

La Nueva Farmacoterapia Inorgánica X. Compuestos de Boro

ENRIQUE J. BARAN

*Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas,
Universidad Nacional de La Plata, calles 47 y 115, 1900 La Plata, Argentina*

RESUMEN. Se discuten brevemente algunos aspectos generales de la química y la bioquímica del boro y se analiza la actividad farmacológica y aplicaciones del ácido bórico y algunas de sus sales, así como de una serie de organoboratos. Finalmente, se remarca el interés e importancia de los compuestos de boro en tratamientos anti-tumorales, principalmente a través de la reacción nuclear $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$.

SUMMARY. "The New Inorganic Pharmacotherapy. X. Boron Compounds". Some general aspects of the chemistry and biochemistry of boron are briefly discussed. The pharmacologic activity and applications of boric acid and some of its salts as well as those of a series of organoborates are analyzed. The importance of boron compounds in cancer therapy, essentially in relation with the nuclear reaction $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, is specially emphasized.

ALGUNOS ASPECTOS GENERALES DE LA QUIMICA Y BIOQUIMICA DEL BORO

Con la configuración electrónica $2s^2 2p^1$ el boro resulta ser el primer elemento del sistema periódico con dos diferentes sub-capas electrónicas de valencia ocupadas. Ambas capas participan, invariablemente, en la formación de enlaces. El hecho de poseer más orbitales de valencia que electrones disponibles hace que, en muchos de sus compuestos, el boro sea un fuerte centro ácido, muy ávido de electrones (acidez de Lewis)¹.

Desde el punto de vista estructural, normalmente el boro forma uniones covalentes utilizando las orbitales híbridas sp^2 , generando compuestos de geometría triangular-

plana. La interacción de estas unidades con especies aniónicas o neutras permite la rehibridización de sp^2 a sp^3 , obteniéndose especies de geometría tetraédrica¹.

Desde el punto de vista químico su comportamiento es bastante singular y único, mostrando sólo escasas analogías con el aluminio y los restantes elementos de su grupo. Presenta, en cambio, algunas relaciones interesantes con el silicio. Algunos pocos comentarios servirán para ilustrar sus características y comportamiento general¹:

a) Mientras que el B_2O_3 y el $\text{B}(\text{OH})_3$ son ácidos, el $\text{Al}(\text{OH})_3$ es un hidróxido básico, con débiles propiedades anfotéricas.

b) La química de los sistemas oxigenados del boro es sumamente rica y, si bien no

PALABRAS CLAVE: Farmacoterapia; Compuestos de boro; Acido bórico; Organoboratos; Boro en Oncología.

KEY WORDS: Pharmacotherapy; Boron compounds; Boric acid; Organoborates; Boron in cancer therapy.

tan variada y amplia como la del silicio, presenta principios estructurales similares a la de éste. En el caso del silicio la unidad estructural básica de los sistemas oxigenados es el tetraedro SiO, mientras que en los de boro, esta unidad es el triángulo BO₃. Ambas unidades son capaces de compartir oxígenos, generando anillos, cadenas, capas y otras estructuras complejas. En muchos compuestos naturales aparecen también tetraedros BO₄ como constituyentes de complejos esqueletos estructurales ^{2,3}.

c) La química de los hidruros de boro es la más rica después de la del carbono y, en algunos aspectos, mucho más compleja que la de éste. El comportamiento químico de estos hidruros guarda también algunas analogías con el de los compuestos similares de silicio, los que, empero, son mucho menos abundantes y variados en su estructura.

d) También la química de los haluros sencillos de boro y silicio tiene cierta analogía, siendo bastante diferente a la de los compuestos similares de aluminio o carbono.

e) Un aspecto químico remarcable y muy importante en relación con el comportamiento biológico del elemento, es la facilidad con que el ácido bórico puede formar ésteres alquílicos o arílicos del tipo B(OR)₃ o similares. Con especies polihidroxiladas y

que contienen grupos oxhidrilo 1,2 en posición *cis*, el ácido bórico puede formar quelatos 1:1 o 1:2 en sucesivas etapas de reacción ^{1,4}. Estos compuestos en los que el boro presenta coordinación tetraédrica constituidos por anillos de cinco miembros (ver Fig. 1 a, b), son muy estables, ya que estos anillos están libres de tensión ⁴. Con especies que poseen oxhidrilos en posición 1,3 se pueden formar anillos no planares de seis miembros (ver Fig. 1 c) ⁴. En los complejos del tipo 1:1 (Fig. 1 a), la acidez de los grupos OH ligados al boro excede a las del ácido libre. Esta es la razón por la cual se adiciona glicerina al ácido bórico a efectos de poder titularlo con solución standard de NaOH.

Desde el punto de vista biológico, desde hace más de 80 años se sabe que el boro es un micronutriente esencial para las plantas vasculares ^{5,6}. Menos segura es su esencialidad para los animales y el Hombre aunque existen algunas evidencias de ella, habiéndose sugerido que su deficiencia podría ser responsable de algunos problemas alérgicos en piel así como de algunos desórdenes gastrointestinales y hepáticos ^{6,7}.

Si bien, como queda dicho, su esencialidad para las plantas vasculares está claramente demostrada y sospechada tam-

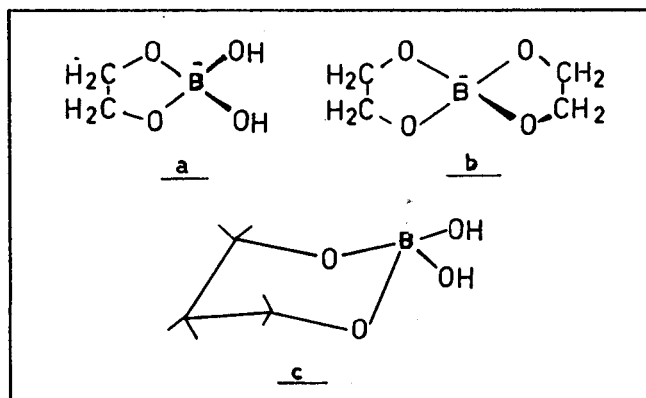


Figura 1. Complejos de ácido bórico con *cis*-dioles 1,2 (estequiometría 1:1 (a) y estequiometría 1:2 (b) y con *cis*-dioles 1,3 (c)).

bién para algunos otros grupos vegetales, no se conocen aún con certeza funciones bioquímicas específicamente ligadas al boro, aunque existen evidencias firmes de su influencia sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, la acción hormonal y el funcionamiento de membranas ^{5, 6}. Muchos autores sostienen que la participación del boro en estos y otros procesos ocurriría en forma indirecta a través de ciertos mecanismos de regulación en los que el boro formaría quelatos con diferentes moléculas orgánicas, ricas en grupos OH⁻, haciendo uso de la antes comentada facilidad en generar ésteres a través de uniones B-OH, descartando así la intervención directa del elemento en un proceso metabólico específico ^{5, 8}.

Por otra parte, parece también un hecho bien establecido que los fertilizantes conteniendo compuestos de boro tienen un efecto altamente beneficioso sobre la calidad de los suelos de cultivo y el desarrollo y crecimiento de las especies en ellos sembradas ^{6, 7}.

Asimismo, en años recientes se han descubierto algunas novedosas y peculiares propiedades bioquímicas de compuestos de boro que podrían ser explotadas en la quimioterapia. Este aspecto ha vuelto a despertar gran interés en las posibilidades terapéuticas de los compuestos de este elemento y a ellas habremos de referirnos en detalle en el resto de este artículo.

COMPUESTOS DE BORO Y SU ACTIVIDAD FARMACOLOGICA

Acido bórico y sus sales. El ácido bórico se utiliza desde hace más de 200 años en la práctica médica, tanto para uso interno (sedante, espasmolítico, diurético) como externo (antiséptico, introducido por Lister en 1875). Aún hoy el ácido bórico figura en numerosas Farmacopeas y Recetarios y

su consumo es realmente muy elevado. Por ejemplo, según estadísticas del año 1969, un país tan pequeño como Suiza, si bien con una industria químico-farmacéutica muy desarrollada, consumía del orden de 20 ton/año de ácido bórico para uso farmacéutico ⁹.

No obstante, en años recientes se han ido acrecentando las críticas en torno a la utilización desmedida de este producto, ante todo porque hay amplia evidencia acerca de su relativa ineficacia, así como respecto a la toxicidad generada por resorción durante tratamientos prolongados o uso de concentraciones muy elevadas. Y si bien el H₃BO₃ ha sido gradualmente desplazado por preparados terapéuticamente más activos, sigue desempeñando todavía un papel relativamente importante en recetas y especialidades medicinales de muy diverso tipo, ya sea en forma pura o en forma de algunas de sus sales, ésteres o complejos.

Los conocimientos actuales sugieren que el H₃BO₃ ya no debería ser empleado como componente activo principal en preparaciones farmacéuticas sino más bien como reactivo auxiliar en bajas concentraciones. En este sentido vale la pena remarcar que las soluciones "buffer" de borato parecen tener valiosas propiedades antibactericidas que pueden ser aprovechadas ventajosamente en la conservación de gotas oftálmicas o nasales ⁷. El borato de fenilmercurio, junto con el cloruro de benzalconio son considerados como los mejores conservadores de gotas oftálmicas ^{7, 10}. También existen formulaciones en forma de tabletas para la preparación de soluciones de uso oftálmico que contienen ácido bórico o bórax asociados a sustancias tales como el acetato de fenilmercurio, el cloramfenicol o el sulfato de neomicina ⁷.

El bórax, Na₂B₄O₇.10H₂O, una de las sales simples más comunes derivadas del ácido bórico, figura también en diversas

Farmacopeas y su uso homeopático está, asimismo, ampliamente difundido ¹¹. Se lo utiliza como antiséptico y bactericida suave en inflamaciones e infecciones de las mucosas. En mezclas con fenol, fenolato, mentol, timol, glicerina y clorofila y dispensado en forma de spray o para aplicaciones tópicas parece tener una actividad superior a 600.000 U.I. de penicilina ⁷. De todas formas, el valor terapéutico del bórax también ha sido muy cuestionado en años recientes ⁶. Por tal motivo, su utilización gradualmente ha quedado restringida al campo cosmético en la preparación de polvos y pomadas, así como de sales de baño.

Derivados del ácido bórico. Diversas sales del ácido bórico de alcaloides y de numerosas bases nitrogenadas se utilizan corrientemente en la práctica médica de muchos países. Algunos ejemplos son los siguientes ⁷: borato de colina (en desórdenes hepáticos y como antituberculoso), borato de procaína (anestésico local), borato de hexametilentramina (antiséptico renal), borato de neomicina (uso oftalmológico), borato de dodeciliguanidinio (fungicida). Los comple-

jos de ácido bórico con ácido láctico o trietanolamina han sido utilizados como anti-conceptivos. En este tipo de preparaciones también se han utilizado geles o pomadas conteniendo ácido bórico asociado a diversas sales de mercurio ⁷.

Uno de los compuestos más interesantes dentro de este grupo es, sin duda, el antibiótico llamado "Boromicina" ¹². El mismo fue aislado de cultivos de una especie de *Streptomyces antibioticus* (Waksman et Woodruff) constituyéndose, asimismo, en el primer compuesto natural conteniendo boro que pudo ser aislado y caracterizado estructuralmente ¹³. Su hidrólisis produce D-valina, ácido bórico y un compuesto macrocíclico polihidroxilado ^{12, 13}. El análisis estructural del mismo, realizado sobre una sal de rubidio obtenida por ruptura hidrolítica de la D-valina con Rb(OH), mostró que se trata de un complejo de ácido bórico de un ligando macrocíclico de alto peso molecular y fórmula empírica C₄₀H₆₈O₁₄ uno de cuyos grupos OH se esterifica con la D-valina ¹³. La Fig. 2 muestra una porción de la estructura, en el entorno inmediato al átomo de boro.

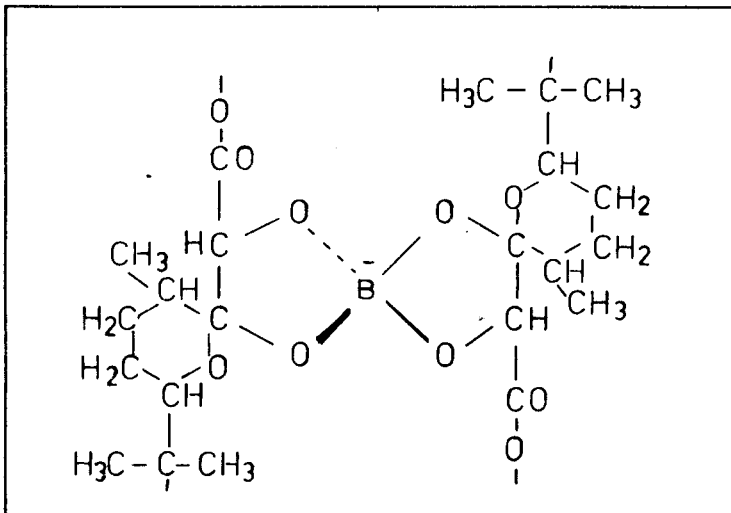


Figura 2. Coordinación del boro en la Boromicina (adaptado de referencia 13).

Incidentalmente, vale la pena recordar que también han sido descritos borato-derivados de diversos antibióticos (p. ej. eritromicina, dihidroestreptomicina, cloro-tetraciclina, etc.)⁷.

Organoboratos. Estos son compuestos que contienen, por lo menos, un sustituyente hidrocarbonado sobre el átomo de boro y los mismos han adquirido, en años recientes, un interés farmacológico muy grande.

Algunos triarilboranos, generalmente estabilizados con ciertas bases de Lewis (p. ej. aminas) han demostrado ser potentes fungicidas y germicidas de amplio espectro^{6,7}. Precisamente, la acción fungicida de muchos organoboranos parece ser una cualidad muy general de este tipo de compuestos.

Otro interesante antiséptico y bactericida resultó ser el ácido fenil-bórico (Fig. 3, a), especialmente en presencia de iones Ag(I) o Cu(II)¹⁴. Este compuesto tiene también propiedades sedantes⁷.

Algunos ésteres de ácidos aril-bóricos con cloramfenicol, que son muy estables hidrolíticamente, por formación de aductos intramoleculares, parecen poseer propiedades antibióticas¹⁵. También algunos derivados de ácidos aril-dibóricos, del tipo mostrado en la Fig. 3b, han sido sintetizados recientemente y estudiados en relación a una posible actividad farmacológica⁷.

Durante estudios de la actividad biológica y farmacodinámica de ácidos aril-bóricos y sus derivados, se descubrieron varios otros aspectos de interés farmacológico. Así por ejemplo, el ácido fenil bórico que, como se dijo, tiene de por sí ciertas propiedades sedantes, potencia notablemente la actividad de hipnóticos tales como el hidrato de cloral y los barbituratos, así como también la acción de la morfina, la codeína y la procaína^{6,7}. Un efecto potenciador similar presentan algunos ésteres cíclicos de ácidos de este tipo, p. ej. los esquematizados en la Fig. 3c y 3d. El éster cíclico del ácido p-tolilbórico mismo (Fig. 3c) es un muy efectivo tranquilizante^{6,7}.

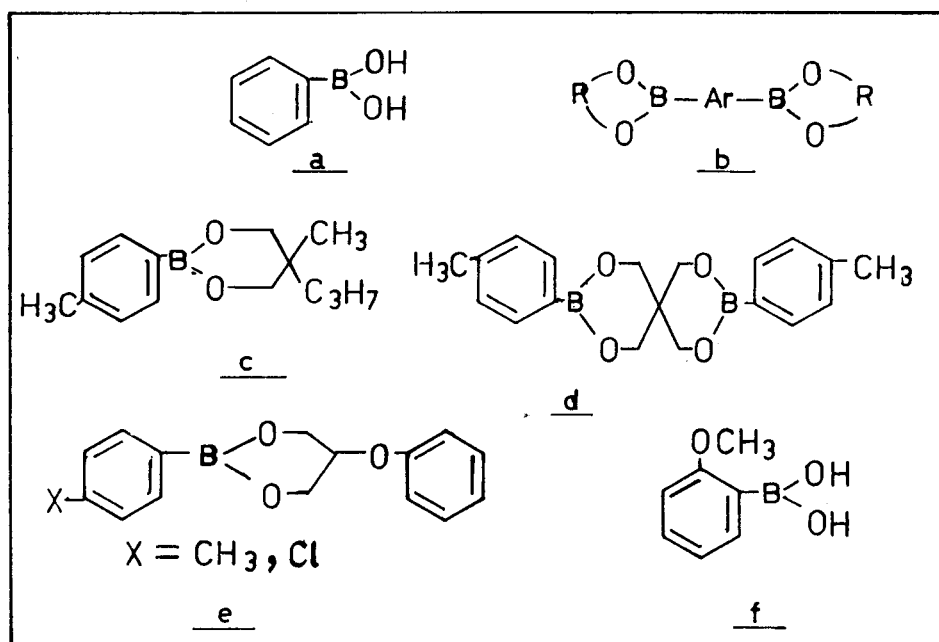


Figura 3. Acido fenil-bórico (a) y algunas especies estructuralmente relacionadas.

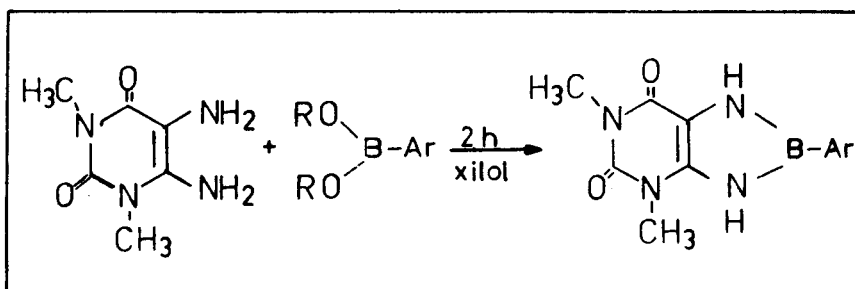


Figura 4. Principio general de síntesis de derivados de ácidos aril-bóricos con estructura de teofilina.

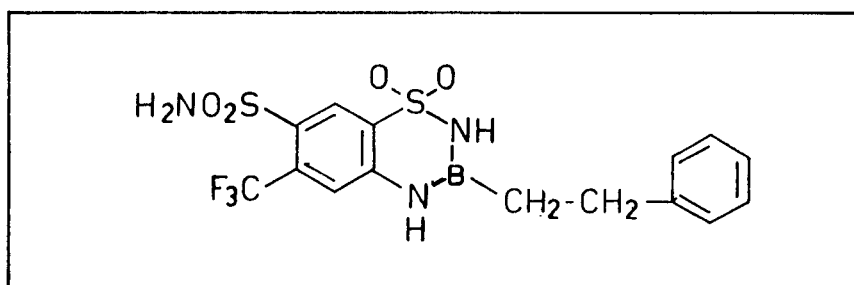


Figura 5. Derivado del ácido etil-bencenbórico con actividad diurética.

Otro grupo de sustancias relacionadas estructuralmente con las recién descritas (p. ej. las esquematizadas en las Fig. 3e y 3f) poseen potente actividad espasmolítica ^{6,7}.

También se han sintetizado y ensayado como posibles sustancias antivirales y antitumorales algunos derivados de ácidos aril-bóricos con estructura de teofilina. El principio general de síntesis (condensación de un ácido aril-bórico con *o*-diaminas aromáticas) se esquematiza en la Fig. 4. La actividad farmacológica de este tipo de compuestos aún no está claramente establecida, si bien algunos derivados de este tipo han mostrado tener suaves efectos analgésicos y/o antiinflamatorios ⁷.

Finalmente, cabe mencionar que algunos otros derivados organobóricos han demostrado poseer propiedades de interés farmacológico, tales como el efecto diurético del derivado de ácido alquil-bórico esquematizado en la Fig. 5 y que fue sintetizado si-

guiendo el esquema estructural de los diuréticos de la serie de las tiazidas ¹⁶, o la acción anticoagulante del ácido 3-amino-4-carboxi-fenilbórico (Fig. 6), especialmente cuando de lo maneja en forma de un complejo de glucosa ⁷.

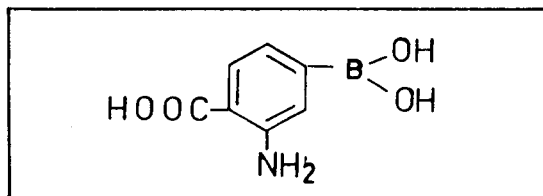
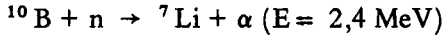


Figura 6. Acido 3-amino-4-carboxifenilbórico.

COMPUESTOS DE BORO EN ONCOLOGIA

El boro natural está constituido por dos isótopos estables, el ¹⁰B (abundancia 20%) y el ¹¹B (abundancia 80%)¹⁷. El ¹⁰B tiene una sección eficaz de captura extremadamente elevada (ca. 3840 barn)¹⁷ para absorber neutrones térmicos, sufriendo la siguiente reacción nuclear:



Esta reacción hace que este isótopo resulte particularmente atractivo para el tratamiento de tumores debido a que tanto el ^{10}B como los neutrones térmicos son inofensivos para los tejidos pero su interacción libera una radiación de alta energía, que puede destruir sustancias celulares. Es más, esta reacción tiene otras dos ventajas adicionales:

a) El tamaño de las dos partículas producidas (^7Li y α) limita grandemente el radio de acción de las mismas, lo que hace que la radiación producida quede prácticamente circunscripta a la región celular en la que se encuentran los núcleos de ^{10}B .

b) La elevada sección eficaz de captura del ^{10}B para neutrones térmicos, que es casi 4000 veces mayor que la del N y unas 10^6 veces superior a la del C y el O, hace que las posibles reacciones nucleares de neutrones térmicos con estos tres átomos, que son siempre abundantes en toda la materia orgánica, prácticamente carezcan de importancia frente a la captura de los proyectiles por parte del ^{10}B .

De esta manera resultaría posible producir una destrucción selectiva de tejido tumoral siempre que fuera posible enriquecer esos tejidos en ^{10}B (o simplemente con compuestos de boro, que de cualquier manera tendrían siempre un 20% de este isótopo). De todas formas, y con las posibilidades actuales de manejo de radiaciones que permiten dirigir haces de neutrones en forma especialmente muy localizada, tampoco sería grave que los tejidos sanos contuvieran boro, ya que si están alejados de la zona de irradiación, no sufrirían daño alguno.

Teniendo en cuenta estas muy interesantes posibilidades, numerosos grupos de investigación han sintetizado y ensayado compuestos de boro de muy diverso tipo y

características ⁵⁻⁷, presumiéndose en unas 200 las especies preparadas y probadas con este fin ⁶.

Los prerequisites que se consideran como indispensables para el uso de cualquiera de estos compuestos en terapias oncológicas humanas son los siguientes ¹⁸:

1. Los compuestos deben ser suficientemente solubles en agua, idealmente a un pH cercano a 7, a efectos de no perturbar notoriamente la fisiología del sistema y para permitir su aplicación por vía inyectable.

2. Los compuestos deben ser estables, de forma tal que *in vivo* no ocurra ni hidrólisis ni oxidación.

3. Dado que se necesitan unos 50 mg de boro por cada kg de tejido tumoral, para garantizar la efectividad de la reacción nuclear el compuesto debe tener una elevada concentración de B y/o una muy baja toxicidad.

4. Para garantizar una destrucción máxima del tejido tumoral es deseable que el mismo alcance a tener una concentración de boro mayor que la del tejido sano. Dado que el tejido canceroso crece más rápidamente que el normal, este enriquecimiento en boro podría obtenerse empleando purinas, pirimidinas o aminoácidos conteniendo boro.

5. En lo posible, los compuestos deberían ser incoloros, debido a las altas dosis que deben utilizarse.

Entre los compuestos ensayados para estos fines podemos mencionar, aparte del ácido bórico y del bórax, diferentes ésteres del ácido bórico y de ácidos aril-bóricos, compuestos poliméricos y aductos diversos, así como sales derivadas de los boranos.

Como metabolitos antagónicos que eventualmente alcanzarían concentraciones más altas en el tejido tumoral se han ensayado, entre otros, derivados de aminoácidos, de pirimidinas, de purinas, de quinazolinas y del benzimidazol, conteniendo boro ^{6, 7}.

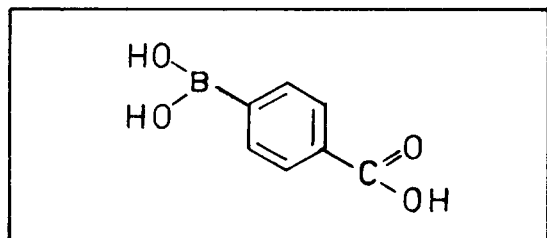


Figura 7. Acido *p*-carboxifenilbórico.

Muchos de los sistemas mencionados han sido investigados, esencialmente, en el tratamiento de tumores cerebrales ^{6, 18}. Los dos compuestos más promisorios, al menos para el tratamiento de este tipo de cánceres fueron la sal sódica del anión $B_{10}H_{10}^{2-}$ [decahidro-closo-decaborato(2-)] así como el ácido *p*-carboxifenilbórico (ver Fig. 7). Ambas

especies mostraron poseer alta estabilidad y, además, la primera es sumamente rica en boro.

Poco estudiado está todavía el efecto sobre los tumores poseen directamente los diversos antimetabolitos conteniendo boro que han sido preparados en años recientes. No se descarta la posibilidad de acción inhibitoria por parte de estas sustancias sobre el tejido tumoral, aun sin el efecto de la radiación neutrónica sobre el ^{10}B . ⁶

AGRADECIMIENTOS. El autor está incorporado al SAPIU, instituido por el CONICET, organismo al que agradece el constante y permanente apoyo a su labor.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cotton, F.A. y G. Wilkinson (1980) "*Advanced Inorganic Chemistry*", 4ta. Edic, Cap. 5, J. Wiley, New York
2. Edwards, J.D. y V. Ross (1960) *J. Inorg. Nucl. Chem.* 15: 329-37
3. Botto, I.L., E.J. Baran y C.R. Cortelezzi (1988) *Notas del Museo de La Plata (Serie Geol. N° 75)* 21: 143-51
4. Weser, U. (1967) *Struct. Bonding* 2: 160-80
5. Lovatt, C.J. y W.M. Dugger (1984) en "*Biochemistry of the Essential Ultratrace Elements*" E. Frieden, Ed.), Cap. 17. Plenum Press, New York
6. Kliegel, W. (1980) "*Bor in Biologie, Medizin und Pharmazie*", Springer Verlag, Berlin
7. Kiegl, W. (1972) *Pharmazie* 27: 1-14
8. Dugger, W.M. (1983) en "*Encyclopedia of Plant Physiology*" (A. Läuchli y R.L. Bielecki, Eds.), Springer Verlag, Heidelberg, 15: 626-50
9. Jaspersen, H.P. y M. Schlumpf (1969) *Schweiz. Apotheker-Ztg.* 107: 496-501
10. Müller, F. (1964) *Pharmaz. Praxis* 71
11. Voisin, H. (1969) "*Materia Medica des homöopathischen Praktikers*", Karl F. Hang Verlag, Heidelberg
12. Hütter, R., W. Keller-Schierlein, F. Knüsel, V. Prelog, G.C. Rodger, P. Suter, G. Vogel, W. Voser y H. Zähler (1967) *Hel. Chim. Acta* 50: 1533-9
13. Dunitz, J.D., D.M. Hawley, D. Miklos, D.N.J. White, Yu. Berlin, R. Marusic y V. Prelog (1971) *Helv. Chim. Acta* 54: 1709-13
14. Caujolle, F., R. Delas, P. Gayrel y R. Lagren (1954) *Ann. Pharm. Franc.* 12: 113-6
15. Ploquin, J. y L. Sparfel (1969) *Compt. Rend. hebd. Acad. Sci. Paris* 268: 1820-4
16. Yale, H.L., F.H. Bergheim, F.A. Sowinsky, J. Berstein y J. Fried (1962) *J. Amer. Chem. Soc.* 84: 868-73
17. Seelmann-Eggebert, W., G. Pfennig y H. Münzel (1974) "*Nuklidkarte*", 4ta. Edic., Kernforschungszentrum Karlsruhe
18. Soloway, A.H. (1964) en "*Progress in Boron Chemistry*" (J.H. Steinberg y A.L. Mc. Closkey, Eds.), Mc Millan, New York, 1: 203-34