

# Síntesis, caracterización y evaluación de actividad anti-proliferativa de complejos $[\text{RuCp}(\text{X})(\text{L})(\text{PTA})]$ solubles en agua con $\text{X} = \text{Ade}/\text{Gua}/\text{Teofilina}$ y $\text{L} = \text{PPh}_3/\text{PTA}$

E. Laura Coitiño<sup>1</sup>, Lazhar Hajji<sup>2</sup>, Cristóbal Saraiba-Bello<sup>2</sup>, Gaspar Segovia-Torrente<sup>2</sup>, Manuel Serrano-Ruiz<sup>2</sup>, Antonio Romerosa<sup>2</sup> y A. Cannella<sup>3</sup>

1-Lab. de Química Teórica y Computacional, Instituto de Química Biológica, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay; 2-Área de Química Inorgánica-CIESOL, Facultad de Cs. Experimentales, Universidad de Almería, Almería, España; 3-Dipto. di Biochimica e Biologia Molecolare, Università di Ferrara, Ferrara, Italia  
[laurac@fcien.edu.uy](mailto:laurac@fcien.edu.uy)

Desde el descubrimiento hace 50 años del Cisplatino como agente eficaz para el tratamiento de varios tipos de cáncer, se han dedicado grandes esfuerzos a buscar alternativas basadas en metales de transición capaces de sortear efectos secundarios y resistencia innata/adquirida al mismo [1]. En particular, complejos de Rutenio como NAMI-A y KP1019 (en ensayo clínico para metástasis y cáncer colorectal, respectivamente) aparecen entre las opciones más prometedoras de los últimos tiempos [2]. Aquí nos concentramos en sintetizar y caracterizar en forma detallada (integrando técnicas experimentales de análisis elemental, IR y NMR en solución y modelado computacional a nivel DFT/IEF-PCM) las propiedades de seis nuevos complejos de Ru tipo “*piano-stool*”  $[\text{RuCp}(\text{X})(\text{L})(\text{PTA})]$ , solubles en agua y estables en estado sólido y solución, con potencial actividad contra cáncer de ovario. Estructuralmente se confirma aquí que el Ru coordina con un ligando ciclopentadienilo ( $^5\eta\text{-Cp}$ ), dos fosfinas (**PTA**: 1,3,5-triazo-7-fosfaadamantano; **PPh<sub>3</sub>**) y un co-ligando X derivado de purina, base nitrogenada de ADN o análoga (**Ade**: adenina; **Gua**: guanina; **Teo**: teofilina). Se pudo determinar por difracción de RX la estructura cristalográfica de ambos complejos para  $\text{X} = \text{Ade}$  y  $\text{L} = \text{PTA}/\text{PPh}_3$ , que muestra coordinación  $\kappa\text{N}9$  típica de esta purina con metales de transición, confirmada aquí por primera vez como interacción monodentada Ru-Ade, que involucra interacciones débiles N...H del adenilato con un co-ligando PTA. Para el caso de  $\text{X} = \text{Gua}$  y  $\text{L} = \text{PTA}/\text{PPh}_3$  la evidencia espectroscópica obtenida por IR y NMR no es concluyente, si bien apunta a esquemas de coordinación análogos, confirmados por el modelado DFT/IEF-PCM. Finalmente los complejos con  $\text{X} = \text{Teo}$  y  $\text{L} = \text{PTA}/\text{PPh}_3$  presentan coordinación  $\kappa\text{N}7$  Ru-Teo, análoga a la detectada en complejos de titeofilinas con Cp-PTA-Ru por cristalografía de RX [3]. Finalmente, se evaluó la distribución agua/octanol, propiedades redox y actividad anti-proliferativa sobre dos líneas celulares tumorales, T2 sensible y SKOV3 resistente a Cisplatino. La mejor performance anti-proliferativa se logró para los compuestos con co-ligandos PTA y PPh<sub>3</sub>, en particular para  $[\text{RuCp}(\text{Ade})(\text{PPh}_3)(\text{PTA})]$  especie que aparece como más eficaz que el Cisplatino tanto en líneas celulares sensibles como resistentes.

[1] Dhar, S.; Lippard, S. J. *Current Status and Mechanism of Action of Platinum-Based Anticancer Drugs*. En: *Bioinorg. Med. Chem.*, 2011, 79–95 (Wiley-VCH Verlag). [2] Hartinger, C. G., Metzler-Nolte, N. & Dyson, P. J. *Organometallics* 2012, 31, 5677–5685. [3] Hajji, L.; Jara-Pérez, V; Romerosa, A. et al. *Inorg. Chim. Acta*, 2017, 455, 557-567.