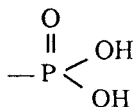


## LOS ACIDOS DIFOSFONICOS: USOS Y APLICACIONES

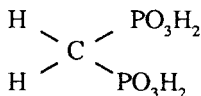
David Borjas A. y Nadia Gamboa F.\*

### INTRODUCCION

Los ácidos fosfónicos son compuestos orgánicos que contienen uno o más grupos fosfonato:

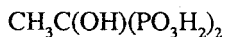


Compuestos de este tipo son de gran interés, en especial los ácidos bisfosfónicos geminales. El más simple de este tipo particular de compuestos es el ácido metilendifosfónico:



Los derivados más estudiados de este ácido son:

- ácido diclorometilendifosfónico:  $\text{Cl}_2\text{C}(\text{PO}_3\text{H}_2)_2$
- ácido 1-hidroxietiliden-1.1-difosfónico:



---

\* PUCP, Departamento de Ciencias, Sección Química

Son utilizados en estudios biomédicos relacionados con el fenómeno de calcificación de tejidos blandos, metabolismo de la vitamina D, en radioquímica y como agentes secuestrantes en tratamiento de agua [1,2].

También se ha empezado a realizar investigaciones con los ácidos amino-alquiliden-bisfosfónicos:  $R-C(NH_2)(PO_3H_2)_2$ , donde el grupo R es alquilo o arilalquilo.

En anteriores artículos se delineó las formas de obtención y características químicas de los ácidos fosfónicos [3,4,5].

En el presente artículo se mostrará los diversos campos de aplicación de estos compuestos.

## APLICACIONES

a) *Sustitución Isotópica*: El uso de  $^{32}PCl_3$ ,  $^{33}PCl_3$ ,  $^{13}CH_3COOH$ ,  $^{14}CH_3COOH$ ,  $^{13}CH_3CONH_2$  como reactivos de partida da lugar a la obtención de compuestos marcados que son de gran utilidad en estudios de metabolismo, farmacocinética y mecanismos enzimáticos. Sistemas idóneos a ser investigados de esta manera son procesos de fosforilación y transporte a través de membranas [1].

b) *Productos de Uso Terapéutico*: Los ácidos difosfónicos o sus sales poseen gran afinidad por calcio, esto ha llevado a la síntesis de compuestos que tienen una acción efectiva en la protección anticaries al evitar la formación de sales de calcio en las piezas dentales. También se han desarrollado fármacos, con grupos fosfonato, que inhiben la calcificación de tejidos blandos, como arterias y órganos, ocasionada por enfermedades degenerativas o hereditarias [1].

c) *Usos en Radiofarmacia*: Se han desarrollado técnicas de exploración de órganos y tejidos, que recurren a la aplicación al paciente de una solución de complejos de tecnecio 99-m, un emisor gamma de vida media 6 h, con la finalidad de obtener imágenes claras de un determinado órgano y poder realizar diagnósticos que de otra manera necesitan intervención quirúrgica.

Los complejos de tecnecio con fosfonatos han probado su eficacia en tejidos óseos, tejidos en proceso de calcificación y zonas infartadas del corazón [2].

La matriz mineralizada del hueso, llamado hueso cortical, consiste principalmente en hidroxiapatito cristalizado,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . La fuente de fosfatos para el crecimiento de estos cristales es la hidrólisis enzimática de ésteres fosfato y pirofosfato. Se descubrió que el pirofosfato de tecnecio 99-m podía localizarse en la superficie ósea, pero la hidrólisis del pirofosfato producía disminución de la claridad y resolución de las imágenes obtenidas. Poco tiempo después se encontró que los ácidos difosfónicos que forman complejos con tecnecio 99-m servían mucho mejor a estos propósitos. Los difosfonatos de tecnecio 99-m probaron ser los agentes de ocasión porque no eran metabolizables y proporcionaban una mejor resolución de tejidos [2].

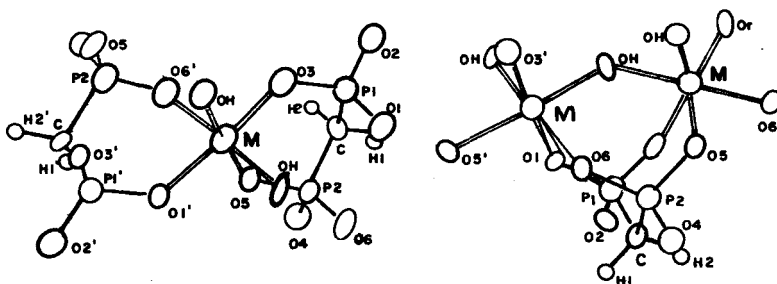
Desde el descubrimiento de este tipo de agentes, una variedad de ligandos difosfonatos han sido utilizados para formar complejos, algunos de los cuales se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1. Acidos Difosfónicos que forman complejos

$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{R}_1 \quad \text{O} \\ \parallel \quad   \quad \parallel \\ \text{Acido: H} - \text{O} - \text{P} - \text{C} - \text{P} - \text{O} - \text{H} \\   \quad   \quad   \\ \text{O} \quad \text{R}_2 \quad \text{O} \\   \quad   \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	$\text{R}_1$	$\text{R}_2$
Metilendifosfónico (MDP)	H	H
Hidroximetilendifosfónico (HMDP)	OH	H
N-Metilaminometilendifosfónico (NMMDP)	$\text{NCH}_3$	H
N,N-Dimetilaminometilendifosfónico (DMAD)	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H
2,3-Dicarboxipropildifosfónico (DPD)	$\begin{array}{c} -\text{CHCOOH} \\   \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	H
Hidroxietilidifosfónico (HEDP)	OH	$\text{CH}_3$
3-Amino-1-hidroxipropildifosfónico (APD)	OH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$

d) *Agentes de Coordinación Multidentados*: Los ácidos difosfónicos o sus sales actúan eficazmente como ligandos de iones metálicos, como por ejemplo: Ca(+2), Mg(+2), Cu(+2), Co(+3), etc. También otros iones de metales de transición pueden formar complejos dependiendo de las características funcionales y estructurales (Fig. 1). Es por esta cualidad que se aplican en procesos textiles y en la industria del papel, donde se usan para controlar la concentración de iones de metales pesados, reducir la dureza del agua, evitar manchas de óxido de hierro y prevenir la deposición o reposición de sólidos indeseados [6].

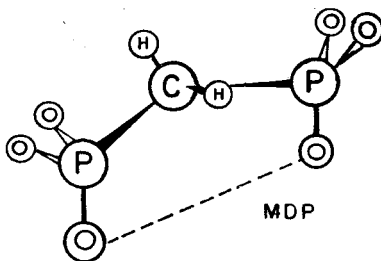
Una aplicación importante es su uso para lograr el efecto “threshold”, mediante el cual una pequeña cantidad de estos compuestos puede inhibir la nucleación de cristales de una solución saturada. Esta inhibición previene la precipitación de materiales indeseables a lo largo de un proceso industrial.



**Figura 1.** Modos de coordinación de ligandos difosfónicos con metales de transición.

En los difosfonatos los grupos fosfonato geminales constituyen dos puntos de coordinación y con la inclusión de otros grupos (como por ejemplo:  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ) en el carbono geminal se logra un tercer punto de coordinación. En la Figura 2 se puede visualizar los tipos de coordinación posibles para estos compuestos [7].

Ligando bidentado



Ligando tridentado

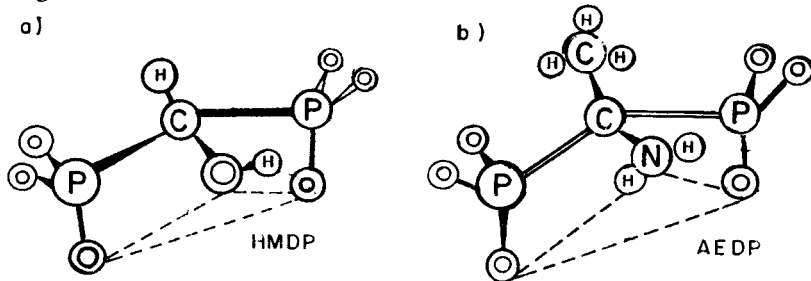


Figura 2. Tipos de coordinación de ligandos difosfónicos

Adicionalmente y buscando aprovechar estas características se los estudia como agentes quelatantes específicos en química analítica, su uso en resinas de intercambio iónico, así como en polímeros para ser empleados en la recuperación o extracción de metales pesados de aguas residuales o marinas, por ejemplo: Au, U, Pb, Ti, y tierras raras (Fig. 3).

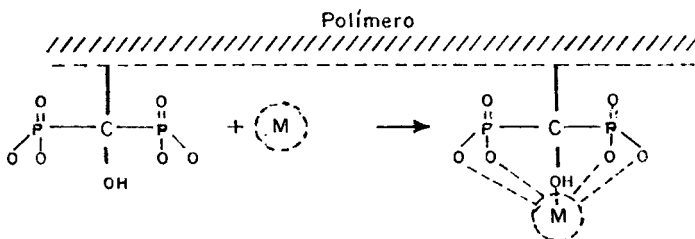


Figura 3. Acción quelatante de los grupos difosfónicos en polímeros.

e) *Agentes inhibidores de corrosión:* Los ácidos bisfosfónicos que contienen sustituyentes hidroxilo, amino o carboxilo poseen propiedades como agentes inhibidores de corrosión ferrosa.

Este tipo de compuestos junto con los polielectrólitos, pertenecen a la familia más efectiva de inhibidores.

Estos inhibidores aparentemente ejercen su influencia en la superficie metálica, por adsorción, originando una película hidrofóbica de moléculas que provocan un aumento del potencial de la superficie metálica respecto a la superficie original, disminuyendo así la velocidad de corrosión (Fig. 4) [8].

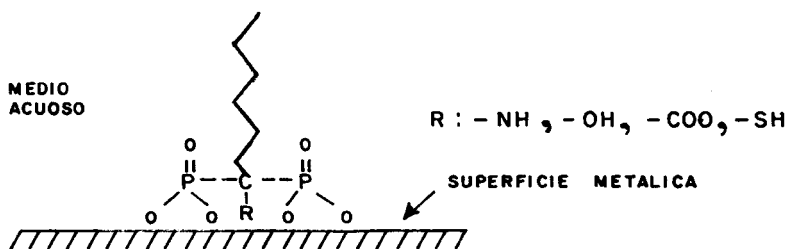


Figura 4. Adsorción de los inhibidores sobre superficies metálicas

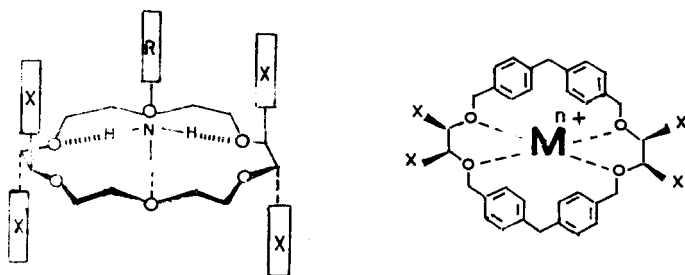
d) *Agentes de limpieza:* Los compuestos fosfónicos, por sus propiedades, han ganado aceptación en aplicaciones como: detergentes líquidos, limpiadores de superficies duras industriales y estabilizadores en soluciones blanqueadoras [7].

e) *Diseño de Catalizadores Selectivos:* Desarrollos recientes en el diseño de catalizadores altamente selectivos están teniendo gran acogida en la Química debido a las posibilidades de síntesis eficientes y de modificación de moléculas con el fin de entender las interacciones moleculares relacionadas a la coordinación en catálisis enzimática.

Complejos quirales de metales de transición han probado ser catalizadores muy útiles en síntesis orgánica. Son ejemplos notables la catálisis de la epoxidación de alcoholes alílicos por intermedio de tartratos de titanio y la hidrogenación por intermedio de un catalizador quiral de rodio [9].

Moléculas que contienen en su estructura cavidades conteniendo o reteniendo iones metálicos (éteres corona o criptanos), han sido asociadas a grupos nucleofílicos y cofactores con el objetivo de construir catalizadores que simulen reacciones de catálisis enzimática [10, 11]. Por ejemplo, éteres corona bifuncionales y ciclodextrinas han sido desarrollados para realizar hidrólisis selectivas y reacciones de transaminación de sustratos pequeños [12].

Aunque estos catalizadores no tienen aún aplicación general, poseen, sin embargo, la posibilidad de ser usados para reproducir y estudiar mecanismos enzimáticos (Fig. 5).



X: COO<sup>-</sup>, CONHR, CONMe, PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>

Figura 5. Ejemplos de catalizadores y de posible aplicación en mecanismos enzimáticos

La síntesis de este tipo de catalizadores requiere la generación de moléculas bifuncionales con puntos de coordinación capaces de discriminar moléculas complejas polifuncionales como también con grupos funcionales o centros activos para la catálisis en sí.

Es importante indicar que los ácidos fosfónicos poseen la versatilidad sintética y capacidad de coordinación necesaria para ser utilizados en el desarrollo de estas técnicas, dado que químicamente reproducen el comportamiento de los grupos fosfato, pirofosfato y otras sustancias fosforiladas de presencia decisiva en procesos bioquímicos.

La preparación de catalizadores selectivos para ser usados en reacciones como ruptura de enlaces específicos, condensaciones o modificación de polímeros naturales y sintéticos, es un paso de gran importancia para el diseño de drogas, biología molecular y química de materiales [13].

Con esta breve visión de las aplicaciones y potenciales usos de los ácidos difosfónicos queremos despertar el interés de los diversos profesionales, químicos, bioquímicos, médicos, e ingenieros por esta rama interesante y accesible de la química del fósforo, que en la actualidad se viene desarrollando en el Departamento de Química de la Pontificia Universidad Católica del Perú.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Francis, Marion D., Centner, Rosemary L. (1978) *J. Chem. Educ.* **55**, 760.
2. Pinketon, Thomas C. et al. (1985) *J. Chem. Educ.* **62**, 1106.
3. Gamboa Fuentes, Nadia (1989) *Revista de Química PUCP* **3**, 29.
4. Leidinger, Walter (1988) *Revista de Química PUCP*, **2**, 171.
5. Gamboa, Nadia, Leidinger, Walter (1989) *Revista de Química PUCP*, **3**, 121.
6. Toy, Arthur D. F., Wals, Edward N. (1987) **Phosphorus Chemistry in Every Day Living**. p. 101 Ed. Am. Chem. Soc., New York.
7. Jurisson, Silvia S. et al. (1983) *Inorg. Chem.* **22**, 1332
8. Mikroyannidis, John A. (1987), *Phosphorus and Sulfur* **32**, 113-118
9. Noyori, R. et al. (1987) *J. Am. Chem. Soc.* **109**, 5856.
10. Breslow, R. (1982) *Science*, **218**, 532
11. Lehn, J. (1985) *Science*, **227**, 849
12. Cram, D. J. (1983) *Science*, **219**, 1177
13. Schultz, P. G. (1988) *Science*, **240**, 426.