

# COMPLEJOS METÁLICOS DE QUINOLIN-8-SULFONATO CON Cu(II): SÍNTESIS, ESTUDIOS ESTRUCTURALES, TEÓRICOS Y BIOLÓGICOS



HECTOR BALDONI<sup>1</sup>, GERMAN GOMEZ<sup>2</sup>, MARTIN FERNANDEZ BALDO<sup>3</sup>, JORGE DIAZ<sup>4</sup>

<sup>1,2,3,4</sup> Universidad Nacional de San Luis, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Av. Ejército de los Andes 950, D5700 BPB, San Luis  
<sup>4</sup>radiaz@email.unsl.edu.ar

## INTRODUCCIÓN

Las distintas posibilidades estructurales que presentan las sulfonamidas, y de allí su versatilidad como ligandos de iones metálicos, permite utilizarlas en la obtención de complejos con potenciales aplicaciones farmacológicas<sup>1</sup>. En este trabajo se presenta la síntesis de dos complejos de coordinación de Cu(II) a partir de una sal estructuralmente relacionada con sulfonamidas: quinolin-8-sulfonato de 2-amino-1H-benzo[d]imidazol-3-io (QUSBZIM). El análisis estructural se realizó mediante DRX de monocristales. Los complejos fueron caracterizados mediante espectroscopia infrarroja (FTIR) y estudios teóricos de química computacional (DFT, QAIM y NBO). Además, se realizaron ensayos preclínicos para determinar la actividad antifúngica de los complejos

## SÍNTESIS

Se intentaron dos vías de síntesis de complejos de Cu(II). En la primera síntesis el complejo de Cu(II), al que denominaremos QUS-Cu(II)/1, se obtuvo disolviendo 17,0 mg (0,1 mmol) de CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O en 20 mL de etanol absoluto y posteriormente se adicionan 68 mg (0,2 mmol) de QUSBZIM (Figura 1). (previamente disuelto en 10 mL de etanol absoluto), se mantiene con agitación a temperatura ambiente y al cabo de un hora se observa la aparición de una suspensión de un color celeste. Se realiza la filtración y se separa un sólido celeste con un rendimiento final del proceso del 78 %. Se separan 20 mg para disolverlo con 20 mL de la mezcla etanol-acetonitrilo 1:1 y se deja cristalizar durante dos semanas. Se obtuvieron cristales de color celeste y se separaron algunos para la determinación estructural del complejo obtenido mediante DRX de monocristal (Figura 2). En la segunda síntesis del complejo al que denominaremos QUS-Cu(II)/2, el proceso es igual a la síntesis anterior hasta el agregado de QUSBZIM, luego se adicionan 0,06 mL (0,44 mmol) de trietilamina y se deja en agitación a temperatura ambiente y al cabo de 3 horas se observa la formación de una suspensión de color violeta oscuro. Se realiza el paso de filtración y el rendimiento final del proceso fue del 72%. Se disuelven 20 mg del sólido en 20 ml de la mezcla etanol-acetonitrilo 1:1 y se deja cristalizar durante dos semanas. Se obtuvieron cristales de color violeta oscuro y se separaron algunos para DRX de monocristal (Figura 3).

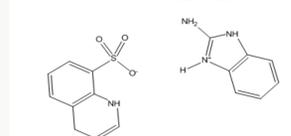


Figura 1. Ligando QUSBZIM



Figura 2. Cristales de QUS-Cu(II)/1 Figura 3. Cristales de QUS-Cu(II)/2

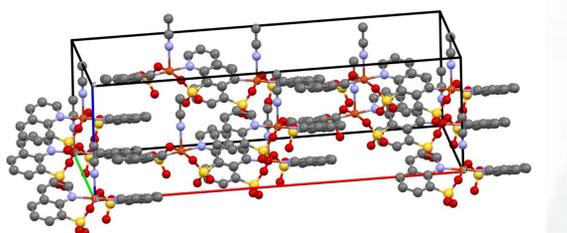


Figura 4. Empaquetamiento cristalino QUS-Cu(II)/1

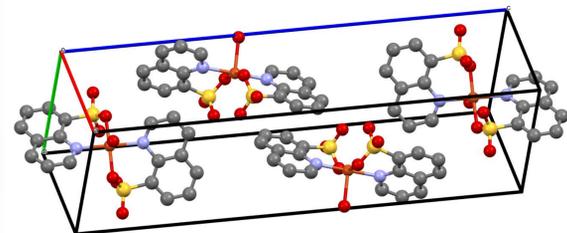


Figura 5. Empaquetamiento cristalino QUS-Cu(II)/2

## ESTUDIOS ESTRUCTURALES

Los complejos sintetizados se obtuvieron con un muy buen rendimiento lo que permitió obtener monocristales adecuados para dilucidar sus estructuras cristalinas por difracción de Rayos-X (DRX) a partir de la técnica de monocristal. El complejo QUS-Cu(II)/1 cristaliza en el sistema ortorrómbico mientras que el complejo QUS-Cu(II)/2 cristaliza en el sistema monoclinico. Ambas estructuras se estabilizan por la formación de uniones puente hidrógeno e interacciones hidrofóbicas debido al apilamiento en distintas direcciones de los anillos quinolinicos (Figuras 4 y 5). El poliedro de coordinación de estos complejos corresponde a una geometría pentacoordinada del tipo pirámide de base cuadrada distorsionada (Figura 6).

En la caracterización por FTIR la ausencia del anillo bencimidazol en la coordinación con el ión metálico Cu(II) se pone en evidencia al desaparecer las bandas características de los modos de estiramiento y deformación -NH. Además, los modos de estiramiento del grupo sulfonato se encuentran a menores frecuencias con respecto a la sal QUSBZIM lo que indica que estos grupos están participando en la coordinación con el ión metálico Cu(II) (Figuras 7 y 8)

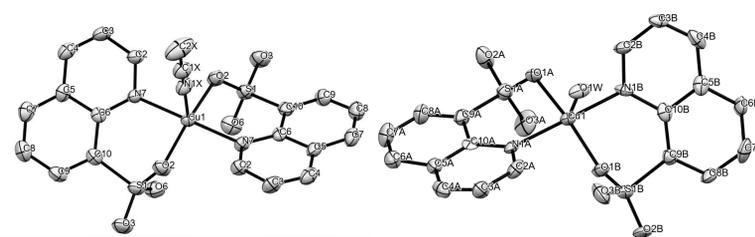


Figura 6. Centro metálico y ligandos del poliedro de coordinación de QUS-Cu(II)/1 (izquierda) y QUS-Cu(II)/2 (derecha)

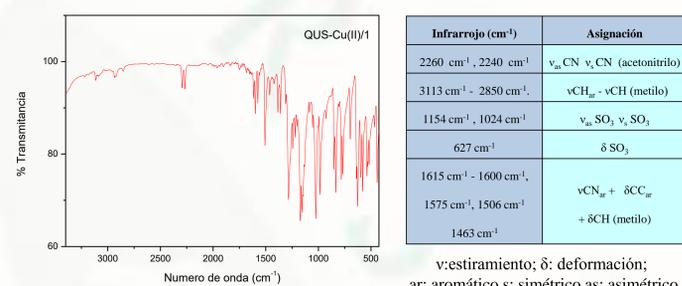


Figura 7. Espectro FTIR de QUS-Cu(II)/1 y principales modos vibracionales

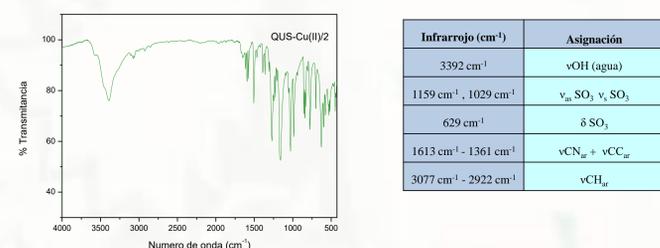


Figura 8. Espectro FTIR de QUS-Cu(II)/2 y principales modos vibracionales

## ESTUDIOS TEÓRICOS

En los complejos analizados el método de los funcionales de la densidad (DFT) utilizando el funcional híbrido B3LYP conjuntamente con las funciones de bases atómicas relativista de calidad triple- $\zeta$  (SDD) y cuádruple- $\zeta$  (Def2-QZVP), para la descripción del ión metálico y el conjunto uniforme de bases 6-311G+(2d,p) en el resto de los átomos mostraron ser la elección más adecuada en términos de costo-beneficio desde el punto de vista computacional. El análisis de la topología de la densidad electrónica y su Laplaciano ( $\nabla^2\rho$ ) conjuntamente con otros descriptores electrónicos, provenientes de la teoría cuántica de átomos en moléculas (QAIM), reveló la naturaleza y fortaleza de la interacción ión metálico-ligando, y la justificación de la formación de los complejos. Las interacciones de electrones compartidos en el punto crítico de enlace N, O-Cu(II) pueden clasificarse como enlaces de carácter iónico con un cierto grado de covalencia. El análisis mediante orbitales de enlaces naturales (NBO) muestra que los sistemas estudiados se estabilizan por la transferencia de carga desde orbitales pares libre en los átomos N y O localizados en los ligandos hacia orbitales moleculares híbridos del tipo spd ácidos localizados en el ión metálico. Además, el método NBO permitió inferir la composición orbital porcentual, el tipo de hibridación y la fortaleza de la interacción en el poliedro de coordinación de los complejos sintetizados. Por otro lado, la discrepancia entre los valores experimentales obtenidos y los resultados teóricos, si existieran, deben ser atribuidos a las múltiples aproximaciones involucradas en los cálculos computacionales.

## ENSAYOS BIOLÓGICOS

Para el estudio de la actividad antifúngica, se ensayaron algunos hongos levaduriformes de relevancia clínica. 200  $\mu$ L de levadura ( $2.0 \times 10^6$  levadura mL<sup>-1</sup>) de cada cepa estudiada fueron inoculadas asepticamente en las placas de PDA. Además, se realizaron cavidades de 3 mm de forma aseptica, las cuales fueron inoculadas con 50  $\mu$ L de solución para cada compuesto sintetizado. Posteriormente, las placas se incubaron a 37 °C durante 48 h. Luego de la incubación, se midieron los halos de inhibición. Además, dos antimicóticos ampliamente utilizados como voriconazol y fluconazol fueron utilizados como controles positivos. Los ensayos se realizaron por triplicado y los valores se expresan en milímetros. Los resultados obtenidos se presentan en la siguiente Tabla y se observan algunas fotografías de halos de inhibición contra algunas de las levaduras ensayadas.

| Levaduras estudiadas           | <sup>a</sup> QUSBZIM (83 $\mu$ g) | <sup>a</sup> QUS-Cu(II)/1 (5 $\mu$ g) | <sup>a</sup> QUS-Cu(II)/2 (5 $\mu$ g) | <sup>a</sup> VNZ (1 $\mu$ g) | <sup>a</sup> FNZ (25 $\mu$ g) |
|--------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| <i>Candida albicans</i>        | 20 $\pm$ 3                        | 20 $\pm$ 4                            | 20 $\pm$ 3                            | 25 $\pm$ 3                   | 20 $\pm$ 2                    |
| <i>Candida krusei</i>          | 15 $\pm$ 2                        | 15 $\pm$ 2                            | 20 $\pm$ 4                            | 23 $\pm$ 4                   | 15 $\pm$ 2                    |
| <i>Candida glabrata</i>        | 18 $\pm$ 3                        | 18 $\pm$ 3                            | 18 $\pm$ 1                            | 24 $\pm$ 3                   | 22 $\pm$ 3                    |
| <i>Candida tropicalis</i>      | 22 $\pm$ 2                        | 23 $\pm$ 1                            | 21 $\pm$ 2                            | 23 $\pm$ 3                   | 22 $\pm$ 3                    |
| <i>Candida dubliniensis</i>    | 20 $\pm$ 4                        | 20 $\pm$ 5                            | 13 $\pm$ 2                            | 25 $\pm$ 4                   | 20 $\pm$ 2                    |
| <i>Candida guilliermondii</i>  | 18 $\pm$ 2                        | 22 $\pm$ 3                            | 12 $\pm$ 2                            | 26 $\pm$ 4                   | 22 $\pm$ 4                    |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | 20 $\pm$ 4                        | 20 $\pm$ 3                            | 16 $\pm$ 2                            | 24 $\pm$ 5                   | 20 $\pm$ 2                    |
| <i>Cryptococcus gattii</i>     | 18 $\pm$ 2                        | 18 $\pm$ 3                            | 15 $\pm$ 2                            | 25 $\pm$ 3                   | 20 $\pm$ 4                    |



## REFERENCIAS

- Díaz, Jorge R. A.; Fernández Baldo, Martín Alejandro; Echeverría, Gustavo Alberto; Baldoni, Hector Armando; Vullo, Daniela; ; Journal of EnzymeInhibition and Medicinal Chemistry; 31; 11-2016; 51-62