



# Activitat antitumoral de complexos de ruteni(II)-arè amb 1-pirenilfosfines

Laia Rafols,<sup>a</sup> Arnald Grabulosa,<sup>a</sup> Patrick Gamez<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Departament de Química Inorgànica i Orgànica, Secció de Química Inorgànica

<sup>b</sup> Institut Català de Recerca i Estudis Avançats (ICREA)

<sup>c</sup> Institut de Nanociència i Nanotecnologia (IN2UB)

lrafolpa8@alumnes.ub.edu

## 1 Introducció

Malgrat l'èxit del cisplatin i derivats com a medicaments contra el càncer,<sup>1</sup> els efectes secundaris i la resistència que desenvolupen les cèl·lules tumorals en limiten seriosament l'ús. Per aquest motiu, s'està estudiant una gran varietat de compostos d'altres metalls de transició.<sup>2</sup> Uns dels més interessants són els basats en ruteni per les propietats antimetastàtiques que presenten i perquè el mecanisme d'acció és similar als de platí.<sup>3</sup> Per tot això, recentment hem desenvolupat una família de complexos de ruteni que presenten activitats antitumorals molt prometedores,<sup>4</sup> inspirats en el conegut RAPTA.

En aquesta contribució es descriu una segona generació de compostos i es mostren els resultats preliminars d'activitat antitumoral envers la línia cel·lular d'adenocarcinoma de pulmó (A549).

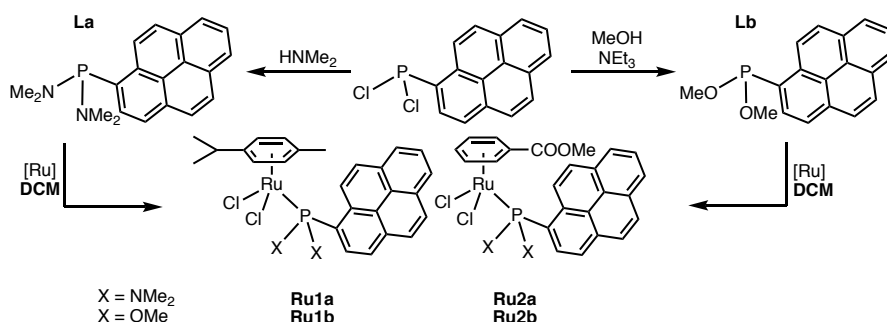
## 2 Objectius

- Obtenir les fosfines P(NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Pyr (**La**) i P(OMe)<sub>2</sub>Pyr (**Lb**), on Pyr és 1-pirenil.
- Obtenir els complexos [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-arè)L], on l'arè és *p*-cimè o benzoat de metil.
- Estudiar l'activitat antitumoral d'aquests complexos envers la línia cel·lular A549.

## 3 Síntesi

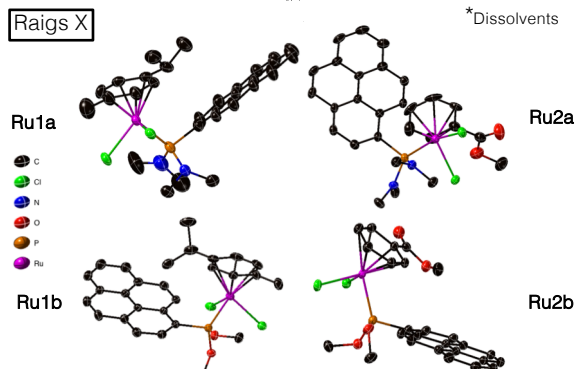
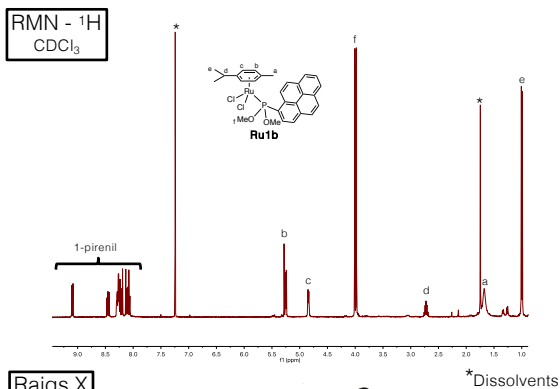
Els lligands **La** i **Lb** es van obtenir per tractament del precursor PCl<sub>2</sub>Pyr amb excés de dimetilamina en THF i metanol/trietilamina respectivament. Són semisòlids sensibles a l'aire, però estables sota atmosfera inerta.

Els quatre complexos desitjats es van preparar amb bons rendiments per l'escissió dels dímers [RuCl(μ-Cl)(η<sup>6</sup>-arè)]<sub>2</sub> amb dos equivalents de lligand. En estat sòlid són estables a l'aire.



## 4 Caracterització

La identitat i puresa dels compostos han estat verificades per diferents tècniques, com l'RMN multinuclear (<sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}), l'espectrometria de masses, l'anàlisi química i la difracció de raigs X de monocristall.

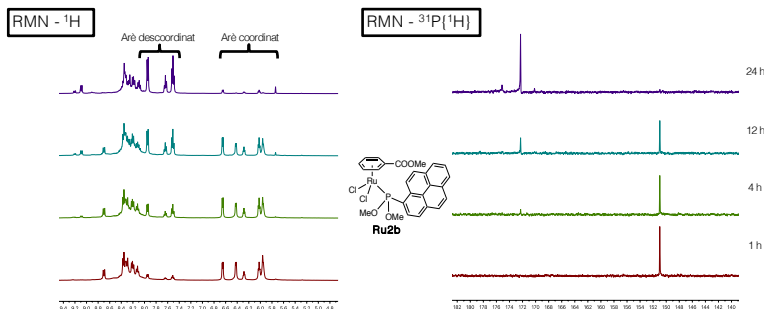


## 5 Estudis de citotoxicitat i d'estabilitat

Les viabilitats cel·lulars (percentatge de cèl·lules que resten vives) en la línia d'adenocarcinoma de pulmó (A549) mostren que hi ha una disminució brusca de la citotoxicitat a mesura que passa el temps en tots els casos. Aquestes dades estan preses en diferents temps, entre 10 min i 5 dies. Entre el replicat 1 (R1) i el 2 (R2), entre els quals han passat únicament 10 min, els compostos ja han perdut pràcticament l'activitat antitumoral.

Per investigar aquest fet, s'han fet estudis d'estabilitat dels complexos en dimetilsulfòxid (dms) mitjançant RMN de <sup>1</sup>H i <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} i a continuació es mostren per al complex **Ru2b**.

Complex	R1	R2	R3	R4	R5
<b>Ru2a</b>	2,71	74,57	71,28	97,01	105,34
<b>Ru1a</b>	14,83	57,76	51,98	61,69	70,45
<b>Ru2b</b>	4,71	68,27	104,50	101,06	105,94
<b>Ru1b</b>	46,23	58,38	48,93	87,61	100,35



En passar els temps, els pics corresponents al compost **Ru2b** van disminuint mentre els del benzoat de metil descoordinat van augmentant. Aquest fet probablement s'explica per la substitució de l'arè per dms, que és altament coordinant.

## 6 Conclusions

- S'ha desenvolupat un mètode per obtenir els lligands **La** i **Lb** purs a partir del precursor PCl<sub>2</sub>Pyr en un sol pas.
- S'han obtingut els quatre complexos **Ru1a**, **Ru1b**, **Ru2a** i **Ru2b** i s'han caracteritzat exhaustivament, incloent les quatre estructures cristal·lines.
- Els estudis biològics indiquen que els complexos presenten una activitat antitumoral molt elevada, però, en ser inestables en solució, la perden ràpidament.