

RESUMEN

En este proyecto de tesis se planteó la evaluación de la actividad peroxidasa, antimicrobiana y hemolítica de los complejos de coordinación del ácido meclofenámico con los iones metálicos Cd(II), Pb(II), Zn(II), Cu(II), Co(II) y Cr(III). Los complejos obtenidos se caracterizaron por espectroscopía de infrarrojo, ultravioleta visible, espectrometría de masas y difracción de rayos X, cuando pudieron creerse monocristales de tamaño adecuado. La actividad peroxidasa fue determinada siguiendo la polimerización de guayacol en presencia de H₂O₂, en una solución de agua/acetona. La actividad antimicrobiana se obtuvo mediante la prueba de sensibilidad por difusión con discos y por un sistema de macrodilución en caldo para determinar la concentración mínima inhibitoria en las cepas de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Bacillus subtilis*. La actividad hemolítica se determinó en gelosa sangre expuesta a los compuestos, y mediante la aplicación de los mismos en suspensión y disueltos en 10 µL de acetona a eritrocitos humanos lavados y con anticoagulante. Se obtuvieron siete complejos de coordinación, los cuales son [Cd(C₁₄H₁₀NO₂Cl₂)₂•(CH₃OH)]₂ (**1**), [Cr(C₁₄H₁₀NO₂Cl₂)₃] (**2**), [Pb(C₁₄H₁₀NO₂Cl₂)₂•H₂O]_n (**3**), [Co(C₁₄H₁₀NO₂Cl₂)₂•2H₂O] (**4**), [Zn(C₁₄H₁₀NO₂Cl₂)₂•2H₂O] (**5**), [Cu(C₁₄H₁₀NO₂Cl₂)₂] (**6**) y [Cu(C₁₄H₁₀NO₂Cl₂)₂•(C₅H₅N)₂] (**7**). De éstos, 1, 4, 5, 6 y 7 fueron complejos cristalinos, y sólo de los complejos **1** y **7** se obtuvieron estructuras moleculares por difracción de rayos X, que revelan que el primero es un complejo polimérico y el segundo es un complejo discreto. En la prueba de actividad peroxidasa el complejo **4** fue el que mostró actividad catalítica mediante una reacción de primer orden, con una k₁ de 1 x 10⁻⁴ s⁻¹. En la prueba de actividad antimicrobiana, todos los complejos, a excepción del **2**, provocaron inhibición de crecimiento en algunas de las cepas analizadas, obteniéndose así diferentes valores de concentración mínima inhibitoria que serán discutidos posteriormente. En cuanto a la actividad hemolítica, ninguno de los complejos sintetizados mostró dicha actividad *in vitro*. De esta manera, se pudo determinar que algunos de los complejos metal-ácido meclofenámico poseen actividad antimicrobiana contra bacterias Gram positivas y negativas, sólo uno mostró actividad catalítica de tipo peroxidasa y ninguno mostró actividad hemolítica. Los resultados obtenidos se discutirán a continuación.

ABSTRACT

In this thesis, the peroxidase, antimicrobial and haemolytic activity of meclofenamic acid coordination complexes with the metallic ions Cd (II), Pb (II), Zn (II), Cu (II), Co (II) and Cr (III) was evaluated. The complexes were characterized by infrared spectroscopy, mass spectrometry, UV-Vis spectroscopy and X-ray diffraction, when single crystals were obtained. The peroxidase activity was determined by following the guayacol polymerization with H₂O₂, in a H₂O/acetone solution. The antimicrobial activity was measured by disc diffusion test and macrodilution system in liquid culture media to determine the minimum inhibitory concentration for the bacteria *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Bacillus subtilis*. The haemolytic activity was determined in blood agar with the complexes, and with the application of the coordination complexes suspended and dissolved in 10 µL of acetone to red blood cells, washed and with anticoagulant. In this work, seven coordination complexes were obtained, and they are [Cd(C₁₄H₁₀NO₂Cl₂)₂•(CH₃OH)]₂ (1), [Cr(C₁₄H₁₀NO₂Cl₂)₃] (2), [Pb(C₁₄H₁₀NO₂Cl₂)₂•H₂O]_n (3), [Co(C₁₄H₁₀NO₂Cl₂)₂•2H₂O] (4), [Zn(C₁₄H₁₀NO₂Cl₂)₂•2H₂O] (5), [Cu(C₁₄H₁₀NO₂Cl₂)₂] (6) and [Cu(C₁₄H₁₀NO₂Cl₂)₂•(C₅H₅N)₂] (7). Of those, compounds 1, 4, 5, 6 and 7 were crystalline, but only the X-ray crystal structures of Cd (II) (1) and Cu (II) (7) metallic complexes could be obtained. The structures revealed that 1 is polymeric and 7 is a discrete complex. The peroxidase activity test revealed that the complex 4 has catalytic activity, and the reaction was of first order with a $k_1 = 1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$. In the test of antimicrobial activity, the complexes 1, 3, 4, 5, and 6 shown growth inhibition in some bacterial cultures, and from there, values of minimum inhibitory concentration for the different evaluated strains were obtained. The coordination complexes didn't cause haemolytic activity *in vitro*. This research indicates that the complexes of metal-meclofenamic acid are toxic for Gram positive and negative bacteria. Only the cobalt complex has peroxidase activity and none complex have haemolytic activity. The results obtained will be discussed in this work.