

# Síntesis y Caracterización de Complejos de Coordinación de Sunitinib con Oxovanadio(IV)

\* [msislas@mdp.edu.ar](mailto:msislas@mdp.edu.ar)

Facultad de Ciencias  
Exactas y Naturales  
Universidad Nacional de Mar del Plata

CONICET  
UNIVERSIDAD NACIONAL  
de MAR DEL PLATA  
I N T E M A

INIFTA  
CONICET  
U N L P

CEQUINOR  
CONICET  
U N L P

Germán López Robledo,<sup>a</sup> Nayla Lores,<sup>a,b</sup> Khalil Jori,<sup>c</sup> José Martín Ramallo López,<sup>c</sup> Ignacio Esteban León,<sup>d</sup> María Soledad Islas<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> DQyB, FCEyN, UNMDP, Funes 3350, Mar del Plata 7600, Argentina; <sup>b</sup> DPB, INTEMA (UNMDP-CONICET) Colón 10850, Mar del Plata 7600, Argentina; <sup>c</sup> INIFTA (UNLP-CONICET), Diag. 113 y 64, La Plata 1900, Argentina; <sup>d</sup> CEQUINOR (UNLP-CONICET Asociado a CIC), Bv. 120 1465, La Plata 1900, Argentina.

## Introducción

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. El **sunitinib (SUN)** (**Fig. 1**) es un fármaco con propiedades anticancerígenas y antiangiogénicas, inhibidor de múltiples receptores tirosina quinasa (entre ellos, VEGFRs y PDGFRs).

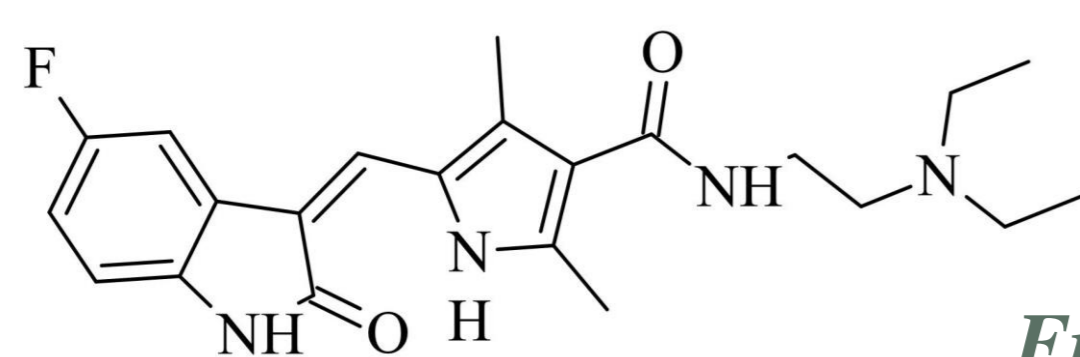
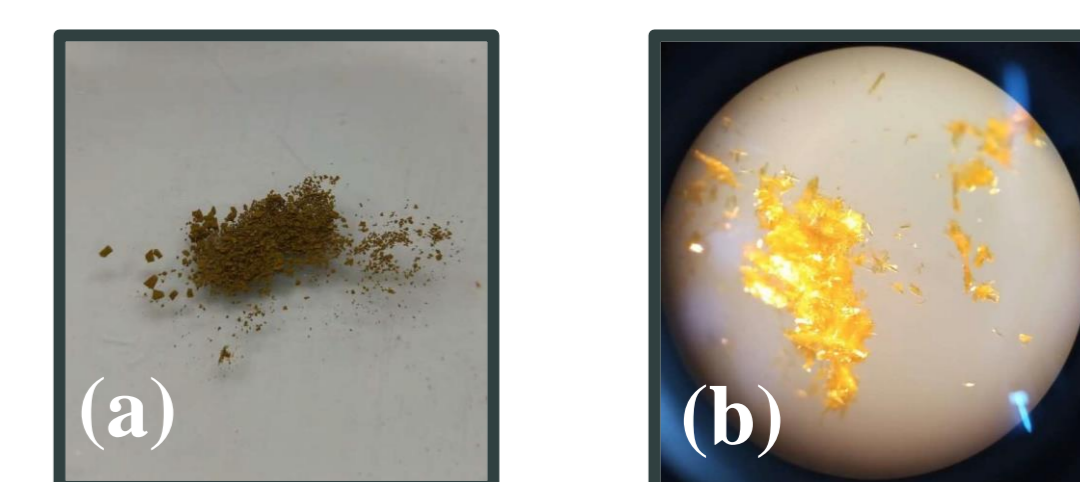
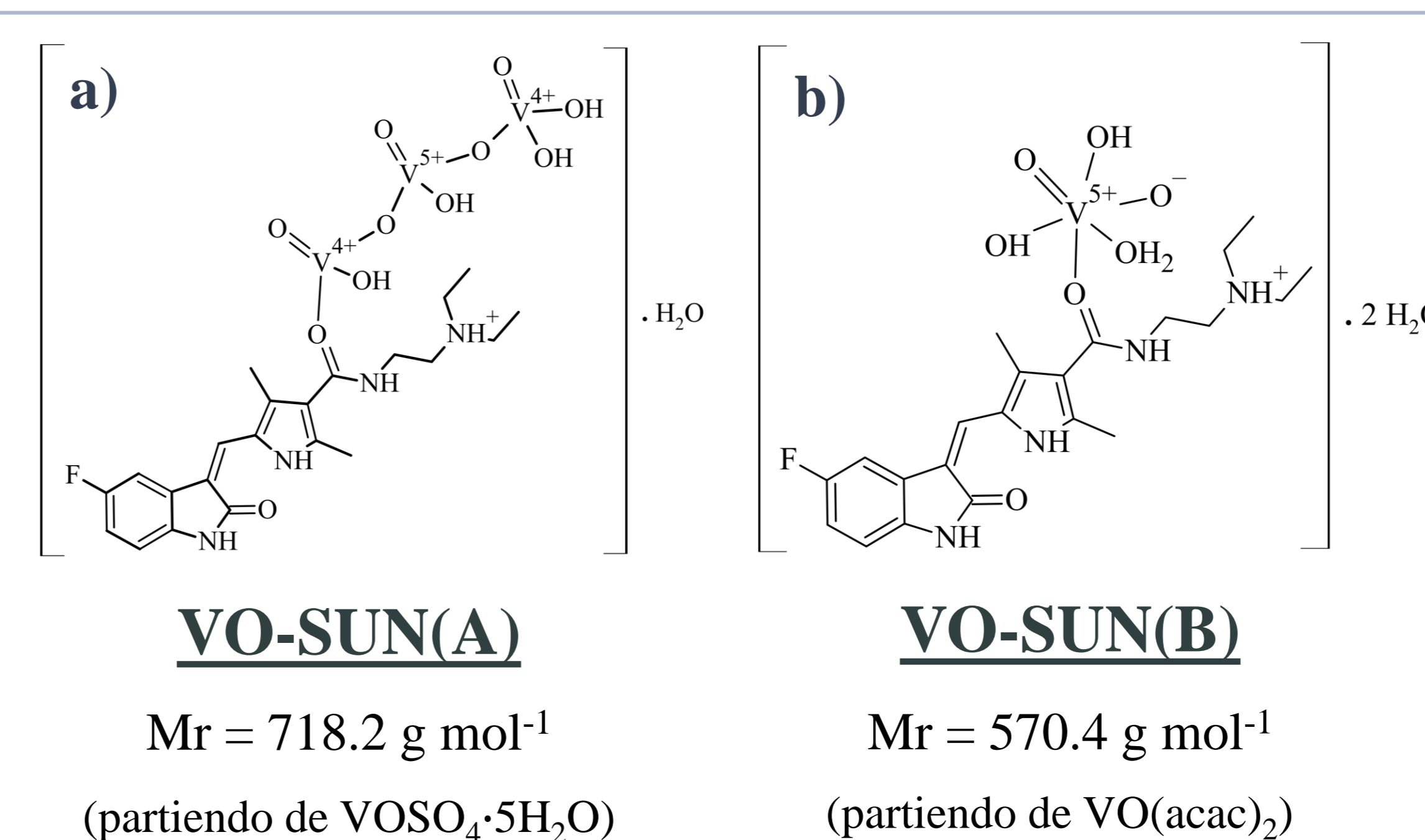


Fig. 1

En este trabajo, se sintetizaron y caracterizaron dos complejos de coordinación entre sunitinib y el catión oxovanadio(IV), con el fin de estudiar a futuro posibles efectos sinérgicos en su actividad antitumoral.

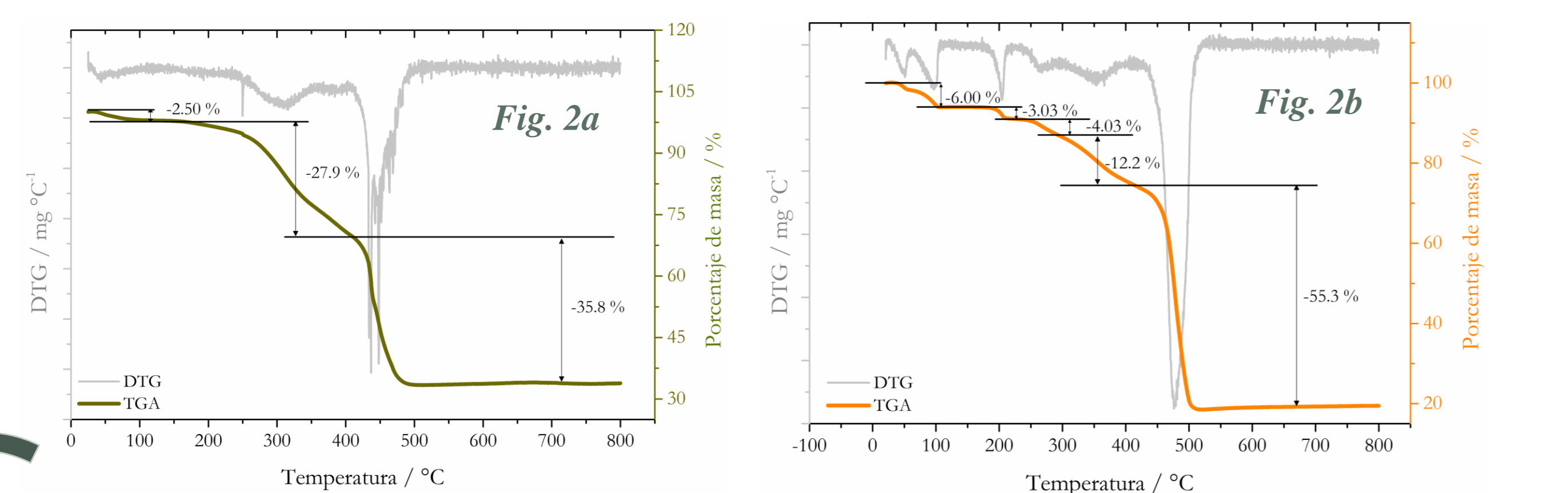
## Complejos Estudiados



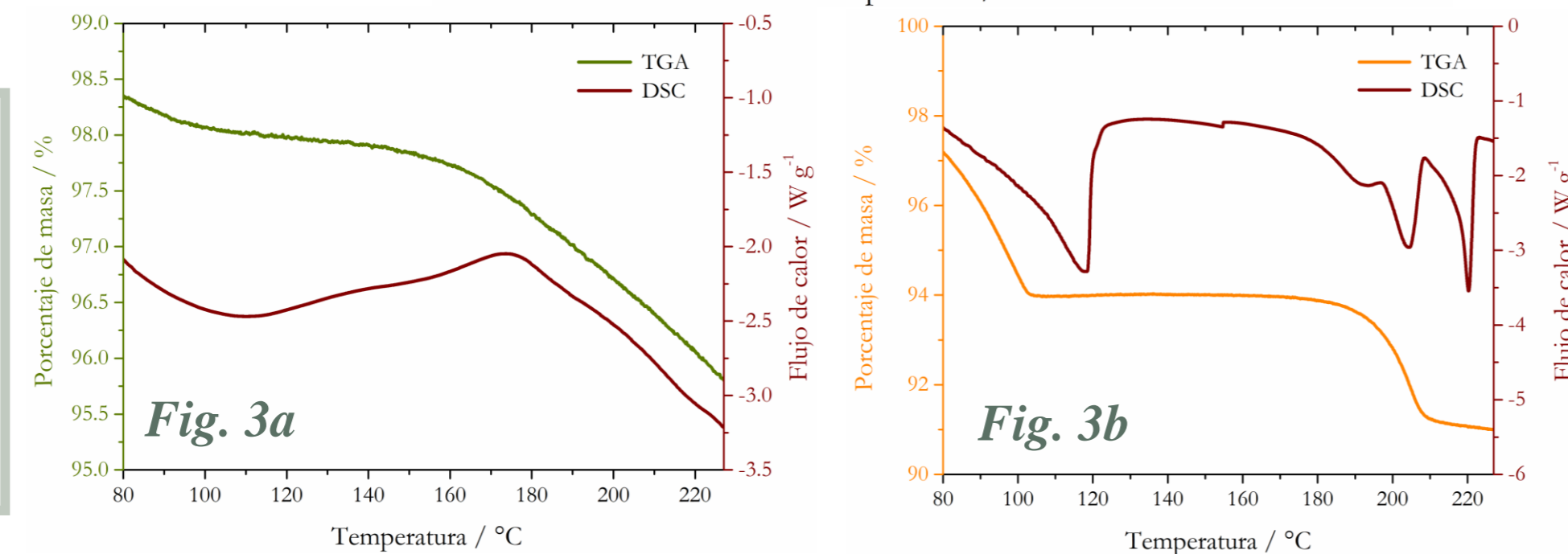
**a) VO-SUN(A)** = complejo de valencia mixta de V(IV/V) (XANES), color verde y amorfo (PXRD).

**b) VO-SUN(B)** = complejo de V(V) (XANES), color naranja y cristalino (PXRD).

## Análisis Térmico



Muestras de **VO-SUN(A)** y **VO-SUN(B)** presentan un comportamiento térmico notablemente distinto.

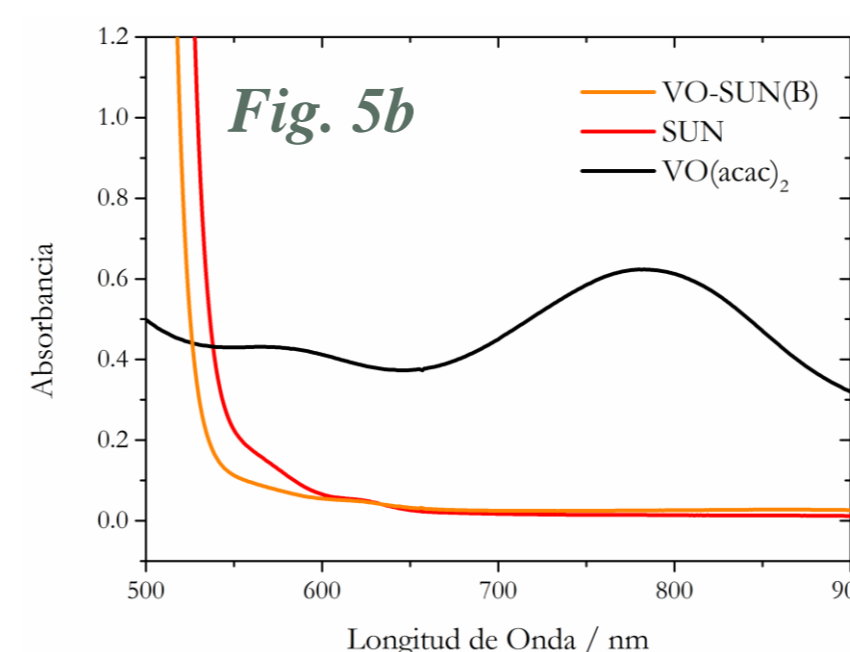
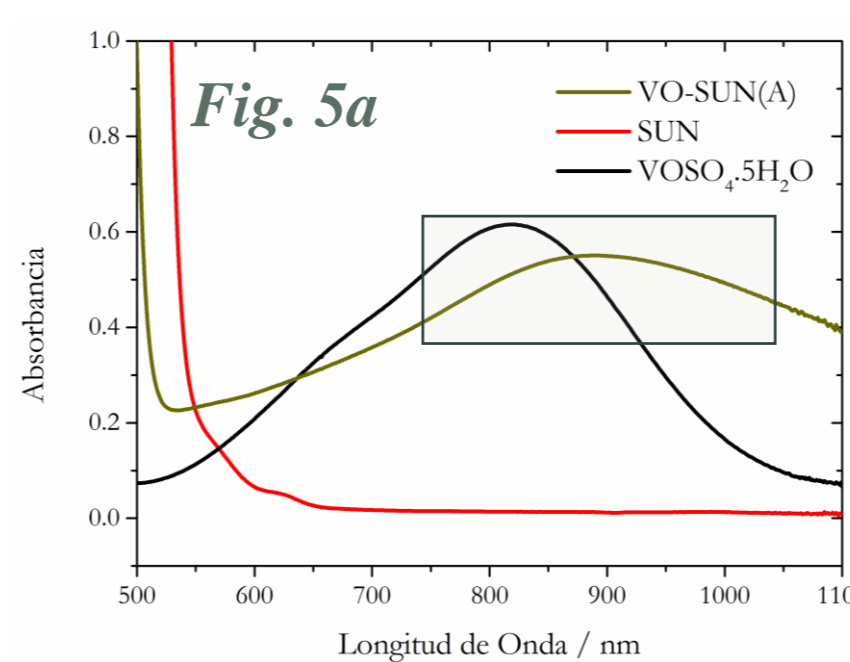


» **VO-SUN(A)** (**Fig. 2a**) presenta una pérdida de una molécula de H<sub>2</sub>O de hidratación (T ≈ 100 °C, ~ -2.50 %) (pico endotérmico en DSC, **Fig. 3a**).

» **VO-SUN(B)** (**Fig. 2b**) registra una pérdida de dos moléculas de H<sub>2</sub>O de hidratación (T ≈ 100 °C, ~ -6.00 %) y una de coordinación (T = 200 – 220 °C, ~ -3.00 %) (picos endotérmicos en DSC, **Fig. 3b**).

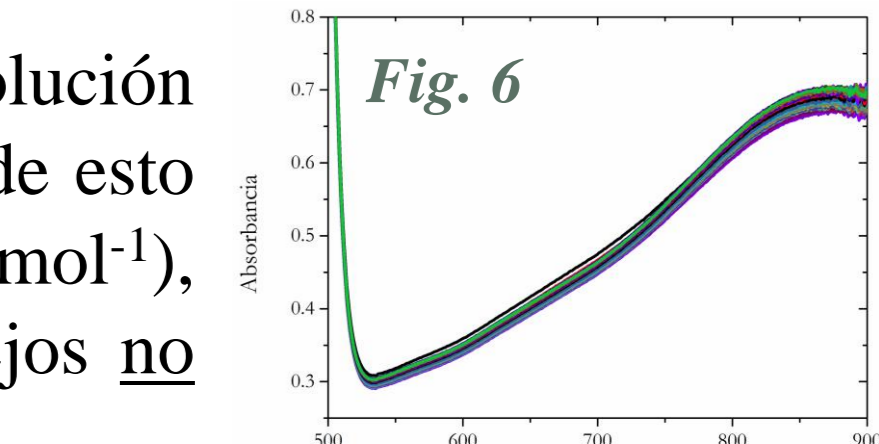
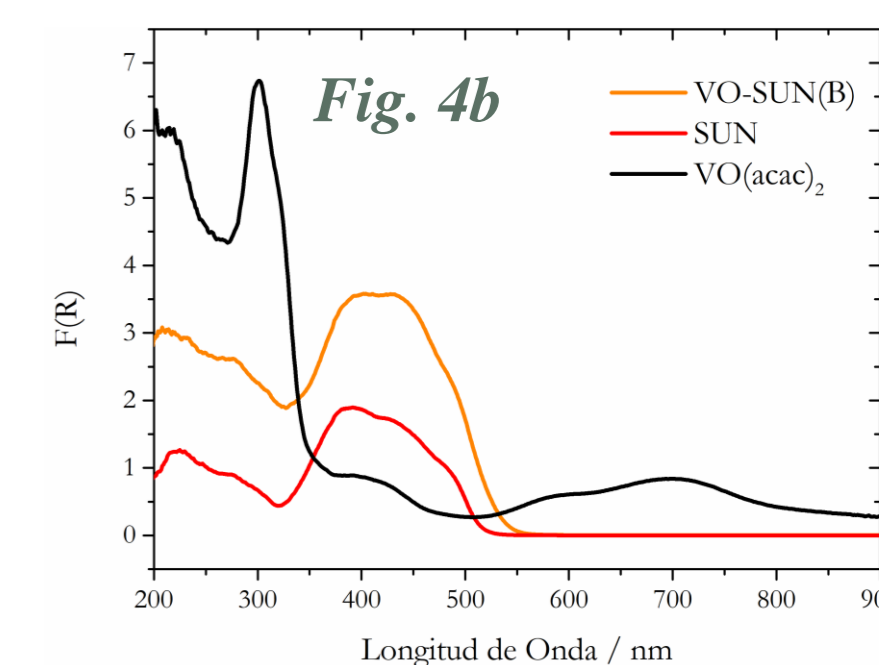
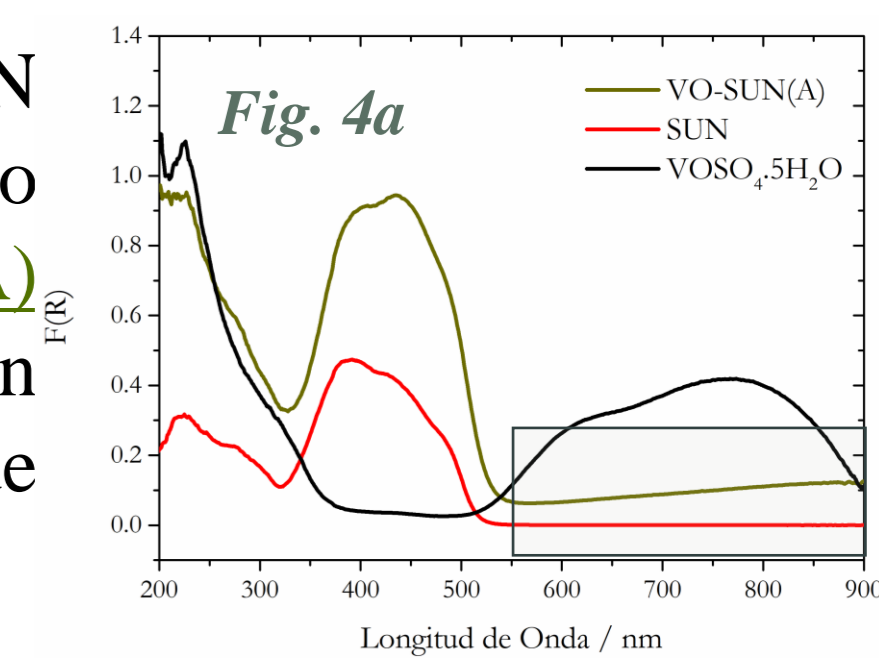
## Espectroscopía UV-Visible

» Espectros de reflectancia difusa UV-Vis (**Fig. 4a y b**) muestran que SUN libre presenta absorción entre 200 y 500 nm. Tanto VOSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O como VO(acac)<sub>2</sub> muestran absorción en el visible (transiciones d-d). **VO-SUN(A)** presenta tanto bandas relacionadas con la presencia de SUN como absorción asociada con vanadio(IV) (λ<sub>max</sub> = 890 nm). No se distinguen bandas de intensidad apreciable en el visible a λ > 600 nm para **VO-SUN(B)**.



» Espectros UV-Vis en solución de DMSO (**Fig. 5a y 5b**) muestran un comportamiento similar al observado en fase sólida. La banda ancha y anormalmente intensa (ε<sup>890</sup> ≈ 10<sup>3</sup> L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>) observada en el visible para **VO-SUN(A)** tiene su origen en una banda de intervalencia, característica de compuestos de valencia mixta de V(IV/V).<sup>1</sup>

**VO-SUN(A)** también demostró ser estable en solución de DMSO (t = 60 min) (**Fig. 6**). Otra evidencia de esto fue el valor de conductancia molar (23.7 Ω<sup>-1</sup> cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup>), el cual se encuentra dentro del rango de complejos no electrolitos (5 – 50 Ω<sup>-1</sup> cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup>).<sup>2</sup>

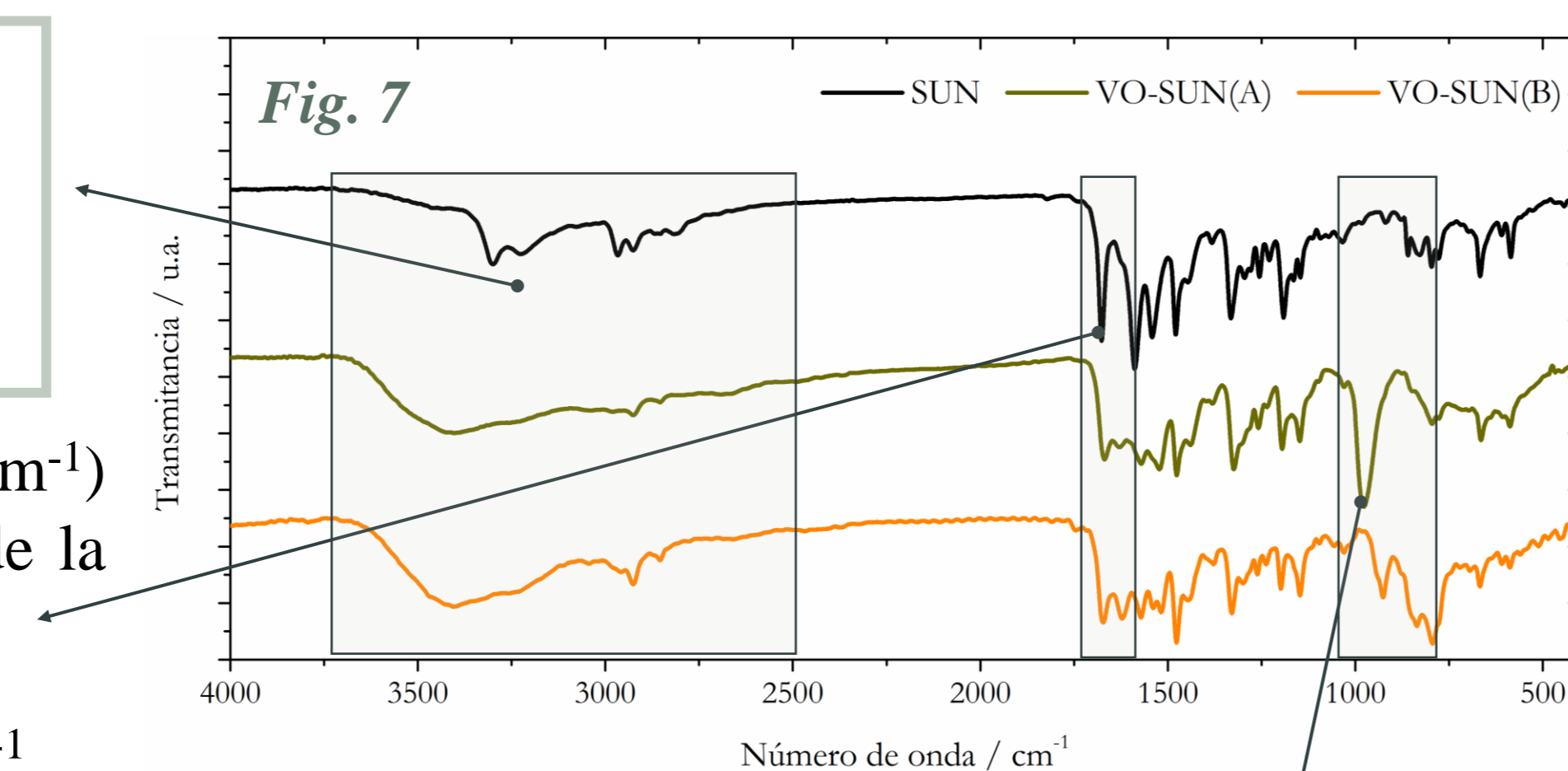


## Espectroscopía FTIR

El ensanchamiento y pérdida de estructura en la región 3700 – 2500 cm<sup>-1</sup> (**Fig. 7**), constituye una evidencia de que, en ambos complejos, SUN se encuentra en su forma protonada (SUNH<sup>+</sup>).<sup>3</sup>

» El desdoblamiento de la banda C=O (1676 cm<sup>-1</sup>) en **VO-SUN(A)** y **VO-SUN(B)** es consecuencia de la coordinación de V al carbonilo del grupo amida.

» Absorciones intensas en la región 960 ± 50 cm<sup>-1</sup> son características de estiramientos V=O: **VO-SUN(A)** = 978 cm<sup>-1</sup>; **VO-SUN(B)** = 926 cm<sup>-1</sup>. Además, **VO-SUN(A)**, presenta absorciones relacionadas con estiramientos V-O-V (852 – 777 cm<sup>-1</sup>).

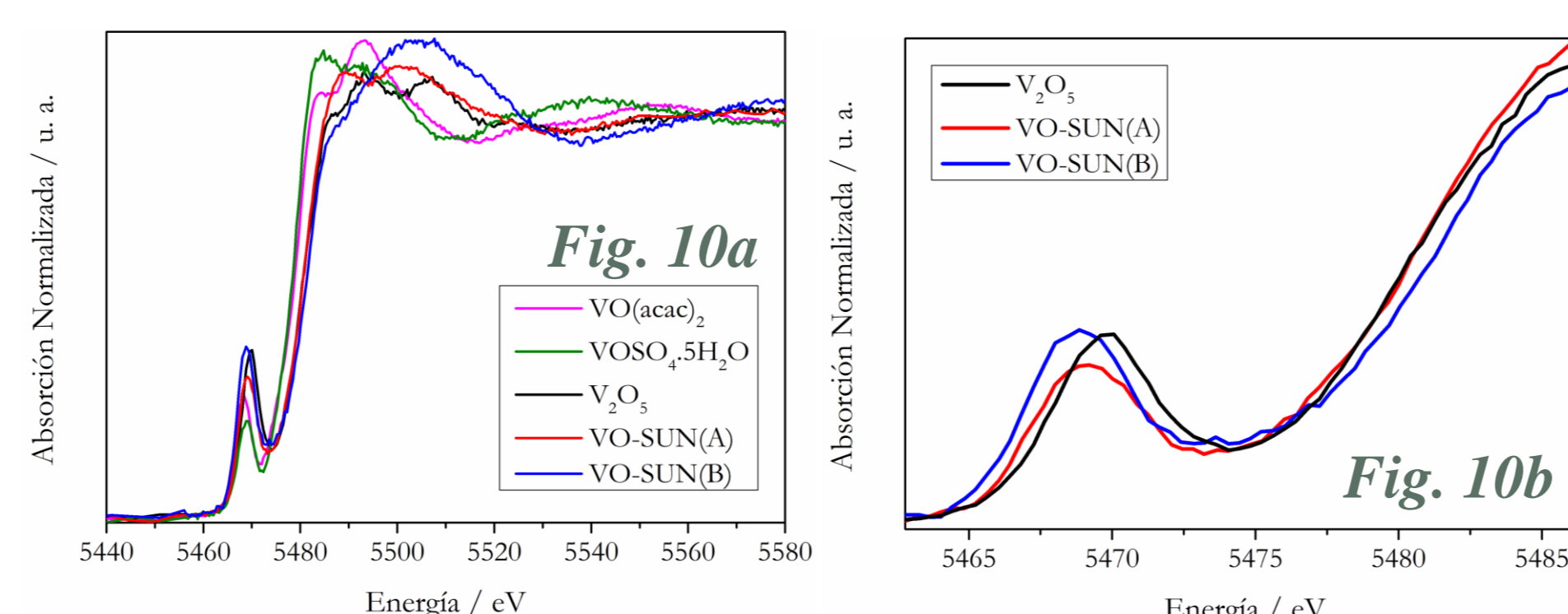


## Espectroscopía XANES

» Ambos complejos presentan una posición similar del borde de absorción, con un leve corrimiento hacia menores energías en el caso de **VO-SUN(A)** (**Fig. 10a**).

» Analizando en detalle la región del pre-pico (**Fig. 10b**), se observa que la intensidad de **VO-SUN(B)** es similar a la de V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, indicando que el complejo posee un estado de oxidación +5.

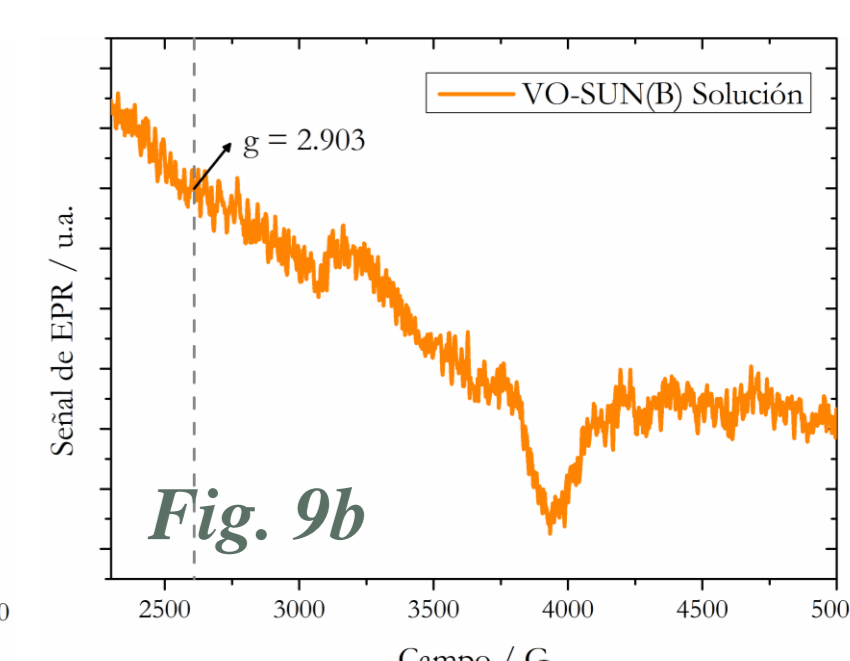
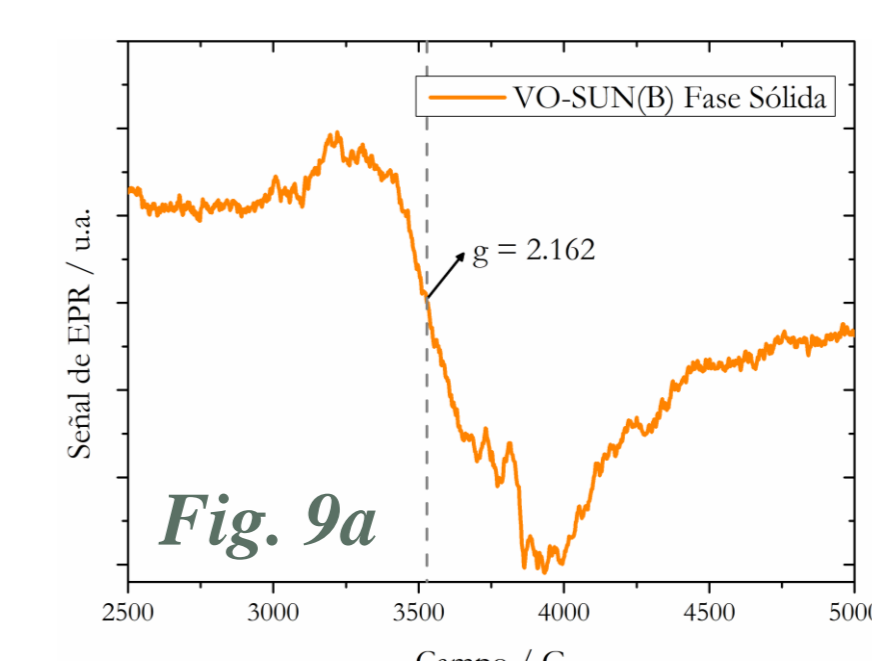
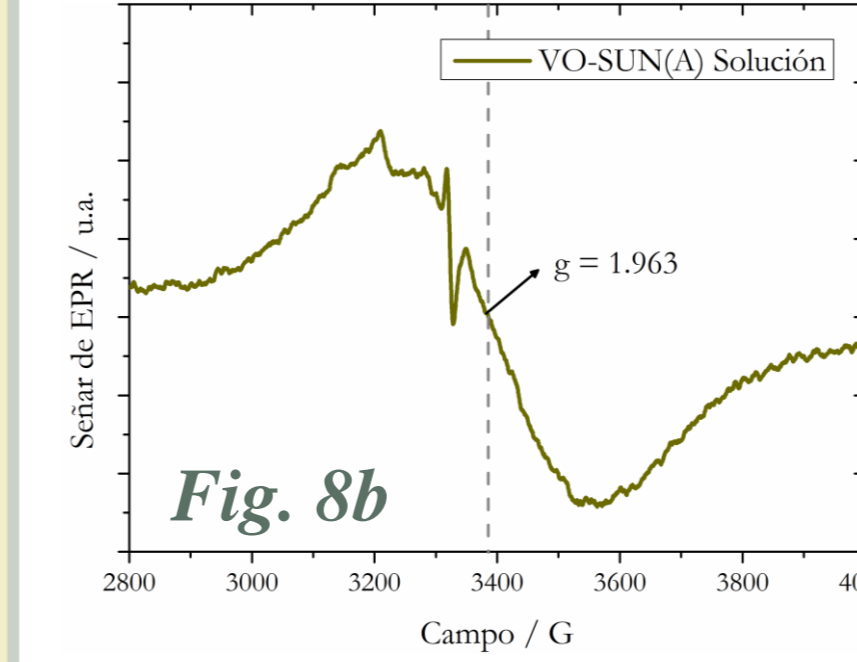
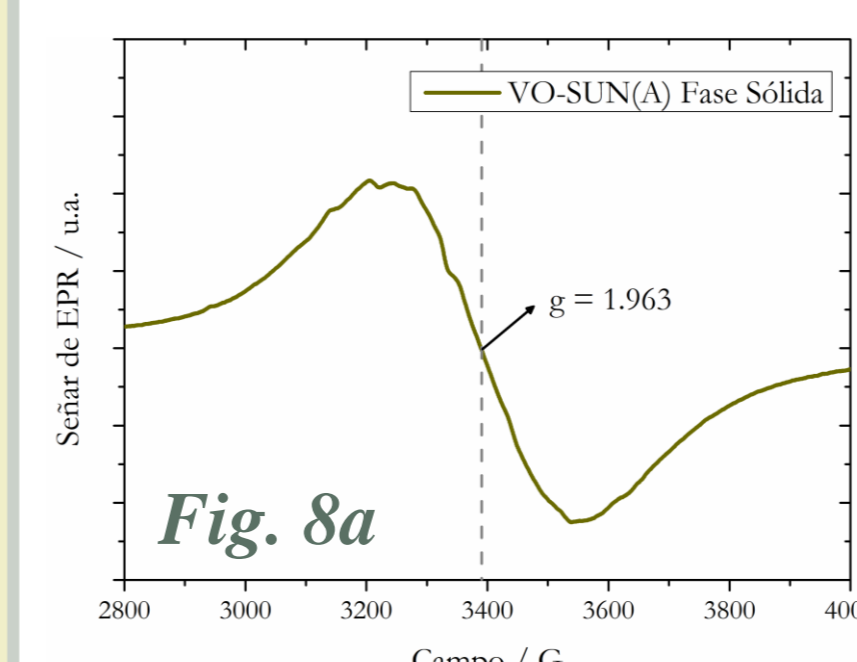
» Para **VO-SUN(A)**, la menor intensidad del pre-pico, junto con un corrimiento del borde de absorción hacia menores energías respecto a **VO-SUN(B)**, es consecuencia de la coexistencia de V(IV) y V(V).



## Espectroscopía EPR

» V(IV) es un catión d<sup>1</sup>. Señales de baja intensidad y la ausencia de acoplamiento hiperfino en **VO-SUN(A)** (**Fig. 8a y 8b**) se justifican por la existencia de interacciones de súper intercambio.<sup>4</sup>

» V(V) es un catión d<sup>0</sup>. No se esperan observar señales de EPR para **VO-SUN(B)** (**Fig. 9a y 9b**). Las señales observadas en las figuras son de muy baja intensidad y corresponden a impurezas de la muestra.



## Conclusiones y Perspectivas a Futuro

» Se sintetizaron y caracterizaron dos complejos de coordinación a partir de compuestos de oxovanadio(IV) y sunitinib. Uno de ellos [**VO-SUN(A)**] demostró ser estable en solución de DMSO.

» Se espera avanzar a futuro con la determinación de la actividad antitumoral para el complejo **VO-SUN(A)**, con el objetivo de evaluar posibles efectos sinérgicos producto de la complejación.

## REFERENCIAS

- [1] Heitner-Wirgunc, C.; Selbin, J. A New Mixed Valence Compound of Vanadium. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1968**, *30* (12), 3181–3188.
- [2] Ali, I.; Wani, W. A.; Saleem, K. Empirical Formulae to Molecular Structures of Metal Complexes by Molar Conductance. *Synth. React. Inorganic, Met. Nano-Metal Chem.* **2013**, *43* (9), 1162–1170.
- [3] Tarasi, F.; et al. Synthesis and Characterization of Novel Copper(II)-Sunitinib Complex: Molecular Docking, DFT Studies, Hirshfeld Analysis and Cytotoxicity Studies. *Inorganics* **2022**, *10* (1), 1–16.
- [4] Pietrzyk, P.; Sojka, Z. Magnetic Properties of Monomer and Dimer Tetrahedral VOx Entities Dispersed on Amorphous Silica-Based Materials: Prediction of EPR Parameters from Relativistic DFT Calculations and Broken Symmetry Approach to Exchange Couplings. *Appl. Magn. Reson.* **2011**, *40* (4), 471–479.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la UNMDP por el soporte financiero (EXA-1022/21). GLR agradece a M. S. Islas y a P. A. Lanza Castronuovo por su dirección y apoyo a lo largo de este trabajo.