



# SYNTHESE, PURIFICATION ET SEPARATION PAR CHROMATOGRAPHIE EN PHASE LIQUIDE DES COMPLEXES ORGANOMETALLIQUES DE RUTHENIUM(II) ET DE RHODIUM(III). ETUDE DE LEURS PROPRIETES CYTOTOXIQUES

**ABOURA Wassila**

Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed Boudiaf, BP 1505, El M'naouer, 31000 Oran, Algérie

## Introduction

La présence, dans la structure des complexes organométalliques, de fragments organiques tels que le noyau triazole, le groupe pyridyle et la fonction thiol induit des sites de coordination potentiels, et lui confère des propriétés catalytiques et biologiques et thérapeutiques particulièrement intéressantes. L'utilisation de ligands chélateurs réduit considérablement la probabilité d'échange de ligands et moduler les effets électroniques au niveau du métal, deux facteurs essentiels dans l'activité biologique et médicamenteuse des complexes organométalliques de type piano-stool. L'utilisation de la HPLC sur silice joue un rôle majeur dans la purification, la séparation des différents constituants et le contrôle qualité des complexes organométalliques dotés de propriétés thérapeutiques. Le présent travail a pour but l'élaboration, la purification et la séparation par chromatographie en phase liquide et enfin la caractérisation structurale de deux séries de complexes organométalliques de ruthénium(II) et de rhodium(III) à vertus thérapeutiques. La dernière partie de nos travaux a enfin porté sur la réalisation d'une série de tests *in vitro*, visant à valoriser les différents complexes obtenus sur le plan biologique.

## Discussion

Une base de Schiff tridentée a donc été additionnée à des complexes précurseurs de type ( $\eta^6$ -*p*-cymène) Ruthénium et ( $\eta^5$ -Cp\*)Rhodium, en vue de la préparation de différents types de complexes organométalliques diversement substitués. L'addition des complexes précurseurs à la base de Schiff chélatante, en solution alcoolique, a conduit à la formation de deux séries de complexes organométalliques **1-6** de type piano stool **image 1**. Les produits résultants ont fait l'objet d'une purification par **HPLC sur gel de silice** provoquée par l'écoulement continu d'un éluant de choix préalablement choisi passant dans la colonne par gravité et sous l'effet d'une faible pression. Les composants sont entraînés par l'éluant à des vitesses différentes en fonction de leurs affinités avec la silice et avec l'éluant. L'utilisation de la HPLC a permis la séparation et la purification des complexes dont les structures ont été explorées et confirmées par différentes techniques d'analyse, telles que la diffraction des rayons X, l'analyse élémentaire, UV-visible, Infra rouge, RMN et spectrométrie de masse **image 2**.

Suite aux analyses, les espèces organométalliques finales obtenues s'avèrent être des complexes demi-sandwich, dotés d'un arrangement de type **piano-stool**. L'insertion d'un groupe **alcoxy**, provenant du milieu réactionnel, sur l'atome de carbone de la fonction imine, transforme la base de Schiff en un dérivé saturé alcoylé, portant comme substituant un méthyle, un éthyle ou un isopropyle, selon que la réaction est réalisée dans le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol, respectivement.

L'activité cytotoxique des complexes de rhodium et de ruthénium a enfin été explorée vis-à-vis de trois lignées cellulaires humaines, à savoir les cellules cancéreuses **(A2780)** et **(A2780cisR)** et la lignée non cancéreuse **HEK293**, en guise d'indicateur de la sélectivité des complexes étudiés **Image 4**.

Les résultats cytotoxiques obtenus ont été comparés à ceux de deux autres complexes dont les propriétés biologiques sont avérées, à savoir le cisplatine et le RAPTA-C. Seuls les complexes de rhodium s'avèrent être efficaces envers les cellules des tumeurs ovariennes A2780. S'il s'avèrent être 10 fois moins cytotoxique que le cisplatine, nos complexes ne présentent, **avantageusement**, aucune cytotoxicité perceptible envers les cellules HEK293 non tumorigènes..

## Résultats

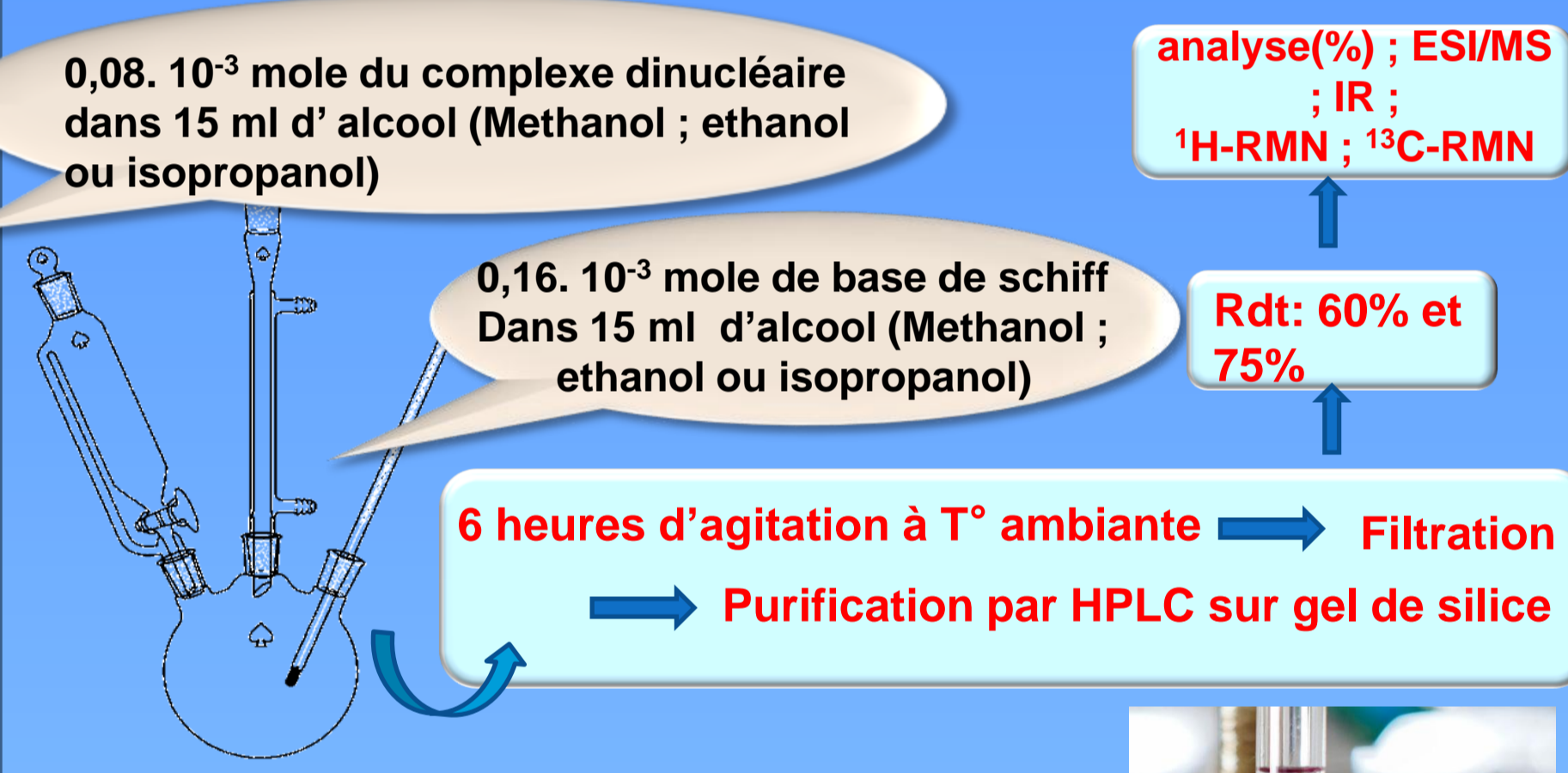


Image 1 : préparation des complexes 1-6

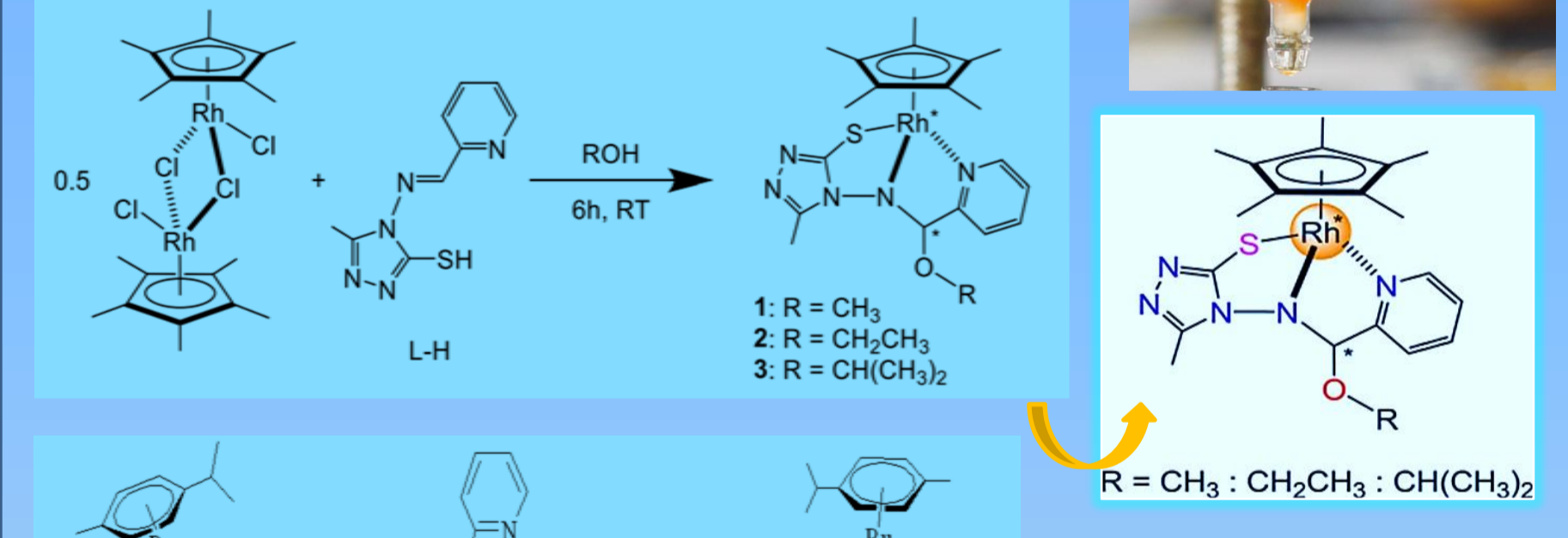


image 3 : Spectre RMN 1H du complexe de ruthenium

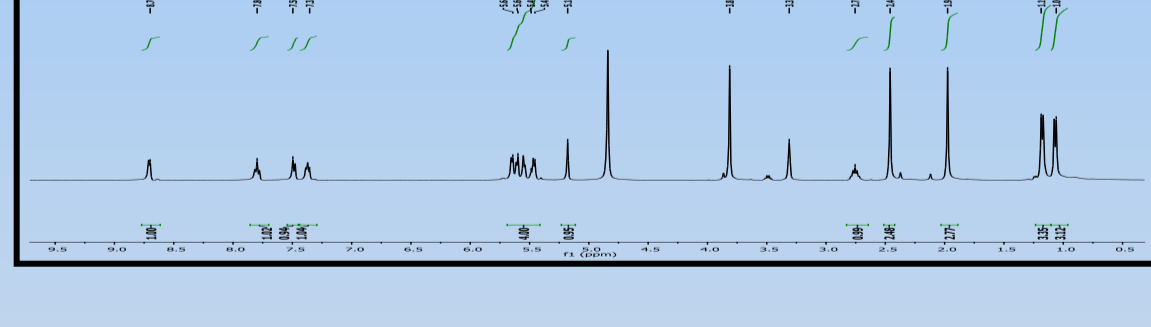
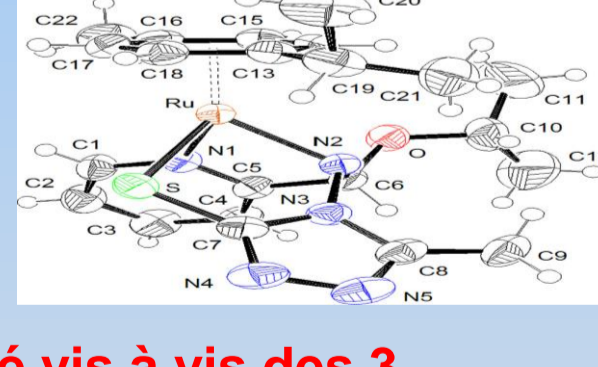


Image 2. 1ESI/MS des complexes 1-3

Complexe	m/z	Formule [M+H] <sup>+</sup>
1	488.1	[C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> ORhS]
2	502.1	[C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> ORhS]
3	516.2	[C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> ORhS]



## Conclusions

L'utilisation de la HPLC sur silice s'avère être une méthode analytique efficace dans la séparation et la purification des complexes organométalliques. Cette méthode de purification a mis en exergue leurs potentialité thérapeutiques vis à vis des souches pathogènes.

Si les complexes organométalliques de rhodium s'avèrent être 10 fois moins cytotoxiques que le cisplatine, nos complexes ne présentent, avantageusement, aucune cytotoxicité perceptible envers les cellules HEK293 non tumorigènes, ce qui en fait, potentiellement, une alternative intéressante au cisplatine dans la lutte contre certaines tumeurs cancéreuses.

La cytotoxicité des complexes 1-3 ont été évalué vis à vis des 3 cellules cancéreuses et comparés au cisplatin et RAPTA-C

Image 4 : IC50 values of complexes 1-3, RAPTA-C and cisplatin in the three cells

compound	A2780 (μM)	A2780cisR (μM)	HEK293 (μM)
cisplatin	2.3 ± 0.6	31 ± 3	8.4 ± 0.9
RAPTA-C	> 200	> 200	> 200
1	> 200	> 200	> 200
2	21 ± 2	> 200	> 200
3	> 200	> 200	> 200

**COMPLEXE 2 :**  
10 fois moins cytotoxique que le cisplatine pour A2780, mais pas de toxicité vis à vis HEK293 non cancéreuse

**CISPLATIN :**  
largement utilisé, agent d'alkylation cytotoxique vis à vis A2780 (IC50 = 2.3 ± 0.6 μM), mais affiche une sélectivité limitée envers HEK293 (8.4 ± 0.9 μM)

## Remerciements

ABOURA Wassila remercie B.TERRIEN et l'université de Neuchatel (Suisse) son le support financier