



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Posgrado en Ciencias Químicas

Centro de Química del Instituto de Ciencias

Trabajo de tesis para obtener el grado de doctor
en Ciencias Químicas

**Síntesis y Caracterización de Compuestos de Vanadio y
Cobre con Potencial Actividad Farmacológica para
Tratamiento de Cáncer**

PRESENTA

Nidia Diana Corona Motolinia

DIRECTORES DE TESIS

Dr. Enrique González Vergara

Dra. Brenda Leonor Sánchez Gaytán

Diciembre 2021

Agradecimientos

A mi hijo Yared, por ser mi compañero en este trayecto que requiere tanto tiempo, gracias por tu paciencia y comprensión, por brindarme calma y amor, cada esfuerzo es para ti.

A mis padres, no hay palabras que expresen mi gratitud hacia ustedes, es una bendición tenerlos, gracias por apoyarme siempre, por enseñarme a seguir y no desistir de mis metas, por inspirarme y acompañarme en este camino, son el pilar de mi vida.

A mis hermanos Raúl y Xavier, por ser mis ejemplos de perseverancia y siempre animarme a seguir adelante.

A mi amiga Bety, por acompañarme a cumplir este sueño, porque en cada caída y tiempos difíciles siempre estuviste para alentarme a continuar.

A mi director de tesis el Dr. Enrique González Vergara. Por brindarme la confianza para formar parte de su equipo, gracias por su ayuda en mi crecimiento tanto profesional como personal, por todo su esfuerzo y dedicación que mostró en el trabajo realizado, es un verdadero honor haber trabajado con una persona tan apasionada por la ciencia.

A mi codirectora de tesis la Dra. Brenda Sánchez Gaytán, por brindarme su tiempo y siempre tener la disposición de instruirme, por su confianza y cada uno de sus consejos que me guiaron en este trabajo.

A los doctores Francisco Meléndez Bustamante y María Eugenia Castro, por su enorme dedicación y compromiso al apoyarnos en los análisis teóricos para este trabajo, les agradezco por compartirme siempre sus conocimientos y ayudarme a entenderlo un poco, fue muy grato poder convivir con ustedes.

A mi comité tutorial, Dr. Miguel A. Méndez, Dra. Mónica Cerro y Dr. Samuel Treviño, por el tiempo que dedicaron a este trabajo, gracias por cada una de sus aportaciones y enseñanzas, aprendí mucho de ustedes.

Al doctor Ángel Mendoza y a la maestra Lisset Noriega, por su importante ayuda en los análisis de los compuestos.

A los doctores Antonio Rodríguez Dieguez y Amalia García García, por su apoyo para realizar parte de los análisis para este trabajo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo otorgado para la realización de este proyecto.

Se agradece a la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado por el apoyo otorgado para la conclusión de esta tesis dentro del programa IV. Investigación y Posgrado. Apoyar a los programas de posgrado para lograr su incorporación al Padrón Nacional de Calidad. Indicador establecido en el Plan de Desarrollo Institucional 2017-2021.

Contribuciones

Los resultados obtenidos durante el desarrollo de esta tesis doctoral se mencionan a continuación:

Artículos publicados:

Corona-Motolinia, N.D., Martínez-Valencia, B., Noriega, L., Sánchez-Gaytán, B.L., Mendoza, A., Meléndez-Bustamante, F.J., Castro, M.E., González-Vergara, E. (2021) Ternary Copper Complex of L-Glutamine and Phenanthroline as Counterions of Cyclo-Tetranavanadate Anion: Experimental–Theoretical Characterization and Potential Antineoplastic Activity. *Metals*, 11, 1541.

Corona-Motolinia, N.D., Martínez-Valencia, B., Noriega, L., Sánchez-Gaytán, B.L., Méndez-Rojas, M.A., Melendez, F.J.; Castro, M.E., González-Vergara, E. (2020) Synthesis, Crystal Structure, and Computational Methods of Vanadium and Copper Compounds as Potential Drugs for Cancer Treatment. *Molecules*, 25, 4679.

Artículos co-autoreados:

Martínez-Valencia, B., **Corona-Motolinia, N. D.**, Sánchez-Lara, E., Sánchez-Gaytán, B. L., Cerro-López, M., Mendoza, A., Meléndez-Bustamante F. J. & González-Vergara, E. (2020). Synthesis and Experimental-Computational Characterization of a Copper/Vanadium Compound with Potential Anticancer Activity. *Crystals*, 10(6), 492.

Martínez-Valencia, B., **Corona-Motolinia, N. D.**, Sánchez-Lara, E., Noriega, L., Sánchez-Gaytán, B.L., Castro, M.E., Meléndez-Bustamante, F., & González-Vergara, E. (2020). Cyclo-tetranavanadate bridged copper complexes as potential double bullet pro-metallodrugs for cáncer treatment. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 208, 111081.

Sánchez-Lara, E., Martínez-Valencia, B., **Corona-Motolinia, N. D.**, Sanchez-Gaytan, B. L., Castro, M. E., Bernès, S., Méndez-Rojas, M.A. Meléndez-Bustamante F. J. &

González-Vergara, E. (2019). A one-dimensional supramolecular chain based on $[\text{H}_2\text{V}_{10}\text{O}_{28}]^{4-}$ units decorated with 4- dimethylaminopyridinium ions: an experimental and theoretical characterization. *New Journal of Chemistry*, 43(45), 17746-17755.

Patente registrada:

Corona-Motolinia, N.D., Martínez-Valencia, B., Sánchez-Lara, E., Noriega, L., Sánchez-Gaytán, B.L., Castro, M.E., Meléndez-Bustamante, F.J., González-Vergara, E. (2020) Ciclotetranadatos enlazados a complejos mixtos de cobre con actividad antineoplásica dual.

Participación en congresos:

Nidia D, Corona-Motolinia, Amalia García-García, Beatriz Martínez Valencia, Maria E. Castro, Antonio Rodríguez-Dieguez and Enrique González-Vergara. Tris (2-Pyridylmethyl)amineV(O)₂ complexes as counter ions of diprotonated decavanadate anion: Potential antineoplastic activities, V12 Symposium international of Vanadium. Nov 3-5 2021, Nicosia, Cyprus.

Nidia D Corona-Motolinia; Martínez-Valencia, Beatriz; Noriega, Lisset; Sánchez-Gaytán, Brenda. L.; Mendoza, Angel; Meléndez-Bustamante, Francisco J.; Castro, Maria Eugenia; González-Vergara, Enrique. Complejo ternario de cobre de L- glutamina y fenantrolina, como contraiones del anión ciclo-tetranadato: Caracterización teórico-experimental y actividad antineoplásica potencial. Encuentro Virtual de Química Inorgánica 2021. Del 4 al 5 de Octubre de 2021.

Nidia D. Corona Motolinia, Brenda Sánchez Gaytán y Enrique González Vergara, Síntesis y caracterización de compuestos mixtos de vanadio y cobre con potencial actividad farmacológica para tratamiento de cáncer. XXIV Simposio Interno del Posgrado en Ciencias Químicas, QI-D-5-sem, Nov 13-2019, Puebla, México.

Nidia D. Corona Motolinia, Beatriz Martínez Valencia, Eduardo Sánchez Lara, Brenda Sánchez Gaytán y Enrique González Vergara. Síntesis y Caracterización de Nuevos Compuestos Mixtos de Cobre con Tetranadato Puente, VII Foro

"Desarrollando investigación para un mejor futuro" ICUAP-32, Oct 16-2019, Puebla, México.

Nidia D. Corona Motolinia, Beatriz Martínez Valencia, Eduardo Sánchez Lara, Brenda Sánchez Gaytán y Enrique González Vergara, Síntesis y Caracterización de Nuevos Compuestos Mixtos de Cobre con Tetravanadato Puente, IX Encuentro de Química Inorgánica (EQI), Junio 27-2019, Veracruz, México.

Eduardo Sánchez-Lara, Beatriz Martínez Valencia, **Nidia Corona Motolinia**, Brenda Sánchez-Gaytán y Enrique González-Vergara, Cyclo-tetravanadate bridged copper complexes as potential double bullets prometallo drugs for cancer treatment, 19th International Conference on Biological Inorganic Chemistry (ICBIC-19) P281, Aug 11-16, 2019, Interlaken, Switzerland.

E. Sánchez-Lara, B. Martínez-Valencia, **N. Corona Motolinia**, B. Sánchez-Gaytán, M. Eugenia Castro, S. Bernès, M. Méndez-Rojas, F. Meléndez-Bustamante and E. González-Vergara. Una cadena supramolecular 1D basada en unidades $[H_2V_{10}O_{28}]^{4-}$ decorada con cationes orgánicos: un enfoque teórico y experimental. Almería. España del noviembre 2019.

Beatriz Martínez Valencia, **Nidia D. Corona Motolinia**, Brenda Sánchez Gaytán, María E. Castro, Francisco Meléndez Bustamante y Enrique González Vergara, Síntesis y caracterización de μ -Ciclotetravanadato de Bis[(1,10-fenantrolina)di(glicinato)cobre(II)] de (1,10-fenantrolina)(glicinato)cobre (II) con potencial actividad antineoplásica, 54o Congreso Mexicano de Química- 38o Congreso Nacional de Educación Química (SQM) QBIN-P1-C, Oct 2-2019, Puebla, México.

Resumen

En años recientes los metalofármacos han tenido un papel sumamente importante por ser terapéuticos eficientes en cuanto al tratamiento de cáncer y diversas enfermedades. Dichos compuestos poseen características ideales por su interacción con dianas específicas. Por lo tanto, su investigación y desarrollo está en continuo aumento en todo el mundo. Además, los profarmacos con cobre o vanadio en su estructura, o los nuevos compuestos heterobimetálicos reportados por el laboratorio de bioinorganica de la BUAP son ejemplos prometedores como alternativa para tratamientos terapéuticos beneficiosos. En el presente trabajo se sintetizaron nuevos compuestos, dos de ellos similares a las Casiopeínas, pero que contienen en su estructura ciclo-tetравanadatos, $[\text{Cu}(\text{L-Gln})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})]_4[\text{V}_4\text{O}_{12}] \cdot 8(\text{H}_2\text{O})$ y $\{[\text{Cu}(\text{Gln})(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})]_2[\text{Cu}(\text{Gln})(\text{bipy})-\mu-\text{V}_4\text{O}_{12}-\mu-\text{Cu}(\text{Gln})(\text{bipy})]\} \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$. Por otro lado, aunque se realizó metodología similar a la ya reportada en anteriores trabajos, se obtuvieron dos compuestos con cobre en los que uno de ellos está acompañado de metavanadato, $[\text{Cu}(\text{Metf})(\text{bipy})\text{Cl}]\text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cu}(\text{Impy})(\text{Gly})(\text{H}_2\text{O})]\text{VO}_3$. Se caracterizaron por medio de espectroscopias UV-Vis y FT-IR, difracción de rayos X monocristalino con excepción del compuesto de glutamina y bipyridina que fue caracterizado por medio de un enfoque teórico, cálculos de teoría funcional (DFT) para caracterizar los orbitales moleculares de frontera y potencial electrostático molecular y análisis de átomos de moléculas (AIM). Además, se realizó el análisis de acoplamiento molecular (Docking) para examinar las interacciones ADN/ARN con los complejos similares a las conocidas Casiopeínas®. Un último compuesto conteniendo tris(2-piridilmetil)amina (TPMA) recientemente reportado con actividad antineoplásica en osteosarcoma, fue sintetizado y caracterizado con la sorpresa de que en lugar de que el TPMA funcionara como catión y fuera el contraión del decavanadato, este coordina 4 unidades de dióxido vanadio(V), pudiendo liberar por hidrólisis tres especies potencialmente activas. Los compuestos tienen la capacidad de funcionar como intercaladores e interactuar con surcos menores, relativamente moderados tanto para ADN, así como para ARN. Los metales presentes en los compuestos pueden interactuar con objetivos biológicos críticos, ya que demuestran interesantes interacciones de tipo no covalente que son también responsables de sus arreglos supramoleculares.

Abstract

In recent years, metallopharmaceuticals have played an extremely important role as efficient therapeutics for the treatment of cancer and various diseases. These compounds possess ideal characteristics due to their interaction with specific targets. Therefore, their research and development are continuously increasing worldwide. In addition, prodrugs with copper or vanadium in their structure, among which are the new heterobimetallic compounds reported by the BUAP bioinorganic laboratory, are promising examples of alternative treatments against cancer. In the present work, five new compounds were synthesized, two of them similar to Cassiopeinas, but containing in their structure cyclo-tetравanadates, $[\text{Cu}(\text{L-Gln})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})_4][\text{V}_4\text{O}_{12}] \cdot 8(\text{H}_2\text{O})$ and $\{[\text{Cu}(\text{Gln})(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})]_2[\text{Cu}(\text{Gln})(\text{bipy})-\mu\text{-V}_4\text{O}_{12}-\mu\text{-Cu}(\text{Gln})(\text{bipy})]\} \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$. Although the methodology was similar to that already reported in previous works, in this case, two compounds with copper were obtained where one of them is accompanied by metavanadate, $[\text{Cu}(\text{Metf})(\text{bipy})\text{Cl}]\text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and $[\text{Cu}(\text{Impy})(\text{Gly})(\text{H}_2\text{O})]\text{VO}_3$. The compounds were characterized by UV-Vis and FT-IR spectroscopies as well as through single crystal X-ray diffraction, except for the compounds containing glutamine and bipyridine, for which the characterization was done by a theoretical approach. Functional theory calculations (DFT) were performed to determine the boundary molecular orbitals and molecular electrostatic potential and atom in molecules analysis (AIM) was also carried out. In addition, molecular docking analysis (Docking) was performed to examine DNA/RNA interactions with complexes similar to the anticancer drugs known as Cassiopeinas. In addition, a compound containing tris(2-pyridylmethyl)amine (TPMA) recently reported with antineoplastic activity in osteosarcoma, was synthesized and characterized with the surprising result that instead of TPMA functioning as a cation and being the counterion of decavanadate, it coordinates 4 dioxidovanadium(V) units, thus being able to release by hydrolysis three potentially active species by hydrolysis. The compounds obtained can function as intercalators and interact with relatively moderate minor grooves for both DNA and RNA. The metals present in the compounds can interact with critical biological targets, as they demonstrate interesting non-covalent type of interactions that are also responsible for their supramolecular arrangements.

Tabla de contenido

Agradecimientos	i
Contribuciones	iii
Resumen	vi
Abstract	vii
Índice de Figuras	x
Índice de Tablas	xiii
Capítulo 1. Introducción	1
1.1. Justificación	6
1.2. Objetivos	6
1.2.1. Objetivo general	7
1.2.2. Objetivos particulares	7
Capítulo 2. Antecedentes	7
2.1. Cáncer	8
2.2. Tratamientos actuales contra el cáncer	9
2.3. Metalofármacos	11
2.4. Vanadio	13
2.4.1. Polioxometalatos	18
2.5. Cobre	22
2.5.1. Casiopeínas	25
Capítulo 3. Metodología	27
3.1. Síntesis y cristalización	27
3.1.1. Compuestos de Cobre y Vanadio	28
3.1.2. Compuestos heterobimetálicos con glutamina	29
3.1.3. Decavanadato de tetrakis(dioxidovanadiotris(2-piridilmetil)amina	30
3.2. Métodos computacionales	30
3.3. Acoplamiento molecular	31
Capítulo 4. Resultados	32
4.1. Compuestos de Cobre y Vanadio	32
4.1.1. Espectroscopia Visible	39
4.1.2. Espectroscopia FT-IR	40
4.1.3. Acoplamiento Molecular (DNA) (Docking)	42
4.1.4. Acoplamiento Molecular (tRNA)	44

4.2. Compuestos heterobimetálicos con Glutamina	46
4.2.1. Espectroscopia FT-IR	52
4.2.2. Espectroscopia Visible	54
4.2.3. Acoplamiento Molecular (Docking)	56
4.3. Decavanadato con VO₂TPMA	62
4.3.1. Acoplamiento Molecular (Docking)	66
Capítulo 5. Discusión	68
Capítulo 6. Conclusiones	77
Capítulo 7. Bibliografía	78
Anexos	97
Anexo A	97
Cálculos Teóricos de los compuestos de cobre y vanadio	97
Anexo B	107
Cálculos Computacionales de los compuestos heterobimetálicos de glutamina	107
Anexo C	115
Artículos Publicados	115

Índice de Figuras

Figura 1.1. Gráfico que muestra el desarrollo de los temas cobre y cancer (A) y vanadio y cancer (B), en pub med. _____	5
Figura 2.1. Cristales del mineral Vanadinita. _____	14
Figura 2.2. Esquema de la Farmacocinética y dinámica del vanadio. L es cualquier ligante "externo" de un compuesto de vanadio aplicado por vía oral o intravenosa, o introducido en el curso de la especiación en el intestino, mientras que L' representa el ligante propio de cualquier organismo; Tf = transferrina (Rehder, 2013). _____	17
Figura 2.3. Diagrama de fase que muestra la distribución de iones en un amplio rango de pH para los POMs de Vanadio (Gumerova & Rompel, 2020). _____	21
Figura 2.4. Esquema que muestra ejemplos de procesos biológicos en los que interviene el decavanadato. Figura modificada del artículo: Decavanadate: A journey in a search of a role (Manuel Aureliano, 2009) . _____	22
Figura 4.1. Celda Unidad del compuesto de Metformina Bipiridina _____	33
Figura 4.2. Ciclo formado por cuatro moléculas de agua con el valor de las distancias donante-receptor. _____	35
Figura 4.3. Representación del dímero supramolecular del Compuesto 1 , muestra los enlaces de hidrogeno y de cloro. _____	36
Figura 4.4. Representación en ball and stick del Compuesto 1 que muestra las interacciones de tipo π - π . _____	36
Figura 4.5. Representación del Compuesto 2 que muestra los enlaces de hidrógeno mas importantes. _____	37
Figura 4.6. Representación de las interacciones de los enlaces de hidrógeno de una cadena de metavanadato en crecimiento del Compuesto 2 . _____	38
Figura 4.7. Espectros UV correspondientes al Compuesto 1 (A) y 2 (B). _____	40
Figura 4.8. Espectro Infrarrojo del Compuesto 1 . _____	41
Figura 4.9. Espectro Infrarrojo del Compuesto 2 . _____	42
Figura 4.10. Acoplamiento molecular de la doxorubicina (A), y los compuestos de cobre (B y C) con el fragmento de ADN (1BNA); y la doxorubicina (D) y los compuestos de cobre (E y F) con el fragmento de DNA (151D). _____	43
Figura 4.11. Representación del acoplamiento molecular del Compuesto 2 - 1BNA con el programa MOE. _____	44
Figura 4.12. Pose de acoplamiento molecular que mejor se ajusta del complejo de $[Cu(Meff)(bipy)(H_2O)]^{2+}$ con tRNA. _____	45
Figura 4.13. Representación del Compuesto 3 , muestra los conformeros sin y anti. _____	47
Figura 4.14. Representación del Compuesto 3 , muestra los puentes de hidrógeno y a la izquierda los anti-conformeros y a la derecha los sin-conformeros. _____	47
Figura 4.15. Representación de los conformeros del Compuesto 1 , anti (A) y sin (B). _____	48
Figura 4.16. Estructura no refinada completamente del Compuesto 4 , con los isómeros DL de glutamina superpuestos. _____	50
Figura 4.17. Representación en el programa Mercury del Compuesto 4 , tiene dos isómeros L (arriba) y dos isómeros D (abajo), todos ellos son conformeros anti. _____	51

Figura 4.18. Espectro FT-IR del Compuesto 3 , en el recuadro se muestra la segunda derivada en la región de 800 - 1000 cm^{-1} .	53
Figura 4.19. Espectro FT-IR del Compuesto 4 , en el recuadro se muestra la segunda derivada en la región de 800 - 1000 cm^{-1} .	54
Figura 4.20. Espectro Visible del Compuesto 3 .	55
Figura 4.21. Espectro Visible del Compuesto 4 .	55
Figura 4.22. Representación con el programa Biovia Discovery Studio de las estructuras moleculares acopladas con la mejor pose para: (A) bipy-L-anti-1BNA, (B) bipy-D-anti-1BNA, (C) phen-L-anti-1BNA y (D) phen-L-sin-1BNA.	58
Figura 4.23. Representación con el programa Biovia Discovery Studio de las estructuras moleculares acopladas con la mejor pose para: (A) bipy-L-anti-151D, (B) bipy-D-anti-151D, (C) phen-L-anti-151D y (D) phen-L-sin-151D.	59
Figura 4.24. Representación con el programa Biovia Discovery Studio de las estructuras moleculares acopladas con la mejor pose para: (A) bipy-L-anti-6TNA, (B) bipy-D-anti-6TNA, (C) phen-L-anti-6TNA y (D) phen-L-sin-6TNA.	60
Figura 4.25. Interacción del Compuesto 3 y 4 con el tRNA.	60
Figura 4.26. Cristales obtenidos de la síntesis y unidad asimétrica del Compuesto 5 . Las moléculas A y B difieren ligeramente.	62
Figura 4.27. Decavanadato diprotonado rodeado de unidades catiónicas $[\text{VO}_2(\text{tpma})]^+$.	65
Figura 4.28. Representación de la molécula de Decavanadato que interacciona con dos moléculas catiónicas por medio de puentes de hidrógeno.	65
Figura 4.29. Estructura supramolecular del Compuesto 5.	66
Figura 4.30. Representación de las estructuras moleculares acopladas con la mejor pose para: (A) Decavanadato - 2MNC y (B) Decavanadato diprotonado - 2MNC.	67
Figura 0.1. Superficie de Hirshfeld mapeada con la distancia de contacto normalizada (d_{norm}) para un dímero del Compuesto 1, muestra los los enlaces H y Cl entre moléculas.	100
Figura 0.2. Enlaces de hidrógeno entre las moléculas en configuración de apilamiento π y enlaces de hidrógeno (A) y gráfico de huellas dactilares de interacciones no covalentes (B).	100
Figura 0.3. Superficie de Hirshfeld mapeada con la distancia de contacto normalizada (d_{norm}) para un dímero del Compuesto 2, muestra los enlaces de hidrógeno (A) y enlaces de hidrógeno entre moléculas en configuración de apilamiento π (B).	102
Figura 0.4. Enlaces de hidrógeno con la cadena $[(\text{VO}_3)^-]_n$ (A) y gráfico de huellas dactilares de interacciones no covalentes (B).	102
Figura 0.5. Porcentajes de las contribuciones del área de superficie de Hirshfeld para los principales contactos intermoleculares cercanos de los Compuestos 1 y 2 .	103
Figura 0.6. Gráficos moleculares para un dímero del Compuesto 1, muestra los enlaces H y Cl entre moléculas (A) y enlaces de hidrógeno entre moléculas en configuración de apilamiento π (B).	104
Figura 0.7. Gráficos moleculares para un dímero supramolecular del Compuesto 2, muestran los puentes de hidrógeno entre moléculas (A), los enlaces de hidrógeno en configuración de apilamiento π (B) y enlaces de hidrógeno de las moléculas con la cadena de $[(\text{VO}_3)^-]_n$ (C).	105
Figura 0.8. (A) Estructuras moleculares, (B) Potencial electrostático molecular (MEP), (C) Isosuperficie HOMO y (D) Isosuperficie LUMO del Compuesto 3 en el nivel de teoría B3LYP / Def2SVP-LANL2DZ utilizando ECP = LANL2DZ para V y átomos de Cu en el modelo PCM.	108

Figura 0.9. (A) Estructuras moleculares, (B) Potencial electrostático molecular (MEP), (C) Isosuperficie HOMO y (D) Isosuperficie LUMO del **Compuesto 4** en el nivel de teoría B3LYP / Def2SVP-LANL2DZ utilizando ECP = LANL2DZ para V y átomos de Cu en el modelo PCM. 109

Figura 0.10. Gráfico molecular que muestra los principales enlaces de H entre iones del **Compuesto 3**. _____ 110

Figura 0.11. Gráfico molecular que muestra los principales enlaces de H entre iones del **Compuesto 4**. _____ 111

Índice de Tablas

Tabla 1. Datos cristalográficos _____	33
Tabla 2. Distancias de los puentes de hidrógeno del ciclo de aguas del Compuesto 1 . ____	37
Tabla 3. Distancias de los puentes de hidrógeno del Compuesto 2 . _____	39
Tabla 4. Energías de unión de las mejores poses moleculares de los Compuestos, entre los compuestos de cobre, doxorubicina y tRNA. _____	46
Tabla 5. Refinamiento de estructura y datos de cristal para el Compuesto 3 . _____	48
Tabla 6. Puentes de H presentes en el Compuesto 3 _____	49
Tabla 7. Datos cristalográficos del Compuesto 4 . _____	51
Tabla 8. Puentes de Hidrógeno que se encuentran presentes alrededor del ciclo-tetranadato del Compuesto 4 . _____	52
Tabla 9. Resultados de acoplamiento. Energías de unión para las mejores poses moleculares de los complejos entre DNA y tRNA con las tres moléculas de prueba. ____	57
Tabla 10. Resultados de acoplamiento. Uniendo energías para las mejores poses moleculares de los complejos entre el DNA y el tRNA con los dos complejos de cobre con glutamina. _____	61
Tabla 11. Datos cristalográficos del Compuesto 5 . _____	63
Tabla 12. Puentes de Hidrógeno presentes en el Compuesto 5 . _____	66
Tabla 13. Tabla comparativa del acomplamiento molecular del decavanadato con un miRNA. _____	67
Tabla 14. Energías electrónicas relativas con corrección ZPE (ΔE_0) (a.u.), energías libres relativas de solvatación (ΔG_{sol}) y energías de interacción (E_{int}) (en kcal mol ⁻¹) para los Compuestos 1, 1' y 2. _____	98
Tabla 15. Parámetros topológicos (a.u.), energías de interacción $E_{H...Y}$ (kcal mol ⁻¹) y distancias interatómicas D_{int} (Å). _____	106
Tabla 16. Descriptores de reactividad global (en eV) de los compuestos 3 y 4 en el nivel de teoría B3LYP / Def2SVP-LANL2DZ utilizando ECP = LANL2DZ para átomos de V y Cu en el modelo PCM. _____	110
Tabla 17. Parámetros topológicos (a.u.), energías de interacción $E_{H...Y}$ (kcal mol ⁻¹) y distancias interatómicas D_{int} (Å). _____	113
Tabla 18. Parámetros topológicos (a.u.), energías de interacción $E_{H...Y}$ (kcal mol ⁻¹) y distancias interatómicas D_{int} (Å). _____	114

Abreviaturas

KBr	Bromuro de potasio
FT-IR	Espectrometría de Infrarrojo por Transformada de Fourier
UV-Vis	Espectroscopía ultravioleta-visible
Bipy	2,2' Bipyridina
Metf	Metformina
TPMA	Tris (2-Piridilmetil)amina
Phen	1-10' Fenantrolina
Gln	Glutamina
Impy	2-(1H-Imidazol-2-il) piridina
tRNA	ARN de transferencia
N	Nitrogeno
V	Vanadio
O	Oxígeno
Cu	Cobre
PDB	Banco de datos de proteínas
ROS	Especies reactivas de oxígeno
NIR	Análisis de infrarrojo cercano

Capítulo 1. Introducción

El cáncer representa un problema de salud pública importante a nivel mundial, en el año 2020 hubo alrededor de 10 millones de muertes en todo el mundo (OMS, 2021). En la región de las Américas, se pronostica que, si no se previene y controla el cáncer, aumentará el número de personas diagnosticadas a un 55% lo que se traduce en aproximadamente 6.23 millones de personas para el año 2040 (OPS, 2021). Además, se predice que para el año 2024 la enfermedad afectará a casi 30 millones y la mortalidad superará los 16 millones (GLOBOCAN, 2020).

Por ello, es imprescindible el desarrollo de nuevos tratamientos que mejoren la calidad de vida de las personas o bien que aumenten su esperanza de vida, debido a que los que se utilizan de manera habitual derivan en efectos secundarios que tienen gran impacto físico y psicológico. Actualmente se están probando varios medicamentos a base de oro, rutenio, galio, titanio, hierro y cobre en ensayos preclínicos y clínicos de fase I y II (Krasnovskaya et al., 2020). En la práctica clínica, el cis-platino, así como los compuestos de coordinación de platino de segunda y tercera generación, siguen siendo los medicamentos contra el cáncer más eficaces (carboplatino, oxaliplatino y picoplatino). No obstante, la nefrotoxicidad, neurotoxicidad, ototoxicidad, hepatotoxicidad y la mielosupresión son efectos secundarios graves del uso de medicamentos a base de platino en la clínica (Ghosh, 2019; Wheate, Walker, Craig, & Oun, 2010). Se considera que los fármacos antitumorales basados en metales endógenos tales como (Co, Cu, Zn y Fe) son menos tóxicos en comparación con los análogos del platino (Krasnovskaya et al., 2020).

Los iones metálicos tienen importancia en procesos biológicos debido a su interacción con biomoléculas, el cobre en particular proporciona una geometría ideal para que pueda interactuar con las moléculas de DNA lo que lo convierte en una alternativa viable a los medicamentos contra el cáncer a base de platino, con el beneficio añadido de ser mas tolerado y más fácil de regular *in vivo* que otros metales de transición (Denoyer, Clatworthy, & Cater, 2018; L. Ruiz-Azuara & E. Bravo-Gomez, 2010).

Se ha prestado especial atención a los complejos que contienen en su estructura ligantes aromáticos simétricos como 1,10-fenantrolina y 2,2'-bipiridina, ya que se ha visto que la planaridad, el área aromática y los grupos de sustitución tiene efecto en la forma en que interactúan con el ADN (Ezhilarasan & Arumugham, 2017; Tabti, Tounsi, Gaidon, Bentouhami, & Desaubry, 2017). Los primeros en sintetizar y caracterizar una serie de compuestos ternarios fueron Kwik et al., (1980) incluyendo [Cu(phen)L]·nH₂O, [Cu(bipy)L]·nH₂O, [Cu(phen)LX]·nH₂O y [Cu(bipy)LX]·nH₂O (Of, Li, Kwik, & Ang, 1980). Además, los complejos de cobre (II) que contienen 1,10-fenantrolina también pueden funcionar como nucleasas químicas (Zelenko, Gallagher, Xu, & Sigman, 1998).

La actividad ocurre por reacciones redox de Cu (II) / Cu (I) que catalizan la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), y se conoce como su mecanismo de acción. Este tipo de complejo tiene un núcleo de cobre (II) con una geometría piramidal cuadrada distorsionada que demuestra una actividad eficaz de escisión del ADN a concentraciones micromolares en presencia de ascorbato, liberando radicales hidroxilo como especie activa (S. Zhang, Chun, Chen, & Zhou, 2011). Compuestos de sulfonamida de cobre (II) con 1,10-fenantrolina y 2,2-bipiridina, han mostrado recientemente una potente actividad de nucleasas con antiproliferativo y acción anti-M. tuberculosis (Nakahata et al., 2018). Los complejos de Cu (II) -

fenantrolina con L-asparagina y L-metionina fueron altamente tóxicos para las líneas celulares de cáncer de próstata (DU-145 y PC3), mama (MDA-MB-231 y MCF7) y MV3 (melanoma) (Rodrigues et al., 2020). Las llamadas Casiopeínas® que son compuestos quelantes con centro metálico de cobre, han sido cada vez más esenciales en los esfuerzos para desarrollar medicamentos antineoplásicos a base de cobre, estos compuestos de coordinación mixtos poseen con un centro metálico de cobre(II) unido a ligantes orgánicos, este grupo de compuestos han mostrado tanto en estudios *in vitro* como *in vivo* actividad citotóxica, genotóxica y antineoplásica (Galindo-Murillo et al., 2011), ya que pueden unirse al ADN tanto en modo intercalado como no intercalado, como ligantes libres o complejos metálicos, gracias a su amplio sistema de anillos aromáticos. Con base en la evidencia experimental se propone que el modo de acción de este tipo de compuestos es por generación de ROS, toxicidad mitocondrial e intercalación con el DNA (Rivera, Bravo-Gómez, & Ruiz-Azuara, 2012). Hasta la actualidad se han desarrollado toda una familia de casiopeínas y se ha probado su actividad en diversas células de cáncer, tales como: células HCT-15, células A549 y H157 de cáncer de pulmón humano, MCF-7 y A549 (Carvallo-Chaigneau et al., 2008)(Galindo-Murillo et al., 2011; Kachadourian, Brechbuhl, Ruiz-Azuara, Gracia-Mora, & Day, 2010) (Valdez-Camacho et al., 2020). Algunas casiopeínas incluso muestran actividades similares o superiores a la del cisplatino, en específico, la Casiopeína III-ia es una solución parental patentada que se diseñó para tumores, esta condición ayuda a minimizar el daño en células sanas, además se demostró su eficiencia contra células de cáncer cervicouterino, mama, colon, pulmón, leucemias y tumores neurológicos (Ruiz-Azuara, Fuentes, Espinoza, García, & Cortés, 2017) .

Por otro lado el vanadio, es bien conocido por sus efectos terapéuticos, tiene características farmacológicas reportadas en el tratamiento de diabetes mellitus (S. Treviño et al., 2019; S. Treviño & Diaz, 2020). Más recientemente se ha reportado que el vanadio se puede emplear para el tratamiento de cáncer, dado que sus compuestos pueden inducir apoptosis celular, además de mostrar posee efectos citotóxicos y antiproliferativos (M Aureliano, 2017; Crans, Henry, Cardiff, & Posner, 2019). Como se demostró en experimentos con cáncer de páncreas y melanoma maligno, el vanadato y los oligovanadatos pueden actuar como profármacos eficaces contra el cáncer (Griffin, Levina, & Lay, 2019; Pisano et al., 2019). Además, el compuesto bis (4,7-dimetil-1,10-fenantrolina) sulfatooxidovanadio (IV) (Metvan), se ha utilizado recientemente en estudios de citotoxicidad con osteosarcoma humano (MG-63) y adenocarcinoma colorrectal humano (HT-29) (León, Ruiz, Franca, Parajón-Costa, & Baran, 2018). Otro trabajo reciente destacó que los polioxovanadatos interactúan con la membrana plasmática para hidrolizar e internalizar el compuesto, lo que permite una participación parcial en la formación de ROS y los procesos de transferencia de electrones (Althumairy et al., 2020). También se ha descubierto que las nanopartículas a base de vanadio son útiles en aplicaciones teranósticas. Las nanoláminas de nitruro de vanadio se convierten fácilmente en materiales biocompatibles que absorben la luz del infrarrojo cercano (NIR) y producen (ROS), matando eficazmente el tejido maligno (Yang et al., 2019), la actividad del óxido de vanadio es similar a la del peróxido, que podría ser útil en el tratamiento quimiodinámico específico del tumor (Chen et al., 2020). Se pueden construir varias nanoplataformas para encapsular y proteger de manera eficiente la sustancia hasta que alcanza su punto de entrega previsto. El uso de liposomas catiónicos para encapsular un compuesto de oxidovanadio hidrófobo con efectos citotóxicos contra líneas celulares de neuroblastoma y una mayor biodisponibilidad ha tenido éxito (Irving et al., 2020). Un reciente estudio demostró que el vanadio

tiene actividad anticancerígena, en varias líneas celulares de melanoma humano, como A375, CN-mel y melanoma amelanótico, y células B16F10 de melanoma cutáneo murino (C. Amante, De Sousa-Coelho, & Aureliano, 2021; C. I. Amante, Aureliano, & De Sousa-Coelho, 2021).

El gráfico de la Figura 1.1 muestra los informes de las primeras publicaciones hasta 2010 y los informes de la última década en PubMed, utilizando las palabras clave Cobre y Cáncer y Vanadio y Cáncer, respectivamente, para resaltar el importante desarrollo en investigación que tiene dicho tema.

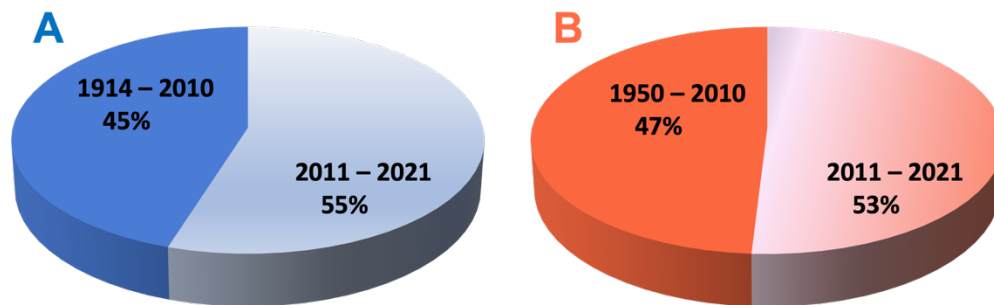


Figura 1.1. Gráfico que muestra el desarrollo de los temas cobre y cancer (A) y vanadio y cancer (B), en pub med.

1.1. Justificación

El cáncer es una enfermedad importante por su alta mortalidad y morbilidad a nivel mundial, los tratamientos empleados actualmente son altamente costosos además de que no son totalmente efectivos o bien causan importantes efectos adversos, por lo que se tiene la necesidad de buscar alternativas que mejoren los métodos actuales.

Los metalofármacos basados en vanadio y cobre ofrecen esa alternativa en el desarrollo de nuevos compuestos que sean apropiados para pacientes con cáncer y con menos efectos secundarios.

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo general

Sintetizar, caracterizar y analizar las propiedades químicas de nuevos compuestos de cobre y vanadio, con diferentes ligantes y aminoácidos que sean capaces de tener una actividad farmacológica.

1.2.2. Objetivos particulares

1. Sintetizar compuestos de cobre(II) y vanadio(V) con los ligantes: 2-(1H-Imidazol-2-yl)piridina, metformina, 1,10-fenantroliina, 2,2'-bipiridina y tris(2-piridilmetil) amina.
2. Analizar y caracterizar por medio de técnicas como UV-visible, FT-IR y difracción de rayos X.
3. Realizar el modelamiento y análisis teórico de las diferentes moléculas.
4. Análisis del acoplamiento molecular (Docking) con ADN (1BNA, 151D) y tARN (6TNA).

Capítulo 2. Antecedentes

2.1. Cáncer

El cáncer es un término que se usa para describir un grupo de enfermedades que comienzan con la proliferación incontrolada de células anormales. Este peligroso y complicado fenómeno puede comenzar en cualquier órgano o tejido corporal y luego extenderse a otras regiones del cuerpo. Este último se conoce como metástasis y es la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo (Reina, Hernández-Ayala, Bravo-Gómez, Gómez, & Ruiz-Azuara, 2020).

Este padecimiento ocupa el segundo lugar a nivel mundial como causa de muerte, se estima que cerca de 10 millones de personas han muerto por esta enfermedad, es decir, causa una de cada seis muertes al año. En el año 2020 los casos de cáncer más comunes fueron: de mama (2.26 millones), pulmonar (2.21 millones de defunciones), colorrectal (1.93 millones), próstata (1.41 millones), de pie (no melanoma, 1.20 millones) y gástrico (1.09 millones) (OMS, 2021).

Existen diferencias entre las células normales y las cancerosas, éstas últimas son menos especializadas, es decir, mientras que las normales maduran en tipos celulares muy distintos con funciones específicas, las cancerosas no tienen esta característica. Además, las células cancerosas pueden evadir señales de restricción del ciclo de división celular, señales para iniciar procesos de muerte o también de apoptosis. También, tienen la capacidad de ocultarse del sistema inmune. Las células de cáncer poseen características distintivas con diferentes capacidades biológicas entre ellas: mantener la señalización proliferativa, evadir los supresores del crecimiento, resistir la muerte celular, permitir la inmortalidad replicativa, inducir la angiogénesis, activar la invasión y la metástasis, reprogramar el metabolismo

energético y evadir la destrucción inmunológica (Hanahan & Weinberg, 2011). La mayoría de los tumores, tienen una o más anomalías genéticas que les permite desarrollarse fuera de sus límites de crecimiento habituales (Garrett, 2001).

Existen mecanismos implicados en la muerte celular: necrosis, autofagia y apoptosis. La necrosis es una muerte celular no controlada, se ha definido como la ruptura de la membrana citoplasmática con la salida de material intracelular, este proceso conlleva a una respuesta inflamatoria localizada. La autofagia es un proceso catabólico, afecta los organelos y compartimentos celulares (M. E. R. Agudelo & López, 2010). Por otro lado la apoptosis es un proceso fisiológico de muerte celular programada de las células con características bioquímicas y morfológicas definidas, a diferencia de la necrosis celular en donde existe una muerte por lesión aguda y causa respuestas de inflamación (Bhatt, Gandhi, Vaidya, Pathak, & Patel, 2021), tiene un mecanismo específico ya que está controlado por caspasas, por lo tanto, se mantiene el número de células por el equilibrio entre apoptosis y proliferación celular, esta dinámica es responsable de mantener las células de tejidos normales, es por ello que si existe un desequilibrio acarrea una producción de células cancerosas (Bhatt et al., 2021). También existe una asociación en la muerte inducida por fármacos y la generación de resistencia a agentes quimioterapéuticos (Carvalho-Chaigneau et al., 2008).

2.2. Tratamientos actuales contra el cáncer

En la actualidad el tratamiento para cáncer va a depender del tipo, un porcentaje importante pueden tratarse mediante radioterapia, cirugía o quimioterapia, con mejor pronóstico si se detectan en una fase temprana (OMS).

Los empleados incluyen: radioterapia, quimioterapia, cirugía e inmunoterapia y en algunas ocasiones se deben utilizar más de un tratamiento en el paciente, estos tratamientos han aumentado la tasa de supervivencia a largo plazo además de que los ayudan a tener una mejor calidad de vida.

La radioterapia, se aplica comúnmente para tratar una amplia serie de cánceres, en combinación con cirugía y quimioterapia (Allen, Her, & Jaffray, 2017), es un tratamiento contra que implica la administración de altas dosis de radiación a las células cancerosas para destruirlas y reducir el tamaño de los tumores. La radioterapia de haz externo es un tratamiento local, lo que significa que solo afecta un área pequeña de su cuerpo. La interna es un tratamiento que implica colocar una fuente de radiación dentro de su cuerpo (Radiation & Works, s/f).

La cirugía fue una de las primeras formas empleadas para tratar el cáncer con un resultado exitoso, sin embargo, esta terapia está limitada a tumores sólidos comunes, ausencia de metástasis y que no haya infiltración local.

La inmunoterapia es un tratamiento contra el cáncer que ha progresado de manera positiva durante la última década. Este procedimiento estimula la respuesta inmunitaria antitumoral superando los puntos de control inmunológicos inhibidores y permitiendo que nuestro propio sistema inmunológico ataque las células tumorales, lo que da como resultado un método de acción novedoso. Sin embargo las afectaciones se asocian al sistema inmunitario (Barquín-García et al., 2019).

En 1965 el científico Barnett Rosenberg, descubrió por casualidad el compuesto Pt (II), cis- $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ (cisplatino), dicho compuesto a base de metales es uno de los de mayor importancia y éxito, en 1978 lo aprobó por la FDA por su actividad antitumoral, para tratamiento de cáncer de ovario y testicular (Kolesnikov &

Bystrova, 2020). El cisplatino tiene propiedades anticancerígenas a través de una variedad de mecanismos, el más común de es la creación de lesiones en el DNA al interactuar con bases de purina, seguido de la activación de numerosas vías de transducción de señales, lo que eventualmente conduce a la apoptosis, al utilizar terapias combinadas se ha logrado minimizar los efectos secundarios y resistencia al cisplatino, lo que resulta también en mejor efectividad para algunos tipos de cáncer (Ghosh, 2019).

Se ha reportado que es posible que el 50% de los pacientes que padecen esta enfermedad son tratados en algún momento durante su tratamiento con compuestos que contienen platino (II), tales como cisplatino, carboplatino y oxiplatino (Ghosh, 2019; Shin, Eskandari, & Suntharalingam, 2019). Desafortunadamente, a pesar de estos beneficios, la quimioterapia basada en platino se acompaña de efectos secundarios como vómitos, neuropatía o nefrotoxicidad (Carvallo-Chaigneau et al., 2008), por otra parte de que tiene baja especificidad y genera resistencia (Kumar, Kumar, Kant, & Masram, 2020; Shin et al., 2019).

2.3. Metalofármacos

El éxito que tuvo el cisplatino abrió la posibilidad de investigar otros metales para su uso como agentes anticancerosos, se inició el diseño de profármacos específicos que pudieran ofrecer mejor eficacia terapéutica y disminuir los efectos secundarios. El papel fundamental de los metales en los sistemas biológicos demuestra su excepcional adaptabilidad. Hoy en día, el diseño y síntesis de nuevos compuestos a

base de metales, así como componentes de unión a iones metálicos, para el tratamiento de enfermedades humanas es uno de los principales objetivos de la química bioinorgánica. Por lo tanto, la amplia diversidad de las estructuras moleculares permite que los complejos metálicos ofrezcan una plataforma de fármacos multifacética, y se ha centrado principalmente la investigación en el desarrollo de medicamentos contra el cáncer (Wang, Wang, Jin, Muhammad, & Guo, 2019).

Los iones metálicos poseen propiedades inherentes tanto estructural como funcional, ya que pueden participar en reacciones de intercambio de ligantes para tener interacción con moléculas biológicas, que pueden derivar en cambios estructurales de ADN y la inducción a apoptosis celular (Sullivan, Holtkamp, & Hartinger, 2018).

Los Metalofármacos consisten en la unión de iones metálicos con un sistema orgánico, dependiendo de los números de coordinación de los iones metálicos centrales, pueden formar una variedad amplia de geometrías y por lo tanto dan una gama de actividad en procesos biológicos (Wang et al., 2019). Además, cambia la flexibilidad y la geometría de los complejos resultantes según el ligante orgánico con el que se coordinen dichos iones metálicos (Carvallo-Chaigneau et al., 2008). Tienen múltiples estados de oxidación que le dan su comportamiento redox y pueden presentar mecanismos de acción en procesos biológicos, los microambientes redox varían en diferentes compartimentos celulares o tisulares. Existe una diferencia considerable entre los tejidos sanos y enfermos en cuanto al potencial redox biomolecular, que puede servir como estímulo de los medicamentos que tienen este mecanismo (Wang et al., 2019). En el caso ideal, la activación redox del complejo metálico conduce a la formación selectiva de un exceso de especies citotóxicas en las células cancerosas, lo que reduce los efectos secundarios (Anthony et al., 2020).

Por otro lado, uno de los blancos principales de los fármacos que sirven para tratar el cáncer es el DNA, los compuestos a base de metales utilizan interacciones de tipo covalente y no covalente para unirse al DNA, cuando se trata de interacción covalente el ligante lábil del compuesto puede ser desplazado por una base nitrogenada del DNA como la guanina N7. Ahora bien, si se trata de una interacción no covalente puede ser por unión de intercalación, por surco o electrostática, las interacciones efectuadas entre el complejo y el DNA diferencian de las propiedades de las bases nucleicas (Kumar et al., 2020).

Ortega et al. Recientemente reportaron la posibilidad de los metalofármacos dirigidos a la proteosíntesis en células de cáncer, ya que este mecanismo representa un papel importante en la enfermedad, por lo que al intervenir directa o indirectamente en este proceso ya sea aumentando el estrés del retículo endoplásmico o interfiriendo con otras vías de estrés que detienen la traducción, es una estrategia terapéutica contra el cáncer viable. Tales terapias pueden causar estrés severo, provocando la muerte de las células tumorales (Ortega, Viguera, Ballester, & Ruiz, 2021).

2.4. Vanadio

El Vanadio es un metal de transición que tiene el número atómico 23, recibe su nombre de la mitología nórdica y alude a una diosa conocida por su belleza y fertilidad (Moskalyk & Alfantazi, 2003).



Figura 2.1. Cristales del mineral Vanadinita.

Se encuentra distribuido tanto en la litosfera como en el agua, es el segundo metal de transición más abundante en el océano, seguido únicamente del molibdeno (Rehder, 2013), está presente en los sistemas biológicos, y en el cuerpo humano está asociado a diferentes reacciones fisiológicas como lo es la inhibición de las enzimas metabolizadoras de fosfato (Sanna, Garribba, & Micera, 2009). Tiene efecto tanto tóxico como terapéutico (Jaiswal & Kale, 2020). Se encuentra distribuido en el suelo, agua y aire y sus compuestos pueden tener número de oxidación entre -3 y +5, aunque solo las especies con estado +III, +IV y +V tienen importancia biológica. El vanadio muestra similitudes con el fosfato tanto en tamaño y en carga, activan numerosas vías de señalización y factores de transcripción, se relaciona con la inhibición de una variedad de ATPasas y diferentes proteínas como las fosfatasas, ribonucleasas y fosfodiesterasas (Pessoa, Etcheverry, & Gambino, 2015). Pertenece a los metales ultratraza que se requieren en la dieta, aunque aún no se conoce con claridad su mecanismo de acción (Rozzo et al., 2017). El cuerpo humano contiene aproximadamente 2.4 mg en total de vanadio, es posible que predominen en el estado V(IV) y V(V), se ha reportado que las únicas enzimas que contienen vanadio

en la naturaleza son las haloperoxidasas dependientes de vanadio (Chellan & Sadler, 2015).

El vanadato al igual que el fosfato, posee una geometría tetraédrica en su estado de oxidación de 5+ (Huyer et al., 1997), los cuatro estados de oxidación de vanadio más altos producen cuatro tonos distintos en soluciones acuosas, lo que indica la amplia gama de reacciones que estos iones pueden emprender (Kustin, 2015).

Asimismo, los compuestos de vanadio pueden inhibir la proliferación celular a bajas concentraciones, ya que poseen propiedades antitumorales (Korbecki, Baranowska-Bosiacka, Gutowska, & Chlubek, 2016), tal y como lo demostró un reciente estudio en melanoma A375 (Pisano et al., 2019). Por otro lado, ya han sido bien analizadas las propiedades hipoglucemiantes y miméticas de la insulina, y también se ha establecido que los complejos de vanadio son menos tóxicos y más eficaces que las sales de vanadio para reducir el nivel de glucosa en sangre (Patel et al., 2019), también aumentan la síntesis de glucógeno, los transportadores GLUT-4 en la membrana celular se ven aumentados y se afecta la gluconeogénesis (Korbecki et al., 2016).

Además de las propiedades antidiabéticas y antitumorales se han reportado una variedad de compuestos de vanadio que contienen diferentes propiedades farmacológicas tales como: antivirales, antituberculosis, espermicidas y antiparasitarios (Jaiswal & Kale, 2020). Los efectos del estrés oxidativo causado por el vanadio se han relacionado con la peroxidación de lípidos y la generación de radicales libres (Jaiswal & Kale, 2020)

El compuesto de vanadio se transporta en la sangre, el ion metálico en estado de oxidación IV, no se oxida debido a que se une con los bioligandos, aunque aún no se entiende la forma en que el ion VO^{2+} se transporta a los órganos diana junto con sus

compuestos potenciadores de la insulina. En el caso de la absorción de iones VO^{2+} o el complejo, también puede haber otros bioligantes potenciales en el organismo, como pueden ser nucleótidos, fosfatos, citrato, lactato, catecolaminas, la transferrina y la albúmina sérica (Sanna et al., 2009). Hay proteínas de suero sanguíneo que pueden unirse al V como la transferrina y la albúmina, las cuales reemplazan al ligante dando especies con mejor estabilidad termodinámica. (Rozzo et al., 2017).

Dentro de sus efectos, inhiben la función de varias enzimas como los son: gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, lipoproteína lipasa, tirosina fosfatasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, glucógeno sintasa, adenilato ciclasa, citocromo oxidasa y por otro lado estimula la función de: $Na^+ - K^+ - ATPasa$, $H^+ / K^+ - ATPasa$, miosina $ATPasa$, dineína, adenilato quinasa, fosfofructoquinasa, colina esterasa. También el Vanadio tiene la capacidad de unirse a diferentes moléculas importantes biológicamente por medio de átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre (Kioseoglou, Petanidis, Gabriel, & Salifoglou, 2015).

La mayoría de los compuestos de vanadio experimentan especiación en los distintos fluidos corporales y compartimentos celulares después de ser administrados a nuestro organismo a través del tracto gastrointestinal, el sistema pulmonar o en caso de aplicación médica por vía intravenosa / intraperitoneal (Rehder, 2013), Ver Figura

2.2.

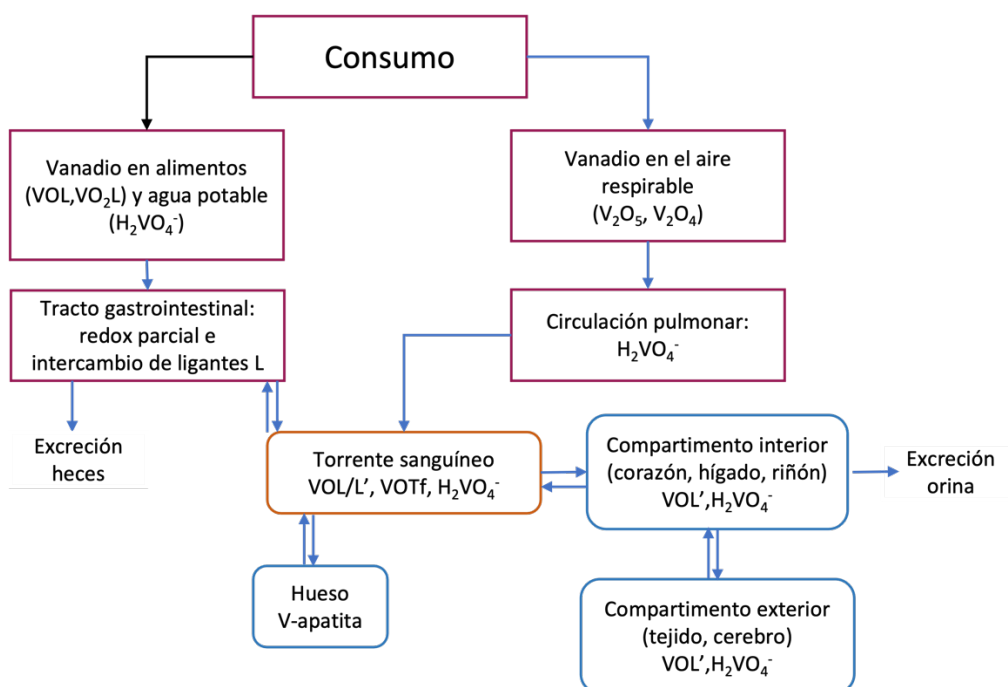


Figura 2.2. Esquema de la Farmacocinética y dinámica del vanadio. L es cualquier ligante "externo" de un compuesto de vanadio aplicado por vía oral o intravenosa, o introducido en el curso de la especiación en el intestino, mientras que L' representa el ligante propio de cualquier organismo; Tf = transferrina (Rehder, 2013).

Cuando se ingiere el vanadio puede ser como vanadato HVO_4^{2+} (estado de oxidación +5) que se encuentra en el agua potable, o como vanadilo VO^{2+} (estado de oxidación +4) que se encuentra en los alimentos. El cambio que sucede del V^{5+} es en el estómago, en donde se reduce parcialmente para posteriormente precipitarse en el medio alcalino de los intestinos para formar $VO(OH)_2$ el cual es poco soluble (Rehder, 2015). Tanto VV como VIV se unen una diversidad de ligantes biológicos, sin embargo solo la transferrina actúa como ligante fuerte, lo que conlleva a una compleja especiación (Levina & Lay, 2017).

Los complejos de vanadio, como la mayoría de los complejos metálicos experimentan hidrólisis, intercambio de ligantes y reacciones redox en presencia de agua, así como cambios dependientes del pH y la concentración que también están

dictados por la presencia y naturaleza de los diversos componentes biológicos presentes en el medio (Nunes et al., 2021). Por ello se debe tener en cuenta la estabilidad y la especiación de los compuestos de V para el diseño de terapias basadas en este centro metálico.

En un estudio reciente, el equipo de Costa Pessoa analizó la toxicidad de 3 compuestos de vanadio $[V^{IV}O(OSO_3)(phen)_2]$ (1) (phen=1,10-phenanthroline), $[V^{IV}O(OSO_3)(Me_2phen)_2]$ (2) (Me₂phen =4,7-dimethyl-1,10-phenanthroline) y $[V^{IV}O(OSO_3)(amphen)_2]$ (3) (amphen = 5- amino-1,10-phenanthroline), en 3 líneas celulares de cáncer A2780 (ovario), MCF7 (seno) y PC3 (próstata) a diferentes tiempos, observaron que al agregar los compuestos a los medios de incubación celular sufren descomposición, después de 72 horas de incubación la citotoxicidad de los compuestos y ligantes libres es similar, pero en tiempos de incubación menores en donde los valores de IC50 son más altos, los complejos son más activos que los ligantes libres (Nunes et al., 2021).

Como resultado, la química del vanadio en el desarrollo de fármacos metálicos está explorando formas de coordinación que protejan la especiación mientras preservan sus propiedades farmacológicas.

2.4.1. Polioxometalatos

Los Polioxometalatos (POMs) son agregados de polianiónicos de tamaño nanométrico formados por oxígeno y metales de transición en su estado de transición mas alto. Cuentan con diversas características como: variedad en su composición, variabilidad electrónica y diversidad reactiva. Los POMs producen especies en solución que pueden protonarse y por lo tanto sufrir reacciones redox

(Gumerova & Rompel, 2020). Todo ello hace que sean compuestos con interesantes aplicaciones científicas en múltiples campos.

Se considera a J.J. Berzelius como el primero en sintetizar un polioxometalato en 1826, consintió en una sal amónica $[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$. En la actualidad existen POMs pequeños y simples hasta grandes clusters aniónicos (Aitor, 2017; Lu, Wang, Li, & Tang, 2021). De hecho, las agrupaciones de polioxometalatos se encuentran entre los compuestos generados no biológicamente más grandes hablando estructuralmente. La acidificación de una solución de las sales metálicas elegidas, comúnmente molibdatos, tungstatos o vanadatos, es el enfoque experimental más común para generar clústeres basados en POMs, seguido posteriormente un proceso de condensación, las unidades poliédricas MO_x se condensan compartiendo vértices o aristas, y en algunas ocasiones caras, dando como resultado los clusters de gran tamaño (Miras, Yan, Long, & Cronin, 2012; Santos Pereda, 2015). Una de las características que permiten la formación de estos agregados es la combinación de carga y radio iónico y el contar con orbitales d accesibles y vacíos para que se lleve a cabo la formación de enlaces $\text{M}-\text{O}$ de carácter π (Aitor, 2017).

La naturaleza aniónica que poseen les permite asociarse de forma natural con dominios catiónicos en proteínas, como las regiones ricas en aminos, los restos inorgánicos, por otro lado, pueden formar enlaces covalentes con moléculas orgánicas, mientras que los ligantes orgánicos pueden reemplazar los grupos oxo de los POM al unirse directamente al centro metálico. La naturaleza nucleofílica de los átomos de oxígeno en la superficie exterior de los POM mejora las interacciones covalentes con grupos electrofílicos en unidades orgánicas. Como resultado de estas propiedades, los POM tienen una amplia gama de posibilidades de unión con biomoléculas como aminoácidos, péptidos y proteínas (J. Li, 2017).

Debido a que los POMs puramente inorgánicos tienen efectos secundarios peligrosos y una penetración celular deficiente debido a sus características superficiales, el campo de los POMs bioactivos se centra en la funcionalización de los POM con grupos orgánicos. Al introducir restos orgánicos, es posible modificar sus propiedades de superficie, carga, polaridad y propiedades redox dando como consecuencia un compuesto distinto con propiedades diferentes y menor toxicidad además de una mayor penetración celular (Bijelic, Aureliano, & Rompel, 2019).

La clasificación de estos compuestos se divide en dos grupos:

- Isopolioxometalatos (iso-POMs): Su fórmula general es $[M_mO_y]^{n-}$, solo contienen metal y oxígeno.
- Heteropolioxometalatos (hetero-POMs): Su fórmula general es $[X_xM_mO_y]^{n-}$, contienen metal, oxígeno y otros elementos que actúan como heteroátomos.

2.4.1.1. Polioxovanadatos

Los polioxovanadatos son un subgrupo de POMs del tipo isopolimetallatos que contienen óxido de vanadio, el comportamiento del óxido de vanadio es anfótero, en medio básico se disuelve para formar aniones vanadato, pero en medio ácido forma aniones decavanadato, pentóxido de vanadio y catión VO_2^+ . Mientras que en un ambiente intermedio se pueden encontrar diferentes especies de V(V) en solución acuosa.

A medida que va cambiando el pH, van condensando las unidades de vanadato VO_4^{3-} dando lugar a diferentes especies como los pirovanadatos $V_2O_7^{4-}$ y los tetrametavanadatos $V_4O_{12}^{4-}$, que se forman a pH menores. Por otro lado a pH

ácidos se forman las especies de anión decavanadato $[V_{10}O_{28}]^{6-}$ y sus formas protonadas $[H_nV_{10}O_{28}]^{6-n}$ (Santos Pereda, 2015) Ver Figura 2.3.

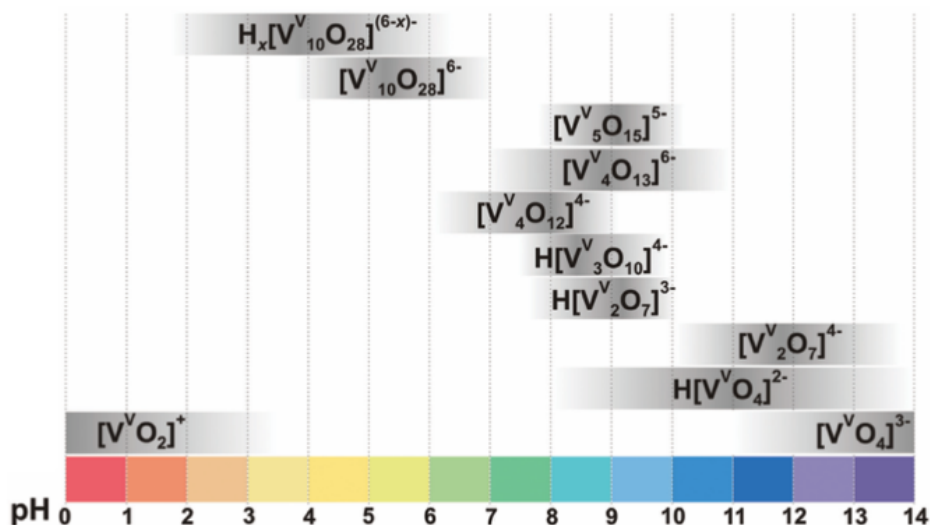


Figura 2.3. Diagrama de fase que muestra la distribución de iones en un amplio rango de pH para los POMs de Vanadio (Gumerova & Rompel, 2020).

Estos compuestos son de especial interés ya que pueden interactuar de forma fuerte con la interfaz o bien penetrarla. El V10 funciona con numerosos roles fisiológicos y se sabe que también interactúa con una numerosa gama de biomoléculas, también puede desencadenar la señalización del receptor de insulina. Se ha reportado actividad anticancerosa, antibacteriana y antiviral. Es posible que el decavanadato sea capaz de evitar la unión del virus con la célula del huésped, inhibiendo así la actividad del virus (Althumairy et al., 2020; M Aureliano, 2017), en las mitocondrias se ha encontrado acumulación de vanadio decamérico que provoca despolarización de la membrana y limita el consumo de oxígeno, lo que sugiere que las mitocondrias pueden ser objetivo de la toxicidad decamérica. La Figura 2.4, muestra algunos de los procesos que se ven afectados por el decavanadato (Manuel Aureliano & Crans, 2009).



Figura 2.4. Esquema que muestra ejemplos de procesos biológicos en los que interviene el decavanadato. Figura modificada del artículo: Decavanadate: A journey in a search of a role (Manuel Aureliano, 2009) .

2.5. Cobre

El cobre es un metal de transición con número atómico 29, es esencial para todos los seres vivos, y uno de los más investigados por sus importantes propiedades, algunos autores lo han denominado el “bioelemento moderno” (Zehra, Tabassum, & Arjmand, 2021). Se encuentra distribuido en todo el mundo y es el tercer metal más utilizado después del hierro y el aluminio. Químicamente cuenta con tres diferentes estados de oxidación Cu(III), Cu (II) y Cu (I), el estado de oxidación +2 es el más favorable y el +3 solo sucede con agentes oxidantes fuertes. Éstos compuestos tienen propiedades tales como actividad redox, diferentes geometrías y frecuentemente son lábiles.

En cuanto a su papel biológico, el organismo debe obtenerlo a través de los alimentos y en ocasiones por medio de suplementos alimenticios ya que es imprescindible para el funcionamiento del mismo, participa en la respiración celular, síntesis de hemo y la captación de hierro y se requiere para la catálisis de varias enzimas, por lo tanto es esencial para la vida humana (Kumar et al., 2020). En el organismo es el tercer oligoelemento más abundante después del zinc y hierro, en promedio en EE.UU. la ingesta es de 1mg de cobre al día en la dieta, y la concentración en suero puede variar hasta 1.5 mg/L aproximadamente en personas sanas (Barceloux, 1999).

Debido a su carácter redox, tiene la capacidad de intervenir en procesos fisiológicos y además genera especies reactivas de oxígeno, ambas cualidades propician su actividad antitumoral. La tendencia que tienen los iones de cobre libres a participar en la formación de ROS es uno de los principales mecanismos propuestos para explicar su toxicidad celular (Marzano, Pellei, Tisato, & Santini, 2012)

Además, la característica de poder interactuar con una amplia gama de biomoléculas, es útil para el desarrollo de compuestos antitumorales, antiinflamatorios y antimicrobianos (Badea, Uivarosi, & Olar, 2020). Dado a que son altamente afines al DNA, existen compuestos derivados de cobre que pueden interactuar con el DNA de forma no covalente, estas interacciones incluyen la intercalación, unión electrostática y las interacciones en los surcos mayor y menor (Santini et al., 2014).

Se ha demostrado que el Cobre es importante en la angiogénesis porque regula la expresión y secreción de moléculas angiogénicas, el ciclo redox de los iones de cobre, que genera especies de ROS, puede causar la muerte de las células cancerosas debido al daño del ADN, también se ha reportado de nuevos compuestos con base de cobre

que son capaces de inhibir selectivamente las vías proteasómicas para controlar el crecimiento de células cancerosas (Zehra et al., 2021).

Con el fin de obtener propiedades adecuadas de los compuestos, se pueden elegir estructuras que funcionen como ligantes, que tengan la capacidad de mejorar su estabilidad y regular las interacciones no covalentes con biomoléculas. Como resultado se han desarrollado una amplia gama de compuestos con actividades terapéuticas potenciales, dichos compuestos pueden estar conformados por sistemas orgánicos, inorgánicos o mixtos.

Dentro de este contexto, los compuestos de cobre y que además contienen como ligantes a la fenatrolina o bien quelatos de diimina similares, han reportado ser potentes agentes citotóxicos (Alvarez, Natalia; Kramer, Gabriela M.; Ellena, Javier; Costa-Filho, Antonio; Torre, Maria H.; Facchin, 2018). Se ha demostrado que las características fisicoquímicas, como la planaridad, la hidrofobicidad y el tamaño de la diimina, la naturaleza del coligante, así como la geometría de coordinación del complejo metálico, juegan papeles importantes en la determinación del modo de unión / intercalación de complejos de cobre al DNA. Las afinidades de los complejos de cobre se pueden ajustar con precisión introduciendo en el ligante sustituyentes capaces de interactuar de modo $\pi - \pi$ (Santini et al., 2014). La fenantrolina también ha demostrado que ayuda a la entrada de los complejos de cobre a las células tumorales e inducen apoptosis al inhibir la actividad del proteasoma (Almeida et al., 2021).

El futuro de los medicamentos que contengan cobre para tratar el cáncer es prometedor dado que los compuestos han mostrado con éxito un efecto citotóxico, y han entrado a las primeras etapas de ensayos clínicos.

2.5.1. Casiopeínas

Las Casiopeínas, son fármacos novedosos diseñados en México por la doctora Lena Ruiz Azuara y su grupo de trabajo, éstos compuestos utilizan las características propias del Cobre para el posible tratamiento de diversas enfermedades. Una ventaja importante es que no manifiestan efectos citotóxicos significativos en células normales (Correia et al., 2017a). Éstos complejos son quelatos mixtos catiónicos, tiene como fórmula general $[\text{Cu}(\text{N}-\text{N})(\alpha\text{-L-amino acidato})]\text{NO}_3$ y $[\text{Cu}(\text{N}-\text{N})(\text{O}-\text{O})]\text{NO}_3$ en donde O,O representa un ligante quelato de acetilacetato o salicilaldehído, N O representa un aminoácido o péptido y NN indica una diimina aromática como 1,10-fenantrolina o 2,2'-bipiridina (Bravo-Gómez et al., 2015; Folli, Ritterskamp, Richards, Platts, & Murphy, 2020).

Actualmente la casiopeína Cas IIIa se encuentran en fase clínica I (Lena Ruiz-Azuara, Bastian, Bravo-Gómez, Cañas, Flores-Alamo, Fuentes-Noriega, et al., 2014). La adición de diiminas aromáticas como ligantes contribuye a su función por su conocida interacción con el DNA, la que puede ocurrir por medio de intercalación y no intercalación debido a la planaridad de los ligantes, conjuntamente a la creación de un aducto entre el complejo de cobre y el DNA lo que puede causar un cambio conformacional dentro de una hebra de DNA, resultando en la desnaturalización. Los sustituyentes de las casiopeínas están relacionados con su actividad ya que los ligantes donadores de electrones en la diimina aumentan la actividad antitumoral al modular las reacciones redox del cobre, mientras que los grupos aceptores aumentaron la estabilidad de las interacciones de tipo intercalativas pi pi entre la diimina y las nucleobases (Folli et al., 2020; Galindo-Murillo, García-Ramos, Ruiz-Azuara, Cheatham, & Cortés-Guzmán, 2015a).

A través de los estudios realizados, se sugieren varios posibles mecanismos, aunque aún no se comprenden por completo. Se ha mostrado inhibición de la proliferación celular y apoptosis por medio de mecanismos dependientes e independientes de caspasas, degradación de DNA, aumento de la generación de ROS y otros agentes oxidantes, mostrando que la oxidación del DNA es una posible causa de muerte celular, toxicidad mitocondrial y daño por la interacción directa con el DNA (Alemón-Medina, Breña-Valle, Muñoz-Sánchez, Gracia-Mora, & Ruiz-Azuara, 2007) (Becco et al., 2012). También se ha visto que determinadas casiopeínas producen daño oxidativo de bases y rotura de las hebras en el DNA plasmídico, además la presencia de cobre genera ROS a través de reacciones de Fenton, específicamente CasII-gly mostró reducción en los niveles intracelulares de GSH en células de cáncer de pulmón humano y al aumentar las ROS hay despolarización de la membrana mitocondrial y por consiguiente disfunción mitocondrial y muerte celular (Kachadourian et al., 2010; Serment-Guerrero et al., 2011). Cassiopeína III-ia tiene un efecto actiproliferativo y apoptótico *in vitro* sobre el cáncer colorrectal HCT-15 ya que induce apoptosis (Carvallo-Chaigneau et al., 2008). En el caso de la leucemia se probó la Casiopeína III-Ea, los hallazgos mostraron una buena actividad antileucémica *in vitro*, sin embargo, también se observó un daño en células normales a menor grado (Chavez-Gonzalez et al., 2017).

Por otro lado, además de los estudios para tratamiento de cáncer, Silva-Platas et al., demostraron una cardiotoxicidad de algunas casiopeínas similar a la de doxorrubicina, que implican mal funcionamiento de las mitocondrias del corazón, pérdida del potencial de membrana, alteraciones y apoptosis impulsada por la permeabilidad mitocondrial (Silva-Platas et al., 2018). Pruebas biológicas revelaron que los complejos cobre(II) -L-dipéptido-neocuproína tienen actividad citotóxica

contra las líneas MDA-MB-231, MCF-7 (adenocarcinomas de mama metastásicos humanos, el primero triple negativo), MCF-10A (células de mama humanas normales), A549 (carcinoma epitelial de pulmón humano) y MRC-5 (fibroblastos normales pulmón humano) lo que significa un gran paso hacia el desarrollo de medicamentos con eficacia (Alvarez et al., 2020).

Capítulo 3. Metodología

3.1. Síntesis y cristalización

Toda la manipulación se llevó a cabo a temperatura ambiente, no se realizó purificación de los reactivos ni se utilizó disolventes especiales.

La síntesis se realizó con metavanadato de amonio, monoclóhidrato de glicina, 2, 2'- bipyridina y 2-(1H-Imidazol-2-il) piridina, Tris (2-Piridilmetil)amina de la comercializadora Sigma-Aldrich. La 1-10 fenantrolina Merck Mexico. La glutamina se obtuvo como fuente comercial (suplemento de venta libre). El KOH de Fermont y $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ de Química Dinámica S. A. de C. V. (Monterrey, México). El clorhidrato de metformina se obtuvo de tabletas comerciales de venta libre.

Los espectros por técnica de UV-Vis fueron realizados con un espectrómetro Varian Cary 50 con lámpara de xenón, se utilizó una celda de cuarzo de 1cm de longitud. Los espectros de FT-IR se adquirieron en un rango de 400 a 4000 cm^{-1} por medio de pastillas de KBr, con un IR Digilab, Mod. Espectrómetro Scimitar FT-IR. Para los datos de rayos X se utilizó un equipo Agilent Gemini A y los datos se refinaron con el software SHELX-2014/7 (Sheldrick, 2015). Por medio del programa Mercury fue posible analizar las estructuras cristalinas (Macrae et al., 2008) y con OLEX-2 fue posible producir las imágenes adecuadas de las estructuras (Dolomanov, Bourhis, Gildea, Howard, & Puschmann, 2009).

3.1.1. Compuestos de Cobre y Vanadio

El **Compuesto 1**, se sintetizó mezclando 1.0 mmol de 2,2' bipyridina (0.156 g) (bipy) en 30 ml de agua destilada, con agitación constante y calor moderado, una vez disuelta completamente se añadieron 1.0 mmol de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.170 g) con agitación. Posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente, una vez fría se ajustó el pH a 9.0 con una solución de NaOH al 10%, y se agregaron 2 tabletas de metformina (Metf) triturada hasta que quedó solubilizado. Se preparó una segunda solución con 1.0 mmol de NH_4VO_3 (0.116 g) en 15ml de agua destilada, se añadió por goteo a la solución de cobre, se filtró y dejó a temperatura ambiente. Dos

semanas después se obtuvieron cristales color azul de buena calidad para difracción de Rayos-X y altamente solubles.

El **Compuesto 2**, se preparó mediante la adición de 1.0 mmol de 2-(1H-Imidazol-2-yl) piridina (Impy) (0.145 g) en 30 ml de agua destilada con agitación constante, posteriormente se adicionó 1.0 mmol de glicina (Gly) (0.075 g) hasta que se solubilizó completamente, una vez disuelta se agregó 1.0 mmol de CuCl_2 (0.170 g) y se continuó con agitación, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se ajustó el pH a 9.0 con una solución de NaOH al 10%, finalmente se adicionó por goteo una solución acuosa de NH_4VO_3 (0.116 g en 15ml de H_2O), se filtró y dejó a temperatura ambiente. Al día siguiente se obtuvieron cristales color azul para medir en difracción de Rayos-X.

3.1.2. Compuestos heterobimetálicos con glutamina

El **Compuesto 3** se preparó añadiendo 1.0 mmol (0.198 g) de hidrocloreuro de 1,10-fenantrolina a 30 ml de agua destilada con agitación y calor moderado; una vez disuelto, se añadió 1,0 mmol (0.170 g) de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y la solución transparente se ajustó a pH 9.5 mediante la adición lenta de una solución de KOH (al 10 por ciento). Posteriormente, cuando se consiguió una solución azul clara, se añadieron 2.0 mmol de DL-glutamina con agitación. Luego, se añadió gota a gota a la solución NH_4VO_3 (0.116 g, 1.0 mmol en 15 ml de H_2O). El pH final a temperatura ambiente fue 9. La solución se filtró y se dejó a temperatura ambiente. Los cristales prismáticos azules se recuperaron por filtración después de seis días.

De manera similar, el **Compuesto 4** se sintetizó disolviendo 1.0 mmol (0.156 g) de 2,2-bipiridina en 30 ml de agua destilada con agitación y calor moderado. Después de eso, se añadió $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1,0 mmol (0.170 g) y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Posteriormente, con la adición de una solución de KOH (al 10 por ciento), el pH se ajustó a 9.0; después de eso, se introdujeron 2.0 mmol de glutamina. Se preparó una segunda solución para contener 1.0 mmol (0.116 g) de NH_4VO_3 en 15 ml de agua destilada como antes y se aplicó gota a gota a la solución de cobre(II). Finalmente, se filtró y se dejó a temperatura ambiente. Siete días después, los cristales prismáticos azules se recuperaron por filtración.

3.1.3. Decavanadato de tetrakis(dioxidovanadiotris(2-piridilmetil)amina

El **Compuesto 5**, se sintetizó con una solución acuosa con 0.5 gramos de metavanadato de amonio en 30 ml de agua destilada, se solubilizó con agitación constante y calor moderado. Cuando se solubilizó completamente se ajustó a un pH de 5 con ácido acético. En una segunda solución, se añadió 1.0 mmol de Tris (2-Piridilmetil)amina (TPMA) en 15 ml de agua destilada hasta que se solubilizó. Finalmente, se añadió la solución de TPMA a la solución de vanadio. La mezcla obtenida se filtró y se dejó a temperatura ambiente, después de varios días se obtuvieron cristales naranjas.

3.2. Métodos computacionales

En los **Compuestos 1 y 2**, la optimización de la geometría se obtuvo por medio del funcional APFD (Austin et al., 2012), la triple valencia zeta dividida 6-311+G(2d,p) conjunto de bases (Raghavachari & Trucks, 1989). Para identificar los puntos estacionarios en la superficie de energía potencial, se realizaron cálculos vibracionales. Asimismo, para identificar los puntos estacionarios de la superficie de energía potencial, se realizaron cálculos de frecuencias vibracionales para identificar los puntos estacionarios en la superficie de energía potencial. La solvatación implícita se incluyó con el Modelo continuo polarizable (PCM), utilizando la variante de formalismo de la ecuación integral (IEFPCM) con el agua como disolvente (Cossi, Barone, Cammi, & Tomasi, 1996). Se calcularon las energías relativas y de interacción, aplicando la corrección de contrapeso (Simon, Duran, & Dannenberg, 1996). Los cálculos fueron realizados por medio del programa Gaussian 16 (Frisch, Michael J. et al., 2016). Las interacciones no covalentes se analizaron a partir de estructuras de rayos X utilizando la superficie de Hirshfeld, y la gráfica de huellas dactilares en 2D generada utilizando CrystalExplorer 17.5 (Turner et al., s/f) y átomos en el análisis de moléculas (AIM) utilizando el software AIMAll (Versión 14.11.23, TK Gristmill Software, Cambridge, MA, EE. UU.)

3.3. Acoplamiento molecular

Se realizó análisis de acoplamiento molecular con el método semiflexible. Para el análisis de interacción con ADN se utilizaron los fragmentos 1BNA (Drew et al., 1981) y 151D (Lipscomb et al., 1994), en el caso del acoplamiento con ARN se empleó un tRNA de levadura 6TNA (Sussmant, Joel L.; Hobbrook, Stephen R.; Warrant, R.

Wade, Church, George M.; Kim, 1978). Todos los residuos se consideraron como entidad rígida y para el caso de los compuestos de coordinación se permitió una flexibilidad completa (Gilad & Senderowitz, 2014). Se utilizó el programa Autodock Tools 1.5.6 para preparar la macromolécula (Morris, Garrett M.; Huey, Ruth, Lindstrom, Wiilliam; Sanner, Michel F.; Belew, Richard K.; Doodsell, David S.; Olson, 2012), se compararon estos los Compuesto 1 y 2 ($[\text{Cu}(\text{Metf})(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$, $[\text{Cu}(\text{Impy})(\text{Gly})(\text{H}_2\text{O})]^+$) con los reportados anteriormente por el grupo de trabajo, además de la Doxorubicina que es un medicamento empleado en quimioterapia.

En esta técnica se incluyeron hidrógenos polares y partículas empíricas de cargas atómicas (método de Gasteiger-Marsili).

Para el caso de los fragmentos de DNA se utilizó una caja que encierra todo el fragmento de DNA, las medidas de la caja para 1BNA fueron 70, 70 y 120 Å y para 151D 60, 60 y 76 Å. El acoplamiento para el tRNA fue de tipo ciego y se utilizaron 3 cajas de diferente tamaño para poder encerrarlo por completo. Las figuras se realizaron con el programa Chimera 1.14 (Pettersen et al., 2004) y Chimera X (Goddard et al., 2018).

Capítulo 4. Resultados

4.1. Compuestos de Cobre y Vanadio

La información de los datos cristalográficos, así como los detalles del refinamiento estructural se encuentran en la Tabla 1.

El **Compuesto 1** $[\text{Cu}(\text{Metf})(\text{bipy})\text{Cl}]\text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, cristalizó en el grupo espacial P-1, tiene un átomo central de cobre en su estructura, con una geometría piramidal cuadrada ($\tau_5 = 0.073$), en posiciones basales se encuentran los grupos NH_2 de la

metformina y los N donantes de la biperidina que se coordinan al átomo de cobre, un átomo de cloro se encuentra en posición apical y otro actúa como contraión al no estar coordinado al compuesto. La metformina se encuentra con carga neutra.

La celda unitaria se compone por dos unidades y se muestra en la Figura 4.1.

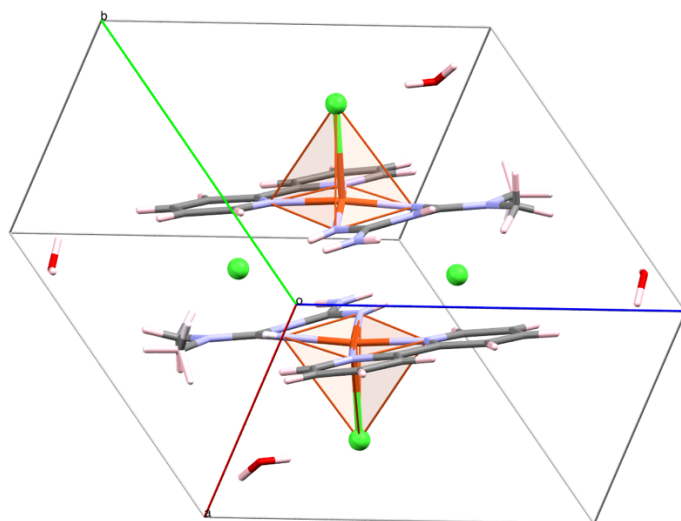


Figura 4.1. Celda Unidad del compuesto de Metformina Biperidina

Tabla 1. Datos cristalográficos

	Compuesto 1	Compuesto 2
Formula empírica	$C_{14}H_{23}Cl_2CuN_7O_2$	$C_{10}H_{13}CuN_4O_6V$
Peso molecular	453.83	399.72
Temperatura/ K	293 (2)	293 (2)
Sistema de cristal	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P-1	P2 ₁ /c
a/Å	8.4235 (3)	13.3902 (4)

b/Å	10.8688 (5)	5.21481 (14)
c/Å	11.2005 (4)	20.6731 (5)
a/º	108.249 (4)	90
b/º	93.220 (3)	107.316 (3)
g/º	90.608 (3)	90
Volumen/Å³	971.91 (7)	1378.13 (7)
Z	2	4
δcalc g/cm³	1.551	1.927
μ/mm⁻¹	1.421	2.257
F(000)	468	804
Tamaño de cristal/mm³	0.67 × 0.275 × 0.12	0.34 × 0.211 × 0.093

Se puede observar en la Figura 4.2, un ciclo de aguas formado por cuatro moléculas de agua (H₂O)₄, que está rodeada por los compuestos de cobre, la disposición del motivo de agua cíclica es casi plana y contiene cuatro átomos donantes y cuatro aceptores. Existen cuatro interacciones donante-receptor con distancias de 2.000 y 2.169 y ángulos de 163.68° y 133.47°.

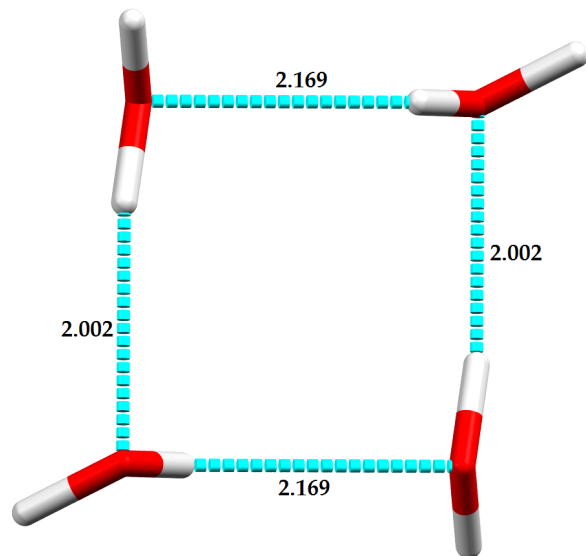


Figura 4.2. Ciclo formado por cuatro moléculas de agua con el valor de las distancias donante-receptor.

Por medio de puentes halógenos se forman dímeros supramoleculares que además también conectan con vecinos (Figura 4.3). Es posible que la abundancia de átomos de cloro presentes en el medio durante la reacción sea la causa de la estructura obtenida la cual tiene un grupo de cuatro moléculas de agua y átomos de cloro con siete contactos vecinos, así como una estructura supramolecular interesante. En el empaquetamiento molecular en estado sólido las interacciones de los átomos de cloro con las moléculas de agua están a distancias de 2.505 y 2.279 Å y los ángulos de 168.85° y 170.12°, las cuales son indicativas de interacciones no covalentes.

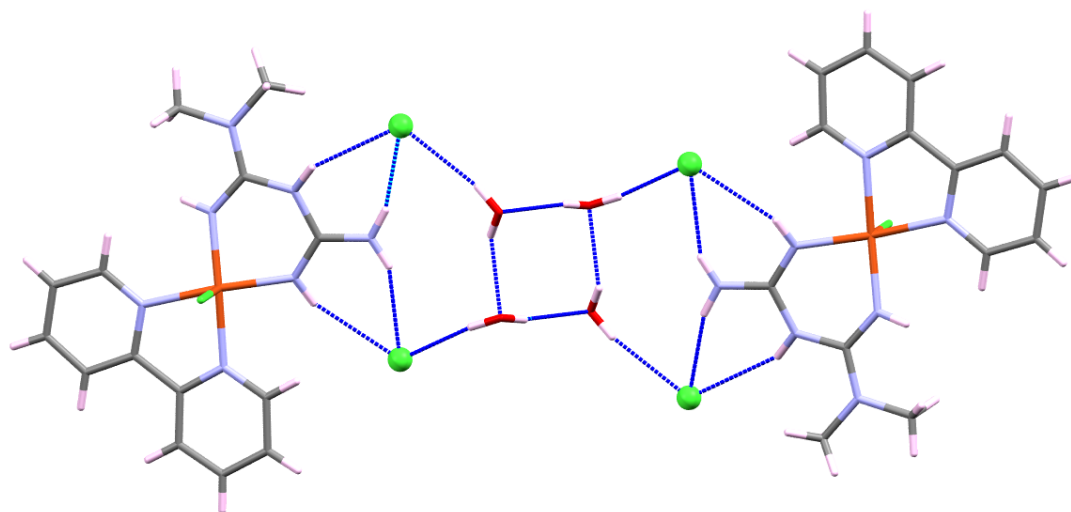


Figura 4.3. Representación del dímero supramolecular del **Compuesto 1**, muestra los enlaces de hidrogeno y de cloro.

La Tabla 2, muestra un resumen de las distancias y ángulos, además de que tiene numerosos enlaces de hidrógeno y contactos con halógeno, también los anillos de los contactos vecinos están a una distancia de 3.777 Å, ésta distancia es lo suficientemente cercana para formar interacciones de tipo π - π como se puede observar en la Figura 4.4.

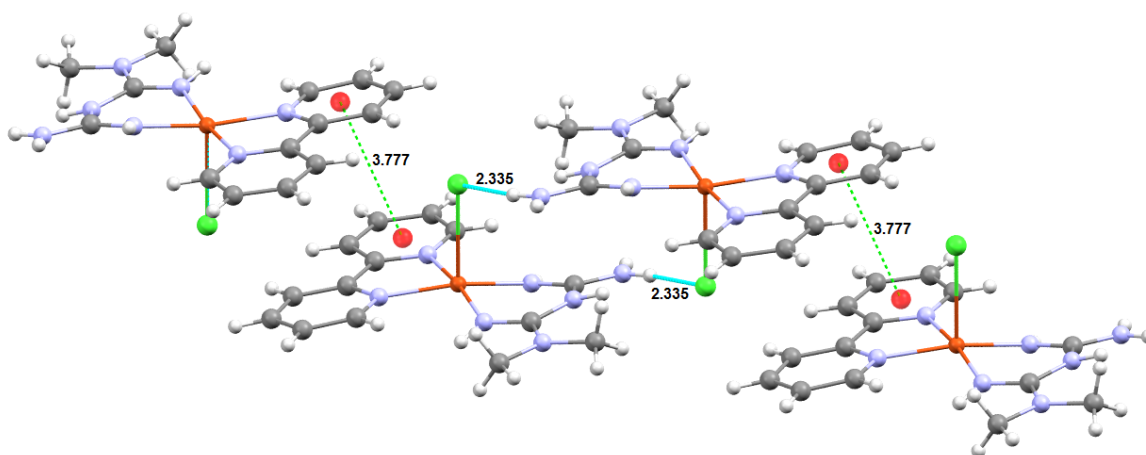


Figura 4.4. Representación en ball and stick del **Compuesto 1** que muestra las interacciones de tipo π - π .

Tabla 2. Distancias de los puentes de hidrógeno del ciclo de aguas del **Compuesto 1**.

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
O25-H25 _B ...O26	0.851	2.169	2.822	133.47
O26-H26 _B ...O25	0.850	2.002	2.828	163.68

El **Compuesto 2** [Cu (Impy) (Gly) (H₂O)] VO₃, tiene una geometría piramidal cuadrada ($\tau_5 = 0.004$) con un átomo central de cobre(II), al cobre se encuentran coordinados el N del grupo amino y el O del carboxilato de la glicina, y por el otro lado los N donadores del imidazol biperidina, ambos en posiciones basales. La posición apical se encuentra ocupada por una molécula de agua. El compuesto interactúa de forma no covalente con una molécula de metavanadato (Figura 4.5).

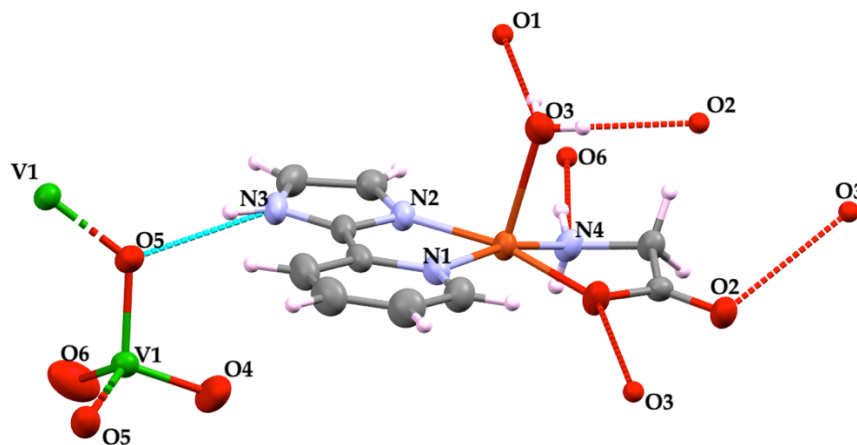


Figura 4.5. Representación del **Compuesto 2** que muestra los enlaces de hidrógeno más importantes.

La Figura 4.6, muestra la cadena creciente de metavanadato entre unidades catiónicas. Se puede observar que el Compuesto interactúa por medio de puentes

de hidrógeno con las moléculas vecinas, los puentes de hidrógeno ($4\text{OH}\cdots\text{O}$, $2\text{NH}\cdots\text{O}$) y las interacciones π - π (3.677 \AA entre centroides) son los responsables de la estructura supramolecular que se forma, además de que ayudan a estabilizar la estructura en estado sólido.

Los datos de los puentes de hidrógeno incluyendo $\text{CH}\cdots\text{O}$ se encuentran en la Tabla 3.

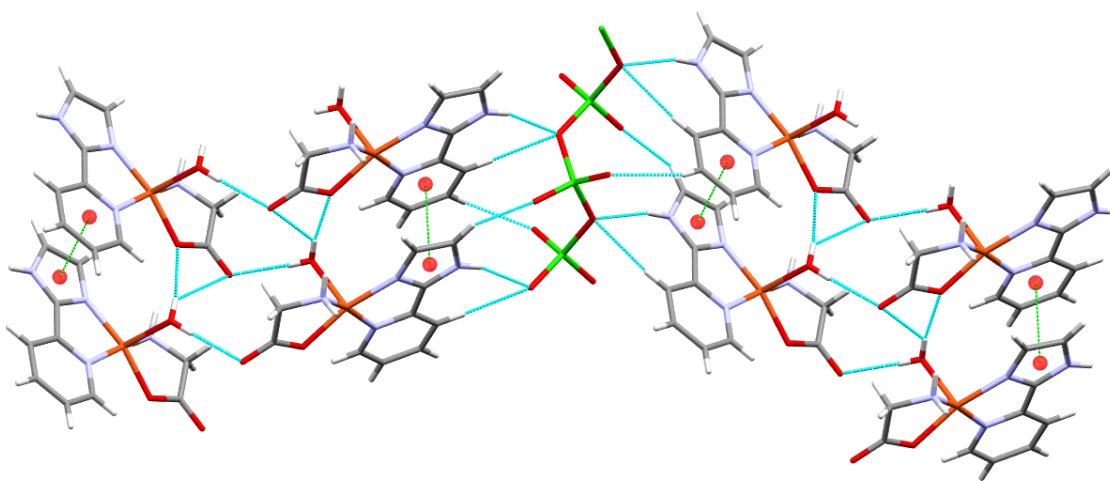


Figura 4.6. Representación de las interacciones de los enlaces de hidrógeno de una cadena de metavanadato en crecimiento del **Compuesto 2**.

Tabla 3. Distancias de los puentes de hidrógeno del Compuesto 2.

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
NH...OVO ₂ – (N3H3...O5)	0.861	2.050	2.877	160.96
HOH... OCO- (O3H3 _A ...O2)	0.755	2.019	2.771	174.53
HNH...OVO ₂ – (N4H4 _B ...O6)	0.788	2.196	2.914	151.77
HOH...OCO coord (O3H3 _B ...O1)	0.773	1.995	2.762	171.17
CH...OCO- (C3H3 _C ...O2)	0.930	2.569	3.436	155.30
CH...OH ₂ (C1H1...O3)	0.930	2.580	3.426	150.50
CH ₂ ...OCO- (C10H10 _A ...O2)	0.970	2.587	3.406	142.16
CH...OVO ₂ – (C3H3 _C ...O6)	0.930	2.541	3.139	122.36
CH...OVO ₂ – (C4H4...O5)	0.931	2.653	3.506	152.71
CH...OVO ₂ – (C8H8...O4)	0.930	2.431	3.101	128.85

4.1.1. Espectroscopia Visible

La Figura 4.7 muestra los espectros UV-Vis de los **Compuestos 1** y **2**, éstos fueron disueltos en una solución buffer de fosfatos a pH de 7.4. El **Compuesto 1** mostró una banda de absorción en 668 nm, y un coeficiente de extinción molar de $\epsilon = 61 \text{ L mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$. En cuanto al **Compuesto 2** mostró una banda de absorción en 635 nm, y su coeficiente de extinción es $\epsilon = 57 \text{ L mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Los datos de las bandas en 668 y 635 son típicas de transiciones electrónicas que se llevan a cabo en orbitales d-d de los

complejos de Cu(II) (W. Zhang, Lu, Wang, Cheng, & Zhang, 2015)(Sciortino, Maréchal, Fábíán, Lihi, & Garribba, 2020).

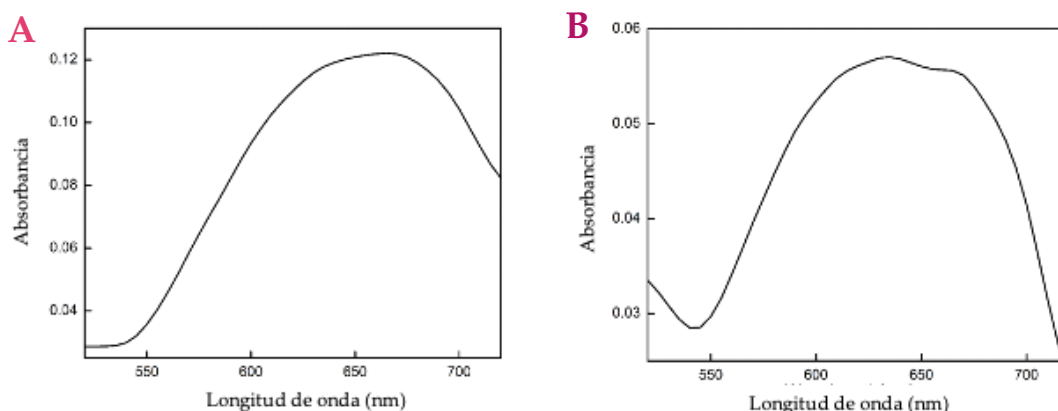


Figura 4.7. Espectros UV correspondientes al **Compuesto 1** (A) y **2** (B).

4.1.2. Espectroscopia FT-IR

El espectro del **Compuesto 1** se muestra en la Figura 4.8. Se pueden observar bandas en la región de 3250 a 3150 cm^{-1} , que corresponden a la alta frecuencia del espectro y se atribuyen a las vibraciones de estiramiento de (N-H). La banda en 2972 cm^{-1} , se asocia a la vibración simétrica de los grupos metilo de HMetf y se puede ver que es de una intensidad débil. En la región de 1600 a 1500 cm^{-1} se observan vibraciones de deformación de los enlaces NH de la bipyridina con una intensidad fuerte. Existen vibraciones de intensidad media en la región de 1170 a 1040 cm^{-1} , que corresponden al estiramiento de CN. Se observa un pico en 972 cm^{-1} que se asocia a vibraciones de NH fuera del plano y por último bandas entre 580 a 418 cm^{-1} que corresponden a C-

N-C y estiramiento de Cu-N y Cu-O (Gunasekaran, Natarajan, Renganayaki, & Natarajan, 2006)(Sharma et al., 2010).

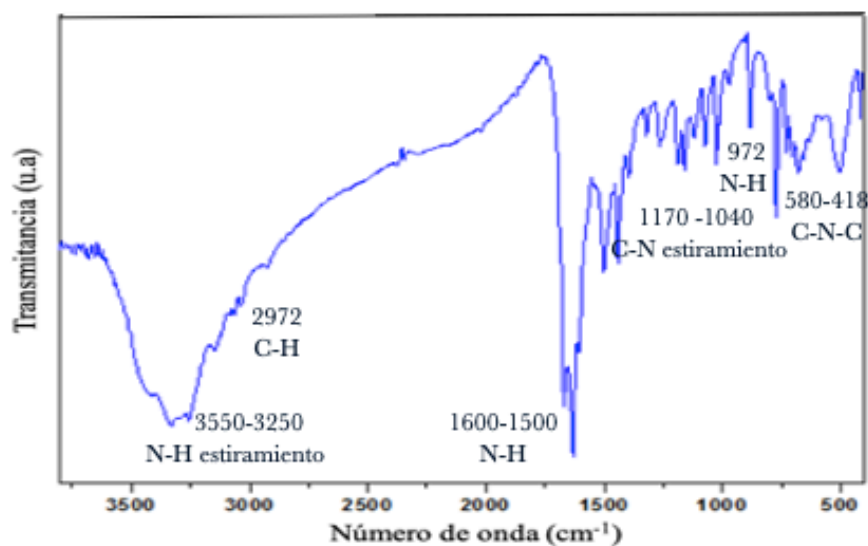


Figura 4.8. Espectro Infrarrojo del *Compuesto 1*.

El espectro FT-IR del **Compuesto 2** se muestra en la Figura 4.9. Este compuesto mostró una banda en 3084 cm⁻¹ correspondiente a vibraciones de estiramiento asimétrico del grupo NH₂. Se observa una banda en 1034 cm⁻¹ que se asocia a vibraciones de estiramiento de los enlaces C-N y C-C. En el intervalo de 1300 a 1100 cm⁻¹ se observan vibraciones asimétricas y simétricas de los enlaces VO terminal, y puede que en este mismo rango se encuentren las bandas asociadas a las vibraciones C-H del imidazol. Entre 900 a 800 cm⁻¹ se observan vibraciones de estiramiento asimétrico y simétrico de los enlaces V-O-V puente. Las vibraciones de torsión de NH₂ y CH₂ se observan en 893 cm⁻¹. Se pueden ver bandas en 774, 756 y 650 cm⁻¹ que se atribuyen a las vibraciones de V-O puente. Por último en 607 y 417 cm⁻¹ se observan bandas que corresponden a vibraciones Cu-N o Cu-O de los iones de

aminoacidatos coordinados (Yurdakul & Badođlu, 2009)(Ghiyasiyan-Arani, Masjedi-Arani, & Salavati-Niasari, 2016).

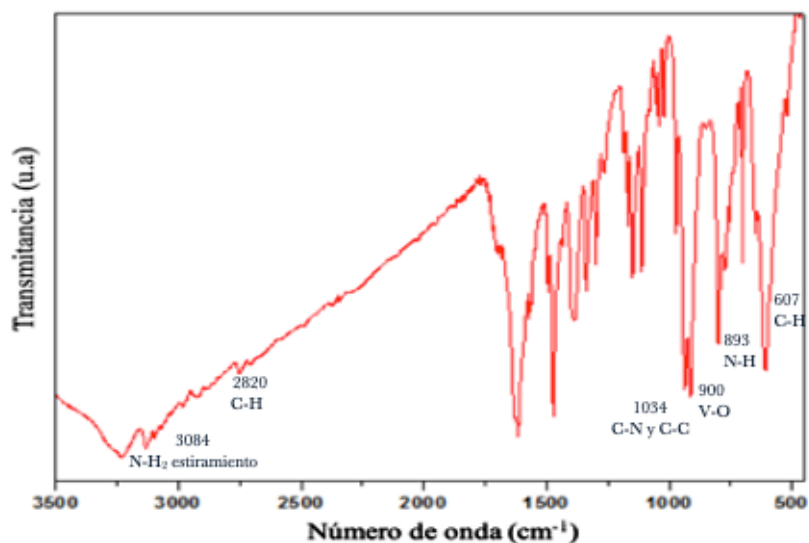


Figura 4.9. Espectro Infrarrojo del Compuesto 2.

4.1.3. Acoplamiento Molecular (DNA) (Docking)

La Figura 4.10 muestra diferentes poses de las interacciones de los **Compuestos 1 y 2** y molécula de doxorrubicina con fragmentos de DNA (1BNA y 151D). Todos los acoplamientos resultaron en posiciones que corresponden al surco menor de la estructura del fragmento de DNA. Los diferentes compuestos lograron una intercalación, aunque algunos con una energía de unión menor. La doxorrubicina, $[\text{Cu}(\text{bipy})(\text{Orn})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$, $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{Lys})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$, $[\text{Cu}(\text{bipy})(\text{Lys})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$, $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{Orn})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$, mostraron las mejores energías de afinidad, por ello se puede asociar que los enlaces de hidrógeno y puentes salinos con la estructura del

ADN, de los ligantes de ornitina y lisina conducen a energías de afinidad favorables. La doxorubicina es ampliamente conocida por intercalarse en el DNA (Thorn et al., 2011).

Todos los Compuestos interaccionan de forma efectiva con el DNA, aunque los Compuestos 1', 2, 5 y 8 tienen energías de unión menor. Es interesante mencionar que el $[\text{Cu}(\text{Metf})(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ prefiere en ambos fragmentos de DNA la unión de surco menor.

Este tipo de interacciones ya han sido reportados en el caso del estudio con Casiopeínas® (Robertazzi et al., 2009; Galindo-Murillo, García-Ramos, Ruiz-Azuara, Cheatham, & Cortés-Guzmán, 2015b).

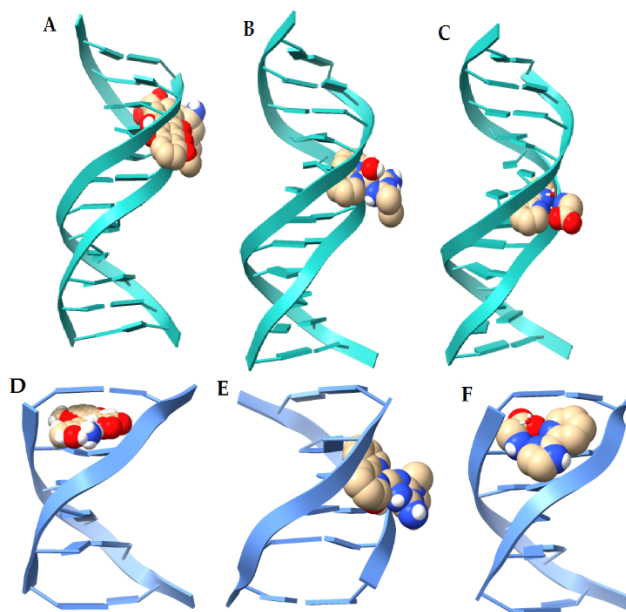


Figura 4.10. Acoplamiento molecular de la doxorubicina (A), y los compuestos de cobre (B y C) con el fragmento de ADN (1BNA); y la doxorubicina (D) y los compuestos de cobre (E y F) con el fragmento de DNA (151D).

La Figura 4.11, muestra la visualización con el programa MOE del **Compuesto 2**, se puede observar la interacción que se forma por medio de puentes de H de la molécula de glicina al residuo de DNA en el surco menor.

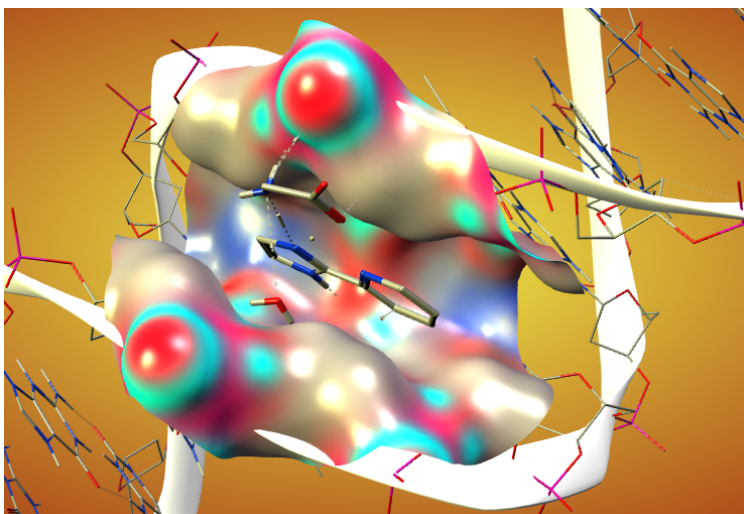


Figura 4.11. Representación del acoplamiento molecular del **Compuesto 2** - 1BNA con el programa MOE.

4.1.4. Acoplamiento Molecular (tRNA)

La función del tRNA es la de traducir el código genético en aminoácidos, por lo tanto, su importancia es relevante en cuanto a la asociación de la desregulación de su expresión y las células cancerosas (Santos, Fidalgo, Varanda, Oliveira, & Santos, 2019). LA Figura 4.12 muestra el acoplamiento molecular de los compuestos de cobre con un tRNA de levadura, este tRNA tiene su estructura bien definida y con diferentes motivos estructurales (PDB: 6TNA). Se analizaron para realizar una comparación, los Compuestos 1 y 2 y adicionalmente la doxorubicina y el [Cu(hidroxinaftaldehído) (H₂O)] ya que se tienen previos reportes de que estas moléculas tienen la capacidad de interacción con el tRNA (D. Agudelo, Bourassa,

Beauregard, Bérubé, & Tajmir-Riahi, 2013; Parveen, Fatima, Zehra, & Arjmand, 2021).

En la Tabla 4 se observa la diferencia de las energías de unión de las cuatro estructuras analizadas, la mejor interacción de energía de enlace con el tRNA corresponde al **Compuesto 1**, posteriormente la Doxorrubicina, seguido del **Compuesto 2** y por último el [Cu(hidroxinaftaldehído) (H₂O)]. La interacción se da en el brazo anticodón en las proximidades de las siguientes bases: G-24, C-25, A-26, C-27, A-39, C-40, U.41, G-42. En la interacción participaron varias interacciones hidrófobas y de enlaces H. Vale la pena señalar que el grupo NH₂ libre que se encuentra presente en los **Compuestos 1', 2** y en la Doxorrubicina parece desempeñar un papel crucial en la interacción de los compuestos con el tRNA (Parveen et al., 2021).

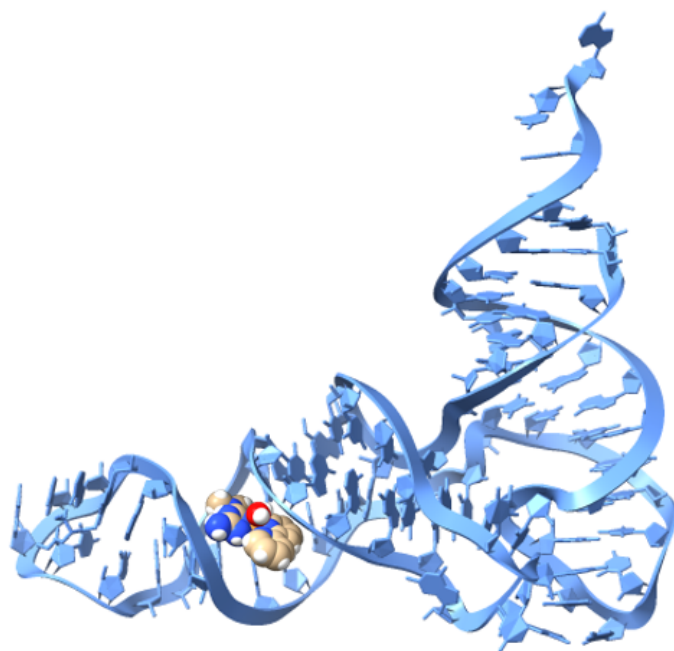


Figura 4.12. Pose de acoplamiento molecular que mejor se ajusta del complejo de [Cu(Metf)(bipy)(H₂O)]²⁺ con tRNA.

Tabla 4. Energías de unión de las mejores poses moleculares de los Compuestos, entre los compuestos de cobre, doxorubicina y tRNA.

Ligante	Energía de unión	Interacción
Doxorubicina	-9.82	Puentes de H, interacciones van der Waals, interacción anión π
[Cu(hydroxynaphthaldehyde)(H ₂ O)]	-7.98	Puentes de H, interacciones van der Waals, interacción anión π , interacciones π - π
1' [Cu(Metf)(bipy)(H ₂ O)] ²⁺	-12.76	Puentes de H, interacciones van der Waals, interacción anión π
2 [Cu(Impy)(Gly)(H ₂ O)] ⁺	-8.86	Puentes de H, interacciones van der Waals, interacción anión π

4.2. Compuestos heterobimetálicos con Glutamina

La información de los datos cristalográficos, así como los detalles del refinamiento estructural del **Compuesto 3** [Cu (L-Gln) (phen) (H₂O)]₄ [V₄O₁₂] • 8 (H₂O) se encuentran en la Tabla 5.

Este Compuesto cristalizó en el grupo espacial triclinico P1, con una unidad asimétrica que llena la celda unitaria. Está formado por cuatro átomos de Cu(II) los cuales presentan una geometría piramidal cuadrada ($\tau_5 = 0.017$) y cada Cu es único por las diferentes interacciones de los enlaces de hidrógeno. Las posiciones basales están ocupadas por los dos N donantes de la fenantrolina y los grupos amino y carboxilo de la glutamina. El **Compuesto 3** contiene cuatro moléculas de agua en las posiciones apicales de las pirámides como puede observarse en la Figura 4.13.

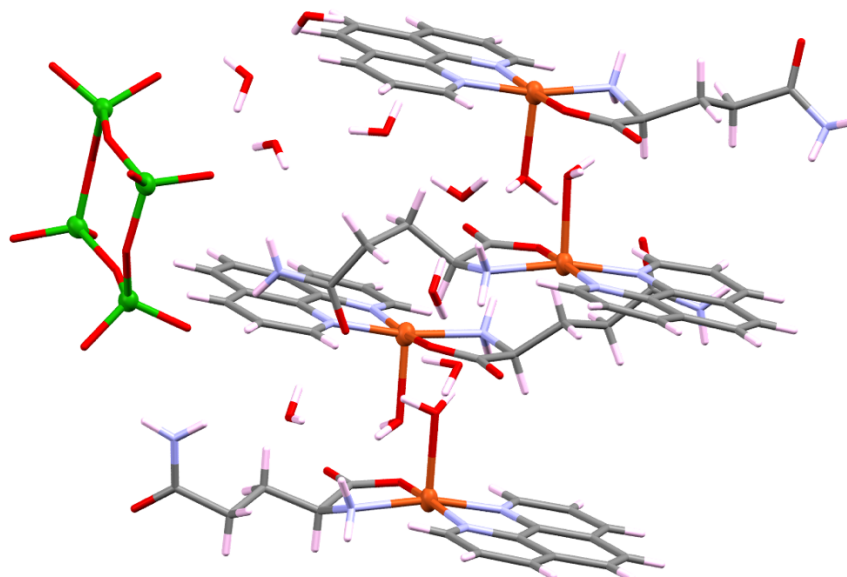


Figura 4.13. Representación del **Compuesto 3**, muestra los conformeros sin y anti.

La Figura 4.14, muestra las interacciones que se llevan a cabo entre todos los compuestos de coordinación de cobre, con la estructura del ciclo-tetравanadato por medio de diferentes enlaces de hidrogeno, la estructura se estabiliza por ocho moléculas de agua, cinco (O33 a O37) están conformadas en una matriz de cadena que conecta una molécula compleja con el anión tetравanadato $[V_4O_{12}]^4$.

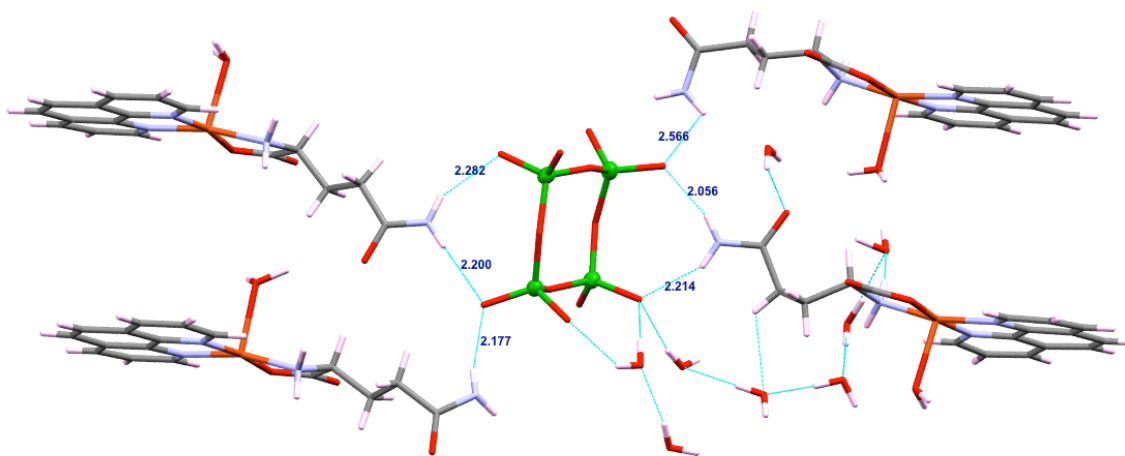


Figura 4.14. Representación del **Compuesto 3**, muestra los puentes de hidrógeno y a la izquierda los anti-conformeros y a la derecha los sin-conformeros.

Aunque los ligantes de glutamina son todos isómeros L existe una diferencia en cuanto los átomos de H del carbono alfa, dos apuntan en dirección a la molécula de agua coordinada y los otros dos en dirección contraria, por lo que se consideran conformeros, *sin* y *anti* respectivamente (Figura 4.15).

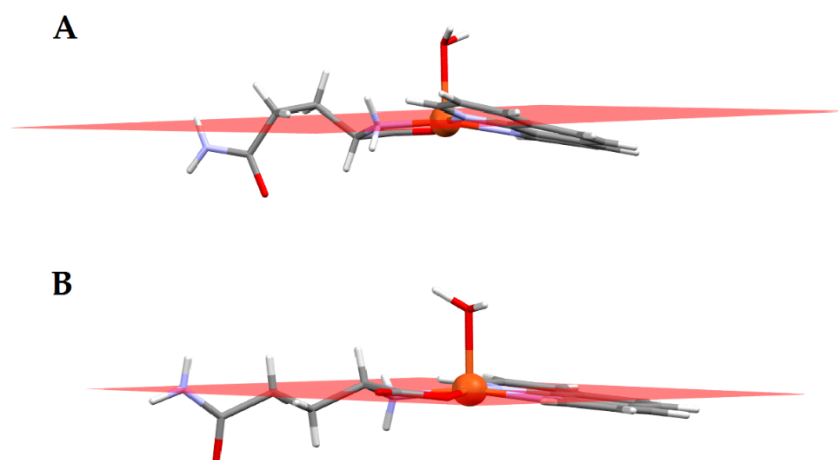


Figura 4.15. Representación de los conformeros del **Compuesto 1**, *anti* (A) y *sin* (B).

Tabla 5. Refinamiento de estructura y datos de cristal para el **Compuesto 3**.

Compuesto 3	
Fórmula química	$(C_{17}H_{19}CuN_4O_4)_4V_4O_{12} \cdot 8(H_2O)$
Masa molecular	2167.49
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclínico, P1
Temperatura (K)	293.15
<i>a, b, c</i> (Å)	12.3849 (3), 14.1023 (3), 14.1516 (3)
α, β, γ (°)	68.967 (2), 71.327 (2), 77.252 (2)
<i>V</i> (Å³)	2169.86 (9)
<i>Z</i>	1
Tipo de radiación	Mo K α
μ (mm⁻¹)	1.47
Tamaño de cristal (mm)	0.35 × 0.17 × 0.10

La Tabla 6, muestra todos los puentes de hidrógeno presentes.

Tabla 6. Puentes de H presentes en el Compuesto 3

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°
N3	H3A	O24	0.86	2.05	2.891(8)	164.2
O5	H5A	O7	0.87	1.97	2.814(7)	163.1
O5	H5B	O27 ⁱ	0.87	2.00	2.842(7)	160.9
O10	H10A	O2	0.77	1.92	2.675(8)	167.8
O15	H15A	O17	0.86	1.89	2.709(8)	157.4
O20	H20C	O22 ⁱⁱ	0.87	1.92	2.776(7)	168.3
O20	H20D	O12	0.87	1.91	2.771(7)	173.6
N10	H10C	O37 ⁱⁱ	0.89	2.11	2.972(8)	162.7
O34	H34B	O35	0.84	1.98	2.802(11)	166.2
O35	H35A	O36	0.85	1.90	2.694(10)	155.3
O35	H35B	O28 ⁱ	0.85	2.03	2.865(8)	168.3
O36	H36A	O37	0.85	2.12	2.841(8)	142.7
O36	H36B	O14 ⁱⁱⁱ	0.85	1.88	2.720(10)	168.7
O37	H37C	O9 ^{iv}	0.76	2.02	2.731(7)	155.4
O37	H37D	O21	0.83	2.04	2.851(8)	165.6
O38	H38C	O40	0.85	1.98	2.793(10)	159.6
O38	H38D	O143	0.85	1.98	2.830(8)	174.5
O39	H39B	O4	0.81	1.93	2.709(8)	161.0
O40	H40A	O30	0.85	2.23	2.915(8)	138.1
O40	H40B	O21	0.85	1.99	2.810(8)	162.5

En el caso del **Compuesto 4**, no fue posible realizar un refinamiento debido a la presencia de ambos isómeros (D y L-glutamina) y por lo tanto quedaron de forma superpuesta (Figura 4.16), su fórmula es $\{[\text{Cu}(\text{Gln})(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})]_2[\text{Cu}(\text{Gln})(\text{bipy})-\mu\text{-V}_4\text{O}_{12}-\mu\text{-Cu}(\text{Gln})(\text{bipy})]\} \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$. Los datos obtenidos del cristal se presentan en la Tabla 7.

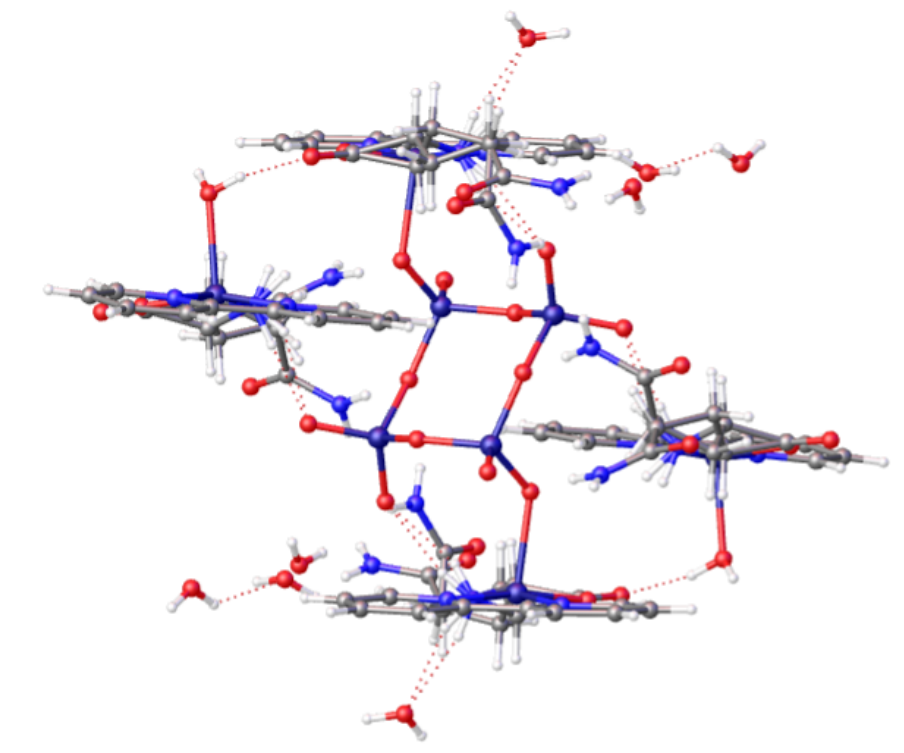


Figura 4.16. Estructura no refinada completamente del **Compuesto 4**, con los isómeros DL de glutamina superpuestos.

Fue viable su modelamiento por métodos teóricos, para que fuera posible se generó un archivo de la molécula en PDB, por medio del programa Spartan 20 se logró eliminar dos isómeros de glutamina L y dos D, y se preservó el centro de inversión. Como resultado se obtuvo una molécula con arreglo LLDD al considerar su eje vertical. Ésta molécula funcionó como base para optimizar la geometría del Compuesto. La fórmula unidad se muestra en la Figura 4.17. La Tabla 8, muestra los puentes de hidrógeno presentes.

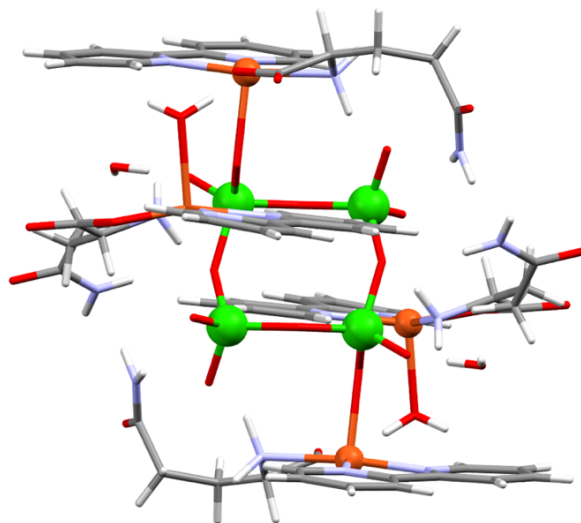


Figura 4.17. Representación en el programa Mercury del **Compuesto 4**, tiene dos isómeros L (arriba) y dos isómeros D (abajo), todos ellos son conformeros anti.

Tabla 7. Datos cristalográficos del **Compuesto 4**.

Compuesto 4	
Fórmula empírica	C ₆₀ H ₈₀ Cu ₄ N ₁₆ O ₃₀ V ₄
Masa molecular	1963.32
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclínico, P-1
Temperatura (K)	293.15
<i>a, b, c</i> (Å)	11.4740(2), 13.4033(4), 15.2512(3)
α, β, γ (°)	68.716(2), 80.868(2), 69.793(2)
<i>V</i> (Å³)	2049.49 (9)
<i>Z</i>	1
Tipo de radiación	Mo K α
μ (mm⁻¹)	1.539
Tamaño de cristal (mm)	0.449 × 0.275 × 0.136

Tabla 8. Puentes de Hidrógeno que se encuentran presentes alrededor del ciclo-tetraovanadato del Compuesto 4.

D–H…A	H…A	D…A
N1– H1A…O6	2.179	3.013
N2– H2A…O2	2.416	3.163
N6– H6A…O4	2.416	3.163
N8– H8A…O10	2.180	3.014
N4– H4B…O3	2.873	3.471
N7– H4A…O7	2.072	2.919
N7– H7B…O1	2.874	3.472
N5– H7A…O11	2.073	2.920
O14– H5A…O4	2.027	2.752
N3– H3A…O2	2.030	2.752
O14–H14A…O8	2.013	2.752
O13– H13A…O12	2.014	2.753
O17– H17A…O15	1.816	2.696
O17– H17B…O19	2.608	3.295
O18– H18B…O20	2.610	3.296
O18– H18A…O16	1.816	2.697

4.2.1. Espectroscopia FT-IR

Los espectros de infrarrojo FT-IR se muestran en las Figuras 4.18 y 4.19. Los espectros de IR de tipos individuales de polioxovanadato presentan bandas características en la región de vibraciones de estiramiento VO asimétricas y simétricas debido a la estructura rígida de los iones polioxovanadato. Las bandas entre 910 – 1000 cm^{-1} corresponden a las vibraciones simétricas $\text{V}(\text{Ot})_2$ y entre 860 – 900 cm^{-1} para vibraciones asimétricas, las bandas inferiores a 850 cm^{-1} se pueden

asociar a vibraciones asimétricas de los enlaces V-Ob-V puente, al igual que la banda que aparece en 530cm^{-1} . Los iones ciclo-tetranadato están involucrados en varias interacciones de enlaces de hidrógeno en los compuestos 3 y 4, lo que hace que las bandas habituales se dividan. En el espectro se observan varios hombros en las bandas principales debido a las diferentes intensidades de las vibraciones $\text{V}(\text{Ot})_2$ y V-Ob-V, para evidenciar las bandas presentes se realizó la espectroscopia de la segunda derivada (Smith, Gonzalez-Vergara, & Vincent, 1997; Byler, Wilson, Randall, & Sokoloski, 1995; Rieppo et al., 2012), como se ve en los recuadros de las Figuras 4.18 y 4.19. Las vibraciones de las moléculas orgánicas fenantrolina y bipy se pueden observar en 727 y 736 cm^{-1} respectivamente (Schilt & Taylor, 1959; Baskaran, Krishnan, Arumugham, & Kumar, 2016).

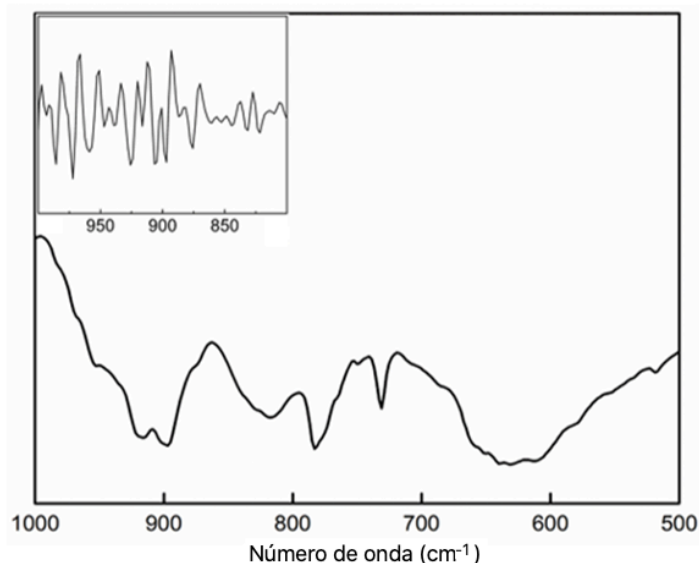


Figura 4.18. Espectro FT-IR del **Compuesto 3**, en el recuadro se muestra la segunda derivada en la región de $800 - 1000\text{ cm}^{-1}$.

La vibración fuera del plano de los átomos de hidrógeno en el anillo carbocíclico se asignó a la banda de 850 cm^{-1} , mientras que el movimiento fuera del plano de los átomos de hidrógeno en los dos anillos heterocíclicos se asignó a la banda en 725 cm^{-1} .

¹. Las vibraciones asimétricas de los enlaces V-Ob-V se superponen a la banda en 850 cm^{-1} . Las bandas fuertes de los grupos amino y carboxílico se encuentran fuera de esta región para el resto de los aminoácidos, las bandas de intensidad fuerte de los grupos amino y carboxilo están fuera de la región (Baran, Viera, & Torre, 2007).

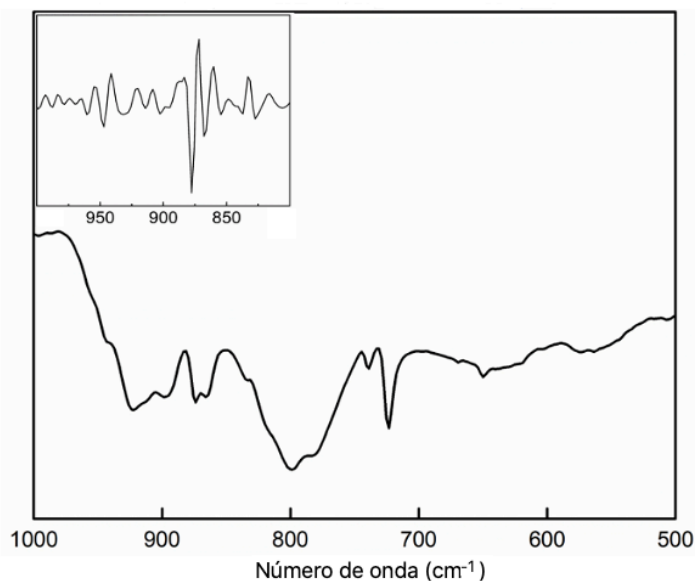


Figura 4.19. Espectro FT-IR del **Compuesto 4**, en el recuadro se muestra la segunda derivada en la región de 800 - 1000 cm^{-1} .

4.2.2. Espectroscopia Visible

Los **Compuestos 3** y **4** se disolvieron en una solución buffer de fosfato (PBS) a un pH de 7, se obtuvieron los espectros visibles que se muestran en las Figuras 4.20 y 4.21. El **Compuesto 1** mostró una banda de absorción a 627 nm, dados estos datos, el coeficiente de extinción molar de $\epsilon = 45 \text{ L mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Para el **Compuesto 2** se observa una banda de absorción a 609 nm y un coeficiente de extinción molar de $\epsilon = 92 \text{ L mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Los picos a 627 y 609 nm son transiciones electrónicas d-d típicas en complejos de Cu(II) (W. Zhang et al., 2015; Sciortino et al., 2020).

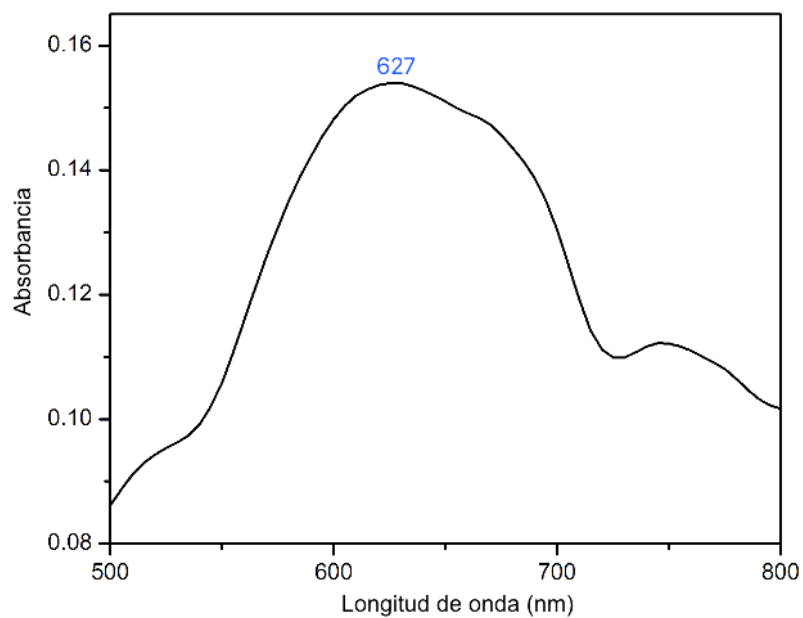


Figura 4.20. Espectro Visible del *Compuesto 3*.

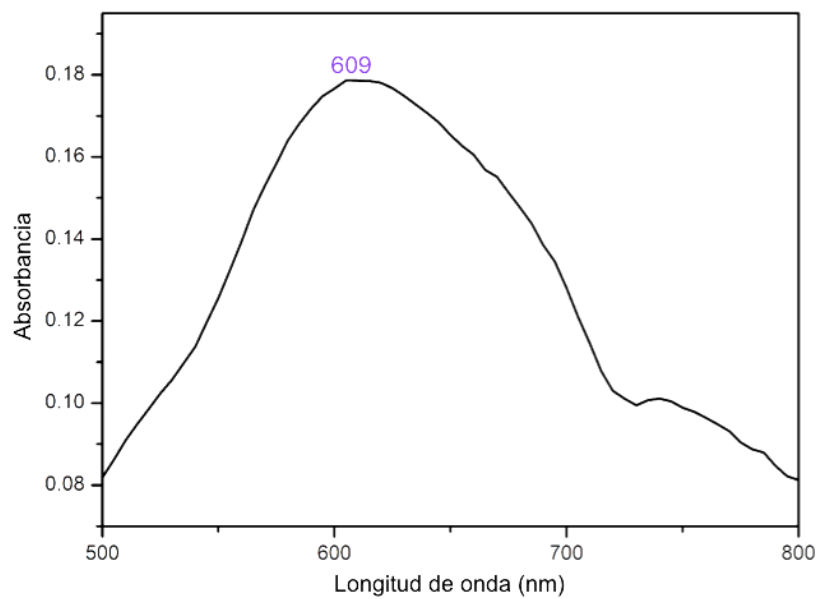


Figura 4.21. Espectro Visible del *Compuesto 4*.

4.2.3. Acoplamiento Molecular (Docking)

Se pensó que, en una solución acuosa, los compuestos de vanadio y cobre se liberarían y actuarían por separado debido a la reducción, reoxidación e hidrólisis. Como resultado los compuestos de cobre tipo Casiopeína se investigaron como acuo-complejos.

Todas las estructuras acopladas ocupan lugares similares en el surco menor del 1BNA / DNA y se intercalan en las estructuras del fragmento de 151D / DNA, como se esperaba de investigaciones previas (Figuras 4.22 y 4.23). Ambos compuestos interactúan eficazmente con la molécula de prueba de DNA, pero cuando se comparan las energías de unión de estos complejos, el ion complejo [Cu (D-Gln) (phen)(H₂O)]⁺ tiene la energía de afinidad más alta. Además, el ligante fenantrolina parece jugar un papel importante en la interacción, lo que es consistente con los hallazgos anteriores (Martínez-Valencia et al., 2020; Martinez-Valencia et al., 2020; Corona-Motolinia et al., 2020).

La Tabla 9 compara las energías de unión acopladas y las interacciones con las moléculas de prueba de DNA/ RNA correspondientes a la pose molecular superior (energía más baja) para los iones complejos informados anteriormente.

Tabla 9. Resultados de acoplamiento. Energías de unión para las mejores poses moleculares de los complejos entre DNA y tRNA con las tres moléculas de prueba.

Compuestos para comparar	Energía de interacción (kcal/mol) DNA	Energía de interacción (kcal/mol) DNA	Energía de interacción (kcal/mol) tRNA	Tipo de Interacción
*Doxorubicina	-11.09	-11.54	-9.82	Puente de H, interacción- π , van der Waals
*[Cu(acac)(dmbipy)] ¹⁺ CAS III ia	-7.47	-8.76	-6.16	Puente de H, interacción- π , van der Waals
*[Cu(phen)(Gly)(H ₂ O)] ⁺ CAS II-Gly	-10.57	-8.86	-9.47	Puente de H, interacción- π , van der Waals
*[Cu(hydroxynaphthaldehyde)(H ₂ O)]	-11.56	-9.12	-7.98	Puente de H, interacción- π , van der Waals
*[Cu(Metf)(bipy)(H ₂ O)] ²⁺	-9.69	-7.05	-12.76	Puente de H, puente salino, van der Waals
*[Cu(Gly)(Impy)(H ₂ O)] ⁺	-8.82	-6.73	-8.83	Puente de H, interacción- π , van der Waals
[Cu(Lys)(phen)(H ₂ O)] ²⁺	-11.03	-9.98	-8.86	Puente de H, puente salino, interacción- π , van der Waals
[Cu(Orn)(bipy)(H ₂ O)] ²⁺	-11.12	-9.68	-13.15	Puente de H, puente salino, interacción- π , van der Waals, cargas
[Cu(Gly)(phen)(H ₂ O)] ⁺	-9.5	-8.52	-9.12	Puente de H, interacción- π , van der Waals
[Cu(Orn)(phen)(H ₂ O)] ²⁺	-11.05	-9.43	-13.05	Puente de H, puente salino, interacción- π , van der Waals, cargas
[Cu(Lys)(bipy)(H ₂ O)] ²⁺	-11.04	-8.72	-12.23	Puente de H, puente salino, interacción- π , van der Waals, cargas
[Cu(L-Gln)(phen)(H ₂ O)] ⁺	-9.16	-8.15	-10.35	Puente de H, puente salino, van der Waals
[Cu(L-Gln)(bipy)(H ₂ O)] ⁺	-8.13	-8.77	-9.99	Puente de H, puente salino, van der Waals, cargas

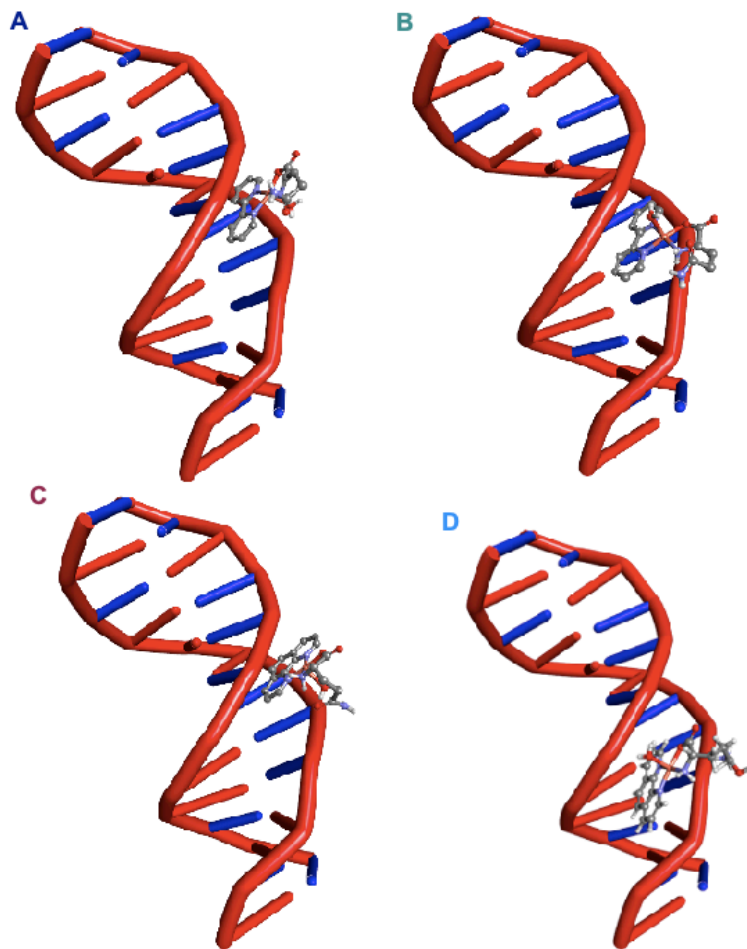


Figura 4.22. Representación con el programa Biovia Discovery Studio de las estructuras moleculares acopladas con la mejor pose para: (A) bipy-L- anti-1BNA, (B) bipy-D-anti-1BNA, (C) phen-L-anti-1BNA y (D) phen-L-sin-1BNA.

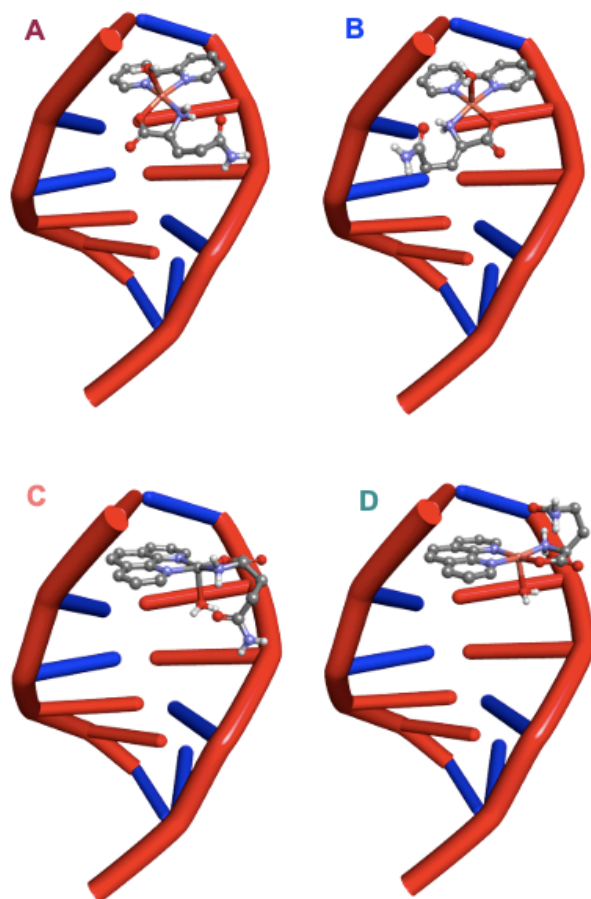


Figura 4.23. Representación con el programa Biovia Discovery Studio de las estructuras moleculares acopladas con la mejor pose para: (A) bipy-L- anti-151D, (B) bipy-D-anti-151D, (C) phen-L-anti-151D y (D) phen-L-sin-151D.

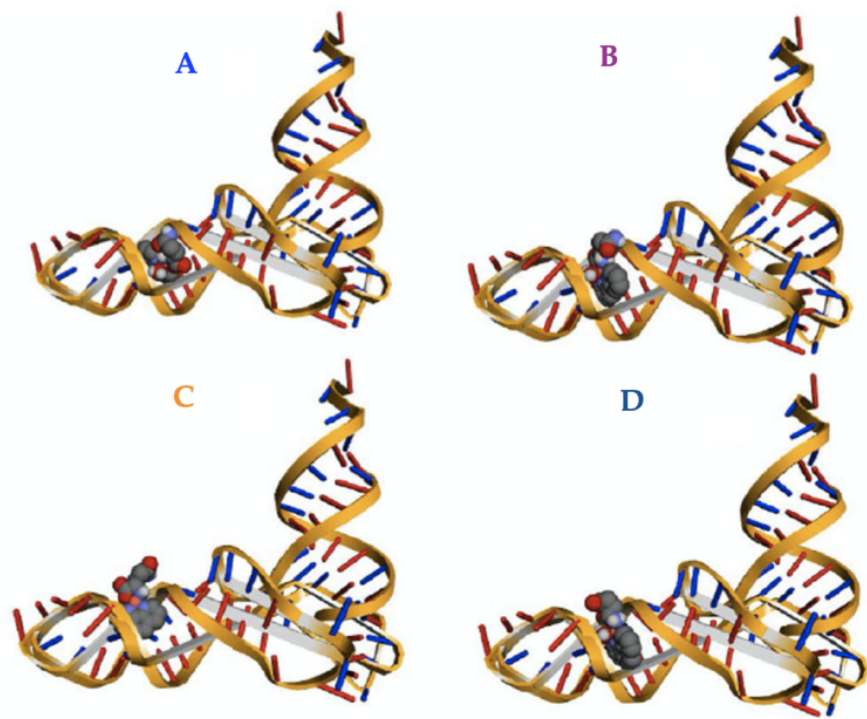


Figura 4.24. Representación con el programa Biovia Discovery Studio de las estructuras moleculares acopladas con la mejor pose para: (A) bipy-L- anti-6TNA, (B) bipy-D-anti-6TNA, (C) phen-L-anti-6TNA y (D) phen-L-sin-6TNA.

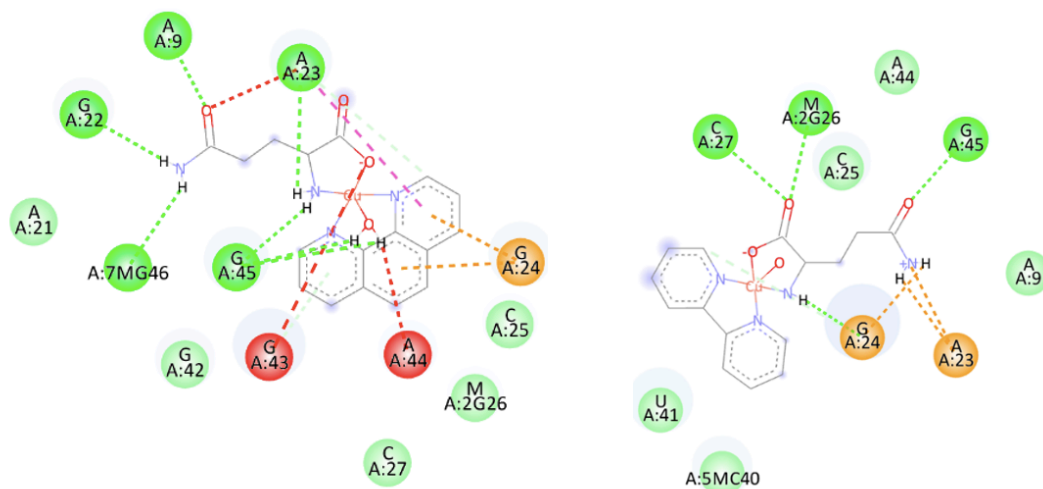


Figura 4.25. Interacción del Compuesto 3 y 4 con el tRNA.

La Tabla 10, muestra una comparación de las energías de unión acopladas y la interacción con el DNA/1BNA y 151D que corresponden a la pose molecular superior (energía mas baja) para los iones complejos $[\text{Cu}(\text{D-Gln})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})]^+$ y $[\text{Cu}(\text{D-Gln})(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})]^+$.

Tabla 10. Resultados de acoplamiento. Uniendo energías para las mejores poses moleculares de los complejos entre el DNA y el tRNA con los dos complejos de cobre con glutamina.

Compuesto	Energía de unión (Kcal/mol)	Interacciones
1BNA		
bipy_L_anti	-8.92	Puente de H (3), van der Waals
bipy_D_anti	-9.40	Puente de H (3), van der Waals
phen_L_anti	-9.39	Puente de H (3), van der Waals
Phen_L_sin	-9.37	Puente de H (3), van der Waals, puente salino, carga
151D		
bipy_L_anti	-7.62	Puente de H (4), van der Waals, π - π
bipy_D_anti	-7.75	Puente de H (3), van der Waals, π - π
phen_L_anti	-8.79	Puente de H (3), van der Waals, π - π
phen_L_sin	-8.35	Puente de H (3) van der Waals, π - π
6TNA		
bipy_L_anti	-9.35	Puente de H (5), van der Waals, π -sigma
bipy_D_anti	-9.63	Puente de H (5) van der Waals, anión- π
phen_L_anti	-9.64	Puente de H (6), van der Waals
phen_L_sin	-10.26	Puente de H (6), Puente salino, carga, anion- π

4.3. Decavanadato con VO₂TPMA

El **Compuesto 5** está formado por cationes mononucleares [VO₂(tpma)]⁺, aniones decavanadato diprotonados [H₂V₁₀O₂₈]⁴⁻ y moléculas de agua. Éste compuesto cristalizó en el grupo espacial P21/c del sistema monoclinico. Su unidad asimétrica está formada por la mitad del anión decavanadato, dos cationes [VO₂(tpma)]⁺ independientes y dos moléculas de agua (Figura 4.26) Los dos cationes son cristalográficamente independientes y equilibran la carga negativa de la mitad de un anión decavanadato diprotonado. Los datos cristalográficos se pueden ver en la Tabla 11.

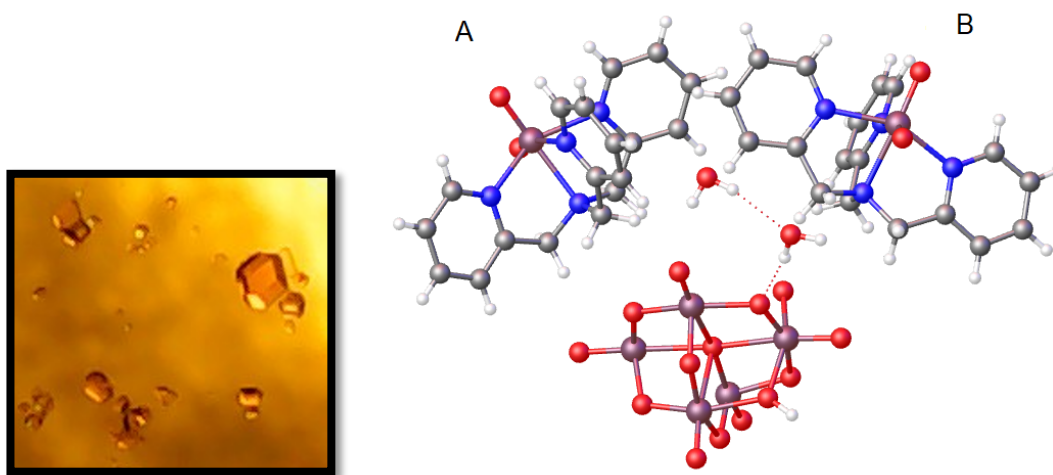


Figura 4.26. Cristales obtenidos de la síntesis y unidad asimétrica del **Compuesto 5**. Las moléculas A y B difieren ligeramente.

La unidad de decavanadato se construye a partir de cinco átomos de vanadio que generan, mediante un centro de inversión, un conjunto de diez octaedros VO₆ distorsionados que comparten los bordes y que contienen sesenta enlaces V-O diferenciados por sus distancias de enlace.

Tabla 11. Datos cristalográficos del Compuesto 5.

Compuesto 5	
Fórmula empírica	C ₇₂ H ₈₂ N ₁₆ O ₄₀ V ₁₄
Masa molecular (g·mol ⁻¹)	2524.69
CCDC	
Sistema cristalino	Monoclinic
Grupo espacial	P2 ₁ /c
a (Å)	11.6736(10)
b (Å)	23.7172(17)
c (Å)	16.5914(12)
α (°)	90
β (°)	95.791(3)
λ (°)	90
Volumen (Å ³)	4570.1(6)
Z	2
Densidad (calcd) (g·cm ⁻³)	1.835
μ(Mo/CuKα) (mm ⁻¹)	1.457
Temperatura (K)	300
GoF on F ²	1.049
R ₁ [1 > 2σ(I)]	0.0393
R ₁ [todos los datos]	0.0731
wR ₂ [1 > 2σ(I)]	0.0781
wR ₂ [todos los datos]	0.0917

Los enlaces V-Oc, correspondientes a los átomos de O de puente con número de coordinación 6, presentan distancias de enlace en el rango de 2.1390(16) y 2.3271(16) Å. Las longitudes de enlace de los átomos de O de tres coordenadas V-Ob1, oscilan entre 1.9162(17) y 2.0670(17) Å. Las longitudes de enlace de los átomos de oxígeno

de dos coordenadas V-Ob2, están entre 1.6873(17) y 2.0867(18) Å. Las ocho longitudes de enlace terminales V=Ot son las más pequeñas con valores en el rango de 1.6033(19) y 1.6111(18) Å. Por último, las distancias V-V están entre 3.1053(6) y 3.0171(6) Å.

Las distancias de enlace son similares a las unidades $[V_{10}O_{28}]^{6-}$ encontradas en la literatura. Además, la buena calidad de los datos de difracción de rayos X permitió localizar los átomos de hidrógeno dentro del clúster de decavanadato en el átomo O10, dando lugar por un centro de inversión a las unidades de decavanadato diprotonadas, $[H_2V_{10}O_{28}]^{4-}$.

La Figura 4.27, muestra la estructura con los cationes $[VO_2(tpma)]^+$ alrededor de las unidades de decavanadato.

La estructura tridimensional se forma por unidades de decavanadatos, aguas y complejos dioxo vanadio (V), formando una conexión por medio de puentes de hidrógeno. Los dos protones del anión decavanadato interactúan con dos cationes $[VO_2(tpma)]^+$ diferentes a través del átomo de O1A, mientras que la otra molécula catiónica no está involucrada en la red de puentes de hidrógeno. (Figura 4.28).

La Figura 4.29 muestra como las moléculas de agua interactúan entre pares de grupos de decavanadato, estabilizando así la estructura supramolecular. Los datos de los puentes de hidrógeno se encuentran en la Tabla 12.

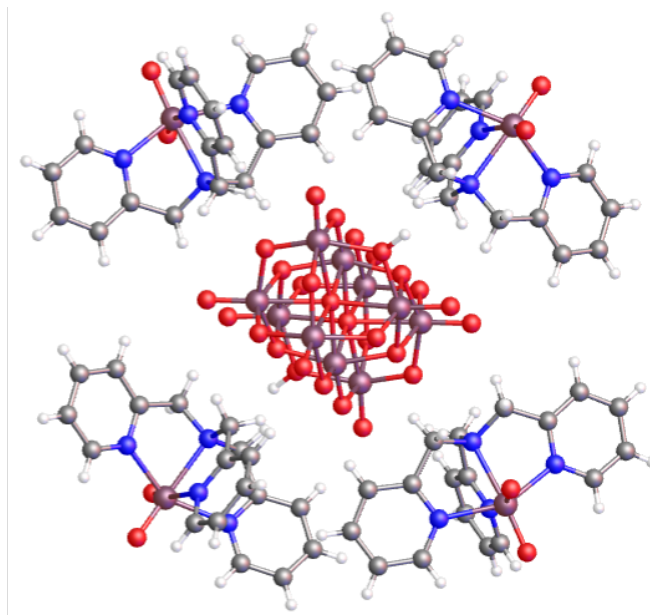


Figura 4.27. Decavanadato diprotonado rodeado de unidades catiónicas $[\text{VO}_2(\text{tpma})]^+$.

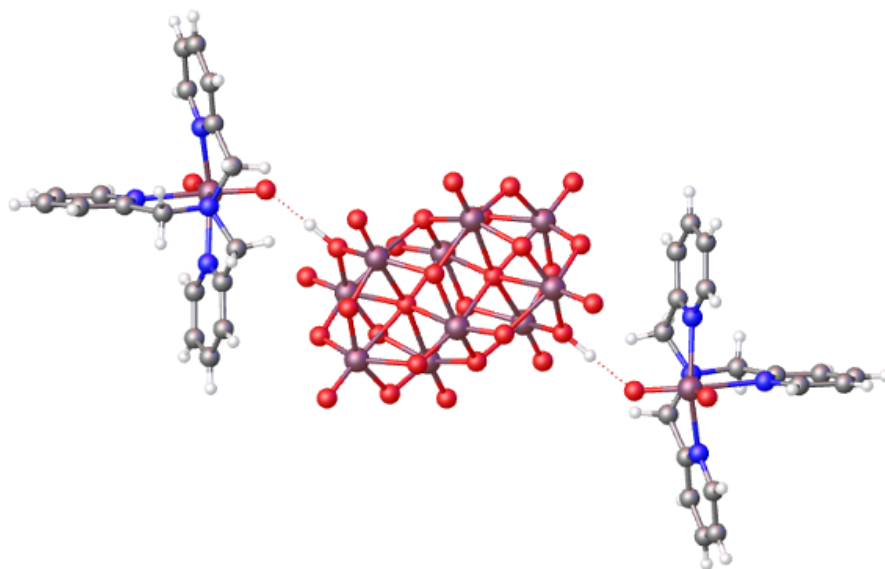


Figura 4.28. Representación de la molécula de Decavanadato que interacciona con dos moléculas catiónicas por medio de puentes de hidrógeno.

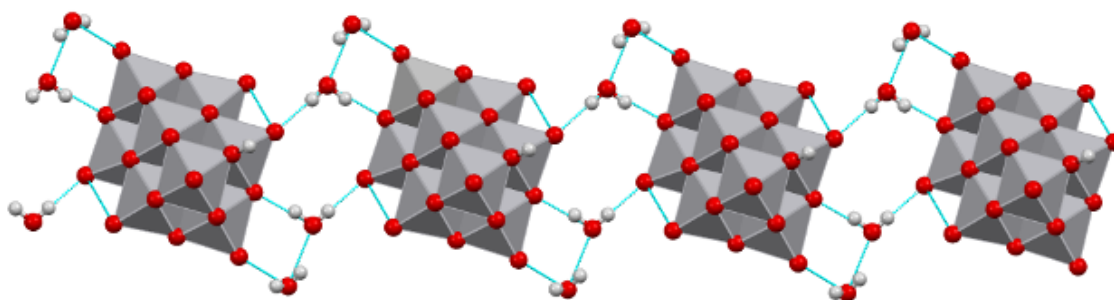


Figura 4.29. Estructura supramolecular del Compuesto 5.

Tabla 12. Puentes de Hidrógeno presentes en el Compuesto 5.

D-H...A	D-H	H...A	D-H...A	Angle (°)
O10-H10...O1A	1.05	1.67	2.718(3)	177.8
O2W-H2WA...O1W	0.82	2.14	2.906(5)	155.0
O1W-H1WA...O6	0.87	2.05	2.915(3)	170.1
O1W-H1WB...O3	0.95	1.96	2.901(3)	168.5

4.3.1. Acoplamiento Molecular (Docking)

En el análisis de acoplamiento molecular con un microRNA (2MNC) se realizó una comparación de las energías de unión del decavanadato y el decavanadato diprotonado con 2MNC, se observó que las energías de union mejoran ligeramente en el decavanadato diprotonado (Tabla 13). La Figura 4.30 muestra las interacciones que involucran diferentes posiciones entre el decavanadato y los RNA que comprenden enlaces de hidrógeno e interacciones hidrófobas principalmente con las bases nitrogenadas guanina y adenina seguidas de citosina y uracilo.

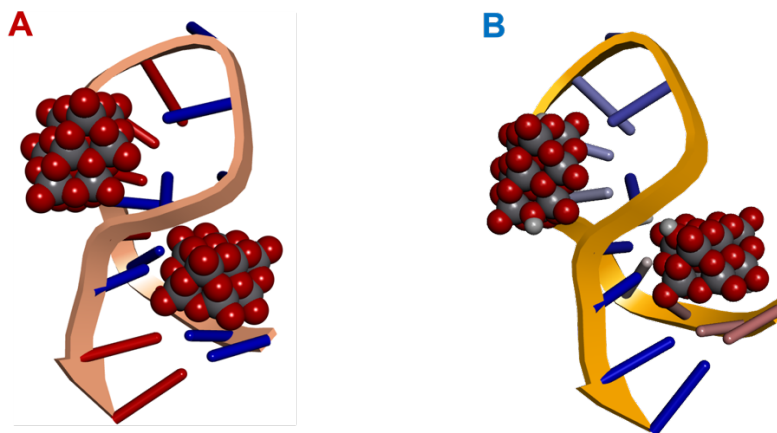


Figura 4.30. Representación de las estructuras moleculares acopladas con la mejor pose para: (A) Decavanadato – 2MNC y (B) Decavanadato diprotonado – 2MNC.

Tabla 13. Tabla comparativa del acoplamiento molecular del decavanadato con un miRNA.

Compuestos	Energía de interacción (kcal/mol) 2MNC (pre-miR-21)	Puentes de H	Interacción
Decavanadato	-6.39	1	G10, U11,U12,G13,A20,C21
	-6.07	1	C8, C9, A20, C21,G22,G23,
Decavanadato diprotonado	-8.92	2	C8, G10, C9, C21, A20
	-8.67	3	G13, A14, C21, G13, A14, C17

Capítulo 5. Discusión

Las estructuras moleculares de los compuestos sintetizados son similares a las Casiopeínas, que fueron diseñadas como una alternativa quimioterapéutica, éstos compuestos se encuentran actualmente en Fase Clínica I en México (Lena Ruiz-Azuara, Bastian, Bravo-Gómez, Cañas, Flores-Alamo, Fuentes, et al., 2014). Como se muestra y ha sido reportado, la principal molécula diana es el DNA en la mayoría de las terapias contra el cáncer. Por lo que en este trabajo se desarrollan compuestos de coordinación que contengan moléculas orgánicas planas que sean capaces de interactuar con el DNA. Los resultados de acoplamiento molecular muestran la interacción de los compuestos de coordinación ya sea a través de unión a surcos menores o en ciertos casos como intercaladores. Asimismo, en el caso de la interacción con tRNA los resultados son más prometedores.

Debido a que los iones metálicos endógenos pueden conducir a una menor toxicidad sistémica, los compuestos de cobre se encuentran entre los complejos de metales de transición más investigados por sus efectos anticancerígenos. La naturaleza de los ligantes, que pueden tener actividad antiproliferativa por sí mismos, determina las características de los complejos de cobre. Como resultado, los ligantes alrededor del ion metálico son de suma importancia, ya que pueden neutralizar la carga eléctrica del ion cobre y permitir el paso del complejo a través de la membrana celular. Los ligantes también pueden ayudar a los complejos de cobre en interacciones no covalentes con proteínas o en la intercalación en cadenas de DNA (Iakovidis, Delimaris, & Piperakis, 2011), además el daño del DNA también puede ser causado por escisiones hidrolíticas u oxidativas (X. W. Li, Zheng, Li, Wu, & Yan, 2011; Rajendiran et al., 2007).

Los compuestos a base de cobre de estructuras similares tienen mucha actividad biológica y se han utilizado para diversos fines. Diferentes estudios han mostrado una actividad significativa de los compuestos de cobre(II) contra bacterias Gram-positiva (*Staphylococcus aureus*) y Gram-negativa (*Escherichia coli*) (Zoroddu, Zanetti, Pogni, & Basosi, 1996), , antifúngica importante contra *Aspergillus terreus*, actividad antiparasitaria contra *Trypanosoma cruzii* (Paixão et al., 2019) e inhibición en el crecimiento de *Giardia lamblia* (Rufino-González et al., 2019). Se han revisado complejos de cobre con bases de Schiff, aminoácidos, péptidos, azoles, terpiridinas y polipiridilos como ligantes, así como complejos de cobre dinucleares y complejos de cobre con productos naturales y ligantes bioactivos (McGivern, Afsharpour, & Marmion, 2018). Varios complejos ternarios de cobre(II) -L-dipéptido-neocuproína, han mostrado citotoxicidad contra las células de cáncer de mama triple negativa MDA-MB-231, (Alvarez et al., 2020). El complejo bis[(μ -2-chloro)chloro(1,10-phenanthroline)copper(II)] también ha evidenciado una importante actividad anticancerígena contra B16, MDA-MB-32, A549, HT-29 y SF, además, en comparación con las células madre de la médula ósea humana, demostró una selectividad superior contra las células cancerosas y menos daño que el cisplatino en modelos murinos. La acción anticancerígena del complejo podría estar relacionada con el suministro eficiente de cobre a las células tumorales con la ayuda de la fenantrolina, lo que da como resultado la inhibición del proteasoma y un aumento del daño oxidativo intracelular (Mroueh et al., 2015). Se ha demostrado la unión a DNA, y efecto antileishmanial, antioxidante y citotóxico en el camarón de salmuera utilizando ditiocarbamatos de cobre(II) a base de piperazina y piperidina con geometría plana cuadrada distorsionada (Hayat, Faryad, & Bélanger-gariepy, 2020). Otro hallazgo fue el de los complejos de cobre con metronidazol y 1,10 fenantrolina, los cuales tienen actividad antimicrobiana y antifúngica. Las investigaciones teóricas muestran que un aminoácido crucial en los sitios activos de

Candida albicans (CYP51), *Klebsiella pneumoniae* (4HL2) y *E. faecium* (4M7U) interactúa con los sustituyentes de los complejos de cobre(II) donadores de electrones y sustractores de electrones. Estas moléculas podrían utilizarse como punto de partida para el desarrollo de medicamentos antibacterianos y antifúngicos más eficientes (Gordon et al., 2020).

En este contexto los compuestos obtenidos contienen en su estructura cobre y vanadio, en el caso del **Compuesto 1** solo contiene cobre y el **Compuesto 2** contiene los dos metales Cu/V, y el vanadio en forma de metavanadato. La estabilidad en estado sólido se debe principalmente a las extensas interacciones no covalentes. Además, hay un grupo de moléculas de agua formando una estructura cíclica que forma un tetrámero de tipo A (Cobar, Horn, Bergman, & Head-Gordon, 2012). Desde el punto de vista inorgánico, los compuestos proporcionan interesantes estructuras supramoleculares en estado sólido con diversas interacciones no covalentes, lo que requiere una mayor investigación, especialmente desde el punto de vista magnético.

El **Compuesto 2**, muestra un enlace de hidrógeno característico, este tipo de interacción también se ha observado en un complejo de decavanadato con 4-dimetilaminopiridinio actuando como sus contraiones. Esta interacción contribuye en gran medida a la disposición supramolecular debido a la formación de disposiciones cíclicas que estabilizan toda la estructura. La formación de arreglos cíclicos a través de enlaces O...H y los puentes de hidrogeno también se han evaluado utilizando el análisis AIM y se obtuvieron valores de $q(r)$ de BCP de 0.0211 a.u. y RCP de 0.0020 a.u (Sánchez-Lara et al., 2019).

En ambos **Compuestos 1** y **2**, se encontraron enlaces de hidrógeno relevantes, correspondientes a las energías de interacción más altas. La importancia de estas interacciones no covalentes para preservar el empaquetamiento molecular y las propiedades supramoleculares de este tipo de compuestos químicos han sido

demostradas por las investigaciones de la superficie de Hirshfeld y AIM. Las interacciones de enlace de hidrogeno y de enlace de halógeno, muestran que estas interacciones no covalentes contribuyen a las características supramoleculares de los compuestos, con un alto porcentaje de contribución de la superficie de Hirshfeld y con altas energías de interacción. Los enlaces de hidrógeno, los enlaces de halógeno o una combinación de ellos se han examinado en complejos que contienen especies de vanadato por su papel en la creación de varios patrones supramoleculares. Se han reportado las interacciones intermoleculares en varios complejos de decavanadato con cationes y moléculas de solvente, y se descubrió que caracterizan los patrones de ensamblaje de la estructura cristalina (Ferreira Da Silva, Minas Da Piedade, & Teresa Duarte, 2003). También se han encontrado patrones cristalinos atribuibles al enlace de hidrógeno agua-agua y las interacciones entre el agua de la red principalmente pentámeros cíclicos y moléculas de agua coordinadas con zinc en grupos de polioxovanadato estabilizados por varios cationes e incluyendo metales de transición como Co y Zn (Amanchi & Das, 2018).

Siguiendo la secuencia de aminoácidos reportada por el laboratorio de Bioinorganica Aplicada de la BUAP, se han encontrado dos compuestos heterobimetálicos con DL-glutamina en nuestra búsqueda de complejos de vanadio que imiten las interacciones de decavanadatos y ciclo-tetравanadatos con grupos de cadenas laterales de proteínas con aminoácidos donantes positivos o con potencial para formar enlaces de hidrógeno. Se sintetizaron y caracterizaron dos nuevos compuestos con ciclotetравanadato que proporcionen enlaces de hidrógeno potenciales para anclar los complejos de diiminas planas, que se sabe que interactúan con moléculas de prueba de DNA y RNA, se utilizaron complejos de cobre mixtos de DL-glutamina, fenantrolina y bipyridina (Bencini & Lippolis, 2010;

Alvarez, Natalia; Kramer, Gabriela M.; Ellena, Javier; Costa-Filho, Antonio; Torre, Maria H.; Facchin, 2018; Constable & Housecroft, 2019).

El **Compuesto 3**, está formado por la L-glutamina, con dos de los complejos en una conformación sin y dos anti. En el caso del **Compuesto 4**, está formado por L-glutamina y D-glutamina, ambos con una conformación anti.

Los resultados del análisis teórico indican que ambos **Compuestos 3 y 4** tienen valores de potencial químico similar por lo tanto tienen una capacidad parecida para el intercambio de electrones. También con base a la información obtenida se sabe que el **Compuesto 3** es ligeramente más electrofílico que el **Compuesto 4**. Sin embargo, no existen diferencias significativas en cuanto a su comportamiento de reactividad. Se puede observar que las interacciones por puentes de hidrogeno son las más dominantes. Los análisis de acoplamiento molecular mostraron que energías de unión de los complejos de cobre son equivalentes a las de otros complejos conocidos por su actividad antineoplásica (Tabla 9).

Vale la pena señalar que no hay muchos estudios sobre ciclo-tetranadatos puente: V (Tabatabaee, Ahadiat, & Molčanov, 2011; Wéry, Gutiérrez-Zorrilla, Luque, Ugalde, & Román, 1996), Fe (Huang, Bi, & Dong, 2004) Co (X. M. Zhang, 2004), Ni (Xiao et al., 2004), Zr (Xing et al., 2005), Cu (Yucesan, Armatas, & Zubieta, 2006; Paredes-García et al., 2008; Sun et al., 2013). Nuestro grupo de trabajo ha contribuido con ciclo-tetranadatos puente en donde los átomos de cobre están en una geometría piramidal cuadrada, los compuestos son los siguientes: [Cu(Lys)(phen)] - (V₄O₁₂) - [Cu(Lys)(phen)], [Cu(Orn)(bipy)] - (V₄O₁₂) - [Cu(Orn)(bipy)], [Cu(Gly)(phen)(H₂O)]₂ [Cu(Gly)(phen)] - (V₄O₁₂) - [Cu(Gly)(phen)] [Cu(Orn)(phen)] - (V₄O₁₂) - [Cu(Orn)(phen)], [Cu(Lys)(bipy)] - (V₄O₁₂) - [Cu(Lys)(bipy)]. En este trabajo de tesis mostramos el primer ciclo-tetranadato aniónico en el que el anión no está coordinado con los complejos de cobre conteniendo de glutamina

(Compuesto 3) y un ciclo-tetравanadato que actúa como un puente entre dos complejos catiónicos de Cu(II), pero completamente rodeado por moléculas de glutamina $[\text{Cu}(\text{Gln})(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})]_2$ $[\text{Cu}(\text{Gln})(\text{bipy})] - (\text{V}_4\text{O}_{12}) - [\text{Cu}(\text{Gln})(\text{bipy})]$ (Compuesto 4).

Patra et al., sintetizaron complejos de cobre con glutamina $[\text{Cu}(\text{Gln})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})](\text{OClO}_3)$ y $[\text{Cu}(\text{Gln})(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})_{1/2}](\text{SO}_4)_{1/2} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, que representan la parte catiónica de los compuestos que se reportan aquí, en ambos se observó que poseen una alta afinidad de unión al surco menor y actividad de nucleasa química con el DNA (Patra, Roy, & Chakravarty, 2009).

Yunsheng Xu et al., recientemente demostraron que las energías de unión de los complejos de cobre son comparables a las de los fármacos anticancerosos conocidos, como la Casiopeína II-gly que actúa sobre el lncRNA MALAT1, un RNA no codificante, por lo que se abre el conocimiento de un nuevo modo de acción para todos los compuestos similares, ya que los complejos sintetizados en este trabajo mostraron con el análisis de acoplamiento que pueden interactuar con moléculas de prueba de DNA y RNA (Xu et al., 2019). Las interacciones pueden ser de tipo electrostáticas, puentes de hidrógeno e hidrofóbicas. Además, los cálculos muestran que varios compuestos tienen mejores energías de unión con moléculas de prueba de ácido nucleico que la Casiopeína que se encuentra en los ensayos clínicos de fase 1.

Debido a que la fracción del complejo que se intercala en el ADN son los ligantes fenantrolina y bipyridina, se puede demostrar que desempeñan un papel importante en estas interacciones (Becco, García-Ramos, Azuara, Gambino, & Garat, 2014). Asimismo, en el estudio de acoplamiento considerando 6TNA, las energías de enlace obtenidas están por debajo de $-9,3 \text{ kcal/mol}$, estas energías están relacionadas con la formación de enlaces de hidrógeno entre los complejos y también con la

interacción hidrofóbica con la región cercana al anticodón del tRNA en las proximidades de G-24, C-25, C-40, U-41, G-42.

Numerosos estudios han demostrado que la geometría del núcleo metálico, cuando se combina con ligantes bidentados planos, tiene una estructura óptima para interactuar con una amplia gama de moléculas biológicas, así como capacidades antitumorales y antivirales (Yu & Cowan, 2018; Mukherjee & Das, 2019). Existen reportes recientes que muestran los efectos antiproliferativos e inducción de mayor apoptosis en las células MDA-MB-231 resistentes al cisplatino que en las células MCF10A no cancerosas. Los complejos de cobre(II) que contienen 1,10 fenantrolina, también fueron activos contra células de cáncer de cuello uterino (Hela), ovario (SKOV3), pulmón (A549, PC9), pulmón de células no pequeñas (NPC) (Hone1, HK1, C666-1), de mama (MCF7, T47D), linfoma y leucemia (Nalmawa, HL60) y líneas celulares de cáncer colorrectal (SW480, SW48) .

Las topoisomerasas, que participan en la regulación de la topología del ADN, son inhibidas eficazmente por un pequeño conjunto de complejos de cobre. Los complejos de cobre inhibidores de la topoisomerasa alteran los puntos de control del ciclo celular y los efectores de muerte a través de varias vías moleculares. El desarrollo de esta clase de medicamentos activos contra el cáncer, así como su uso en combinación con otras terapias emergentes, ha abierto nuevas opciones de tratamiento para los pacientes con cáncer (Molinaro, Martoriati, Pelinski, & Cailliau, 2020).

Por otro lado, se sabe que los complejos de oxidovanadio con ligantes orgánicos tienen características citotóxicas o diferenciadoras frente a una variedad de tipos de células cancerosas (Kioseoglou et al., 2015; Pessoa et al., 2015; Crans, Yang, Haase, & Yang, 2018; Rehder, 2020; Samart, Althumairy, Zhang, Roess, & Crans, 2020). No obstante, los ensayos clínicos son limitados debido a la inquietud por la posible

toxicidad a largo plazo de los complejos. Un reciente estudio mostró que la administración en ratones del compuesto [VO(HSHED)dtb] no generó toxicidad hasta una dosis de 300mg/Kg. La baja toxicidad se atribuye a las características redox que se obtienen al incluir un ligante con actividad redox 3,5-di(ter-butil) catecol junto con la actividad hidrolítica del compuesto de vanadio, además es posible que las especies aniónicas pueden ayudar a aumentar la actividad y reducir la toxicidad (Lima et al., 2021). Los compuestos aniónicos aunque pueden sobrevivir al tránsito en el torrente sanguíneo y por diversos mecanismos ingresar a la célula, es posible que presenten especiación y que generen principalmente vanadatos V1, V2 y V4, por lo que es de suma importancia la investigación del anión ciclotetравanadato ya que sería la principal especie a pH fisiológico (Sánchez-Lara et al., 2018; Crans et al., 2018; Rehder, 2020). Los compuestos aniónicos de vanadio (V) como el decavanadato también han mostrado interesantes propiedades anticancerígenas (Cheng et al., 2018; Silva-nolasco et al., 2020), así lo muestra el reciente estudio de los compuestos $(\text{NH}_4)_4\text{Li}_2\text{V}_{10}\text{O}_{28} \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ y $\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6(\text{C}_4\text{N}_2\text{H}_7)_4\text{V}_{10}\text{O}_{28} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ que probaron una actividad antiproliferativa dependiente de la dosis, en las células de cáncer humanas U87, IGR39 y MDA-MB-231 (Ksiksi et al., 2021; Louati et al., 2021). En la actualidad el uso de herramientas como la nanotecnología da la oportunidad de utilizar nanoplataformas para alcanzar el objetivo previsto. Un estudio utilizó liposomas catiónicos para encapsular un complejo de oxidovanadio(V) hidrófobo que ha mostrado propiedades citotóxicas contra las líneas celulares de neuroblastoma y además se mejoró su biodisponibilidad (Irving et al., 2020). Las nanoláminas de nitruro de vanadio biocompatible han mostrado una absorbancia en el infrarrojo cercano (NIR) que se puede aprovechar para obtener imágenes, así como la capacidad de crear especies reactivas de oxígeno en respuesta a la excitación NIR, destruyendo con éxito el tejido canceroso (Yang et al., 2019). Los estudios de compuestos de vanadio muestran una

amplia variedad de efectos en diferentes líneas de melanoma humano, lo que lo hace un posible metal idóneo para el tratamiento de este tipo de cáncer (C. Amante et al., 2021). Es importante recordar que los compuestos de vanadio y cobre actuarán como profármacos, ya que interactuarán con proteínas como la albúmina sérica humana y la transferrina, que liberarán sus ligantes o en ciertos casos, transportarán el profármaco completo en la circulación (Correia et al., 2017b; Levina, Crans, & Lay, 2017; Levina & Lay, 2017, 2020; Nunes et al., 2021; Sciortino, Maréchal, & Garribba, 2021). Es probable que la especiación suceda dentro o fuera de la célula, si embargo los decavanadatos y casiopeínas proporcionan importantes acciones anticancerígenas, por lo que anticipamos actividades duales de los compuestos que se informan aquí. Es claro que ambos metales pueden originar nuevos metalofármacos en un futuro próximo para ayudar en el problema del tratamiento del cáncer.

Capítulo 6. Conclusiones

Se sintetizaron cinco compuestos, los primeros dos contienen Cu y otro Cu / V, los siguientes dos están conformados por tetravanadato y glutamina y el último está compuesto por decavanadato diprotonado y VO₂TPMA. La caracterización experimental se realizó mediante espectroscopias visibles y FT-IR y con difracción de rayos X. La caracterización se complementó por medio de métodos teóricos, además para tener una mejor comprensión de la interacción que existe entre los compuestos y las biomoléculas como DNA y RNA, se realizó un análisis de acoplamiento molecular (docking) para hacer una comparación de las energías de unión.

Se utilizaron las moléculas de glicina, metformina, bipyridina, fenantrolina, glutamina y TPMA como ligantes para formar compuestos de coordinación con el cobre y vanadio. Se intentó completar una serie de complejos heterobimetálicos de vanadio/cobre, sin embargo, aunque se realizó el mismo procedimiento ya reportado anteriormente, los **Compuestos 1 y 2** no contienen el resto ciclo-tetravanadato. En el Compuesto 1, el vanadio estaba ausente, y para el Compuesto 2, está presente como metavanadato. Este comportamiento puede deberse a la estabilidad que tienen los compuestos en estado sólido, principalmente debido a las extensas interacciones no covalentes. En el primer caso, se encontró un grupo de cuatro moléculas de agua y átomos de cloro con siete contactos vecinos, y una estructura supramolecular interesante. Se encontraron arreglos con interacciones no covalentes que son las responsables de sus estructuras supramoleculares.

En el segundo caso, el vanadio en forma de metavanadato interactúa a través de enlaces de hidrógeno con los restos catiónicos de cobre, creando una estructura supramolecular a través de enlaces de hidrógeno e interacciones $\pi - \pi$.

Los **Compuestos 3 y 4**, resultaron ser heterobimetálicos V/Cu, y contienen a la fenantrolina, glutamina y bipyridina, como ligantes. En el Compuesto 3 el anión ciclo-tetravanadato se encuentra como ión libre, unido a los compuestos de cobre a través de puentes de hidrogeno que están conectados a moléculas de agua, además se encontró que los complejos catiónicos están como conformeros anti y sin. El **Compuestos 4**, mostró una estructura superpuesta de los isómeros de glutamina D y L, por lo que no fue posible realizar un refinamiento adecuado. En este compuesto

el ciclo-tetравanadato se encuentra rodeado por los compuestos de cobre y es posible pensar que se pueda transportar dentro de la célula actuando como un vanadóforo.

Los compuestos de cobre son similares a las Casiopeínas que se encuentran en fase clínica 1 en México.

El **Compuesto 5**, resultó en un decavanadato diprotonado que interactúa con cationes de dioxovanadio-TPMA ($[\text{VO}_2(\text{tpma})]^+$) a su alrededor, el estudio de acoplamiento molecular mostró una energía de interacción ligeramente mayor del decavanadato diprotonado en comparación con el decavanadato. Es importante mencionar que este compuesto se encuentra actualmente en análisis para poder entender completamente su estructura.

La superficie de Hirshfeld y los análisis AIM apoyaron la relevancia de estas interacciones no covalentes en la estabilización del empaquetamiento molecular de los todos los compuestos (1, 2, 3 y 4). A partir de los gráficos de huellas dactilares, fue posible cuantificar el porcentaje de contribución de estas interacciones no covalentes.

Los estudios de acoplamiento molecular indican que los compuestos pueden interactuar en los surcos menores y ser intercaladores relativamente moderados para moléculas de DNA y RNA. Las interacciones que existen entre los compuestos y las moléculas de DNA y RNA son electrostáticas, enlaces de hidrógeno, hidrófobas y de tipo π - π , además las energías de unión son comparables con otros agentes bien conocidos que se emplean para el tratamiento de cáncer.

Por lo tanto, se abre la posibilidad de diversas aplicaciones de este tipo de compuestos con aplicaciones potenciales, con el uso de sistemas de nanoentrega como micelas poliméricas, encapsulación en liposomas o niosomas, ya que actualmente se encuentran en desarrollo nuevas estrategias para la entrega efectiva de metalofármacos.

Debido a la interesante interacción que se observó de las estructuras con DNA y RNA, se sugiere seguir trabajando en la evaluación de su actividad citotóxica para probar su desempeño como agentes anticancerígenos potencialmente útiles.

Capítulo 7. Bibliografía

- Afonin, A. V., Vashchenko, A. V., & Sigalov, M. V. (2016). Estimating the energy of intramolecular hydrogen bonds from ¹H NMR and QTAIM calculations. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 14(47), 11199–11211. <https://doi.org/10.1039/c6ob01604a>
- Agudelo, D., Bourassa, P., Beauregard, M., Bérubé, G., & Tajmir-Riahi, H. A. (2013). tRNA Binding to Antitumor Drug Doxorubicin and Its Analogue. *PLoS ONE*, 8(7), 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069248>
- Agudelo, M. E. R., & López, M. R. (2010). La necrosis, un mecanismo regulado de muerte celular. *Iatreia*, 23(2), 166–177.
- Aitor, N. C. (2017). Funcionalización orgánica de polioxovanadatos con ligandos tripodales tipo alcóxido, 14.
- Alemón-Medina, R., Breña-Valle, M., Muñoz-Sánchez, J. L., Gracia-Mora, M. I., & Ruiz-Azuara, L. (2007). Induction of oxidative damage by copper-based antineoplastic drugs (Casiopeínas®). *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 60(2), 219–228. <https://doi.org/10.1007/s00280-006-0364-9>
- Allen, C., Her, S., & Jaffray, D. A. (2017). Radiotherapy for Cancer: Present and Future. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 109, 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.01.004>
- Almeida, J. do C., Silva, R. T. C., Zanetti, R. D., Moreira, M. B., Portes, M. C., Polloni, L., ... Guerra, W. (2021). DNA interactions, antitubercular and cytotoxic activity of heteroleptic CuII complexes containing 1,10-phenanthroline. *Journal of Molecular Structure*, 1235, 130234. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130234>
- Althumairy, D., Postal, K., Barisas, B. G., Nunes, G. G., Roess, D. A., & Crans, D. C. (2020). Polyoxometalates function as indirect activators of a G protein-coupled receptor. *Metallomics*, 12(7), 1044–1061. <https://doi.org/10.1039/d0mt00044b>
- Alvarez, Natalia; Kramer, Gabriela M.; Ellena, Javier; Costa-Filho, Antonio; Torre, Maria H.; Facchin, G. (2018). Copper-diimine coordination compounds as potential new tools in the treatment of cancer. *Cancer Reports and Reviews*, 2(4), 1–5. <https://doi.org/10.15761/crr.1000160>
- Alvarez, N., Viña, D., Leite, C. M., Mendes, L. F. S., Batista, A. A., Ellena, J., ... Facchin, G. (2020). Synthesis and structural characterization of a series of ternary copper(II)-L-dipeptide-neocuproine complexes. Study of their cytotoxicity against cancer cells including MDA-MB-231, triple negative breast cancer cells. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 203(August 2019), 110930. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110930>

- Amanchi, S. R., & Das, S. K. (2018). A versatile polyoxovanadate in diverse cation matrices: A supramolecular perspective. *Frontiers in Chemistry*, 6(OCT), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00469>
- Amante, C., De Sousa-Coelho, A. L., & Aureliano, M. (2021). Vanadium and melanoma: A systematic review. *Metals*, 11(5), 1–24. <https://doi.org/10.3390/met11050828>
- Amante, C. I., Aureliano, M., & De Sousa-Coelho, A. L. (2021). Vanadium compounds therapeutic effects in melanoma. *European Journal of Public Health*, 31(Supplement_2), 16–19. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckab120.092>
- Anthony, E. J., Bolitho, E. M., Bridgewater, H. E., Carter, O. W. L., Donnelly, J. M., Imberti, C., ... Zhang, Z. (2020). Metallodrugs are unique: Opportunities and challenges of discovery and development. *Chemical Science*, 11(48), 12888–12917. <https://doi.org/10.1039/d0sc04082g>
- Aureliano, M. (2017). The Role of Decavanadate in Anti- Tumour Activity. *Global Journal of Cancer Therapy*, 3(1), 012–014. <https://doi.org/10.17352/gjct.000015>
- Aureliano, Manuel. (2009). Decavanadate: A journey in a search of a role. *Dalton Transactions*, (42), 9093–9100. <https://doi.org/10.1039/b907581j>
- Aureliano, Manuel, & Crans, D. C. (2009). Decavanadate (V₁₀ O₂₈₆ -) and oxovanadates: Oxometalates with many biological activities. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 103(4), 536–546. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2008.11.010>
- Austin, A., Petersson, G. A., Frisch, M. J., Dobek, F. J., Scalmani, G., & Throssell, K. (2012). A density functional with spherical atom dispersion terms. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 8(12), 4989–5007. <https://doi.org/10.1021/ct300778e>
- Badea, M., Uivarosi, V., & Olar, R. (2020). Improvement in the Pharmacological Profile of Copper Biological Active Complexes by Their Incorporation into Organic or Inorganic Matrix. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(24). <https://doi.org/10.3390/molecules25245830>
- Baran, E. J., Viera, I., & Torre, M. H. (2007). Vibrational spectra of the Cu(II) complexes of l-asparagine and l-glutamine. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 66(1), 114–117. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2006.01.052>
- Barceloux, D. G. (1999). Donald G. Barceloux, 37(2), 217–230.
- Barquín-García, A., Molina-Cerrillo, J., Garrido, P., Garcia-Palos, D., Carrato, A., & Alonso-Gordo, T. (2019). New oncologic emergencies: What is there to know about

- immunotherapy and its potential side effects? *European Journal of Internal Medicine*, 66(March), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.05.020>
- Baskaran, S., Krishnan, M. M., Arumugham, M. N., & Kumar, R. (2016). DFT analysis and DNA binding, cleavage of copper(II) complexes. *Journal of Molecular Liquids*, 221, 1045–1053. <https://doi.org/10.1016/J.MOLLIQ.2016.06.055>
- Becco, L., García-Ramos, J. C., Azuara, L. R., Gambino, D., & Garat, B. (2014). Analysis of the DNA Interaction of Copper Compounds Belonging to the Casiopeínas® Antitumoral Series. *Biological Trace Element Research*, 161(2), 210–215. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-0098-1>
- Becco, L., Rodríguez, A., Bravo, M. E., Prieto, M. J., Ruiz-Azuara, L., Garat, B., ... Gambino, D. (2012). New achievements on biological aspects of copper complexes Casiopeínas®: Interaction with DNA and proteins and anti-Trypanosoma cruzi activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 109, 49–56. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2012.01.010>
- Bencini, A., & Lippolis, V. (2010). 1,10-Phenanthroline: A versatile building block for the construction of ligands for various purposes. *Coordination Chemistry Reviews*, 254(17–18), 2096–2180. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.04.008>
- Bhatt, B. S., Gandhi, D. H., Vaidya, F. U., Pathak, C., & Patel, T. N. (2021). Cell apoptosis induced by ciprofloxacin based Cu(II) complexes: cytotoxicity, SOD mimic and antibacterial studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(12), 4555–4562. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1776641>
- Bijelic, A., Aureliano, M., & Rompel, A. (2019). Polyoxometalates as Potential Next-Generation Metallodrugs in the Combat Against Cancer. *Angewandte Chemie - International Edition*, 58(10), 2980–2999. <https://doi.org/10.1002/anie.201803868>
- Bravo-Gómez, M. E., Campero-Peredo, C., García-Conde, D., Mosqueira-Santillán, M. J., Serment-Guerrero, J., & Ruiz-Azuara, L. (2015). DNA-binding mode of antitumoral copper compounds (Casiopeínas®) and analysis of its biological meaning. *Polyhedron*, 102, 530–538. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2015.10.034>
- Byler, M. D., Wilson, R. M., Randall, C. S., & Sokoloski, T. E. (1995). Second derivative infrared spectroscopy as a non-destructive tool to assess the purity and structural integrity of proteins. *Pharmaceutical Research*, 12(3), 446–450.
- Carvalho-Chaigneau, F., Trejo-Solís, C., Gómez-Ruiz, C., Rodríguez-Aguilera, E., Macías-Rosales, L., Cortés-Barberena, E., ... Constantino-Casas, F. (2008). Casiopeína III-ia induces apoptosis in HCT-15 cells in vitro through caspase-dependent mechanisms

- and has antitumor effect in vivo. *BioMetals*, 21(1), 17–28. <https://doi.org/10.1007/s10534-007-9089-4>
- Chavez-Gonzalez, A., Centeno-Llanos, S., Moreno-Lorenzana, D., Sandoval-Esquivel, M. A., Aviles-Vazquez, S., Bravo-Gomez, M. E., ... Mayani, H. (2017). Casiopeina III-Ea, a copper-containing small molecule, inhibits the in vitro growth of primitive hematopoietic cells from chronic myeloid leukemia. *Leukemia Research*, 52, 8–19. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2016.11.001>
- Chellan, P., & Sadler, P. J. (2015). The elements of life and medicines. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 373(2037). <https://doi.org/10.1098/rsta.2014.0182>
- Chen, T., Huang, R., Liang, J., Zhou, B., Guo, X. L., Shen, X. C., & Jiang, B. P. (2020). Natural Polyphenol–Vanadium Oxide Nanozymes for Synergistic Chemodynamic/Photothermal Therapy. *Chemistry - A European Journal*, 26(66), 15159–15169. <https://doi.org/10.1002/chem.202002335>
- Cheng, M., Li, N., Wang, N., Hu, K., Xiao, Z., Wu, P., & Wei, Y. (2018). Synthesis, structure and antitumor studies of a novel decavanadate complex with a wavelike two-dimensional network. *Polyhedron*, 155, 313–319. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.08.052>
- Cobar, E. A., Horn, P. R., Bergman, R. G., & Head-Gordon, M. (2012). Examination of the hydrogen-bonding networks in small water clusters (n = 2-5, 13, 17) using absolutely localized molecular orbital energy decomposition analysis. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 14(44), 15328–15339. <https://doi.org/10.1039/c2cp42522j>
- Constable, E. C., & Housecroft, C. E. (2019). The early years of 2,2'-bipyridine — A ligand in its own lifetime. *Molecules*, 24(21). <https://doi.org/10.3390/molecules24213951>
- Corona-Motolinia, N. D., Martínez-Valencia, B., Noriega, L., Sánchez-Gaytán, B. L., Méndez-Rojas, M. Á., Melendez, F. J., ... González-Vergara, E. (2020). Synthesis, crystal structure, and computational methods of vanadium and copper compounds as potential drugs for cancer treatment. *Molecules*, 25(20), 1–23. <https://doi.org/10.3390/molecules25204679>
- Correia, I., Borovic, S., Cavaco, I., Matos, C. P., Roy, S., Santos, H. M., ... Pessoa, J. C. (2017a). Evaluation of the binding of four anti-tumor Casiopeínas® to human serum albumin. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 175(April), 284–297. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.07.025>

- Correia, I., Borovic, S., Cavaco, I., Matos, C. P., Roy, S., Santos, H. M., ... Pessoa, J. C. (2017b). Evaluation of the binding of four anti-tumor Casiopeínas® to human serum albumin. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 175, 284–297. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.07.025>
- Cossi, M., Barone, V., Cammi, R., & Tomasi, J. (1996). Ab initio study of solvated molecules: A new implementation of the polarizable continuum model. *Chemical Physics Letters*, 255(4–6), 327–335. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(96\)00349-1](https://doi.org/10.1016/0009-2614(96)00349-1)
- Crans, D. C., Henry, L. R., Cardiff, G., & Posner, B. I. (2019). Developing Vanadium as an Antidiabetic or Anticancer Drug: A Clinical and Historical Perspective. *Metal ions in life sciences*, 19(April). <https://doi.org/10.1515/9783110527872-014>
- Crans, D. C., Yang, L., Haase, A., & Yang, X. (2018). Health Benefits of Vanadium and Its Potential as an Anticancer Agent. *Metal ions in life sciences*, 18, 251–279. <https://doi.org/10.1515/9783110470734-015>
- Denoyer, D., Clatworthy, S. A. S., & Cater, M. A. (2018). *Copper complexes in cancer therapy. Metallo-Drugs: Development and Action of Anticancer Agents* (Vol. 18). <https://doi.org/10.1515/9783110470734-016>
- Dolomanov, O. V., Bourhis, L. J., Gildea, R. J., Howard, J. A. K., & Puschmann, H. (2009). OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program. *Journal of Applied Crystallography*, 42(2), 339–341. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>
- Drew, H. R., Wing, R. M., Takano, T., Broka, C., Tanaka, S., Itakura, K., & Dickerson, R. E. (1981). Structure of a B-DNA dodecamer: conformation and dynamics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 78(4), 2179–2183. <https://doi.org/10.1073/pnas.78.4.2179>
- Ezhilarasan, D., & Arumugham, M. N. (2017). Synthesis, characterization DNA binding and biological activity of Copper(II) complexes with mixed ligands. *Journal of Chemical, Biological and Physical Sciences*, 7(4), 896–905. <https://doi.org/10.24214/jcbps.a.7.4.89605>
- Ferreira Da Silva, J. L., Minas Da Piedade, M. F., & Teresa Duarte, M. (2003). Decavanadates: A building-block for supramolecular assemblies. *Inorganica Chimica Acta*, 356, 222–242. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(03\)00385-2](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(03)00385-2)
- Folli, A., Ritterskamp, N., Richards, E., Platts, J. A., & Murphy, D. M. (2020). Probing the structure of Copper(II)-Casiopeina type coordination complexes [Cu(O-O)(N-N)]⁺ by EPR and ENDOR spectroscopy. *Journal of Catalysis*, (xxxx). <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2020.07.016>

- Frisch, Michael J., Trucks, G. ., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., ... Nakatsuji, H. (2016). Gaussian 16, Revision, B. Wallingford, CT, USA.
- Galindo-Murillo, R., García-Ramos, J. C., Ruiz-Azuara, L., Cheatham, T. E., & Cortés-Guzmán, F. (2015a). Intercalation processes of copper complexes in DNA. *Nucleic Acids Research*, 43(11), 5364–5376. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv467>
- Galindo-Murillo, R., García-Ramos, J. C., Ruiz-Azuara, L., Cheatham, T. E., & Cortés-Guzmán, F. (2015b). Intercalation processes of copper complexes in DNA. *Nucleic Acids Research*, 43(11), 5364–5376. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv467>
- Galindo-Murillo, R., Hernandez-Lima, J., González-Rendón, M., Cortés-Guzmán, F., Ruíz-Azuara, L., & Moreno-Esparza, R. (2011). π -Stacking between Casiopeinas® and DNA bases. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 13(32), 14510–14515. <https://doi.org/10.1039/c1cp20183b>
- Garrett, M. D. (2001). Cell cycle control and cancer. *Current Science*, 81(5), 515–522. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-3111-5_7
- Ghiyasiyan-Arani, M., Masjedi-Arani, M., & Salavati-Niasari, M. (2016). Facile synthesis, characterization and optical properties of copper vanadate nanostructures for enhanced photocatalytic activity. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 27(5), 4871–4878. <https://doi.org/10.1007/s10854-016-4370-3>
- Ghosh, S. (2019). Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorganic Chemistry*, 88(March), 102925. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102925>
- Gilad, Y., & Senderowitz, H. (2014). Docking studies on DNA intercalators. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 54(1), 96–107. <https://doi.org/10.1021/ci400352t>
- GLOBOCAN. (2020). Cancer Tomorrow. *World Health Organization (WHO)*, 1–2. Recuperado de https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/about%0Ahttps://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?cancers=1_3&single_unit=50000&round_numbers=0&group_cancers=1&multiple_cancers=1
- Goddard, T. D., Huang, C. C., Meng, E. C., Pettersen, E. F., Couch, G. S., Morris, J. H., & Ferrin, T. E. (2018). UCSF ChimeraX: Meeting modern challenges in visualization and analysis. *Protein Science*, 27(1), 14–25. <https://doi.org/10.1002/pro.3235>
- Gordon, A. T., Abosedo, O. O., Ntsimango, S., Vuuren, S. van, Hosten, E. C., & Ogunlaja, A. S. (2020). Synthesis, characterization, molecular docking and antimicrobial activity of

- copper(II) complexes of metronidazole and 1,10 phenanthroline. *Inorganica Chimica Acta*, 510(April), 119744. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119744>
- Griffin, E., Levina, A., & Lay, P. A. (2019). Vanadium(V) tris-3,5-di-tert-butylcatecholato complex: Links between speciation and anti-proliferative activity in human pancreatic cancer cells. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 201(September), 110815. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110815>
- Gumerova, N. I., & Rompel, A. (2020). Polyoxometalates in solution: Speciation under spotlight. *Chemical Society Reviews*, 49(21), 7568–7601. <https://doi.org/10.1039/d0cs00392a>
- Gunasekaran, S., Natarajan, R. K., Renganayaki, V., & Natarajan, S. (2006). Vibrational spectra and thermodynamic analysis of metformin. *Indian Journal of Pure and Applied Physics*, 44(7), 495–500.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hayat, F., Faryad, R., & Bélanger-gariepy, F. (2020). Molecular , supramolecular , DNA-binding and biological studies of piperazine and piperidine based dithiocarbamates of biocompatible copper. *Inorganic Chemistry Communications*, 121(August), 108190. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2020.108190>
- Huang, M. H., Bi, L. H., & Dong, S. J. (2004). Bis[tris(2,2'-bipyridyl-κ2N,N')iron(II)] cyclo-tetranavanadate decahydrate. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 60(2), 153–155. <https://doi.org/10.1107/S1600536803029532>
- Huyer, G., Liu, S., Kelly, J., Moffat, J., Payette, P., Kennedy, B., ... Ramachandran, C. (1997). Mechanism of inhibition of protein-tyrosine phosphatases by vanadate and pervanadate. *Journal of Biological Chemistry*, 272(2), 843–851. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.2.843>
- Iakovidis, I., Delimaris, I., & Piperakis, S. M. (2011). Copper and Its Complexes in Medicine: A Biochemical Approach. *Molecular Biology International*, 2011, 594529. <https://doi.org/10.4061/2011/594529>
- Irving, E., Tagalakis, A. D., Maeshima, R., Hart, S. L., Eaton, S., Lehtonen, A., & Stoker, A. W. (2020). The liposomal delivery of hydrophobic oxidovanadium complexes imparts highly effective cytotoxicity and differentiating capacity in neuroblastoma tumour cells. *Scientific Reports*, 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73539-6>

- Jaiswal, M. R., & Kale, P. P. (2020). Mini review–vanadium-induced neurotoxicity and possible targets. *Neurological Sciences*, 41(4), 763–768. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04188-5>
- Jenkins, S., & Morrison, I. (2000). The chemical character of the intermolecular bonds of seven phases of ice as revealed by ab initio calculation of electron densities. *Chemical Physics Letters*, 317(1–2), 97–102. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(99\)01306-8](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(99)01306-8)
- Kachadourian, R., Brechbuhl, H. M., Ruiz-Azuara, L., Gracia-Mora, I., & Day, B. J. (2010). Casiopeína IIgly-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in human lung cancer A549 and H157 cells. *Toxicology*, 268(3), 176–183. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.12.010>
- Kioseoglou, E., Petanidis, S., Gabriel, C., & Salifoglou, A. (2015). The chemistry and biology of vanadium compounds in cancer therapeutics. *Coordination Chemistry Reviews*, 301–302, 87–105. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.03.010>
- Kolesnikov, S. S., & Bystrova, M. F. (2020). Molecular and Cellular Mechanisms of Cytotoxic Activity of Vanadium Compounds against Cancer Cells. *Molecules*, 25(7), 1757. <https://doi.org/doi:10.3390/molecules25071757>
- Korbecki, J., Baranowska-Bosiacka, I., Gutowska, I., & Chlubek, D. (2016). Insulin-mimetic property of vanadium compounds. *Postepy biochemii*, 62(1), 60–65.
- Krasnovskaya, O., Naumov, A., Guk, D., Gorelkin, P., Erofeev, A., Beloglazkina, E., & Majouga, A. (2020). Copper coordination compounds as biologically active agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11). <https://doi.org/10.3390/ijms21113965>
- Ksiksi, R., Abdelkafi-Koubaa, Z., Mlayah-Bellalouna, S., Aissaoui, D., Marrakchi, N., Srairi-Abid, N., ... Graia, M. (2021). Synthesis, structural characterization and antitumoral activity of (NH₄)₄Li₂V₁₀O₂₈·10H₂O compound. *Journal of Molecular Structure*, 1229, 129492. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129492>
- Kumar, M., Kumar, G., Kant, A., & Masram, D. T. (2020). Role of Metallo drugs in Medicinal Inorganic Chemistry. *Advances in Metallo drugs*, 71–113. <https://doi.org/10.1002/9781119640868.ch3>
- Kustin, K. (2015). Aqueous vanadium ion dynamics relevant to bioinorganic chemistry: A review. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 147, 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.12.009>
- León, I. E., Ruiz, M. C., Franca, C. A., Parajón-Costa, B. S., & Baran, E. J. (2018). Metvan,

- bis(4,7-Dimethyl-1,10-phenanthroline)sulfatooxidovanadium(IV): DFT and Spectroscopic Study—Antitumor Action on Human Bone and Colorectal Cancer Cell Lines. *Biological Trace Element Research*. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1597-2>
- Levina, A., Crans, D. C., & Lay, P. A. (2017). Speciation of metal drugs, supplements and toxins in media and bodily fluids controls in vitro activities. *Coordination Chemistry Reviews*, 352, 473–498. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.01.002>
- Levina, A., & Lay, P. A. (2017). Stabilities and Biological Activities of Vanadium Drugs: What is the Nature of the Active Species? *Chemistry - An Asian Journal*, 12(14), 1692–1699. <https://doi.org/10.1002/asia.201700463>
- Levina, A., & Lay, P. A. (2020). Vanadium(V/IV)-Transferrin Binding Disrupts the Transferrin Cycle and Reduces Vanadium Uptake and Antiproliferative Activity in Human Lung Cancer Cells. *Inorganic Chemistry*, 59(22), 16143–16153. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c00926>
- Li, J. (2017). *Supramolecular chemistry of biomimetic systems*. *Supramolecular Chemistry of Biomimetic Systems*. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-6059-5>
- Li, X. W., Zheng, Y. J., Li, Y. T., Wu, Z. Y., & Yan, C. W. (2011). Synthesis and structure of new bicopper(II) complexes bridged by N-(2-aminopropyl)-N'-(2-oxidophenyl)oxamide: The effects of terminal ligands on structures, anticancer activities and DNA-binding properties. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(9), 3851–3857. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.05.053>
- Lima, L. M. A., Murakami, H., Gaebler, D. J., Silva, W. E., Belian, M. F., Lira, E. C., & Crans, D. C. (2021). Acute toxicity evaluation of non-innocent oxidovanadium(V) schiff base complex. *Inorganics*, 9(6), 1–18. <https://doi.org/10.3390/inorganics9060042>
- Lipscomb, L. A., Peek, M. E., Zhou, F. X., Bertrand, J. A., VanDerveer, D., & Williams, L. D. (1994). Water Ring Structure at DNA Interfaces: Hydration and Dynamics of DNA-Anthracycline Complexes. *Biochemistry*, 33(12), 3649–3659. <https://doi.org/10.1021/bi00178a023>
- Louati, M., Ksiksi, R., Elbini-Dhouib, I., Mlayah-Bellalouna, S., Doghri, R., Srairi-Abid, N., & Zid, M. F. (2021). Synthesis, structure and characterization of a novel decavanadate, $Mg(H_2O)_6(C_4N_2H_7)_4V_{10}O_{28} \cdot 4H_2O$, with a potential antitumor activity. *Journal of Molecular Structure*, 1242, 130711. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130711>
- Lu, F., Wang, M., Li, N., & Tang, B. (2021). Polyoxometalate-Based Nanomaterials Toward Efficient Cancer Diagnosis and Therapy. *Chemistry - A European Journal*, 27(21), 6422–

6434. <https://doi.org/10.1002/chem.202004500>

- Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., ... Wood, P. A. (2008). Mercury CSD 2.0 - New features for the visualization and investigation of crystal structures. *Journal of Applied Crystallography*, 41(2), 466–470. <https://doi.org/10.1107/S0021889807067908>
- Martínez-Valencia, B., Corona-Motolinia, N. D., Sánchez-Lara, E., Noriega, L., Sánchez-Gaytán, B. L., Castro, M. E., ... González-Vergara, E. (2020). Cyclo-tetравanadate bridged copper complexes as potential double bullet pro-metallodrugs for cancer treatment. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 208(April), 111081. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111081>
- Martinez-Valencia, B., Corona-motolinia, N. D., Sánchez-Lara, E., Sánchez-Gaytán, B. L., Mendoza, A., Melendez-Bustamante, F. J., & Gonzalez-Vergara, E. (2020). Characterization of a Copper / Vanadium Compound with Potential Anticancer Activity. *crystals Article*, 1–20.
- Marzano, C., Pellei, M., Tisato, F., & Santini, C. (2012). Copper Complexes as Anticancer Agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 9(2), 185–211. <https://doi.org/10.2174/187152009787313837>
- McGivern, T. J. P., Afsharpour, S., & Marmion, C. J. (2018). Copper complexes as artificial DNA metallonucleases: From Sigman's reagent to next generation anti-cancer agent? *Inorganica Chimica Acta*, 472, 12–39. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.08.043>
- Miras, H. N., Yan, J., Long, D. L., & Cronin, L. (2012). Engineering polyoxometalates with emergent properties. *Chemical Society Reviews*, 41(22), 7403–7430. <https://doi.org/10.1039/c2cs35190k>
- Molinaro, C., Martoriati, A., Pelinski, L., & Cailliau, K. (2020). Copper complexes as anticancer agents targeting topoisomerases i and ii. *Cancers*, 12(10), 1–26. <https://doi.org/10.3390/cancers12102863>
- Morris, Garrett M.; Huey, Ruth, Lindstrom, Wiilliam; Sanner, Michel F.; Belew, Richard K.; Doodsell, David S.; Olson, A. (2012). Software News and Updates Gabedit — A Graphical User Interface for Computational Chemistry Softwares. *Journal of computational chemistry*, 32, 174–182. <https://doi.org/10.1002/jcc>
- Moskalyk, R. R., & Alfantazi, A. M. (2003). Processing of vanadium: A review. *Minerals Engineering*, 16(9), 793–805. [https://doi.org/10.1016/S0892-6875\(03\)00213-9](https://doi.org/10.1016/S0892-6875(03)00213-9)

- Mroueh, M., Daher, C., Hariri, E., Demirdjian, S., Isber, S., Choi, E. S., ... Hammud, H. H. (2015). Magnetic property, DFT calculation, and biological activity of bis[(μ -2-chloro)chloro(1,10-phenanthroline)copper(II)] complex. *Chemico-Biological Interactions*, 231(Ii), 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.02.023>
- Mukherjee, D., & Das, R. K. (2019). DNA Cleavage by Transition Metal Complexes and it's Applications-A Review. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences-IJPBS TM*, (2), 9. <https://doi.org/10.21276/ijpbs.2019.9.2.131>
- Nakahata, D. H., de Paiva, R. E. F., Lustrri, W. R., Ribeiro, C. M., Pavan, F. R., da Silva, G. G., ... Corbi, P. P. (2018). Sulfonamide-containing copper(II) metallonucleases: Correlations with in vitro antimycobacterial and antiproliferative activities. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 187(March), 85–96. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.07.011>
- Nunes, P., Correia, I., Cavaco, I., Marques, F., Pinheiro, T., Avecilla, F., & Pessoa, J. C. (2021). Therapeutic potential of vanadium complexes with 1,10-phenanthroline ligands, quo vadis? Fate of complexes in cell media and cancer cells. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 217(December 2020). <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111350>
- Of, C., Ii, C., Kwik, W. L., & Ang, K. P. (1980). Bio-Inorganic Section WITH SOME AMINO ACIDS, 42(Ii), 303–313.
- OMS. (2021). *Cáncer*.
- OPS. (2021). Día Mundial contra el Cáncer 2021: Yo Soy y voy a . *Tendencias a futuro*, 1–10. Recuperado de <https://www.paho.org/es/campanas/dia-mundial-contra-cancer-2021-yo-soy-voy>
- Ortega, E., Viguera, G., Ballester, F. J., & Ruiz, J. (2021). Targeting translation: a promising strategy for anticancer metallodrugs. *Coordination Chemistry Reviews*, 446, 214129. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.214129>
- Paixão, D. A., Lopes, C. D., Carneiro, Z. A., Sousa, L. M., de Oliveira, L. P., Lopes, N. P., ... Guerra, W. (2019). In vitro anti-Trypanosoma cruzi activity of ternary copper(II) complexes and in vivo evaluation of the most promising complex. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 109(October 2018), 157–166. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.057>
- Paredes-García, V., Gaune, S., Saldías, M., Garland, M. T., Baggio, R., Vega, A., ... Spodine, E. (2008). Solvatomorphs of dimeric transition metal complexes based on the V4O12 cyclic anion as building block: Crystalline packing and magnetic properties. *Inorganica*

Chimica Acta, 361(12–13), 3681–3689. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2008.03.098>

- Parveen, S., Fatima, K., Zehra, S., & Arjmand, F. (2021). RNA-targeted Cu(II)-based potential antitumor drug entity: comprehensive structural, biological {DNA/RNA binding, cleavage, cytotoxicity} and computational studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(16), 6070–6083. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1797535>
- Patel, N., Prajapati, A. K., Jadeja, R. N., Patel, R. N., Patel, S. K., Gupta, V. K., ... Dwivedi, N. (2019). Model investigations for vanadium-protein interactions: Synthesis, characterization and antidiabetic properties. *Inorganica Chimica Acta*, 493(April), 20–28. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.04.050>
- Patra, A. K., Roy, S., & Chakravarty, A. R. (2009). Synthesis, crystal structures, DNA binding and cleavage activity of l-glutamine copper(II) complexes of heterocyclic bases. *Inorganica Chimica Acta*, 362(5), 1591–1599. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2008.08.003>
- Pessoa, J. C., Etcheverry, S., & Gambino, D. (2015). Vanadium compounds in medicine. *Coordination Chemistry Reviews*, 301–302, 24–48. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.12.002>
- Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., & Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera - A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 25(13), 1605–1612. <https://doi.org/10.1002/jcc.20084>
- Pisano, M., Arru, C., Serra, M., Galleri, G., Sanna, D., Garribba, E., ... Rozzo, C. (2019). Antiproliferative activity of vanadium compounds: Effects on the major malignant melanoma molecular pathways. *Metallomics*, 11(10), 1687–1699. <https://doi.org/10.1039/c9mt00174c>
- Radiation, H., & Works, T. (s/f). Radiation Therapy to Treat Cancer Why People with Cancer Receive Radiation, 1–4.
- Raghavachari, K., & Trucks, G. W. (1989). Highly correlated systems. Excitation energies of first row transition metals Sc-Cu. *The Journal of Chemical Physics*, 91(2), 1062–1065. <https://doi.org/10.1063/1.457230>
- Rajendiran, V., Karthik, R., Palaniandavar, M., Stoeckli-Evans, H., Periasamy, V. S., Akbarsha, M. A., ... Krishnamurthy, H. (2007). Mixed-ligand copper(II)-phenolate complexes: Effect of coligand on enhanced DNA and protein binding, DNA cleavage, and anticancer activity. *Inorganic Chemistry*, 46(20), 8208–8221. <https://doi.org/10.1021/ic700755p>

- Rehder, D. (2013). The future of/for vanadium. *Dalton Transactions*, 42(33), 11749–11761. <https://doi.org/10.1039/c3dt50457c>
- Rehder, D. (2015). The role of vanadium in biology. *Metallomics*, 7(5), 730–742. <https://doi.org/10.1039/c4mt00304g>
- Rehder, D. (2020). The potentiality of vanadium in medicinal applications. *Inorganica Chimica Acta*, 504, 119445. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119445>
- Reina, M., Hernández-Ayala, L. F., Bravo-Gómez, M. E., Gómez, V., & Ruiz-Azuara, L. (2020). Second generation of Casiopeinas®: A joint experimental and theoretical study. *Inorganica Chimica Acta*, 517(December). <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.120201>
- Rieppo, L., Saarakkala, S., Närhi, T., Helminen, H. J., Jurvelin, J. S., & Rieppo, J. (2012). Application of second derivative spectroscopy for increasing molecular specificity of fourier transform infrared spectroscopic imaging of articular cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage*, 20(5), 451–459. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.01.010>
- Rivera, C., Bravo-Gómez, M. E., & Ruiz-Azuara, L. (2012). Chemotherapy and design of new antineoplastic compounds. *Molecular Oncology Principles and Recent Advances*, 172–191. <https://doi.org/10.2174/978160805016111201010172>
- Robertazzi, A., Vargiu, A. V., Magistrato, A., Ruggerone, P., Carloni, P., De Hoog, P., & Reedijk, J. (2009). Copper-1,10-phenanthroline complexes binding to DNA: Structural predictions from molecular simulations. *Journal of Physical Chemistry B*, 113(31), 10881–10890. <https://doi.org/10.1021/jp901210g>
- Rodrigues, J. A. O., Oliveira Neto, J. G. de, da Silva de Barros, A. O., Ayala, A. P., Santos-Oliveira, R., de Menezes, A. S., & de Sousa, F. F. (2020). Copper(II):phenanthroline complexes with L-asparagine and L-methionine: Synthesis, crystal structure and in-vitro cytotoxic effects on prostate, breast and melanoma cancer cells. *Polyhedron*, 191, 114807. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2020.114807>
- Rozzo, C., Sanna, D., Garribba, E., Serra, M., Cantara, A., Palmieri, G., & Pisano, M. (2017). Antitumoral effect of vanadium compounds in malignant melanoma cell lines. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 174(May), 14–24. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.05.010>
- Rufino-González, Y., Ponce-Macotela, M., García-Ramos, J. C., Martínez-Gordillo, M. N., Galindo-Murillo, R., González-Maciel, A., ... Ruiz-Azuara, L. (2019). Antigiardiasic activity of Cu(II) coordination compounds: Redox imbalance and membrane damage after a short exposure time. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 195(October 2018), 83–90.

<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.03.012>

Ruiz-Azuara, L., & E. Bravo-Gomez, M. (2010). Copper Compounds in Cancer Chemotherapy. *Current Medicinal Chemistry*, 17(31), 3606–3615. <https://doi.org/10.2174/092986710793213751>

Ruiz-Azuara, L., Bastian, G., Bravo-Gómez, M., Cañas, R., Flores-Alamo, M., Fuentes-Noriega, I., ... Serrano, A. (2014). Abstract CT408: Phase I study of one mixed chelates copper(II) compound, Casiopeína CasIIIia with antitumor activity and its mechanism of action. *Cancer Research* (Vol. 74). <https://doi.org/10.1158/1538-7445>

Ruiz-Azuara, L., Fuentes, I., Espinoza, A., García, D., & Cortés, F. (2017). Composición parental de casiopeína y sus usos de la misma. Patente, UNAM, México.

Ruiz-Azuara, L., Bastian, G., Bravo-Gómez, M. E., Cañas, R. C., Flores-Alamo, M., Fuentes, I., ... Serrano, A. (2014). Abstract CT408: Phase I study of one mixed chelates copper(II) compound, Casiopeína CasIIIia with antitumor activity and its mechanism of action. *Cancer Research*, 74(19 Supplement), CT408--CT408. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2014-CT408>

Samart, N., Althumairy, D., Zhang, D., Roess, D. A., & Crans, D. C. (2020). Initiation of a novel mode of membrane signaling: Vanadium facilitated signal transduction. *Coordination Chemistry Reviews*, 416, 213286. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213286>

Sánchez-Lara, E., Martínez-Valencia, B., Corona-Motolinia, N. D., Sanchez-Gaytan, B. L., Castro, M. E., Bernès, S., ... González-Vergara, E. (2019). A one-dimensional supramolecular chain based on [H₂V₁₀O₂₈]⁴⁻ units decorated with 4-dimethylaminopyridinium ions: An experimental and theoretical characterization. *New Journal of Chemistry*, 43(45), 17746–17755. <https://doi.org/10.1039/c9nj02097g>

Sánchez-Lara, E., Treviño, S., Sánchez-Gaytán, B. L., Sánchez-Mora, E., Eugenia Castro, M., Meléndez-Bustamante, F. J., ... González-Vergara, E. (2018). Decavanadate Salts of Cytosine and Metformin: A Combined Experimental-Theoretical Study of Potential Metallodrugs Against Diabetes and Cancer. *Frontiers in Chemistry*, 6. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00402>

Sanna, D., Garribba, E., & Micera, G. (2009). Interaction of VO₂⁺ ion with human serum transferrin and albumin. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 103(4), 648–655. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2009.01.002>

- Santini, C., Pellei, M., Gandin, V., Porchia, M., Tisato, F., & Marzano, C. (2014). Advances in copper complexes as anticancer agents. *Chemical Reviews*, 114(1), 815–862. <https://doi.org/10.1021/cr400135x>
- Santos, M., Fidalgo, A., Varanda, A. S., Oliveira, C., & Santos, M. A. S. (2019). tRNA Deregulation and Its Consequences in Cancer. *Trends in Molecular Medicine*, 25(10), 853–865. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.05.011>
- Santos Pereda, I. (2015). Química de polioxometalatos, 2. Recuperado de <https://addi.ehu.es/handle/10810/18084>
- Schilt, A. A., & Taylor, R. C. (1959). Infra-red spectra of 1:10-phenanthroline metal complexes in the rock salt region below 2000 cm⁻¹. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 9(3–4), 211–221. [https://doi.org/10.1016/0022-1902\(59\)80224-4](https://doi.org/10.1016/0022-1902(59)80224-4)
- Sciortino, G., Maréchal, J. D., Fábían, I., Lihi, N., & Garribba, E. (2020). Quantitative prediction of electronic absorption spectra of copper(II)–bioligand systems: Validation and applications. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 204(November 2019), 110953. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110953>
- Sciortino, G., Maréchal, J. D., & Garribba, E. (2021). Integrated experimental/computational approaches to characterize the systems formed by vanadium with proteins and enzymes. *Inorganic Chemistry Frontiers*, 8(8), 1951–1974. <https://doi.org/10.1039/d0qi01507e>
- Serment-Guerrero, J., Cano-Sanchez, P., Reyes-Perez, E., Velazquez-Garcia, F., Bravo-Gomez, M. E., & Ruiz-Azuara, L. (2011). Genotoxicity of the copper antineoplastic coordination complexes casiopeinas®. *Toxicology in Vitro*, 25(7), 1376–1384. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2011.05.008>
- Sharma, R. P., Ajnesh, S., Venugopalan, P., Dansby-Sparks, R., Xue, Z. L., Rossetti, S., & Ferretti, V. (2010). Stabilization of tetrameric metavanadate ion by tris(1,10-phenanthroline) cobalt(III): Synthesis, spectroscopic, and X-ray structural study of [Co(phen)₃]₃[V₄O₁₂]₂Cl·27H₂O. *Journal of Coordination Chemistry*, 63(17), 3016–3027. <https://doi.org/10.1080/00958972.2010.504831>
- Sheldrick, G. M. (2015). Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, 71(Md), 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>
- Shin, J., Eskandari, A., & Suntharalingam, K. (2019). Modulating the chemical and biological properties of cancer stem cell-potent copper(II)-Nonsteroidal anti-inflammatory drug complexes. *Molecules*, 24(9). <https://doi.org/10.3390/molecules24091677>

- Silva-nolasco, A. M., Camacho, L., Saavedra-Díaz, R. O., Hernandez-Abreu, O., León, I. E., & Sánchez-Lombardo, I. (2020). Kinetic Studies of Sodium and Metforminium Decavanadates Decomposition and In Vitro. *Inorganics*, 8, 1–20.
- Silva-Platas, C., Villegas, C. A., Oropeza-Almazán, Y., Carrancá, M., Torres-Quintanilla, A., Lozano, O., ... García-Rivas, G. (2018). Ex vivo cardiotoxicity of antineoplastic casiopeinas is mediated through energetic dysfunction and triggered mitochondrial-dependent apoptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/8949450>
- Simon, S., Duran, M., & Dannenberg, J. J. (1996). How does basis set superposition error change the potential surfaces for hydrogen-bonded dimers? *Journal of Chemical Physics*, 105(24), 11024–11031. <https://doi.org/10.1063/1.472902>
- Smith, J. C., Gonzalez-Vergara, E., & Vincent, J. B. (1997). Detection of structural changes upon oxidation in multinuclear Mn-oxo-carboxylate assemblies by Fourier transform infrared spectroscopy: Relationship to photosystem II. *Inorganica Chimica Acta*, 255(1), 99–103. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(96\)05350-9](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(96)05350-9)
- Spackman, M. A., & Jayatilaka, D. (2009). Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm*, 11(1), 19–32. <https://doi.org/10.1039/b818330a>
- Sullivan, M. P., Holtkamp, H. U., & Hartinger, C. G. (2018). *Antitumor Metallodrugs that Target Proteins* (Vol. 18).
- Sun, Y., Xu, Y., Liu, S., Wang, J., Gao, D., & Zhang, G. (2013). Four inorganic-organic hybrid complexes built from tetravanadate and macrocyclic oxamide. *Journal of Coordination Chemistry*, 66(14), 2516–2528. <https://doi.org/10.1080/00958972.2013.807922>
- Sussmant, Joel L.; Hobrook, Stephen R.; Warrant, R. Wade, Church, George M.; Kim, S.-H. (1978). Crystal Structure of Yeast Phenylalanine. *J. Mol. Biol*, 123, 607–630.
- Tabatabaee, M., Ahadiat, G., & Molčanov, K. (2011). Tetra-kis(2-amino-4-methylpyridinium) cyclo-tetra- μ 2-oxido- tetra-kis-[dioxido-vanadate(V)] tetra-hydrate. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 67(8). <https://doi.org/10.1107/S1600536811026912>
- Tabti, R., Tounsi, N., Gaidon, C., Bentouhami, E., & Desaubry, L. (2017). Progress in Copper Complexes as Anticancer Agents. *Medicinal chemistry*, 07(05), 875–879. <https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000445>
- Thorn, C. F., Oshiro, C., Marsh, S., Hernandez-Boussard, T., McLeod, H., Klein, T. E., &

- Altman, R. B. (2011). Doxorubicin pathways: Pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenetics and Genomics*, 21(7), 440–446. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32833ffb56>
- Treviño, S., & Diaz, A. (2020). Vanadium and insulin: Partners in metabolic regulation. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 208. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111094>
- Treviño, Samuel, Díaz, A., Sánchez-Lara, E., Sanchez-Gaytan, B. L., Perez-Aguilar, J. M., & González-Vergara, E. (2019). Vanadium in Biological Action: Chemical, Pharmacological Aspects, and Metabolic Implications in Diabetes Mellitus. *Biological Trace Element Research*, 188(1), 68–98. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1540-6>
- Turner, M. J., MacKinnon, J. J., Wolff, S. K., Grimwood, D. J., Spackman, P. R., Jayatilaka, D., & Spackman, M. A. (s/f). CrystalExplorer17. Recuperado de <https://crystalexplorer.scb.uwa.edu.au>
- Valdez-Camacho, J. R., Pérez-Salgado, Y., Espinoza-Guillén, A., Gómez-Vidales, V., Alberto Tavira-Montalvan, C., Meneses-Acosta, A., ... Escalante, J. (2020). Synthesis, structural characterization and antiproliferative activity on MCF-7 and A549 tumor cell lines of [Cu(N-N)(β3-aminoacido)]NO₃ complexes (Casiopeínas®). *Inorganica Chimica Acta*, 506(February). <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119542>
- Wang, X., Wang, X., Jin, S., Muhammad, N., & Guo, Z. (2019). Stimuli-Responsive Therapeutic Metallodrugs. *Chemical Reviews*, 119(2), 1138–1192. review-article. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00209>
- Wéry, A. S. J., Gutiérrez-Zorrilla, J. M., Luque, A., Ugalde, M., & Román, P. (1996). Phase transitions in metavanadates. Polymerization of tetrakis(tert-butylammonium)-cyclo-tetrametavanadate. *Chemistry of Materials*, 8(2), 408–413. <https://doi.org/10.1021/cm950342h>
- Wheate, N. J., Walker, S., Craig, G. E., & Oun, R. (2010). The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. *Dalton Transactions*, 39(35), 8113–8127. <https://doi.org/10.1039/c0dt00292e>
- Xiao, D., Hou, Y., Wang, E., Lü, J., Li, Y., Xu, L., & Hu, C. (2004). Dehydrogenative coupling of 2,2'-bipyridine: Hydrothermal synthesis and crystal structure of a novel polyoxovanadate decorated with the 2,2';6',2'';6'',2'''-quaterpyridine ligand. *Inorganic Chemistry Communications*, 7(3), 437–439. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2004.01.001>
- Xing, Y., Zhang, Y., Sun, Z., Ge, M., Yuan, H., & Zhang, B. (2005). Synthesis, structure characterization, and quantum chemistry of a discrete cluster [Zn(2,2'-bipy)3]2V4O

- 12]·11H₂O (2,2'-bipy = 2,2'-bipyridine). *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic and Nano-Metal Chemistry*, 35(10), 747–753. <https://doi.org/10.1080/15533170500360339>
- Xu, Y., Zhang, Q., Lin, F., Zhu, L., Huang, F., Zhao, L., & Ou, R. (2019). Casiopeina II-gly acts on lncRNA MALAT1 by miR-17-5p to inhibit FZD2 expression via the Wnt signaling pathway during the treatment of cervical carcinoma. *Oncology Reports*, 42(4), 1365–1379. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7268>
- Yang, C., Yu, H., Gao, Y., Guo, W., Li, Z., Chen, Y., ... Guo, C. (2019). Surface-engineered vanadium nitride nanosheets for an imaging-guided photothermal/photodynamic platform of cancer treatment. *Nanoscale*, 11(4), 1968–1977. <https://doi.org/10.1039/c8nr08269c>
- Yu, Z., & Cowan, J. A. (2018). Metal complexes promoting catalytic cleavage of nucleic acids – biochemical tools and therapeutics. *Current Opinion in Chemical Biology*, 43, 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2017.10.029>
- Yucesan, G., Armatas, N. G., & Zubieta, J. (2006). Hydrothermal synthesis of molecular oxovanadium compounds. The crystal and molecular structures of [VO₂(terpy)]NO₃, [VO(terpy)(OH₃PC₆H₅)₂], [{Cu(H₂O)(terpy)}V₂O₆], [{Cu(ttberpy)}V₂O₆] ... *Inorganica Chimica Acta*, 359(14), 4557–4564. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2006.07.009>
- Yurdakul, Ş., & Badoğlu, S. (2009). FT-IR spectra, vibrational assignments, and density functional calculations of imidazo[1,2-a]pyridine molecule and its Zn(II) halide complexes. *Structural Chemistry*, 20(3), 423–434. <https://doi.org/10.1007/s11224-009-9433-0>
- Zehra, S., Tabassum, S., & Arjmand, F. (2021). Biochemical pathways of copper complexes : progress over the past 5 years. *Drug Discovery Today*, 00(00), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.01.015>
- Zelenko, O., Gallagher, J., Xu, Y., & Sigman, D. S. (1998). Chemical Nuclease Activity of 1,10-Phenanthroline-Copper. Isotopic Probes of Mechanism. *Inorganic Chemistry*, 37(9), 2198–2204. <https://doi.org/10.1021/ic971154r>
- Zhang, S., Chun, X., Chen, Y., & Zhou, J. (2011). Synthesis, crystal structure and DNA cleavage activity of a ternary copper(II) complex of dipyrido[3,2-d':3'-f]-quinoxaline and glycine. *Chinese Journal of Chemistry*, 29(1), 65–71. <https://doi.org/10.1002/cjoc.201190062>
- Zhang, W., Lu, X., Wang, G., Cheng, Y., & Zhang, B. (2015). Methyl-substituted

enhancement of antitumor activity in square-planar metal complex and analysis of Δ_e , Δ_g , CV, UV-vis and luminescence. *New Journal of Chemistry*, 39(6), 4869–4875. <https://doi.org/10.1039/c4nj01953a>

Zhang, X. M. (2004). Catena-Poly[[bis[triaqua[2,5-bis(4-pyridyl)-1,3,4-thiadiazole]cobalt(II)]] - μ_4 -tetravanadato]. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 60(10), 1411–1413. <https://doi.org/10.1107/S1600536804022111>

Zoroddu, M. A., Zanetti, S., Pogni, R., & Basosi, R. (1996). An electron spin resonance study and antimicrobial activity of copper(II)-phenanthroline complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 63(4), 291–300. [https://doi.org/10.1016/0162-0134\(96\)00015-3](https://doi.org/10.1016/0162-0134(96)00015-3)

Anexos

Anexo A

Cálculos Teóricos de los compuestos de cobre y vanadio

Las estructuras moleculares se calcularon utilizando un nivel de teoría APFD/6-311+G(2d,p) y utilizando agua como disolvente, los compuestos calculados fueron 1 [Cu(Metf)(bipy)(Cl)]⁺, 1' [Cu(Metf)(bipy)(H₂O)]²⁺, and 2 [Cu(Impy)(Gly)(H₂O)]⁺. Se calcularon las energías electrónicas relativas considerando ZPE, corrección ΔE_0 , las energías libres de solvatación (ΔG_{sol}) y las energías de interacción (E_{int}) (Ver Tabla 14).

La información obtenida muestra que el **Compuesto 1** es mas estable energéticamente, siguiendo el Compuesto 1' y el menos estable es el Compuesto 2. Debido a la diferencia de electronegatividad entre el Cl y el Cu, la interacción entre ellos es estable. En cuanto a los valores de solvatación el **Compuesto 1** mostró una solvatación más favorecida.

La interacción con el ion Cl en la posición apical con respecto a las posiciones axiales en la geometría piramidal cuadrada en el **Compuesto 1** también muestra una estabilidad significativa en los valores de E_{int} . El valor de E_{int} se reduce drásticamente cuando el ion Cl se reemplaza con H₂O, como en el **Compuesto 1'**. Los valores de los Compuestos 1' y 2 son similares, ambos contienen una molécula de agua en la posición apical de la pirámide cuadrada.

Tabla 14. Energías electrónicas relativas con corrección ZPE (ΔE_0) (a.u.), energías libres relativas de solvatación (ΔG_{sol}) y energías de interacción (E_{int}) (en kcal mol⁻¹) para los Compuestos 1, 1' y 2.

Compuesto	ΔE_0	ΔG_{sol}	E_{int}
1	0.00	-67.58	-152.87
1'	384.03	-137.26	-11.33

Se realizó un mapeo de las superficies de Hirshfeld con la distancia de contacto normalizada (d_{norm}). En la Figura 0.1 y 0.2 se muestran las superficies y un gráfico de huellas dactilares del **Compuesto 1**. Las zonas de color rojo en la Figura 0.1 indican las interacciones intermoleculares cercanas que hay entre el Cl \cdots HO, de las moléculas de agua que se encuentran formando el ciclo. Además, como se ilustra en la Figura 0.2(A), las interacciones no covalentes entre Cl y H del resto bipy tienen una contribución sustancial. Las moléculas de agua que forman la configuración cíclica tienen fuertes enlaces de O \cdots H (2.00 y 2.17 Å; 163.7 y 133.5°).

La Figura 0.2(B) muestra las interacciones no covalentes clave en un gráfico de huellas dactilares. La distancia entre la superficie y el núcleo más cercano dentro de la superficie es d_i , y la distancia entre la superficie y el núcleo más cercano fuera de la superficie es d_e . También se observa la huella dactilar típica del enlace Cl \cdots H (Spackman & Jayatilaka, 2009), las menores contribuciones son H \cdots C (5.4%), C \cdots H (5.4%), and C \cdots C (4.3%) y las mayores contribuciones corresponden a H \cdots H (39.4%), H \cdots Cl (20.9%), H \cdots C (6.6%), and Cl \cdots H (6.4%) (Figura 0.2(B)).

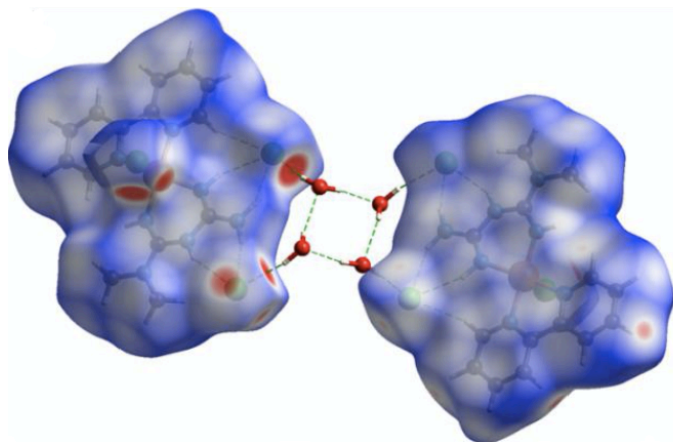


Figura 0.1. Superficie de Hirshfeld mapeada con la distancia de contacto normalizada (d_{norm}) para un dímero del Compuesto 1, muestra los los enlaces H y Cl entre moléculas.

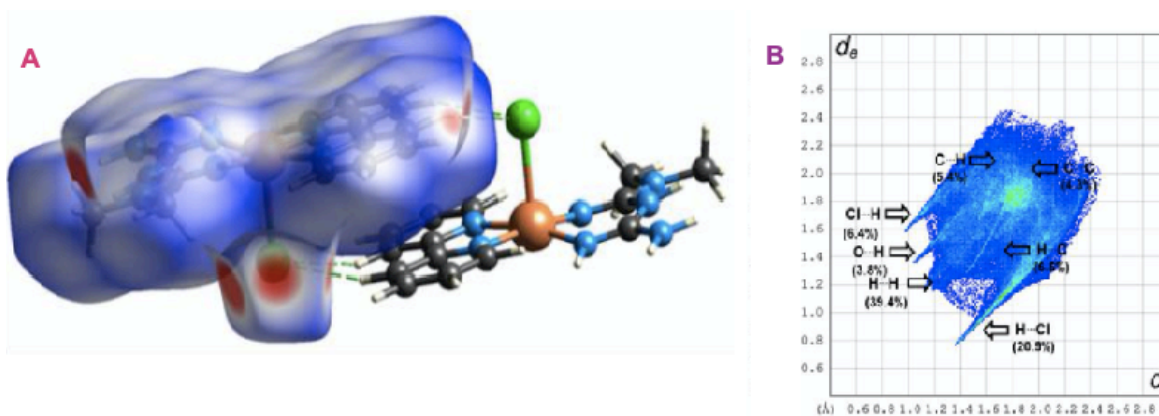


Figura 0.2. Enlaces de hidrógeno entre las moléculas en configuración de apilamiento π y enlaces de hidrógeno (A) y gráfico de huellas dactilares de interacciones no covalentes (B).

El mapeo del **Compuesto 2** es representado en la Figura 0.3, se pueden ver mas zonas rojas en la superficie de Hirshfeld por la interacción principal del puente de

H del agua coordinada con el Cu, con el O del grupo C=O de la glicina, cuando el donador es el oxígeno. La interacción existente entre H···O es un enlace de hidrógeno fuerte con una distancia interatómica de 2.01 Å y un ángulo de valencia OHO de 174.53°. La Figura 0.3(A), muestra la interacción H···O, cuando O actúa como aceptor.

En el caso de la cadena de metavanadato también son visibles las zonas rojas (Figura 0.4(A)) en las interacciones H···OV, entre el H del Impy y el O de la cadena.

La huella dactilar en la Figura 0.4(B) se observa como un enlace de hidrógeno cíclico típico O···H, las contribuciones más significativas se encuentran en la interacción H···H (30.7%), O···H (28.0%) y H···O (12.9%).

El mapa de huellas dactilares para el enlace de hidrógeno cíclico O···H muestra un pico superior vinculado con los átomos de oxígeno donantes y un pico inferior asociado con los átomos de oxígeno aceptores. También se registran otras interacciones con contribuciones menores como: H···C (8.0%), C···H (5.5%) y C···C (3.8%) entre otras (Figura 0.5).

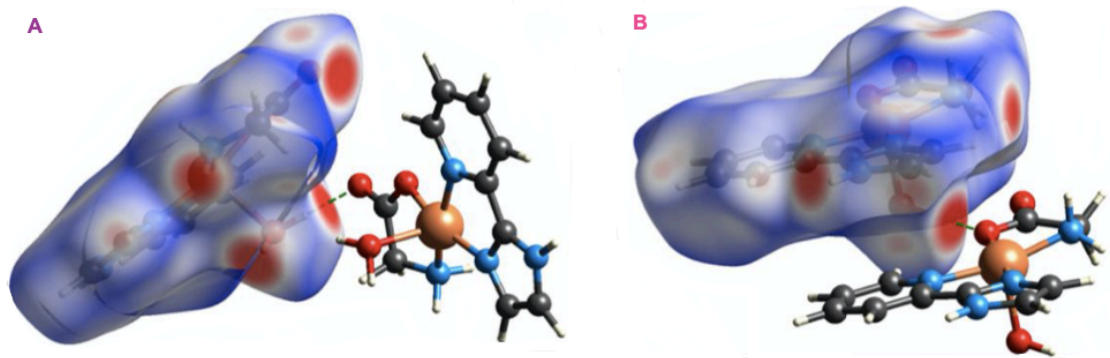


Figura 0.3. Superficie de Hirshfeld mapeada con la distancia de contacto normalizada (d_{norm}) para un dímero del Compuesto 2, muestra los enlaces de hidrógeno (A) y enlaces de hidrógeno entre moléculas en configuración de apilamiento π (B).

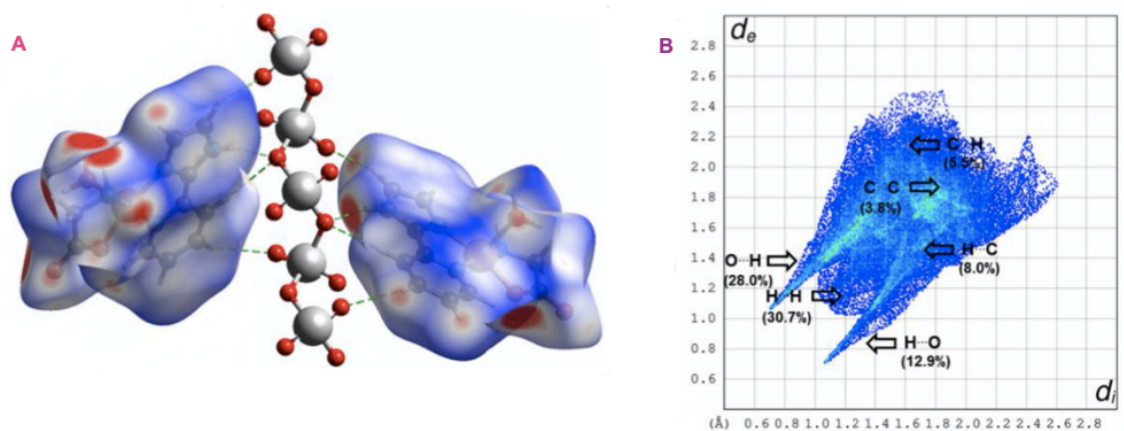


Figura 0.4. Enlaces de hidrógeno con la cadena $[(VO_3)_n]$ (A) y gráfico de huellas dactilares de interacciones no covalentes (B).

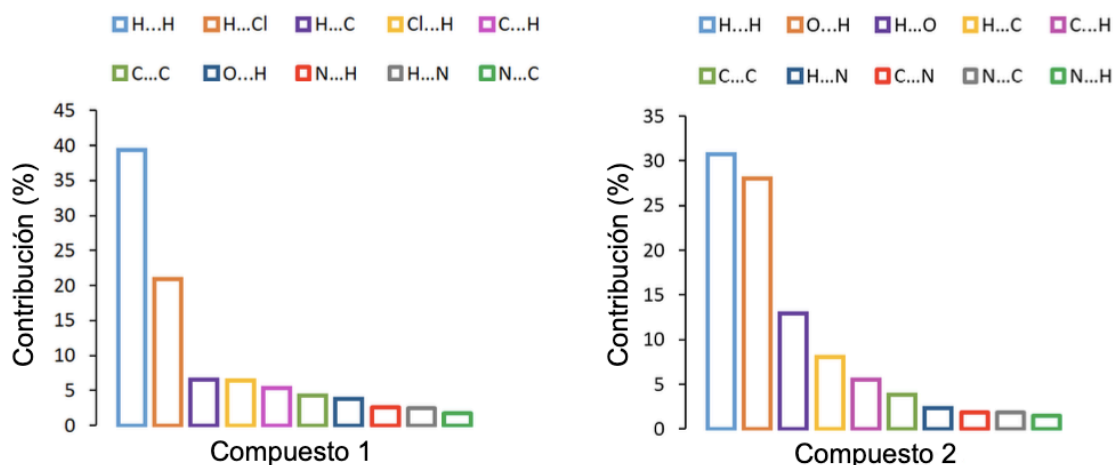


Figura 0.5. Porcentajes de las contribuciones del área de superficie de Hirshfeld para los principales contactos intermoleculares cercanos de los **Compuestos 1 y 2**.

Para caracterizar las interacciones intramoleculares se emplearon parámetros topológicos como la densidad de electrones $\rho(r)$, Laplaciana $\nabla^2\rho(r)$, la energía cinética Laplaciana G , la densidad de energía potencial V , la energía cinética hamiltoniana H , la interacción y la distancia interatómica $E_{H...Y}$, todos estos datos se muestran en la Tabla 15. El valor de la ecuación $H(r) = G(r) - V(r)$ determina las regiones de interacción molecular, y la energía de interacción se calcula a partir de la siguiente ecuación $E_{H...Y} = \frac{1}{2}|V(r)|$ (Afonin, Vashchenko, & Sigalov, 2016).

Las Figuras 0.6 y 0.7, muestran al **Compuesto 1** y **2** respectivamente, los puntos morados representan los puntos críticos de enlace (BCPs), los puntos amarillos corresponden a los puntos críticos del anillo (RCPs) y los naranjas representan los puntos críticos de la caja (CCPs).

El **Compuesto 1** se muestra en la Figura 0.6(A), se presentan las principales interacciones del enlace H entre los átomos de Cl y los átomos de H de la Metf y bipy (contraiones orgánicos) y las moléculas de agua. La densidad de electrones para los

enlaces de hidrógeno están en el rango de 0.0062–0.0213 a.u., y los máximos se encontraron para los intermoleculares O25···H26B y Cl3···H26A, por lo tanto, contribuyen al empaquetamiento cristalino, aunque las interacciones Cl2···H24 y Cl2···H14 no tienen valores mas altos de densidad de electrones, tienen importancia a nivel supramolecular. El empaquetamiento molecular de este compuesto es estructuralmente estable, como se puede ver en la Figura 0.6(B) y en la 2 hay varios RCPs lo que indica la formación de anillos, y dos CCPs que forman estructuras de caja entre el dímero de las moléculas.

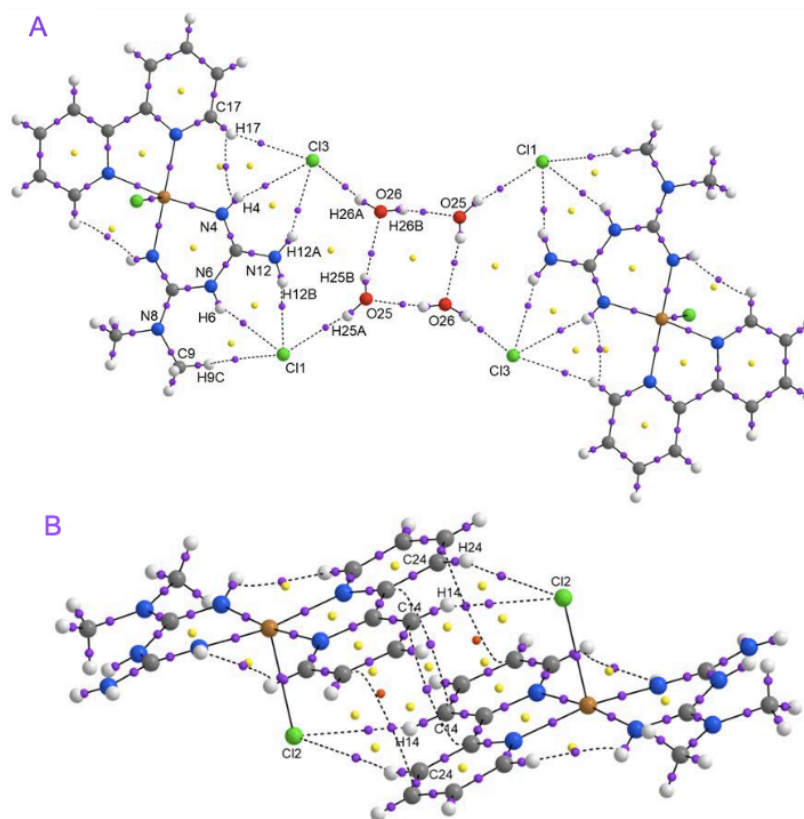


Figura 0.6. Gráficos moleculares para un dímero del Compuesto 1, muestra los enlaces H y Cl entre moléculas (A) y enlaces de hidrógeno entre moléculas en configuración de apilamiento π (B).

El **Compuesto 2**, muestra una densidad de electrones para los enlaces de hidrógeno en el rango de 0.0056–0.0194 a.u.. En la Figura 0.7(A) se observan las interacciones O2···H10A, en la Figura 0.7(B) las interacciones O1···H3B y en la Figura 0.7(C) las interacciones O5···H3, todas estas interacciones tienen los valores máximos de densidad de electrones $\rho(r)$. Estas son las interacciones más estables, con valores $E_{H...Y}$ de 4,61, 5,18 y 4,27 kcal mol⁻¹, respectivamente. Al igual que con el **Compuesto 1**, la formación de RCPs y CCPs estabiliza los contactos entre los dímeros de las moléculas del **Compuesto 2**, como se ilustra en la Figura 0.7(C). La estabilidad del empaquetamiento molecular se debe a las interacciones H···OV entre el H del resto de Impy y el O de la cadena de metavanadato (Figura 0.7(C)). Para ambos Compuestos, los valores positivos de $H(r)$ sugieren un enlace de hidrógeno completamente electrostático (Jenkins & Morrison, 2000).

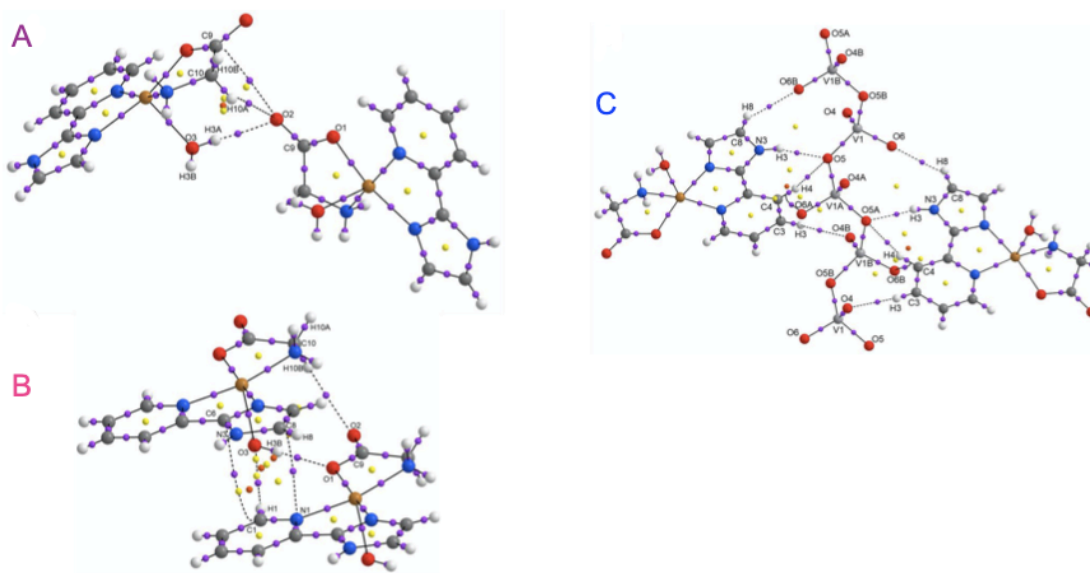


Figura 0.7. Graficos moleculares para un dímero supramolecular del Compuesto 2, muestran los puentes de hidrógeno entre moléculas (A), los enlaces de hidrógeno en configuración de apilamiento π (B) y enlaces de hidrógeno de las moléculas con la cadena de $[(VO_3)_n]$ (C).

Tabla 15. Parámetros topológicos (a.u.), energías de interacción $E_{H...Y}$ (kcal mol⁻¹) y distancias interatómicas D_{int} (Å).

BCP	$\rho(\mathbf{r})$	$\nabla^2\rho(\mathbf{r})$	G (r)	V (r)	H (r)	$E_{H...Y}$	D_{inter}
Compuesto 1							
Cl3...H17	0.0098	0.0031	0.0062	-0.0046	0.0108	1.44	2.279
Cl3...H4	0.0094	0.0325	0.0064	-0.0046	0.0110	1.44	2.699
Cl3...H12A	0.0133	0.0469	0.0093	-0.0069	0.0162	2.16	2.504
Cl1...H12B	0.0189	0.0661	0.0139	-0.0114	0.0253	3.58	2.334
Cl1...H6	0.0113	0.0379	0.0075	-0.0056	0.0131	1.76	2.603
Cl1...H9c	0.0072	0.0217	0.0044	-0.0034	0.0078	1.07	2.933
Cl3...H26A	0.0204	0.0686	0.0151	-0.0130	0.0281	4.08	2.279
O25...H26B	0.0213	0.0885	0.0189	-0.0158	0.0347	4.96	2.002
Cl1...H25A	0.0126	0.0428	0.0085	-0.0062	0.0147	1.95	2.505
O26...H25B	0.0166	0.0644	0.0140	-0.0119	0.0259	3.73	2.168
Cl2...H24	0.0062	0.0177	0.0036	-0.0028	0.0064	0.88	2.951
Cl2...H14	0.0094	0.0290	0.0058	-0.0044	0.0102	1.38	2.724
Compuesto 2							
O2...H3A	0.0056	0.0204	0.0043	-0.0034	0.0077	1.07	2.019
O2...H10A	0.0194	0.0906	0.0187	-0.0147	0.0334	4.61	2.767
O6B...H8	0.0096	0.0362	0.0075	-0.0060	0.0135	1.88	2.431
O2...H10B	0.0071	0.0232	0.0050	-0.0042	0.0092	1.32	2.587
O1...H3B	0.0211	0.0966	0.0203	-0.0165	0.0368	5.18	1.995
O5...H3	0.0193	0.0794	0.0167	-0.0136	0.0303	4.27	2.049
O5...H4	0.0064	0.0211	0.0045	-0.0038	0.0083	1.19	2.653
O4B...H3	0.0083	0.0304	0.0064	-0.0052	0.0116	1.63	2.541

Anexo B

Cálculos Computacionales de los compuestos heterobimetálicos de glutamina

Para los **Compuestos 3** y **4** se realizó el cálculo de las estructuras moleculares, los mapas de potencial electrostático (MEP), las isosuperficies del orbital HOMO y la del orbital LUMO (Figuras 0.8 y 0.9).

El cálculo de la densidad electrónica total se mapeó con el potencial electrostático utilizando un isovalor de 0,004 a.u., en un rango de -0,25 a 0,25 e a.u, para ambos Compuestos.

El **Compuesto 3**, muestra la densidad de carga negativa en el anión ciclo-tetравanadato (zona nucleofílica) se muestra en rojo para el, mientras que la carga positiva se encuentra principalmente en contraiones de glutamina y fenantrolina (zonas electrofílicas). Los enlaces H no covalentes entre el ciclo-tetравanadato y los contraiones orgánicos, así como las moléculas de agua, se encuentran en áreas intermedias (zonas amarillo-verdes) de densidad de electrónica (Figura 0.8(B)). También se ilustra las isosuperficies de FMO con un isovalor de 0,03 a.u. En las Figuras 0.8 (C) y (D) se ven contribuciones significativas sobre los ligantes de fenantrolina y glutamina para HOMO (-4,87 eV) y LUMO (-4,87 eV). (-2,64 eV).

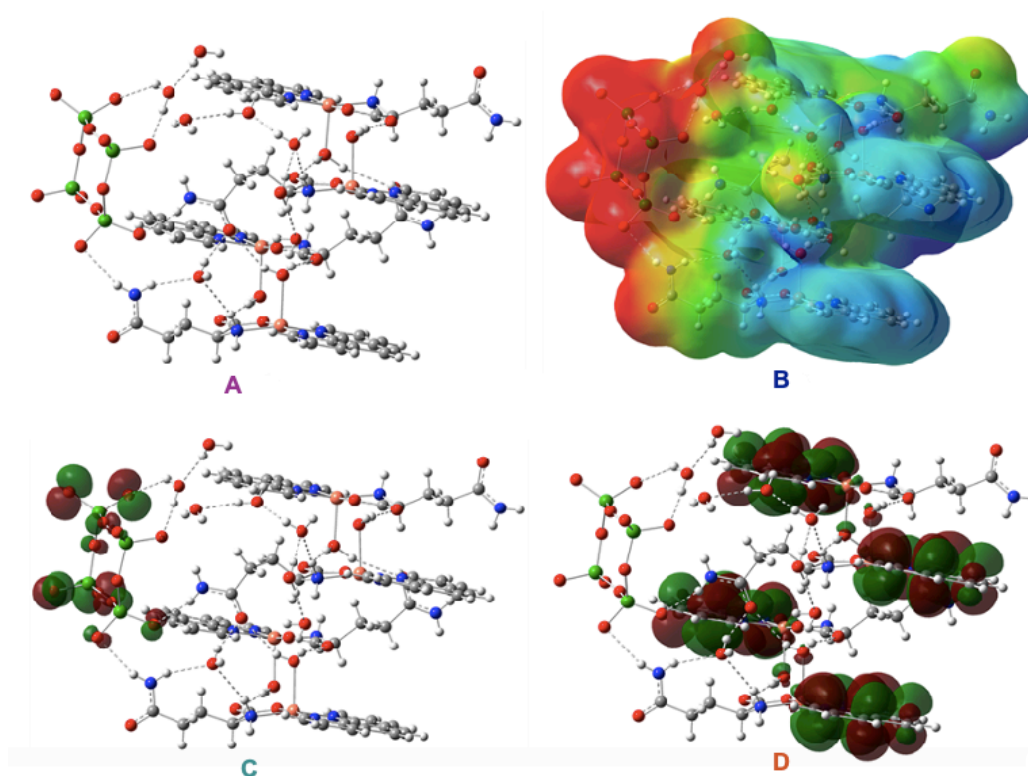


Figura 0.8. (A) Estructuras moleculares, (B) Potencial electrostático molecular (MEP), (C) Isosuperficie HOMO y (D) Isosuperficie LUMO del **Compuesto 3** en el nivel de teoría B3LYP / Def2SVP-LANL2DZ utilizando ECP = LANL2DZ para V y átomos de Cu en el modelo PCM.

En el **Compuesto 4** se observa el mapeo de densidad de carga negativa en la fracción -COO de la gultamina (zonas nucleofílicas), mientras que la parte de la glutamina coordinada al Cu y la biperidina muestra regiones con carga positiva (zonas electrofílicas). Las zonas de densidad de carga intermedias (zonas amarillo verdoso) corresponden a los H no covalentes entre el anión ciclo-tetranadato y los contraiones orgánicos y las moléculas de agua (Figura 0.9). Las Figuras 0.9 (C) y (D) muestra las isosuperficies de los orbitales moleculares de frontera, muestran contribuciones significativas en el resto -COO de los contraiones de la glutamina y biperidina, en el caso de HOMO (-4,82 eV) y para LUMO (-2.58 eV), en el anión coclo-tetranadato es donde se encuentran las contribuciones significativas.

La Tabla 16, muestra los descriptores de reactividad global, como potencial químico (μ), electronegatividad (χ), dureza (η), suavidad (s) e índice de electrofilicidad (ω), para la evaluación se utilizó el enfoque conceptual DFT y las siguientes ecuaciones: $\mu = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})/2$; $\chi = -(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})/2$; $\eta = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$; $s = 1/\eta$, $\omega = \mu^2/2\eta$, las energías de los orbitales moleculares de frontera son E_{LUMO} y E_{HOMO} .

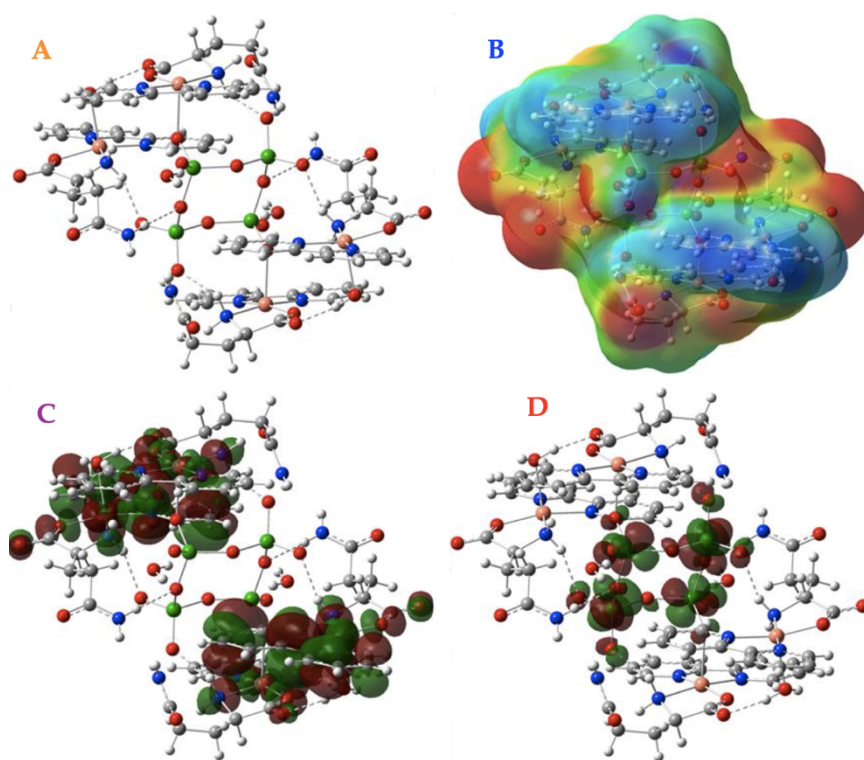


Figura 0.9. (A) Estructuras moleculares, (B) Potencial electrostático molecular (MEP), (C) Isosuperficie HOMO y (D) Isosuperficie LUMO del **Compuesto 4** en el nivel de teoría B3LYP / Def2SVP-LANL2DZ utilizando ECP = LANL2DZ para V y átomos de Cu en el modelo PCM.

Tabla 16. Descriptores de reactividad global (en eV) de los compuestos 3 y 4 en el nivel de teoría B3LYP / Def2SVP-LANL2DZ utilizando ECP = LANL2DZ para átomos de V y Cu en el modelo PCM.

	E _{HOMO}	E _{LUMO}	μ	χ	η	s	ω
Compuesto 3	-4.8697	-2.6351	-3.7524	3.7524	2.2346	0.4475	3.1506
Compuesto 4	-4.8159	-2.5788	-3.6973	3.6973	2.2370	0.4470	3.0554

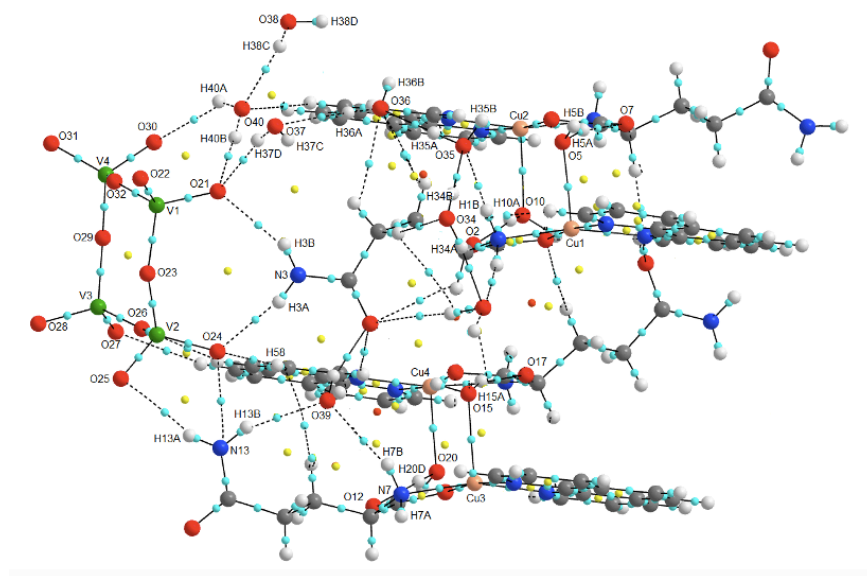


Figura 0.10. Gráfico molecular que muestra los principales enlaces de H entre iones del *Compuesto 3*.

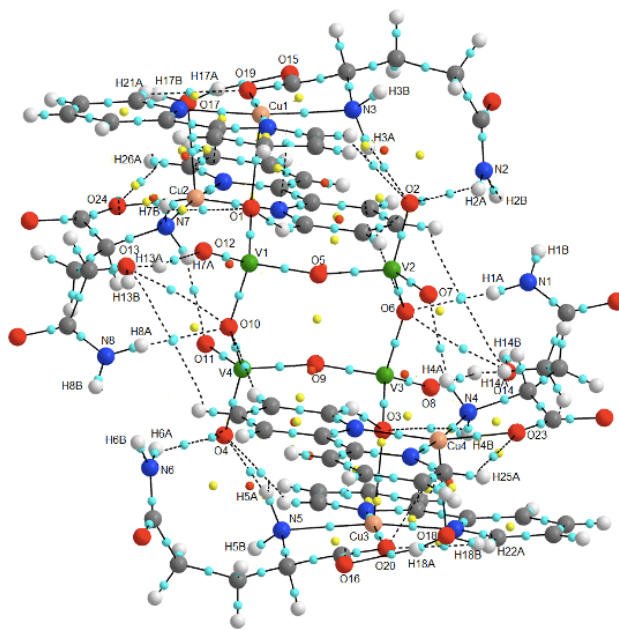


Figura 0.11. Gráfico molecular que muestra los principales enlaces de H entre iones del **Compuesto 4**.

El proceso de transferencia de carga de electrones se puede analizar en términos de potencial químico (μ) (o electronegatividad ($\chi = (\mu)$), dureza (η) (o suavidad ($s = \eta - 1$)) y electrofilicidad (ω). Los resultados muestran que los valores de potencial químico, μ , de los **Compuestos 3** y **4** son similares, lo que indica que tienen una capacidad similar para intercambiar electrones. Los valores de dureza química, η , indican una resistencia similar para cambiar la distribución de electrones para los compuestos **3** y **4** con respecto a su valor de 2,23 eV (ver Tabla 16). Por otro lado, el comportamiento de los electrófilos o nucleófilos puede estar relacionado con un índice ω mayor o menor. En este caso, el **Compuesto 3** tiene un comportamiento ligeramente más electrofílico con un valor de índice ω más alto que el **Compuesto 2**; sin embargo, no se encuentran diferencias significativas en su comportamiento de reactividad. Junto con el análisis MEP, los índices globales de reactividad dan información sobre el poder electrofílico o nucleófilo de los sitios de los compuestos,

lo cual es importante para analizar la interacción. Se utilizaron parámetros topológicos para caracterizar las interacciones intramoleculares, tales como densidad de electrones $\rho(r)$, laplaciano $\nabla^2 \rho(r)$, energía cinética lagrangiana G , densidad de energía potencial V , energía cinética hamiltoniana H , energía de interacción $E_{H...Y}$ y distancia interatómica D_{inter} . Los resultados se muestran en las Tablas 17 y 18. Los valores positivos de $\nabla^2 \rho(r)$ confirman el comportamiento del enlace de hidrógeno de las interacciones, y los valores positivos de $H(r)$ indican enlaces de hidrógeno de naturaleza puramente electrostática. El valor de la ecuación $H(r) = G(r) - V(r)$ determina las regiones de interacción molecular, y la energía de interacción se calcula a partir de la ecuación $E_{H...Y} = -1/2 \int V(r) \rho(r) dr$. Las gráficas moleculares para los **Compuestos 3** y **4** se muestran en las Figuras 0.10 y 0.11, respectivamente. Los puntos cian representan los puntos críticos de enlace (BSP), los puntos amarillos representan los puntos críticos del anillo (PCR) y los puntos naranjas representan los puntos críticos de la jaula (CEP). Para el **Compuesto 3**, en la Figura 0.9, las principales interacciones de enlace H entre los átomos de O del anión ciclo-tetравanadato con moléculas de agua y átomos de H de contraiones, principalmente de glutamina. La Tabla 17 presenta la $\rho(r)$ valores para enlaces H mayores que 0.0100 a.u. Los máximos $\rho(r)$ se encontraron para el $O_{12} \cdots H_{20D}$ intermolecular, $O_{17} \cdots H_{15A}$, $O_7 \cdots H_{5A}$, y $O_2 \cdots H_{10A}$ correspondientes a las interacciones entre uno de los átomos H del agua en posición apical de Cu con el átomo O de la (COO- mitad de glutamina, ver Figura 0.9. Su $E_{H...Y}$ Los valores Y entre 5,40(6,93 kcal mol⁻¹) indican que son las interacciones más estabilizadas. Además, las interacciones $O_{36} \cdots H_{35A}$, $O_{35} \cdots H_{34B}$ y $O_{40} \cdots H_{38C}$, entre moléculas de agua tienen valores altos de $\rho(r)$. Con $E_{H...Y}$ Valores Y entre 5,71(6,59 kcal mol⁻¹). Además, se puede observar que una gran cantidad de PCR indican la formación de anillos y ECC formando estructuras de jaula entre moléculas de glutamina y fenantrolina, proporcionando estabilidad estructural a la estructura molecular del

Compuesto 3. Para el **Compuesto 4**, varias interacciones de enlace H se encuentran entre los átomos O del anión ciclo-tetравanadato con los átomos H de (fracción NH₂ de glutamina, por ejemplo, O2...H3A, O7...H4A, O4...H5A y O11...H7A, ver Figura 0.11. Para el **Compuesto 4**, las interacciones entre los contraiones y el anión ciclo-tetравanadato se estabilizan mediante la formación de ECA y ECC, como se muestra en la Figura 10. En cuanto a las interacciones O(Cu, para el **Compuesto 3**, se observan cuatro interacciones equivalentes entre átomos de Agua Cu y O en posición apical. Estas interacciones (O5 (Cu1, O10 (Cu2, O15 (Cu3 y O20 (Cu4) tienen valores de energía de interacción entre 13.02 (16.44 kcal mol⁻¹. Para el **Compuesto 4**, se observan dos tipos diferentes, las interacciones entre Cu con O de agua en posición apical (O17...Cu2 y O18...Cu4); y las interacciones entre cu y O ciclo-tetравanadato anión (O3...Cu3 y O1...Cu1). Ambas interacciones son fuertes, con energías de interacción EH... Y de 12,86 y 14,18 kcal mol⁻¹, siendo ligeramente superior a las interacciones Cu...OH₂ en posición apical.

Tabla 17. Parámetros topológicos (a.u.), energías de interacción EH...Y (kcal mol⁻¹) y distancias interatómicas D_{inter} (Å).

BCP	$\rho(\mathbf{r})$	$\nabla^2\rho(\mathbf{r})$	G (r)	V (r)	H (r)	E _{H...Y}	D _{inter}
Compound 1							
O30...H40A	0.0152	0.0458	0.0118	-0.0121	0.0239	3.80	2.22877
O21...H40B	0.0230	0.0779	0.0183	-0.0172	0.0355	5.40	1.98843
O21...H37D	0.0206	0.0669	0.0162	-0.0156	0.0318	4.89	2.04354
O21...H3B	0.0154	0.0458	0.0115	-0.0116	0.0231	3.64	2.21300
O25...H13A	0.0105	0.0317	0.0079	-0.0078	0.0157	2.45	2.41957
O24...H58	0.0150	0.0460	0.0112	-0.0110	0.0222	3.45	2.24717
O24...H3A	0.0207	0.0673	0.0162	-0.0155	0.0317	4.86	2.05600
O40...H38C	0.0239	0.0831	0.0195	-0.0182	0.0377	5.71	1.98637
O37...H36A	0.0201	0.0590	0.0150	-0.0152	0.0302	4.77	2.09840
O36...H35A	0.0266	0.1017	0.0232	-0.0210	0.0442	6.59	1.92310
O35...H34B	0.0258	0.0851	0.0205	-0.0197	0.0402	6.18	1.97071
O35...H1B	0.0151	0.0452	0.0113	-0.0114	0.0227	3.58	2.22814
O39...H13B	0.0137	0.0413	0.0104	-0.0104	0.0208	3.26	2.27124
O39...H7B	0.0132	0.0351	0.0092	-0.0096	0.0188	3.01	2.32431
O12...H20D	0.0288	0.0951	0.0222	-0.0205	0.0427	6.43	1.90495

O17...H15A	0.0290	0.1052	0.0241	-0.0219	0.0460	6.87	1.88932
O7...H5A	0.0246	0.0799	0.0186	-0.0172	0.0358	5.40	1.97098
O2...H10A	0.0281	0.1037	0.0240	-0.0221	0.0461	6.93	1.91745
O10-Cu2	0.0432	0.2141	0.0517	-0.0499	0.1016	15.66	2.23614
O5-Cu1	0.0404	0.1873	0.0460	-0.0451	0.0911	14.15	2.25876
O20-Cu4	0.0453	0.2291	0.0549	-0.0524	0.1073	16.44	2.22122
O15-Cu3	0.0377	0.1641	0.0413	-0.0415	0.0828	13.02	2.30783

Tabla 18. Parámetros topológicos (a.u.), energías de interacción $E_{H...Y}$ (kcal mol⁻¹) y distancias interatómicas D_{int} (Å).

BCP	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	G (r)	V (r)	H (r)	$E_{H...Y}$	D_{inter}
Compound 2							
O6...H1A	0.0164	0.0511	0.0127	-0.0126	0.0253	3.95	2.17964
O2...H2A	0.0101	0.0318	0.0077	-0.0075	0.0152	2.35	2.41618
O2...H3A	0.0238	0.0776	0.0191	-0.0187	0.0378	5.87	2.04010
O7...H4A	0.0208	0.0641	0.0159	-0.0157	0.0316	4.93	2.07271
O8...H14A	0.0217	0.0758	0.0180	-0.0170	0.035	5.33	2.01374
O4...H5A	0.0241	0.0774	0.0191	-0.0188	0.0379	5.90	2.02717
O4...H6A	0.0101	0.0318	0.0077	-0.0075	0.0152	2.35	2.41613
O11...H7A	0.0208	0.0641	0.0158	-0.0157	0.0315	4.93	2.07271
O10...H8A	0.0164	0.0510	0.0127	-0.0126	0.0253	3.95	2.17973
O12...H13A	0.0217	0.0758	0.0180	-0.0170	0.035	5.33	2.01373
O15...H17A	0.0347	0.1217	0.0282	-0.0260	0.0542	8.16	1.81630
O16...H18A	0.0347	0.1218	0.0283	-0.0261	0.0544	8.19	1.81597
O19...H21A	0.0099	0.0446	0.0095	-0.0078	0.0173	2.45	2.46093
O20...H22A	0.0099	0.0446	0.0095	-0.0078	0.0173	2.45	2.46147
O23...H25A	0.0091	0.0423	0.0088	-0.0071	0.0159	2.23	2.51491
O24...H26A	0.0091	0.0423	0.0088	-0.0071	0.0159	2.23	2.51428
O3-Cu3	0.0375	0.1662	0.0413	-0.0411	0.0824	12.90	2.29085
O1-Cu1	0.0375	0.1658	0.0412	-0.0410	0.0822	12.86	2.29129
O17-Cu2	0.0401	0.1857	0.0458	-0.0452	0.0910	14.18	2.27816
O18-Cu4	0.0401	0.1857	0.0458	-0.0452	0.0910	14.18	2.27816

Article

Ternary Copper Complex of L-Glutamine and Phenanthroline as Counterions of Cyclo-Tetranavanadate Anion: Experimental–Theoretical Characterization and Potential Antineoplastic Activity

Nidia D. Corona-Motolinia ¹, Beatriz Martínez-Valencia ¹, Lisset Noriega ², Brenda L. Sánchez-Gaytán ¹,
Angel Mendoza ¹, Francisco J. Meléndez-Bustamante ², María Eugenia Castro ^{1,*}
and Enrique González-Vergara ^{1,*}



Citation: Corona-Motolinia, N.D.; Martínez-Valencia, B.; Noriega, L.; Sánchez-Gaytán, B.L.; Mendoza, A.; Meléndez-Bustamante, F.J.; Castro, M.E.; González-Vergara, E. Ternary Copper Complex of L-Glutamine and Phenanthroline as Counterions of Cyclo-Tetranavanadate Anion: Experimental–Theoretical Characterization and Potential Antineoplastic Activity. *Metals* **2021**, *11*, 1541. <https://doi.org/10.3390/met11101541>

Academic Editors: Manuel Aureliano, Nadiia I. Gumerova and Annette Rempel

Received: 9 September 2021
Accepted: 22 September 2021
Published: 27 September 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- ¹ Centro de Química del Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 18 sur y Av. San Claudio, Col. San Manuel, Puebla 72570, CP, Mexico; nidia.corona@alumno.buap.mx (N.D.C.-M.); beatriz.mvalencia@alumno.buap.mx (B.M.-V.); brendale.sanchez@correo.buap.mx (B.L.S.-G.); angel.mendoza@correo.buap.mx (A.M.)
- ² Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 18 sur y Av. San Claudio, Col. San Manuel, Puebla 72570, CP, Mexico; lisset.noriega@alumno.buap.mx (L.N.); francisco.melendez@correo.buap.mx (F.J.M.-B.)
- * Correspondence: mareug.castro@correo.buap.mx (M.E.C.); enrique.gonzalez@correo.buap.mx (E.G.-V.); Tel.: +52-222-363-0623 (E.G.-V.)

Abstract: Over the last decade, therapeutic metallodrugs have become substantially effective in the treatment of cancer. Thus, developing new effective anticancer drugs is a significant research area against the continuing increase in cancers worldwide. In the search for heterobimetallic prodrugs containing V/Cu, a new cyclo-tetranavanadate was synthesized and characterized by UV-visible and FTIR spectroscopies and single-crystal X-ray diffraction. L-Glutamine and 1,10-phenanthroline allow the crystallization of $[\text{Cu}(\text{L-Gln})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})]_4[\text{V}_4\text{O}_{12}]\cdot 8(\text{H}_2\text{O})$ (**1**), in which the cyclo-tetranavanadate acts as a free anion. Density functional theory (DFT) calculations were carried out to characterize the frontier molecular orbitals and molecular electrostatic potential. Global reactivity indexes were calculated and analyzed to give insight into the cyclo-tetranavanadate anion and complex counterions interactions. Also, using Bader's theory of atoms in molecules (AIM), non-covalent interactions were analyzed. Docking analysis with the Casiopeina-like complex resulting from the hydrolysis of compound **1** provided insights into these complex potential anticancer activities by interacting with DNA/tRNA via H-bonds and hydrophobic interactions. The release of both components could act together or separately, acting as prodrugs with potential dual antineoplastic activities.

Keywords: mixed copper complexes; Cyclo-tetranavanadates; L-Glutamine; Phenanthroline DFT calculations; molecular docking; antineoplastic activity

1. Introduction

The synthesis of metallodrugs for cancer treatment has been rising due to its substantial success in the last decade [1,2]. Cancer is a multi-factorial, multibillion-dollar public health epidemic around the world. Considering that in 2020 there were approximately 18.1 million new cases and 9.6 million deaths worldwide, it is important to find safe and low-cost ways to fight it [3]. In the Region of the Americas, it is the second leading cause of death. If no steps are taken to prevent and control cancer, the number of persons diagnosed with cancer will rise by 55 percent by 2040, totaling roughly 6.23 million people. [4]. About 195,499 new cases and 90,222 deaths were estimated in Mexico in 2020, with a higher prevalence of breast cancer, followed by prostate cancer with 15.3% and 13.7%, respectively [3]. While several drugs containing metals based on gold, ruthenium, gallium,

Article

Synthesis, Crystal Structure, and Computational Methods of Vanadium and Copper Compounds as Potential Drugs for Cancer Treatment

Nidia D. Corona-Motolinia ¹, Beatriz Martínez-Valencia ¹, Lisset Noriega ²,
Brenda L. Sánchez-Gaytán ¹, Miguel Ángel Méndez-Rojas ³, Francisco J. Melendez ²,
María Eugenia Castro ^{1,*} and Enrique González-Vergara ^{1,*}

¹ Centro de Química del Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 18 sur y Av. San Claudio, Col. San Manuel, Puebla C. P. 72570, Mexico; nidia.corona@alumno.buap.mx (N.D.C.-M.); beatriz.mvalencia@alumno.buap.mx (B.M.-V.); brenda.sanchez@viep.com.mx (B.L.S.-G.)

² Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 18 sur y Av. San Claudio, Col. San Manuel, Puebla C. P. 72570, Mexico; lisset.noriegad@alumno.buap.mx (L.N.); francisco.melendez@correo.buap.mx (F.J.M.)

³ Departamento de Ciencias Químico Biológicas, Universidad de las Américas. Puebla, Sta. Catarina Mártir, Cholula Puebla C.P. 72820, Mexico; miguela.mendez@udlap.mx

* Correspondence: mareug.castro@correo.buap.mx (M.E.C.); enrique.gonzalez@correo.buap.mx (E.G.-V.); Tel.: +52-2223639623 (E.G.-V.)

Academic Editor: Kristof Van Hecke

Received: 30 August 2020; Accepted: 2 October 2020; Published: 14 October 2020



Abstract: Transition metal-based compounds have shown promising uses as therapeutic agents. Among their unique characteristics, these compounds are suitable for interaction with specific biological targets, making them important potential drugs to treat various diseases. Copper compounds, of which Casiopeinas[®] are an excellent example, have shown promising results as alternatives to current cancer therapies, in part because of their intercalative properties with DNA. Vanadium compounds have been extensively studied for their pharmacological properties and application, mostly in diabetes, although recently, there is a growing interest in testing their activity as anti-cancer agents. In the present work, two compounds, [Cu(Metf)(bipy)Cl]Cl·2H₂O and [Cu(Impy)(Gly)(H₂O)]VO₃, were obtained and characterized by visible and FTIR spectroscopies, single-crystal X-ray diffraction, and theoretical methods. The structural and electronic properties of the compounds were calculated through the density functional theory (DFT) using the Austin–Frisch–Petersson functional with dispersion APFD, and the 6-311 + G(2d,p) basis set. Non-covalent interactions were analyzed using Hirshfeld surface analysis (HSA) and atom in molecules analysis (AIM). Additionally, docking analysis to test DNA/RNA interactions with the Casiopeina-like complexes were carried out. The compounds provide metals that can interact with critical biological targets. In addition, they show interesting non-covalent interactions that are responsible for their supramolecular arrangements.

Keywords: copper; vanadium; cancer treatment; Hirshfeld surfaces; AIM analysis; molecular docking

1. Introduction

Cancer represents a significant public health problem worldwide. Considering there were about 18.1 million new cancer cases and 9.6 million cancer deaths worldwide in 2018, it is relevant to find low-cost and safe alternatives to combat it [1]. As the second leading cause of death in the Americas, cancer caused 1.3 million deaths in 2018, and 3.7 million new cases were reported. By 2030, the number