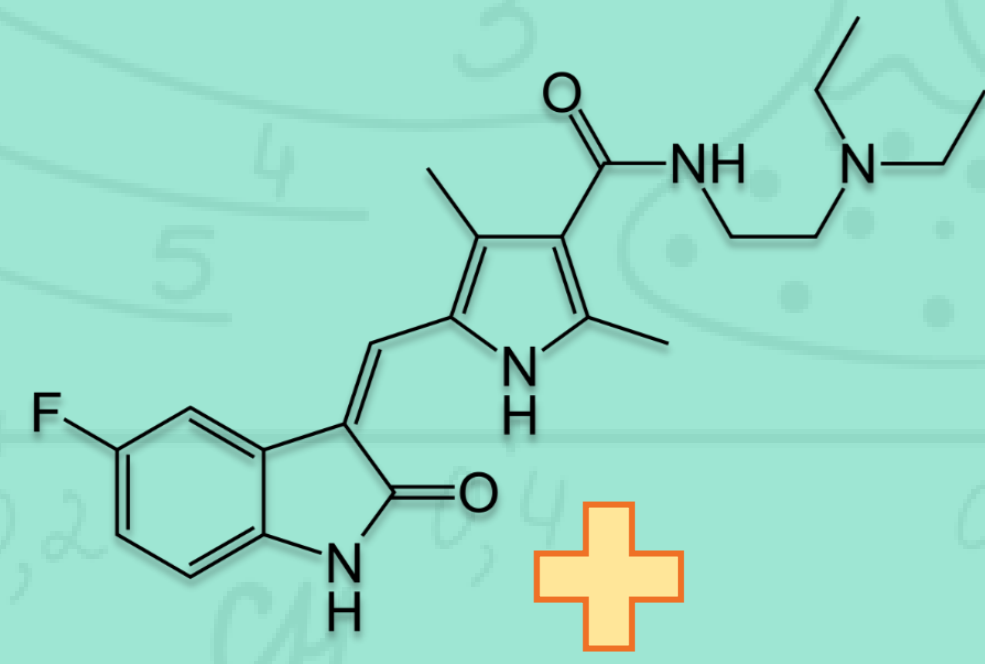


# ESTUDIO DE UN COMPLEJO DE COBRE(II) CON SUNITINIB: Caracterización en fase sólida, en solución y análisis DFT

Tarasi Facundo<sup>1</sup>, Lanza Priscila<sup>1</sup>, León Ignacio<sup>2</sup>, Piro Oscar<sup>3</sup>, Echeverría Gustavo<sup>3</sup>, Almaraz Alejandra<sup>1</sup> e Islas Soledad<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Dpto. de Química y Bioquímica- FCEyN- UNMdP- Funes 3350 (7600 Mar del Plata). <sup>2</sup>CEQUINOR (UNLP-CIC-CONICET) Bv. 120 1465 (1900 La Plata). <sup>3</sup>Instituto IFLP (CONICET-CCT La Plata) 49 y 115 (1900 La Plata). [msislas@mdp.edu.ar](mailto:msislas@mdp.edu.ar)

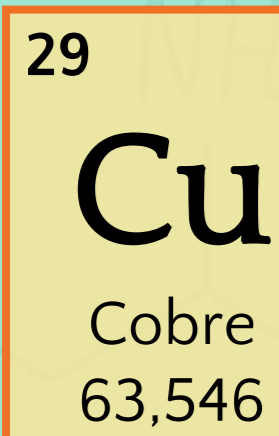
## Introducción



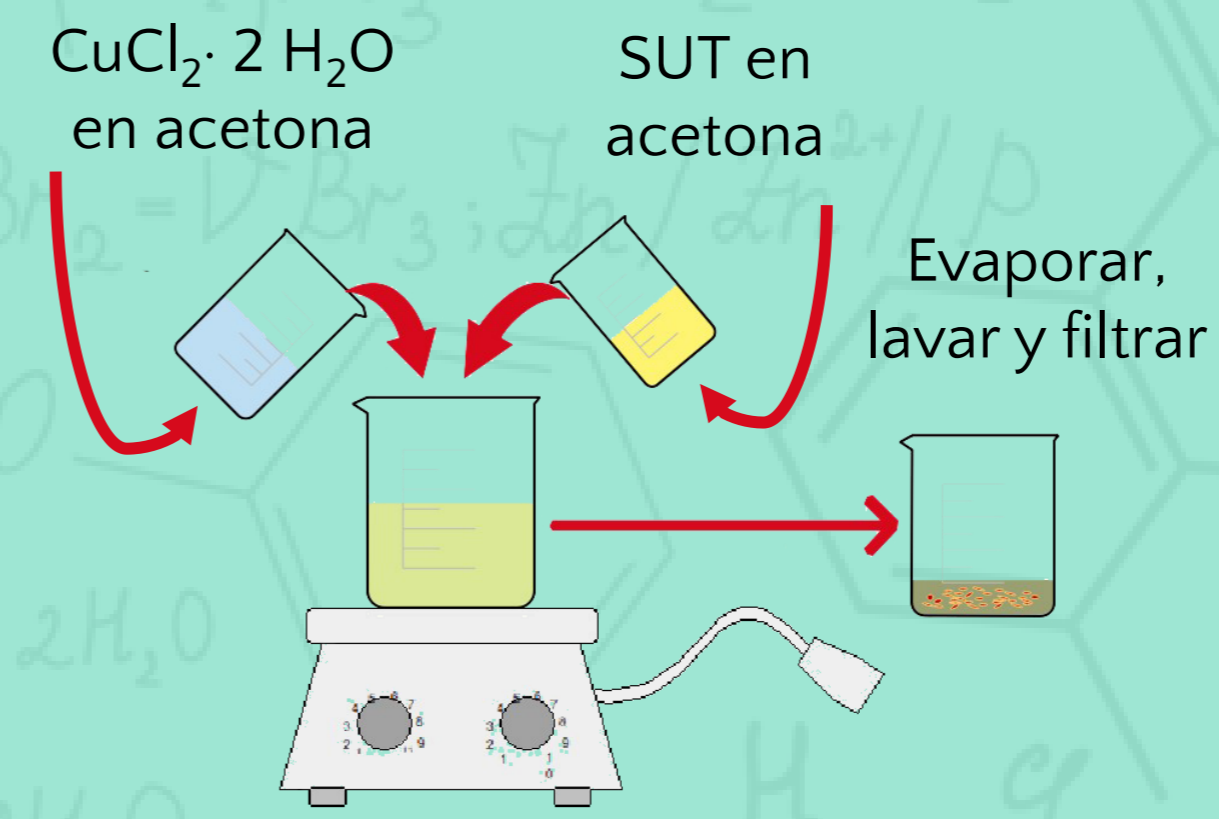
El **sunitinib (SUT)**, imagen a la derecha es una molécula pequeña que actúa inhibiendo la proliferación de células tumorales y la angiogénesis [1].

Asimismo, la combinación de metales y moléculas orgánicas biológicamente activas ha mostrado en muchos casos aumentar los efectos de ambas especies y, en algunas situaciones, superar limitaciones clínicas de los compuestos individuales [2]. En este trabajo, se proponen los siguientes objetivos:

- 1 Sintetizar un complejo de coordinación de Cu(II) y sunitinib.
- 2 Caracterizarlo, tanto en fase sólida como en solución.
- 3 Evaluar sus efectos citotóxicos sobre una línea celular de hepatocarcinoma humano.

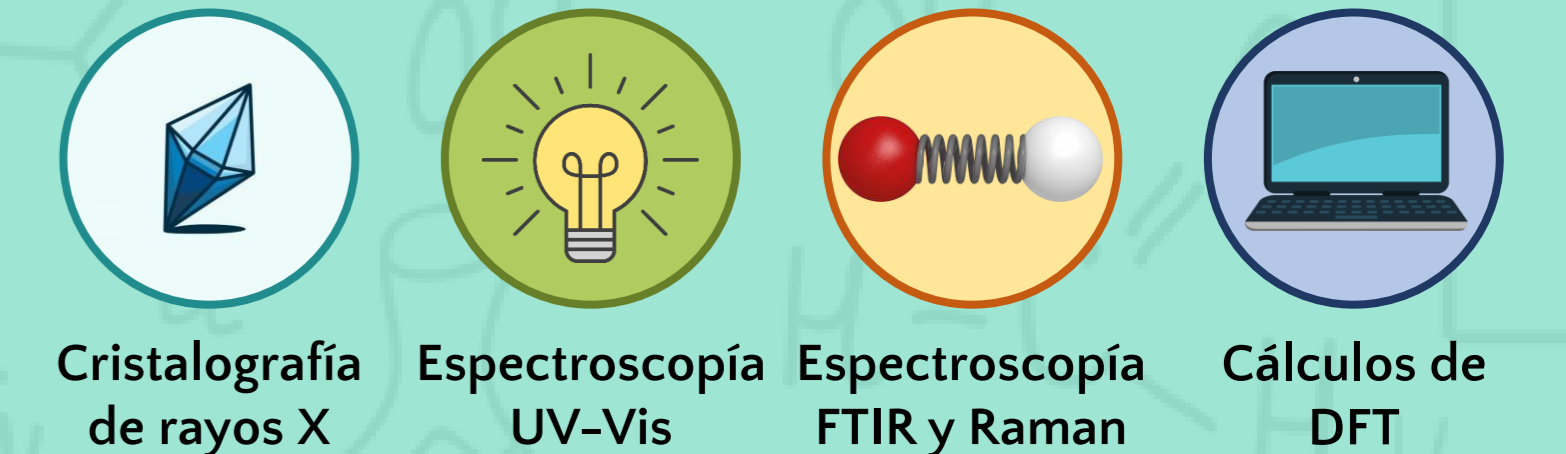


## Síntesis y Metodología

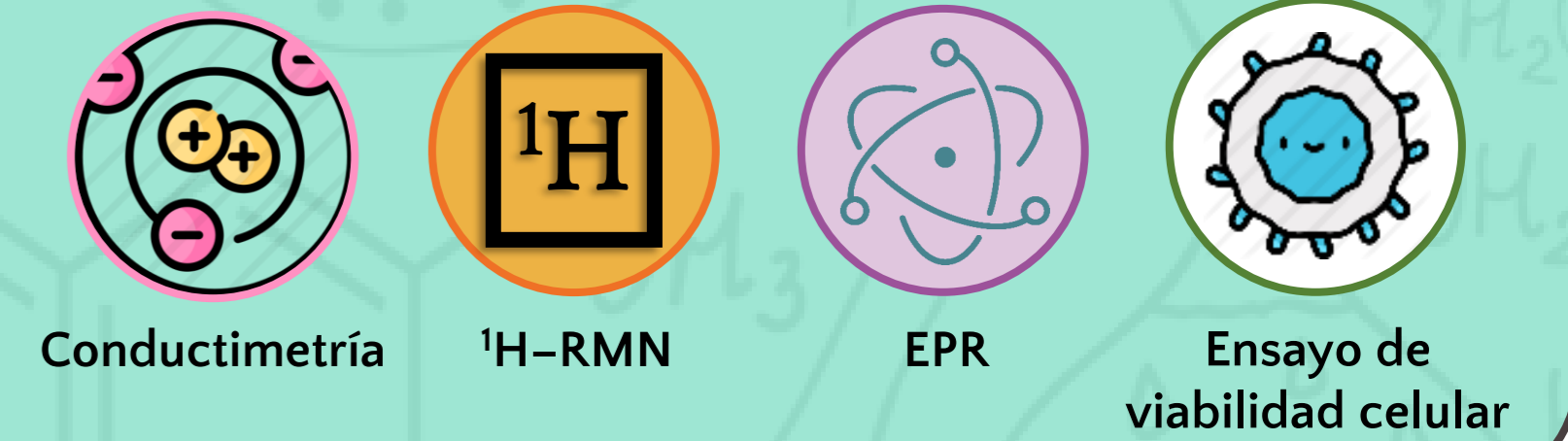


El complejo se obtuvo mezclando soluciones de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  y SUT en acetona, usando una relación  $\text{Cu}^{2+}:\text{SUT}$  de 5:1. Se obtuvieron cristales de color violáceo-amarronado.

### Caracterización en fase sólida

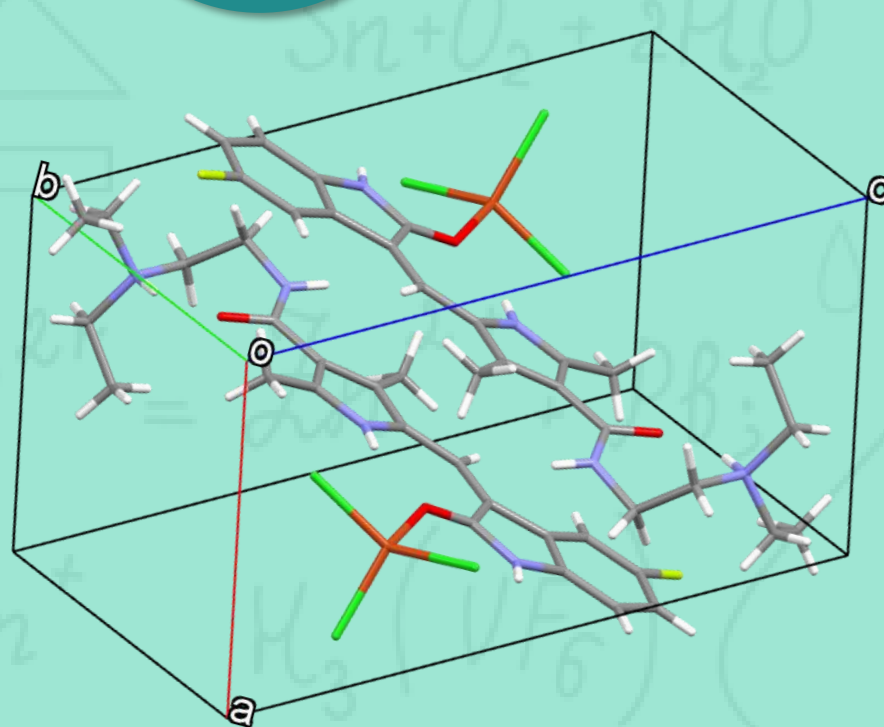


### Caracterización en solución



## Caracterización en Fase Sólida

### Cristalografía de rayos X



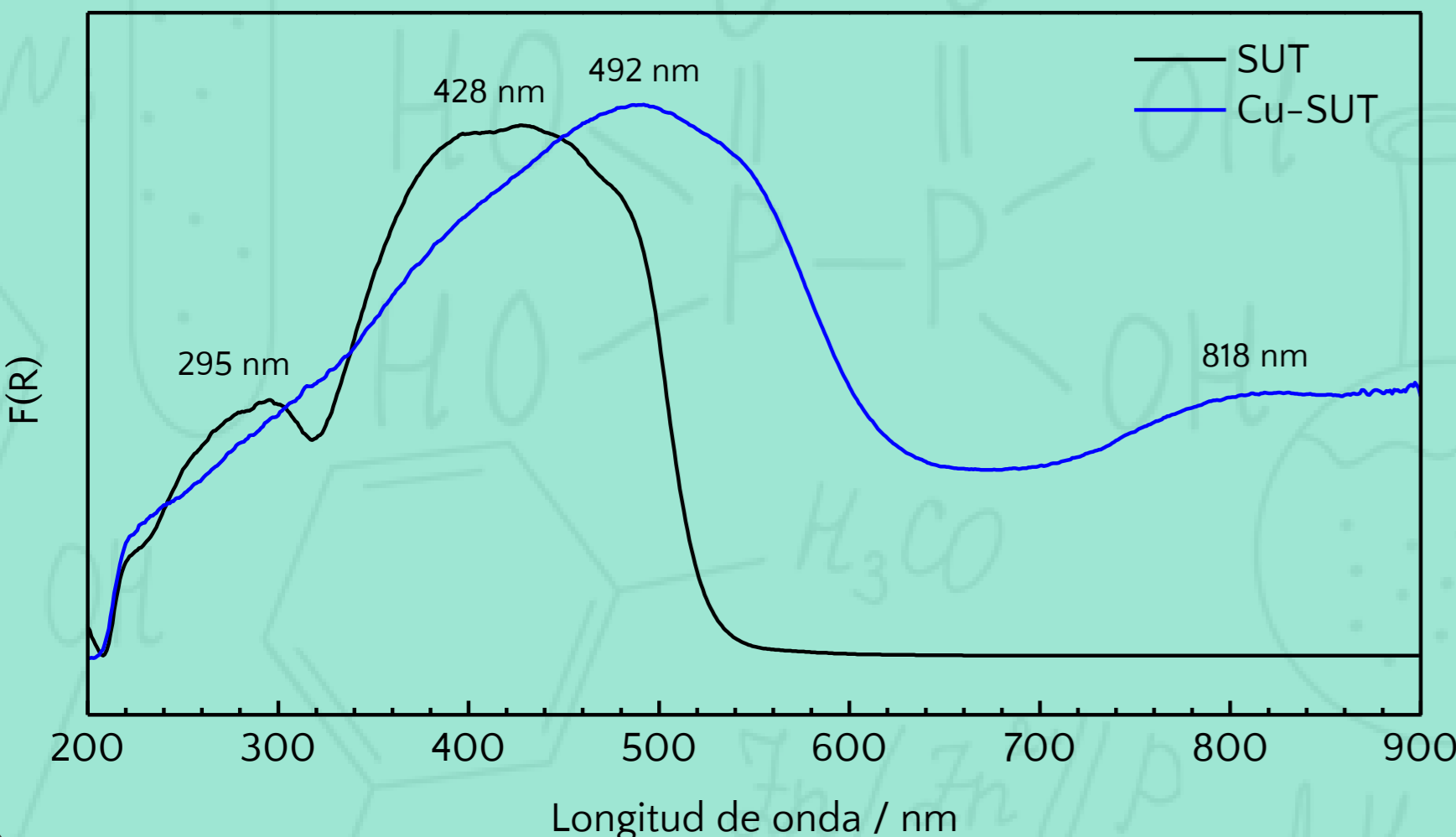
La estructura determinada en fase sólida para el complejo (mostrada a la derecha) correspondió a la fórmula  $\text{Cu}(\text{SUTH})\text{Cl}_3$ , donde SUTH es la forma protonada del SUT.

- Sistema cristalino: **Triclinico**
- Grupo espacial: **P1 (N° 2)**

Celda unidad del complejo Cu-SUT

Las moléculas de complejo se apilan formando interacciones tipo  $\pi-\pi$

### Espectroscopía UV-visible

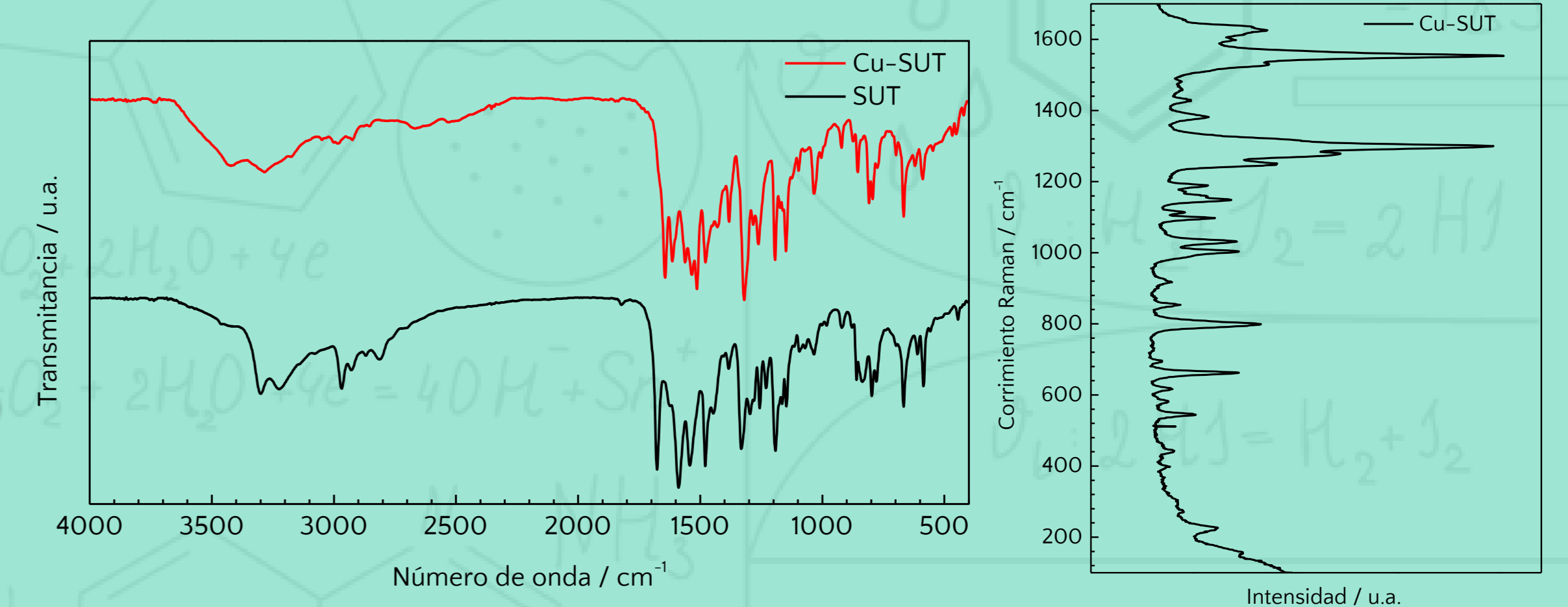


Se registraron los espectros UV-visible mediante la técnica de reflectancia difusa, transformándose a los correspondientes espectros de absorción.

El SUT libre mostró dos máximos (295 nm y 428 nm) asociados a transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$ . El complejo Cu-SUT mostró un corrimiento batocrómico (492 nm) y una banda a 818 nm asociada a una transición d-d

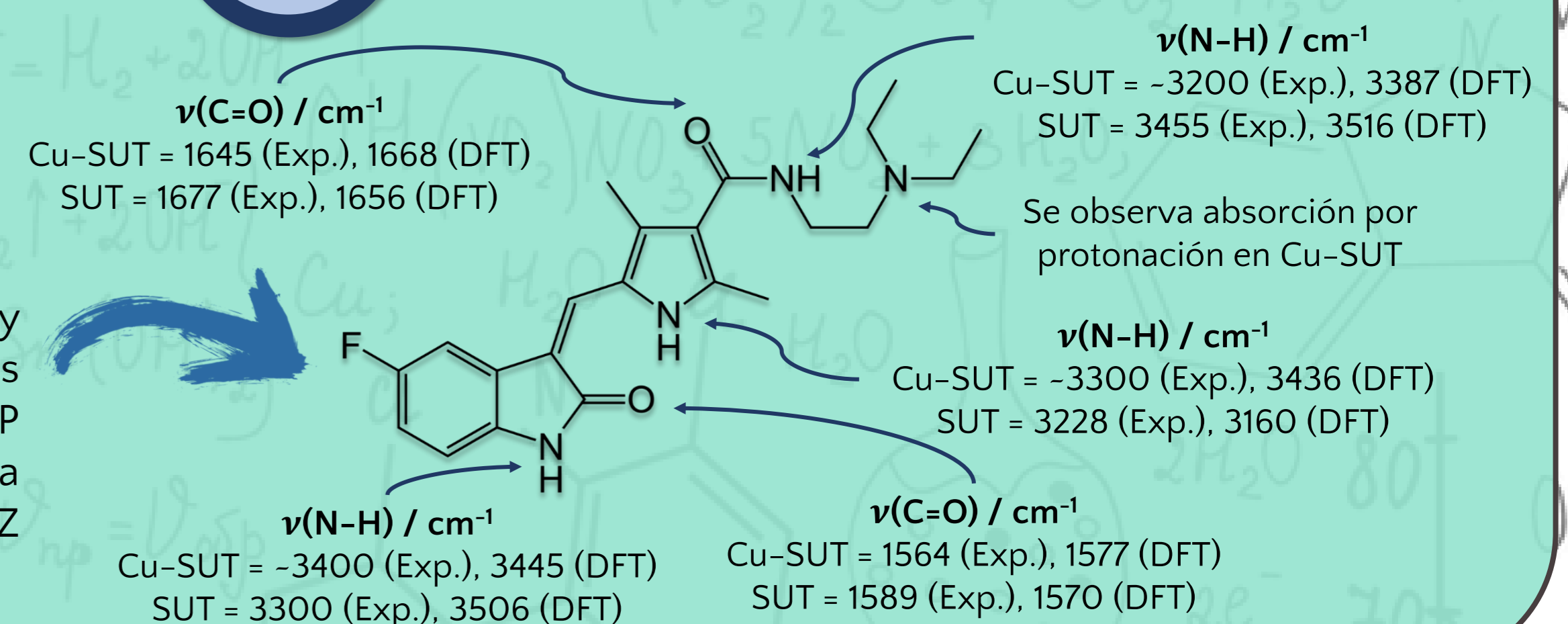
- Cobre
- Cloro
- Oxígeno
- Carbono
- Hidrógeno
- Flúor
- Nitrógeno

### FTIR y Raman



El SUT libre mostró fluorescencia y no se pudo obtener su espectro Raman.\*

### Cálculos de DFT



## Caracterización en Solución

### Conductimetría

Se prepararon soluciones de concentración 1 – 5 mM de Cu-SUT en dimetilsulfóxido (DMSO) y se midió la conductancia molar ( $\Lambda_m$ ) de las mismas. Los resultados indicaron que, en este rango,  $\Lambda_m = 45 - 63 \Omega^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ , sugiriendo que el complejo se disocia en DMSO, para dar iones con una relación catión-anión 1:1 [3].

### <sup>1</sup>H-RMN



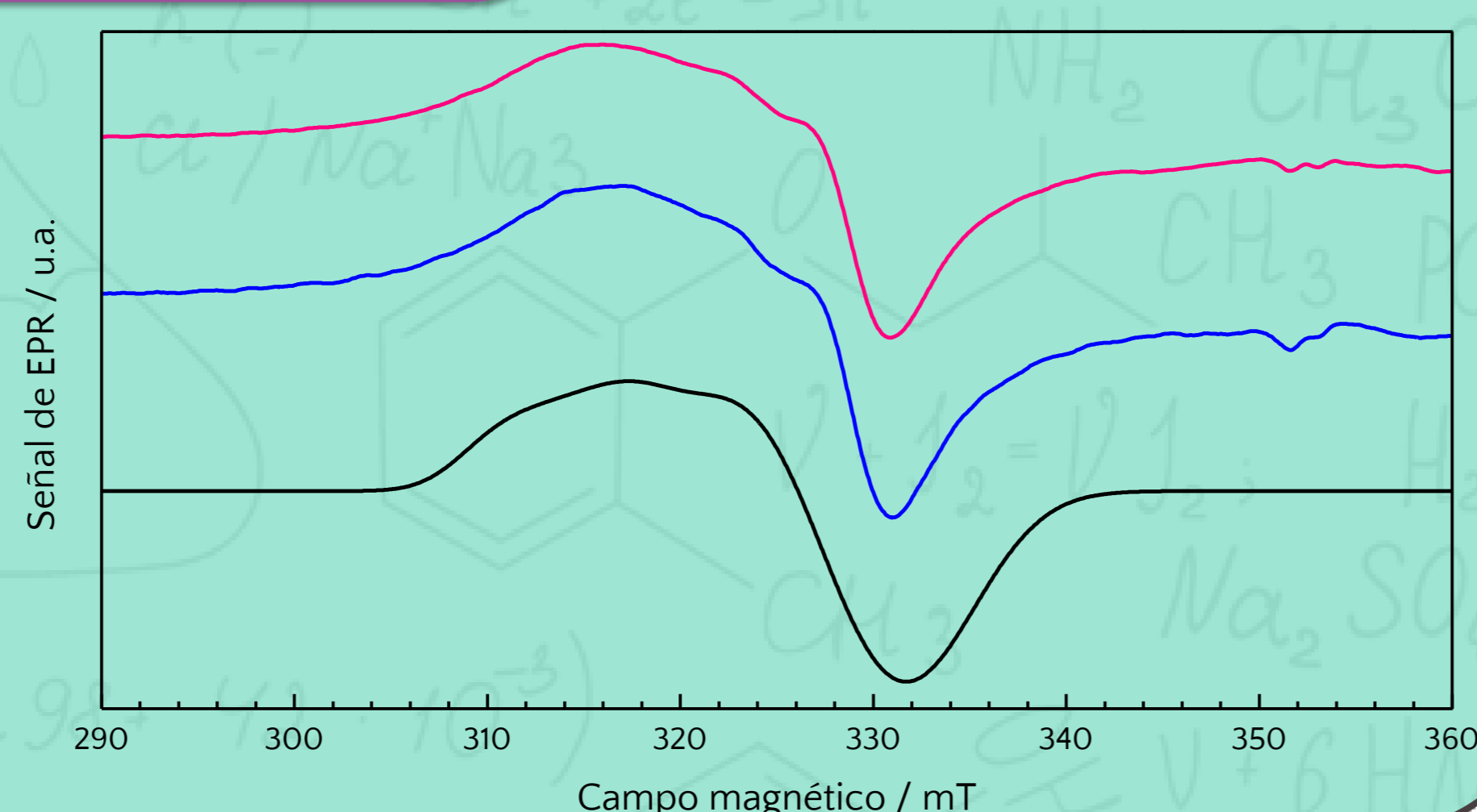
| Asignación          | $\delta_{\text{SUT}} / \text{ppm}$ | $\delta_{\text{Cu-SUT}} / \text{ppm}$ | Asignación               | $\delta_{\text{SUT}} / \text{ppm}$ | $\delta_{\text{Cu-SUT}} / \text{ppm}$ |
|---------------------|------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| NH-pirrol           | 13,69 (s, 1H)                      | 13,74 (s, 1H)                         | N-CH <sub>2</sub>        | 2,55 (m, 6H)                       | 3,22 (m, 6H)                          |
| NH-indol            | 10,90 (s, 1H)                      | 10,92 (s, 1H)                         | Pirrol-2-CH <sub>3</sub> | 2,44 (s, 3H)                       | 2,48 (s, 3H)                          |
| CONH                | 7,75 (m, 1H)                       | 7,79 (m, 1H)                          | Pirrol-4-CH <sub>3</sub> | 2,42 (s, 3H)                       | 2,46 (s, 3H)                          |
| Alquenil-H          | 7,71 (s, 1H)                       | 7,78 (d, 1H)                          | CH <sub>3</sub>          | 0,98 (t, 6H)                       | 1,25 (t, 6H)                          |
| Arílicos            | 7,44; 6,93; 6,84 (m, 3H)           | 7,73; 6,94; 6,85 (m, 3H)              | NH <sup>+</sup>          | -                                  | 9,84 (s, 1H)                          |
| CONHCH <sub>2</sub> | 3,29 (m, 2H)                       | 3,56 (m, 2H)                          |                          |                                    |                                       |

Todos los espectros se realizaron en DMSO-d<sub>6</sub>\*

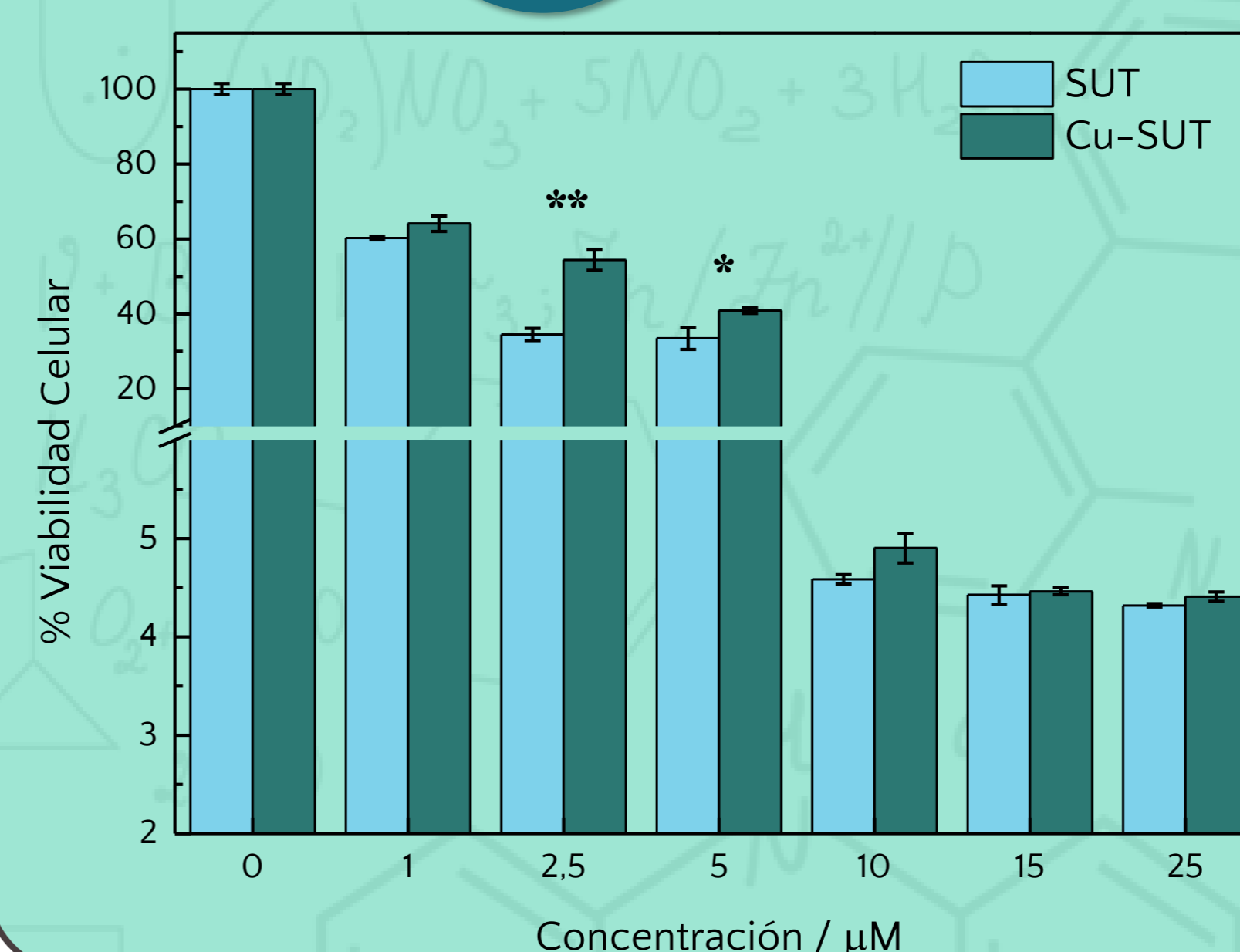
### EPR

Se registraron los espectros de EPR en banda X a temperatura ambiente de soluciones en DMSO de Cu-SUT y de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ . También se realizó una simulación con EasySpin 5.2.15 [4].

Los resultados de EPR junto con los de <sup>1</sup>H-RMN sugieren que, en solución de DMSO, el sunitinib no se encuentra en la esfera de coordinación del Cu(II), sino que está presente como SUTH<sup>+</sup> libre.



## Ensayo de viabilidad celular por MTT



El ensayo de MTT permite medir la cantidad de células viables en una muestra mediante una determinación espectrofotométrica [5].

En este caso, se realizó para una línea celular de hepatocarcinoma humano (HepG2), evaluando la inhibición en el crecimiento debido a la presencia de  $\text{CuCl}_2$  (no se muestra, debido a que no se observaron efectos), SUT y Cu-SUT.

Diferencias significativas entre SUT y Cu-SUT obtenidas mediante un análisis de la varianza:

- \*  $\alpha = 0,05$
- \*\*  $\alpha = 0,01$

Los resultados son consistentes con la disociación propuesta para el complejo Cu-SUT.

## Conclusiones

Se sintetizó un complejo de Cu(II) y sunitinib, mediante la mezcla directa de soluciones de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  y sunitinib en acetona. Su estructura en fase sólida se determinó como  $\text{Cu}(\text{SUTH})\text{Cl}_3$ , con un entorno de coordinación tetraédrico distorsionado para el Cu. Los experimentos en solución indicaron que el complejo es inestable en DMSO, disociándose para dar SUTH<sup>+</sup> libre y especies iónicas de Cu(II). Los ensayos de viabilidad celular por MTT realizados sobre la línea celular HepG2 fueron consistentes con este esquema de disociación.

## Agradecimientos y Referencias

Los autores agradecen a Nadir Jori. Esta investigación fue financiada mediante los proyectos EXA 920/19, PPIDX041, PIP 0340, PICT 2016-1574. F. Tarasi agradece por la beca otorgada por el Consejo Interuniversitario Nacional. // (1) S. Faivre, G. Demetri, W. Sargent, y E. Raymond, Nat. Rev. Drug Discov. 6, 734 (2007). (2) G. Sava, A. Bergamo, y P. J. Dyson, Dalton Trans. 40, 9069 (2011). (3) I. Ali, W. A. Wani, y K. Saleem, Synth. React. Inorganic, Met. Nano-Metal Chem. 43, 1162 (2013). (4) S. Stoll y A. Schweiger, J. Magn. Reson. 178, 42 (2006). (5) A. Bahuguna, I. Khan, V. K. Bajpai, y S. C. Kang, Bangladesh J. Pharmacol. 12, 8 (2017).