

1. 2m5nbz: 2-metil-5-nitrobenzimidazol
2. 2mbnz: 2-methyl benzimidazol
3. 2-Mim: 2-metilimidazol
4. AA: absorción atómica
5. Acetato de cobre: $\text{Cu}_2(\text{CCH}_3\text{OO})_4$: CuACET
6. Agua: H_2O
7. bnz: benzimidazol
8. Cafn: Cafeina
9. Complejo 1: $[\text{Cu}(\text{QNU})_2(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$
10. Complejo 2: $[\text{Cu}(\text{QN})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{ClO}_4$
11. Complejo 3: $[\text{Cu}(\text{HQND})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2]\text{Cl}\cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$
12. Complejos de referencia N ° 9, Nicolás A. Rey.
13. CuQuinina: Complejo sintetizado: CuQn: $[\text{Cu}_2(\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_2)_2(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$.
14. Dmph: 2,9-dimetil-1,10-phenantrolina
15. Hidroquinidina :HQND
16. Ibut: Ibuprofeno
17. Im: imidazol
18. Metanol puro: MetOH: CH_3OH
19. MM: masa molecular
20. Mtd: metronidazol: emni
21. NC: Número de coordinación
22. Phen: 1,10-phenantrolina
23. Quinina :QN : $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$.
24. Quinolina: QND: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$.
25. Quinuclidina: QNU: $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}$.
26. sal : ion salicilato
27. TP: Tabla periódica
28. Valp: Valproato

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

Se tiende a pensar que el mundo de los seres vivos está constituido por moléculas orgánicas, sin embargo existe una gran cantidad de materiales inorgánicos que son parte integrante de los sistemas vivos. Por ejemplo, en los animales superiores, los tejidos esqueléticos y tegumentarios (envolturas exteriores) con frecuencia contienen abundantes concentraciones de minerales.

Los constituyentes inorgánicos más importantes de la materia viva, en términos de cantidad, son el agua, oxígeno, fosfato de calcio y carbonato de calcio, sin embargo existen compuestos más especializados que contienen elementos distintos de los que suelen considerarse propios de la química orgánica (C, H, N, O), como elementos más ligeros de los grupos IA y IIA, los de transición y los congéneres más pesados de los grupos *p*. La naturaleza tiende a emplear los elementos de acuerdo con su disponibilidad. Así el hierro entra en la composición de un gran número de metaloproteínas. También suelen emplearse cobre o zinc, como muchos otros metales, con fines similares, incorporados en proteínas catalíticas o metaloenzimas, las cuales facilitan una gran cantidad de reacciones químicas necesarias para la vida.

Los organismos han desarrollado formas muy interesantes de capturar iones metálicos de su medio ambiente o sustraerlos de sus vecinos, creando mecanismos sumamente específicos para su absorción y transporte. Muchos elementos metálicos pueden ser muy tóxicos si las células lo ingieren en cantidades superiores a un nivel límite. Por otro lado, dosis subletales pueden tener efectos farmacológicos benéficos. Por ejemplo, se ha encontrado aplicaciones importantes para ciertos compuestos de platino en el tratamiento del cáncer, se emplean sales de litio para controlar la depresión crónica y al cobre por su gran variedad en aplicaciones farmacológicas. En el presente estudio se ha dado un especial uso y aplicación al cobre, abocándonos a los carboxilatos mononucleares y dinucleares de cobre(II), de fórmulas $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CR})_4\text{L}_2]$ y $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{L}_2]$ respectivamente, donde el grupo carboxilato (O_2CR) corresponde a un agente antiinflamatorio como aspirinato, ibuprofenato, naproxenato, etc. y L puede ser una molécula de agua, de solvente o de un fármaco, quinina. Muchos de los carboxilatos estudiados han presentado comportamientos parecidos al fármaco que va en posición L, en nuestro caso la obtención del complejo, $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})]_2$, podría potenciar la actividad antimalárica, siendo más selectiva para estos parásitos (capítulo I).

En este trabajo se presenta la síntesis y la caracterización (capítulo II) a través de técnicas instrumentales como: UV-VIS, FTIR, Termogravimetría, Susceptibilidad Magnética, EPR y Difracción de rayos X del complejo dinuclear $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})]_2$, (Capítulo II).

El Capítulo III detalla algunos ensayos microbiológicos que determinan su actividad antimalárica comparada a la del ligando quinina.

El Capítulo IV proporciona las conclusiones y perspectivas del trabajo realizado.

OBJETIVOS

1. Sintezar y caracterizar el complejo dinuclear $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})]_2$ utilizando diversas técnicas instrumentales que demuestren su estructura.
2. Realizar ensayos microbiológicos para comprobar su actividad antimalárica y compararla con la actividad de la quinina.

CAPÍTULO II:

Síntesis y caracterización del complejo dimérico



Bis acetato bis μ -quinina de dicobre(II)

1. PARTE TEÓRICA:

1.1 ASPECTOS GENERALES DEL COBRE.

1.1.1 QUÍMICA DESCRIPTIVA DEL COBRE ³

TABLA N°1 : Descripción General

General
Nombre, simbolo, número atómico: Cobre, Cu, 29
Serie química: Metal de transición
Grupo, periodo, bloque: 11 , 4, d
Apariencia: Metálico, cobrizo

TABLA N°2 : Propiedades atómicas

Masa atómica : 63,536 uma
Configuración electrónica : [Ar]3d ¹⁰ 4s ¹
Estados de oxidación (óxido): 2,1 (levemente básico)
Estructura cristalina : Cúbica centrada en las caras

TABLA N°3 : Propiedades físicas

Estado de la materia: Sólido (ferromagnético)
Punto de fusión y ebullición: 1357 K , 2840 K

El Cu^I, según la clasificación de Pearson, al ser un sistema d¹⁰, forma complejos diamagnéticos e incoloros a menos que los ligandos generen color. El número de coordinación más habitual es 4 con los ligandos en disposición tetraédrica.

Algunos autores ¹ consideran que el NC óptimo para este ion se encuentra entre 3 y 4 como correspondería a un metal vecino de la plata [Ag^I, NC 2, lineal] y del cinc [Zn^{II}, NC 4, tetraédrica] en la TP.

Son frecuentes coordinaciones planas trigonales con débiles interacciones adicionales de tipo axial o coordinaciones tetraédricas deformadas en las que un enlace se debilita y los otros tres tienden a disponerse en un plano. El Cu^I forma diversos complejos poliméricos constituidos por clusters que contienen 4 átomos de cobre en los vértices de un tetraedro pero sin envolver enlaces metal-metal: Cu₄I₄(PR₃)₄, Cu₄I₄(AsR₃)₄². Por su parte el Cu^{II} es, un ácido de Lewis, sistema d⁹ que forma numerosos complejos con una

estereoquímica fuertemente influenciada por la distorsión Jahn-Teller. Los números de coordinación más comunes son 4, 5 y 6, pero las geometrías regulares son escasas y la distinción entre complejos octaédricos con distorsión tetragonal y complejos plano-cuadrados es muchas veces difícil. Una buena parte de los complejos de este ion presenta coloración azul o verde debido a la existencia de una banda ancha y asimétrica, de difícil asignación, que se sitúa en la región comprendida entre 600 y 900 nm. Por ejemplo, Cu^{2+} , para el que se ha propuesto recientemente un NC cinco y no seis como habitualmente se venía suponiendo³, tiene su máximo de absorción en ≈ 800 nm con un coeficiente de absorción = $10 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$. El cobre es un metal biológicamente importante, siendo encontrado en diversas enzimas del grupo de las oxidasas, en los transportadores de oxígenos de ciertos invertebrados y en el sistema fotosintético⁴. Así también algunos compuestos de cobre son utilizados en la agricultura actuando como insecticidas (como "mezcla Bourdeaux") y fungicidas (carbonato básico de cobre o acetato de cobre).

El acetato de cobre (II) es de hecho un dímero hidratado, $\text{Cu}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Su estructura "jaula"² (Fig 91) es semejante al de los complejos de Cr^{II} , Mo^{II} , Rh^{II} y Ru^{II} con carboxilatos, pero hay una diferencia importante: los dos átomos de Cu están en ambientes cuasi octaédricos. Los cuatro grupos acetato actúan como ligandos puente entre los dos átomos de cobre y sus átomos de oxígeno ocupan cuatro posiciones (en un arreglo cuadrado plano) alrededor de cada átomo de cobre. La quinta posición es ocupada por el O de la molécula de agua. La sexta posición del octaedro está ocupada por el otro átomo de cobre⁴. La estructura descrita hasta el momento es idéntica al del acetato cromoso. La diferencia está en la distancia Cu-Cu de 2.64 \AA , considerablemente más larga que la distancia de 2.55 \AA encontrada en el cobre metálico. Así, el cobre no forma una ligación Metal-Metal, a diferencia que el Cr y los demás metales que forman complejos análogos con ligaciones M-M.

A $25 \text{ }^\circ\text{C}$ el momento magnético de este complejo es de 1.4 MB (diamagnético) por átomo de Cu, menor que el momento magnético de spin-only de 1.73 MB (paramagnético). Esto sugiere la existencia de una interacción o acoplamiento débil entre los electrones desapareados en los dos átomos de Cu, del complejo. Se supone que esa interacción se deba a la superposición lateral o traslape de los orbitales $3d_{x^2-y^2}$ del cobre formando un enlace δ^2 . En estos complejos, la mayor parte de los ligandos axiales lo constituyen los ligandos N- donadores o los ligandos O- donadores como DMSO.

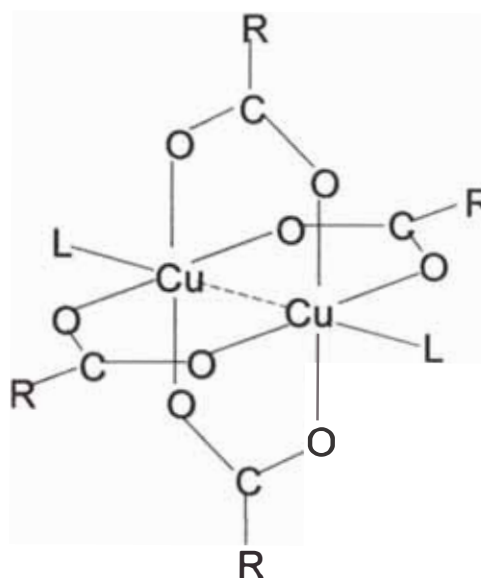


Fig.Nº1.- Estructura en "jaula" de tetracarboxilatos de M_2 , donde L = ligando axial. En general, estos complejos presentan simetría D_{4h} .

1.1.2 IMPORTANCIA BIOLÓGICA DEL COBRE.

Aunque el número de proteínas que utilizan al cobre como factor esencial no es particularmente elevado, las funciones que realizan dichas metaloproteínas son determinantes para la supervivencia de los organismos vivos. De hecho, el cobre está implicado en funciones biológicas vitales como el transporte y metabolismo del dioxígeno, transferencia electrónica y dismutación del anión superóxido⁵.

Resulta interesante que estas funciones son también realizadas por proteínas de hierro y que es muy probable que las proteínas de cobre y las de hierro hayan evolucionado paralelamente. En relación con ello, cabe indicar que ambos iones metálicos actúan de manera concertada en proteínas como la citocromo oxidasa, un enzima que participa en la fosforilación oxidativa catalizando la reducción del dioxígeno a agua acoplada con la formación de ATP. Además, cuando se presenta una deficiencia de cobre se disminuye la utilización de hierro almacenado, lo cual sugiere que el metabolismo del hierro depende de las proteínas de cobre tales como la proteína del suero ceruloplasmina que puede actuar como ferroxidasa y la proteína celular ascorbato oxidasa que también es una ferri-reductasa⁵.

La necesidad de cobre de una persona adulta, 1,5-3 mg/día, son suministradas mediante la ingestión de una dieta equilibrada; de hecho la deficiencia en cobre es poco frecuente. Los síntomas más comunes asociados a la deficiencia en cobre incluyen anemia, anomalías en los huesos y fracturas e incluso daños cerebrales en los casos de deficiencia aguda. La anemia se debe a una menor movilización del hierro asociado a una menor actividad de la ceruloplasmina. Al igual que la deficiencia en cobre, la toxicidad, debido al exceso de cobre en la dieta, es poco frecuente en los seres humanos, lo cual refleja un eficiente funcionamiento de los mecanismos de control homeostático⁵. La enfermedad de Wilson, de origen genético, se debe a la disfunción hereditaria en el metabolismo del cobre que conduce a una acumulación excesiva en el hígado y en el cerebro, y se caracteriza por una destrucción progresiva en el hígado y de los tejidos nerviosos. Por otro lado, el zinc y el hierro son antagonistas del cobre, es decir, que altos niveles de este elemento disminuyen la absorción de cobre y pueden inducir a una deficiencia del mismo. Este efecto antagónico se utiliza como estrategia en el tratamiento terapéutico de la enfermedad de Wilson, administrándose dosis altas de zinc (40-50 mg/día) para reducir la absorción de cobre⁵.

1.1.2.1 Clasificación de las proteínas de cobre

Las proteínas de cobre se han clasificado tradicionalmente en tres tipos: tipo 1 o cobre azul, tipo 2 o cobre normal y tipo 3 o cobre binuclear de cobre acoplado. El criterio utilizado se basa en las características espectroscópicas de los centros de cobre(II), las cuales constituyen un reflejo de la estructura electrónica y geometría del sitio activo de estas proteínas y que, brevemente, se resumen a continuación:

***Centro de cobre tipo 1(T1):** El ejemplo más representativo lo constituye las proteínas azules de cobre (BCP) de transferencia electrónica. Este tipo de centro presenta características espectroscópicas realmente singulares como son:

-Espectro electrónico con una intensa banda a ~600nm ($\epsilon > 1.500\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), responsable de la fuerte coloración azul de las BCP⁵.

-Espectro EPR con pequeñas constantes de acoplamiento hiperfino ($A_{\parallel} \leq 70 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$), indicando una fuerte deslocalización del electrón desapareado del Cu^{II} con la consiguiente disminución de su interacción con el espín nuclear de cobre⁵.

***Centro de cobre tipo 2(T2):** Consiste en un centro mononuclear de cobre(II) que presenta espectros visibles y EPR típicos Cu^{II} con una coordinación tetragonal, es decir, espectro electrónico con débiles bandas de absorción en la zona visible ($\epsilon \leq 100 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) y espectros EPR con constantes de acoplamiento hiperfino $A_{\parallel} > 140 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$. Este tipo de centro lo presentan varias enzimas de cobre como superóxido dismutasa, galacto oxidasa, amino oxidasa y dopamina β -monooxigenasa⁵.

***Centro de cobre tipo 3(T3):** Consiste en un centro dinuclear de cobre(I), que típicamente une dioxígeno en forma de peróxido, y en esta forma peroxo presenta características espectroscópicas inusuales:

-Espectro electrónico con una intensa banda a $\sim 300 \text{ nm}$ $\epsilon \approx (3-5) \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

- No se detecta espectro EPR debido a que el centro dinuclear es diamagnético como resultado del fuerte acoplamiento antiferromagnético entre ambos iones Cu^{I} ⁵.

1.1.2.2 Proteínas que procesan dioxígeno.

Con respecto al involucramiento químico de O_2 y oxidaciones: "La activación de dioxígeno O_2 " y el término "Activación reductiva de O_2 ", se refiere a la producción de especies capaces de insertar oxígeno o una deshidrogenación oxidativa química a partir de una interacción ión metálica. Así, el cobre(I) (o Fe(II), que es más común en la naturaleza) reacciona con dioxígeno para producir una reducción del cobre superoxo (O_2^-), peroxo (O_2^{2-}) u oxo ($\text{M}=\text{O}$ o $\text{M}-\text{O}-\text{M}$)⁶.

Sitios Di-cobres en Hemocianina(Hc), Tirosinasa y CO(catecol oxidasa)

Los centros di-cobres en estas proteínas/enzimas ocurren a una gran proximidad, tal como en las formas oxidadas $\text{Cu}^{\text{II}} \dots \text{Cu}^{\text{II}}$, el centro no tiene un EPR activo. La proximidad y/o presencia de ligandos puente resulta en un acoplamiento electrónico, usualmente un acoplamiento antiferromagnético cercano al diamagnético ($S=0$ para el estado basal, y para la paridad de dos iones Cu^{II} $S=1/2$). Este acoplamiento ocurre en lactasas y oxidasas multi-cobres⁷.

Transporte de Dioxígeno, Hemocianina(Hc).

Son conocidos tres casos de proteínas que transportan dioxígeno: La familia de hemoglobina-Mioglobina, hemeritinas (invertebrados marinos) y hemocianinas (moluscos y artrópodos). La estructura cristalina reveló que en la reducción de la desoxi-Hc, los dos iones Cu^{I} (interacción $\text{Cu}-\text{Cu}$ 4.6 \AA) son coordinados por tres δ - NH_2 . La oxigenación ocurre vía un proceso redox de tal modo que ambos iones Cu^{II} enlacen ligandos peróxidos de forma puente $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$. La distancia $\text{Cu}-\text{Cu}$ después de esta reacción es reducida a 3.6 \AA y el sitio $\text{Cu}_2(\text{O}_2)$ es caracterizado por una fuerte banda UV en 350 nm y otra en $\sim 500 \text{ nm}$. La última absorción es responsable de la coloración azul⁷.

Como se puede observar en la figura N°5, la Deoxi-Hemocianina reacciona con el O_2 formando una estructura binuclear muy simétrica, que transporta oxígeno.

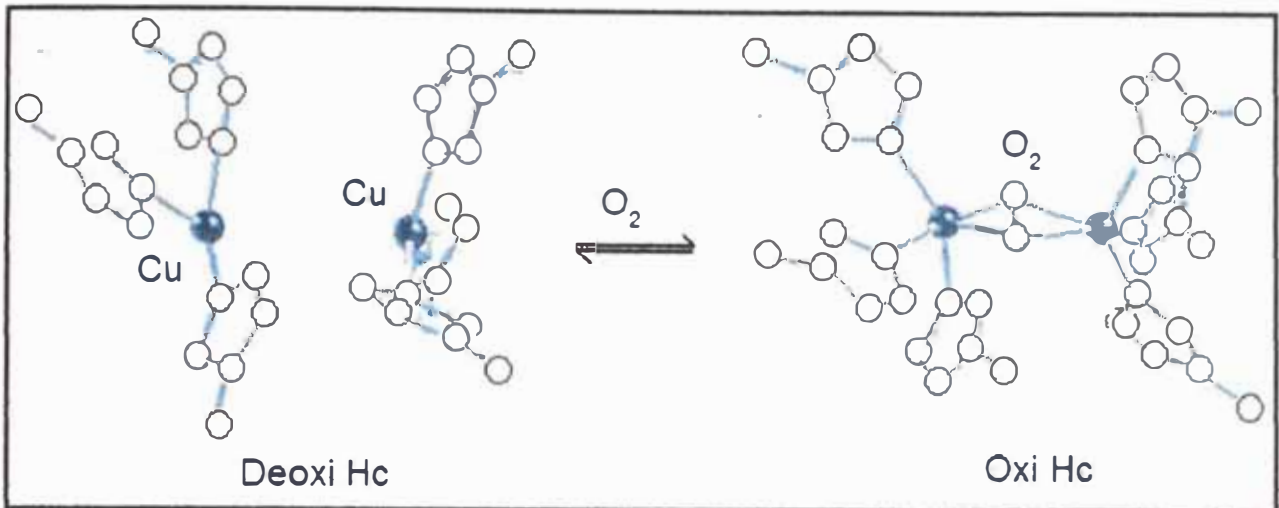


Fig.Nº5.- Sitio activo de la deoxi-Hc (Cu...Cu=4.6Å) y oxi-Hc (Cu...Cu=3.6Å, color azul con $\lambda=350$ y 550nm^7 .

- **Tirosinasa y Catecol oxidasa (CO)**

La tirosinasa es un di-cobre monooxigenasa, es un protelna ubicada en bacteria, plantas y animales, catalizando la hidroxilación de fenoles y quinonas. Esta química es comunmente observada cuando alguna fruta o vegetal presenta una coloración "marrón", cuando se daña o corta⁷.

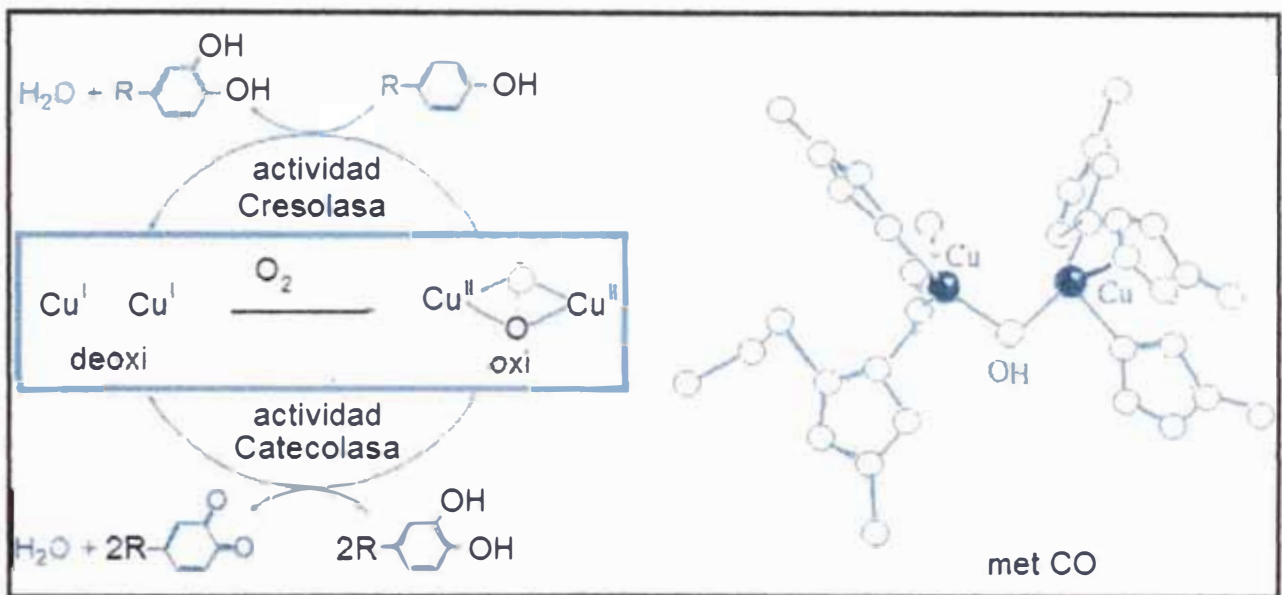


Fig.Nº6.- Reacción catalítica de la tirosinasa : Actividad de la cresolasa y Catecolasa sitio activo del met CO (Cu...Cu=2,9Å)⁷.

El enlace dioxígeno ocurre en el sitio activo del par dinuclear, dando la oxi-tirosinasa (la cual es muy similar a la oxy-Hc). En la tirosinasa, el sitio activo permite que ocurra un substrato fenólico, en contraste con el sitio activo de Hc, el cual es protegido⁷.

1.1.3 COMPUESTOS MODELO, QUE SE ASEMEJAN A PROTEINAS DE COBRE.

En esta área, los estudios de la química de coordinación son empleados para explorar sistemáticamente la química fundamental del ion de cobre, con respecto al proceso redox (transferencia electrón), o reactividad con moléculas tales como O_2 , NO , NO_2 y N_2O . Claramente, el marco de trabajo para tales estudios debe ser

la bioquímica del cobre. Sin embargo el énfasis de estos sistemas es, envolver la química del oxígeno por su gran funcionalidad y utilidad. Actualmente se han sintetizado muchos complejos de cobre, pero existe una mayor importancia en complejos di-nucleares por la gran semejanza estructural y por el transporte de oxígeno (cobre tipo3). A pesar de no ser uno de los objetivos de este trabajo, el complejo presenta una estructura química que nos hace recordar algunos de los complejos modelo de proteínas de cobre transportadoras de oxígeno, obtenidos y estudiados por diferentes científicos. La figura N°7 muestra los centros Cu-O de algunos de estos tipos de proteínas.

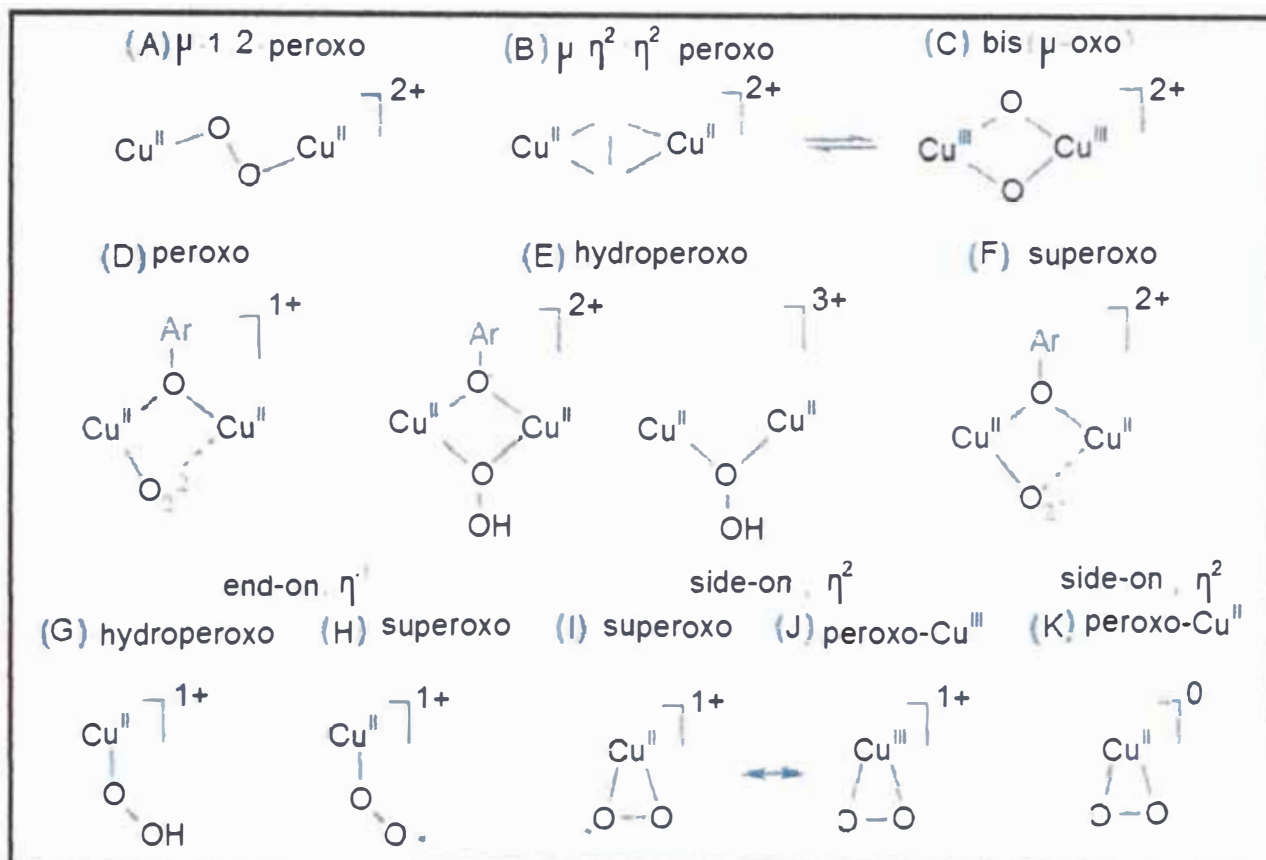


Fig.N°7.- Tipos de estructuras Cu_n-O_2 : Estructura binuclear (A-F) y mononuclear (G-K) los cuales están formando especies superoxo(O_2^-), hidroperoxo(HO_2^-), peroxo(O_2^{2-}) y bis(μ -oxo).

De los muchos modelos sintetizados y caracterizados existen 2 compuestos, cuya actividad proteica ya ha sido ensayada y además presentan puentes oxo, similar a la estructura observada en nuestro complejo.

Cabe destacar que la química mostrada por estos compuestos depende del ambiente del ligando así como del número de coordinación del ion metálico, sistemas modelados como B (ver figura N°7) han sido observados en la Hc, Tirosinasa y Catecolasa.

1.1.3.1 Compuesto N°1: Núcleo Bis(μ -OXO)

Un inesperado núcleo bi-cobre con enlace O_2 fue descubierto por Tolman en 1995-1996. Aquí el di-oxígeno es totalmente reducido a dos óxidos(O^{2-}). El complejo $[(Cu^{III}Bn/TACN)_2(O^{2-})_2]^{2+}$ (Bn= grupo benzilo) tiene una banda de absorción característica a 318nm y 430 nm. La estructura de rayos X de esta nueva especie mostró una distancia $O...O$ de 2,29 Å y una pequeña distancia Cu-Cu de 2,794 Å. La resonancia Raman relata una vibración Cu-O, que ocurre en 608 cm^{-1} y 602 cm^{-1} . Tolman mostró evidencia experimental en donde puede haber un rápido equilibrio entre la especie bis(μ -OXO) di-cobre y la especie peroxo(ver Fig.N°7.- puente B). De hecho, el enlace $O - O$ puede ser mediado por el ion cobre; normalmente este proceso de mediación es asociado solamente a complejos de manganeso, el cual incurre en el envolvimiento de oxígeno, a través del proceso fotosintético. Nuevos experimentos muestran que los puentes B y C de la fig. N°7 poseen similares energías y ocurre una interconversión. El descubrimiento y existencia de la alta valencia bis(μ -OXO) di-cobre(III) es un avance importante y fundamental para los complejos de forma cobre-oxo⁸.

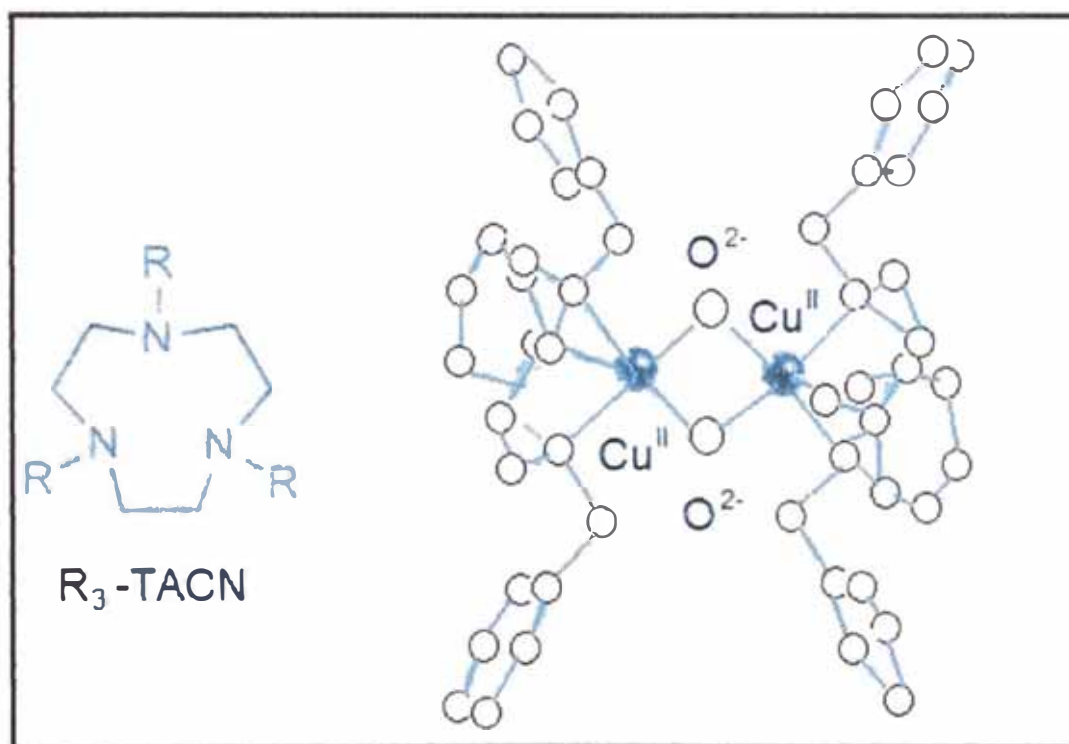


Fig.N°8.- Estructura del ligando triazociclononano y estructura en rayos X del cristal $[(Cu^{III}Bn/TACN)_2(O^{2-})_2]^{2+}$.

1.1.3.2 Compuesto N°2: Modelamiento para la tirosinasa; hidroxilación aromática

Sistema de modelos recientes para la tirosinasa mostraron que el ion cobre podría mediante la hidroxilación, del fenol ser un mediador y transportador de oxígeno. Los complejos dinucleares fueron estudiados por Karlin demostrando que la química de activación de un enlace aromático C-H, es similar a la acción monooxigenasa. El complejo $[Cu_2(XYL-H)]^{2+}$ reacciona cuantitativamente con 1 mol equivalente O_2 , formando una especie de peroxo interno $\mu-\eta^2: \eta^2$. Este reacciona con las proximidades del areno formando un producto hidroxilado. La hidroxilación ocurre por ataque del sustrato del areno (como nucleofílico) en el enlace al grupo peroxo (electrofílico). El mecanismo se encuentra en la figura N°9.

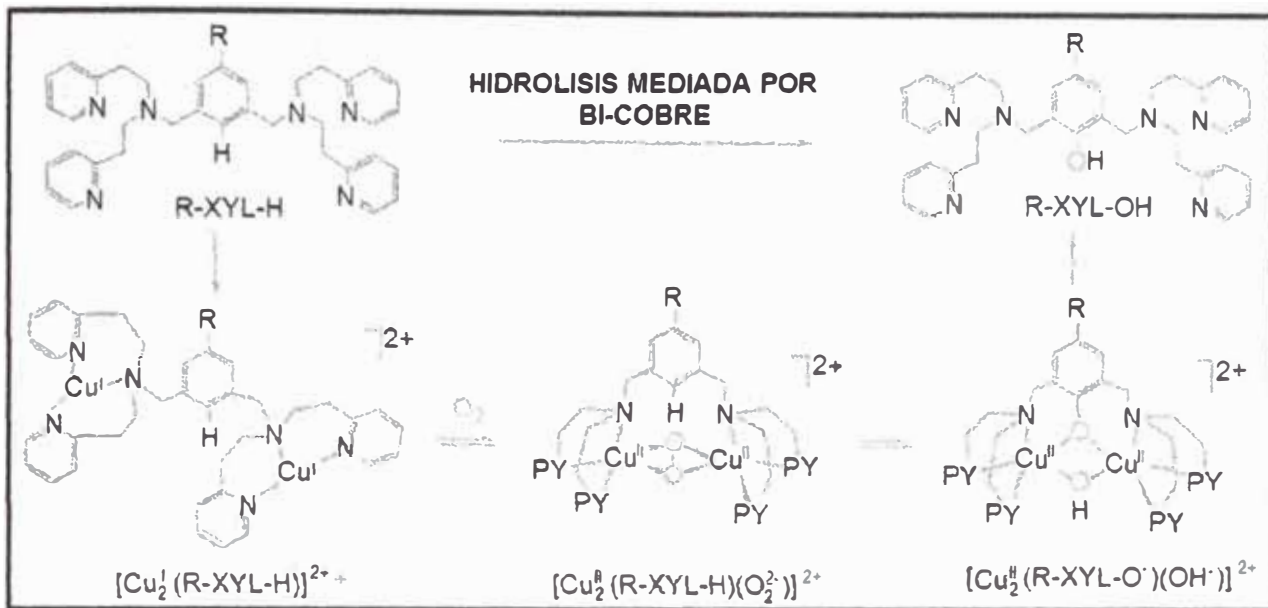


Fig.Nº9.- Modelo de una monooxigenasa de cobre; activación del O₂ e hidroxilación de R-XYL-H. (R=H, NO₂, otros; PY= 2-piridina) ⁷.

La importancia del cobre como un elemento esencial puede ser estimado por el amplio rango de las proteínas de cobre y enzimas que juegan un rol importante en sistemas biológicos⁹. Recientemente, se ha determinado la concentración límite de iones de cobre libre alrededor de 10⁻¹⁸mol/L, lo cual significa que este cobre libre es virtualmente no existente, y que los iones de cobre son siempre insertados en adecuadas biomoléculas.⁵ En las últimas décadas varios estudios bioinorgánicos fueron desarrollados en complejos semejantes a proteínas dependientes de cobre.

Muchos estudios están basados en parámetros estructurales, tales como distancia y ángulos de enlace, el orden de actividad semejante en las enzimas, intermediarios oxigenados o ambientes especiales de proteínas multimetálicas. En este caso los compuestos son designados y aislados, teniendo un espectro y propiedades magnéticas determinadas. Por otro lado, algunos estudios enfatizan el aspecto funcional, tratando de elucidar mecanismos de reacción, basados en especies intermediarias, además de su forma molecular. Particularmente, los complejos dinucleares de cobre tiene relevancia biológica, ya que ellos han dado información invaluable acerca del modo de enlace del dioxígeno para sitios di-cobre de proteínas envueltas en el transporte y activación, como por ejemplo: hemocianina, tiosinasa y lactasa. Contribuyendo al mejor entendimiento de reacciones de oxigenación *in vivo*.⁵

Otra proteína ampliamente estudiada es la superóxido dismutasa cobre-zinc (Cu₂Zn₂SOD), principalmente por su rol proactivo en condiciones de estrés oxidativo. Así muchos complejos de cobre con diferentes ligandos fueron preparados para asemejarse a esta enzima, especialmente porfirinas macrocíclicas. Los estudios indicaron que el ciclo catalítico requiere una conformación particular para el sitio activo, entre un arreglo cuadrado plano adecuado para iones de Cu^{II}, y tetraedro distorsionado que es la forma preferida⁹.

La figura N°10 muestra estructuras de complejos dinucleares que presentan una actividad parecida al complejo Cu₂Zn₂SOD. Se ha estado investigando algunos complejos de cobre base Schiff que se asemejan

a las diferentes proteínas, envolviendo en el metabolismo el oxígeno molecular y sus derivados reducidos. Unos pocos ejemplos son mostrados la figura N°10, los complejos de diiminas tetradentadas son más eficientes para la actividad SOD, mientras que el ligando tridentado permite obtener especies dinucleares, las cuales pueden actuar como modelos monooxigenasa y oxidasa⁹.

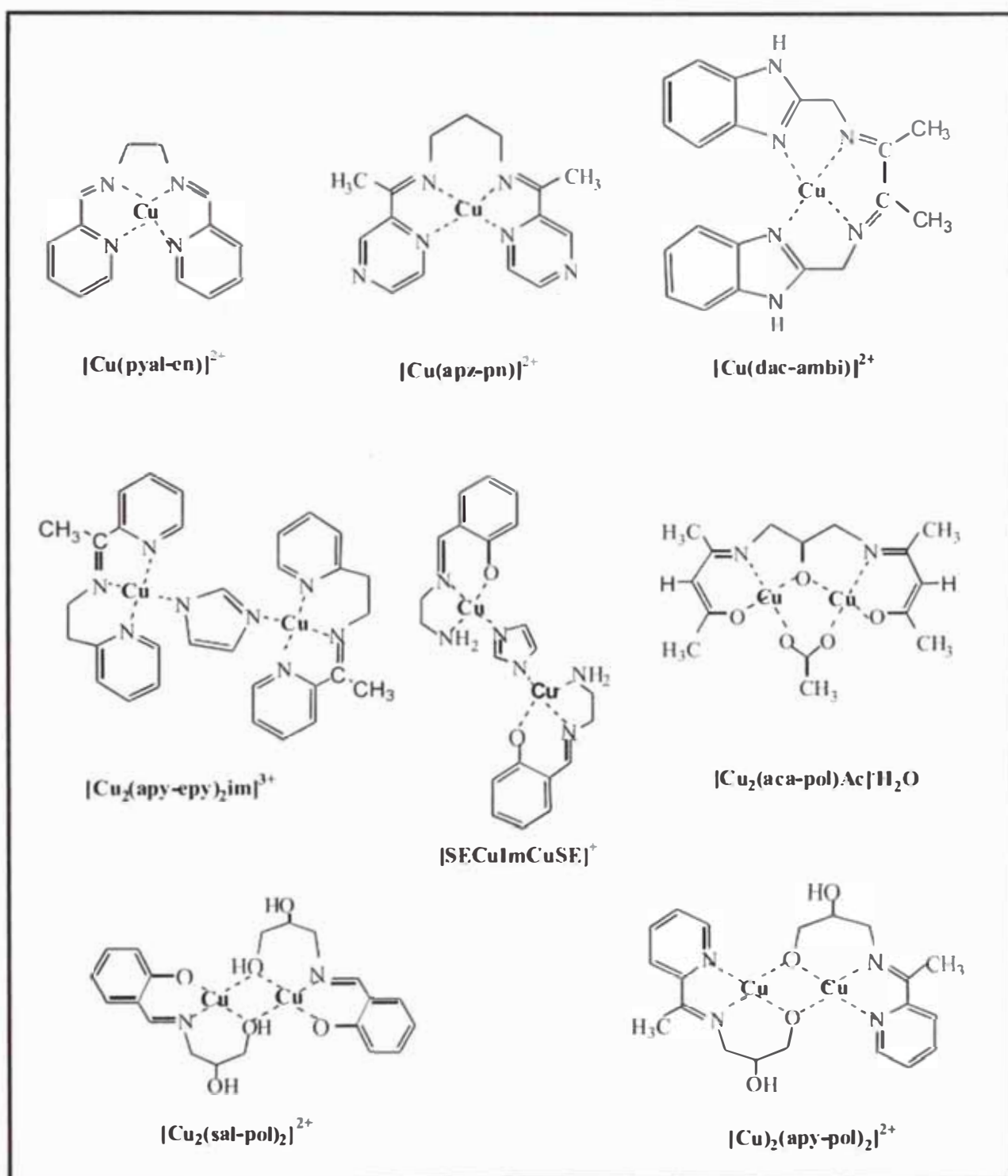


Fig.N°10.- Complejos de cobre semejantes a proteínas dependiente de cobre⁹.

para sistemas no lineales siempre que ocurra una ganancia de energía. Un complejo d^9 es degenerado, pues el electrón desapareado puede ocupar tanto el orbital $d_{x^2-y^2}$ como el orbital d_{z^2} . Las distorsiones tetragonales disminuyen la energía de configuración d_{z^2} . Las distorsión con relación a la geometría cuadrada plana, donde el electrón queda en el orbital d_{z^2} , estabiliza la molécula, y es responsable por la respuesta externa al teorema de Jahn-Teller. Es importante notar que este teorema se refiere a la degeneración de las configuraciones cuando los orbitales están ocupados ⁴². En virtud del efecto Jahn-Teller, los complejos de cobre(II) presentan una geometría D_{4h} elongada con los ligandos axiales bastante alejados, favoreciendo la coordinación en el plano xy convirtiéndose con facilidad en estructuras cuadradas planas, de acuerdo con el diagrama de niveles de energía presentado en la figura N° 14. El espectro electrónico para los complejos dinucleares en solución metanólica exhibe una amplia banda debido a la transición de Cu^{II} d-d (Tabla N°4).

TABLA N°4: Espectros electrónicos y momentos magnéticos de los complejos de Abuhijleh.

Complejos de Abuhijleh	μ_{eff} (MB) (298 K)	λ_{max} (nm)	$\epsilon = dm^3 \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$
$[Cu_2(lbup)_4(Mtnd)_2]$	1.45	700	320
$[Cu_2(lbup)_4(Cafn)_2]$	1.42	690	270
$CuACET$	1.45	701	140
$[Cu(lbuprofeno)_2(bpy)_2]_2$	1.85	675	180
$[Cu(lbuprofeno)_2(phen)_2]_2$	1.82	680	170

Estos 2 últimos complejos contienen el cromoforo trans o cis- $CuN_2O_2 \dots O$ ¹⁸.

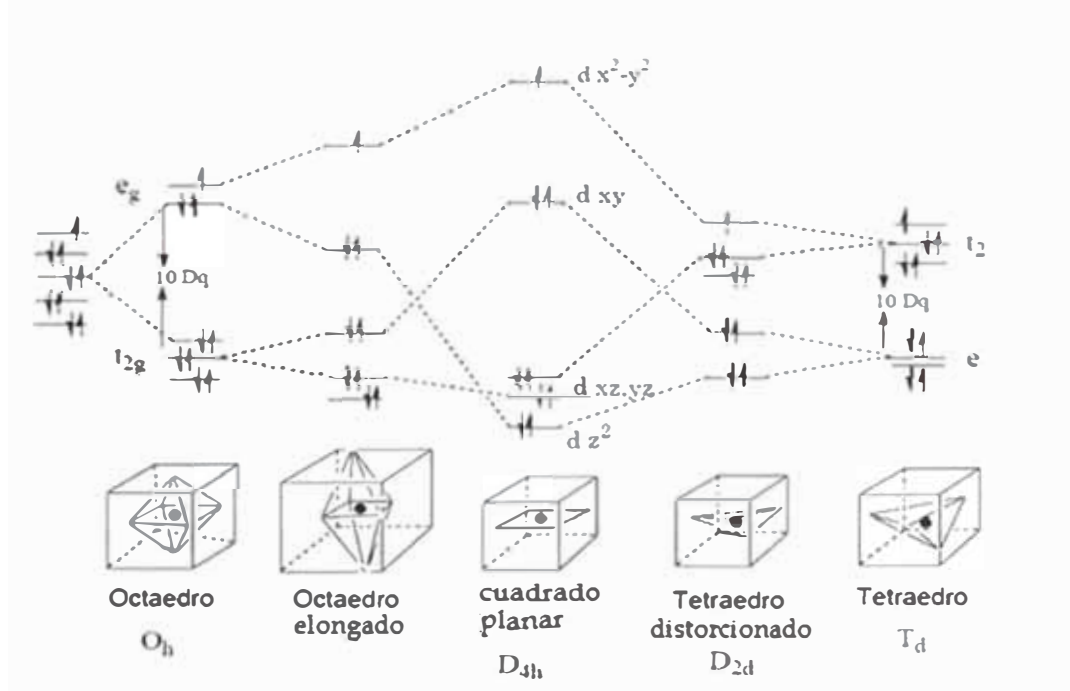


FIG. N°14.- Diagrama de niveles de energía para el ión Cu^{II} d^9 en varios campos ligandos ²⁵.

1.3.4 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL EN LA REGIÓN INFRARROJO (4000-400cm⁻¹).

El espectro infrarrojo se origina de la transición entre dos niveles vibracionales "υ" de la molécula en el estado electrónico fundamental y, similar a otros tipos de absorción de energía, las moléculas son excitadas a estados de mayor energía cuando ellas absorben radiación infrarroja ⁴³. Existen dos tipos de vibraciones: las deformaciones axiales (movimiento rítmico a lo largo del eje de ligación) y las deformaciones angulares (variaciones de ángulos) ⁴⁴. Cualquier vibración entre dos átomos ligados tiene una frecuencia que puede ser medida.

Han sido hechos una serie de estudios a espectros infrarrojos de complejos metálicos de ácidos carboxílicos ³¹. El ión carboxilato puede coordinar al metal en los siguientes modos:

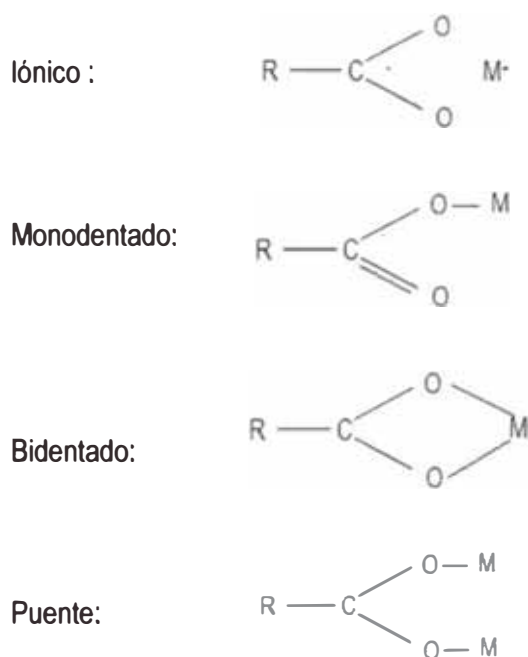


FIG. N °15.- Tipos de coordinación de carboxilatos a iones metálicos³¹.

Deacon y Phillips ⁴⁵ examinaron cuidadosamente el espectro IR de muchos acetatos y trifluoroacetatos de estructura cristalina conocida, y llegaron a las siguientes conclusiones(ver tabla N °5):

1.-Complejos unidentados (monodentados) exhiben valores $\Delta[\nu_{\text{ass}}(\text{CO}_2) - \nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)]$ mayores que los complejos iónicos ⁴⁶, los cuales presentan una $\nu_{\text{ass}}(\text{CO}_2)$ en 1578 cm⁻¹ y $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$ en ~ 1414 cm⁻¹ para el caso del ión acetato CH₃COO.

2.-Complejos quelatos(bidentados) exhiben valores Δ significativamente menores que los valores iónicos ^a.

3.- Los valores Δ para complejos bidentados tipo puente, son mayores a los complejos bidentados tipo quelato y mucho más próximos a los valores iónicos ³¹.

Según Deacon y Col ^{30,47,48}, los carboxilatos metálicos que exhiben valores de $\Delta[\nu_{\text{ass}}(\text{CO}_2) - \nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)] > 200\text{cm}^{-1}$, deben funcionar como monodentados, muy por lo contrario valores $\Delta < 200\text{cm}^{-1}$ sugieren una

coordinación bidentada tipo puente o tipo quelato. Un complejo metálico no solo puede mostrar ligandos mono o bidentado, se han reportado muchísimos complejos con ambos tipos de ligandos en su estructura, en la tabla N°5, se muestran algunos casos.

TABLA N°5: Banda correspondiente a las frecuencias $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2)$ y $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$ en carboxilatos de cobre (II).

Complejo	$\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2)$	$\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$	Tipo Coordinación	ΔRef	Referencias
[Cu (Ibuprofeno) ₂ (2-Mim) ₂]	1565	1400	bidentado	165	20
[Cu (Ibuprofeno) ₂ (Im) ₂]	1595	1395	bidentado	200	20
[Cu(Ibuprofeno) ₂ (bpy)] ₂ ·4H ₂ O	1595	1420	puente	175	18
	1610	1395	bidentado	205	
[Cu (Ibuprofeno) ₂ (phen)] ₂	1595	1415	bidentado	180	18
	1610	1380	monodentado	230	
[Cu (Ibuprofeno) ₂ (dmph)]	1600	1410	bidentado	190	18
	1610	1380	monodentado	230	
[Cu ₂ (Valproato) ₂ (2m5nbnz) ₂]	1630	1417	monodentado	213	17
	1606	1417	bidentado	189	

El espectro infrarojo, además de reconocer las frecuencias vibracionales de deformación axial o angular de los principales grupos orgánicos, permite determinar el átomo responsable de la coordinación de los ligandos al metal, por ejemplo: las bandas vibracionales son sencibles al tipo de metal siguiendo el orden Ni^{II}<Cu^{II}<Pd^{II}<Pt^{II} ⁴⁶. La tabla N°6 muestra que ambas vibraciones MN y MO se incrementan en el mismo orden.

TABLA N°6: Asignación de bandas para el complejo Bis(glicino) cm⁻¹ ⁴⁶

Trans-[Pt(gly) ₂]	Trans-[Pd(gly) ₂]	Trans-[Cu(gly) ₂]	Trans-[Ni(gly) ₂]	Banda asignada
549	550	481	439	$\nu_{\text{s}}(\text{MN})$
415	420	333	290	$\nu_{\text{s}}(\text{MO})$



FIG N°16.- Estructura de complejos con aminoácidos como ligandos⁴⁶.

1.3.5 ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO

Con el aumento de la temperatura, algunos complejos pueden ser descompuestos liberando productos volátiles con reducción del número de coordinación del ión metálico central. En el análisis termogravimétrico la pérdida de masa de un complejo es medida en función del aumento de la temperatura en una atmósfera determinada. Cuando ocurre la disociación térmica, la pérdida de masa debido a la volatilización de un ligando cualquiera y la temperatura de disociación es registrada.

La DTG es una medida de la velocidad de cambio de la masa (dm/dt), en función de la temperatura y en pérdidas importantes de masa genera picos bastante marcados que indican la temperatura en la que ocurre esas pérdidas de masa.

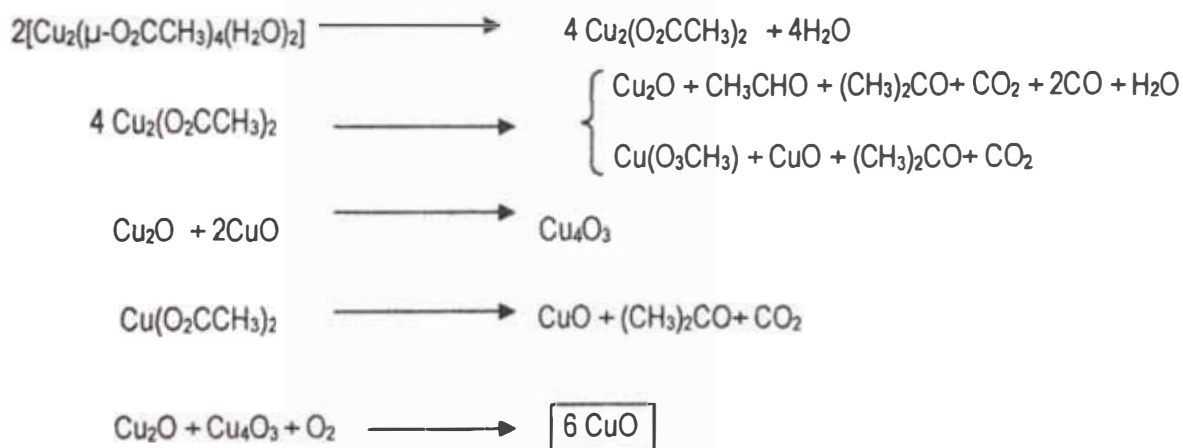
La termogravimetría es utilizada como una técnica confiable para el estudio cuantitativo de la descomposición química de los compuestos químicos y como en cualquier técnica instrumental, en el análisis térmico son innumerables los factores que afectan la naturaleza, precisión y exactitud de los resultados experimentales.

Los parámetros que influyen los resultados son atribuidos a los factores instrumentales y relacionados con las características de la muestra.

En este trabajo, el análisis termogravimétrico fue empleado para estudiar la estabilidad térmica del complejo CuQuinina y también corroborar la formulación establecida por el análisis elemental %C, %H y %N.

A través de la técnica de difracción de rayos X es posible estudiar el resultado de la degradación térmica⁹.

Por ejemplo la descomposición térmica del CuACET se describe en las siguientes ecuaciones²:



Para todos los complejos de cobre se obtiene como residuo de descomposición térmica el CuO. En muchos casos este valor determina si la fórmula molecular atribuida al complejo es concordante con el valor obtenido experimentalmente.

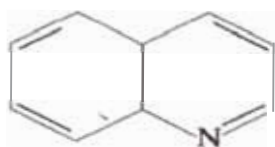
En la literatura se encuentran algunos complejos de cobre⁹ sintetizados a partir de perclorato de cobre ó cloruro de cobre con ligandos antimaláricos como la quinuclidina, quinina e hidroquinina, que sirvan de referencia para el estudio del complejo $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})]_2$ obtenido en este trabajo.

Estudios de Nicolás A. Rey⁹, describen la síntesis y caracterización de tres nuevos complejos de cobre (II) con quinuclidina (QNU), quinina (QN) y hidroquinidina (HQND):

Complejo 1: $[\text{Cu}(\text{QNU})_2(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Complejo 2: $[\text{Cu}(\text{QN})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{ClO}_4$

Complejo 3: $[\text{Cu}(\text{HQND})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2]\text{Cl}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$



QUINOLINA
MM $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}$: 129.16 g/mol



QUINUCLIDINA
MM $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}$: 111.18 g/mol

FIG. N° 17 :Estructuras químicas de la quinolina y quinuclidina.

La estructura del Complejo 2 $[\text{Cu}(\text{QN})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{ClO}_4$ (fig. N°13) nos muestra la coordinación bidentada de la quinina con el ión metálico Cu^{II} utilizando el nitrógeno quinuclidínico y el oxígeno del grupo hidroxilo del anillo quinolinico. Cálculos hechos a partir de curvas TG sugieren que si la coordinación toma lugar en el ambiente quinuclidínico, el anillo quinolinico se descompone primero mientras que si la coordinación se diera a través del anillo quinolinico, el anillo quinuclidínico se descompondría primero. Estos resultados son observados en la tabla N°7.

TABLA N°7: Datos TGA para complejos de cobre de A. Rey⁹.

Complejos de A. Rey ⁹	Pasos	$\Delta T(^{\circ}\text{C})$	Perdida masa(%) Exp.(Calc.)	Especies Probables	Residuo(%) Exp.(Calc.)
1	1	164.3 – 330	57.22(57.47)	$3\text{H}_2\text{O} + \text{QNU} + 2\text{Cl}^-$	17.31(19.36)
	2	200-300	26.23(29.36)	QNU	
	3	300 – 427	13.76(14.20)	CuO	
2	1	35- 205	2.88(3.45)	H_2O	15.30(15.23)
	2	215-255	31.12(33.73)	Quinolina + H_2O	
	3	255-305	19.72(19.03)	ClO_4^-	
	4	325-550	30.98(31.82)	QNU	
	5	550-		CuO	
3	1	35-185	5.71 (5.15)	$1/2\text{H}_2\text{O}$	14.72(15.17)
	2	185.3-395	30.92(31.02)	QNU	
	3	395-565	48.65(48.77)	Quinolina + 3Cl^-	
	4	600-		CuO	

Según los resultados mostrados en esta tabla, la descomposición térmica del complejo 1, $[\text{Cu}(\text{QNU})_2(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, se inicia con la pérdida de las aguas de hidratación y de coordinación, seguido por un proceso de descomposición de la QNU y obteniéndose como producto final el CuO. Todos estos datos se han corroborado por la coincidencia con el porcentaje de pérdida de masa ⁹.

De manera similar, la descomposición térmica del complejo 3, $[\text{Cu}(\text{HQND})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2]\text{Cl}\cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$, se inicia con la pérdida de sus aguas de hidratación y de coordinación seguido por la descomposición del anillo quinuclidínico (no coordinado al ion metálico) y luego del anillo quinolinico (coordinado al ion metálico), obteniéndose también como producto final al CuO ⁹.

El complejo 2, $[\text{Cu}(\text{QN})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{ClO}_4$, sin embargo, encaja su descomposición térmica con la pérdida de una de sus aguas de coordinación, seguido por la descomposición de la segunda agua de coordinación en forma paralela con el anillo quinolinico, para luego ocurrir la descomposición del perclorato y después ocurre la descomposición del anillo quinuclidínico obteniéndose como producto final al CuO ⁹.

La estabilidad térmica de los complejos se incrementa de acuerdo al campo del ligando $1 < 3 < 2$. Ambos nitrógenos de los ligandos tipo-quinina, uno en el anillo quinolinico y otro en el quinuclidínico constituyen sitios de enlace para el ión cobre(II). Si el nitrógeno quinuclidínico es desprotonado, este átomo toma parte en la coordinación del metal pero si el nitrógeno quinuclidínico está protonado la coordinación toma lugar en el anillo quinolinico ⁹.

La conclusión de Rey y Col, es que el complejo 2 debe presentar entonces una coordinación al anillo quinuclidínico de la quinina y al grupo hidróxido desprotonado. Esto debido a que la descomposición térmica, del anillo quinolinico ocurre antes que la del anillo quinuclidínico⁹.

La evidencia del enlace Metal-hidróxido desprotonado se ha obtenido a partir del estudio de un complejo de Ru-Chinchonina, un ligando estructuralmente parecido a la quinina⁹(ver fig. N°18).

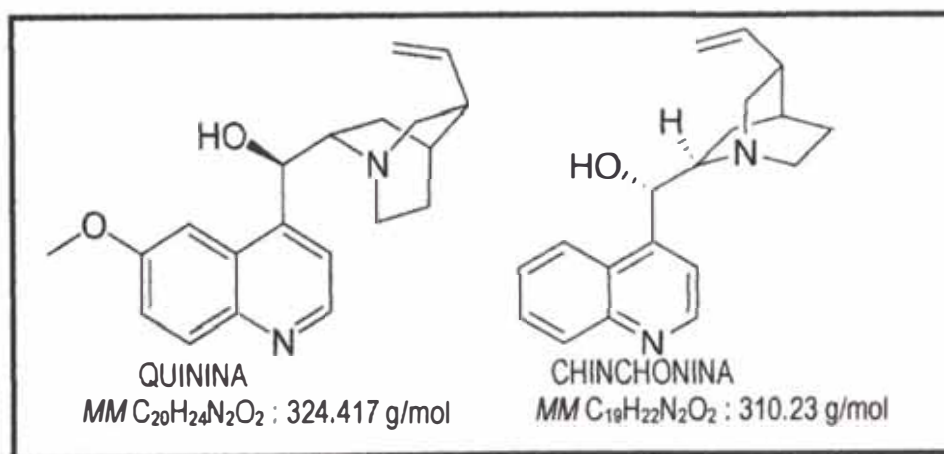


FIG. N ° 18 :Diferencias entre estructuras químicas de la quinina y chinchonina.

1.3.6 MEDIDAS DE SUCEPTIBILIDAD MAGNÉTICA

Es evidente que la espectroscopia electrónica es un método poderoso para investigar complejos de metales de transición. Se puede obtener información adicional y complementaria mediante determinaciones magnéticas. Como los complejos en general tienen orbitales d o f metálicos parcialmente llenos, presentan diversas propiedades magnéticas dependiendo del estado de oxidación, la configuración electrónica y el número de coordinación del metal central.

Las sustancias fueron clasificadas por primera vez como diamagnéticas o paramagnéticas por Michel Faraday en 1845, pero no fue sino hace muchos años después que estos fenómenos se comprendieron en términos de la estructura electrónica. Cuando se coloca cualquier sustancia en un campo externo, se produce una circulación inducida de electrones que da lugar a un momento magnético alineado en oposición al campo aplicado. Esto es el efecto del diamagnetismo que surge por los electrones apareados, dentro de la muestra. Como todos los compuestos contienen algunos electrones apareados, el diamagnetismo es una propiedad universal de la materia. Cuando la sustancia tiene solamente electrones apareados, su efecto predomina, y el material se clasifica como diamagnético y experimenta una leve repulsión frente a un campo magnético.

El paramagnetismo es producido por los electrones desapareados en la muestra. Los espines y movimientos de estos electrones dan origen a momentos magnéticos moleculares permanentes que tienden a alinearse con el campo aplicado. Por ser mucho más grande que el efecto diamagnético, el efecto paramagnético cancela cualquier repulsión entre el campo aplicado y los electrones apareados de la muestra. Por lo tanto, inclusive las sustancias que solo tienen un electrón desapareado por molécula presentan una atracción neta hacia un campo magnético. El efecto paramagnético solo se observa en presencia de un campo externo: Al retirar el campo, los momentos moleculares individuales se hacen aleatorios debido al movimiento térmico, y la muestra en sí carece de un momento neto. Cuando hay presente algún campo, existe competencia entre la tendencia térmica hacia la aleatoriedad y la capacidad del campo para forzar la alineación. En consecuencia, los efectos paramagnéticos disminuyen de magnitud a medida que la temperatura aumenta.

Existen diversos métodos para determinar la susceptibilidad magnética en el laboratorio⁴⁹. Dos muy comunes y parecidos son el de Gouy y el de Faraday. Ambas técnicas se basan en determinar la fuerza que ejerce sobre la muestra un campo magnético no homogéneo y en ambos casos se mide el peso de la sustancia en presencia y en ausencia del campo. El método Faraday presenta dos ventajas definidas con respecto al método de Gouy. La primera es con respecto al tamaño de la muestra: Para el método de Faraday se emplean varios miligramos de material, mientras que en la técnica de Gouy se requiere aproximadamente 1 gramo. Una segunda desventaja del método de Faraday es que proporciona la susceptibilidad específica de manera directa. El experimento de Gouy da la susceptibilidad volumétrica, que debe a su vez transformarse en la susceptibilidad específica. Dicha transformación puede provocar problemas porque se requiere de un valor preciso de densidad que puede ser difícil de obtener para sólidos, ya que el valor varía según el

espaciamiento del material. En la figura N°19, se muestra un diagrama del experimento de Faraday. Si se coloca una muestra de masa m con susceptibilidad específica χ en un campo no uniforme H con gradiente en el sentido x ($H/\delta x$), la muestra experimentará una fuerza (f) sobre χ debido a la gradiente.

$$f = (m\chi H_0) \left(\frac{\delta H}{\delta x} \right)$$

Esta fuerza puede medirse pesando tanto la muestra en el campo como fuera de él y la diferencia entre los dos pesos será igual a f . En general, el experimento se simplifica determinando la fuerza ejercida sobre un estándar de susceptibilidad conocida, como $\text{Hg}[\text{Co}(\text{SCN})_4]$ ($\chi = 16.44 \times 10^{-6} \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$). Si se emplea el mismo campo magnético y gradiente tanto para el estándar (s) como para el problema (u), no es necesario conocer el valor preciso de ambos.

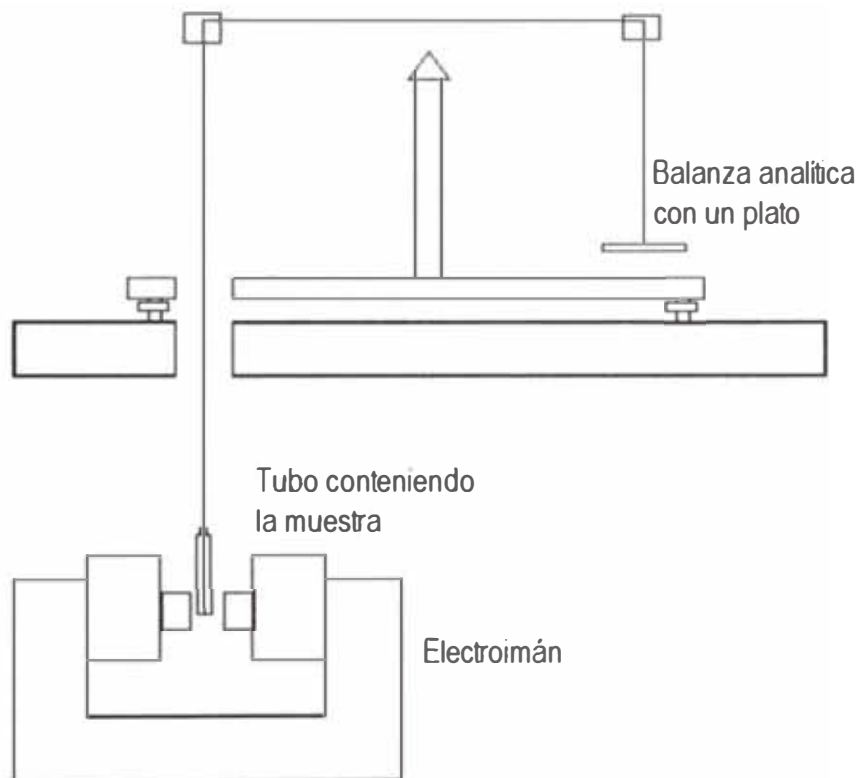


FIG. N ° 19 :Diagrama de una balanza magnética de Gouy.

En el año de 1915, Lifschitz y Rosenbohn calcularon el momento magnético efectivo del acetato de cobre a temperatura ambiente, encontrando el valor de 1,4 MB, menor que el esperado para *spin-only* (1,73 MB) y menor también que los valores de magnéticos efectivos de complejos mononucleares. Los complejos dinucleares, así como el acetato de cobre, muestran momentos magnéticos en el rango de 1.34-1.42 y complejos mononucleares de cobre muestran momentos magnéticos efectivos en el rango 1,8 – 2,2 M.B ¹⁸.

Abuhljlleh¹⁹ mostró que los complejos del tipo [Cu₂(Ibuprofeno)L]₂, L = dlminas, presentaban un μ_{eff} de 1,82 y 1,85 MB respectivamente, a 25 °C, sugiriendo que estos valores son consistentes para complejos dinucleares simétricos, que presentan una gran distancia entre los iones Cu-Cu, comportandose como centros aislados.

La Tabla N °8 presenta valores de las susceptibilidades magnéticas molares corregidas y de los momentos magnéticos efectivos de complejos mononucleares y dinucleares de cobre.

TABLA N °8 .- Susceptibilidades Magnéticas Molares (χ_M) e Momentos Magnéticos Efectivos (μ_{eff}) de los complejos de Cu(II).

Complejos	T / °C	$\chi_M \times 10^{-4}$ (unidades CGS mol ⁻¹)	μ_{eff} (M.B.)	Tipo de complejo	Referencias
[Cu ₂ (Ibup) ₄ (mtnd) ₂]	25.0	8.7	1.45	Dinuclear	15
[Cu ₂ (Ibup) ₄ (Cafn) ₂]	25.0	8.4	1.42	Dinuclear	15
[Cu(Ibup)(bpy) ₂] ₂	25.0	10.1	1.85	Dinuclear	21
[Cu(Ibup)(Phen)] ₂	25.0	10.0	1.84	Dinuclear	21
[Cu(Ibup) ₂ (dmph) ₂]	25.0	9.1	1.87	Mononuclear	21
[Cu(OAc) ₂ (Im) ₄]	25.0	9.1	1.88	Mononuclear	19
[Cu(Val) ₂ (2mlm) ₂]	25.0	8,7	1,86	Mononuclear	22
[Cu(asp) ₂ (2mbnz) ₂]	25.0	9.8	1.90	Mononuclear	21

1.3.7 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA PARAMAGNÉTICA ELECTRÓNICA, EPR

Esta técnica permite estudiar moléculas o iones con electrones desapareados a través de la resonancia producida por campos magnéticos en la presencia de radiación electromagnética monocromática.

Los campos magnéticos usados se encuentran en el orden de $0.3 \times 10^4 \text{G}$ (0.3T) y los parámetros EPR fueron calculados por el método de Wasson², usando las siguientes ecuaciones:

$$h\nu = D - g_{\parallel} \beta H_1, \quad (1)$$

$$h\nu = -D + g_{\parallel} \beta H_2, \quad (2)$$

$$H\nu = -0.5D + (0.25D^2 + g_{\perp}^2 \beta^2 H_3^2)^{1/2}, \quad (3)$$

Donde h es la constante de Planck, ν es frecuencia de microondas, H_1 , H_2 campos magnéticos de bajo y alto campo paralelo, respectivamente, H_3 es el campo perpendicular, y D es la división del campo-zero axial.

Las formas típicas de los espectros EPR, para sustancias policristalinas son: Isotrópico, axial y rómbico.

En muchas revisiones^{35,37,38} y en el presente trabajo las curvas EPR para complejos de cobre con valores de $g_{\parallel} > g_{\perp} > 2.04$, sugieren espectros del tipo axial, con estado basal dx^2-y^2 . Este tipo de espectro presenta la característica de que los ejes axiales principales están alineados paralelamente, dando como resultado geometrías: plano cuadrada, pirámide de base cuadrada y elongación tetragonal-octaédrica; además los valores de g están relacionados por la expresión

$$G = (g_{\parallel} - 2) / (g_{\perp} - 2) \approx 4.0 \quad (4)$$

Si $G > 4.0$, los ejes axiales tetragonales están alineados paralelamente, o ligeramente desalineados⁵⁰.

Si $G < 4.0$, está presente un cambio significativo del acoplamiento y una apreciable desalineación²⁹.

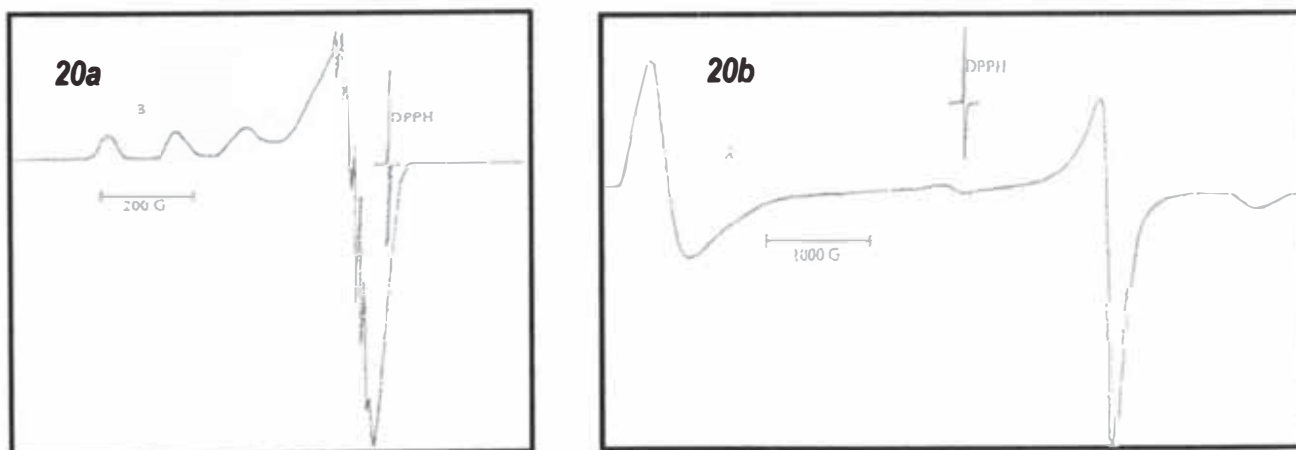


FIG N° 20.- Espectros EPR característicos para complejos mononucleares(20a) y dinucleares(20b) de Cu^{II} .

Estudios realizados por Sakaguchi⁵¹ muestran que la relación $g_{\parallel} / g_{\perp}$ se usa para predecir la geometría adoptada por los complejos de cobre. Los complejos planos cuadrados muestran este parámetro en el rango $105\text{-}135 \text{cm}^{-1}$, mientras para complejos tetragonalmente distorsionados, los valores caen en el rango $135\text{-}258 \text{cm}^{-1}$ ¹⁷.

Respecto a complejos dinucleares unidos por puentes ibuprofenatos (RCOO), la literatura nos brinda mayor detalle ²¹, acerca de sus espectros EPR, ver valores en la tabla N°9.

TABLA N°9 .- Datos EPR para los ibuprofenatos de Cu ^{II}21.

Compuesto	Estado (temp)	g_{\parallel}	g_{\perp}	$A_{\parallel} \text{ Cu}$ ($\times 10^4 \text{ cm}^{-1}$)	$A_{\perp} \text{ Cu}$ ($\times 10^4 \text{ cm}^{-1}$)
1 [Cu (Ibuprofeno) ₂ (bpy) ₂] ₂	Solid (room)	2.128	2.255	2.064	—
	Frozen (77 K)	2.134	2.277	2.063	221
2 [Cu (Ibuprofeno) ₂ (phen) ₂] ₂	Solid (room)	2.122	2.243	2.061	—
	Frozen (77 K)	2.141	2.286	2.069	222
3 [Cu (Ibuprofeno) ₂ (dmph)]	Solid (room)	2.172	2.362	2.082	—
	Frozen (77 K.)	2.169	2.337	$g_x = 2.035$ $g_y = 2.134$	167

Para los complejo dinucleares, [Cu (Ibuprofeno)₂(bpy)₂]₂ y [Cu (Ibuprofeno)₂(phen)₂]₂, los espectros EPR (ver fig. N°21 y 22a), a T=77K muestran que el campo $g_{\parallel} > g_{\perp}$. Y un perfil de 5 picos que corresponden a las ¹⁴N superfina debido a a la presencia de 2 átomos de nitrógeno en el plano del ion Cu^{II}.

Los parámetros espectrales para estos complejos son comparables a complejos reportados anteriormente con cromóforos CuN₂O₂, CuN₂O₂+O, CuN₂O₂+O₂.

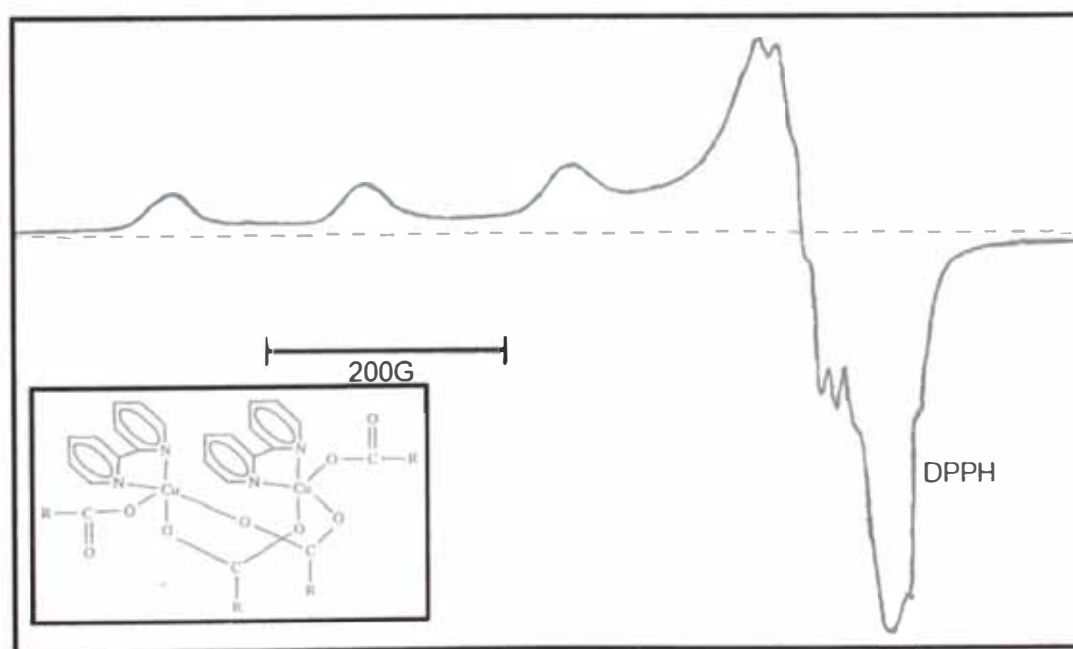


FIG. N° 21: Espectro EPR del compuesto [Cu (Ibuprofeno)₂(bpy)₂]₂ dinuclear.

Basados en los espectros EPR, la estructura dinuclear es propuesta como complejos del tipo $[\text{Cu}(\text{Ibuprofeno})_2(\text{diimina})_2]_2$ (diimina=bpy o phen) en estado sólido y preservados en solución metanólica como unidades monoméricas puentadas por 2 ligandos ibuprofeno. Los complejos 1 y 2 son comparables a otros complejos dinucleares de cobre (II) tales como $[\text{Cu}(\text{4-aminobenzoato})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{phen})_2]_2$ y $[\text{Cu}(\text{acetato})_2(\text{OCIO}_3)(\text{bpy})]_2$, a los cuales se les realizó el análisis de rayos X mostrando una geometría piramidal cuadrada distorsionada para cada átomo de cobre(II). Los sitios de coordinación son ocupados por 2 átomos de nitrógeno de un ligando quelato diimina y 2 átomos de oxígeno, puentes carboxilatos en la posición apical. La estructura dinuclear es estabilizada por interacciones estéricas. De la misma forma se puede describir a los compuestos 1 y 2 de la Tabla N°9.

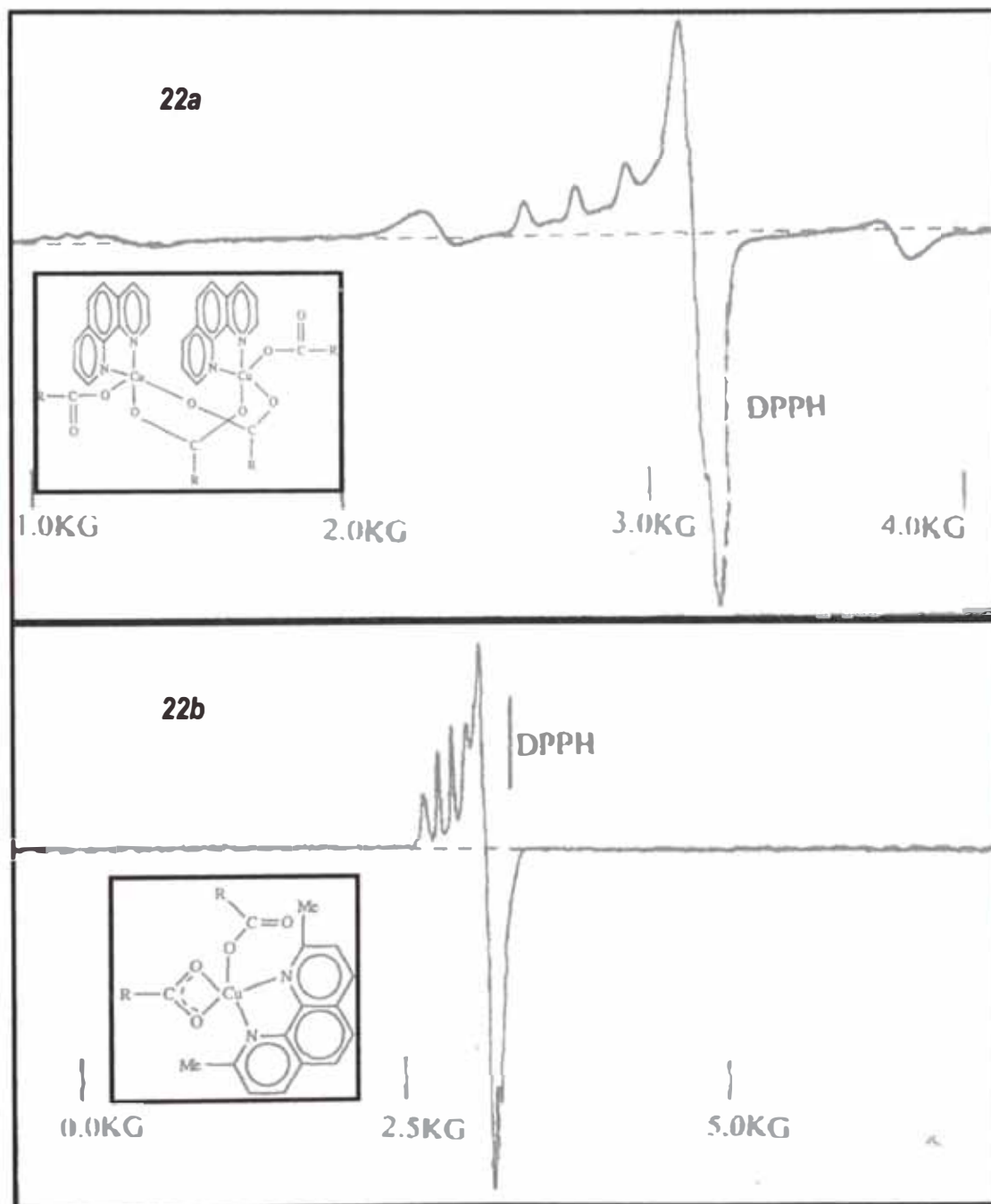


FIG. N ° 22: Espectro EPR de los compuestos **22a**): $[\text{Cu}(\text{Ibuprofeno})_2(\text{phen})_2]_2$ y el compuesto **22b**): $[\text{Cu}(\text{Ibuprofeno})_2(\text{dmph})]$

1.3.8 DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Al igual que en otros tipos de radiación electromagnética, la Interacción entre el vector eléctrico de la radiación X y los electrones de la materia que atraviesa da lugar a una dispersión. Cuando los rayos X son dispersados por su entorno ordenado de un cristal, tienen lugar Interferencias (tanto constructivas como destructivas) entre los rayos dispersados, ya que la distancia entre los centros de dispersión son del mismo orden de magnitud que la longitud de onda de la radiación. El resultado es la difracción.

Ley de Bragg

Cuando un haz de rayos X choca contra la superficie de un cristal formando un ángulo θ , una porción del haz es dispersada por la capa de átomos de la superficie.

La porción no dispersada del haz penetra en la segunda capa de átomos donde, de nuevo, una fracción es dispersada y la que queda pasa a la tercera capa. El efecto acumulativo de esta dispersión producida por los centros regularmente espaciados del cristal es la difracción del haz, de la misma forma que la radiación visible se difracta en una red de reflexión.

Los requisitos para la difracción de rayos X son: (1) que el espaciado entre las capas de átomos sea aproximadamente el mismo que la longitud de onda de la radiación y (2) que los centros de dispersión estén distribuidos en el espacio de una manera muy regular.

En 1912, W. L. Bragg trató la difracción de rayos X por cristales como muestra la figura N° 23. En ese caso un haz estrecho de radiación choca contra la superficie del cristal formando un ángulo θ ; la dispersión tiene lugar como consecuencia de la interacción de la radiación con los átomos localizados en O, P y R .

Si la distancia

$$AP + PC = n\lambda$$

donde n es un número entero, la radiación dispersada estará en fase en OCD y el cristal parecerá reflejar la radiación X. Pero $AP = PC = d\sin\theta$

donde d es la distancia interplanar del cristal. Así se puede escribir que las condiciones para que tenga lugar una interferencia constructiva del haz que forma un ángulo θ con la superficie del cristal, son:

$$n\lambda = 2d \sin\theta$$

La ecuación anterior se llama ecuación de Bragg y es de gran importancia. Cabe resaltar que los rayos X son reflejados por el cristal sólo si el ángulo de incidencia satisface la condición.

$$\sin\theta = n\lambda / 2d$$

Para todos los demás ángulos, tienen lugar interferencias destructivas.

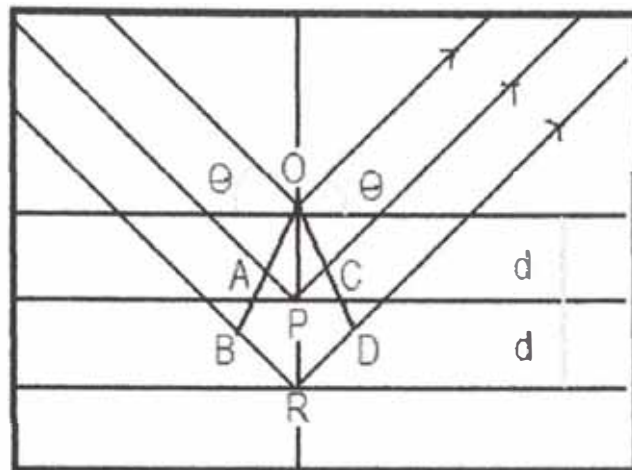


FIG N° 23-. Difracción de rayos X producida por un cristal⁵².

Análisis de complejos dinucleares de cobre por difracción de Rayos X

Cuando un haz de luz de rayos X choca contra la superficie de un cristal formando un ángulo θ , en una porción del haz es dispersada por la capa de átomos donde, de nuevo, una fracción es dispersada por el entorno ordenado de un cristal. Los compuestos dinucleares, especialmente compuestos del tipo acetato de Cu^{II} constituyen una clase de compuestos con una larga historia. La más temprana quelación de un acetato de cobre fue del año 1594.

Muchas estructuras de compuestos de cobre han sido estudiadas y llevadas a cabo, esporádicamente son resumidas en reportes anuales en las cuales estas estructuras son clasificadas de acuerdo al tipo de puente entre los dos átomos de cobre. Bajo varias condiciones el Cu^{II} , ha sido aislado con números de coordinación que van del 4-6, siendo el 5 el más común.

Los Datos estructurales y cristalográficos para 200 dímeros del tipo acetato han sido reunidos en una tabla, la cual se divide por el tipo de cromóforo: CuO_5 (Tabla N°10), CuO_4N (Tabla N°11), CuO_4P (Tabla N°12), CuO_4N , CuN_4Cl , CuO_3N_2 , CuNO_4 , CuO_2N_2 (Tabla N°13).⁵²

Para los complejos (Tabla N°10-12), 2 átomos de cobre son enlazados por grupos carboxilatos en un arreglo syn-syn. La posición axial es ocupada por un O, N o P dependiendo del ligando. Excepto cuando la coordinación del poliedro puede ser descrita como una bipirámide trigonal, todas las otras (Tabla 10-12), alrededor de cada Cu^{II} muestran una geometría bipiramidal cuadrada distorsionada.³²

TABLA N °10 .- Datos estructurales y cristalográficos de complejos dinucleares que presentan el cromóforo:



Compound (color)	Cryst. cl. space G. Z	a [Å] b [Å] c [Å]	α [°] β [°] γ [°]	Chromophore	Cu-L [Å]
$[\text{Cu}(\text{ac})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (green)	m C2/c 4	13.167(4) 8.563(2) 13.862(7)	117.019(2)	CuO_5 O_{eq} 1.969(2.22) $\text{H}_2\text{O}_{\text{ax}}$ 2.1613(17)	2.6143 not given $\text{O}_{\text{eq}}, \text{O}_{\text{ax}}$ 88.7(1, 2.3) 168.70(7) $\text{O}_{\text{eq}}, \text{O}_{\text{ax}}$ 94.5(1, 3.6)
$[\text{Cu}(\text{dmb})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (green)	or Cmca 4	27.890(7) 7.098(3) 19.691(5)		CuO_5 O_{eq} 1.969(3.12) $\text{H}_2\text{O}_{\text{ax}}$ 2.131(4)	2.620(1) 0.37 $\text{O}_{\text{eq}}, \text{O}_{\text{ax}}$ 89.981(1.9) 168.5(1) $\text{O}_{\text{ax}}, \text{O}_{\text{ax}}$ 95.8(1, 6)

TABLA N °11 .- Datos estructurales y cristalográficos de complejos dinucleares que presentan el cromóforo:



Compound (color)	Cryst. cl. space G. Z	a [Å] b [Å] c [Å]	α [°] β [°] γ [°]	Chromophore	Cu-L [Å]		
[Cu(Cl ₂ ac) ₂ (2-Et ₂ py)] ₂ (pale green)	tr	11.144(1)	97.56(1)	CuO ₄ N	O _{eq} 1.958(4, 54)	3.261(1)	O,O 88.8(2, 2.2)
	P-1 2	18.291(2) 9.206(1)	100.53(1) 84.05(1)		2.306(4, 22) pyN _{eq} 2.032(4, 1)	not given	129.6(2.2) 173.8(2.4)
[Cu(Cl ₂ ac) ₂ (2,5-Me ₂ py)] ₂ ·tol (pale blue)	m	21.010(1)		CuO ₄ N	O _{eq} 1.951(6, 69)	3.226(1)	O,O 89.0(2, 2.2)
	P2 ₁ /a 4	18.725(2) 11.574(1)	104.90(1)		2.233(6, 16) pyN _{eq} 2.012(6, 5)	not given	131.0(2, 1) 174.4(2, 3)

TABLA N °12 .- Datos estructurales y cristalográficos de complejos dinucleares que presentan el cromóforo:



Compound (color)	Cryst. cl. space G. Z	a [Å] b [Å] c [Å]	α [°] β [°] γ [°]	Chromophore	Cu-L [Å]		
[Cu(mddc) ₂ (Ph ₃ P)] ₂ (dull green)	tr	14.593(1)	75.025(6)	CuO ₄ P	O _{eq} 1.967(3, 12)	2.676(1)	O,O 89.3(2, 1.9)
	P-1 1	10.747(1) 11.894(2)	115.011(6) 99.567(6)		Ph ₃ P _{eq} 2.570(2)	not given	O,P 96.6(2, 9.1)
[Cu(ac) ₂ (Ph ₃ P)] ₂ (green)	tr	9.149(7)	61.00(2)	CuO ₄ P	O _{eq} 1.956(6, 22)	2.709(1)	O,O 89.1(2, 2.0)
	P-1 1	9.559(3) 14.709(3)	72.67(5) 90.34(5)		Ph ₃ P 2.570(2)	0.245	165.6(2, 1) O,P 97.1(2, 7.1)

TABLA N °13 .- Datos estructurales y cristalográficos de complejos dinucleares que presentan el cromóforo:



Compound (color)	Cryst. cl. space G. Z	a [Å] b [Å] c [Å]	α [°] β [°] γ [°]	Chromophore	Cu-L [Å]		
[Cu(1,3-dpa)] ₂ (olive green)	tr	10.373(3)	99.51(2)	CuN ₄	N 2.020(6, 47)	2.441(2)	N,N 89.8(3, 2.8)
	P-1 2	15.916(5) 13.612(3)	94.85(3) 102.33(2)			0.2	
[Cu(2-(1-6-Clpy)] ₂ (deep red) (at 150 K)	or	15.394(2)		CuO ₂ N ₂	O 1.928(-, 4)	2.499(1)	O,O 90.0(2, 1.8)
	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ 8	15.892(2) 18.497(2)			N 2.014(-, 14)		178.3(9) N,N 90.0(2, 1.8) 167.3(2)

La tabla N°13 son ejemplos en las cuales los átomos de cobre tienen 4 puentes bidentados N-donadores ligandos en una configuración *syn-syn* y cada átomo de cobre se encuentra en un ambiente plano cuadrado con una distancia de enlace de Cu-N de 2.020Å. La distancia Cu-Cu es de 2.441Å que es la distancia más pequeña encontrada en estructuras dinucleares de acetatos.³²

Por otro lado la Tabla N°14, muestra a los dos átomos de cobre con puentes bidentados N, O-donadores aniones en un arreglo *syn-syn* cada átomo formado presenta un arreglo plano cuadrado, con una distancia de enlace Cu-O 1.928Å y Cu-N de 2.014Å.³²

TABLA N °14 .- Datos estructurales y cristalográficos de complejos dinucleares que presenta el cromóforo: CuO₃N

Compound (color)	Crist. cl. space G. Z	a [Å] b [Å] c [Å]	α [°] β [°] γ [°]	Chromophore	Cu-L [Å] [Å]	Cu-Cu [Å] Cu-L-Cu [°] μ -Cu- μ L [°]	L-Cu-L [°]
[Cu(acaccha)] ₂ (green)	tr P-1 2	8.914(10) 10.485(10) 11.733(10)	101.6(3) 110.6(3) 92.5(3)	CuO ₃ N	N O μ O	2.989(3) 98.9(4, 18) 78.3(4)	O.O O.N 98.0(5.5) ^f
[CuidametX.3-OHbz] ₂ (dark blue)	m P2 ₁ n 4	8.733(5) 21.670(19) 15.270(10)	96.14(5)	CuO ₃ N	μ O acN μ O	2.958(2) 101.7(3, 1.2) 77.7(3, 4)	O.N 101.7(3, 6.4) 159.1(3, 4) 84.1(2, 4.9) ^c 103.0(2) 93.2(3, 1.7)
Cu ₂ (bbsp) (dark green)	m P2 ₁ c 2	17.657(11) 25.573(2) 9.165(1)	91.58(1)	CuO ₃ N	N O μ O	3.023(1) 101.2(2, 8) 78.5(1, 4)	O.O 173.0(2, 1.9) 86.1(2, 1) ^c 92.8(2, 4) ^f
[Cu(lfmd)] ₂ (not given)	m P2 ₁ c 4	9.144(2) 11.364(3) 12.008(2)	97.05(1)	CuO ₃ N	N O μ O	2.995(2) not given 76.80(8)	O.O 169.33(7) 94.59(8, 4) ^b
[Cu ₂ (μ -fph)(μ -EtO)(MeOH)] (ClO ₄) ₂ (green)	tr P-1 2	10.552(1) 13.271(2) 14.418(4)	72.53(1) 78.46(2) 72.83(1)	CuO ₃ N	O N μ O μ EtO	2.924(2) 98.5(3, 2, 3) 80.6(3, 4) 1.886(6)	O.O 107.1(3) 171.8(3) 86.0(3, 2, 3) ^c
[Cu ₂ (dmf)(MeO)] ₂ (dark green)	tr P-1 2	12.035(2) 15.461(3) 7.614(1)	101.03(1) 101.06(1) 99.55(1)	CuO ₃ N	O N μ O μ HO	2.947(1) 99.3(2) 79.4(2, 0) 1.898(5, 7)	O.N 87.4(2, 4.2) ^c 105.9(2, 3) O.O

Las siguientes figuras muestran a los complejos dinucleares con cromóforos CuO₃N, mencionados en la Tabla N°14.

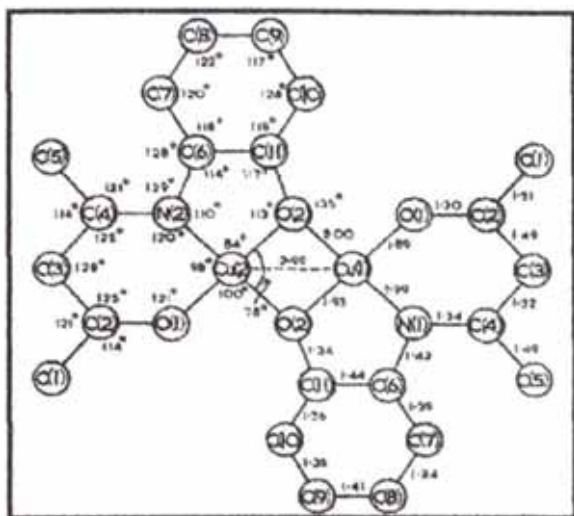


FIG. N°23.- Complejo [Cu(acacha)]₂⁵³

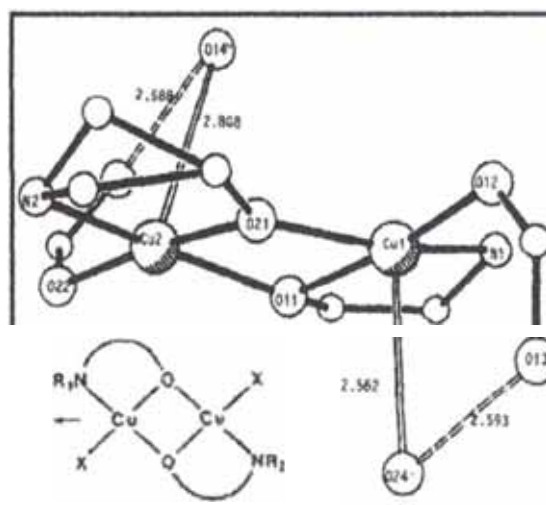


FIG. N°24.- Complejo [Cu(damet)(3-OHbz)]₂⁵⁴

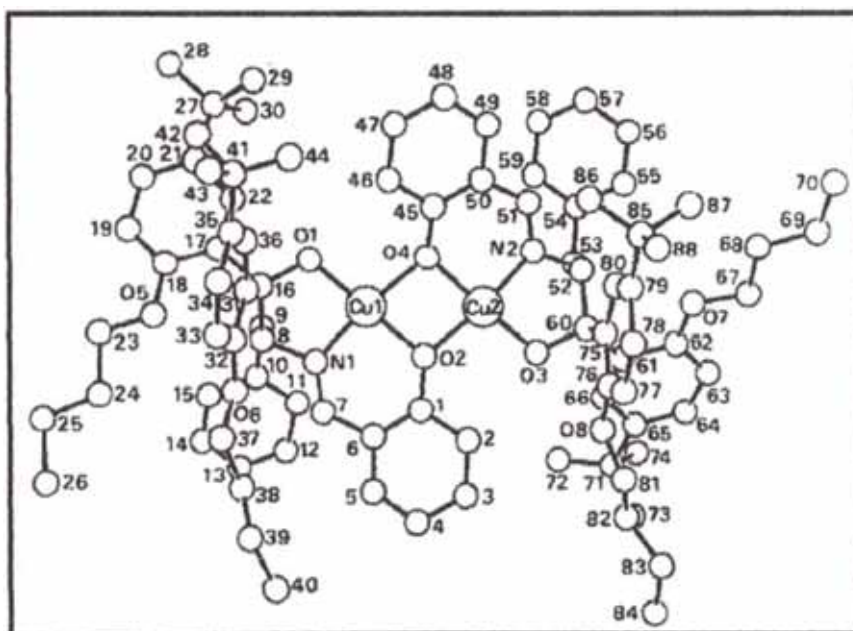


FIG. N°25.- Complejo [Cu₂(bpsp)]⁵⁵

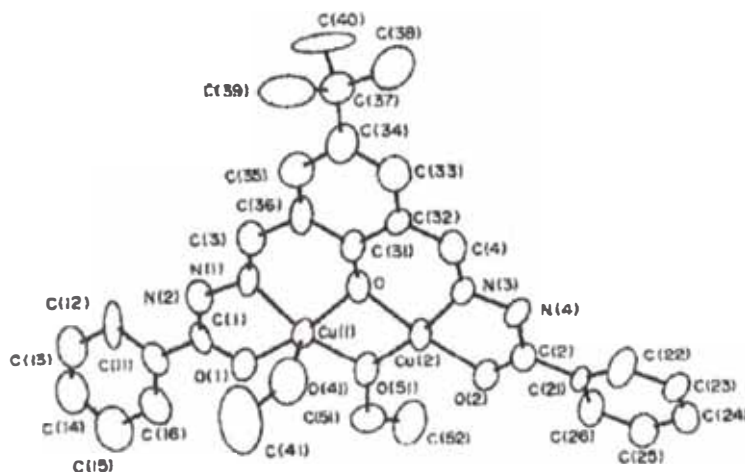


FIG. N°26.- Complejo [Cu₂(dm)(MeO)].fpb⁵⁶

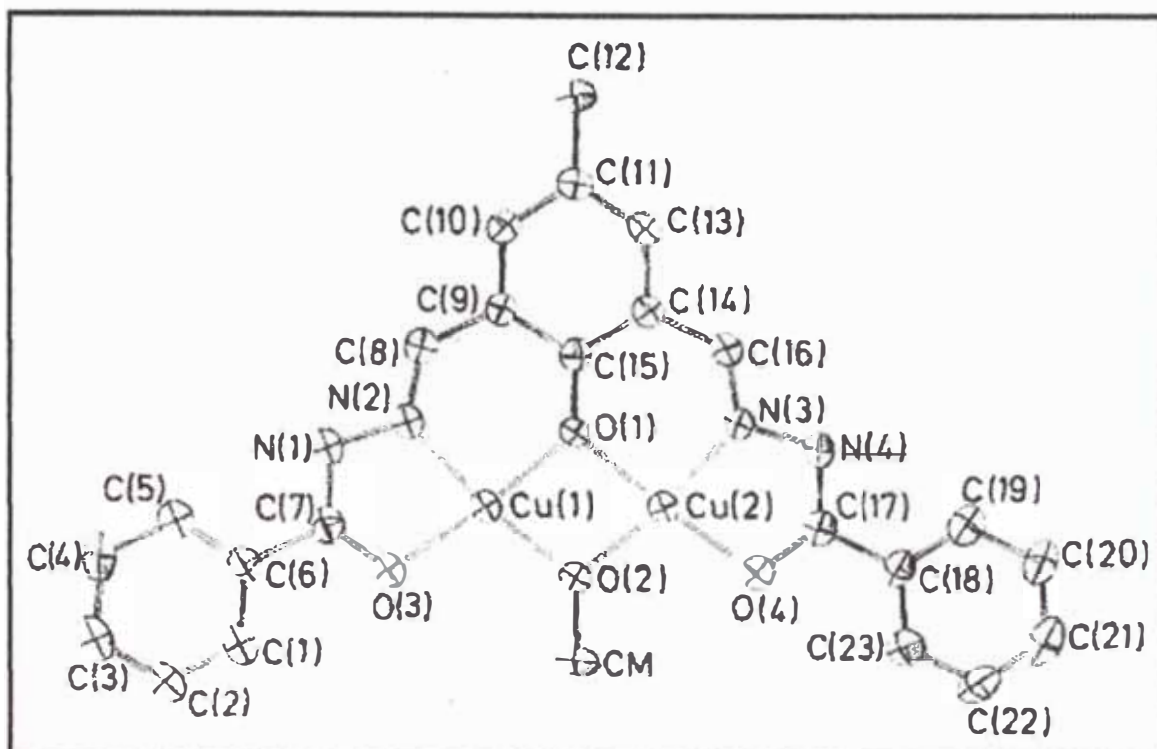


FIG. N°27.- Complejo $[Cu_2(\mu\text{-fbp})(\mu\text{-EtO})(\text{MeOH})](ClO_4)_2$ ⁵⁷

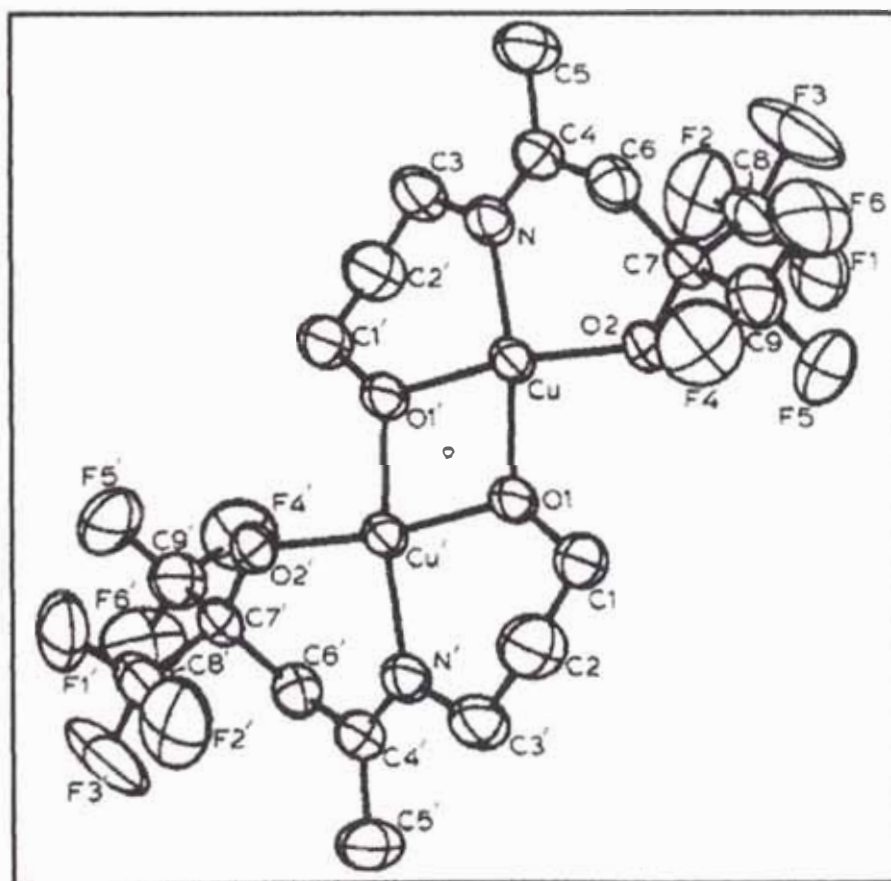


FIG. N°28.- Complejo $[Cu(\text{tfmd})]_2$ ⁵⁸

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})]_2$.

2.1.1 REACTIVOS Y SOLVENTES

a. Reactivos

TABLA N°15: Reactivos

Acetato de cobre
Quinina

b. Solventes

TABLA N°16

Metanol puro
Agua

c. Materiales

TABLA N°17: Materiales

Balón de 100 ml
Refrigerante
2 vasos precipitados de 100 ml
1 probeta de 25 ml
1 bagueta
1 espátula
2 mangueras
1 calentador con agitador magnético
soporte universal
2 pinzas con nuez
termómetro de 100°C
1 piceta

2.1.2 SÍNTESIS DEL COMPLEJO Cu-QUININA [Cu (O₂CCH₃)(μ-Qn)]₂.

a) Síntesis del complejo .

Se prepararon dos soluciones, la primera disolviendo 0.63 g (1.92 mmol) de quinina en 25 mL de metanol caliente y la segunda disolviendo 0.35 g (0.96mmol) de acetato de cobre en 25 mL de metanol caliente. Estas soluciones se mezclaron manteniéndose por 6 horas bajo agitación en baño maría (T=45° C). Posteriormente se concentró por evaporación en una campana extractora hasta aproximadamente 20 mL. La solución final fue almacenada ≈ 3° C, para acelerar la formación de cristales del complejo.

2.2 TÉCNICA DE CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO [Cu(OCCH₃)(μ- Qn)]₂.

2.2.1 ANÁLISIS ELEMENTAL

El análisis elemental fue efectuado en los laboratorios de la central analítica del IQ-USP Brasil. Se utilizó un equipo ELEMENTAR ANALYZER CHN, modelo 2400 Perkin-Elmer, se determinó el porcentaje de carbono, hidrógeno y nitrógeno del complejo. Así también mediante la técnica de absorción atómica, se derermino el % Cu que hay en el complejo, con el equipo Perkin-Elmer modelo AAnalyst 200, FC-UN Perú.

2.2.2 ENSAYO DE SOLUBILIDAD DEL COMPLEJO

Se realizaron ensayos cualitativos para determinar la solubilidad del complejo, ligando y acetato de cobre. Utilizandose los siguientes solventes : agua, metanol, etanol, acetona, cloroformo, diclorometano, eterdietilico y tetracloruro de carbono.

2.2.3 ESPECTROSCOPIA ELECTRÓNICA EN SOLUCIÓN

Los espectros de absorción en el UV-visible del complejo [Cu(OCCH₃)(μ- Qn)]₂ en solución fueron registrados en un equipo Hitachi, de doble viga, modelo U-3000 o en el equipo : Perkin Elmer Lamda 10; emplenado cubetas de cuarzo de camino óptico igual a 1.0 cm.

2.2.4 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL EN LA REGIÓN DEL INFRAROJO

Los espectros vibracionales en la región del infrarojo fueron obtenidos por la Central Analítica de IQ-USP en un equipo FTIR Perkin-Elmer, modelo 1750. Los espectros fueron registrados en la región de 4000-400cm⁻¹ empleándose muestras de los sólidos, dispersos en pastillas de KBr.

2.2.5 ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO

Las curvas termogravimétricas (TGA) fueron registradas en un equipo Luxx, Netzsch STA 409 PG. Las muestras fueron calcinadas en un pequeño porta-muestras de platino a razón de 10°C min⁻¹ en un rango de 25° C a 900°C, bajo una atmósfera dinámica de aire (50mL min⁻¹) y nitrógeno (50mL min⁻¹). Las cantidades de muestras analizadas variaron de entre 2 y 4 mg.

2.2.6 MEDIDAS DE SUCEPTIBILIDAD MAGNÉTICA

Las medidas de susceptibilidad magnética para el complejo sintetizados fue realizada utilizando el método de Faraday. La balanza de Faraday utilizada fue la CAHN, modelo DTL 7500. Como patrón se utilizó el tetra(tiociano) cobaltato de mercurio (II), $Hg[Co(SCN)_4]$, que presenta el valor de susceptibilidad (x_p) $16,44 \times 10^{-6}$ unidades CGS/Gaus a $20^\circ C$ y $\theta = +10^\circ$. Las medidas de la muestra, del patrón y del porta-muestra fueron efectuadas por triplicado, en la presencia y ausencia de campo magnético (1 Tesla) y a temperatura ambiente ($25^\circ C$).

Los valores de susceptibilidad magnética de las muestras fueron estipulados con base en el procedimiento^{2, 37,38} descrito abajo:

A partir de los valores de masas (~ 20 mg) de la muestra y del patrón, se calculó la medida de la susceptibilidad magnética por unidad de masa de la muestra (x_a) de acuerdo con la Ecuación 1:

$$\frac{x_a}{x_p} = \left(\frac{\Delta_a - \delta_a}{\Delta_b - \delta_b} \right) \left(\frac{m_p}{m_a} \right) \quad (1)$$

Donde:

x_a y x_p = susceptibilidad magnética por unidad de masa de la muestra y del patrón, respectivamente;

m_a y m_p = masa de la muestra y del patrón, respectivamente;

Δ_a y Δ_p = diferencia entre las masas de la muestra (a) y patrón (b) con campo magnético y sin campo magnético;

δ_a y δ_p = diferencia entre las masas del porta-muestra/de la muestra (a) y del patrón (p) con campo magnético y sin campo magnético.

$$x_M = x_a \times \text{MasaMolar} ; \quad (2)$$

$$x_M = x'_M + \text{Correcciones Diamagnéticas} \quad (3)$$

$$\mu = 2,84 \sqrt{x'_M \times T} \quad (4)$$

$$\mu = \sqrt{n(n+2)} \quad (5)$$

TABLA N°18: Masas de los portamuestras A y B, Masa del patrón, complejo en ausencia y presencia de campo magnético.

COMPLEJO	MASA DEL COMPLEJO							
	AUSENCIA DE CAMPO				PRESENCIA DE CAMPO			
	m_A	$m_{\text{patrón}}$ (mg)	m_B	m_{complex} (mg)	m_A	$m_{\text{patrón}}$ (mg)	m_B	m_{complex} (mg)
CuQn	25.6	44.9	24.9	45.1	26.4	47.0	25.7	46.0

m_A : Masa del portamuestras 1.

m_B : Masa del portamuestras 2.

$m_{\text{patrón}}$: Masa del portamuestras 1 + masa del patrón.

m_{complex} : Masa del portamuestras 2 + masa del complejo.

2.2.7 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA PARAMAGNÉTICA ELECTRÓNICA, EPR

Los espectros de EPR fueron registrados en un espectrómetro EPR BRUKER, modelo ENX, operando en la banda X ($\nu = 9.33\text{GHz}$) con potencia de 20 mW. Las medidas fueron hechas con muestras sólidas a temperatura ambiente y a temperatura 77K (nitrógeno líquido). El reactivo DPPH (α, α' - difenil- β -picrilhidrazil) fue usado como calibrador de frecuencia ($g = 2.0036$). Como portamuestras se utilizó un tubo de polietileno de 2mm de ancho y aproximadamente de 4cm de longitud, las muestras se colocaron en el tubo y se sellaron con para-film en ambos lados. Estos tubos fueron llevados a un tubo de vidrio del equipo para realizar la medición.

2.2.8 DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Las mediciones cristalográficas fueron llevadas a cabo en el difractómetro BRUKER, CCD, SMART, APEX Y CCD SMART Siemens, ambos equipados con un monocromador de grafito orientado, que utiliza Mo; $K\alpha$ ($\lambda = 0.71073\text{\AA}$), todos los datos fueron recolectados a temperatura ambiente, los datos de las intensidades fueron corregidos por el efecto Lorente-Polarización, y por absorción usando SADABS, las estructuras fueron resueltas por métodos directos que revelan las posiciones de todos los átomos, menos los del hidrógeno, el refinamiento estructural se llevo a cabo por el método de mínimos cuadrados, utilizando parámetros térmicos anisotrópicos para todos los átomos sin considerar los de hidrógeno, todos los átomos de hidrógeno fueron localizados en posiciones geoméricamente calculadas y refinadas isotrópicamente, todos los cálculos fueron realizados usando los programas SHELXS-97^ª y SHELXL-97^ª.

^ª Sheldrick, M.(1997) "SHELXS 97, Program for solving Crystal Structures" University of Göttingen.

^ª Sheldrick, M.(1997) "SHELXL 97, Program for Structures Refinement" University of Göttingen.

3. RESULTADOS Y DISCUSIONES

3.1 SÍNTESIS DE Cu-QUININA Y ANÁLISIS ELEMENTAL :

La metodología utilizada para la síntesis con el ligando quinina y el tetracarboxilato de cobre fue similar a la utilizada por Galván Tejada, para la síntesis del derivado $[\text{Cu}(\text{emni})\mu(\text{O}_2 \text{CMe})_2]_2$ ⁸. Como en nuestra síntesis partimos de acetato de cobre (II), existía la posibilidad de la formación de un dímero en estructura en jaula con el ligando ocupando las posiciones axiales (Fig. N°1), sin embargo se ha encontrado en muchas referencias en que los carboxilatos que mantienen la estructura dinuclear son aquellos que presentaron ligandos ecuatoriales de mayor tamaño, es decir con un grupo carboxílico R voluminoso ($\mu\text{-O}_2\text{CR}$) así como ligando N-donadores, bases de Lewis débiles¹⁶⁻²⁴. El porcentaje de rendimiento fue de 37.486%.

La tabla N° 19 muestra el análisis elemental del complejo Cu-Quinina y cuyos resultados se muestran coherentes con la formación de la especie dimérica: $[\text{Cu}(\text{OCCH}_3)_2(\mu\text{-Qn})]_2$.

TABLA N° 19: Análisis elemental del complejo Sintetizado.

COMPLEJO	CALCULADO				EXPERIMENTAL			
	%Cu AA	% C	%H	%N	%Cu AA	% C	%H	%N
$[\text{Cu}(\text{OCCH}_3)_2(\mu\text{-Qn})]_2$	12.22	52.90	6.21	5.61	11.72	53.18	6.11	5.16

3.2 ENSAYOS DE SOLUBILIDAD DEL COMPLEJO

La solubilidad del acetato de Cu(II), del complejo Cu-Quinina y del ligando Quinina, fueron determinadas en diferentes solventes. Los resultados son mostrados en la Tabla N° 20.

TABLA N° 20.- Solubilidad de los complejos de Cu(II), quinina.

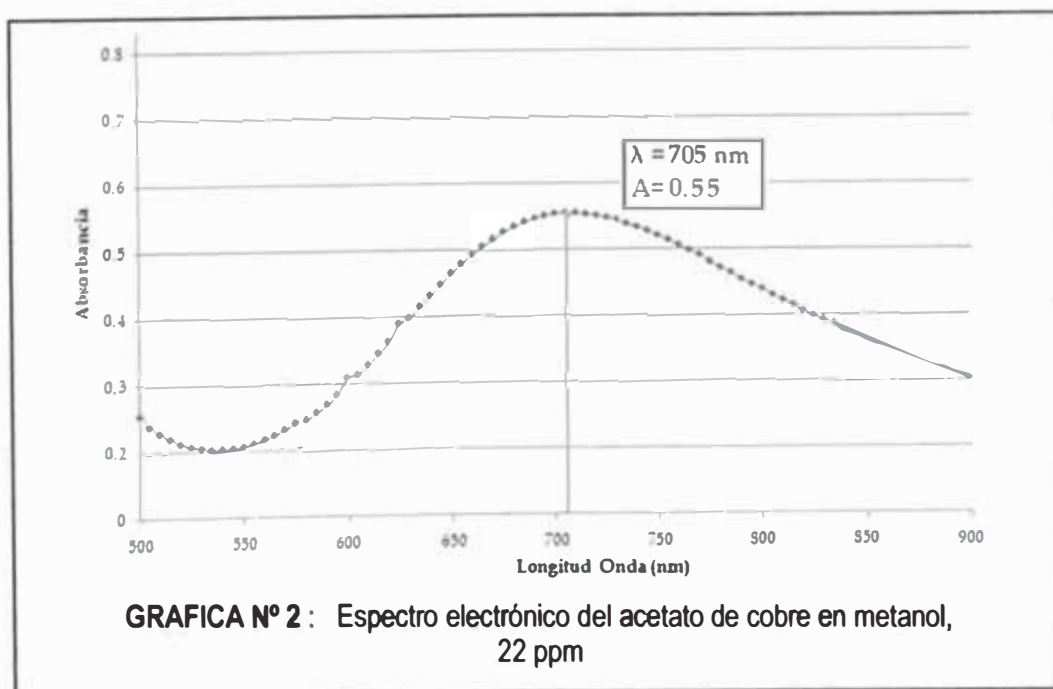
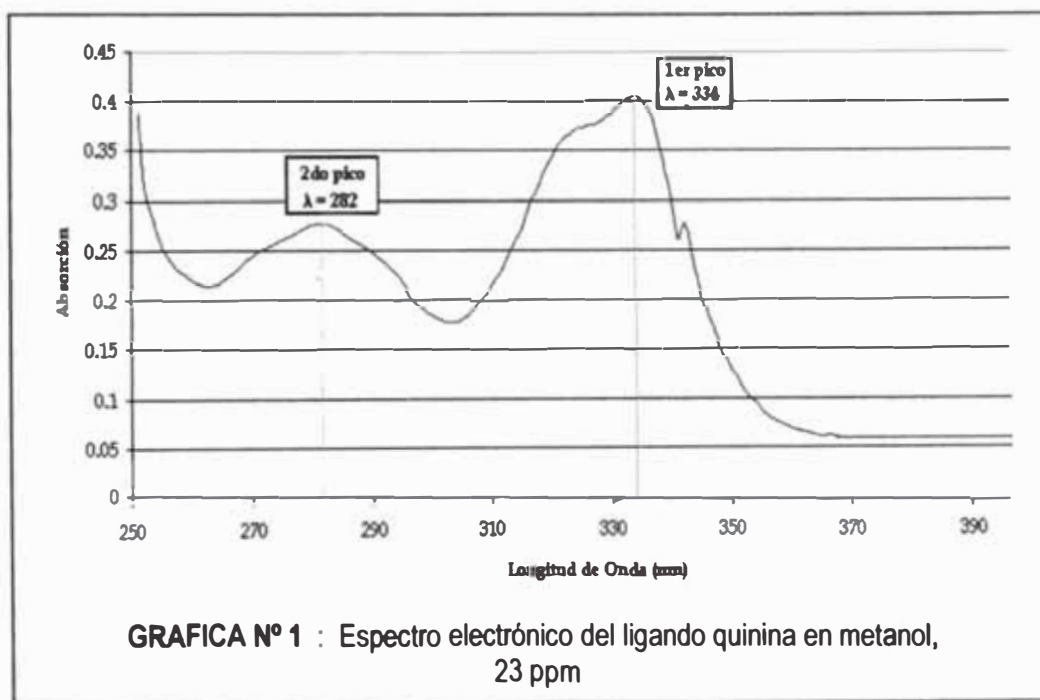
SOLVENTE	CuACET	QUININA	CuQUININA
AGUA	p.s.	i	l
MetOH	s	s	S
EtOH	p.s.	s	S
ACETONA	i	p.s.	l
CLOROFORMO	i	s	S
DICLOROMETANO	l	s	S
DIETILETER	i	p.s.	l
TETRACLORURO DE CARBONO	i	p.s.	l

s= soluble, p.s.=poco soluble, l=insoluble

El complejo Cu-QUININA, presenta mayor solubilidad en la mayoría de los solventes, en comparación al precursor CuACET, siendo esta solubilidad bastante similar a la de la quinina como base libre, esto es debido a que el ligando se encontraría expuesto al solvente en la estructura del complejo.

3.3 ESPECTROSCOPIA ELECTRÓNICA EN LA REGIÓN DEL UV-VISIBLE

Los espectros electrónicos (en metanol) en la región del UV-VIS de la quinina, acetato de cobre y del complejo CuQuinina son presentados en las gráficas 1, 2, 3 y 4. La tabla N° 21 muestra las longitudes de onda máximos y las absorptividades molares determinadas a partir de estos espectros.



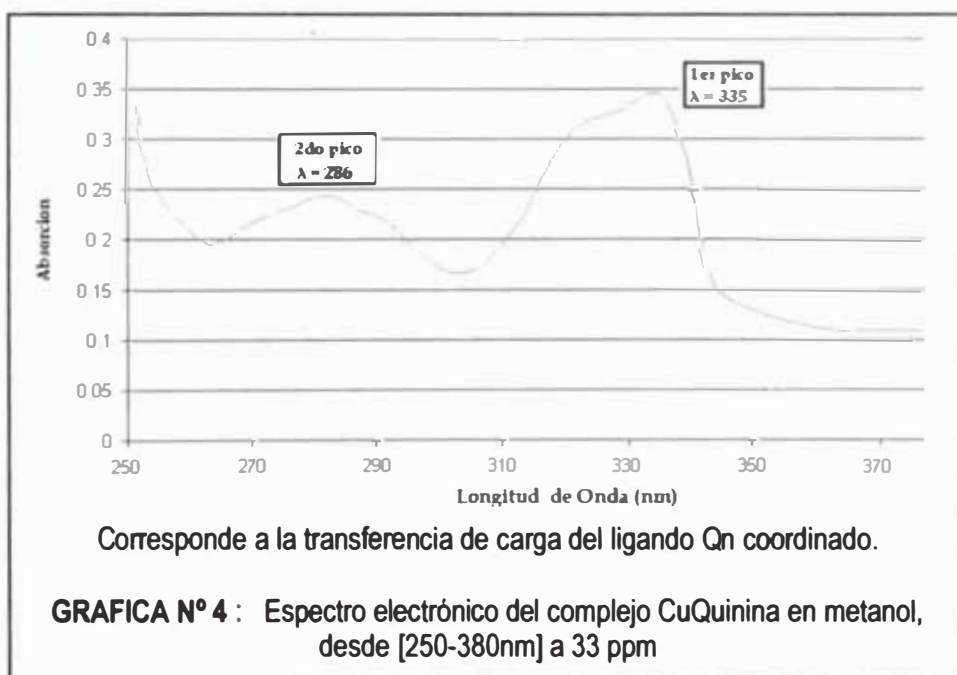
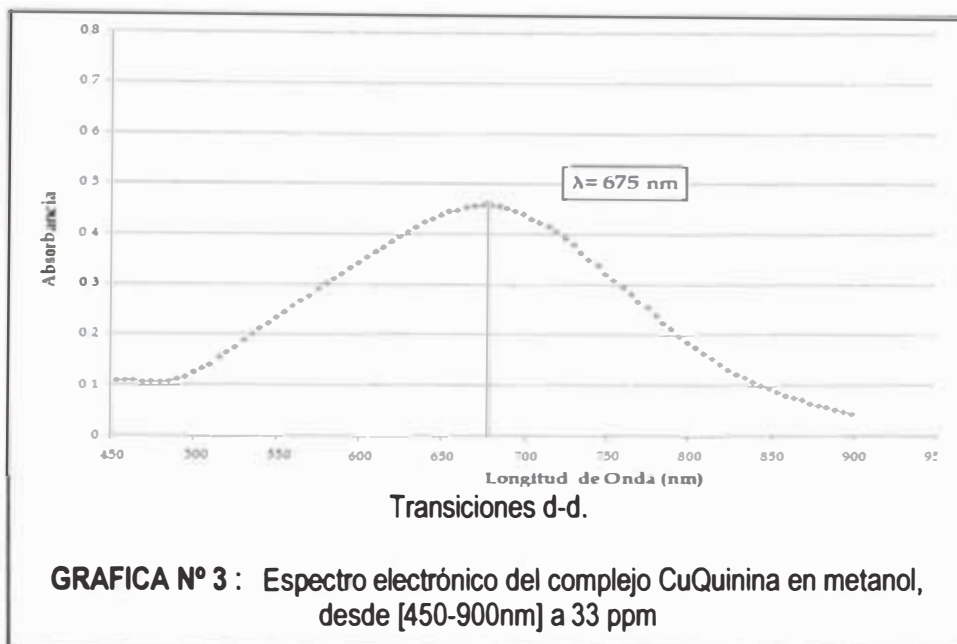


TABLA Nº 21: Longitudes de Onda en la región UV-Vis de los complejos de cobre(II) en MetOH

COMPLEJOS	CONC. mg/L	ULTRAVIOLETA λnm	CONC. mg/L	VISIBLE λnm	ε= dm ³ .mol ⁻¹ cm ⁻¹ visible
CuQuinina	33	335, 286	33	675	150.3
CuACET	22	370	22	705	166
QUININA	23	334, 282	23	--	--

En base a los espectros electrónicos del complejo CuQuinina en solución metanólica y a los resultados presentados en la Tabla N° 21, observamos una banda en aproximadamente 675 nm, la cual puede ser atribuida a la transición d-d del Cu^{II}.

Comparando el coeficiente de absortividad molar ϵ de nuestro complejo $[\text{Cu}(\text{OCCH}_3)_2(\mu\text{-Qn})]_2$, con otros (ver tabla N° 4), observamos que presenta un ϵ muy parecido al de los complejos dinucleares con puentes ibuprofeno: $[\text{Cu}(\text{Ibup})_2(\text{bpy})_2]_2$ y $[\text{Cu}(\text{Ibup})_2(\text{phen})_2]_2$, algo diferente al precursor el CuACET absortividad molar ϵ igual a $166 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

Estudios de complejos de cobre derivados de carboxilatos de cobre fueron estudiados por varios autores entre los cuales tenemos a Latif Abuhijleh¹¹ que estudió complejos tipo $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{L})_2]$ (L= anti-inflamatorios, aines: valproato e ibuprofeno) en los cuales se observan 2 bandas. La banda I se observa en un rango aproximado a 675-700 nm propia de transiciones d-d, y una segunda banda (banda II) se espera aparezca en un rango de 350-400 nm donde también aparecen las bandas que pertenecen al ligando. Reimann y col.² sugirieron que la banda d-d observada es atribuida a la transición $d_z^2 \rightarrow d_{x^2-y^2}$. Por su parte Hansen e Ballhausen⁵⁹ sugirieron que la banda II se debe a un estado doblemente excitado de tipo $(d_z^2 \rightarrow d_{x^2-y^2})^2$ característico de complejos dinucleares.

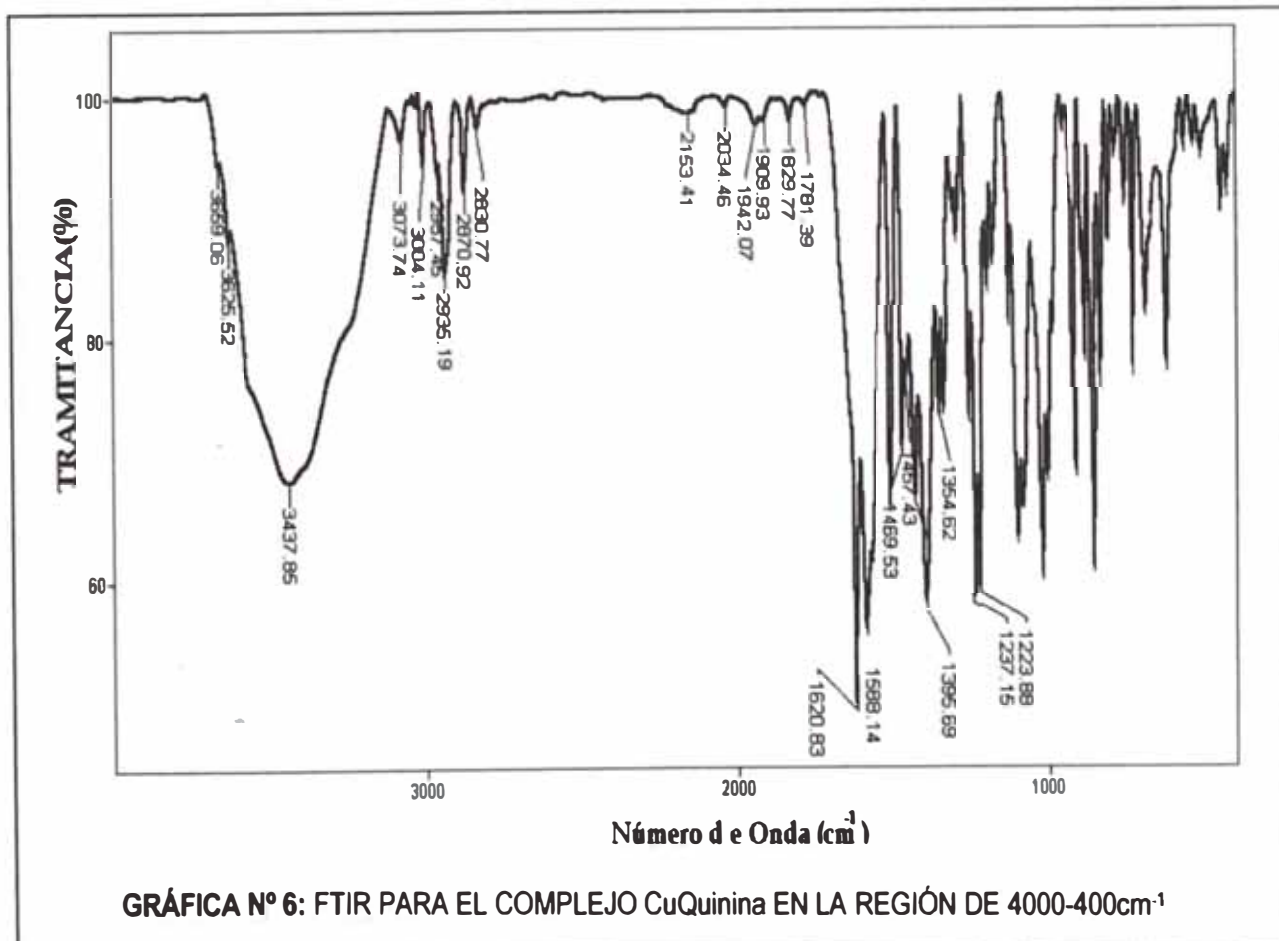
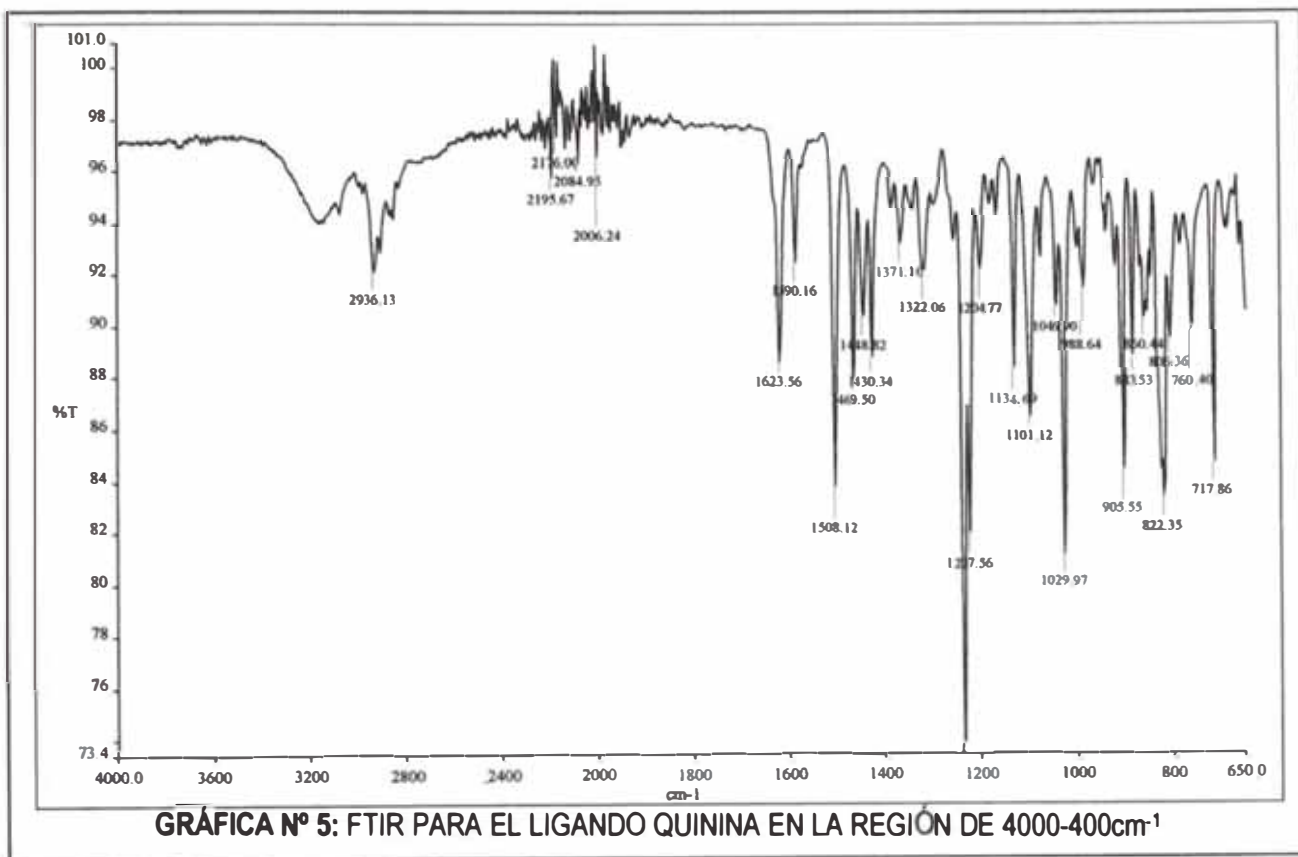
Con base en los espectros electrónicos del acetato de cobre(II) en solución metanólica y a los resultados presentados en la Tabla N° 4 y 14, observamos que en todos ellos se presenta una banda I, en las proximidades a 700 nm, que puede ser atribuida a la transición $d_{xz,yz} \rightarrow d_{x^2-y^2}$. Para ninguno de ellos es posible observar la banda II, que según los autores es indicativa de una estructura dinuclear¹⁵ y debería aparecer en aproximadamente a 375 nm. Probablemente esta debe estar cubierta por la intensa banda $\pi \rightarrow \pi^*$ del ligando quinina que aparece cercana a 300 nm.

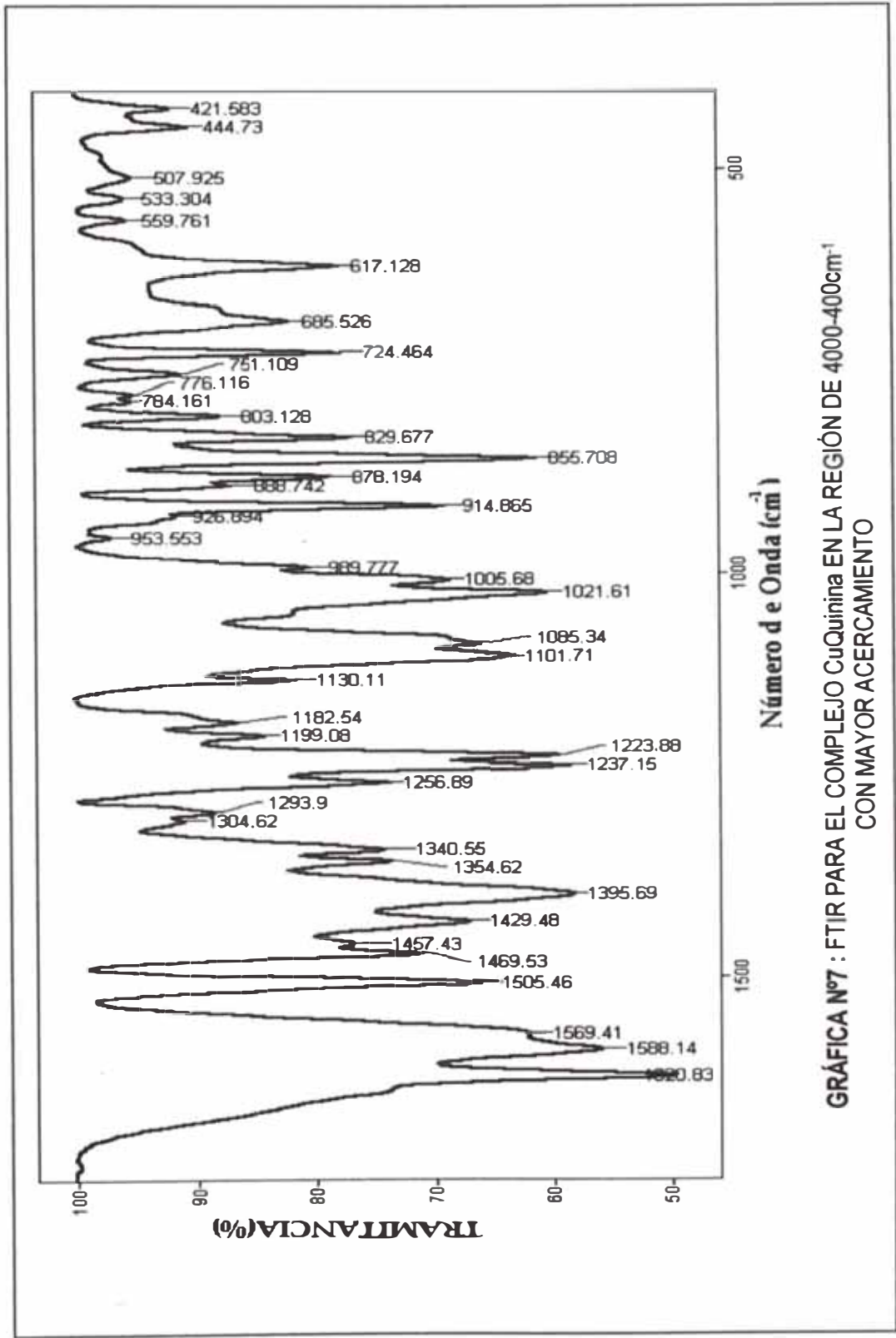
3.4 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL

3.4.1 ESPECTROSCOPIA EN LA REGIÓN DEL INFRARROJO

Los espectros del ligando quinina y del complejo CuQuinina en la región infrarrojo son mostrados en las gráficas N° 5, 6 y 7.

La tabla N° 22 presenta las atribuciones tentativas de las principales frecuencias vibracionales observadas en esta región.





GRÁFICA N°7 : FTIR PARA EL COMPLEJO CuQuinina EN LA REGIÓN DE 4000-400cm⁻¹ CON MAYOR ACERCAMIENTO

TABLA N° 22.- Bandas en la región de infrarrojo (4000-400 cm⁻¹) atribuidas al complejo CuQuinina ([Cu(OCCCH₃)(μ- Qn)]₂), Acetato de cobre, Quinina .

Complejos	ν ₃ O H	ν ₃ CH aromático	ν ₃ CH Alifático	ν _{asim} CO ₂ ⁻	ν _s CO ₂ ⁻	δOCO	νC=C	νC=N	νCu-N
CuQuinina	3437	3073	2935	1620 – 1588	1395	689.5	1620	1588	445
Acetato de cobre	-	-	-	1603	1445	690	-	-	-
Quinina	3175	3080	2936	-	-	-	1620	1595	-

La tabla N° 22 muestra las frecuencias de vibración más importantes del complejo CuQuinina, quinina y del acetato de cobre(II), en donde se puede observar que la vibración ν_{OH} correspondiente al grupo hidroxilo de la quinina en 3175 cm^{-1} ya no aparece más en el espectro infrarrojo del complejo CuQuinina ($[\text{Cu}(\text{OCCH}_3)(\mu\text{-Qn})_2]$) y más bien aparece una banda atribuida posiblemente a la ν_{OH} de moléculas de agua coordinadas a los centros de cobre.

La banda correspondiente al estiramiento C-H(aromático) en $\sim 3080\text{ cm}^{-1}$ aparece en la misma región de la quinina. Estiramientos C-H (alifáticos) se observan en la región de aproximadamente 2935 cm^{-1} , región donde aparecen también dichos estiramientos para la quinina.

En el espectro de CuQuinina la frecuencia $\nu_{C=C}$ (1620.7 cm^{-1}) no sufre desplazamiento en relación al ligando quinina (1620 cm^{-1}); por lo que se puede decir que el anillo quinolínico permanece inalterable. Otro aspecto que corrobora esta afirmación es la presencia de la banda en aproximadamente 1588 cm^{-1} en el espectro del complejo CuQuinina y atribuida al enlace C=N, debido a que el espectro de la quinina muestra también esta banda en 1590 cm^{-1} , correspondiente al enlace C=N del anillo quinolínico.

Esta banda en 1620 cm^{-1} podría atribuirse también a la banda correspondiente a la $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$, esto debido a que se observa un ensanchamiento en la región entre $1620 - 1588\text{ cm}^{-1}$ cuyo perfil de bandas se presenta mucho más fino en el espectro de la quinina. Este ensanchamiento puede deberse a una probable sobreposición de las bandas $\nu_{C=C}$, $\nu_{C=N}$ y $\nu_{\text{as}}\text{CO}_2^-$. Una atribución de la banda en 1620 cm^{-1} como la correspondiente a la $\nu_{\text{as}}\text{COO}^-$ y de la banda correspondiente a la $\nu_s\text{CO}_2^-$ observada aproximadamente en 1395 cm^{-1} , nos proporcionan valores de $\Delta[\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-) - \nu_s(\text{CO}_2^-)] = 225\text{ cm}^{-1}$ indicando la coordinación del ligando acetato en forma monodentada²⁶. De lo contrario una atribución de la banda $\nu_{\text{as}}\text{CO}_2^-$ en 1588 proporciona un valor de $\Delta[\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-) - \nu_s(\text{CO}_2^-)] = 174\text{ cm}^{-1}$, indicando la coordinación de este ligando en forma bidentada.

Una comparación del espectro del complejo CuQuinina con los datos para el acetato de cobre nos muestra un par de diferencias en la posición de la banda de las $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ y $\nu_s(\text{CO}_2^-)$, lo que descartaría la semejanza en estructura de un complejo dinuclear como el acetato de cobre, con nuestro complejo CuQuinina.

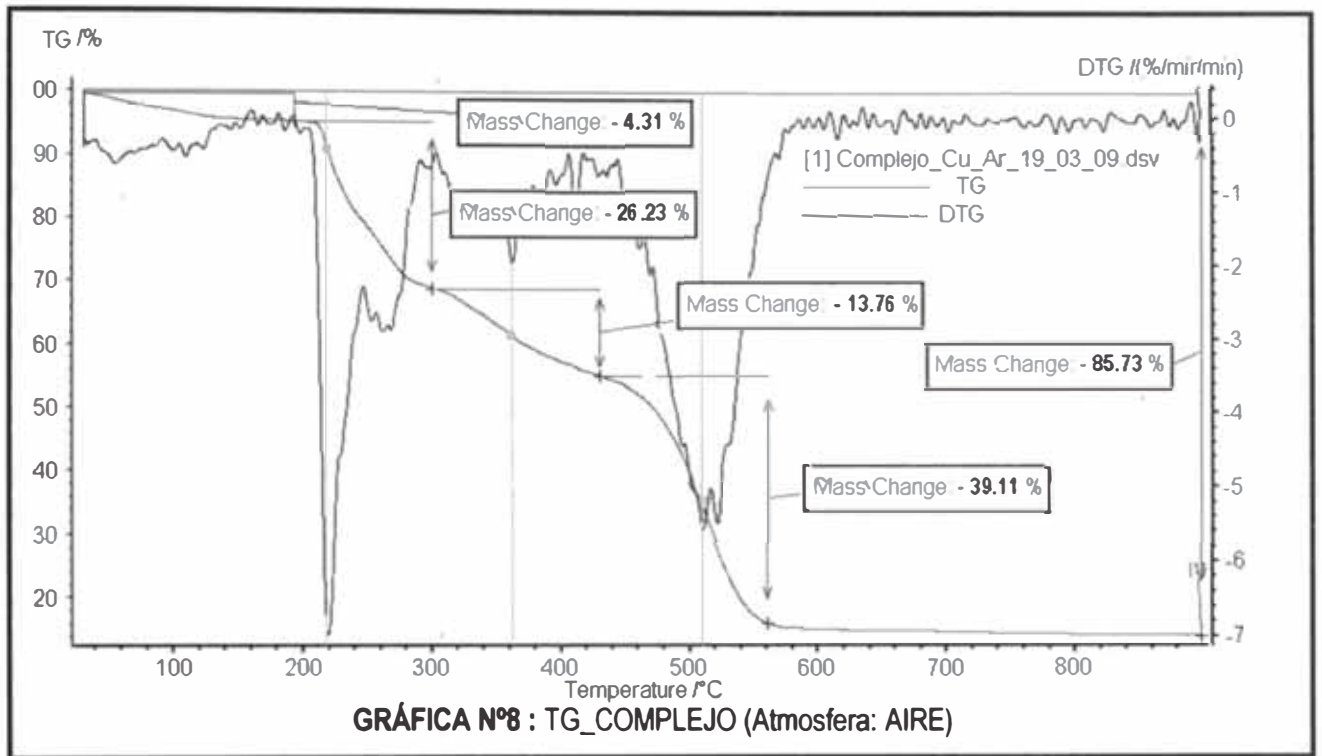
En ambos espectros (CuAcet y Cu-Quinina), la banda correspondiente a la frecuencia δ_{OCO} es observada sin variación alguna en aproximadamente 689 cm^{-1} .

Una pequeña banda en la región de 445 cm^{-1} la hemos atribuido a los probables alargamientos vibracionales Cu-N, ya que según referencias^{9, 17} esta banda se encontraría a 450 cm^{-1} .

De todo lo observado a partir de los espectros IR podemos inferir que la quinina estaría actuando como ligando bidentado enlazándose a través del nitrógeno quinolínico y del oxígeno desprotonando del grupo hidróxido.

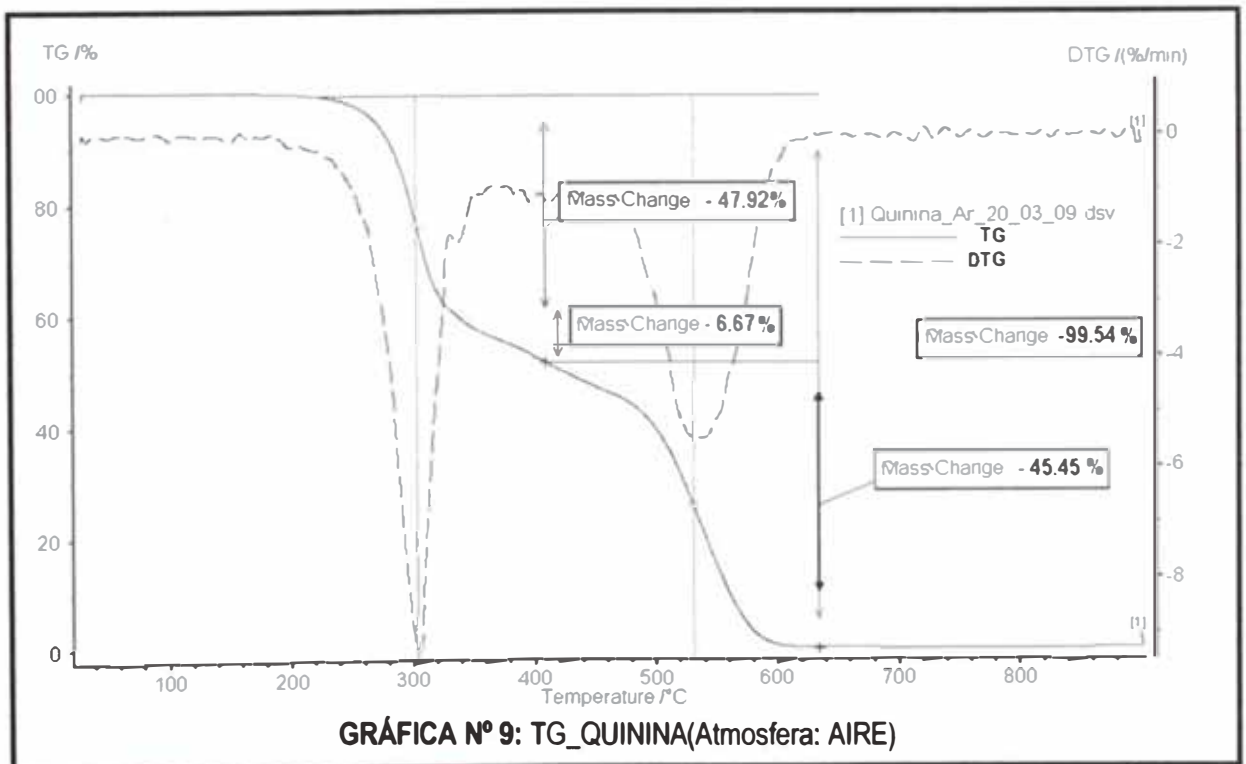
3.5 ANÁLISIS TÉRMOGRAVIMÉTRICO (TGA y DTG)

La curva TGA-DTG en atmósfera de aire del complejo $[\text{Cu}(\text{OCCH}_3)_2(\mu\text{-Qn})_2]$ es mostrada en la gráfica N°8.



Como se puede observar, este proceso de descomposición térmica presenta varios eventos y por ello se ha medido también la estabilidad térmica de la quinina con la finalidad de facilitar la comprensión y comparar las curvas TGA y DTG del complejo en estudio.

La curva de descomposición térmica de la quinina en ambiente de aire es mostrada en la gráfica N°9.



La curva de descomposición térmica de la quinina bajo una atmósfera de aire es muy compleja, ocurriendo en tres pasos. Entre 165 y 345°C hay una considerable pérdida de masa de 47.92% atribuida por Rey⁹ a la descomposición térmica del ambiente quinolinico de la quinina, el cual, según menciona este autor, es termodinámicamente más inestable que la de quinuclidina (otro componente de la molécula quinina).

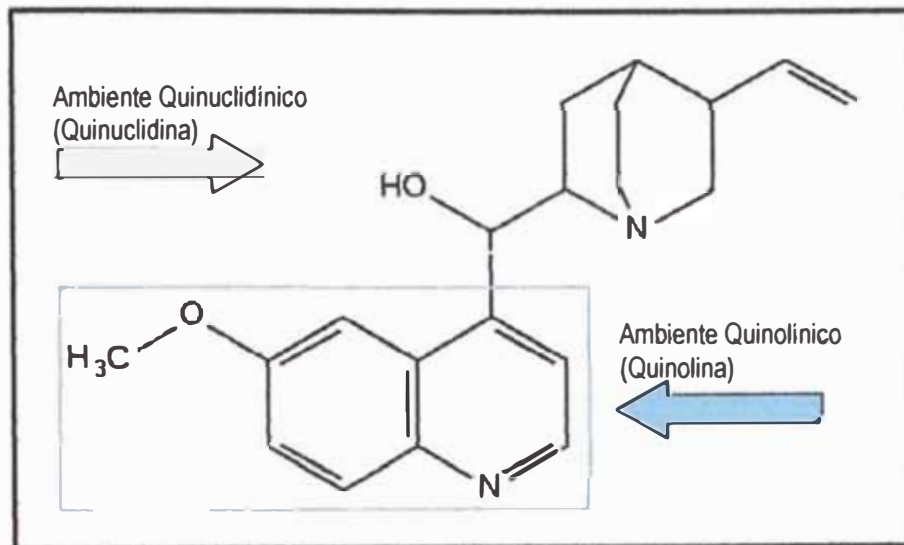


FIG. N° 29 : Ambiente quinuclidínico y quinolinico de la Quinina.

La pérdida menor de masa de quinina (6.67%) se obtiene entre 345 y 435 seguida de una pérdida de 45.45% que según Rey⁹ corresponde a la descomposición térmica del ambiente quinuclidínico. Estos datos son mostrados en la Tabla N° 23.

TABLA N° 23.- Datos TGA para el complejo: 1.- CuQuinina, $([Cu(OCCH_3)(\mu-Qn)]_2)$, 2.- $[Cu(QN)(H_2O)_2]ClO_4$ complejo referencial⁹ y quinina⁹.

Componente	Pasos	$\Delta T(^{\circ}C)$	Perdida masa(%)		Especies Probables	Residuo(%)	
			Exp.	(Calc.)		Exp.	(Calc.)
1.- CuQuinina	1	20 a 190	4.31	(3.61)	2H ₂ O	14,67	(15,00)
	2	200-300	26.23	(30,25)	2 Quinolina		
	3	300 -427	13.76	(11.82)	2 -OOC H ₃		
	4	427-562	39.11	(34.51)	2 QNU		
	5	570-			CuO		
2.-Complejo 2 ⁹	1	35-205	2.88	(3.45) ⁹	H ₂ O	15.30	(15.23)
	2	215-255	31.12	(33.73) ⁹	Quinolína + H ₂ O		
	3	255-305	19.72	(19.03) ⁹	ClO ₄ ⁻		
	4	325-550	30.98	(31.82) ⁹	QNU		
	5	550-			CuO		
3.-Quinina ⁹	1	165-345	47.92	(49.06) ⁹	Quinolína	-	-
	2	345-435	6.67	(6.72) ⁹	H ₂ O		
	3	435-695	45.45	(46.54) ⁹	QNU		

La descomposición térmica del complejo (gráfica N°9) en presencia de aire se da en varios pasos. Los datos de DTG (gráfica N°1) exhibe una pérdida de masa de 4,31% entre 20-190°C, esto probablemente debido a la pérdida de dos moléculas de agua coordinadas(3,61%). Entre 200-300°C, ocurre una pérdida de 26,23%, probablemente relacionada al la descomposición del ambiente quinolinico cuyo valor calculado es 30.25%. La pérdida de 13,76% entre 300- 427 °C, puede estar relacionada a la descomposición de dos acetatos y entre 427-562°C, relacionada probablemente a un anillo quinuclidinico y una parte del anillo quinolinico (valor calculado 34.51%). Por encima de los 570 °C, la curva logra una meseta y el residuo de la descomposición térmica debe ser el CuO que corresponde al 14,67 % de la masa total, un valor muy cercano al esperado estequiometricamente 15.00%.

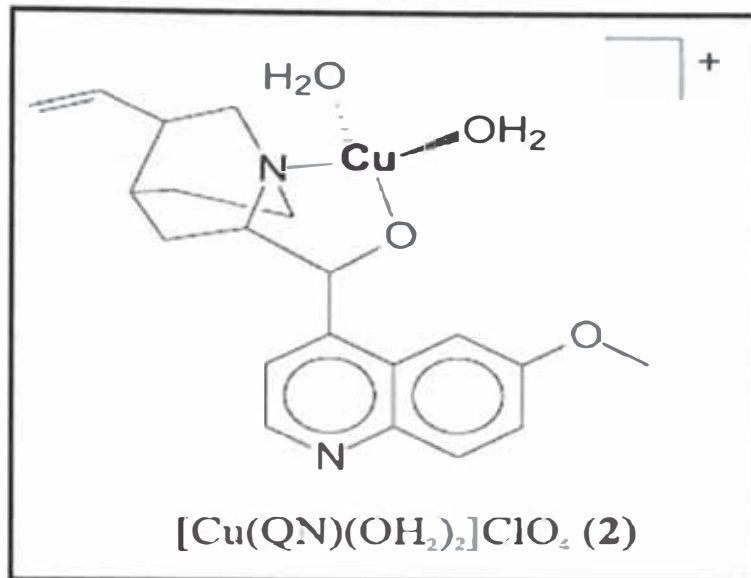


FIG. N °30: Estructura del complejo (2)

	Complejo	$\xrightarrow[900^\circ C]{Aire}$	\rightarrow	2 CuO
MM:	998,02	—————		159,0
%	100%	—————		15,0%

La figura N°30 muestra el orden de la posible descomposición térmica (en romanos) de uno de los centros de cobre en el complejo $[Cu(OCCH_3)_2(\mu-Qn)]_2$.

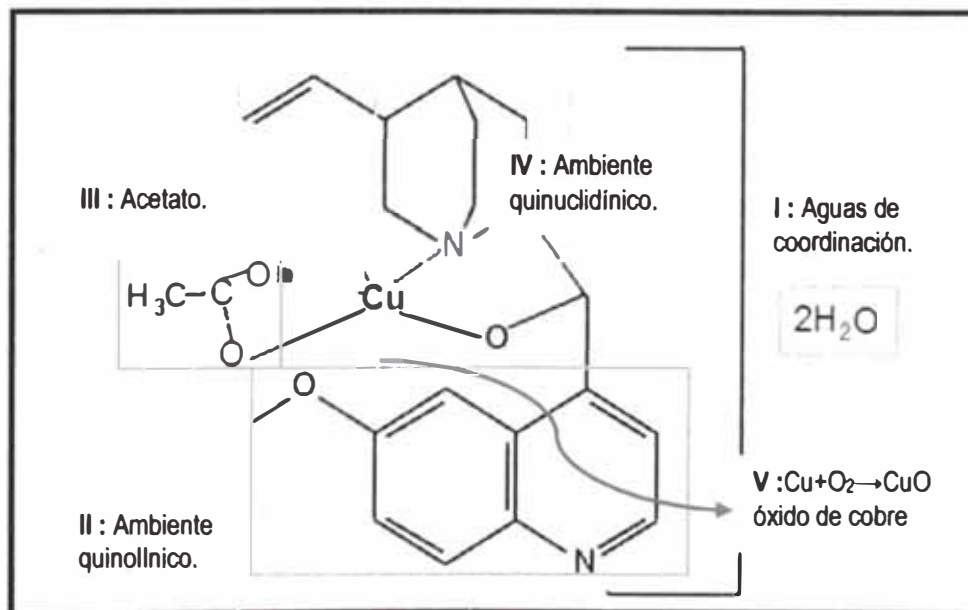
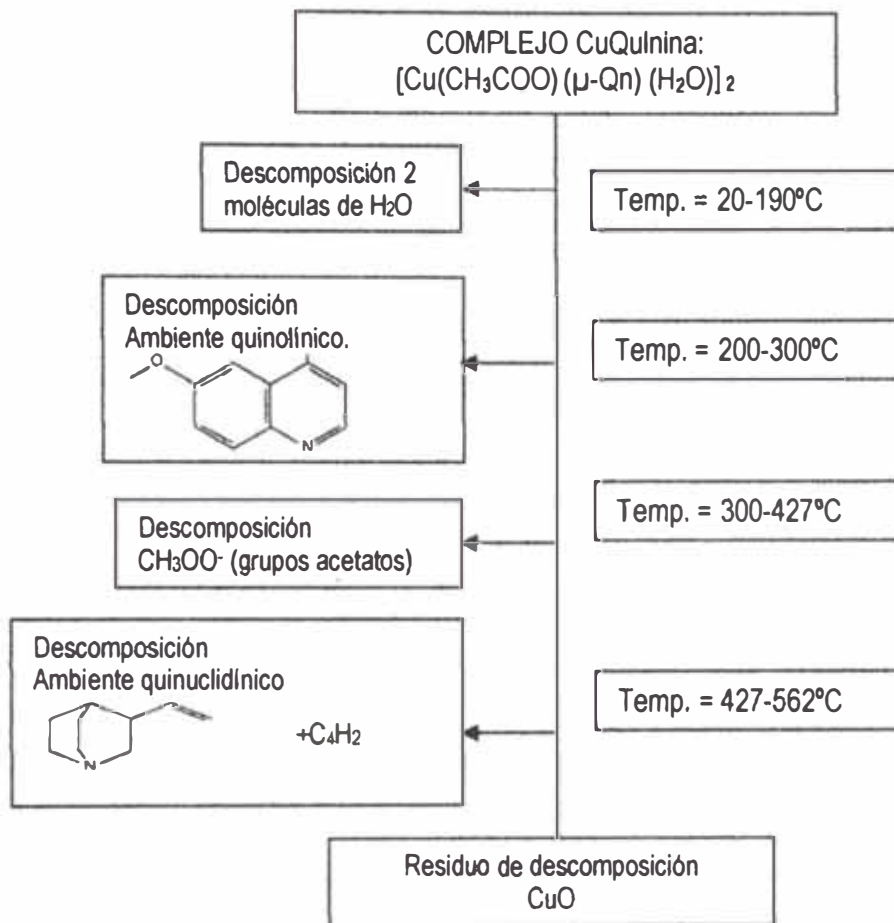


FIG. N °30: Orden de descomposición del complejo(romanos I-V)

A partir de la figura N°30, se muestra el siguiente diagrama, donde para llegar a la comprensión, se ha establecido la secuencia del proceso de descomposición térmica del complejo en estudio.



El análisis térmico nos muestra que estabilidad térmica del complejo en estudio es de hasta los 190°C. Al utilizar un equipo Fisher-Johns, observamos que en aproximadamente 200°C el complejo cambia de coloración, de verde al azul y que de llegar a unos 300°C (límite del equipo) el complejo presenta una coloración marrón.

3.6 MEDIDAS DE SUCEPTIBILIDAD MAGNÉTICA

A partir de los datos de la tabla N°18 resolvemos la ecuación (1) por tanto:

$$\delta_a = 26.4 - 25.6 = 0.8$$

$$\delta_p = 25.7 - 24.9 = 0.8$$

$$m_a = 44.9 - 25.6 = 19.3$$

$$m_p = 45.1 - 24.9 = 20.2$$

$$\Delta_a = 46.0 - 45.1 = 0.9$$

$$\Delta_p = 47.0 - 44.9 = 2.1$$

$$x_a = 16.44 \times 10^{-8} \begin{pmatrix} 0.9 - 0.8 \\ 2.1 - 0.8 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 19.3 \\ 20.2 \end{pmatrix}$$

$$x_a = 1.21 \times 10^{-6}$$

En seguida, el valor de la susceptibilidad magnética molar de la muestra (x_M) puede ser calculado utilizando la ecuación (2), siendo MM la masa molar de la muestra:

$$x_M = x_a \times \text{MasaMolar}; \quad (2)$$

$$\text{MasaMolar} = \text{MM} = 962,02 \text{ g/mol}$$

$$x_M = 1.21 \times 10^{-6} \times 962,02 = 1,164 \times 10^{-3}$$

En la secuencia se determinó el valor susceptibilidad magnética molar corregida de la muestra (x'_M) (Ec. 3), o sea, teniendo en consideración la contribución diamagnética de los iones de ligandos presentes en la muestra, siendo estas correcciones diamagnéticas estimadas usando las constantes de Pascal^{60,61}. Los valores utilizados como corrección diamagnética se encuentran en la tabla N ° 24.

TABLA N ° 24: Constantes de pascal, contribución diamagnética de los iones y átomos neutros $\kappa_M/10^{-6}$ unidades CGS^{38, 39}.

CATIONES

Ag ⁺	-28
Li ⁺	-1,0
Na ⁺	-6,8
K ⁺	-14,9
Rb ⁺	-22,5
Cs ⁺	-35,0
Tl ⁺	-35,7
NH ₄ ⁺	-13,3
Hg ²⁺	-40,0
Mg ²⁺	-5,0
Zn ²⁺	-15,0
Pb ²⁺	-32,0
Ca ²⁺	-10,4

Mn ²⁺	-14
Fe ²⁺	-13
Co ²⁺	-12
Cu ²⁺	-11
Mn ³⁺	-10
Cr ³⁺	-10
Fe ³⁺	-10
Co ³⁺	-10
VO ²⁺	-37
Ru ⁺³	
Ru ²⁺	-23

ANIONES

F ⁻	-9
Cl ⁻	-23
Br ⁻	-35
I ⁻	51
NO ₃ ⁻	-19
ClO ₃ ⁻	-30,2
ClO ₄ ⁻	-32
CN ⁻	-13
NCS ⁻	-31
OH ⁻	-12
SO ₄ ²⁻	-40
O ²⁻	-12,0
S ₂ O ₃ ²⁻	-49

ALGUNOS LIGANDOS COMUNES

H ₂ O	-13
NH ₃	-18
C ₂ H ₄	-15
CH ₃ COO ⁻	-30
NH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ (en)	-46
C ₂ O ₄ ²⁻	-25
Acetilacetato (acac ⁻)	-52
Piridina (py)	-49
Bipiridina (bipy)	-105
o-fenantrolina (phen)	-128

ATOMOS NEUTROS

H	-2,93
C	-6,00
N (anel)	-4,61
N (cadena abierta)	-5,57
N (imida)	-2,11
O (éter o alcohol)	-4,61
O (aldeido o cetona)	+1,73
P	-26,3
F	-6,3
Cl	-20,1
Br	-30,6
I	-44,6
S	-15,0
Se	-23
O (carboxílico)	-3,36

CONSTITUYENTES

C=C	+5,5
C=C	+0,8
C=C-C=C	+10,6
C (anillo benzénico)	+0,24

N=N	+1,8
C=N-R	+8,2
C-Cl	+3,1
C-Br	+4,1

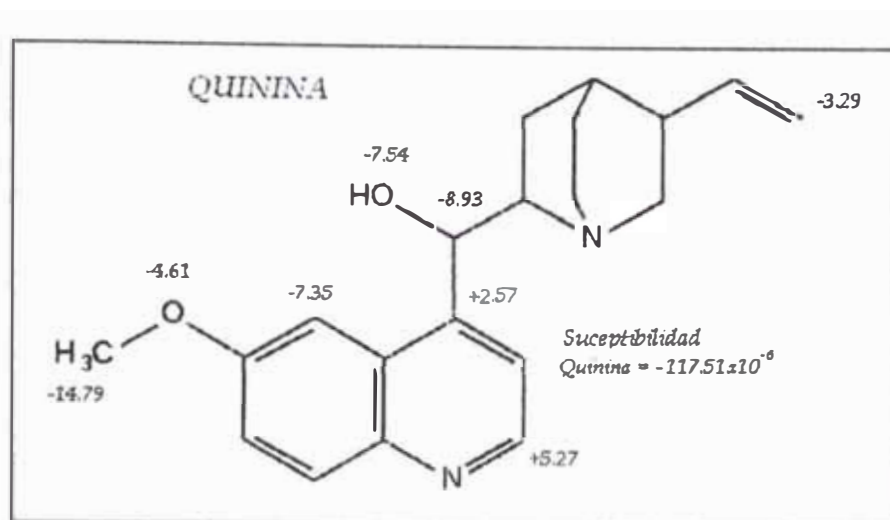


FIG. N ° 31: Correcciones Diamagnéticas aplicadas a la molécula Quinina

Suceptibilidad de la quinina: $Q_n = -117.51 \times 10^{-6}$
 Suceptibilidad del cobre: $Cu^{2+} = -11 \times 10^{-6}$
 Suceptibilidad del acetato: $CH_3COO^- = -30 \times 10^{-6}$

• **Suceptibilidad del complejo dinuclear: $[Cu(OCCH_3)_2(\mu-Q_n)]_2$**

$$x_M = x'_M + x'_M + 2(Cu^{2+}) + 2(Q_n) + 2(Acet) \quad (3)$$

$$1,164 \times 10^{-3} = x'_M - 11 \times 10^{-6} - 117.51 \times 10^{-6} - 120 \times 10^{-6}$$

$$x'_M = 1,246 \times 10^{-3}$$

El valor de el momento magnético efectivo de la muestra (μ) fue calculado utilizando la ecuación 4, siendo T= temperatura en Kelvin.

$$\mu = 2,84 \sqrt{x'_M \times T} \quad (4)$$

$$\mu = 2,84 \sqrt{1,481 \times 10^{-3} \times 298} = 1.88$$

El número de electrones desapareados de la muestra (n) puede ser estimado por la ecuación 5:

$$\mu = \sqrt{n(n+2)} \quad (5)$$

$$\text{si } 1.88 = \sqrt{n(n+2)} \text{ entonces } n = 1$$

La tabla N° 24 se presenta los valores de la susceptibilidad magnética molar corregida y de los momentos magnéticos efectivos del acetato de cobre y el complejo CuQuinina, se puede observar que el valor de μ_{eff} del complejo CuQuinina es muy proximo al de referencias.

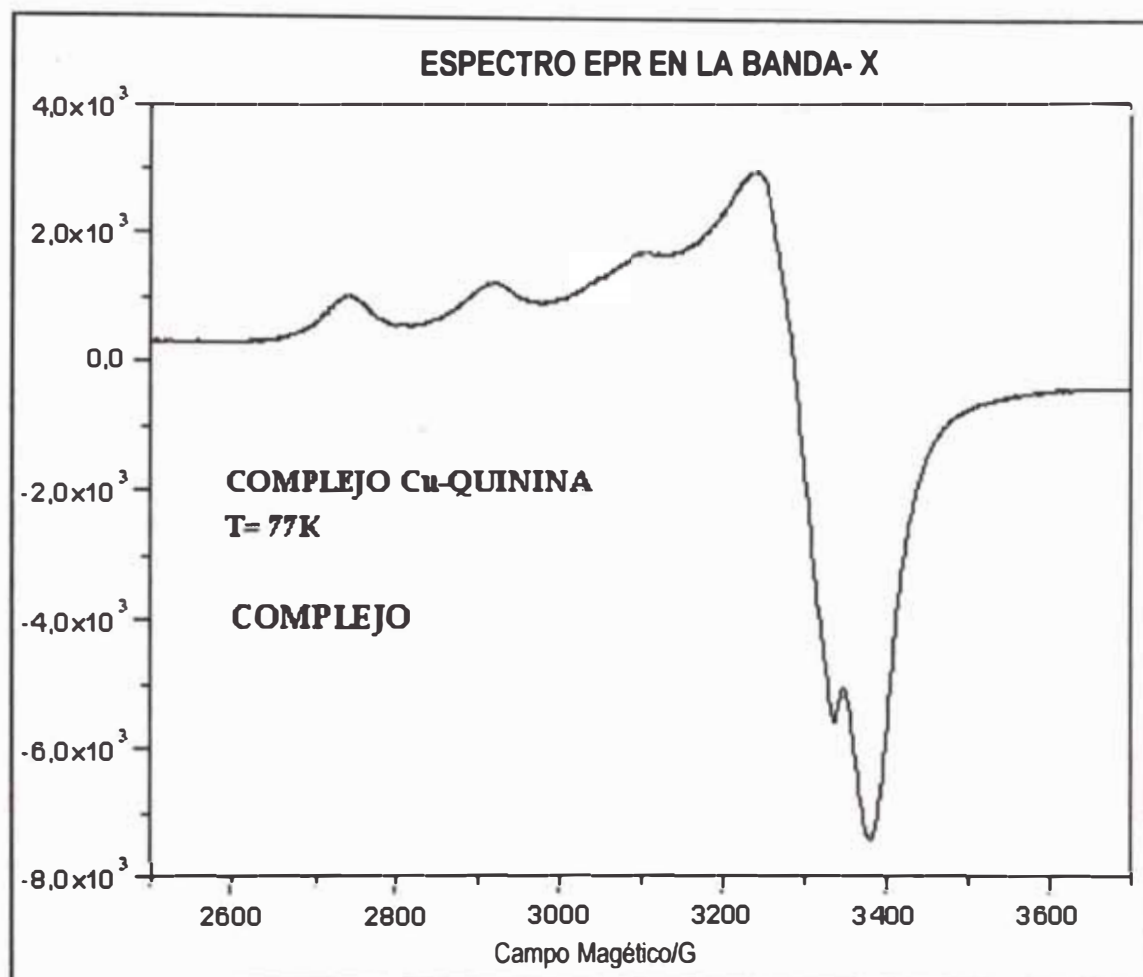
Los valores de μ_{eff} de los complejos mononucleares, de cobre se encuentran en el rango de 1.87-1.90 M.B.¹⁵ y los valores de complejos dinucleares entre 1,42-1,45 M.B.¹⁹.

El valor de la susceptibilidad magnética del complejo CuQuinina (1,88 M.B.) estaría en el rango de los complejos mononucleares, sin embargo, datos proporcionados por Latif Abuhijleh²¹ muestran que también

complejos dinucleares de cobre pueden presentar valores de susceptibilidad magnética elevados (1,80-1,85M.B, ver Tabla N° 8) cuando ocurre la presencia de ligandos carboxilato tipo puente(ver fig N° 21 y 22a).

3.7 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA PARAMAGNÉTICA ELECTRÓNICA, EPR

El espectro de EPR del complejo $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})_2]$ es mostrado en la gráfica N°10.



GRAFICA N°10 : Espectro EPR del complejo CuQuinina, T=77k

Los parámetros obtenidos a partir de los espectros EPR del complejo $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})_2]$ a temperatura de 77K, están resumidas en la Tabla N°25.

TABLA N° 25.- Parámetros EPR a T=77K del complejo $([\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})]_2)$

COMPLEJOS	ESTADO (TEMPERATURA)	g_{\parallel}	g_{\perp}	g_{\perp}	$A_{\parallel}^{\text{Cu}}$ ($\times 10^4 \text{cm}^{-1}$)	A_{\perp}^{N} ($\times 10^4 \text{cm}^{-1}$)
CuQUININA	Congelado (T. 77K)	2.126	2.252	2.064	180	14.5
CuACET	Sólido (T. ambiente)	2.217	2.424	2.114	—	—
$\text{Cu}_2(\text{Valp})_4(2\text{m}5\text{nbz})_2$	Sólido (T. ambiente)	2.200	2.430	2.085	—	—
$\text{Cu}(\text{Valp})_2(2\text{m}5\text{nbz})_2$	Congelado (T. 77K)	2.132	2.054	2.288	—	—
$[\text{Cu}(\text{Ibuprofeno})_2(\text{bpy})_2]^{2+}$	Solid (room)	2.128	2.255	2.064	—	14
	Frozen (77 K)	2.134	2.277	2.063	221	—
$[\text{Cu}(\text{Ibuprofeno})_2(\text{phen})_2]^{2+}$	Solid (room)	2.122	2.243	2.061	—	14
	Frozen (77 K)	2.141	2.286	2.069	222	—

Los parámetros EPR del complejo $([\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})]_2)$ obtenido en este trabajo y para diversos complejos dinucleares y mononucleares de cobre derivados de carboxilatos se muestra en la tabla N° 25.

Los parámetros EPR para nuestro complejo $([\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})]_2)$ obtenidos de la banda X y a 77K muestran un $g_{\parallel} > g_{\perp} > 2.04$ el cual es concordante con una estructura cuadrada plana o piramidal de base cuadrada^{13 y 29, 62}.

De lo mostrado en la tabla, observamos una gran semejanza de los parámetros de EPR con los datos para el complejo mononuclear: $\text{Cu}(\text{Valp})_2(2\text{m}5\text{nbz})_2$. Lo mismo se puede observar para los parámetros A_{\parallel} y A_{\perp} que se muestran para los complejos dinucleares $[\text{Cu}(\text{Ibuprofeno})_2(\text{bpy})_2]^{2+}$ y $[\text{Cu}(\text{Ibuprofeno})_2(\text{phen})_2]^{2+}$ con puentes ibuprofenos.

A partir de los valores mostrados en la tabla N°25 y aplicando la ecuación (4) se obtiene que: $G=3.92$ entonces $G \leq 4$, lo cual según estudios de Hathaway corresponde a una geometría plana cuadrada pero presenta una considerable desalineación de los ejes axiales la cual podría representarse como estructura tetragonalmente elongada⁵⁰.

Estos datos coinciden con lo expuesto por Sacaguchi⁴⁰ quien muestra que para valores de $g_{\parallel} > A_{\perp}$ en el rango de 135-258 cm^{-1} los complejos de cobre presentan estructuras tetragonalmente distorsionadas.

Es muy probable que el complejo en cuestión en forma policristalina presenta una molécula de agua en la quinta posición para cada centro de cobre, y el complejo presente 5 enlaces, donde se incluye la molécula de agua.

Se compara el perfil del espectro EPR del complejo CuQuinina con el espectro EPR de los complejos presentados por Latif Abuhijleh²¹. se observa que a pesar de ser complejos dinucleares, muestran la presencia de 4 hiperfinas en la región 2500-3500 gauss, hiperfinas que podrían confundirse con las

mostradas para complejos mononucleares de cobre(II). Sin embargo, un ensanchamiento de la hiperfina en la región 3000-3200 gauss, genera el indicio de la presencia de un dímero de cobre, ya que espectros EPR de los monómeros presentan estas 4 hiperfinas igualmente espaciadas.

3.8 DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Los Tabla N° 26 muestra los resultados obtenidos por esta técnica y la gráfica °11 muestra la estructura cristalina del complejo $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})]_2$.

TABLA Nº 26 .- Colección de datos y refinamiento de la estructura del complejo [Cu(O₂CCH₃)(μ-Qn)]₂

Formula empírica	C ₄₄ H ₅₈ Cu ₂ N ₄ O ₁₂
Peso formula	962.02
Temperatura	130(2) K
Mo Ka	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo espacial	C2
Dimensiones de la celda unidad	a = 25.3670(10) Å α = 90°. b = 8.2871(3) Å β = 97.056(4)°. c = 10.6820(4) Å γ = 90°.
Volumen	2228.55(15) Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	1.434 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	1.020 mm ⁻¹
F(000)	1008
Tamaño del cristal	0.30 x 0.20 x 0.20 mm ³
Rango θ para cada colección	3.16 to 26.37°.
Indice de rangos	-31 ≤ h ≤ 30, -10 ≤ k ≤ 10, -12 ≤ l ≤ 13
Reflección colectada	7867
Reflección independiente	4461 [R(int) = 0.0217]
Complemento de θ = 26.37°	99.8 %
Transmisión Max. and min.	0.8219 and 0.7494
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F ²
Datos / circunspección / parametros	4461 / 1 / 313
Goodness-of-fit on F ²	0.946
Indices finales R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0269, wR2 = 0.0635
Indice R (todos los datos)	R1 = 0.0344, wR2 = 0.0659
Largo diff. pico y ancho	0.508 and -0.341 e.Å ⁻³

TABLA N° 27 .- Distancia de enlace [Å] y ángulo [°] para el complejo [Cu(O₂CCH₃)(μ-Qn)]₂ , (x0953).

C(1)-N(1)	1.516(3)	C(14)-O(4)	1.356(3)
C(1)-C(2)	1.531(3)	C(14)-C(15)	1.418(4)
C(1)-C(10)	1.552(3)	C(15)-C(16)	1.347(4)
C(2)-C(3)	1.539(3)	C(15)-H(15)	0.9500
C(2)-H(2A)	0.9900	C(16)-C(17)	1.424(3)
C(2)-H(2B)	0.9900	C(16)-H(16)	0.9500
C(3)-C(7)	1.526(4)	C(17)-N(2)	1.365(3)
C(3)-C(4)	1.544(3)	C(18)-N(2)	1.330(3)
C(3)-H(3)	0.93(3)	C(18)-C(19)	1.396(4)
C(4)-C(8)	1.492(4)	C(18)-H(18)	0.9500
C(4)-C(5)	1.555(3)	C(19)-H(19)	0.9500
C(4)-H(4)	1.04(2)	C(20)-O(4)	1.429(4)
C(5)-N(1)	1.484(3)	C(20)-H(20A)	0.9800
C(5)-H(5A)	0.9900	C(20)-H(20B)	0.9800
C(5)-H(6A)	0.9900	C(20)-H(20C)	0.9800
C(6)-N(1)	1.483(3)	C(21)-O(3)	1.237(3)
C(6)-C(7)	1.544(3)	C(21)-O(2)	1.277(3)
C(6)-H(6A)	0.9900	C(21)-C(22)	1.510(4)
C(6)-H(7A)	0.9900	C(21)-Cu(1)	2.542(3)
C(7)-H(7A)	0.86(3)	C(22)-H(22A)	0.9800
C(7)-H(7B)	0.99(3)	C(22)-H(22B)	0.9800
C(8)-C(9)	1.297(4)	C(22)-H(22C)	0.9800
C(8)-H(8)	0.92(3)	N(1)-Cu(1)	1.9891(19)
C(9)-H(9A)	0.95(3)	O(1)-Cu(1)	1.9020(13)
C(9)-H(9B)	0.95(3)	O(1)-Cu(1)#1	1.9198(13)
C(10)-O(1)	1.412(2)	O(2)-Cu(1)	1.9444(17)
C(10)-C(11)	1.522(3)	Cu(1)-O(1)#1	1.9199(13)
C(10)-H(9)	1.0000	Cu(1)-Cu(1)#1	2.9567(5)
C(11)-C(19)	1.375(3)	O(5)-H(10)	0.894(2)
C(11)-C(12)	1.428(3)	O(5)-H(2O)	0.799(2)
C(12)-C(13)	1.409(3)	O(6)-H(3O)	0.975(2)
C(12)-C(17)	1.419(3)	O(6)-H(4O)	0.60(15)
C(13)-C(14)	1.376(3)		
C(13)-H(13)	0.9500	N(1)-C(1)-C(2)	109.24(18)

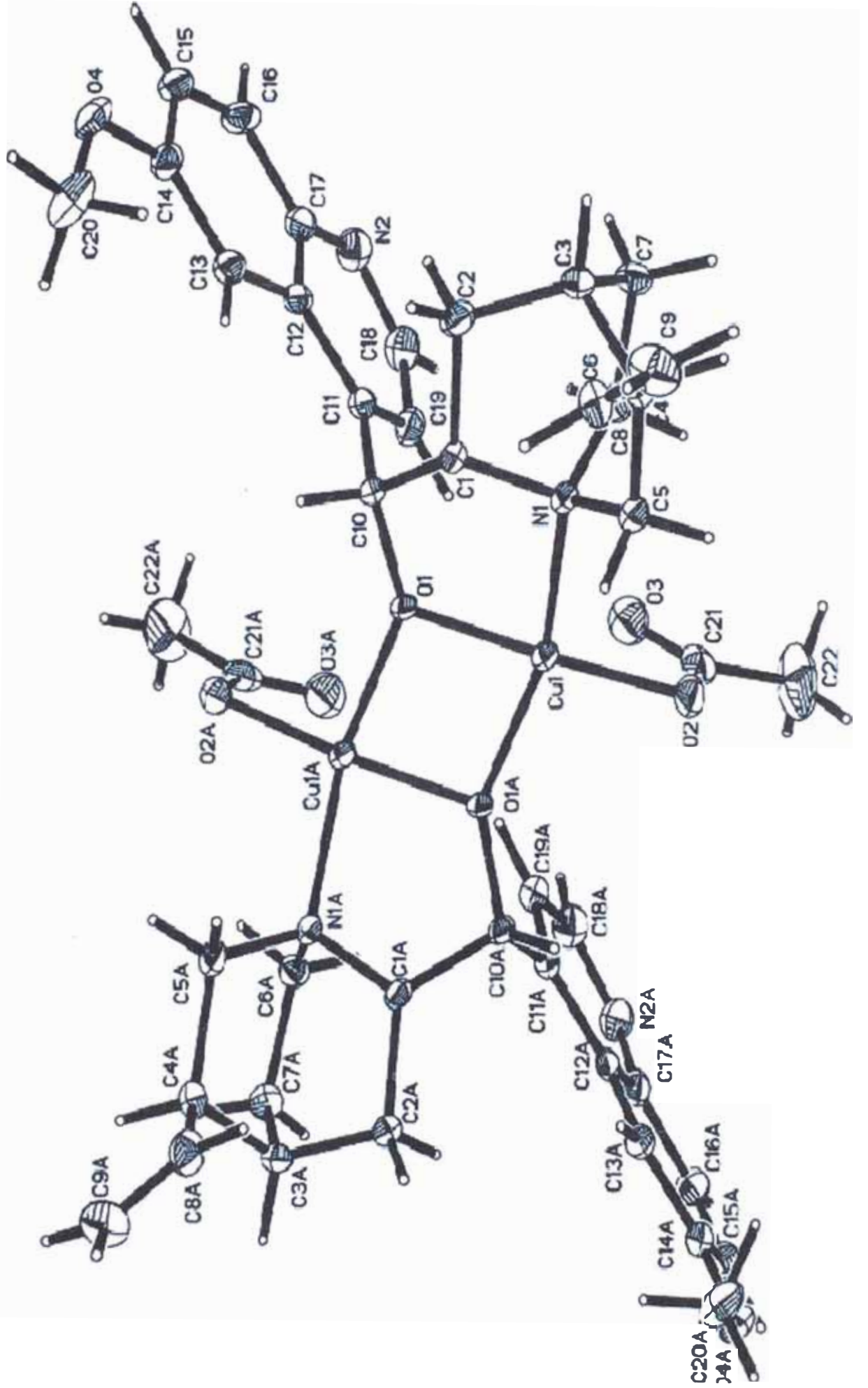
N(1)-C(1)-C(10)	110.38(18)	H(7A)-C(7)-H(7B)	105(3)
C(2)-C(1)-C(10)	119.22(19)	C(9)-C(8)-C(4)	124.4(3)
C(1)-C(2)-C(3)	108.84(18)	C(9)-C(8)-H(8)	118.9(19)
C(1)-C(2)-H(2A)	109.9	C(4)-C(8)-H(8)	116.5(19)
C(3)-C(2)-H(2A)	109.9	C(8)-C(9)-H(9A)	123.7(17)
C(1)-C(2)-H(2B)	109.9	C(8)-C(9)-H(9B)	118(2)
C(3)-C(2)-H(2B)	109.9	H(9A)-C(9)-H(9B)	119(3)
H(2A)-C(2)-H(2B)	108.3	O(1)-C(10)-C(11)	110.48(19)
C(7)-C(3)-C(2)	107.74(19)	O(1)-C(10)-C(1)	105.34(17)
C(7)-C(3)-C(4)	107.18(19)	C(11)-C(10)-C(1)	117.57(18)
C(2)-C(3)-C(4)	111.85(19)	O(1)-C(10)-H(9)	107.7
C(7)-C(3)-H(3)	107.8(17)	C(11)-C(10)-H(9)	107.7
C(2)-C(3)-H(3)	113.0(15)	C(1)-C(10)-H(9)	107.7
C(4)-C(3)-H(3)	109.1(16)	C(19)-C(11)-C(12)	117.2(2)
C(8)-C(4)-C(3)	113.9(2)	C(19)-C(11)-C(10)	121.1(2)
C(8)-C(4)-C(5)	113.2(2)	C(12)-C(11)-C(10)	121.6(2)
C(3)-C(4)-C(5)	107.23(19)	C(13)-C(12)-C(17)	119.0(2)
C(8)-C(4)-H(4)	104.9(13)	C(13)-C(12)-C(11)	123.4(2)
C(3)-C(4)-H(4)	108.6(13)	C(17)-C(12)-C(11)	117.5(2)
C(5)-C(4)-H(4)	108.9(14)	C(14)-C(13)-C(12)	120.7(2)
N(1)-C(5)-C(4)	111.45(19)	C(14)-C(13)-H(13)	119.7
N(1)-C(5)-H(5A)	109.3	C(12)-C(13)-H(13)	119.7
C(4)-C(5)-H(5A)	109.3	O(4)-C(14)-C(13)	125.1(2)
N(1)-C(5)-H(6A)	109.3	O(4)-C(14)-C(15)	114.8(2)
C(4)-C(5)-H(6A)	109.3	C(13)-C(14)-C(15)	120.1(2)
H(5A)-C(5)-H(6A)	108.0	C(16)-C(15)-C(14)	120.2(2)
N(1)-C(6)-C(7)	110.9(2)	C(16)-C(15)-H(15)	119.9
N(1)-C(6)-H(6A)	109.5	C(14)-C(15)-H(15)	119.9
C(7)-C(6)-H(6A)	109.5	C(15)-C(16)-C(17)	121.3(2)
N(1)-C(6)-H(7A)	109.5	C(15)-C(16)-H(16)	119.3
C(7)-C(6)-H(7A)	109.5	C(17)-C(16)-H(16)	119.3
H(6A)-C(6)-H(7A)	108.1	N(2)-C(17)-C(12)	123.9(2)
C(3)-C(7)-C(6)	108.4(2)	N(2)-C(17)-C(16)	117.4(2)
C(3)-C(7)-H(7A)	111.7(19)	C(12)-C(17)-C(16)	118.6(2)
C(6)-C(7)-H(7A)	109(2)	N(2)-C(18)-C(19)	124.2(2)
C(3)-C(7)-H(7B)	112.7(19)	N(2)-C(18)-H(18)	117.9
C(6)-C(7)-H(7B)	109.9(15)	C(19)-C(18)-H(18)	117.9

C(11)-C(19)-C(18)	120.6(2)	C(5)-N(1)-Cu(1)	110.55(14)
C(11)-C(19)-H(19)	119.7	C(1)-N(1)-Cu(1)	106.03(13)
C(18)-C(19)-H(19)	119.7	C(18)-N(2)-C(17)	116.1(2)
O(4)-C(20)-H(20A)	109.5	C(10)-O(1)-Cu(1)	118.49(12)
O(4)-C(20)-H(20B)	109.5	C(10)-O(1)-Cu(1)#1	138.48(13)
H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5	Cu(1)-O(1)-Cu(1)#1	101.36(6)
O(4)-C(20)-H(20C)	109.5	C(21)-O(2)-Cu(1)	102.21(16)
H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5	C(14)-O(4)-C(20)	117.33(18)
H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5	O(1)-Cu(1)-O(1)#1	78.59(6)
O(3)-C(21)-O(2)	122.6(2)	O(1)-Cu(1)-O(2)	166.65(9)
O(3)-C(21)-C(22)	119.3(3)	O(1)#1-Cu(1)-O(2)	100.89(7)
O(2)-C(21)-C(22)	118.1(3)	O(1)-Cu(1)-N(1)	85.12(7)
O(3)-C(21)-Cu(1)	74.19(15)	O(1)#1-Cu(1)-N(1)	156.16(8)
O(2)-C(21)-Cu(1)	48.38(12)	O(2)-Cu(1)-N(1)	98.94(8)
C(22)-C(21)-Cu(1)	166.5(2)	O(1)-Cu(1)-C(21)	137.27(10)
C(21)-C(22)-H(22A)	109.5	O(1)#1-Cu(1)-C(21)	99.86(8)
C(21)-C(22)-H(22B)	109.5	O(2)-Cu(1)-C(21)	29.41(8)
H(22A)-C(22)-H(22B)	109.5	N(1)-Cu(1)-C(21)	103.92(8)
C(21)-C(22)-H(22C)	109.5	O(1)-Cu(1)-Cu(1)#1	39.54(4)
H(22A)-C(22)-H(22C)	109.5	O(1)#1-Cu(1)-Cu(1)#1	39.10(4)
H(22B)-C(22)-H(22C)	109.5	O(2)-Cu(1)-Cu(1)#1	137.89(5)
C(6)-N(1)-C(5)	107.80(18)	N(1)-Cu(1)-Cu(1)#1	123.15(6)
C(6)-N(1)-C(1)	112.46(17)	C(21)-Cu(1)-Cu(1)#1	124.40(6)
C(5)-N(1)-C(1)	107.47(18)	H(10)-O(5)-H(20)	119.9(2)
C(6)-N(1)-Cu(1)	112.44(14)	H(30)-O(6)-H(40)	112.3(13)

Transformación de simetría usada para generar átomos equivalentes: #1-x, y, -z

Los cristales obtenidos del producto de la reacción entre el ligando quinina y el acetato de cobre, fueron del tamaño y calidad adecuados para su estudio por difracción de rayos X de monocristal. En las tablas N° 26 y N°27, se muestran los datos principales del cristal examinando longitudes de enlaces y ángulos, lo cual revela que están constituidos por celdas de unidad monoclinica. La estructura consiste en dos átomos de cobre enlazados al ligando quinina en forma de puente entre los centros de cobre y un ligando acetato monodentado, constituyendo una estructura dinuclear $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})_2]$. Los dos centros metálicos se enlazan mediante puentes $\mu\text{-C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ por el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo y por el nitrógeno quinuclidínico de la quinina (ver gráfico N° 11).

GRAFICA Nº11 : Estructura cristalina del complejo $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-O}_n)]_2$, determinado por difracción de rayos X.



Cada átomo de cobre presenta una geometría plana-cuadrada, lo que genera alguna contradicción con los resultados obtenidos en el EPR ya que la estructura obtenida en la DRX no muestra moléculas de H₂O en la quinta posición en cada centro de cobre.

Estos resultados sugieren que tanto las pruebas de EPR y FTIR, la presencia de agua es inherente a la muestra policristalina y que puede haberse situado en la quinta posición producto de la manipulación de la muestra para la realización de este análisis.

La figura N°32 muestra las longitudes de enlace del Cu1A-O1 (oxígeno del ligando quinina) cuya longitud es de 1.9198 Å y de Cu1-O1A 1.9199 Å. Ambas son similares y menores a la longitud de enlace del Cu-N (longitud de enlace de Cu1-N1 = Cu1A-N1A = 1.989 Å). Así también la longitud de enlace del Cu1A-O2 (oxígeno del grupo acetato) es de 1.944 Å, es mayor a la longitud de enlace del Cu1A-O1.

La estructura cristalina del complejo [Cu₂(O₂CCH₃)₂(μ-Qn)]₂ muestra a los centros de cobre coordinados a los átomos de N y O del ambiente quinuclidínico de la quinina y no al N quinolinico (Fig N°29), a pesar de que este N es también una opción de enlace pero al parecer estaría primando el efecto estérico.

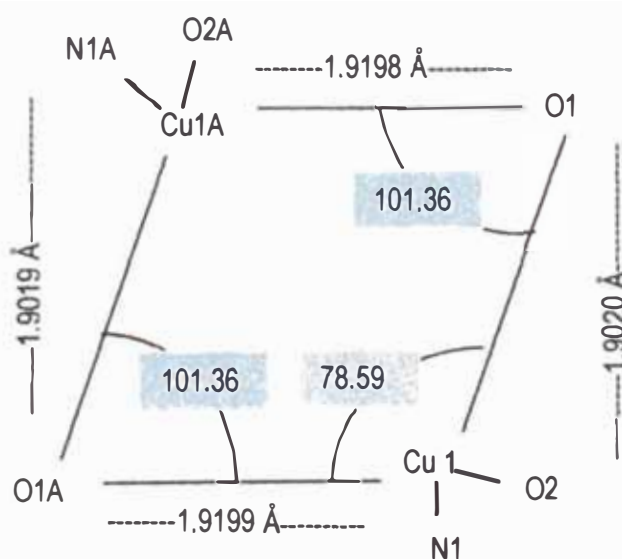


FIG. N ° 32: Longitud y ángulos de enlace en el del complejo [Cu(O₂CCH₃)(μ-Qn)]₂.

TABLA N° 28 .- Principales ángulos de enlace [°] para el complejo [Cu(O₂CCH₃)(μ-Qn)]₂, (x0953).

L- Cu - L	Angulo de Enlace (°)
O1-Cu-O2	166.65
O1-Cu-O1A	78.59
O1A-Cu-O2	100.89
O1-Cu-N1	85.12
O2-Cu-N1	98.94

Tomando los datos como la longitud y ángulos de enlace, podemos observar la estructura simétrica del complejo y que al parecer se comporta como un complejo mononuclear, lo se ve reflejado en los análisis de susceptibilidad magnética y EPR, que caracterizaron al inicio un complejo de este tipo.

La estructura DRX comprueba lo sugerido en los análisis de FTIR y TGA en donde se justifica el enlace N-Cu y O-Cu para cada ligando quinina con el centro metálico.

Esta estructura nos demuestra que si existe la posibilidad de que la quinina coordine al cobre a través de sus átomos de N y O quinuclidínicos lo cual no había sido evidenciado por Tsangraris y Col^{9,16}, quienes trabajaron con complejos de Cu^{II}, Ni^{II}, Co^{II}, Cr^{II} y quinina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Capítulo II:

¹ Kaim,W. y Rall,I.,1996

² **Ana Cecilia Valderrama Negrón Síntesis, caracterización y evaluación de la actividad bactericida del complejo dimérico [Report] : Tesis. - Lima : UNI, 2007.**

³ A. Pasquarello et al.,*Science* 291(2001)856

⁴ Enrique J. Baran. *Química Bioinorgánica. Mc Graw Hill. Isabel Capella. 1994.107-109*

⁵ María Vallet,Enrique García. *Introducción a La química bioinorgánica,Síntesis.214-220.*

⁶ Heinz-Bernhard Kraatz, Nils Metzler. *Concepts and models in bioinorganic Chemistry. Wiley-VCH.2006.*

⁷ C. Bergquist, T. Fillebeen, M. M. Morlok, G. Parkin, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 6189-6199.

⁸ R. Natesh, S. L. U. Schwager, E.D. Sturrock, K. R.Acharya, *Nature* 2003, 421, 551-385.

⁹ Ana María Da Costa Ferreira, Maria Lucía Pires dos Santos. *Mimics of copper: Structural and Functional Aspects.An. Acad. Bras. Ci,(2000)72(1).*

¹⁰ Weder, J.E., Hambley, T.W., Kennedy, B.J., Lay, P.A., MacLachlan, D., Bramley, R., *Inorg. Chem.*, 1999, 38, 1736.

¹¹ Latif Abuhijleh, A., *Polyhedron*, 1989, 8(23), 2777

¹² Dendrinou-Samara, C., Jannakoudakis, P.D., Kessissoglou, D.P., Manoussakis, G.E., Mentzafos, D. e Terzis,A., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1992, 3259.

¹³ Kögerler, P., Williams, P.A.M, Parajón-Costa, B.S., Baran, E.J., Lezama, L.T. Rojo e A. Müller, *Inorg. Chim. Acta*, 1998, 268, 239.

¹⁴ Hadjikostas, C.C., Katsoulos, G.A., Sigalas, M.P., Tspis, C.A. e Mrozinski, J., *Inorg. Chim. Acta*, 1990, 167, 165.

¹⁵ Kozlevcar, B., Leban, I., Turel, I., Segedin, P., Petric, M. e Pohleven, F., *Polyhedron*, 1999, 18, 755.

¹⁶ Kesharwani, R. e Singh, P., *Asian J. Chem.*, 2000, 12(1), 23.

¹⁷ Tamura, H., Imai, H., Juwahara, J. e Sugiura, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 6870.

¹⁸ Farrell, N., *Transition Metal Complexes as Drugs and Chemoterapeutic Agents*, 1989, 1ª Edição, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Holanda.

¹⁹ Farrell, N., *Uses of Inorganic Chemistry in Medicine*, 1999, 1ª Edição, Editado por Nicholas Farrell, Cambridge, UK.

²⁰ Goodgame, D.M.L, Page, C.J., Williams, D.J. e Stratford, I.J., *Polyhedron*, 1992, 11(19), 2507.

²¹ Skov, K.A., *Radiation Research*, 1987, 112, 217.

- ²² Ratajczak-Sitarz, M., Katrusiak, A., Wojakowska, H., Januszczak, M., Krzyminiewski, R. e Pietrzak, J., *Inorg. Chim. Acta*, 1998, 269(2), 326.
- ²³ Roy, M.B., Mandal, P.C. e Bhattacharyya, S.N., *Int. J. Radiat. Biol.*, 1996, 69(4), 471.
- ²⁴ *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1996, 54, 197.
- ²⁵ White, N. J.; *J. Clin. Invest.* 2004, 113, 1084.
- ²⁶ Talisuna, A. O.; Bloland, P.; D'Alessandro, U.; *Clin. Microbiol. Rev.* 2004, 17, 235.
- ²⁷ Duarte, E. C.; Fontes, C. J. F.; Gyorkos, T. W.; Abrahamowicz, M.; *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1996, 54, 197.
- ²⁸ Nicolas A. Rey, Karina C. Dos Santos. Two different Modes for copper(II) Ion coordination to Quinine-Type Ligands. *J. Braz. Chem.*, 2006; 17: 497-504.
- ²⁹ O. O. Ogunlana, O. E. Ogunlana, O.G. Ademowo. Comparative *in vitro* assessment of the antiplasmodial activity of quinine – zinc complex and quinine sulphate. *Academic Journals. Scientific Research and Essay* .2009.4 (3):180-184
- ³⁰ Egan, T. J.; Ross, D. C.; Adams, P. A.; *FEBS Lett.* 1994, 352, 54.
- ³¹ Ademir Neves. Síntese E Caracterização De Novos Compostos De Coordenação De Cobre (II) Com Ligantes Não-Simétricos N,O-Doadores: Contribuições Para O Sítio Ativo Da Galactose Oxidase. *Quim. Nova*, 2001;, 592-598,
- ³² Galván- Tejada. N. Bernés, S Castillo-Blum, S.E, Nöth, H., Vicente, R., Barba-Behrens, N., *Journal of Inorg Bioch*, 2002, 91, 339.
- ³³ A. Latif Abuhijleh. Mononuclear and Binuclear Copper (II) Complexes of the Antinflammatory Drug Ibuprofen: Synthesis, Characterization, and Catecholase-Mimetic Activity. *Journal of Inorganic Biochemistry* 1994; 5; 255-262
- ³⁴ A. Latif Abuhijleh. Preparation, structure and catecholase-mimetic activity of two mononuclear ferrocenecarboxylate copper(II) complexes. *Inorganica Chimica Acta* 1994; 215: 131-137
- ³⁵ A. Latif Abuhijleh. Synthesis, Characterization, and Oxidase Activities of Copper(II) Complexes of the Anticonvulsant Drug Valproate. *Journal of Inorganic Biochemistry* 199; 64: 55-67.

- ³⁶ A. Latif Abuhijleh. *Synthesis and characterization of copper ibuprofenate complexes with 2,2'-bipyridine and 1,10-phenanthrolines and their hydrolytic activities in phosphate diester cleavage. Polihedron 1997; 16(4): 733- 740.*
- ³⁷ A. Latif Abuhijleh .*Synthesis, spectroscopic and structural characterization of bis(acetato)tetrakis(imidazole) copper(II): a model complex for DNA binding. Inorganica Chimica Acta 1992, 194: 9-14 .*
- ³⁸ A. Latif Abuhijleh. *Mononuclear copper (II)salicylate imidazole complexes derived from copper (II) aspirinate. Crystallographic determination of three copper geometries in unit cell. Inorganic Chemistry Communications 2001;4:119-123*
- ³⁹ A. Latif Abuhijleh .*Synthesis, characterization and catecholase-mimetic activity of mononuclear copper(II) aspirinate complexes. Inorganica Chimica Acta1992; 195: 67-71*
- ⁴⁰ A. Latif Abuhijleh .*Characterization and catecholase-mimetic behavior of imidazole adducts of copper(I) valproate. Crystal structure of the 2-methylimidazole adduct .Inorganica Chimica Acta 199; 209: 187-193*
- ⁴¹ Sarah Elgafi, Leslie D. Field , Barbara A. Messerle , Peter Tumer, Trevor W. Hambley .*Rhodium complexes containing bidentate imidazolyl ligands:synthesis and structure .Journal of Organometallic Chemistry 1999;588 :69–77*
- ⁴² D.F. Shriver, P.W. Atkins, C.H. Langford, "Inorganic Chemistry", Oxford Univ. Press(1992)
- ⁴³ Pavia, D. L.; Lampman, G.M.;Kriz, G.S.; *Introduction to Spectroscopy, 2^o Ed.,Saunders College Publishing, WashIntong, 1996.*
- ⁴⁴ Silverstien, R.M.;Bassler, G.C.;Morril, T.C., *Spectrometric Identification of Organic Compounds, 5^a Ed.,Jhon Willey & Sons, New York, 1991.*
- ⁴⁵ Deacon,G.B.; Phillips, R.J.; *Coord. Chem.,1980,33,227.*
- ⁴⁶ Nakamoto, K.;*Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, 5^a Ed.,Jhon Willey & Sons, New York, 1997.*
- ⁴⁷ Nothenberg M.S.; Takeda, G.K.F.;Najar, R.;J. *Inorg. Bioch.;1991,42,217.*

- ⁴⁸ Deacon, G.B.; Huber, F.; Phillips, R.J.; *Inorg. Chim Acta*, 1985, 104, 41
- ⁴⁹ Huhey pag 487-490
- ⁵⁰ B. J. Hathaway and A.A.G. Tomlinson, *Copper(II) Ammonia complexes*, *coord. Chem.Rev.*, 5(1970), 1-43
- ⁵¹ Sakaguchi, U.; Addison, A.W.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1979, 600.
- ⁵² Milan Melníka; Mária Kabešová ; Marian Koman. *Copper(II) Coordination Compounds: Classification And Analysis Of Crystallographic And Structural Data III. Dimeric Compounds*, *Journal Of Coordination Chemistry*, 45: 1, 147 — 359
- ⁵³ G.A. Barclay and B.F. Hoskins, *J. Chem. Soc.*, 1979 (1965).
- ⁵⁴ K. Smolander. *Inorg. Chim. Acta*, 128, 61 (1987).
- ⁵⁵ K. Yanagi and M. Minobe, *Acta Crysta Nogr.*, Sect. C., 43, 1045 (1987).
- ⁵⁶ M. Sakamoto, S. Jtose, T. Ishimori, N. Matsumoto, H. Okawa and S. Kida, *J. Chem.*
- ⁵⁷ Y. Shiping, Ch. Peng, L. Daizheng, J. Zonghui. W. Genglin, W. Honggen and Y. Xinkan, *Polyhedron*, 11, 879 (1992).
- ⁵⁸ J.H. Timmons, J.W.L. Martin, A.E. Martell, P. Rudolf, A. Clearfield. S.J. Loeb and Ch.J. Willis, *Inorg. Chem.*, 20, 181 (1981).
- ⁵⁹ Hansen, A. E. E Ballhausen, C.J., *Trans. Faraday Soc.*, 1965, 61, 631.
- ⁶⁰ B.N. Figgis e J. Lewis, in *Modern Coordination Chemistry*, J. Lewis e R.G. Wilkins, eds., Interscience, New York, 1960, cap. 6, p. 400.
- ⁶¹ F.E. Mabbs and D.J. Machin, *Magnetism and Transition Metal Complexes*, Chapman and Hall, London, 1973, cap. I, p. 1-23.
- ⁶² Sakaguchi, U.; Addison, A.W.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1979, 600.

CAPÍTULO III

**Evaluación de la actividad antimalárica del complejo
dimérico $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})]_2$**

1. PARTE TEÓRICA: ASPECTOS GENERALES

1.1- MALÁRIA: UN PROBLEMA GLOBAL DE SALUD PÚBLICA

La malaria es una de las enfermedades parasitarias de mayor distribución en el mundo, con mayor prevalencia en las regiones tropicales y subtropicales. Actualmente se estima que el 40% de la población mundial viven en áreas de riesgo para malaria y más de 300 millones de personas la presentan en forma clínica cada año¹.

La malária humana puede ser causada por cuatro especies de plasmódios: el *Plasmodium falciparum*, el *Plasmodium vivax*, el *Plasmodium malariae* y el *Plasmodium ovale*. Conocida popularmente como fiebre intermitente, la dolencia ocurre de forma endémica en las regiones tropicales y subtropicales del globo, donde constituyen uno de los mayores problemas de salud pública. Durante el siglo XX, campañas de control permitieron una reducción de 50% en la distribución global, pero aproximadamente más de 3 billones de personas (cerca de la mitad de la población mundial) todavía habitan en áreas de riesgo¹. Ese número se muestra superior a cualquier otro período de la historia, en particular debido al crecimiento desordenado de la población¹.

Según estimaciones recientes, en 2001 ocurrieron aproximadamente 400 millones de casos clínicos de malária en el mundo; 80% se restringieron a el continente africano, donde cerca de 1,1 millones de personas sucumbieron². En su mayoría, las muertes ocurrieron en niños menores de 5 años y mujeres embarazadas. Los demás casos (20%) fueron distribuidos entre el Sudeste Asiático, América Latina y Oceanía (Figura^o14).

La transmisión de la enfermedad no ocurrió en forma homogénea, habiendo regiones con menor (regiones hipo-mesoendémicas) y mayor (hiper-holoendémicas) riesgo de infección (Figura^o14).

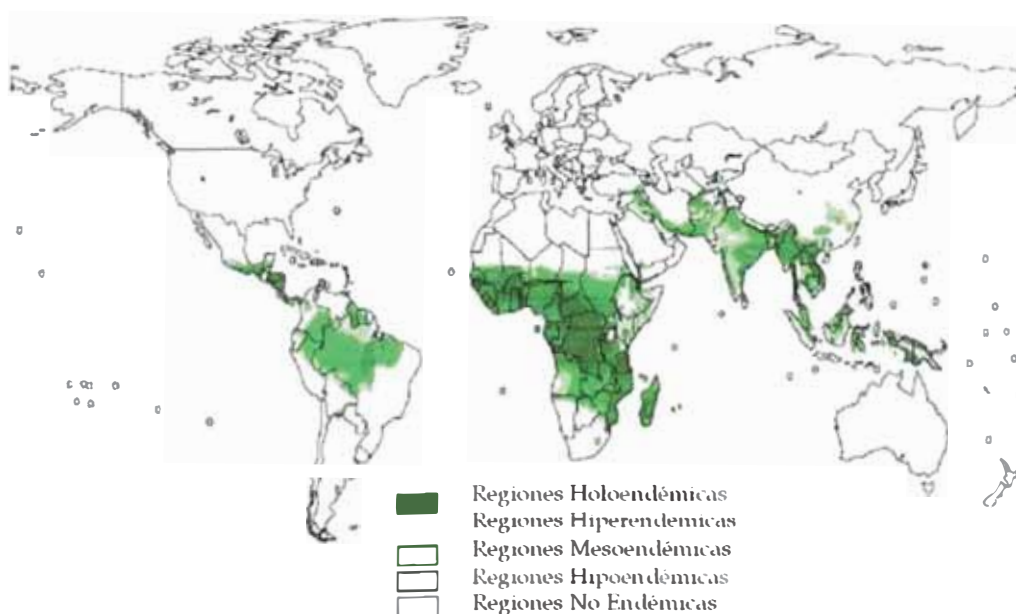


FIG N°14.- Regiones endémicas a nivel mundial.

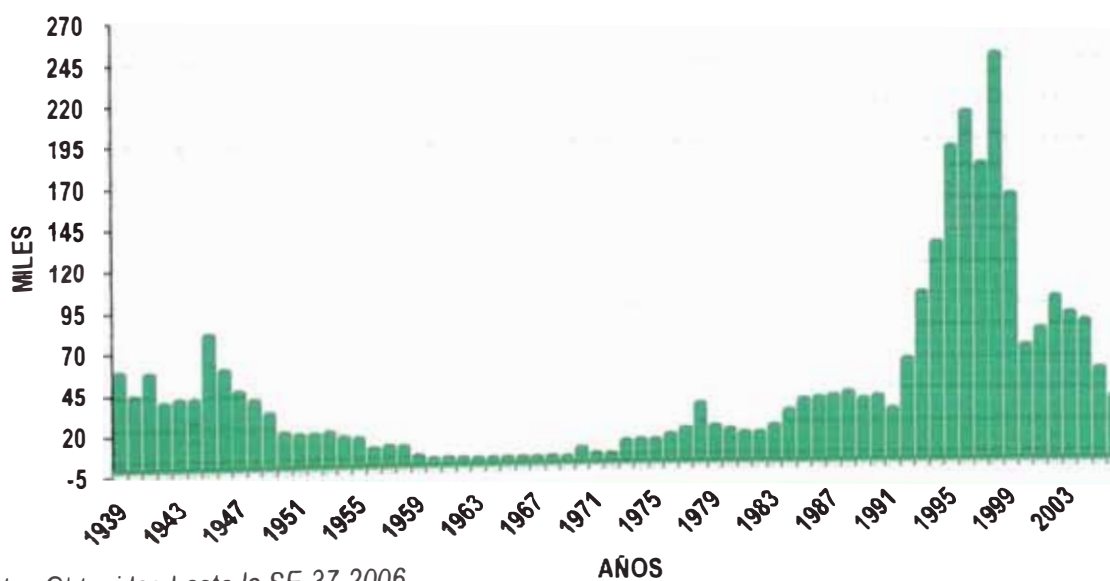
En vista del creciente número de casos de la enfermedad registrados a mediados de los años 90, sobre todo en los países de Sudáfrica, la OMS(Organización Mundial de la Salud), en alianza con el Programa de Desarrollo de las Naciones Unidas (UNDP), con el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y con el Banco Mundial, lanzó un programa global de combate a la malária, el Roll Back Malária (RBM). Con el objetivo ambicioso de reducir la morbilidad y la mortalidad causada por la malária en 50% hasta el año 2010, la OMS consta con el apoyo sólido de los sectores de salud, entidades gubernamentales y no gubernamentales, instituciones de investigación, organizaciones privadas y comunidades afectadas. De esa forma, se busca el rápido acceso al tratamiento, principalmente niños y mujeres embarazadas, además de estrategias que dificulten el contacto entre el vector y huesped vertebrado, como el uso de mosquiteros impregnados con insecticidas residuales³.

1.2 MALARIA EN EL PERÚ:

En el escenario epidemiológico de la salud pública del Perú, la malaria es un problema grave debido al aumento de su incidencia y extensión geo-poblacional a diversas regiones, concentrándose en su mayoría en la costa norte y la amazonia².

Entre los años 1993 y 1999 se reportaban anualmente más de 100 000 casos confirmados de Malaria, a partir del año 2000 estas se redujeron considerablemente; el porcentaje de casos de malaria por *P. falciparum* varió desde 19,7% en 1995 a 30,2% en el 2000, alcanzando un máximo de 34,1% en 1998; sin embargo, en el 2002 se volvió a observar un incremento de 28% con respecto al año anterior; para el 2009 se notificaron 67 963 casos³.

Algunos datos estadísticos (figura N°15) de esta enfermedad, permiten comprender que la malaria no es una enfermedad estática y que dependiendo de su medio los parásitos mutan.



*Datos Obtenidos hasta la SE 37-2006

FIG N°15.- Perú, Malaria 1939 – 2006*

En el Perú se han identificado factores asociados con la ocurrencia de la enfermedad, como las características de la vivienda⁴, la presencia de criaderos vectoriales cerca de viviendas ^{5,6,7}, actividades que ponen al hombre en contacto con el vector^{8,9}, características socioeconómicas, culturales, demográficas y epidemiológicas de la población^{4,8}, antecedente de viaje a zonas endémicas¹⁰, y el conocimiento de las personas sobre la enfermedad¹¹.

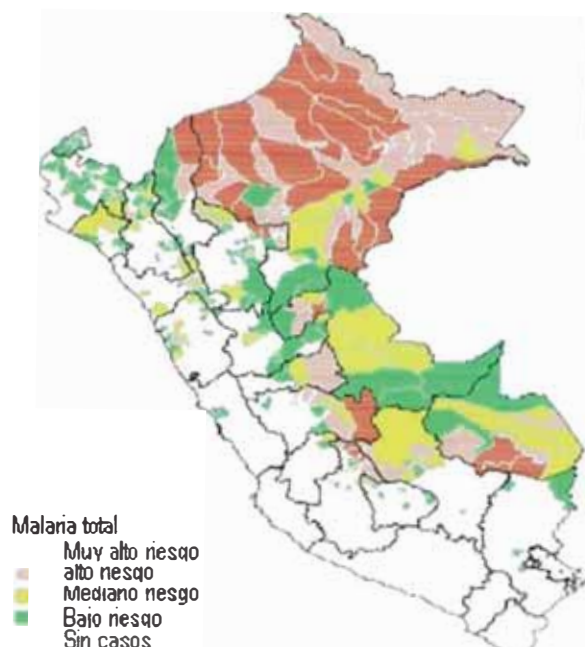


FIG N°16. - Mapa de incidencia de la Malaria ⁱ.

TABLA N°19: Porcentajes de los tipos de malaria en el Perú.

AÑO 2003	AÑO 2004	AÑO 2005
MALARIA GENERAL : 79530	MALARIA GENERAL :81844	MALARIA GENERAL :87669
P. VIVAX : 65824	P. VIVAX : 67992	P. VIVAX : 72611
P. FALCIPARUM :13706	P. FALCIPARUM :13802	P. FALCIPARUM :14954
P. MIXTA : 00	P. MIXTA : 50	P. MIXTA : 104
DEFUNCIONES : 09	DEFUNCIONES :06	DEFUNCIONES : 04

1.3 PARÁSITO *PLASMODIUM FALCIPARUM*

1.3.1 CICLO EVOLUTIVOⁱⁱ

Para humanos hay cuatro especies de Plasmodium que provocan la malaria o paludismo: *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P. vivax*, de las cuales sólo la primera es realmente una amenaza para la vida. Otras especies infectan a otros animales, incluyendo aves, reptiles y roedores. El parásito siempre tiene dos huéspedes en su ciclo vital: un mosquito que actúa como vector y un huésped vertebrado.

En el ciclo del *Plasmodium* existe un agente vector (la hembra de un mosquito), donde el Plasmodium se reproduce sexualmente y un huésped vertebrado intermediario (el ser humano u otro animal).

La siguiente explicación puede seguirse en la figura N^o17 de abajo.

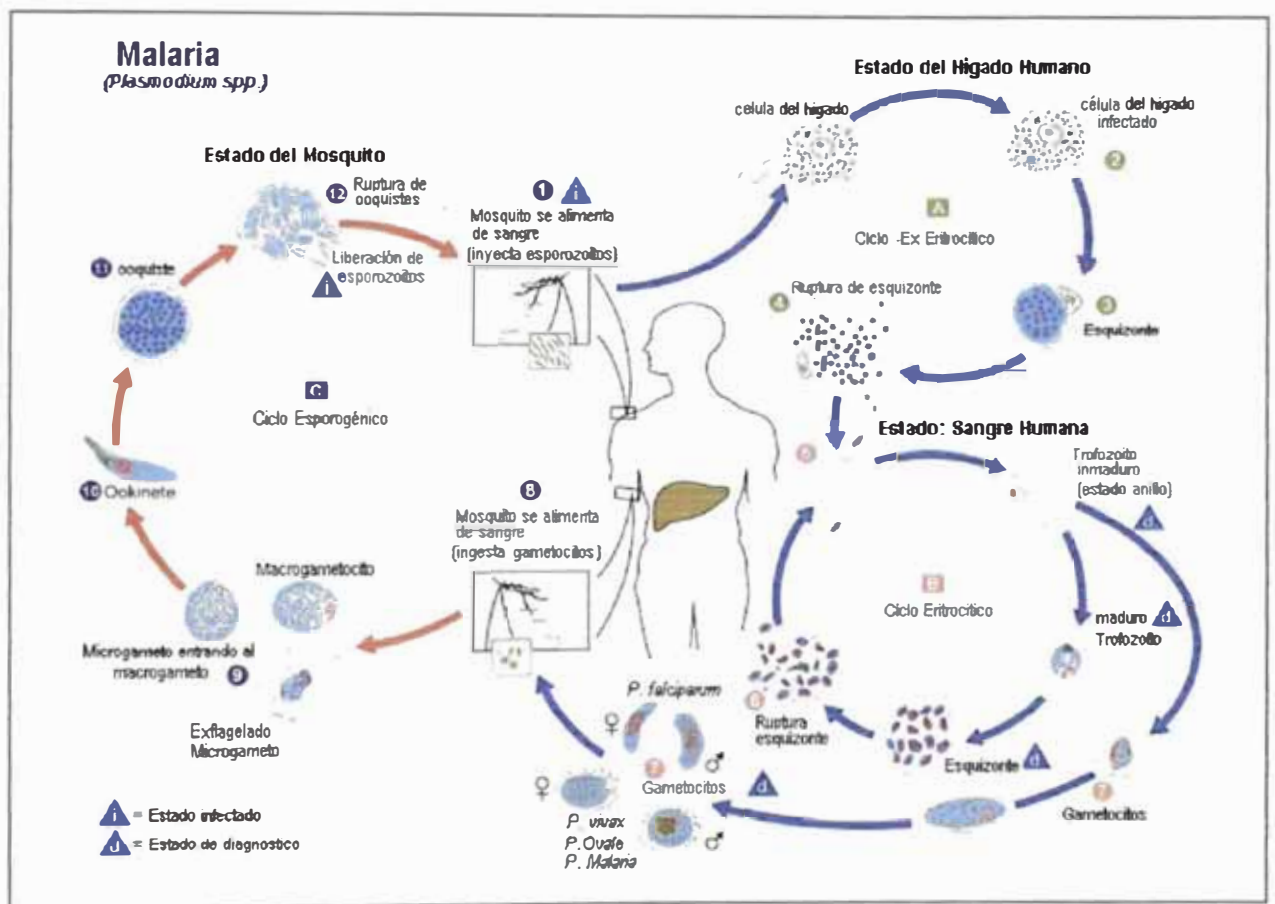


FIG N^o17.- Ciclo evolutivo del *P. Falciparum*; (A) Etapa exo-eritrocítica, (B) Etapa eritrocítica, (C) Etapas en el mosquitoⁱⁱⁱ.

Etapas exo-eritrocíticas o hepáticas (A, en la figura). Tras la picadura del mosquito, éste inocula el parásito existente en su saliva, en la sangre o en el sistema linfático del huésped (1). En ese momento, el *Plasmodium* se encuentra en la fase de su ciclo conocida como esporozoito. Los esporozoitos pasan al torrente sanguíneo hasta que llegan a los hepatocitos del hígado (2). Allí se multiplican por esquizogénesis (disgregación) formando el esquizonte hepático (3), tras lo cual se rompe el hepatocito, apareciendo un

nuevo estadio del *Plasmodium*, el merozoito (4). Aquí hay un primer ciclo asexual, en el que los merozoitos pueden o bien reinfectar hepatocitos o bien volver de nuevo al torrente sanguíneo, donde penetran en los eritrocitos.

Etapas eritrocíticas o sanguíneas (B, en la figura). En los eritrocitos, los merozoitos comienzan a alimentarse de la parte proteica de la hemoglobina contenida en éstos, apareciendo entonces el trofozoito (5). Nuevamente por esquizogénesis se multiplica en el interior de dichas células, formándose el esquizonte hemático. También se rompe la célula, en este caso el eritrocito, liberando nuevos merozoitos (6). La mayoría de los merozoitos continúan con este ciclo replicativo infectando nuevos eritrocitos, pero algunos se convierten en gametocitos, masculinos y femeninos (7). Este ciclo de vida sigue el *Plasmodium in vitro*.

Etapas en el mosquito (C, en la figura). Si el individuo infectado es nuevamente picado por un mosquito, los gametocitos masculinos y femeninos pasan al mosquito (8). En el interior de éste se diferencian en gametos (4-8 microgametos por cada gametocito masculino y una macrogameta por cada gametocito femenino) y al fusionarse ambos gametos, se producen los cigotos (9). Los cigotos, a su vez, se convierten en oocinetos móviles y alargados (10), que invaden la pared intestinal del mosquito, donde se desarrollan en ooquistes (11). Los ooquistes crecen, se rompen y liberan una nueva generación de esporozoitos (12), que hacen su camino a la glándulas salivares del mosquito. Es en esta fase en la que el *Plasmodium* puede volver a ser inyectado en el huésped.

En algunas especies de *Plasmodium*, el esquizonte hepático puede permacer en estado latente, en forma de hipnozoito. La reactivación de los hipnozoitos puede ocurrir hasta un máximo de 30 años después de la infección inicial en el ser humano. No se conoce todavía cuáles son los factores de reactivación. Entre las especies que forman hipnozoitos están *P. malariae*, *P. ovale* y *P. vivax*.

La reactivación no se produce en las infecciones por *P. falciparum*. No se sabe si la reactivación del hipnozoito se produce en las restantes especies que infectan a los seres humanos, pero es bastante posible. La transición desde la etapa hepática a la eritrocítica ha sido confusa hasta hace poco tiempo.

En el año 2006 se demostró que el parásito sale de los hepatocitos en merosomas que contienen cientos o miles de merozoitos. Se ha demostrado posteriormente que estos merosomas se dirigen a los capilares pulmonares y lentamente se desintegran en unas 48-72 horas liberando los merozoitos. La invasión de los eritrocitos es mayor cuando el flujo sanguíneo es lento y las células están perfectamente empaquetadas: estas dos condiciones se dan juntas en los capilares alveolares.

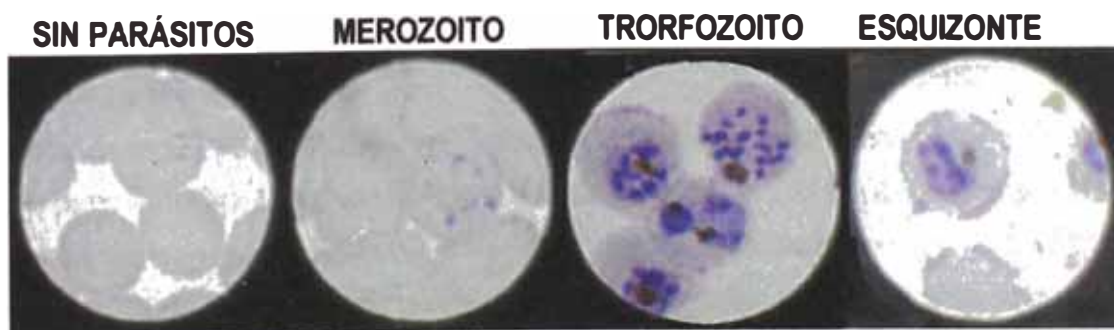


FIG N °18: EVOLUCIÓN DEL PARÁSITO EN HEMATIES.

1.3.2 BIOQUÍMICA DEL PARÁSITO

La biología y bioquímica del *Plasmodio* son tópicos muy interesantes. La gran información en estos tópicos permite el diseño de nuevos fármacos antimaláricos.

En la mayoría de sus ciclos de vida en humanos, el plasmodio habita en los glóbulos rojos. Dentro de los eritrocitos, los parásitos se alimentan de la hemoglobina, digieren la proteína y se libera el hemo. El evento inicial es la endocitosis de la hemoglobina del huésped y esta es transportada a la vacuola alimenticia del parásito. Aquí es donde la porción proteica (globina) es degradada por una serie de enzimas proteolíticas. El hemo, es liberado como un producto de degradación de la hemoglobina, como ferriprotoporfirina (IX) o (FP), la cual no puede ser metabolizada por el parásito. El hemo es tóxico para la mayoría de los sistemas biológicos, debido a su capacidad de generar especies reactivas de oxígeno (ERO) a partir del oxígeno molecular. En la mayoría de los organismos, el hemo es degradado a pigmento biliar; la detoxificación del hemo es producto de la actividad de la enzima hemo-polimerasa, la cual provoca la conversión de FP en polímeros de β -hematina¹². La β -hematina no es tóxica debido a su insolubilidad en agua a pH fisiológico o ácido, y se nota el color carmelita oscuro del pigmento malárico o hemozoina.

El parásito de la malaria evade el sistema inmune, a través de procesos de continuas variaciones en proteínas específicas, en este caso particular, en la proteína de membrana del eritrocito (EMP-1) ¹³. Después de la infección de los eritrocitos, el *P. falciparum* sintetiza EMP-1, el cual se presenta en la superficie de estas células. Este EMP-1 le sirve a la célula infectada para unirse a otros eritrocitos que viajen por el torrente sanguíneo hacia los diferentes órganos. Debido a la presencia de esta proteína se pudiera esperar que el sistema inmune detecte la presencia de la infección, pero lo que sucede es que el parásito posee alrededor de 150 genes que codifican para la proteína EMP-1, con muy pocas diferencias entre ellas. Estos nuevos mecanismos de variación de EMP-1, le permiten al parásito escaparse de la destrucción del sistema inmune¹⁴.

El *Plasmodio* sintetiza dihidrofolato por la única ruta metabólica presente en los microorganismos. El ácido *p*-amino-benzoico (PABA), el cual se une a una pteridina para formar el dihidropterato, gracias a la enzima dihidropterato sintetasa (DPHS), la cual no está presente en los mamíferos. La conjugación del dihidropterato con el glutamato forma dihidrofolato. En otro orden, las células de los mamíferos obtienen el dihidrofolato a través de la reducción del ácido fólico que se obtiene por la dieta. Las sulfonamidas y las sulfonas, que son fármacos inhibidores de la DPHS, muestran selectividad tóxica contra el parásito, y son relativamente seguros para los humanos ¹⁴.

El parásito de la malaria no es capaz de utilizar las pirimidinas preformadas usando rutas metabólicas salvajes como lo hacen las células de los mamíferos. Además, el *Plasmodio* sintetiza pirimidinas. Una importante enzima es la dihidroorotato dihidrogenasa (DHOD), esta enzima cataliza la transformación de dihidroorotato a orotato, dicha sustancia es un intermediario en la ruta biosintética de las pirimidinas. Varios compuestos con actividad antimalárica como el Atovaquone, se ha demostrado que es un inhibidor de DHOD. En la síntesis de pirimidinas se necesita tetrahidrofolato como cofactor, así que compuestos que

inhiban la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), y por lo tanto que supriman el suministro de tetrahidrofolato, serán efectivos como antimaláricos. Así por ejemplo, compuestos tales como Pirimetamina y el metabolito activo del Proguanil (Cicloguanil) que son inhibidores de la (DHFR), son agentes antimaláricos efectivos ¹⁴ .

Los eritrocitos infectados por los Plasmodios sufren daños oxidativos; ya que el parásito causa una significativa 'oxidación' a la célula huésped humana. La célula puede ser colocada bajo estrés oxidativo, por las formas oxidantes (ERO) generadas por el parásito, y por el debilitamiento de los mecanismos de defensa de la propia célula. También se incrementa la formación de meta-hemoglobina ¹⁴ .

Los carotenoides están envueltos en los sistemas antioxidativos del *P. Falciparum*, induciendo un estrés oxidativo por un tratamiento con cloroquina. El tratamiento con cloroquina demostró un incremento en los niveles de carotenoide, indicando que estos podrían estar envueltos en la defensa oxidativa del *P. Falciparum*¹⁵.

1.3.3 RESISTENCIA

Desde el pasado siglo se evidenció que varios pacientes afectados por la malaria, responden de manera insuficiente a la quinina. En estas personas se logró la cura después de un largo período de tiempo de administración del fármaco. En la actualidad se incrementa la resistencia a otros fármacos como la cloroquina, por parte del *P. falciparum*, lo que provoca que se ponga especial interés en el diseño de nuevos agentes antimaláricos, para eliminar la capacidad de supervivencia de la especie malárica más peligrosa¹⁴.

La cloroquina no es el único agente que ha perdido efectividad contra el *P. falciparum*. En Sudamérica, el sudeste asiático y en focos localizados de África se ha desarrollado resistencia a la mezcla de sulfadoxina/pirimetamina. También en Tailandia se ha reportado que en más del 50% de los casos diagnosticados de malaria, estos no respondían a la terapia con Mefloquina. Mientras que en Vietnam y en algunas áreas circunscritas de Tailandia, la sensibilidad a la quinina ha ido disminuyendo. Tailandia ha servido como un gran laboratorio, para constatar la resistencia del *P.falciparum* a los múltiples fármacos¹⁶.

1.3.4 DIAGNÓSTICO

Se confirma la presencia de parásitos, mediante la técnica de **extensión y gota gruesa** sanguíneas. La gota gruesa puede ofrecer rápidamente la positividad o negatividad del paludismo y la extensión o frotis sanguíneo puede ofrecer en los casos positivos la especie infectante (tinciones utilizadas: Giemsa y Wright). Estos métodos de diagnóstico son muy utilizados pero presentan el inconveniente de que, en el caso de un paciente con baja densidad parasitaria, serán necesarias diversas tomas al día durante varios días para poder llegar al diagnóstico¹⁷. Es importante cuantificar la **parasitemia*** para poder seguir la evolución del caso y, particularmente, la respuesta terapéutica ¹⁷.

* : Parasitemia: tanto por ciento de hematies parasitados.

Así pues, tanto la gota gruesa como el frotis sanguíneo podrían ser considerados como métodos diagnósticos groseros, cuyo grado de especificidad está en relación con el grado de parasitemia. Actualmente, se deben afrontar un buen número de casos que llegan parcialmente tratados o que han realizado profilaxis incompletas, para los **exámenes serológicos**, se realizan tres métodos: hemoaglutinación indirecta, inmunofluorescencia indirecta y Elisa¹⁸.

El Ministerio de Salud del Perú, en su manual normas y procedimientos para el control de la malaria, utiliza la gota gruesa para el cálculo de parasitemia y comparación de densidades de sangre venosa y digitopunción¹⁹.

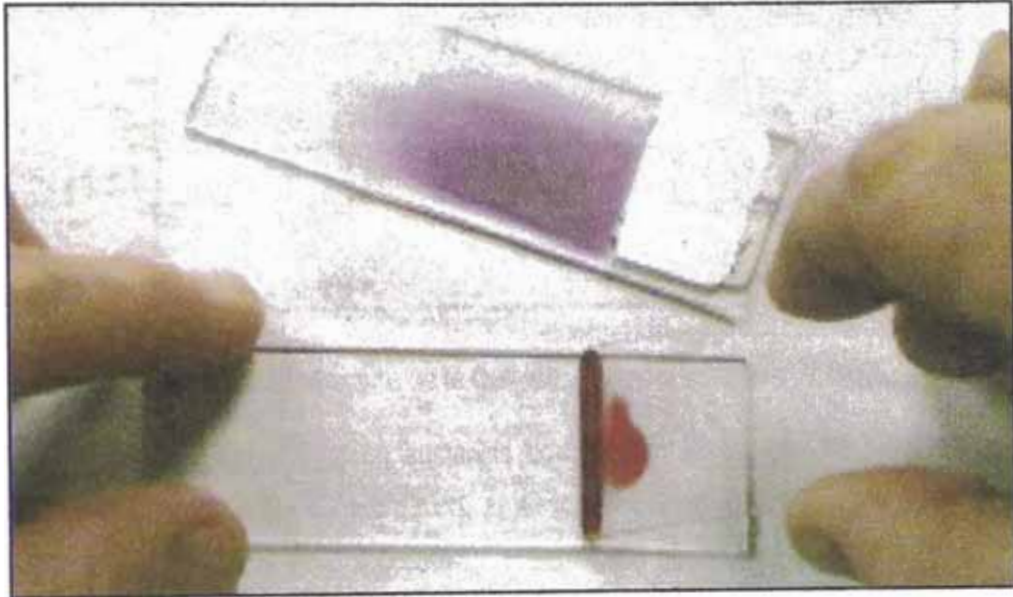


FIG N °19: Extensión o Frotis Sanguíneo¹.

1.4 FÁRMACOS ANTIMALÁRICOS

1.4.1 FÁRMACOS UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO CONTRA LA MALARIA

a) Quinina y Quinidina

Historia: La fascinante historia de la maravillosa cura de la condesa de Chinchón, esposa del Virrey de Perú, por la administración de un remedio nativo producido a partir de infusiones de corteza de árbol, es sin duda increíble.

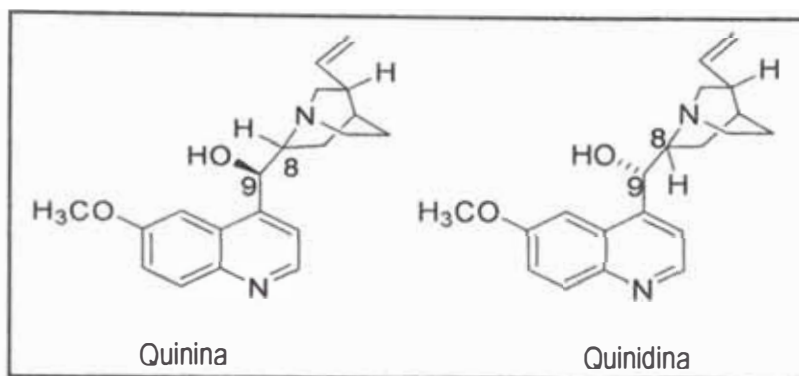


FIG N ° 20. Estructura de la Quinina y su estereoisómero, Quinidina.

Relación Estructura-Actividad (REA): La sustancia contiene un grupo quinolírico, unido por un enlace alcoholico secundario a un anillo quinuclidínico. Al anillo quinolírico está unida una cadena lateral metoxi (OCH₃) y un radical vinilo al anillo quinuclidínico. La quinidina posee la misma estructura que la quinina, excepto la configuración estérica del grupo alcoholico secundario. La estereoisomería en dicha posición tiene escasa importancia en la REA. La quinidina es 2 ó 3 veces más potente que la quinina, pero a su vez es mucho más tóxica²⁰

Mecanismo de acción: El mecanismo de acción de la quinina implica inhibición de la enzima hemo-polimerasa, dicho mecanismo se explicará con más exactitud en la sección de "Cloroquina". La quinidina inhibe la hemo-polimerasa (IC₅₀ = 90µM) de forma más potente a su isómero quinina (IC₅₀ = 300µM)²¹.

La Quinina es el antipalúdico con el RANGO TERAPEUTICO MAS ESTRECHO.

Aplicaciones terapéuticas:

Con el advenimiento de nuevos compuestos sintéticos, el uso de la quinina como agente antimalárico de primera línea decayó. Pero con el surgimiento de la resistencia a los múltiples fármacos, la quinina ha vuelto como un agente importante en los casos severos¹⁴. A pesar de su posible toxicidad, la quinina sigue siendo el esquizonticida prototípico para el tratamiento supresor y la cura de la infección por *P. falciparum*, resistente a cloroquina y a múltiples fármacos. La quinina actúa fundamentalmente como esquizonticida eritrocítico y tiene poco efecto sobre los esporozoitos y las formas preeritrocíticas de los parásitos. El alcaloide también es gametocida, contra *P. vivax* y *P. malariae*, pero no es así con el *P. falciparum*. Por dicho espectro de actividad, la quinina no se utiliza como profiláctico²².

Cuando se usa como monoterapia, la sensibilidad de la quinina va disminuyendo con el tiempo, un ejemplo de lo antes expuesto sucedió en un estudio que se realizó en Tailandia, donde el porcentaje de curados en el periodo comprendido entre 1978-1979 fue de 94%, entre 1979-1980 de 86% y entre 1980-1981 76%²³.

b) Cloroquina

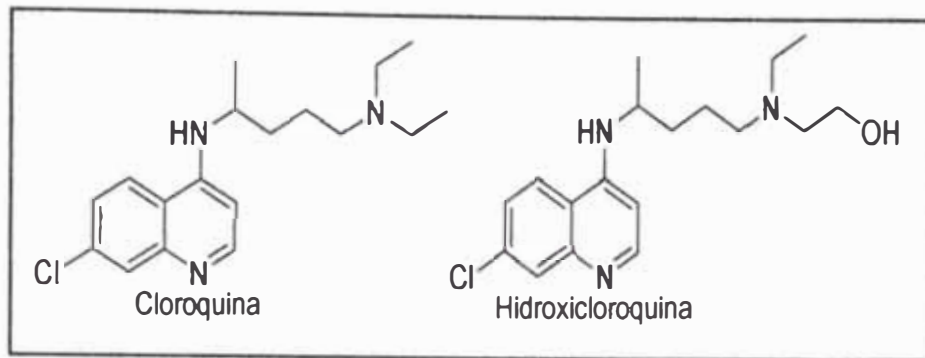


FIG N ° 21. Estructura de dos 4-aminoquinolinas.

Historia: La cloroquina (Figura N°21) es miembro de una gran serie de 4-aminoquinolinas, y tuvo un impacto positivo en la salud humana. Dicho compuesto fue sintetizado en 1934 (Segunda Guerra Mundial), este compuesto se usó en gran escala con el fin de obtener un tratamiento eficaz para la agresiva infección. Después de varias décadas de uso como terapia de primera línea y agente profiláctico, todavía se utiliza en muchas partes del mundo, con muy buenos resultados que avalan su empleo ^{14,22}.

REA: El anillo de quinolina le confiere gran actividad a la molécula. Un átomo de cloro en la posición 7 del anillo de quinolina, le confiere actividad al compuesto contra la enfermedad en seres humanos. No obstante, si en su lugar se introduce como sustituyente bromo o yodo, y entre los dos nitrógenos cadenas laterales cortas de (2-3 carbonos) o largas de (10-12 carbonos), los compuestos resultantes son activos contra cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina ²⁴. Su metabolito principal es la desetilcloroquina, el cual es igualmente activo a la cloroquina, en cepas sensibles de *P. falciparum*. La hidroxicloriguina es un derivado de la cloroquina, en la cual uno de los sustituyentes *N*-etil de la cloroquina es β -hidroxilado. Este cambio la hace activa contra cepas de *P. falciparum* ^{14,22}.

Mecanismo de acción: Antes de 1992 los resultados experimentales evidenciaban tres áreas fundamentales para la acción: 1) intercalación en el DNA, 2) hipótesis de la base débil y 3) toxicidad resultante de la interacción entre la (FP-Cloroquina). La cloroquina puede intercalarse en el DNA, pero solo a concentraciones más altas que las efectivas *in vivo*. Sin embargo, el grado de unión es altamente dependiente de la concentración y esto puede afectar el éxito del efecto biológico ²⁵. Está demostrado que concentraciones de cloroquina tan bajas como 20 μ M, inhiben la transición a Z-DNA ²⁶.

El parásito de la malaria posee una vacuola alimentaria, en la cual la hemoglobina es adquirida del citosol, por un proceso similar a la endocitosis y es degradada a aminoácidos, péptidos y se libera el hemo. El ambiente de la vacuola es ácido pH~5,2, muy parecido al del lisosoma de los mamíferos. La hipótesis que se

sugiere, es que debido a la naturaleza dibásica de la cloroquina, esta posibilita una interacción con la vacuola ácida del parásito, y de ahí la actividad antimalárica. La presencia de esta cloroquina dibásica causa un aumento del pH de la vacuola, el cual puede inhibir la función de la enzima digestiva del parásito involucrada en la degradación de la hemoglobina.

Por la hipótesis de la base débil, se pudiera predecir que todos los compuestos con pKa similar a la cloroquina pudieran tener actividad antimalárica similar, pero este no es el caso²⁷. La captación del fármaco depende más bien de la estructura y no de las propiedades ácido-base ²⁸.

Después de la digestión de la hemoglobina, el hemo es liberado como FP, la cual induce la hemólisis de los eritrocitos. La lisis de los parásitos maláricos, ha sido sugerida como el supuesto receptor de la cloroquina. La FP es detoxificada por el parásito a través de la conversión de esta a hemozoina, el cual es un producto no tóxico. El complejo FP-cloroquina es tóxico a la célula. Por demora en el secuestro de FP, la cloroquina puede permitir tanto a la FP, como al complejo formado entre ellas ejercer efectos tóxicos. El complejo FP-cloroquina, promueve fuertemente la peroxidación de los fosfolípidos anclados a la membrana, lo cual puede sugerir una ruta alternativa para provocar la destrucción del parásito.

En 1962 Slater y Cerami, reportaron la identificación de la enzima hemo-polimerasa del *P. falciparum*, que cataliza la transformación del hemo a hemozoina. La cloroquina y un número de estructuras relacionadas como agentes antimaláricos, inhiben la actividad de esta enzima. La hemo-polimerasa está presente en la fracción insoluble de los eritrocitos infectados y no se encuentra en los eritrocitos normales²⁹. El tratamiento con cloroquina, reduce la actividad de la enzima en un 80%, sin inhibir la liberación del hemo. Por tanto, si no ocurre polimerización, no hay hemozoina y el hemo se acumula y entonces aumenta la toxicidad para el parásito. Este experimento anterior se realizó en ratones parasitados, que fueron tratados con cloroquina ³⁰. En la Figura 2.3 se muestra el mecanismo de acción propuesto para la cloroquina¹⁴.

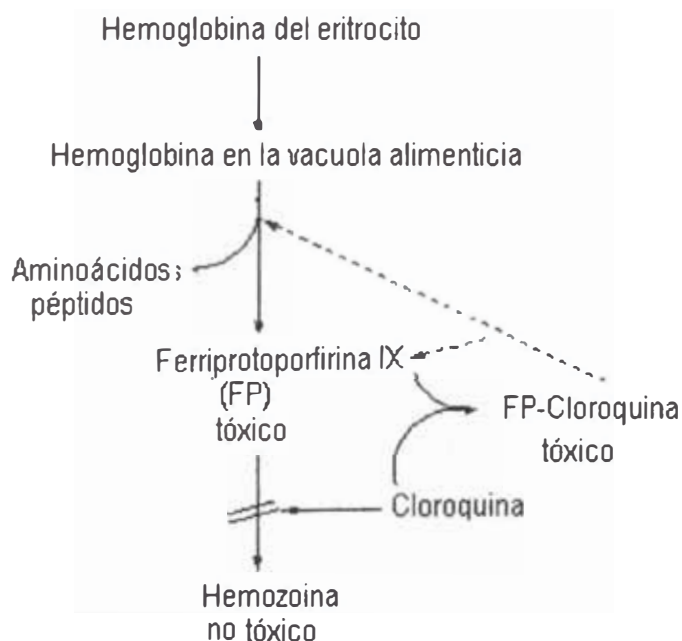


FIG N °22. Modo de acción propuesto de la Cloroquina ¹⁴.

En la especie de *P. falciparum* se ha mostrado resistencia a la cloroquina, la cual está relacionada mediante la expulsión de esta por una bomba celular. Este proceso requiere de energía, la cual proviene de la hidrólisis del ATP ³¹. Además, la resistencia a la cloroquina parece estar ligada también a un defecto en el mecanismo de captación de cloroquina³². Con el fin de resolver este problema, se descubrió que había fármacos que revertían la resistencia. Entre estos se encuentra el verapamilo, el cual es un bloqueador del canal de calcio. El sitio de la sensibilidad del 'target' del verapamilo en el parásito resistente no es conocido. También están en la lista de estos reversiones de la resistencia el Ketotifeno, Ciproheptadina, Fluoxetina y antidepresivos tricíclicos como la Desipramina ¹⁴.

El gen implicado en la resistencia a las múltiples fármacos, en el *P. falciparum*, ha sido identificado con el nombre de (pfMDR1) ³³. El gen pfMDR1, es miembro de un grupo de genes que codifican para moléculas transportadoras, tales como la glicoproteína P (Glico-P). Estas proteínas actúan como bombas celulares disminuyendo la concentración citosólica del fármaco.

Aplicaciones terapéuticas: La cloroquina es muy eficaz contra las formas eritrocíticas de *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y cepas de *P. falciparum* sensibles a ella. Ejerce actividad contra gametocitos de las tres primeras especies, pero no con las de *P. falciparum*. Es el fármaco antimalárico que más se usa en el mundo, aunque su aplicación está disminuyendo por la aparición de cepas de *P. falciparum* resistente ^{34,35}.

c) Mefloquina



FIG N °23. Estructura de un 4-quinolina-metanol.

Historia: Su semejanza estructural con la quinina, se advirtió que la mefloquina, era un compuesto inocuo y muy eficaz contra cepas de *P. falciparum* resistentes^{14, 22}.

REA: La presencia del trifluórometil en las posiciones 2 y 8, hace que sea el compuesto más activo de la serie. Aunque compuestos que tengan un grupo arilo en la posición 2 del anillo de quinolina, también tienen actividad antimalárica. Lo que sucede es que estos tipos de compuestos tienen niveles inaceptables de fototoxicidad. El cambio de este grupo arilo por el trifluórometil en el caso de la mefloquina, permite que el agente mantenga su actividad sin ocasionar fototoxicidad. El enlace de hidrógeno que se establece entre la amina y el hidroxilo es crítico en la conformación activa de la mefloquina y las estructuras relacionadas¹⁴.

Aplicaciones terapéuticas: La mefloquina es el único antimalárico, que es recomendado para ser usado como agente profiláctico. En viajeros y personas que tengan riesgos de haber estado expuestos a malaria *falciparum* resistente, la mefloquina es el compuesto de elección ¹⁴.

Con el sentido de retardar la resistencia a la cloroquina, se ha unido la mefloquina a otros medicamentos, pero al final siempre se vuelve a generar la resistencia.

d) **Sulfadoxina:** para tratar la malaria por *P. falciparum* **cloroquina-resistente**, o para la profilaxis para aquellos individuos expuestos en áreas endémicas de la cepa mencionada³⁶.

e) **Sulfadiazina:** para el tratamiento de la toxoplasmosis⁴¹.

1.4.2 ENSAYOS *IN VITRO* DE ALGUNOS DE ESTOS FÁRMACOS:

La susceptibilidad *in vitro* del *P. Falciparum* aislado para la quinina, quinidina, cloroquina y mefloquina fue determinado utilizando el procedimiento estandarizado recomendado por OMS[†]. La concentración mínima inhibitoria (CMI) fue definida como la menor concentración que inhibe completamente la formación esquizonte.

TABLA N°20: Concentración mínima inhibitoria *IN VITRO* para quinina, quinidina, cloroquina y mefloquina, para *P. Falciparum* aislado de niños en estudio

	Concentración Mínima Inhibitoria(μmol/L)			
	Quinina (n= 64)	Quinidina (n= 64)	Cloroquina (n= 64)	Mefloquina (n= 44)
Valor	3.02	1.44	3.10	0.124
Desviación standar	1.48	1.05	2.31	0.0075
Rango	0.32-5.12	0.16-5.12	0.31-10.2	0.04-0.64
Promedio	2.56	1.28	2.65	0.08

n:# de niños

1.4.3 ENSAYOS *IN VIVO* DE QUININA Y QUINIDINA:

La quinina fue administrada a 33 niños durante 8 días. El sulfato de quinina † fue dado como 10 mg base por Kg de peso-cuerpo, cada 8 horas por 4 días y la dosis se incremento a 15 mg base por Kg de peso-cuerpo, cada 8 horas para los 4 días siguientes⁴². El sulfato de quinidina § fue administrado como 10 mg base por Kg de peso-cuerpo, cada 8 horas por 7 días a un segundo grupo de 33 niños. Los pacientes, niños, fueron asignados aleatoriamente al régimen de quinina y quinidina⁴².

En los resultados no hubo significativa diferencia en eficacia antimalárica, para la quinina (28 de los 33 (84.8%) se curaron) y la quinidina(29 de los 33 (87.9%)se curaron) .

† OMS: Organización Mundial de Salud

‡ Government Pharmaceutical Organisation

§ Labatec, Pharma S.A., Geneva, Switzerland

En los niños los niveles de plasma de quinina ($25\mu\text{mol/L}$) fue significativamente más alto (2.5 veces) que para la quinidina ($10\mu\text{mol/L}$). Ambas drogas son efectivas, la quinina es recomendada para el tratamiento de resistencia-multidroga de la malaria pediátrica por los efectos cardiacos que produce la quinidina³⁸.

TABLA N°21: En Perú, los regímenes recomendados son los siguientes³⁹:

Regímenes terapéuticos en la profilaxis de la malaria en Perú

ra sur	Malaria por <i>P. vivax</i> : Cloroquina+primaquina Malaria por <i>P. falciparum</i> : Sulfadoxina + pirimetamina
ta Norte	Primera línea: Sulfadoxina/pirimetamina+artesunato Segunda línea: Quinina+clindamicina
enca Amazónica	Primera línea: Mefloquina+artesunato Segunda línea: Quinina+clindamicina

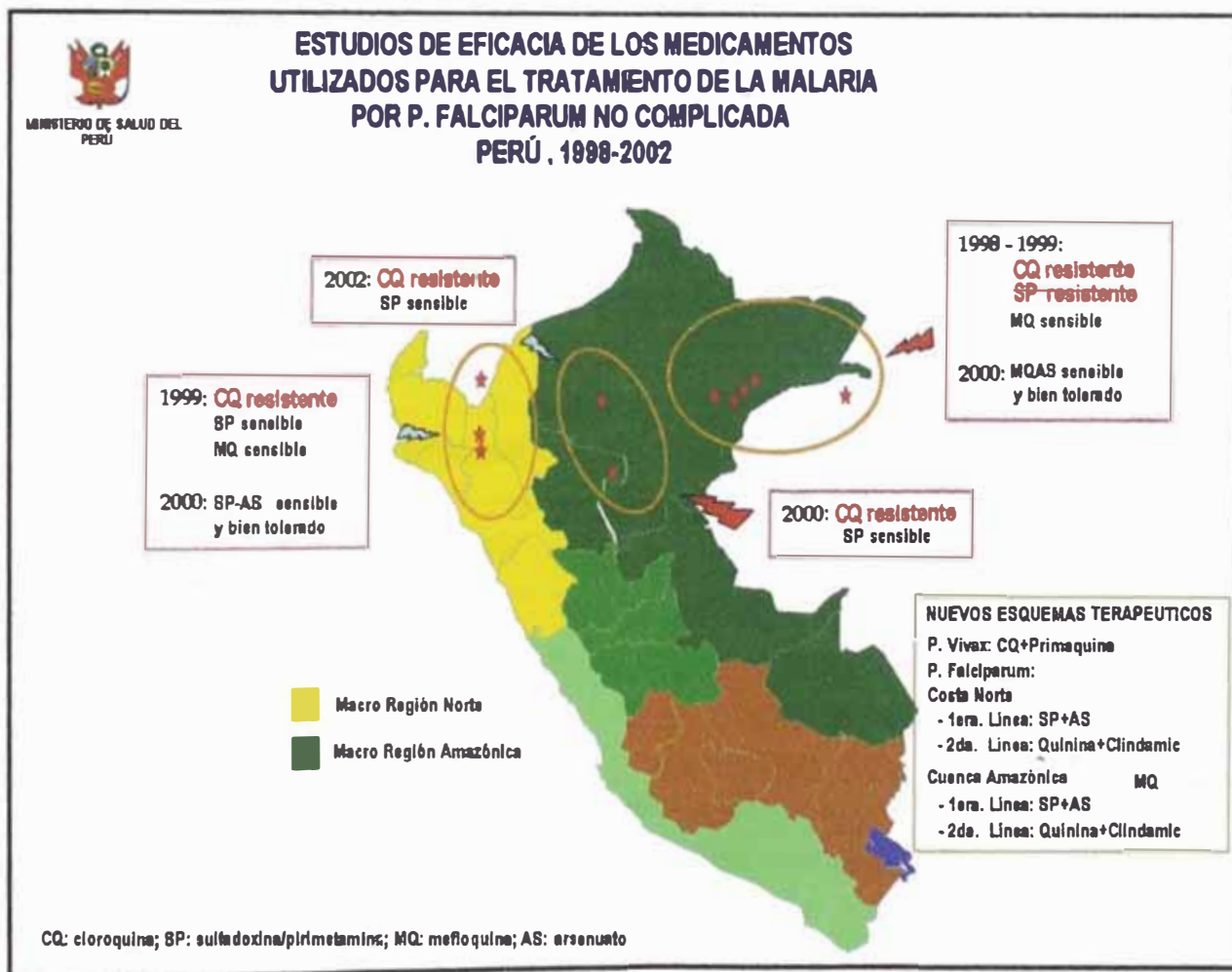


FIG N°24.- Fármacos derivados de quinina utilizados en los diferentes Departamentos del Perú⁴⁰.

1.4.4 NUEVOS FÁRMACOS:

En la actualidad se está dando auge a la producción de medicamentos más específicos que no conlleven a sacrificar a otros tejidos u órganos en el tratamiento antimalárico. Se están sintetizando y utilizando complejos con metales pesados por sus actividad fungicida (como el Zn, Cu), con ligantes antimaláricos derivados de la quinina (sulfato de quinina, cloroquina, quinidina, etc), para disminuir la resistencia de los parásitos y la toxicidad de estos medicamentos.

Dentro del grupo de nuevos fármacos cabe mencionar que algunas plantas y sus principios activos presentan actividad antimalárica. El extracto de siete especies de plantas medicinales usadas para el tratamiento de malaria tradicional en Kenya, fueron analizadas *in vitro* e *in vivo* para *Plasmodium falciparum* en el año 2007. De las plantas analizadas el 28.57% fueron altamente activas ($IC_{50} < 10 \mu\text{g/ml}$), 42.86% fueron moderadamente activas ($IC_{50} 10\text{--}50 \mu\text{g/ml}$), mientras que el 28.57% tuvieron una actividad muy débil $50\text{--}125 \mu\text{g/ml}$ *in vitro*⁴⁰.

TABLA N°22: Efectos de extractos (100 mg/Kg día)

Planta	Extracto	% Parasitemia**
<i>Artemisa Afra</i>	MeOH	8.45 ± 0.27
	H ₂ O	11.15 ± 3.01
<i>Boscia salicifolia</i>	MeOH	5.06 ± 0.84
	H ₂ O	21.08 ± 4.52
<i>Catharanthus roseus</i>	MeOH	24.51 ± 4.32
	H ₂ O	21.60 ± 2.51
<i>Clutia robusta</i>	MeOH	28.81 ± 1.40
	H ₂ O	21.60 ± 2.39
<i>Cyathula schimperiana</i>	MeOH	20.58 ± 1.69
	H ₂ O	30.33 ± 2.45
<i>Rhus natalensis</i>	MeOH	16.40 ± 1.82
	H ₂ O	6.31 ± 0.97
<i>Ximenia americana</i>	MeOH	23.80 ± 7.30
	H ₂ O	29.40 ± 3.89

Así también diferentes terpenos fueron analizados en cultivos de estados intraeritrocíticos del *P. Falciparum*. El IC_{50} para cada uno de estos :Farnesol $64 \mu\text{M}$, nerodidol 760 nM , limonina 1.22 mM , linalol 0.28 mM todos los terpenos inhiben la biosíntesis en los estados trofozoito y esquizonte⁴¹.

Se han reportado también algunas proteínas inusuales como la phytoena como una nueva droga antimalárica⁴².

** :Parasitemia.-Porcentaje de parásitos vivos después de hacer tratamientos con los fármacos (extractos de plantas)

También se están estudiando antimaláricos que dejaron de ser empleados para este propósito y están siendo reconsiderados. Por ejemplo, en 1881, Ehrlich reportó el azul de metileno como el primer antimalárico sintético. La actividad antimalárica del azul de metileno fue evaluada *in vivo* el 2008 frente a parásitos de malaria murina. Una dosis de 15 mg/kg/día inhibe el 50% del crecimiento eritrocítico parasitario de *Plasmodium berghei* y *P. yoelii nigeriensis*, en tanto que es prácticamente inactivo frente a los estadios hepáticos de *P. yoelii yoelii*. El azul de metileno fue 20 veces más citotóxico que la cloroquina, no obstante presentó el mismo índice de selectividad que la cloroquina, frente a varias cepas de *P. falciparum* de diferentes niveles de sensibilidad y provenientes de diferentes lugares geográficos⁴³.

Weselucha-Birczynska ⁴⁴ han caracterizado un compuesto cobre-Chinchonina en el cual dos aniones $[\text{CuCl}_4]^{2-}$ tetraedrales son enlazados por dos enlaces hidrógeno protonando a dos moléculas chinchonina y tres moléculas de agua.

Entre otros complejos de cobre tenemos a los complejos cobre (II) – piridina⁵² que fueron sintetizados como agentes con potencial antimalárico, mostrando la conjugación de cobre con ligandos carboxamidazoles obteniéndose actividad antimalárica para el *Plasmodium Falciparum* 3D7.

La estructura formada es una geometría cuadrada plana altamente distorsionada alrededor del cobre, con una débil coordinación al sulfuro del tiofenol. La actividad *in vitro* de estos complejos, muestran claramente las ventajas de la complejación del cobre con NC=4, como una característica estructural clave: metal-fármaco antimalárico, resaltando la liposolubilidad y su facilidad de reducción a la especie Cu (I) ⁵².

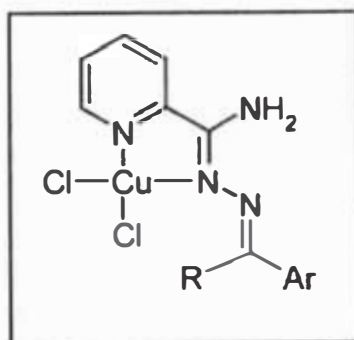


FIG N°25.- Estructura plana $[\text{Cu}(\text{8})\text{Cl}_2]$, ver tabla N°5

En la parte teórica (paginas 15 y16) se mencionan muchos otros complejos de cobre que han sido sintetizados para ejercer actividad antimalárica.

Tabla N°23: Actividad antimalárica *In vitro* de piridina-2-carboxamidazoles y los complejos de cobre⁴⁵.

Compuesto	IC ₅₀ (µg ml ⁻¹)
3(R_ H, Ar_ 2-OCH2Ph-Ph)	3.50
4(R_ H, Ar_ 4-t-Bu-Ph)	2.70
5(R_ H, Ar_ naphthyl)	3.50
6(R_ H, Ar_ 4-Cl-2S-Ph-Ph)	7.30
7(R_ Me, Ar_ 2-acetylpyridine)	0.90
8(R_ Me, Ar_ 2-acetylthiophene)	> 30
[Cu(3)Cl ₂] 3a	1.25
[Cu(4)Cl ₂] 4a	0.44
[Cu(5)Cl ₂] 5a	1.48
[Cu(6)Cl ₂] 6a	1.09
[Cu(7)Cl ₂] 7a	9.40
[Cu(8)Cl ₂] 8a	0.13
Cloroquina (compuesto standard)	0.01

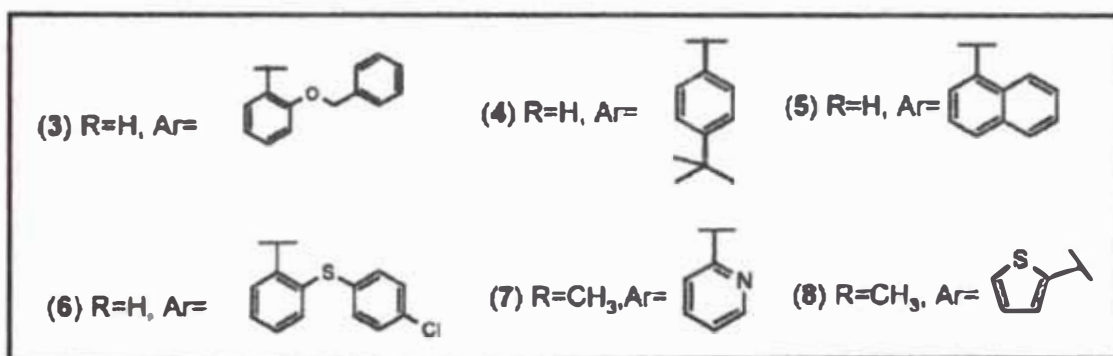


FIG N°26.- Representación de estructuras en la tabla N°5⁵².

Y por último el complejo de Zinc (QZ) con sulfato de quinina (QS), muestra una actividad antiplosmoidal bastante diferenciada entre QZ y QS, demostrando que la especificidad de este complejo es mejor a la del ligante y el grado de parasitemia es menor en grandes rasgos a su precursor⁴⁶.

La concentración mínima inhibitoria (CMI) de QS fue 2560 pmol/200µL mientras que para QZ fue 640 pmol/200µL, Indicando que la cantidad de QZ requerida para la acción esquizonticida fue de tres veces menor que para el QS. La concentración de la droga corresponde al 50% de inhibición esquizonticida (IC₅₀) para el QZ y QS es 3.98 y 14.12pmol/200µL respectivamente⁵³.

La acción farmacológica de la quinina parece estar asociada a su habilidad para formar complejos metálicos. Como el cobre (II) es un ión metálico importante en organismos vivos, se decidió estudiar su interacción con la quinina. La finalidad de es estos "nuevos fármacos" es tener nuevas alternativas, que no presenten resistencia, que sean específicos y que tengan bajo costo, en el arsenal de medicamentos antimaláricos.

2. PARTE EXPERIMENTAL: DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD PARACITICIDA DEL COMPLEJO $[\text{Cu}(\text{OCCH}_3)_2(\mu\text{-Qn})_2]$

2.1 CULTIVO DE *PLASMODIUM FALCIPARUM*

Los cultivos de *PLASMODIUM FALCIPARUM*, fueron desarrollados con el NF54 aislado, que es el clon 3D7 del *P. Falciparum* que es cultivado *in Vitro* de acuerdo con Trager y Jenssen^{47,48} con la modificación de que los parásitos crecen a un volumen de 40 mL, en una atmosfera de 5.05% CO₂, 4.93% O₂ y 90.2% N₂.

2.1.1 PREPARACIÓN DEL MEDIO DE CULTIVO⁴⁹:

Medio de cultivo hace referencia a su aplicabilidad y soporte en el crecimiento de muchos tipos de cultura de células. Provee el medio óptimo para el ciclo de vida de un determinado parásito.

a) Reactivos:

- RPMI-1640 MEDIUM (Medio de cultura sin carbonatos), SIGMA
- Bicarbonato de sodio 2g. ó
- Bicarbonato de sodio al 7.5%w/v
- Ácido clorhídrico, HCl, 1N
- Hidróxido de sodio, NaOH, 1N

b) Materiales:

- Vaso de Precipitado, 1L.
- Agitador magnético

c) Procedimiento:

- 1.-En un frasco de 1L se adicionaron 900 mL de agua entre 15-20° C.
- 2.- Se adicionó el polvo Medium, y se agitó suavemente hasta disolver.
- 3.-A la solución preparada en el paso 2, adicionar 2.0 gramos de bicarbonato de sodio o 26,7mLde bicarbonato de sodio en solución [7.5%w/v] por cada litro o volumen final del medio recientemente preparado. Agitar hasta disolver.
- 4.-Mientras se agitaba, se ajustó el pH del medio a valores menores en 0.1-0.3 unidades (para pH=7.0), pues este puede elevarse durante la filtración.
- 5.- Se agregó el agua adicional para llevar al volumen final de 1L.
- 7.-Se esterilizó la solución por filtración, utilizando una membrana con una porosidad de 0.22 micrones.
- 8.- Se dispuso asépticamente del medium dentro de un frasco esterilizado.



By yesenia pastrana A.



By yesenia pastrana A.

Fig N°27.- (1) Medio de cultivo por preparar en polvo, 2) Medio de cultivo ya preparado.

2.1.2 ENSAYO DE PATÓNICO RÁPIDO LB⁵⁰

Conjunto de reactivos para la coloración rápida en hematología.

Muestras: Las muestras usadas consisten en láminas de vidrio con extensiones de sangre periférico.

Principio: La extensión hematológica es sometida a la acción de un fijador y dos soluciones colorantes, por medio de inmersiones de 5 segundos c/u, y al final de la última inmersión se encontrara lista para la lectura.

a) Reactivos:

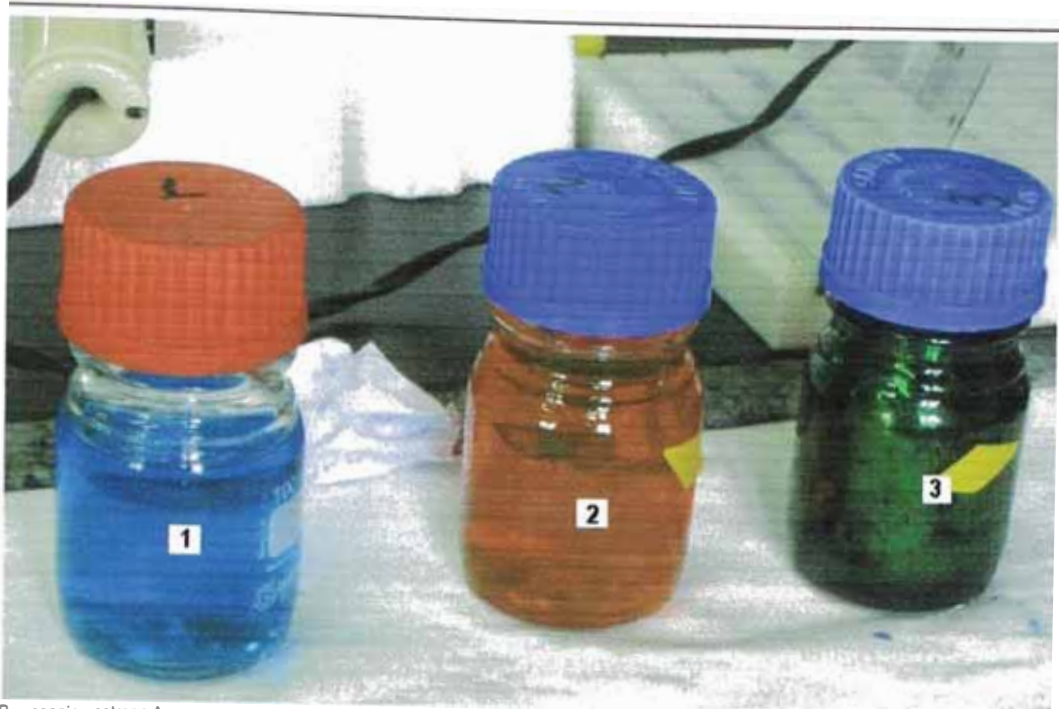
- 1.-Patónico rápido n°1.- Compuesto por una solución de triarilmetano al 0.1%.
- 2.-Patónico rápido n°2.- Compuesto por una solución de xantenos al 0.1%.
- 3.-Patónico rápido n°3.- Compuesto por una solución de tiazinas al 0.1%.

b) Materiales:

- Lámina de microscopía y extensoras (lámina de vidrio).
- Recipientes que contengan los 3 reactivos de coloración.
- Agua desionizada tamponada (preferentemente pH 7)

c) Procedimiento:

Se prepararon las extensiones sanguíneas y se dejaron secar a temperatura ambiente; Se sumergieron las láminas en la solución n°1 manteniendo un movimiento continuo de arriba-abajo o para los lados durante 5 segundos y luego se dejó escurrir. Después se sumergieron las láminas en la solución n°2 manteniendo constante movimiento, el tiempo y se dejó escurrir. De la misma manera se sumergieron las láminas en la solución n°3. Se lavaron con el agua tamponada y se dejaron secar a 37 °C.



By yesenia pastrana A.

Fig N°28.- Colorantes, (1) fijador : Patónico rápido nº1, (2) Colorante: Patónico rápido nº2 y (3)Colorante: Patónico rápido nº3.

Los cultivos fueron inicialmente sincronizados en fase anillo (1-10h después de la invasión) los parásitos fueron mantenidos en el cultivo hasta el desarrollo de la fase trofozoita (20-24h después de la invasión) o esquizonte (30-35h después de la invasión). Y este ciclo se vuelve a repetir hasta que los parásitos infecten el último hematíe o hasta cambiar su atmósfera. Usualmente en la etapa de esquizontes estos parásitos son pasados a otro recipiente con hematíes no infectados, y es en este donde empieza el análisis de la parasitemia de los fármacos a analizar. El desarrollo y multiplicación del parásito será monitoreado por evaluación microscópica de manchado-Patónico de frotis delgada.

Para mantener vivos estos parásitos y sin mutación, los cultivos deben tener una parasitemia del 17%; pero para realizar los ensayos de actividad parasiticida en los complejos se diluye este cultivo hasta un 5%, de parasitemia, siendo estos los utilizados en la metodología de la tesis.

2.2 ANÁLISIS *IN VITRO* DEL *PLASMODIUM FALCIPARUM*

a) REACTIVOS:

Medio de cultivo

Patónico Rápido

Gas :5.05% CO₂, 4.93% O₂ y 90.2% N₂

Compuestos ensayados: Quinina y CuQuinina

B) MATERIALES Y EQUIPOS:

Materiales:

8 frascos de plástico

2 erpendorfris

Micropipetas con puntas de 1mL, 200µL y 50 µL

2 envases rectangulares para cultivo de 100mL

4 Microplacas de 96 posillos , Falcon (Becton Dickinson Labware)

Equipos:

Centrífuga

Calentador y agitador magnético

Equipo de ultrasonido

Succionador a presión para pipetas.

Balanza

c) PROCEDIMIENTO PARA EL ANÁLISIS *IN VITRO*.

1.- Se pesan 20mL de hematíes parasitados al 17%(parasitemia 17%) y se diluyen al 5%de parasitemia, esta cantidad permite realizar pruebas por triplicado para cada concentración de cada fármaco.

2.-Centrifugar el contenedor con los hematíes ya pesados (paso 1), para obtener la papa^{††}, esta papa es traspasada a un envase que contenía el medio de cultivo diluyendo la parasitemia al 5%, cada 4 días es necesario cambiar de medio con glóbulos rojos y burbujear con gas (CO₂ y oxígeno) por un minuto. Permanecen en una cámara a 37 °C por 24 horas, y nuevamente son cambiados de medio, inyectando gas (CO₂ y oxígeno), manteniendo la parasitemia del 5%.



Fig N°29.- Pesando parásitos en Hematíes al17%

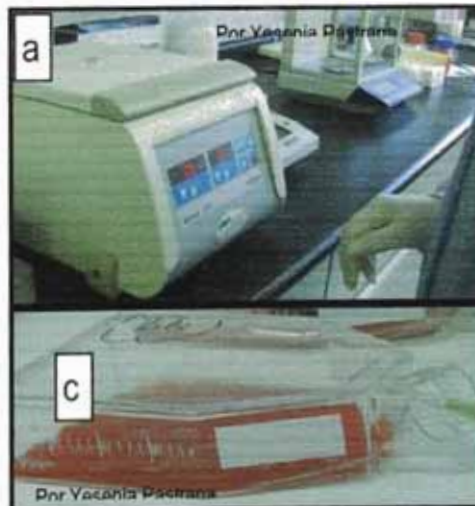


Fig N°30.- (a) Centrifugando los hematíes, (b) Obtención de la papa y (c) Hematíes al 5%

3.-Para realizar los ensayos es necesario que los parásitos tengan una morfología perfecta (forma de libro abierto), deben estar en la fase trofozoita joven o la fase anillo.

^{††} Papa: Se conoce como la pulpa o parte sólida de la sangre (ver figura N°30b)

2.2.1 ENSAYOS DEL PARÁSITO EN DIFERENTES CONCENTRACIONES DE LOS COMPUESTOS:

Se analizaron dos compuestos, el primero es el complejo sintetizado CuQuinina y el segundo es la Quinina, los cuales se encuentran en solución a una concentración 0.06M . Se ensayaron 7 dosis, 3 dosis a partir de CuQuinina (100nM, 50nM y 10nM) y 4 dosis a partir de Quinina (200nM, 100nM, 50nM y 10nM), en la Tabla N °24 se pueden apreciar las diluciones realizadas para llegar a las dosis mencionadas (ver Figura N °31).

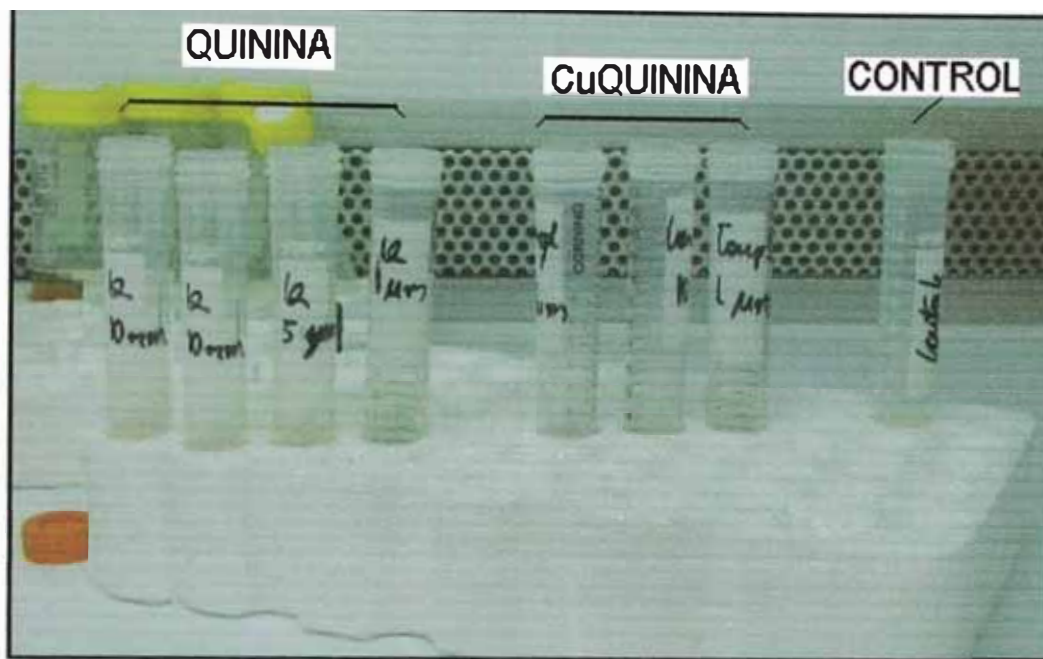


FIG N °31.- Siete recipientes con 7 dosis, 3 dosis a partir de CuQuinina y 4 dosis a partir de Quinina y un recipiente vacío para el control.

TABLA N°24: Concentración de los 7 recipientes que iniciaran el ensayo *IN VITRO*.

FÁRMACOS	DOSIS
Quinina Solución madre = 0.06M	A:[1000nM] 3.3 μ L { 10 μ L soluc.madre quinina+ 990 medio} + 2000 μ L medio
	200nM: 400 μ L (A)+ 600 μ L medio +1000 μ L hematies P.F.=B
	100nM: 200 μ L (A)+ 800 μ L medio +1000 μ L hematies P.F.=C
	50nM: 100 μ L (A) + 900 μ L medio +1000 μ L hematies P.F.=D
	10nM: 200 μ L (A) + 800 μ L medio +1000 μ L hematies P.F.=E
CuQuinina Solución madre = 0.06M	F:[1000nM] 3.3 μ L { 10 μ soluc.madre complejo + 990 medio} + 2000 μ L medio ^{**}
	100nM: 200 μ L (F)+ 800 μ L medio+1000 μ L hematies P.F.=G
	50nM: 100 μ L (F)+ 900 μ L medio +1000 μ L hematies P.F.=H
	10nM: 200 μ L (F)+ 800 μ L medio +1000 μ L hematies P.F.=I

** Medio: Medio de cultivo.

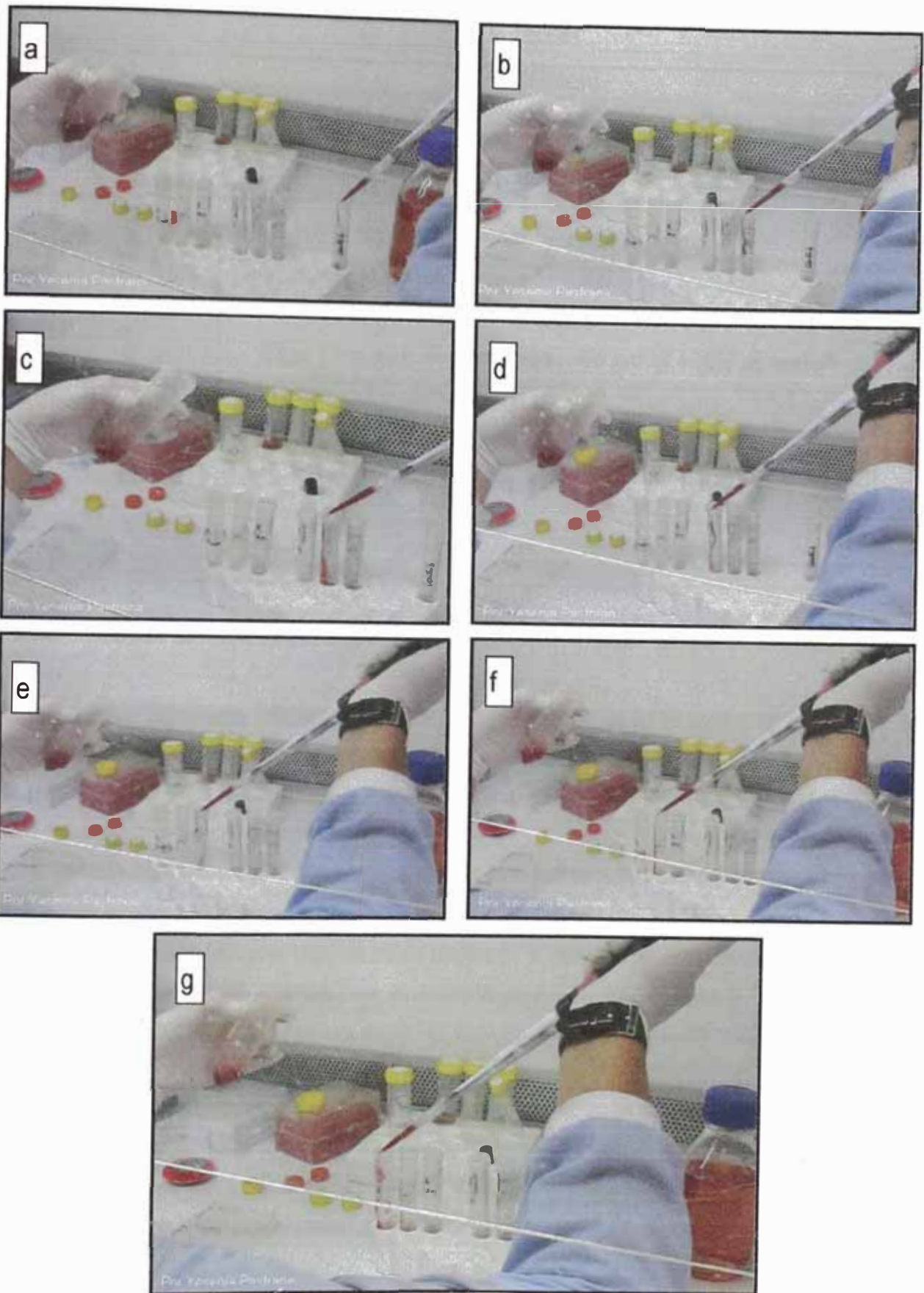


FIG N °32.- Los siete recipientes contienen las drogas(a, b, c, d, e, f y g), a diferentes concentraciones (ver tabla N ° 24), con hematíes parasitados (3 dosis de CuQuinina y 4 dosis de Quinina).

TABLA N°25: Concentración de las 7 dosis que se irán adicionando por día, cuando se cambie el medio ensayo *IN VITRO*.

COMPUESTOS	DOSIS
Quinina Solución madre = 0.06M	A:[1000nM] 3.3 μ L { 10 μ L soluc.madre quinina+ 990 medio} + 2000 μ L medio
	200nM: 400 μ L (A)+ 1600 μ L medio P.F.=B''
	100nM: 200 μ L (A)+ 1800 μ L medio P.F.=C''
	50nM: 100 μ L (A) + 1900 μ L medio P.F.=D''
	10nM: 200 μ L (A) + 8100 μ L medio P.F.=E''
CuQuinina Solución madre = 0.06M	F:[1000nM] 3.3 μ L { 10 μ soluc.madre complejo + 990 medio} + 2000 μ L medio ^{§§}
	100nM: 200 μ L (F)+ 1800 μ L medio P.F.=G''
	50nM: 100 μ L (F)+ 1900 μ L medio P.F.=H''
	10nM: 200 μ L (F)+ 1800 μ L medio P.F.=I''

2.2.2 PREDOSIFICACIÓN DE PLATOS:

Para realizar un seguimiento detallado por días, se utilizaron microplacas de 96 pocillos de fondo plano. Se evaluaron siete dosis y un control (c/u en series de ocho en una fila, ver figura N °33).

Se realizaron extendidos, para verificar la muerte de los parásitos con las dosis de drogas, desde el primer día o día de preparación de las drogas hasta el tercer día.

Día 0: De cada dosis se escoge el primer par de pocillos de la izquierda, se succionan con una micropipeta y el contenido se coloca en la lámina para microscopía, para el conteo(ver figura N °33).

Día 1: De cada dosis se escoge el segundo par de pocillos de la izquierda, se succionan con una micropipeta y el contenido se coloca en la lámina para microscopía, para el conteo(ver figura N °33). A los pocillos restantes se succiona las $\frac{3}{4}$ partes de su contenido, eliminándolo y se adicionaron \approx 200 μ L de las drogas preparadas (ver tabla N °6), para el conteo del día 2.

Día 2: De cada dosis se escoge el tercer par de pocillos de la izquierda, se succionan con una micropipeta y el contenido se coloca en la lámina para microscopía, para el conteo(ver figura N °33). A los pocillos restantes se succiona las $\frac{3}{4}$ partes de su contenido, eliminándolo y se adicionaron \approx 200 μ L de las drogas preparadas (ver tabla N °6), para el conteo del día 3.

^{§§} Medio: Medio de cultivo.

Día 3: De cada dosis se escoge el cuarto par de pocillos de la izquierda, se succiona con una micropipeta y el contenido se coloca en la lámina para microscopía, para el conteo (ver figura N °33).

Como se puede observar el medio fue cambiado diariamente, eliminando las $\frac{3}{4}$ partes de su contenido que es decir $\approx 200 \mu\text{L}$ y adicionando $200\mu\text{L}$ de dosis de compuesto sin parásitos a cada pozo, además la microplaca en todo momento estuvo con incubación a 37°C y con gas durante los 3 días manteniendo una parasistema al 5%.

Para este ensayo se ha establecido que el IC_{50} (parasitemia al 50%) se medirá a las 48 horas iniciado el proceso.

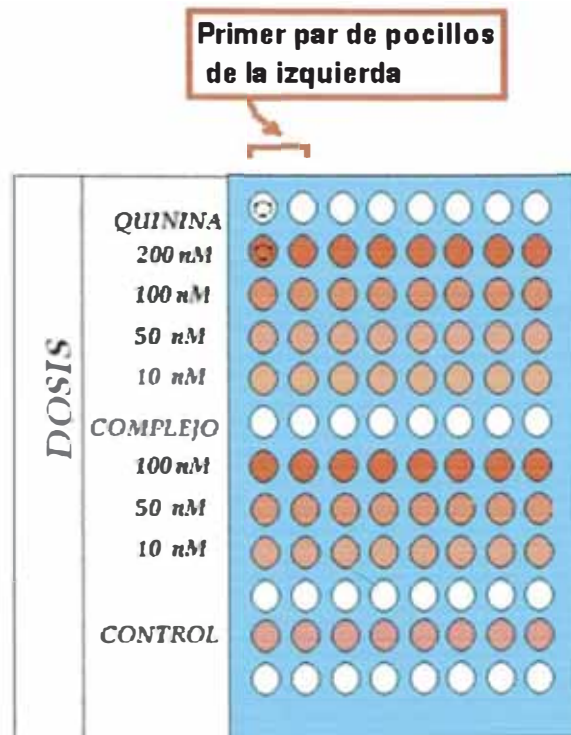


FIG N °33.- En las Microplacas con 96 pocillos se muestran las dosis de los fármacos

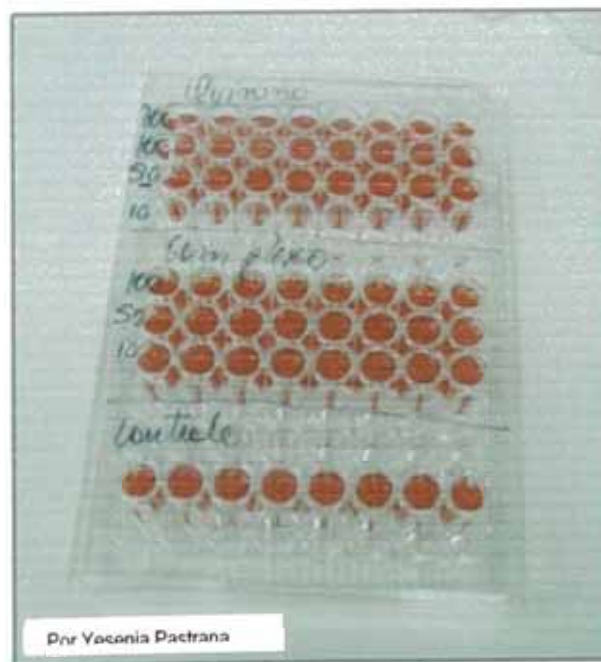


FIG N °34.- En las Microplacas con 96 pocillos, fondo plano marca Falcon (Becton Dickinson Labware).

2.2.3 ENSAYOS DE LA ACTIVIDAD PARACITICIDA

La densidad de la parasitemia se calculó mediante la técnica de gota gruesa⁵¹. El valor se obtuvo de la cuenta de parásitos con tinciones Patónico rápido nº1, nº 2 y nº 3 (ver página 57) en 200 hematias y la densidad de la parasitemia se calculó tomando como norma una concentración de 8 000 leucocitos por microlitro (μL) de sangre⁵².

Es decir por día, empezando del día "0" hasta el día "3", se obtuvieron las plaquitas de vidrio que fueron inmersas en tinción patónica, las cuales contenían la parasitemia de cada ensayo, se analizaron 8 plaquitas por día:

Placa del control, 1.

Placas de Quinina a diferentes concentraciones, 4.

Placas de CuQuinina a diferentes concentraciones, 3.

En cada placa fueron contados (microscópio) la cantidad de merozoito, trofozoito y esquizonte, tomando en cuenta el control.

3 RESULTADOS Y DISCUSIONES.

Lo obtenido en los ensayos:

Día 0: Con la ayuda de un microscopio se contaron los parásitos y el tipo de parásitos que contenía cada plaquita, observándose el grado de maduración de estos parásitos. La tabla N°26 muestra el porcentaje de parásitos a la hora de transcurrida la acción de los compuestos. El control muestra una parasitemia del 0.20% y las dosis de los diferentes compuestos son datos muy aleatorios, además de mostrar también una característica observable es la etapa merozoítica de los parásitos.

TABLA N°26: Porcentaje de parásitos en etapa merozoítica de cada ensayo, después de 1 hora de acción de los fármacos

TIEMPO	COMPUESTO	CONCENTRACIÓN (nM)	%Parásitos en hematies			
			Merozoito	Trofozoito	Esquizonte	parasitemia
0 HORAS	CONTROL	-	0.20	-	-	0.20
	QUININA	200	0.23	-	-	0.23
		100	0.16	-	-	0.16
		50	0.26	-	-	0.26
		10	0.23	-	-	0.23
		100	0.26	-	-	0.26
	COMPLEJO CuQuinina	50	0.23	-	-	0.23
		10	0.30	-	-	0.30

Día 1: El control tiene una parasitemia total del 0.28% y los compuestos presentan parasitemias totales muy similares al control. Existen porcentajes de parasitemia de merozoitos en el fármaco quinina entre 0.05-0.01%, mientras que en el complejo CuQuinina tiene 0% en todas sus concentraciones. Se puede apreciar que existe un mayor % de parasitemia en la etapa trofozoita, mostrando que entre 10-50 nM para la quinina el porcentaje de parásitos es 0.10-0.16% mientras que para el CuQuinina el porcentaje se encuentra entre 0.11-0.13%, un menor porcentaje y de menor rango (ver tabla N°27).

TABLA N°27: Porcentaje de parásitos en todas sus etapas, mostrando un mayor% en la etapa trofozoítica, después de 24 hora de acción de los fármacos.

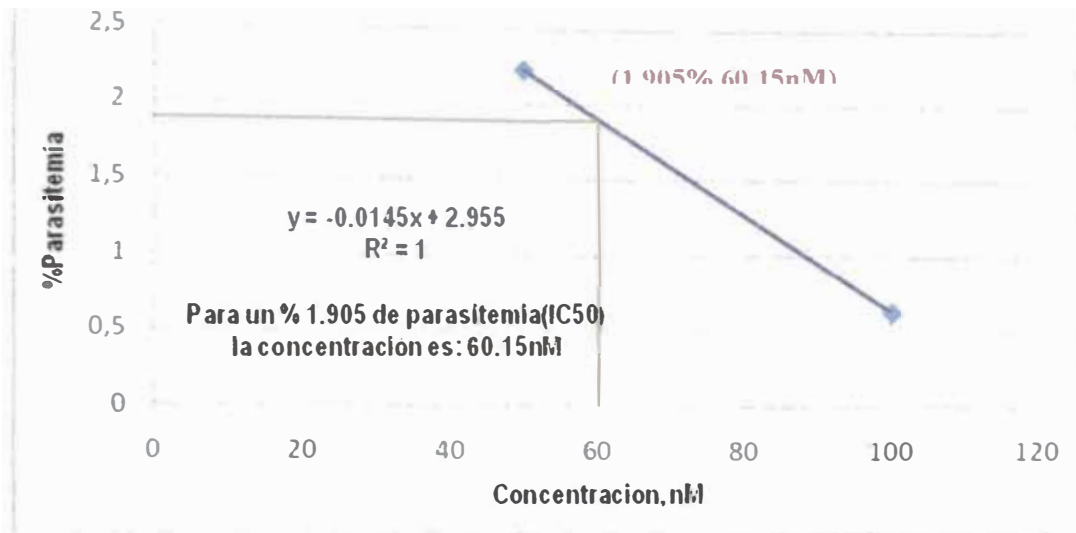
TIEMPO	COMPUESTO	CONCENTRACIÓN (nM)	%Parásitos en hematies			
			Merozoito	Trofozoito	Esquizonte	parasitemia
24 HORAS	CONTROL	-	0.05	0.15	0.08	0.28
	QUININA	200	0.03	0.21	0.03	0.27
		100	0.01	0.23	0.03	0.27
		50	0.01	0.10	0.18	0.29
		10	0.01	0.16	0.15	0.31
		100	-	0.20	0.03	0.23
	COMPLEJO	50	-	0.13	0.06	0.19
		10	-	0.11	0.18	0.29

Día 2: El control tiene una parasitemia total del 3,81% que es, el mayor de todos los porcentajes totales acumulados en la tabla N°28, con respecto a las otras dosis de los diferentes compuestos. Además este tiempo es el necesario para obtener un IC₅₀. Como se observa, la mitad de la parasitemia del control, 1.905% (IC₅₀) se encuentra entre concentraciones 100-50nM para la quinina y en concentraciones 10-50nM para el complejo CuQuinina, deduciendo que se necesita un menor volumen de soluciones con CuQuinina para hacer efectivo una disminución de parasitemia y parásitos en la etapa esquizonte. Además la gráfica N°16 muestra la concentración exacta para obtener el IC₅₀, mostrando como concentración 60.15 nM para el fármaco quinina. De la misma forma la gráfica N°17 muestra la concentración exacta de 14.19 nM para el complejo CuQuinina.

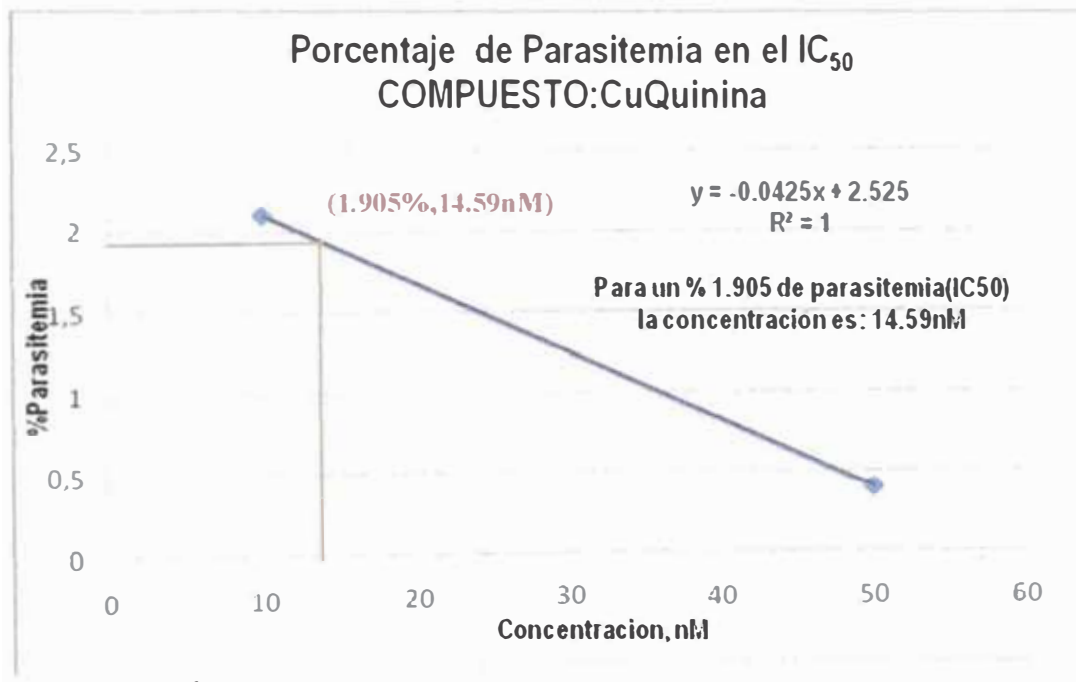
TABLA N°28: Porcentaje de parásitos en todas sus etapas, obtención del IC₅₀

TIEMPO	COMPUESTO	CONCENTRACIÓN (nM)	%Parásitos en hematies			
			Merozoito	Trofozoito	Esquizonte	parasitemia
48 HORAS	CONTROL	-	3.80	-	0.01	3.81
	QUININA	200	-	-	-	-
		100	0.55	0.05	0.03	0.63
		50	2.20	0.03	0.00	2.23
		10	2.80	-	0.01	2.81
		100	-	0.03	-	0.03
	COMPLEJO	50	0.16	0.11	0.13	0.40
		10	2.0	0.10	-	2.10

Porcentaje de Parasitemia en el IC₅₀
 COMPUESTO:QUININA



GRÁFICA Nº16: Obtención del IC₅₀ (parasitemia 50%) para la Quinina.



GRÁFICA Nº17: Obtención del IC₅₀ (parasitemia 50%) para CuQuinina.

Día 3: De la tabla Nº29 obtenemos el IC₅₀ para el tercer día, teniendo en cuenta al control de 4.9%, el 50% de parasitemia será 2.45%, se encontró que la concentración utilizada del complejo CuQuinina fue de 5.37nM, y de quinina de 51.38nM.

Este análisis es ilustrativo, mostrándonos la evolución del parásito con la droga en el tiempo.

TABLA N°29: Porcentaje de parásitos, se puede observar que la etapa esquizonte es eliminada a concentraciones mayores de 50nM.

TIEMPO	COMPUESTO	CONCENTRACIÓN (nM)	%Parásitos en hematies			
			Merozoito	Trofozoito	Esquizonte	parasitemia
72 HORAS	CONTROL	-	2.00	0.90	2.00	4.9
	QUININA	200	-	-	-	-
		100	0.20	0.50	-	0.70
		50	0.30	2.20	0.50	2.50
		10	1.40	1.10	1.80	4.30
	COMPLEJO	100	-	-	-	-
		50	-	0.203	-	0.50
		10	0.9	0.700	3.00	4.60

TABLA N°30: Actividad paracitocida del complejo CuQuinina comparada con el fármaco quinina, ensayados todos los días.

TIEMPO	COMPUESTO	CONCENTRACIÓN (nM)	%Parásitos en hematies(TOTALES)
0 HORAS	CONTROL	-	0.20
	QUININA	200	0.23
		100	0.16
		50	0.26
		10	0.23
	COMPLEJO	100	0.26
		50	0.23
10		0.30	
24 HORAS	CONTROLE	-	0.28
	QUININA	200	0.27
		100	0.27
		50	0.29
		10	0.31
	COMPLEJO	100	0.23
		50	0.19
10		0.29	
48 HORAS	CONTROLE	-	3.81
	QUININA	200	np
		100	0.63
		50	2.23
		10	2.81

48 HORAS	COMPLEJO	100	0.03
		50	0.40
		10	2.10
72 HORAS	CONTROLE	-	4.90
	QUININA	200	np
		100	0.7
		50	2.50
		10	4.3
	COMPLEJO	100	np
		50	0.5
10		4.6	

*np: Parasitos muertos

La tabla N°31 presenta la concentración letal mínima (CLM) del complejo CuQuinina a parásitos *P. Falciparum*. Según esta tabla podemos observar que el complejo CuQuinina presentó actividad parasiticida a bajas concentraciones (14.59nM) y el ligando quinina presentó actividad a una concentración un poco más alta (60.15nM). De esta manera podemos decir que es necesario aproximadamente $1\mu\text{g cm}^{-3}$ de quinina en el complejo CuQuinina, comparado con los $4.1\mu\text{g cm}^{-3}$ que necesitaría el ligando para que presente actividad parasiticida.

TABLA N°31: Actividad parasiticida *IN VITRO* de CuQuinina y Quinina

FÁRMACO	Concentración letal mínima (CLM), contra parásitos <i>P.Falciparum</i>	
	nM	$\mu\text{g cm}^{-3}$
CuQuinina	14.59	0.0079
Quinina	60.15	0.0195

TABLA N°32: Actividad antimalárica de complejos de Cobre y de fármacos estándares antimaláricos.

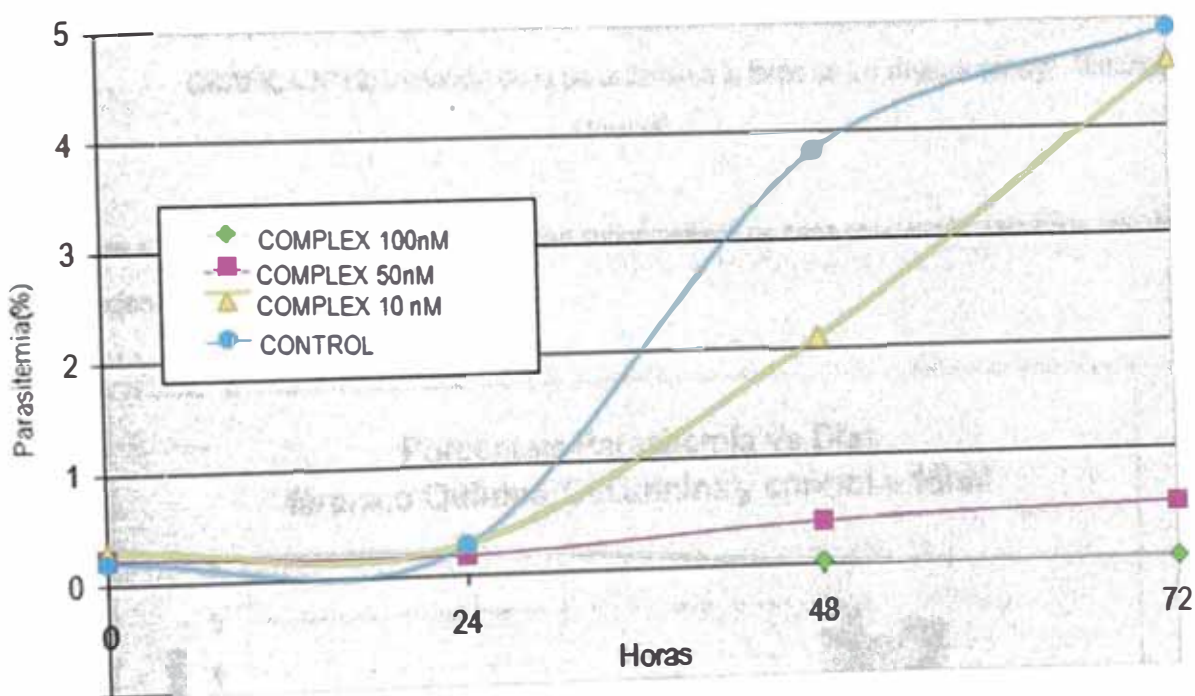
Compuesto	IC ₅₀ ($\mu\text{g cm}^{-3}$)
[Cu(R_/H, Ar_/2-OCH ₂ Ph-Ph)Cl ₂]	1.25
[Cu(R_/H, Ar_/4-t-Bu-Ph)Cl ₂]	0.44
[Cu(R_/H, Ar_/naphthyl)Cl ₂]	1.48
[Cu(R_/H, Ar_/4-Cl-2S-Ph-Ph)Cl ₂]	1.09
[Cu(R_/Me, Ar_/2-acetylpyridine)Cl ₂]	9.40
[Cu(R_/Me, Ar_/2-acetylthiophene)Cl ₂]	0.13
Cloroquina (compuesto standard)	0.01
QZ(complejo quinina-zinc)	0.0081
QS (sulfato de quinina)	0.03

A partir de la tabla N° 31 y 32 se puede observar que el complejo presenta una actividad parasiticida *in vitro*, mucho mayor a los fármacos comunes utilizados para este tratamiento antimalárico y a los nuevos fármacos hasta la fecha reportados ^{52,53}.

Los fármacos conocidos como quinina, cloroquina, mefloquina y quinidina, presentan CML's casi idénticas respectivamente. La diferencia entre ellas es la selectividad.

El complejo CuQuinina y el ligando Quinina pueden ser clasificados en un grupo especial que se caracteriza por ser efectivo contra el parásito *P. Falciparum* especialmente en la etapa esquizonte. Como los mecanismos de acción son similares, se puede suponer que el comportamiento *in vivo* sea semejante, sin embargo, podría ser totalmente diferente ya que dependerá del tipo de enlaces a las proteínas plasmáticas, de cómo el complejo es metabolizado, de su hidrofiliidad, etc.

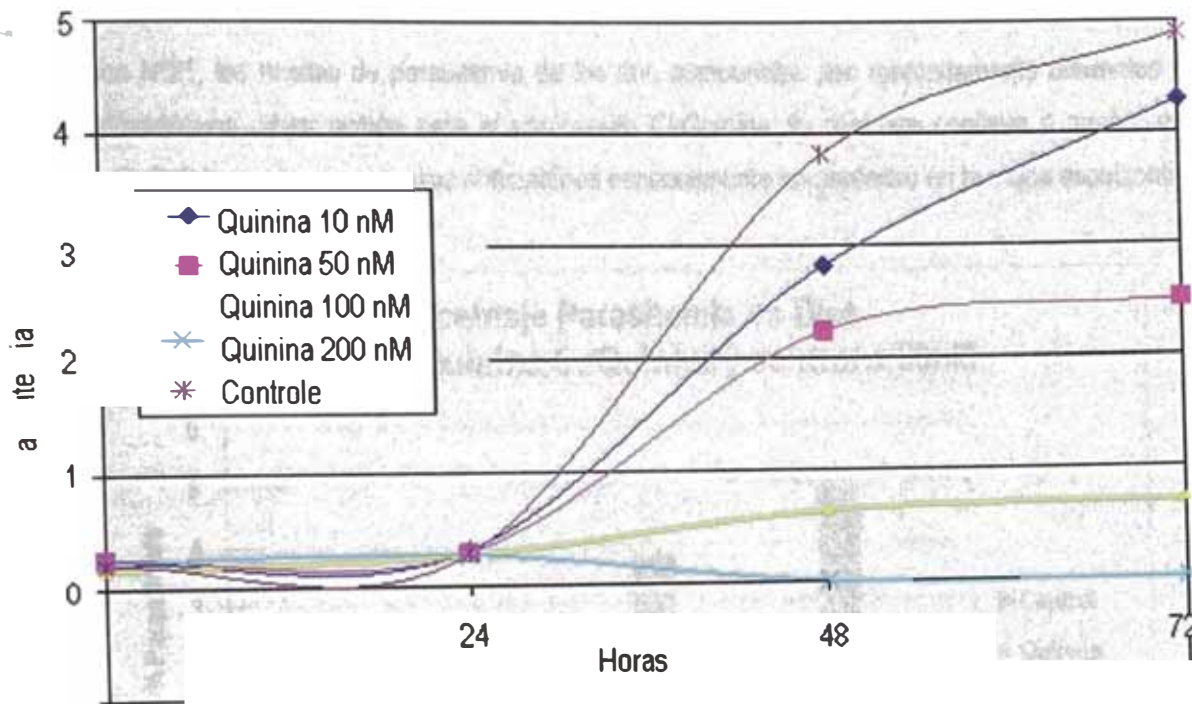
Algunos antimaláricos, no son utilizados en el tratamiento debido a los altos índices de resistencia asociado al fracaso terapéutico. Así, la terapia para *P. Falciparum* resistentes es hecha preferiblemente con quinina.



GRÁFICA N°18: Variación de la parasitemia a lo largo de los días de ensayo, compuestoCuQuinina

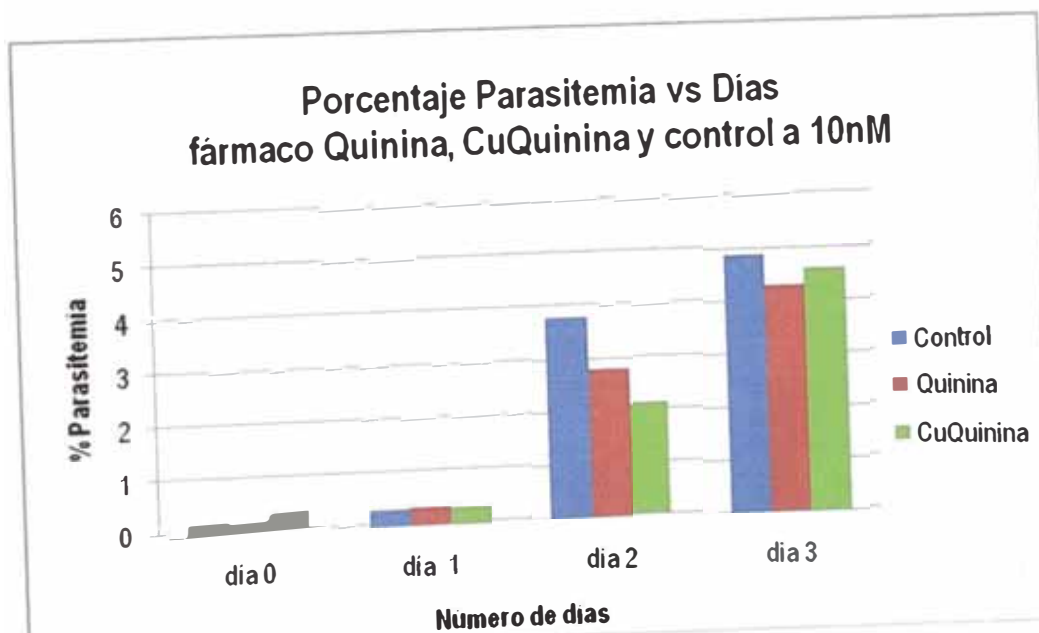
En la gráfica N°18 se muestra la variación de la parasitemia durante los días de ensayo, para el complejo CuQuinina. En esta gráfica se observa que la curva de control (celeste), es similar con las demás líneas que representan diferentes concentraciones del complejo para las primeras 24 horas, desde este punto para adelante se muestra una tendencia diferenciada para cada tipo de concentración de CuQuinina, transcurridas las 48 horas la curva correspondiente a la concentración 10nM presento un valor de parasitemia próximo al IC_{50} (1.95%).

El fármaco quinina (gráfica N°19) presenta curvas similares al complejo CuQuinina (gráfica N°18), pero el IC_{50} se obtiene a una concentración próxima de 50nM.



GRÁFICA N°19: Variación de la parasitemia a lo largo de los días de ensayo, fármaco Quinina

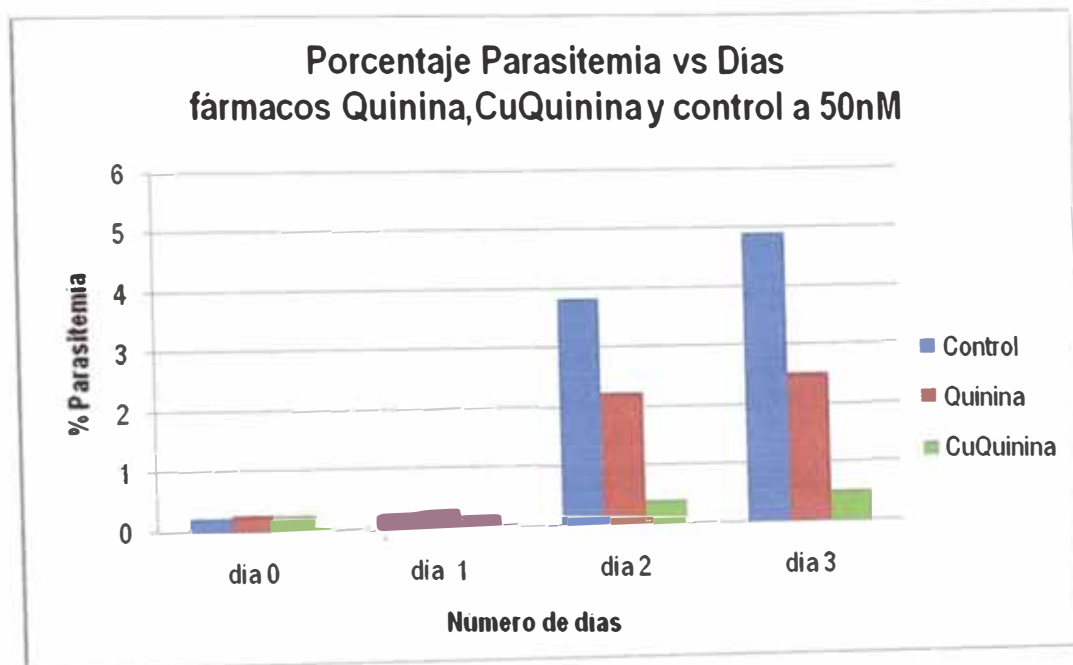
Las gráficas N°20,21 y 22 se muestran la actividad antiparasitaria de cada compuesto para cada uno de las concentraciones ensayadas.



GRÁFICA N°20: Porcentaje de parasitemia de los fármacos a concentración 10nM

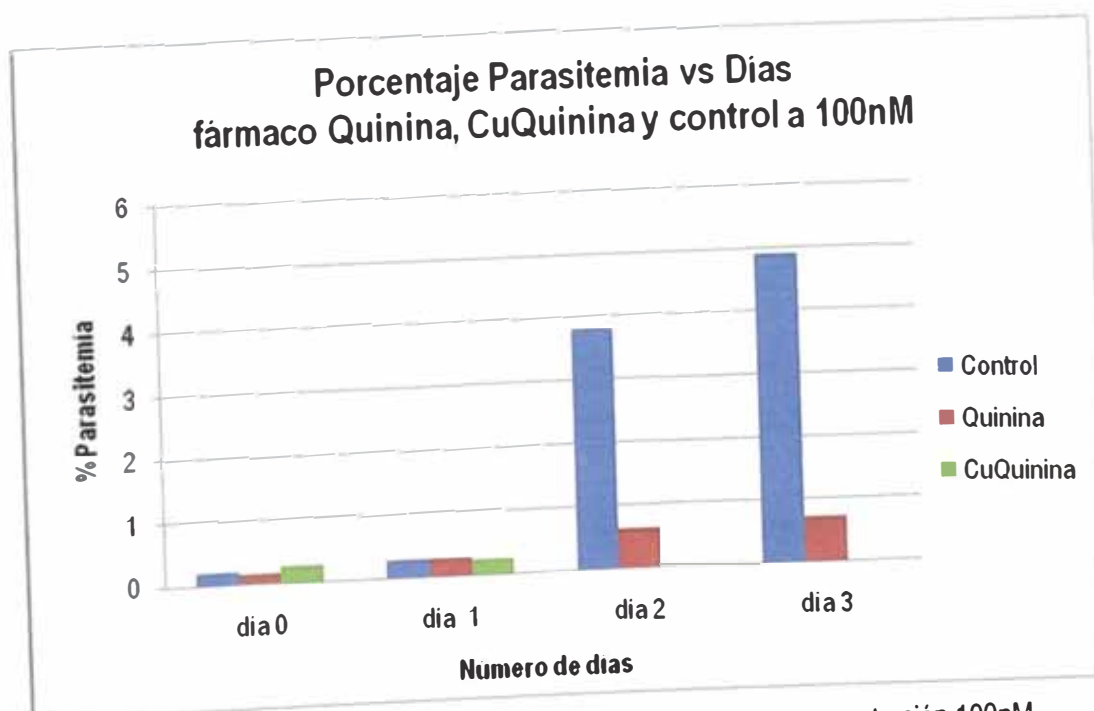
En la gráfica N°20 se observa que los niveles de parasitemia de los dos compuestos (CuQuinina y Quinina) son idénticos, y similares al control (día 0 y 1), pero el segundo día el número de parásitos vivos correspondiente al compuesto CuQuinina es menor que el de la Quinina.

En la gráfica N°21, los niveles de parasitemia de los dos compuestos son marcadamente diferentes en el "día2" mostrando una mejor acción para el compuesto CuQuinina, lo cual nos conlleva a pensar que el compuesto CuQuinina presenta actividad antimalárica especialmente en parásitos en la etapa esquizonte.



GRÁFICA N°21: Porcentaje de parasitemia de los fármacos a concentración 50nM

En la gráfica N°22, se observa que el compuesto CuQuinina presenta una actividad antiparasitaria de prácticamente el 100%.



GRÁFICA N°22: Porcentaje de parasitemia de los fármacos a concentración 100nM

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Capítulo III:

- ¹ **C.A. Guerra, R.W. Snow, S.I. Hay.** *Defining the Global Spatial Limits of Malaria Transmission in 2005. ADVANCES IN PARASITOLOGY .2006,(62) 157-180*
- ² **Hay SI, Guerra CA, Tatem AJ, Noor AM, Snow RW.** *The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future. 2004 Jun;4(6):327-36*
- ³ **Hoda Atta.** *Challenges and gaps in implementing RBM (Roll Back Malaria) in WHO EMR 1st RBM Partnership Steering Committee Meeting 26.06.2002 (1er congreso sobre malaria)*
- ⁴ **E I Samani FZ, Willett WC, Ware HJ.** *Nutritional and socio-demographic risk indicators of malaria in children under five: a cross-sectional study in a Sudanese rural community. J Trop Med Hyg. 1987; 90: 69-78.*
- ⁵ **Konradsen F, Amerasinghe P, van der Hoek W, Amerasinghe F, Perera D, Piyaratne M.** *Strong association between house characteristics and malaria vectors in Sri Lanka. Am J Trop Med Hyg. 2003; 68(2):177-81.*
- ⁶ **Butraporn P, Sornmani S, Hungsapruerk T.** *Social, behavioral, housing factors and their interactive effects associated with Malaria occurrence in East Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1986; 7: 386-92.*
- ⁷ **Guthmann JP, Llanos-Cuentas A, Palacios A, Hall AJ.** *Environmental factors as determinants of malaria risk. A descriptive study on the northern coast of Peru. Trop Med Int Health 2002; 7(6): 518-25.*
- ⁸ **Singhanetra-Renard A.** *Population movement, socioeconomic behavior and transmission of malaria in northern Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1986; 17(3): 396-405.*
- ⁹ **Ijumba JN, Mosha FW, Lindsay SW.** *Malaria transmission risk variations derived from different agricultural practices in an irrigated area of northern Tanzania. Med Vet Entomol 2002; 16(1): 28-38.*

- ¹⁰ **O sorio L, Todd J, Bradley DJ.** Travel histories as risk factors in the analysis of urban malaria in Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71(4): 380-86.
- ¹¹ **Danis-Lozano R, Rodriguez MH, Gonzalez-Cerón L, Hernández-Avila M.** Risk factors for *Plasmodium vivax* infection in the Lacandon forest, southern Mexico. *Epidemiol Infect* 1999; 122(3): 461-69.
- ¹² **Fitch y Kanjananggulpan.** The state of ferriprotoporphyrin IX in malaria pigment. *The Journal of Biological Chemistry.* 15, 1987, 262
- ¹³ **Baruch y Col.** Genetic diversity and chloroquine selective sweeps in *Plasmodium falciparum*. *The Journal nature* 1995.65, 53-61
- ¹⁴ **Ann. Taylor WR, Richie TL.** Tetracyclines specifically target the apicoplast of the malaria parasite *Plasmodium* . *Intern Med* 1997;126(12):963- 72.
- ¹⁵ **Renata Tonhosolo, Fabio L. D’Alexandri, Alejandro M. Katzin.** Carotenoid biosynthesis in intraerythrocytic stages of *plasmodium Falciparum*. *The journal of biological chemistry.* 2009. 1 (1):1-10
- ¹⁶ **J Coll , Wien Klin Wernsdorfer** Plants used traditionally to treat malaria in Brazil: the archives . *Intern Med*, 1994;43:57–61
- ¹⁷ **A. Acevedo Alcaraz, A.* Salvador García y A. Pons Castillo,** Diagnóstico rápido de paludismo (Malaria) basado en una técnica inmunocromatográfica. *Asociación española de farmacéuticos analistas Modesto la Fuente.* 2005, 3-280919-Madrid: 65-69
- ¹⁸ **García-Rodríguez JA y Picazo J.** Protozoos hemáticos. *Microbiología Médica General.* Madrid: Ediciones Mosby.
- ¹⁹ **Solari Soto Lesly, Soto Tarazona Alonso, Mendoza Requena Daniel.** Comparación de las densidades parasitarias en gota gruesa de sangre venosa y digitopunción, en el diagnóstico de *Malaria Vivax*. *Rev. Med. Hered.* 2002;13(4):140-143
- ²⁰ **White.** Artesunate/mefloquine treatment of multi-drug resistant *falciparum* malaria *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1992 (91), 574-577.
- ²¹ **Slater AF, Cerami A.** Impact of malaria on genetic polymorphism and genetic diseases Inhibition by chloroquine of a novel haem polymerase enzyme activity in malaria trophozoites. *Nature.* 1992 ,355(6356):167–169.
- ²² **Ordóñez L, Angulo E.** Desnutrición y su relación con el parasitismo intestinal en niños de una población de la Amazonia colombiana. *Biomédica* 2002; 22: 486-98.

²³ Karbwang y Col. Disposition of oral quinine in acute falciparum malaria. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1991

²⁴ Mueller I, Kaiok J, Reeder JC, Cortes A: The population structure of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* during an epidemic of malaria in the Eastern Highlands of Papua New Guinea. *Am J Trop Med Hyg* 2002, 67(5):459-464.

²⁵ F. Kwakye-Berko and sr Meshnick , Binding of chloroquine to DNA. *Mol. Biochem. Parasitol.* 35 (1989), pp. 51–55

²⁶ Meshnick, Milhous, W. K., and B. G. Schuster . Malaria: Obstacles and Opportunities Chloroquine as an intercalator: a hypothesis revisited. *Parasitology* 1990. 6:77-79

²⁷ Cui L, Escalante AA, Imwong M, Snounou G. The genetic diversity of *Plasmodium vivax* populations. *Trends Parasitol* 2003;19: 220-6.

²⁸ Veignie , Moreau. The mode of action of chloroquine. Non-weak base properties of 4-aminoquinolines and antimalarial effects on strains of *Plasmodium*. 1991;85(2):229-37.

²⁹ Graninger W, Thalhammer F, Hollenstein U, Zotter G, Kremsner P. Serum protein concentrations in *Plasmodium falciparum* malaria. *Acta Trop* 1992; 52: 121-8.

³⁰ Fischer PR. Malaria and newborns. *J Trop Pediatr*2003; 49(3): 132-4.

³¹ Dubey ML, Weingken C, Ganguly NK, Mahajan RC. Comparative Evaluation of Methods of Malaria Parasite Density Determination in Blood Samples from Patients & Experimental Animals. *Indian J Med Res*; January 1999; 109:20-27.

³² (Warhurst, 1988) Carstairs V, Lowe M. Small area analysis creating an area base for environmental monitoring and epidemiological analysis. *Comm Med* 8, 1986; 15-28.

³³ John C. Wootton¹, Xiaorong Feng, Michael T. Ferdig, Roland A. Cooper, Genetic diversity and Chloroquine selective sweeps in *Plasmodium falciparum*.*Nature* 2002;418, 320-323

³⁴ Juhani Lähdevirta, Raimo Tenhunen. Heme catabolism in human kidneys. Effect of various nephritides *Clínica Chimica Acta*, Volume 77, Issue 2, 1 June 1977, Pages 125-130

³⁶ Jaime Carmona-Fonseca. Proteínas plasmáticas viscerales, malaria y desnutrición en niños colombianos *Visceral plasma proteins. Malaria and malnutrition in Colombian children.* 1996,23:125-139

³⁷ White, N. J., The assessment of antimalarial drug efficiency. *Trends Parasitol.*, 2002, 18, 458–464.

³⁸ García Quetglas, J.R. Azanza Perea, B. Sádaba Díaz de Rada ,J. Honorato Pérez. Antiparasitarios: antipalúdicos. Antiprotozoarios, antihelmínticos y ectoparasiticidas. *Medicine* 1998; 7(76): 3533-3549

³⁹ Ver referencia 4 de proyecto de tesis 1

⁴⁰ James W. Gathirwa Geoffrey M. Rukunga Eliud N. M. Njagi . Sabah A. Omar . Anastasia N, Guantai. Charles N. Muthaura , Peter G. Mwitari , Cecilia W. Kimani Æ Peter G. Kirira Æ Festus M. Tolo , Teresa N. Ndunda , Isaiah O. Ndiege. *In vitro anti-plasmodial and in vivo anti-malarial activity of some plants traditionally used for the treatment of malaria by the Meru community in Kenya.* J Nat Med .2007; 61:261–268

⁴¹ Herbert Rodrigues Goulart, Emília A. Kimura, Valnice J. Peres, Alicia S. Couto, Alejandro M. Katzin. *Terpenes Arrest Parasite Development and Inhibit Biosynthesis of Isoprenoids in Plasmodium falciparum.* Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2004,48(7): 2502–2509

⁴² Renata Tonhosolo¹, Fabio L. D’Alexandri¹, Alejandro M. Katzin. *Carotenoid biosynthesis in intraerythrocytic stages of plasmodium Falciparum.* The journal of biological chemistry.2009.1 (1):1-10

⁴³ Giovanni Garavito, Stephane Bertani, Eric Deharo. *Hallazgos complementarios sobre la actividad antimalárica del azul de metileno y su toxicidad.* vitae, revista de la facultad de química farmacéutica, universidad de antioquia, medellín, colombia issn 0121-4004. 2008, 15(1): 91-95

⁴⁴ Weselucha-Birczynska, A.; Oleksyn, B. J.; Hoffmann, S. K.; Sliwinski, J.; Borzecka-Prokop, B.; Goslar, J.; Hilczer, W.; Inorg. Chem. 2001, 40, 4526.

⁴⁵ Nikhil H. Gokhale a, Subhash B. Padhye , David C. Billington , Daniel L. Rathbone , Simon L. Croft , Howard D. Kendrick , Christopher E. Anson , Annie K. Powell. *Synthesis and characterization of copper(II) complexes of pyridine-2-carboxamidrazones as potent antimalarial agents.* Inorganica Chimica Acta 2003;349 :23- 29.

⁴⁶ O. O. Ogunlana, O. E. Ogunlana, O.G. Ademowo. *Comparative in vitro assessment of the antiplasmodial activity of quinine – zinc complex and quinine sulphate.* Scientific Research and Essay.2009,4 (3):180-184

⁴⁷ Trager, W., and Jensen, J. B. (1976) Science 193(4254), 673-675

⁴⁸ Rodrigues Goulart, H., Kimura, E. A., Peres, V. J., Couto, A. S., Aquino Duarte, F. A., and Katzin, A. M. *Antimicrob Agents Chemother*(2004) 48(7), 2502-2509

⁴⁹ Ficha de seguridad basada en: Moore, G.E. and Kitamura, H., *Cell Line Derived from Patient with Myeloma.* NY State Journal of Medicine(1968). 68,2054-2060.

⁵⁰ Ficha de seguridad basada en: **Gurr, E.** *The rational use of dyes in biology* p. 115, Leonard Hill, London, 1965.

⁵¹ **Cuéllar F, Restrepo A, Falabella F.** *Fundamentos de medicina: hematología*, 5ª ed. Medellín: Corporación para investigaciones biológicas; 1998.

⁵² World Health Organization. *Assesment of therapeutic efficacy of antimalarial drugs for uncomplicated falciparum malaria in areas with intense transmission.* Geneva: WHO; 1996. (WHO Report MAL/96.1077.)

REFERENCIAS DE INTERNET

i) www.gipeit.com/imagenes/pirupiru.PNG&imgrefurl=http://www.gipeit.com/informacioningles.html

ii) www.who.int/topics/malaria/es/

iii) www.minsa.gob.pe/portada/

iv) www.rbm.who.int

CAPÍTULO IV:

CONCLUSIONES

- Se sintetizó y caracterizó el complejo $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Qn})]_2$ por difracción de rayos X, en el cual se confirma la estructura, la cual es corroborada por análisis UV-Vis, FTIR, EPR, susceptibilidad magnética y análisis termogravimétrico
- El complejo $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\mu\text{-Quinina})]_2$ presenta actividad antimalárica (en la estadio esquizonte) a concentraciones ($0.0079 \mu\text{g cm}^{-3}$) menores que los de la quinina ($0.0195 \mu\text{g cm}^{-3}$), lo cual evidencia la potenciación de la actividad biológica con la inserción del metal.