

**Relaciones estructura-actividades farmacológicas
(antitumorales y antitripanosómicas) para los nuevos
complejos $[M^I(NBR)(L)]^0$, donde $M^I = Rh(I)$ o $Ir(I)$,
NBR = norbornadieno y L = aniones xantatos**

D. G. CRACIUNESCU*, C. MOLINA, M.P. ALONSO,
E. PARRONDO IGLESIAS, J.C. DOADRIO VILLAREJO,
M.T. GUTIERREZ-RIOS

*Departamento de Química Inorgánica y Bioinorgánica.
Facultad de Farmacia, U.C.M., 28040-Madrid (España).*

E. GASTON DE IRIARTE.
*Departamento de Urología. Facultad de Medicina.
U.A.M., 28032-Madrid (España)*

C.I. GHIRVU
*Cátedra de Química Física. Facultad de Tecnología Química,
Iasi 6600 (Rumanía)*

N. ERCOLI
Instituto de Zoología Tropical, U.C.V., Caracas (Venezuela)

RESUMEN

En este trabajo se presentan las actividades farmacológicas ("in vivo") antitumorales (tumores ascíticos de Landschutz, tumores ascíticos de Ehrlich) y antitripanosómicas (*T. evansi* (venezueliense), *T. equiperdum*, *T. congolense*, *T. cruzi*), desplegados por 14 nuevos complejos organometálicos neutros de estructura general cuadrado plana $[M^I(NBR)(L)]^0$, donde $M(I) = Rh(I)$ o $Ir(I)$, NBR = norbornadieno y L = derivados de alquil o aril xantatos. También se ha realizado el estudio de las toxicidades renales, hepáticas y hemáticas inducidas por la administración de la $\frac{1}{2}$ LD50 de estos 14 (catorce) nuevos complejos a la ratas de la cepa "Swiss white mice" (192 horas), así como el estudio de microscopía óptica de los cortes semifinos de los riñones de las ratas que recibieron $\frac{1}{2}$ LD50 del complejo más activo, es decir $[Rh^I(NBR)(L)]^0$, donde L = ciclopentil xantato y NBR = norbornadieno. Los valores de las cargas π electrónicas localizadas sobre las "pinzas" CS_2 de los ligandos (L), han sido también calculadas a través del método de O.M. Huckel, con el fin de establecer posibles relaciones estructura-actividad farmacológica.

Palabras clave: Complejos del Rh(I) y del Ir(I).— Actividades antitumorales.— Actividades antitripanosómicas.— Hematotoxicidad.— Hepatotoxicidad.— Nefrotoxicidad.

*Autor al que debe dirigirse toda la correspondencia.

SUMMARY

Structure-activity relationships (antitumour and antitripanozomic) for the new $[M^I(NBR)(L)]^0$ complexes, where $M(I) = Rh(I)$ or $Ir(I)$, NBR = Norbornadiene and $L =$ xanthates anions.

In this paper we report the dual "in vivo" antitumour (Ehrlich ascitic and Landschutz ascitic tumours) and antitripanocidal effects *T. evansi* (venezueliense), *T. equiperdum*, *T. congolense*, *T. cruzi*), displayed by 14 new neutral organometallic complexes of Rh(I) and Ir(I), belonging to the general square planar structure $[M^I(NBR)(L)]^0$, where $M(I) = Rh(I)$ or $Ir(I)$, NBR = norbornadiene, and $L =$ derivatives of alkyl or aryl xanthates. The nephrotoxicity, hepatotoxicity and hemotoxicity of the 14 new complexes were monitored at 192 hours after the administration of their $1/2$ LD50 to the rats "Swiss white mice".

Optical microscopy determinations done on the kidneys of the rats which received $1/2$ LD50 of the most active complex, that is $[Rh^I(NBR)(L)]^0$, where $L =$ cyclopentyl xantate, were also performed. The M.O. Huckel's calculations were done for the CS_2 chelating groups of the (L) ligands, in order to draw possible structure-activity relationships.

Key words: Rh(I) and Ir(I) complexes.— Antitumour activities.— Antitripanocidal activities.— Hemotoxicity.— Hepatotoxicity.— Nephrotoxicity.

I. INTRODUCCION

Hasta la fecha, las actividades farmacológicas duales (antitumorales y antitripanosómicas y/o antileishmaniásicas) desplegadas por varios complejos del grupo del platino han sido limitadas a los estados de oxidación (Pt(II), Pt(IV), Rh(III), Rh(II), Rh(I), Ir(III) y en menor medida a los estados de oxidación bajo +1, es decir a los complejos organometálicos catiónicos) del Rh(I) y del Ir(I) (1-9); si bien el estudio exclusivo de las actividades anticancerosas "in vivo" desplegadas por varios complejos organometálicos —generalmente catiónicos— del Rh(I) y del Ir(I) ha sido realizado detalladamente por G. Sava y colaboradores (10-14).

Muy recientemente hemos examinado las interesantes actividades farmacológicas duales ("in vivo") que presentan varios complejos organometálicos de estructura general $[Rh^I(CO)_2(L)]^0$ o $[M^I(COD)(L)]^0$ donde $L =$ derivado de alquil o aril ditiocarbamato, $M(I) = Rh(I)$ o bien $Ir(I)$ y $COD = 1,5$ ciclooctadieno (15-17). Tomando en cuenta sus bajas toxicidades "in vivo", hemos sintetizado 14 nuevos análogos empleando como ligando diolefínico el norbornadieno. Se han sintetizado y caracterizado por métodos físico-químicos (análisis químicos y espectros I.R.), 14 nuevos complejos organometálicos neutros $[M^I(NBR)(L)]^0$, donde $M(I) = Rh(I)$ o $Ir(I)$ NBR = norbornadieno y $L =$ alilxantato, n-propilxantato, ciclopentil xantato, n-butil xantato, isopentil xantato, n-pentil xantato, isobutil xantato, de estructura cuadrado plana.

Las actividades antitumorales "in vivo" se han estudiado sobre las ratas portadoras de tumores ascíticos de Ehrlich y/o ascíticos de Landschutz; las actividades antitripanosómicas "in vivo" se han valorado frente a las ratas infectadas con las siguientes líneas de infección parasitaria: *T. evansi* (vene-

zueliense), *T. equiperdum*, *T. congolense*, *T. cruzi*. El perfil toxicológico de los 14 complejos del Rh(I) y del Ir(I) se ha valorado a las 192 horas en la sangre de las ratas que recibieron aproximadamente $1/2$ LD50 de cada complejo, (% mg de urea, % mg de creatinina, niveles enzimáticos "GOT" y "SGOT" y cociente L/N (Linfocitos/Neutrófilos)), así como a través de datos de microscopía óptica de los cortes semifinos (x400) de los riñones de las ratas que recibieron $1/2$ LD50 del complejo más activo, es decir $[Rh^I(NBR)(L)]^0$, donde $L =$ alilxantato, n-propilxantato, ciclopentil xantato, n-butil xantato, isopentil xantato, n-pentil xantato, isobutil xantato. También se presentan los resultados de los cálculos O.M. Huckel para los ligandos (L) con el fin de poder apreciar las interacciones $L \rightarrow Rh(I)$ $L \rightarrow Ir(I)$, así como para poder establecer posibles relaciones estructura-actividad farmacológica.

II. PARTE EXPERIMENTAL

1. Síntesis de los nuevos complejos del Ir(I) y del Rh(I)

Como material de partida hemos empleado los dímeros $[M_2(NBR)_2(Cl)_2]^0$, donde $M = Rh(I)$ o $Ir(I)$ NBR = Norbornadieno, productos de la casa "Strem Chemicals LTD" (USA) y/o sintetizados según los métodos indicados por Cocervar (18). Se ha empleado siempre el siguiente método general de obtención, trabajando con las sales $K^+ L^-$ de los ligandos xantatos:

1 g del dímero $[M_2(NBR)_2(Cl)_2]^0$, donde $M = Rh(I)$ o $Ir(I)$ se disuelve en 100 cm³ etanol absoluto caliente (60–70°C). A esta disolución, se le añade siempre la cantidad correspondiente del ligando (L) en forma de sal potásica ($L^- K^+$) disuelto en (ebullición) 250 cm³ etanol absoluto. Se han respetado siempre las estequiometrías (Rh(I): L = 1:1 y Ir(I): L = 1:1).

La mezcla total de reacción se calienta (ebullición) con fuerte agitación, hasta que alcance $1/4 - 1/5$ de su volumen inicial, y cuando precipitan los complejos $[Rh^I(NBR)(L)]^0$ e $[Ir^I(NBR)(L)]^0$ en forma de polvos microcristalinos de color rojo o bien rojo-amarillento. Los complejos se filtran como crisoles G4, (en vacío) y se lavaron con 50 cm³ etanol absoluto y 100 cm³ éter etílico. Han sido guardados en un desecador (vacío) con $CaCl_2$.

Los complejos son poco solubles en el agua (0,0001–0,003 mg/ml), pero bastante solubles en DMSO, DMF y en menor medida algo solubles en CH_2Cl_2 y en $CHCl_3$ (0,01–0,06 mg/ml). Son estables a la exposición a la luz y al aire. Los rendimientos de obtención varían entre 25–37% de los rendimientos teóricos.

2. Análisis de los nuevos complejos del Rh(I) y del Ir(I)

Los complejos han sido atacados en caliente con mezclas HCl concentrado HNO_3 concentrado 3:1 ("agua regia") y el contenido en Rh% e Ir% hallado por espectrografía de absorción atómica con la ayuda de un espec-

trofotómetro AA Techtron 60. El contenido en C%, O%, S%, ha sido hallado a través de métodos standard de microcombustión. El contenido en cloro (% Cl) ha sido hallado nulo (% Cl = 0%), lo que indican, como era de esperar, que los complejos no contienen cloro. Los resultados de los análisis químicos no difieren en $\pm 0,4\%$ de los contenidos calculados teóricamente para unas estructuras muestras $[M(NBR)_2(Cl)_2]^0$, donde M(I) = Rh(I) o Ir(I) NBR = norbornadieno y L = derivados de los xantatos detallados en el Capítulo I.

Los contenidos en Ir%, Rh%, C%, S%, O%, Cl%, han sido hallados en el Departamento de Química Inorgánica de la Facultad de Farmacia (UCM, Madrid) y/o en los "Pascher Analytical Laboratorien" (Bonn, RFA) y "Galbraith Laboratories" (USA).

3. Espectros I.R.

Los espectros I.R. de los nuevos complejos del Ir(I) y del Rh(I) así como de los ligandos (L) en forma de sales potásicas ($L^- K^+$) han sido obtenidos en pastillas de KBr con la ayuda de un espectrofotómetro Perkin Elmer 457 ($4000-250\text{ cm}^{-1}$) y/o de un espectrofotómetro Zeiss-Jena UR 10 ($4000\text{ cm}^{-1} - 800\text{ cm}^{-1}$). El espectro del ligando (NBR) = norbornodieno se ha registrado como suspensión en "Nujol".

4. Cálculos O.M. Huckel

Los resultados O.M. Huckel realizados para los ligandos (L), aparecen en la Tabla I, en la forma de cargas π electrónicas localizadas sobre las "pinzas" CS_2 de los ligandos (L), que corresponden a las formas canónicas



5. Ensayos antitumorales "in vivo"

La actividad anticancerosa "in vivo" de los 14 complejos del Rh(I) y del Ir(I) ha sido valorada frente a las ratas portadoras de tumores ascíticos de Landschutz y ascíticos de Ehrlich (véase la Tabla II). Los complejos han sido administrados por vía i.o. como suspensiones en 5% Dextrosa en el agua el día 1 (una única dosis), siendo el día 0 el día del implante de los tumores valores $T/C\% = 150\%$ indican actividad antitumoral comprobada (T y C sob tiempos de sobrevivencia de los animales -ratas "Swiss white mice"- "Tratados" y/o "Control"). Estos ensayos han sido realizados en colaboración con el "National Cancer Institute" (Bethesda, USA), y/o con otros Institutos anticancerosos -véase la Tabla II-.

TABLA I

Resultados de los cálculos O.M. Huckel
(cargas electrónicas sobre las "pinzas" CS_2),
para los ligandos (L)-xantatos.

Ligando	$Q-C \begin{array}{l} \diagup S \\ (-) \\ \diagdown S \end{array}$
Alil xantato	1,7373
Ciclopentil xantato	1,7396
n-pentil xantato	1,7382
n-butil xantato	1,7337
n-propil xantato	1,7325
Isopentil xantato	1,7350
n-propil xantato	1,7356
Isobutil xantato	

6. Ensayos antitripanosómicas "in vivo"

Los nuevos complejos del Rh(I) y del Ir(I) han sido ensayados frente a las ratas portadoras de las siguientes líneas de infección parasitaria: [*T. evanse* (venezuelense), *T. equiperdum*, *T. congolense*, *T. cruzi* (epimastigotes)], en colaboración con el "Instituto de Zoología Tropical" (UCV, Caracas, Venezuela), "Institute of Veterinary Medicine" (Berlín, RFA) y/o en colaboración con otros Institutos Parasitología -véase la Tabla III-.

Se han empleado 6 ratas de la cepa "Swiss white mice" para cada dosis del complejo, y los criterios de "Activo", "Marginalmente activo", "Tóxico", etc, han sido los que hemos utilizados en otros trabajos nuestros (15-18). Los complejos han sido administrados por vía s.c. como suspensiones en "Tween", 1 hora después de inocular las ratas con 10^5 parásitos (por vía i.p.).

7. Valoración de los potenciales nefrotóxicos, hepatotóxicos y hematotóxicos de los complejos del Rh(I) y del Ir(I)

Se han administrado (por vía i.p. como suspensiones en "Tween"), aproximadamente $\frac{1}{2}$ de la LD50 de cada complejo, a un lote de 6 (seis ratas de la cepa "Swiss white mice" y se han medido (a las 192 horas) los contenidos en la sangre de: % mg urea, % mg creatinina, niveles enzimáticos "GOT" y SGOT" y el cociente L/N (Linfocitos/Neutrofilos) -véase la Tabla IV-.

TABLA II

Resultados de los ensayos anticancerosos "in vivo" con los nuevos complejos

Complejo	Tumores	Dosis mg/Kg	T/C %
(Rh ^I (NBR) (L ₁))°	Ascítico de Landschutz	400	205
		100	193
		50	178
		25	155
		12,5	Inactivo
(Rh ^I (NBR) (L ₂))°	"	400	183
		200	179
		100	177
		50	Inactivo
(Rh ^I (NBR) (L ₃))°	"	400	170
		200	165
		100	152
		50	Inactivo
(Rh ^I (NBR) (L ₄))°	"	400	167
		200	151
		100	Inactivo
(Rh ^I (NBR) (L ₅))°	"	400	160
		200	152
		100	Inactivo
(Rh ^I (NBR) (L ₆))°	"	400	195
		200	182
		100	Inactivo
(Rh ^I (NBR) (L ₇))°	"	400	185
		200	180
		100	Inactivo
		100	Inactivo
(Rh ^I (NBR) (L ₁))°	Ascítico de Ehrlich	400	170
		200	151
		100	Inactivo
(Rh ^I (NBR) (L ₂))°	"	400	200
		200	151
		100	Inactivo
(Rh ^I (NBR) (L ₃))°	"	400	170
		200	155
		100	Inactivo
(Rh ^I (NBR) (L ₄))°	"	400	200
		200	Inactivo
		100	Inactivo
(Rh ^I (NBR) (L ₅))°	"	400	170
		200	151
		100	151
(Rh ^I (NBR) (L ₆))°	"	400	160
		200	151
		100	Inactivo
(Rh ^I (NBR) (L ₇))°	"	400	153
		200	Inactivo
		100	Inactivo

TABLA II (Cont.)

Complejo	Tumores	Dosis mg/Kg	T/C %
(Ir ^I (NBR) (L ₁))°	Ascítico de Landschutz	400	171
		200	152
		100	Inactivo
(Ir ^I (NBR) (L ₂))°	"	400	157
		200	155
		100	Inactivo
(Ir ^I (NBR) (L ₃))°	"	400	153
		200	Inactivo
		100	Inactivo
(Ir ^I (NBR) (L ₄))°	"	400	170
		200	151
		100	Inactivo
(Ir ^I (NBR) (L ₅))°	"	400	155
		200	Inactivo
		100	Inactivo
(Ir ^I (NBR) (L ₆))°	"	400	159
		200	155
		100	Inactivo
(Ir ^I (NBR) (L ₇))°	"	600	175
		400	153
		200	151
		100	Inactivo
(Ir ^I (NBR) (L ₁))°	Ascítico de Ehrlich	600	172
		400	155
		200	Inactivo
		100	Inactivo
(Ir ^I (NBR) (L ₂))°	"	600	155
		400	Inactivo
		200	Inactivo

Los restantes complejos del Ir(I) han sido totalmente inactivos frente a los tumores ascíticos de Ehrlich (T/C = 150%) para dosis de 600 mg/Kg, 400 mg/Kg y 200 mg/Kg.

Claves de los ligandos: L₁ = alil xantato, L₂ = n-propil xantato, L₃ = ciclopentil xantato, L₄ = n-but-xantato, L₅ = isopentil xantato, L₆ = n-pentil xantato, L₇ = isobutil xantato. Los complejos fueron administrados por vía i.p. como suspensiones en "Tween".

8. Determinaciones de microscopía óptica de los riñones

En la Figura I (comprende las microfotografías 3.1 hasta 3.10) se aprecian las microfotografías (x400) de los cortes semifinos de los riñones de las ratas que recibieron 1/2 LD50 (LD 50 = 450 mg/Kg) del complejo más activo,

TABLA III

Resultados de los ensayos anticancerosos "in vivo" con los nuevos complejos

Complejo	Tumores	Dosis mg/Kg	T/C %
(Rh ^I (NBR) (L ₁))°	<i>T. evansi</i> (venezueliense)	400	Activo
		200	Marginalmente activo
		50	Inactivo
(Rh ^I (NBR) (L ₂))°	"	400	Activo
		200	Activo
		100	Marginalmente activo
(Rh ^I (NBR) (L ₃))°	"	400	Activo
		200	Inactivo
		100	Inactivo
(Rh ^I (NBR) (L ₂))°	<i>T. equiperdum</i>	400	Marginalmente activo
		200	Inactivo
		100	Inactivo
(Rh ^I (NBR) (L ₃))°	"	400	Activo
		200	Inactivo
		100	Inactivo
(Rh ^I (NBR) (L ₁))°	<i>T. cruzi</i>	400	Marginalmente activo
		200	
		100	
(Rh ^I (NBR) (L ₁))°	<i>T. congolense</i>	600	Marginalmente activo
		400	Inactivo
		200	Inactivo
(Ir ^I (NBR) (L ₁))°	<i>T. evansi</i> (venezueliense)	600	Marginalmente activo
		400	Inactivo
		200	Inactivo
(Ir ^I (NBR) (L ₂))°	"	600	Marginalmente activo
		400	Inactivo
		200	Inactivo
(Ir ^I (NBR) (L ₁))°	<i>T. congolense</i>	800	Marginalmente activo
		600	Inactivo
		400	Inactivo
(Ir ^I (NBR) (L ₂))°	<i>T. equiperdum</i>	800	Marginalmente activo
		400	Inactivo
		200	Inactivo
(Ir ^I (NBR) (L ₁))°	<i>T. cruzi</i>	1000	Marginalmente activo
		800	Inactivo
		400	Inactivo
		200	Inactivo

Las claves de los ligandos (L₁ - L₇) son idénticas a las de la Tabla II. "Activo" - los animales sobreviven 2T, y no tienen parásito detectables el 8º día, "Marginalmente activo" - los animales viven T + 8 días, "Inactivo" - los animales viven T + 1 día. T = días que sobreviven los "Controles" infectados.

TABLA IV

Resultados de la valoración de parámetros bioquímicos en la sangre de las ratas (a los 1-2 horas), después de administrar ½ LD50 de los complejos del Rg(I) y del Ir(I).

Complejo	% mg urea	% mg creatinina	"GOT"	"SGOT"	L/N
Controles	42,61	0,622	51,3	17,8	6,17
(Rh ^I (NBR) (L ₁))°	61,37	0,937	57,3	20,15	5,96
(Rh ^I (NBR) (L ₂))°	59,27	0,871	54,26	20,02	5,89
(Rh ^I (NBR) (L ₃))°	61,88	0,89	56,15	19,73	5,97
(Rh ^I (NBR) (L ₄))°	64,25	0,86	55,20	19,61	5,83
(Rh ^I (NBR) (L ₅))°	60,13	0,91	57,02	18,15	5,71
(Rh ^I (NBR) (L ₆))°	61,92	0,92	56,15	18,76	6,02
(Rh ^I (NBR) (L ₇))°	62,50	0,926	53,20	19,01	6,11
(Ir ^I (NBR) (L ₁))°	61,70	0,915	58,12	17,96	6,08
(Ir ^I (NBR) (L ₂))°	62,30	0,908	58,30	18,25	6,01
(Ir ^I (NBR) (L ₃))°	62,20	0,902	58,50	18,29	6,01
(Ir ^I (NBR) (L ₄))°	61,70	0,89	57,50	18,30	6,04
(Ir ^I (NBR) (L ₅))°	61,80	0,885	57,25	17,95	5,92
(Ir ^I (NBR) (L ₆))°	61,35	0,91	56,80	18,20	5,87
(Ir ^I (NBR) (L ₇))°	62,15	0,930	57,10	18,31	5,80

Las claves de los ligandos (L₁ - L₇), son las mismas que indicamos en las Tablas II y III.

Se administró ½ LD50 de cada complejo a un lote de 6 (seis) ratas ("Swiss white mice") vías i.p. y las medidas se realizaron a las 192 horas.

Los valores LD50 de los complejos del Rh(I) oscilan entre aproximadamente 300 -650 mg/Kg y las que corresponden a los complejos del Ir (I) están comprendidas entre 400-1000 mg/Kg, aproximadamente (vía i.p. como suspensiones en "Tween").

es decir (Rh^I (NBR) (L))°, donde L = ciclopentilxantato. Determinación hecha a las 192 horas después de administrar por vía i.p. y como suspensión en "Tween" 225 mg/Kg del mencionado complejo. Los métodos de tinción empleados han sido los mismos que hemos detallado en otros trabajos nuestros (7-9. 15-17).

III. RESULTADOS Y DISCUSION

Habiendo establecido en base a los datos del análisis químico (véase Sección I), que las estructuras propuestas parecen ser correctas, los espectros I.R. de los complejos vuelven a confirmar los modelos, es decir la existencia



Figura I.- (comprende las microfotografías 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5; 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 3.10). Datos de microscopía óptica (x400) de los cortes semifinos de los riñones de las ratas que recibieron 225 mg/Kg i.p. del complejo (Rh^I (NBR) (L))^o, donde = ciclopentil xantato, a las 192 horas.

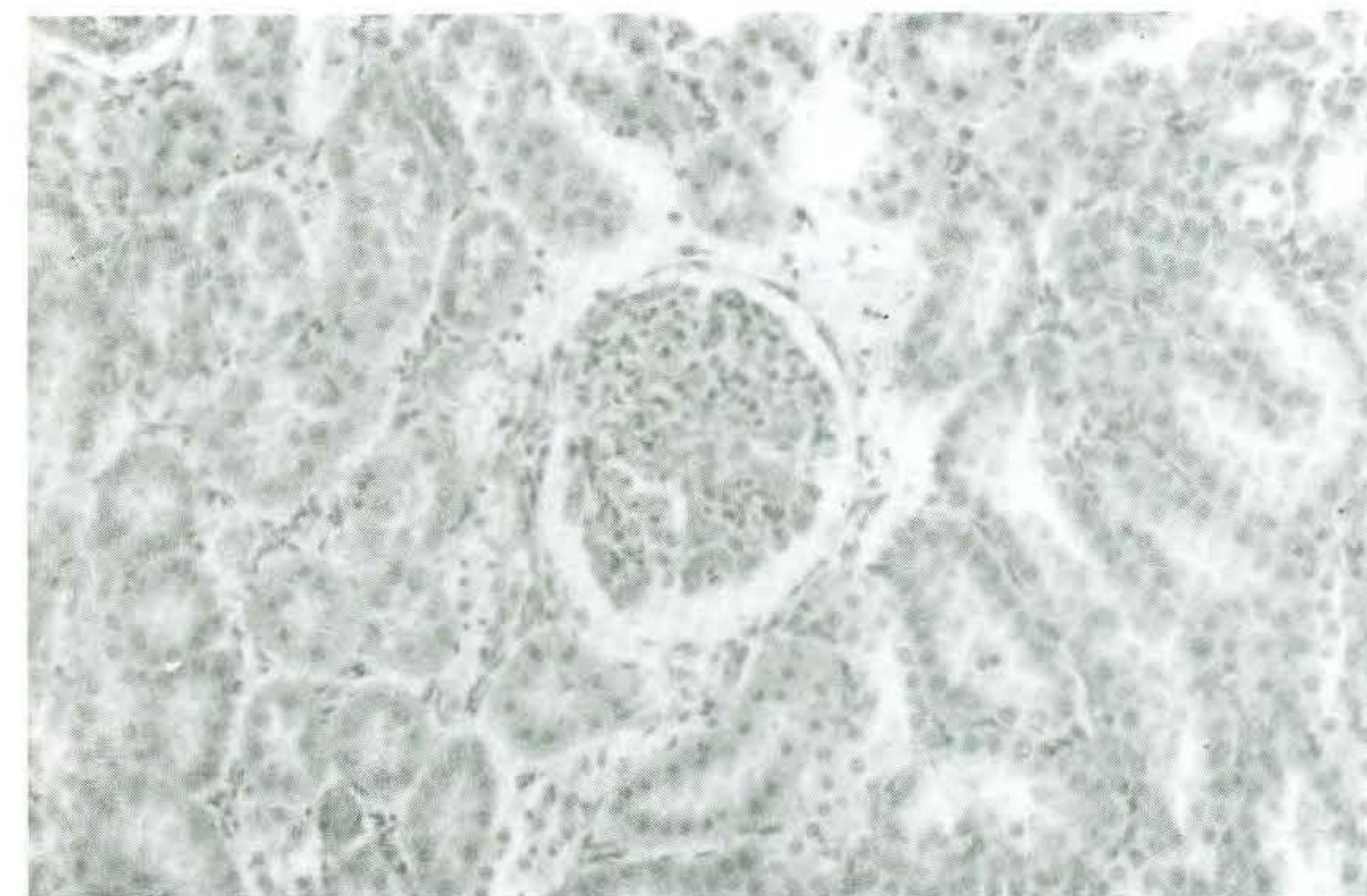
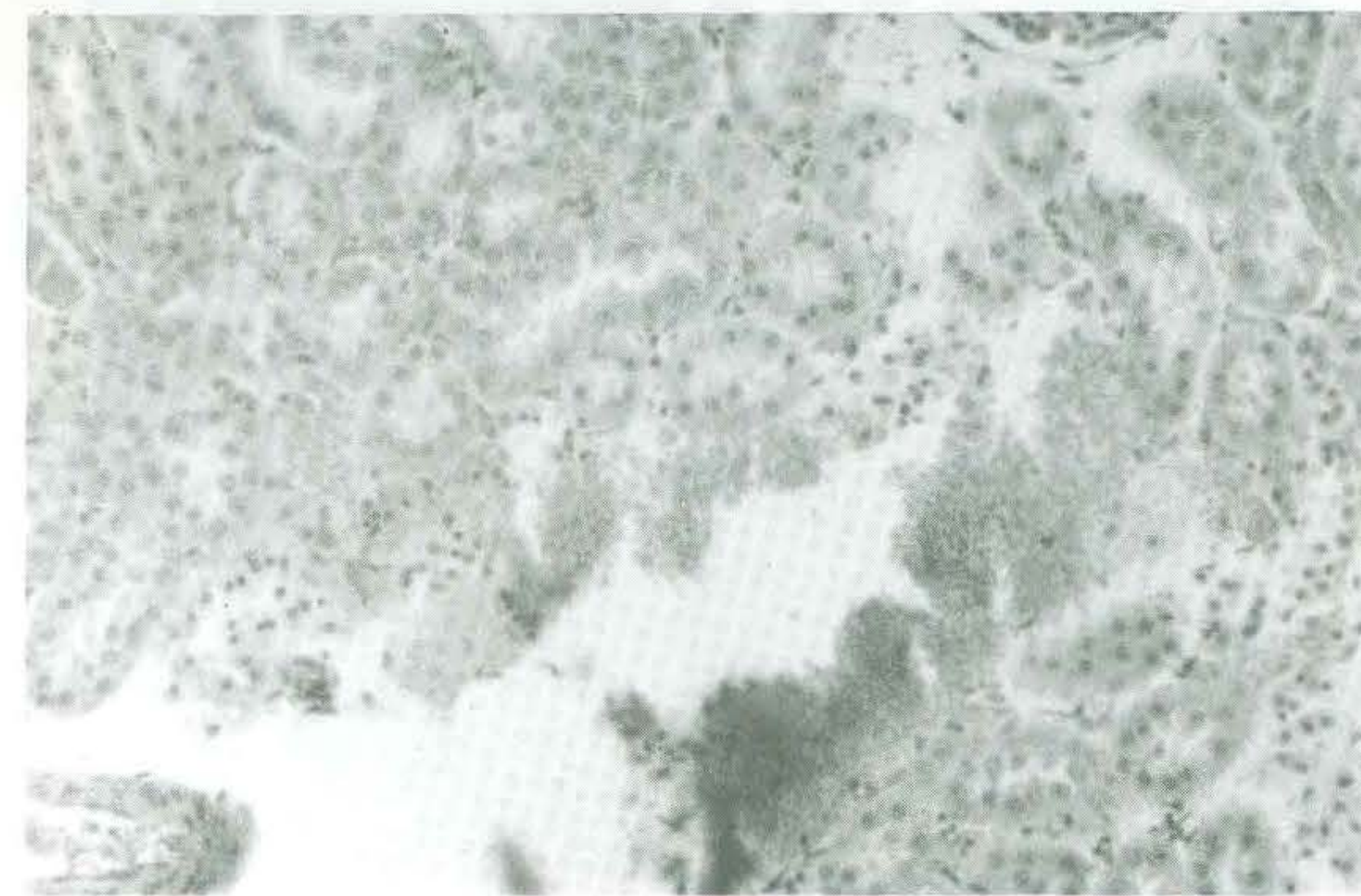


Figura I.- (continuación)

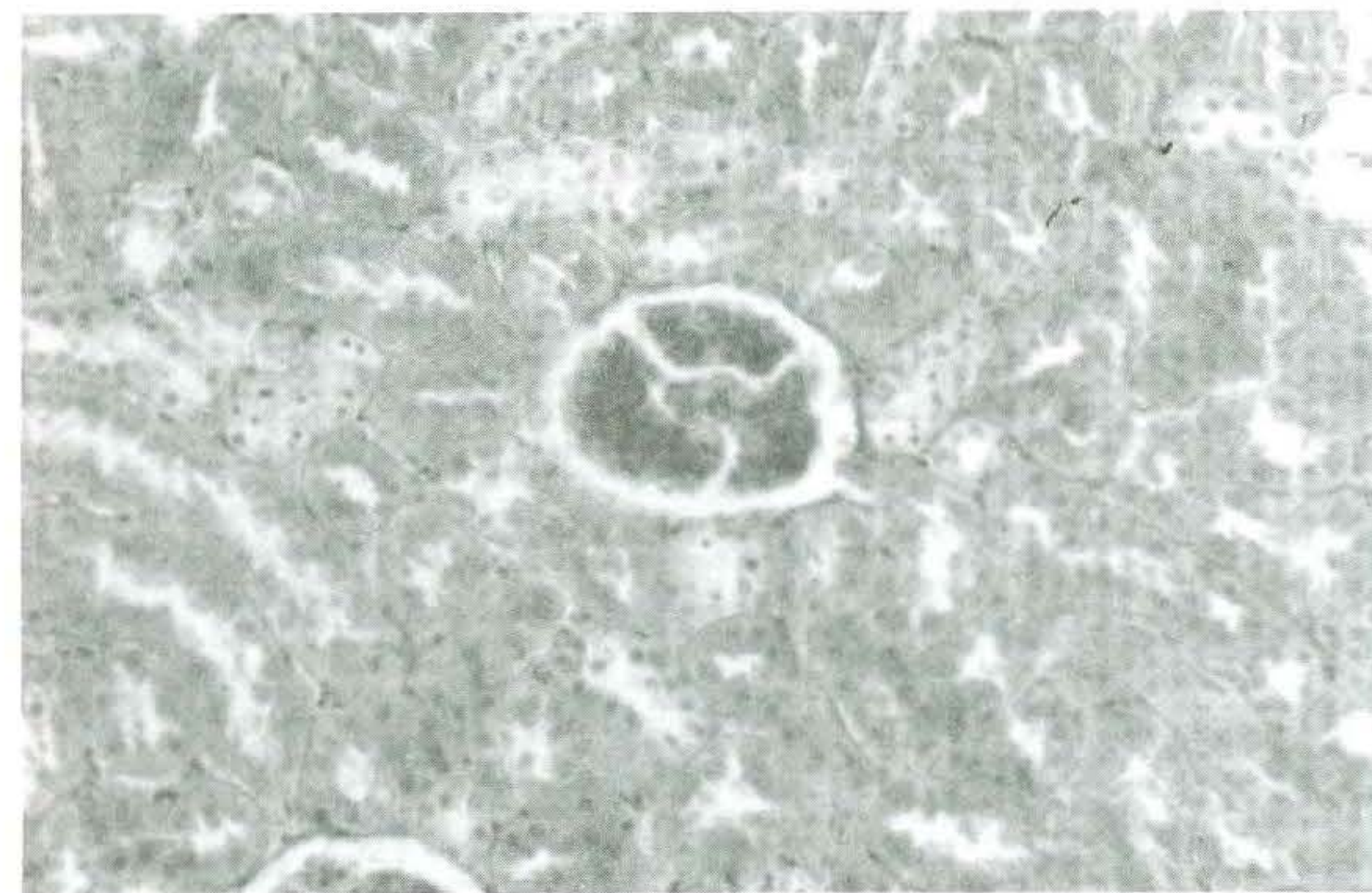
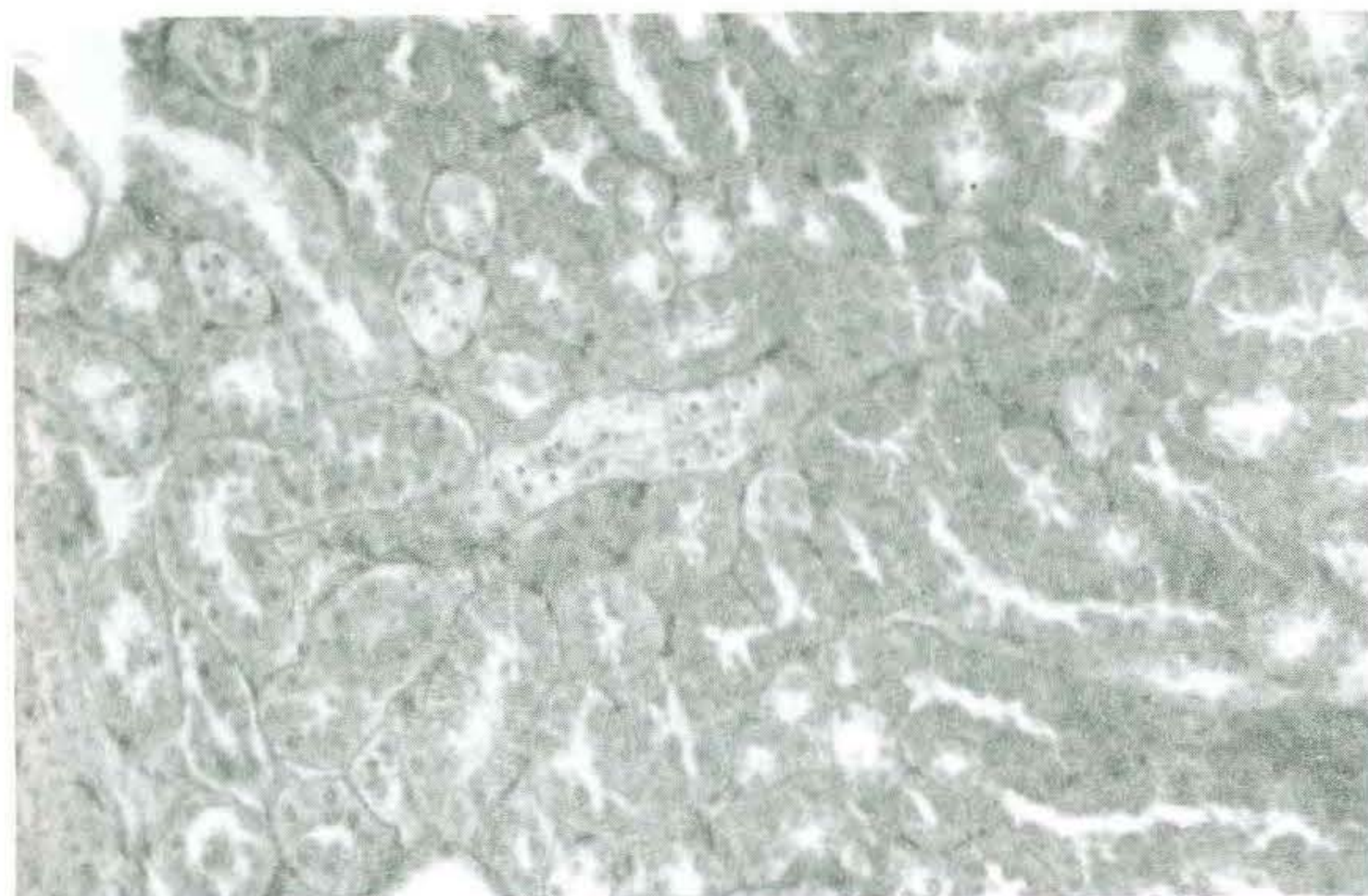


Figura I.- (continuación)

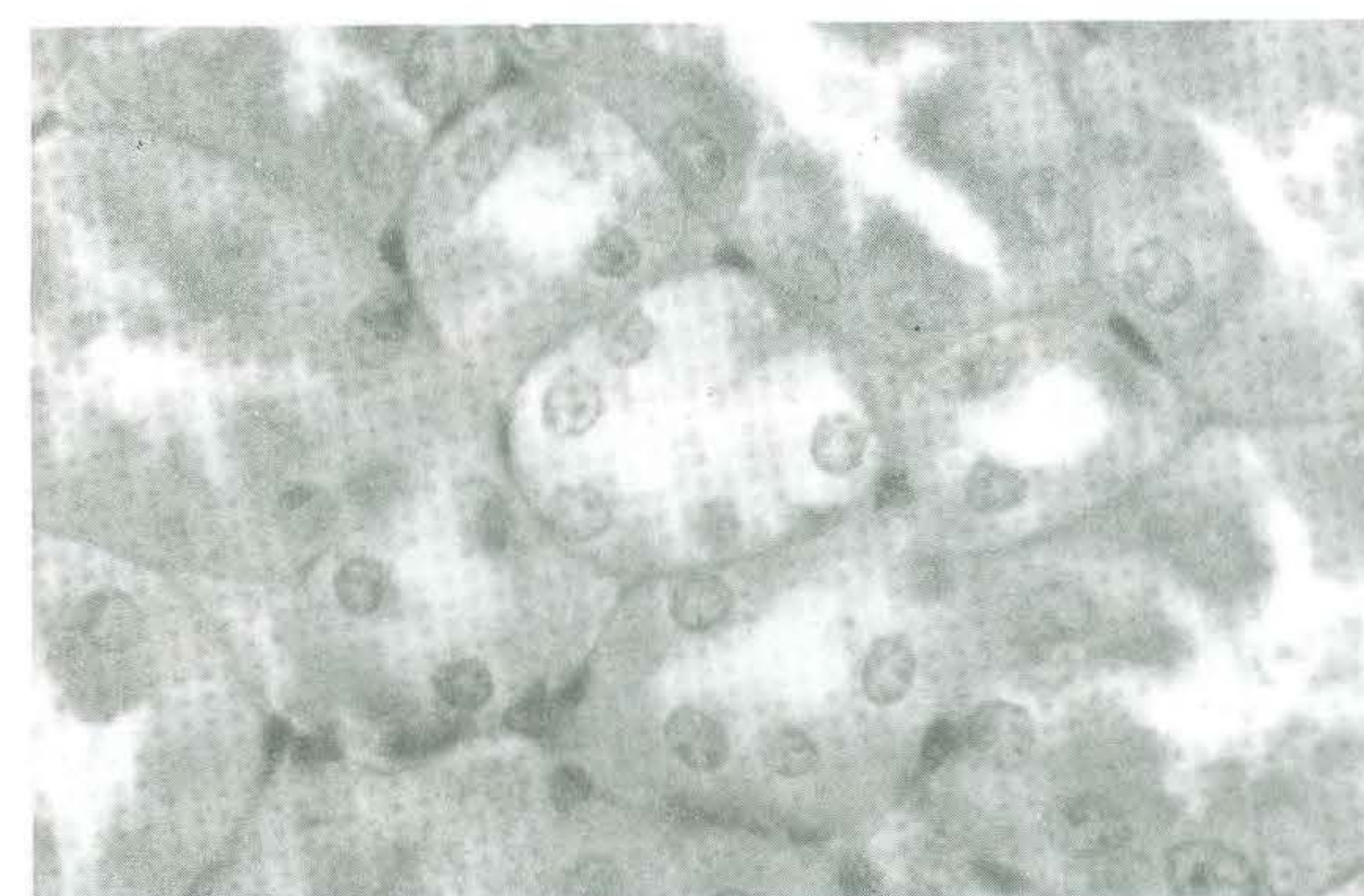


Figura I.- (continuación)

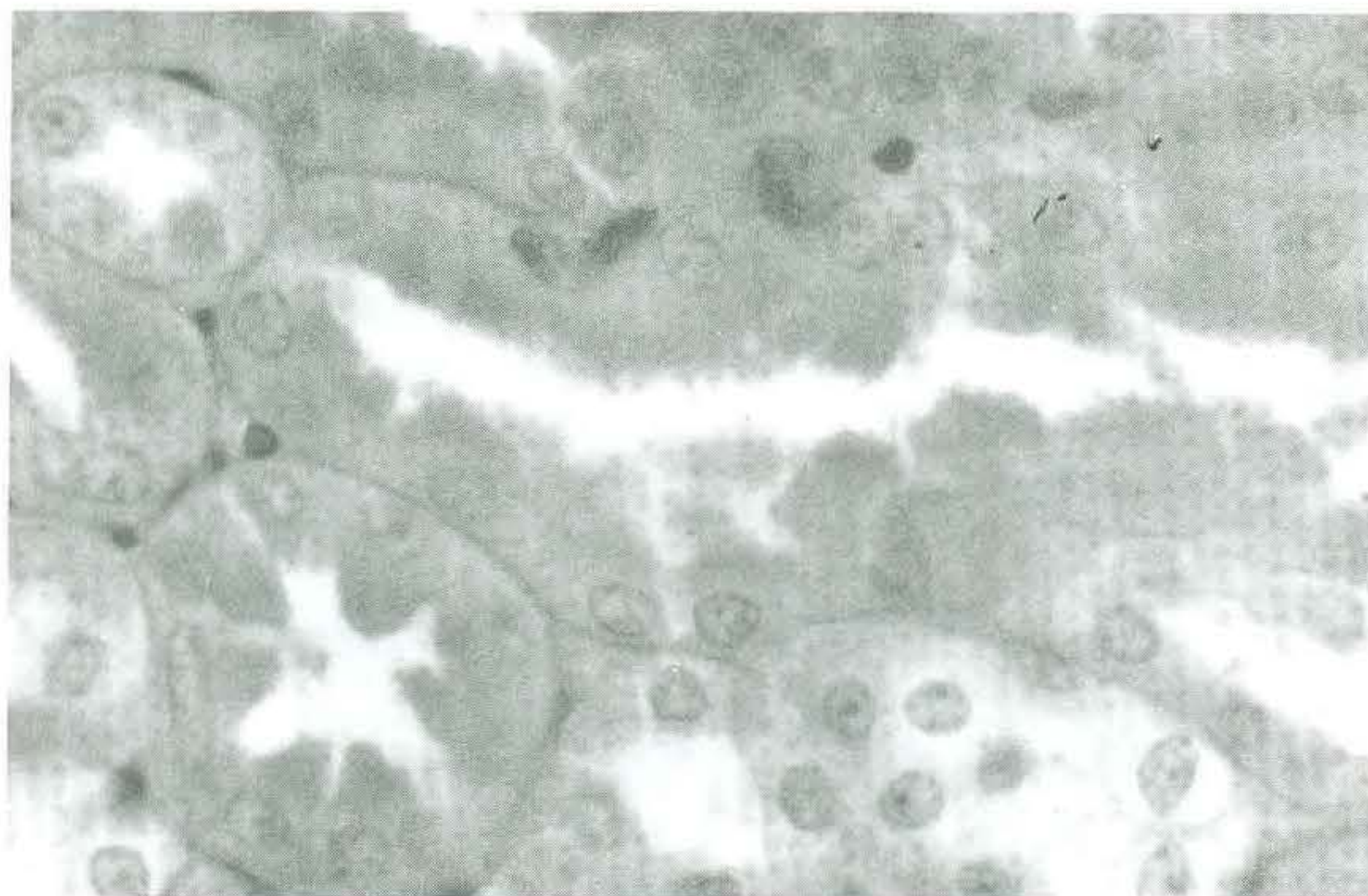
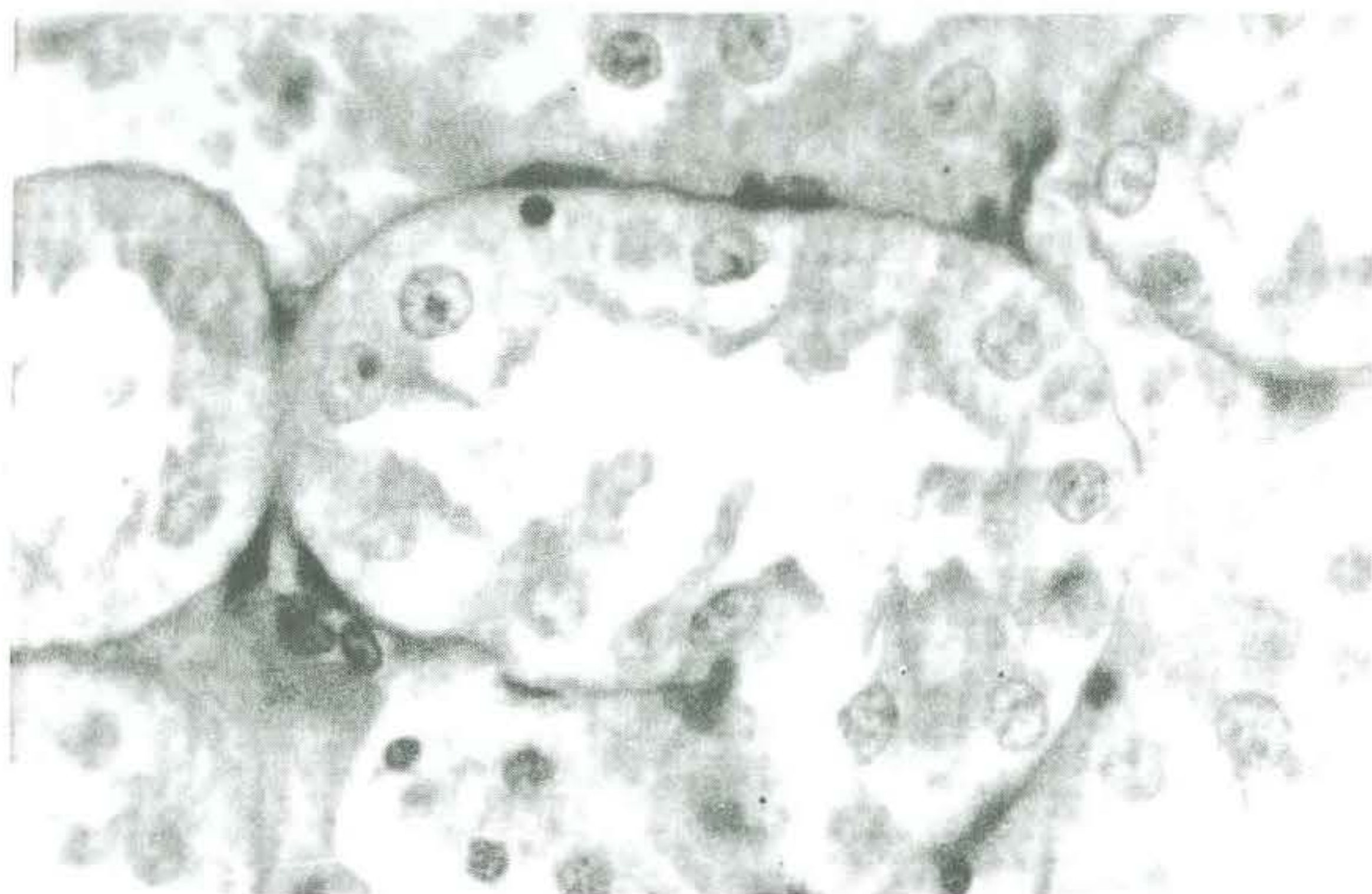


Figura I.- (continuación)

de estructuras neutras de simetría posible cuadrado plana, en las que el ligando NBR actúa como ligando bidentado cediendo densidad electrónica desde sus dos dobles enlaces hacia los iones Rh(I) o Ir(I).

También los ligandos (L) –derivados de xantatos– actuarían como ligandos monoaniónicos bidentados hacia los iones Rh(I) e Ir(I), enlazándose sus “pinzas” CS_2^- con el Rh(I) y el Ir(I), en la forma resonante que implica

deslocalización π electrónica sobre dichas “pinzas”, es decir $\text{R}-\text{O}-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{S} \\ (-) \\ \text{S} \end{smallmatrix}$.

En efecto los espectros I.R. de los complejos presentan las siguientes características generales que, apoyan lo expresado en el párrafo anterior:

- Todos los complejos presentan una banda de intensidad moderada en el rango de frecuencias $330-360 \text{ cm}^{-1}$, y asignada a las vibraciones de tensión $\nu \text{ Ir-S}$ y $\nu \text{ Rh-S}$. Esta banda está ausente en los espectros de los ligandos (L) y (NBR) puros.
- Todos los complejos presentan una única banda de tensión $\nu \text{ C-S}$ en el rango de las frecuencias $1010-1120 \text{ cm}^{-1}$, lo que indica la existencia de un único orden de enlace C-S, y por lo tanto la actuación de los ligandos (L) como ligandos monoaniónicos bidentados en la forma resonante que implica deslocalización π electrónica sobre sus “pinzas”

CS_2^- , es decir $\text{R}-\text{O}-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{S} \\ (-) \\ \text{S} \end{smallmatrix}$.

- Todos los complejos presentan varias bandas intensas en los rangos de frecuencias $1800-2200$, $2000-2100$ y $450-480 \text{ cm}^{-1}$ (existentes también en el espectro I.R. del ligando NBR) y originados a las vibraciones de tensión y de formación de los enlaces C=C, C-C y C-H, del ligando NBR (Normornadieno).

Respecto a las actividades antitumorales (véase la Tabla II) podríamos sacar las siguientes observaciones generales.

- Los complejos del Rh(I) son más activos que los complejos del Ir(I) en ambas líneas de tumores.
- Los complejos del Rh(I) son también más tóxicos que los complejos del Ir(I), ya que sus LD_{50} aproximados $> 500-100 \text{ mg/Kg}$ para los complejos del Ir(I).

- 3) Los tumores ascíticos de Landschutz son más sensibles a la actuación de los complejos del Rh(I) y del Ir(I) que los tumores ascíticos de Ehrlich.
- 4) Las series $[\text{Rh}^{\text{I}}(\text{NBR})(\text{L})]^\circ$ e $[\text{Ir}^{\text{I}}(\text{NBR})(\text{L})]^\circ$ presentadas en este trabajo, son menos activas que sus homólogos $[\text{M}^{\text{I}}(\text{COD})(\text{L})]^\circ$ y $[\text{Rh}^{\text{I}}(\text{CO})_2(\text{L})]^\circ$, donde $\text{M} = \text{Rh}(\text{I}), \text{Ir}(\text{I}), \text{COD} = 1,5$ ciclooctodieno y $\text{L} =$ aril o alquil ditiocarbamatos o xantatos, descritos recientemente por Craciunescu y colaboradores (15-17).
- 5) A medida que disminuyen las cargas π electrónicas localizadas sobre las "pinzas" CS_2 de los ligandos (L), no disminuye —como era de esperar— la actividad antitumoral de los complejos del Rh(I) y del Ir(I) y por lo tanto, no se puede establecer ninguna relación entre las actividades anticancerosas y el grado posible de la interacción $\text{Rh}^{\text{I}}-\text{CS}_2$ y/o $\text{Ir}^{\text{I}}-\text{CS}_2$ (véase también la Tabla I).

Respecto a las actividades antitripanosómicas "in vivo" de los complejos del Rh(I) y del Ir(I) (véase la Tabla III) podemos observar los siguientes aspectos generales:

- 1) Los complejos del Rh(I) son más activos que los complejos del Ir(I).
- 2) Ambos tipos de complejos tienen escasísimo efecto frente a *T. cruzi* (epimastigotes), *T. congolense* y *T. equiperdum*, siendo en cambio bastante activos frente a las infecciones causadas por *T. evansi* (venezueliense).
- 3) Hay una correlación evidente entre el efecto de los complejos frente a *T. evansi* (venezueliense) y sus efectos antitumorales.

Cuanto mejor actúa un complejo del Rh(I) y del Ir(I) sobre los tumores, mejores efectos antitripanosómicos "in vivo" se pueden observar. Quizás esto se debe a la estructura cuadrado plana y neutra de los complejos $[\text{M}^{\text{I}}(\text{NBR})(\text{L})]^\circ$, que podrían actuar como agentes alquilantes e intercalantes, se sobre el ADN tumoral, sea sobre el ADN del Kinetoplasto de las tripanosomas.

Respecto al perfil toxicológico de los nuevos complejos (véase la Tabla IV) es importante observar el elevado potencial nefrotóxico (elevaciones de más de 40-50% en los niveles de % mg urea y % mg creatinina), tanto de los complejos del Rh(I) como del Ir; en cambio no parece afectada la función hepática (los niveles enzimáticos "GOT" y "SGOT" no suben en más del 25-30% respecto a los controles), ni parece tampoco que se manifieste alguna toxicidad sanguínea importante (ya que los cocientes L/N no bajan en más de 20% respecto a los controles). Todo ello para la administración vía i.p. como suspensiones en "Teween" de las $\frac{1}{2}$ de los LD50 de los complejos, y lecturas de los resultados a las 192 horas.

Los resultados de microscopía óptica —véase Figura I— de los cortes semifinos de los riñones de las ratas tratadas con $\frac{1}{2}$ LD50 del complejo más activo (es decir $[\text{Rh}^{\text{I}}(\text{NBR})(\text{L})]^\circ$ donde $\text{L} =$ norbornadieno y $\text{L} =$ ciclopentil xantato, cuyo LD50 = 450 mg/Kg) confirman la elevada toxicidad renal de este complejo.

En la Figura I (comprende las microfotografías 3.1-3.10) se indican los efectos de la administración de la $\frac{1}{2}$ LD50 del complejo $[\text{Rh}^{\text{I}}(\text{NBR})(\text{L})]^\circ$, donde $\text{L} =$ ciclopentilxantato, por vía i.p. como suspensión en "Tween" (lectura a las 192 horas) sobre los cortes semifinos del riñón (x80).

En la microfotografía 3.1 se observa ligero aumento de contenidos seroalbuminosos en las luces tubulares, los glomérulos aparecen con ligero aumento de densidad del anillo. En la foto 3.2 se aprecian unos focos hemorrágicos-hiperémicos con signo de ligera congestión vascular; estos focos hemorrágicos son aún más intensos en la Foto 3.3.

En la Foto 3.4 se aprecian glomérulos con aumento ligero en la densidad del anillo, y matriz mesangial, así como la presencia de algún polinuclear.

En la Foto 3.5 se aprecia al área tubular en la que se ve aumento de material sero-albuminoide, así como un aumento ligero del citoplasma celular, pérdida parcial y focal de las microvellosidades (tinción PAS, x80).

En la Foto 3.6. (x80, PAS), se aprecia la pérdida parcial de las microvellosidades, aumento del contenido citoplasmático. En las Fotos 3.7; 3.8; 3.9; y 3.10 (tinción PAS, x80) se observan detalles de los túbulos contorneados proximales con desprendimientos focales de microvellosidades. Se aprecia también un notable aumento del material albuminoideo en la luz de los T.C.P. (túbulos contorneados proximales), así como un incremento en el tamaño del citoplasma celular sin alteraciones nucleares. En conclusión se puede poner de manifiesto el hecho de que hay una buena correlación entre los datos de histopatología renal detallados más arriba, y los contenidos % mg urea, % mg creatinina medidos en la sangre de las ratas (véase la Tabla IV) y que aparecen aumentados en 40% - 50% respecto a los controles, indicándose así que el complejo $[\text{Rh}^{\text{I}}(\text{NBR})(\text{L})]^\circ$ donde $\text{L} =$ ciclopentilxantato, induce (para $\frac{1}{2}$ de su LD50 y lectura de los resultados a las 192 horas) apreciables efectos nefrotóxicos.

IV. AGRADECIMIENTOS

El Profesor Dr. D.G. Craciunescu, agradece a las Compañías "Johnson-Matthey Ltd" (Inglaterra) y "Platinum Rustenburg Mines" (Sur Africa) por las sales de los metales nobles, recibidas gratuitamente.

BIBLIOGRAFIA

- (1) FARRELL, N. y colaboradores (1984) *J. Biochem. Pharm.* 33:961-971.
- (2) FARRELL, N. y colaboradores (1983). Ponencia presentada al "Congreso Internacional sobre complejos del grupo del platino en Quimioterapia del cáncer" (Vermont, USA, Junio, 1983).

- (3) FARRELL, N. y colaboradores (1984). Comunicación privada al Profesor Dr. D.G. Craciunescu.
- (4) RUIZ PEREZ, L.M. y colaboradores (1987) *J. Parasitology* 73 (2):272-277.
- (5) RUIZ PEREZ, L.M. y colaboradores (1987) *Tropical Medicine & Parasitology* 38:45-48.
- (6) OSUNA, A. y colaboradores (1986) *Drug Research* 36 (1), 13-16. Ibid *Drug Research* 38(1), 312-314.
- (7) CRACIUNESCU, D. y colaboradores (1989) *An. Real Acad. Farm.* 55:213-236.
- (8) CRACIUNESCU D. y colaboradores (1985) *An. Real Acad. Farm.* 51:241-268.
- (9) CRACIUNESCU, D. y colaboradores (1988) *An. Real Acad. Farm.* 54:46-49.
- (10) SAVA, G. y colaboradores (1985) *Anticancer Research* 5, 249-252.
- (11) SAVA, G. y colaboradores (1984) *Eur. J. Clin. Oncol.* 29:841-847.
- (12) SAVA, G. y colaboradores (1983) *Chem. Biol. Int.* 45:1-6.
- (13) SAVA, G. y colaboradores (1987) *Inorgánica Chimica Acta* 137:69-71.
- (14) SAVA, G. y colaboradores (1978) *Chem. Biol. Interactions* 22:231-236.
- (15) CRACIUNESCU, D. y colaboradores (1986) *An. Real Acad. Farm.* 52:45-64.
- (16) CRACIUNESCU, D. y colaboradores (1990) Trabajo en imprenta en *An. Real Acad. Farm.*
- (17) CRACIUNESCU, D. y colaboradores (1990) Comunicación al "First Int Symposium on Metals ions in Biology & Medicine" (Reims, Francia)
- (18) COCEVAR, G. y colaboradores (1972) *J. Organometallic Chem.* 35:389-395.

Recibido: 7 de febrero 1990.

Antiseptic properties of p-alkylphenols and their correlations with the transfer free energy from water to micelles and topological parameters

L. SEPULVEDA

*Departamento de Química. Facultad de Ciencias.
Universidad de Chile, Casilla 653, Santiago.*

E. S. CORNWELL.

*Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.
Casilla 233, Santiago.*

RESUMEN

Propiedades antisépticas de fenoles p-alquílicos y sus correlaciones con la energía libre de transferencia desde agua a micelas y a parámetros topológicos.

Se proponen correlaciones lineales entre las energías libres estándares de los fenoles, p-cresol, p-etil fenol, p-propil fenol, p-t-butil fenol y p-t-amil fenol desde el agua a micelas catiónicas y aniónicas con efectos antibacteriales sobre *M. Pirogenes var. aureous* y *S. tifosa*. Los fenoles interactúan más fuertemente con las micelas catiónicas que con las aniónicas. Sin embargo, estos fenoles presentan casi el mismo efecto antibacterial, el cual se ve aumentado con el número de átomos de carbono de su cadena p-alquílica.

También se proponen correlaciones topológicas de las propiedades antisépticas de estos fenoles.

Palabras clave: Estructura actividad de fenoles.— Propiedades antisépticas.— Micelas.

SUMMARY

Linear correlations are presented between the standard free energies of phenols, p-cresol, p-ethyl phenol, p-propyl phenol, p-t-butyl phenol and p-t-amyl phenol from water to cationic and anionic micelles with the antibacterial effects of these phenols upon *M. Pyrogenes var. aureous* and *S. typhosa*. Phenols interact more strongly with cationic than with anionic micelles. However, they present almost the same antibacterial effect which is enhanced with the number of carbon atoms of their p-alkyl chain.

Topological correlations of the antiseptic properties of phenol are also presented.

Key words: Structure activity of phenols.— Antiseptic properties.— Micelles.

INTRODUCTION

Many attempts have been made in order to correlate physical chemistry properties of biologically active molecules with their actual or experimental capabilities to produce some response in living organisms. In this context, the works of Hansch et col. are remarkable (1-3). The approach used by Hansch