

Д. Зарума^а, Э. Лукевиц, Л. Игнатович*, И. Шестакова,
И. Домрачева, В. Бридане, Э. Яценко, Я. Ашакс^а

**СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ КОМПЛЕКСНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ ОЛОВА, ВАНАДИЯ, МОЛИБДЕНА
С ХИНОЛИНТИОЛОМ И ЕГО МЕТИЛ-
И МЕТОКСИПРОИЗВОДНЫМИ**

Синтезирован ряд 8-хинолинтиолатов и 3-метил-, 4-метил-, 5-метил-, 6-метил-, 7-метил- и 6-метокси-8-хинолинтиолатов олова(II), ванадия(IV) и молибдена(VI). Изучена их цитотоксичность на опухолевых клетках HT-1080 (фибросаркома человека) и MG-22A (гепатома мыши). Установлено, что очень высокой цитотоксичностью к обеим линиям клеток обладают все исследованные комплексы 8-хинолинтиола и большинство комплексов производных 8-хинолинтиола. Их токсичность по отношению к нормальным фибробластам мышинных эмбрионов NIH 3T3 зависит от положения заместителя в хинолиновом кольце. Менее токсичными являются комплексы олова и ванадия с 4-метил-, 5-метил- и 6-метоксипроизводными 8-хинолинтиола. Наибольшей селективностью цитотоксического действия отличаются 4-метил-, 5-метил- и 6-метокси-8-хинолинтиолаты ванадия.

Ключевые слова: метил(метокси)-8-хинолинтиолаты ванадия, молибдена и олова, синтез, токсичность, цитотоксичность.

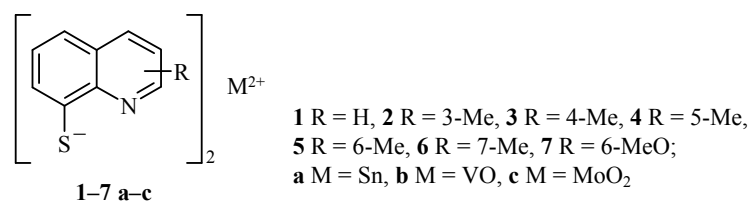
Ранее нами показано, что 8-хинолинселенолаты ртути, кадмия, индия, висмута, мышьяка, палладия [1] и 8-хинолинтиолаты кадмия, меди, индия, сурьмы, висмута, палладия, платины, рутения, осмия, иридия [2] обладают высокой цитотоксичностью к опухолевым клеткам HT-1080 (фибросаркома человека), MG-22A (гепатома мыши), Neuro 2A (нейробластома мыши) и к мышинной меланоме B-16. Однако все эти соединения, проявляющие высокую активность к опухолевым клеткам, токсичны и по отношению к нормальным фибробластам мышинных эмбрионов NIH 3T3. Мы предположили, что токсичность высокоактивных, уже изученных, 8-хинолинтиолатов металлов можно существенно уменьшить заменой металла. Хорошо известно, что органические комплексы ванадия [3], молибдена [4–6] и олова [7, 8] с различными лигандами обладают противоопухолевой активностью.

При сравнении цитотоксичности 8-хинолинселенолатов [1] и 8-хинолинтиолатов металлов [2] обнаружено, что комплексы кадмия обладают сравнимой активностью к клеткам HT-1080 и MG-22A, а комплексы индия и палладия – к клеткам HT-1080. Другие комплексы висмута, иридия, родия, рутения, осмия со связью металл–сера значительно более активны, чем их аналоги со связью металл–селен.

Ранее проведенные нами исследования комплексных соединений метилзамещенных 8-хинолинселенола [9, 10], метил- и метоксизамещенных 8-хинолинтиола [11] и производных ди(8-хинолил)дисульфида показали, что характер заместителя и его положение в хинолиновом кольце, а также природа металла существенно влияют на противоопухолевую активность

и токсичность комплексов [12]. Цель настоящего исследования – оценка влияния природы металла и лиганда на цитотоксичность комплексов, а также сравнение цитотоксической активности и токсичности аналогичных по строению соединений.

Для уменьшения токсичности и увеличения селективности цитотоксического действия 8-хинолинтиолатов металлов мы синтезировали серии 8-хинолинтиолатов (**1**), 3-метил- (**2**), 4-метил- (**3**), 5-метил- (**4**), 6-метил- (**5**), 7-метил- (**6**) и 6-метокси-8-хинолинтиолатов (**7**) олова (**a**), ванадия (**b**) и молибдена (**c**) (табл. 1) и изучили их цитотоксичность (табл. 2) на двух линиях опухолевых клеток HT-1080 и MG-22A, а также на нормальных мышечных фибробластах NIH 3T3, которые служили и для оценки токсичности соединений (альтернативный метод определения LD₅₀ [13]).



Полученные результаты показывают, что в изученных сериях соединений очень высокой цитотоксичностью к опухолевым клеткам HT-1080 и MG-22A обладают комплексы олова, ванадия и молибдена с хинолинтиолом **1a–c** (IC₅₀ < 1 мкг/мл). Сравнимой активностью обладают комплексы олова с метил- и метоксипроизводными (**2a–7a**), молибдена с 3-метил- (**2c**) и 7-метилпроизводными (**6c**), ванадия с 4-метил- (**3b**) и 6-метоксипроизводными (**7b**).

Цитотоксичность комплексов метил- и метоксипроизводных мало зависит от характера заместителя и металла, в то же время их токсичность зависит от характера и положения заместителя в хинолиновом кольце и природы металла. Введение метильной или метоксигруппы в хинолиновое кольцо уменьшает токсичность большинства комплексов по сравнению с токсичностью незамещенного хинолинового лиганда. Более существенно это отразилось на токсичности комплексов ванадия с метильной группой в положении 4 (соединение **3b**, LD₅₀ 564 мг/кг), в положении 5 (соединение **4b**, LD₅₀ 498 мг/кг) и метоксигруппой в положении 6 (соединение **7b**, LD₅₀ 358 мг/кг).

По селективности действия 4-метил-, 5-метил- и 6-метокси-8-хинолинтиолаты ванадия **3b**, **4b** и **7b** превосходят незамещенный комплекс **1b**. Цитотоксичность 6-метокси-8-хинолинтиолатов олова (**7a**), ванадия (**7b**) и молибдена (**7c**) сравнима с цитотоксичностью 6-метокси-8-хинолинтиолатов других металлов [11], однако токсичность первых значительно меньше.

При сравнении цитотоксичности и токсичности 8-хинолинтиолатов олова, ванадия и молибдена и ранее нами изученных 8-хинолинтиолатов других металлов обнаружено, что большинство комплексов обладают сравнимой цитотоксической активностью. 8-Хинолинтиолаты олова, ванадия и молибдена значительно менее токсичны (LD₅₀ 128–390 мг/кг), чем большинство 8-хинолинтиолатов металлов (LD₅₀ < 20 мг/кг), за исключением 8-хинолинтиолатата кадмия, который характеризуется менее выраженной токсичностью (LD₅₀ 527 мг/кг) [2].

Физико-химические характеристики синтезированных соединений 1–7*

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Выход, %
		С	Н	N	
8-Хинолинтиолаты					
1a	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ S ₂ Sn	<u>48.70</u>	<u>2.60</u>	<u>6.23</u>	80
		49.23	2.75	6.38	
1b	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ OS ₂ V	<u>56.42</u>	<u>3.16</u>	<u>7.12</u>	85
		55.81	3.12	7.23	
1c	C ₁₈ H ₁₂ MoN ₂ O ₂ S ₂	<u>48.64</u>	<u>2.60</u>	<u>6.14</u>	80
		48.22	2.70	6.25	
3-Метил-8-хинолинтиолаты					
2a	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ S ₂ Sn	<u>51.80</u>	<u>3.55</u>	<u>5.90</u>	83
		51.42	3.45	6.00	
2b	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ OS ₂ V	<u>57.50</u>	<u>3.94</u>	<u>6.66</u>	85
		57.82	3.88	6.74	
2c	C ₂₀ H ₁₆ MoN ₂ O ₂ S ₂	<u>50.81</u>	<u>3.30</u>	<u>5.81</u>	84
		50.42	3.39	5.88	
4-Метил-8-хинолинтиолаты					
3a	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ S ₂ Sn	<u>51.04</u>	<u>3.51</u>	<u>5.90</u>	85
		51.42	3.45	6.00	
3b	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ OS ₂ V	<u>57.50</u>	<u>3.80</u>	<u>6.80</u>	84
		57.82	3.88	6.74	
3c	C ₂₀ H ₁₆ MoN ₂ O ₂ S ₂	<u>50.12</u>	<u>3.30</u>	<u>5.82</u>	84
		50.42	3.39	5.88	
5-Метил-8-хинолинтиолаты					
4a	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ S ₂ Sn	<u>51.01</u>	<u>3.39</u>	<u>5.90</u>	83
		51.42	3.45	6.00	
4b	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ OS ₂ V	<u>58.21</u>	<u>3.78</u>	<u>6.65</u>	80
		57.82	3.88	6.74	
4c	C ₂₀ H ₁₆ MoN ₂ O ₂ S ₂	<u>50.02</u>	<u>3.29</u>	<u>5.83</u>	84
		50.42	3.39	5.88	
6-Метил-8-хинолинтиолаты					
5a	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ S ₂ Sn	<u>51.80</u>	<u>3.34</u>	<u>5.89</u>	80
		51.42	3.45	6.00	
5b	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ OS ₂ V	<u>57.40</u>	<u>3.78</u>	<u>6.65</u>	84
		57.82	3.88	6.74	
5c	C ₂₀ H ₁₆ MoN ₂ O ₂ S ₂	<u>50.80</u>	<u>3.27</u>	<u>5.80</u>	85
		50.42	3.39	5.88	
7-Метил-8-хинолинтиолаты					
6a	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ S ₂ Sn	<u>51.01</u>	<u>3.36</u>	<u>5.89</u>	80
		51.42	3.45	6.00	
6b	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O S ₂ V	<u>57.45</u>	<u>3.78</u>	<u>6.66</u>	85
		57.82	3.88	6.74	
6c	C ₂₀ H ₁₆ MoN ₂ O ₂ S ₂	<u>50.01</u>	<u>3.28</u>	<u>5.80</u>	80
		50.42	3.39	5.88	
6-Метокси-8-хинолинтиолаты					
7a	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₂ S ₂ Sn	<u>48.50</u>	<u>3.33</u>	<u>5.69</u>	80
		48.12	3.23	5.61	
7b	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₃ S ₂ V	<u>53.28</u>	<u>3.51</u>	<u>6.19</u>	84
		53.69	3.60	6.26	
7c	C ₂₀ H ₁₆ MoN ₂ O ₄ S ₂	<u>47.60</u>	<u>3.23</u>	<u>5.44</u>	80
		47.25	3.17	5.51	

* Полученные соединения **1–7 а–с** представляют собой высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся выше 350 °С с разложением.

Цитотоксичность синтезированных соединений 1–7*

Соединение	IC ₅₀ , мкг/мл					LD ₅₀ , мг/кг
	HT-1080		MG-22A		NIH 3T3	
	CV	MTT	CV	MTT	NR	
1a	< 1	< 1	< 1	< 1	1	128
1b	< 1	< 1	< 1	< 1	4	221
1c	< 1	< 1	< 1	< 1	12	390
2a	< 1	< 1	< 1	< 1	1	140
2b	1	1	1	1	6	274
2c	< 1	< 1	< 1	1	1	143
3a	< 1	< 1	< 1	< 1	3	234
3b	< 1	< 1	< 1	< 1	31	564
3c	3	3	1	1	1	190
4a	1	< 1	1	< 1	11	374
4b	1	1	2	2	26	498
4c	2	1	1	1	11	374
5a	< 1	< 1	< 1	< 1	2	187
5b	4	9	1	2	6	274
5c	1	1	2	2	3	219
6a	< 1	< 1	< 1	< 1	2	190
6b	6	1	4	2	1	125
6c	1	< 1	< 1	< 1	3	219
7a	< 1	< 1	< 1	< 1	4	254
7b	1	< 1	< 1	< 1	10	358
7c	4	1	3	2	3	229

* IC₅₀ – концентрация, вызывающая гибель 50% клеток; CV – кристаллический фиолетовый (действие на клеточные мембраны); MTT – бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2H-тетразолия (влияние на активность митохондриальных ферментов в клетке); NR - нейтральный красный; LD₅₀ – острая токсичность.

Полученные в данной работе результаты, наряду с ранее проведёнными исследованиями, показывают влияние характера металла и лиганда в комплексах 8-хинолинтиола и его производных на их цитотоксичность и токсичность, что необходимо для дальнейшего поиска соединений наиболее цитотоксических для опухолевых клеток и наименее опасных для нормальных клеток.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Элементные анализы выполнены на анализаторе Analyser CHN. Натриевая соль 8-хинолинтиола C₉H₆NSNa·2H₂O, 3-метил-8-хинолинтиол, 4-метил-8-хинолинтиол, 5-метил-8-хинолинтиол, 6-метил-8-хинолинтиол, 7-метил-8-хинолинтиол и 6-метокси-8-хинолинтиол синтезированы по описанным методам [14–20].

В синтезах используются следующие соли металлов: $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{VOSO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ и $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Синтез 8-хинолинтиолатов металлов (Sn, V, Mo) 1a–c (общая методика). К раствору 0.12 г (0.46 ммоль) 8-хинолинтиолатата натрия в 10 мл 80% EtOH при перемешивании прибавляют 5 мл ацетатного буфера (pH 5) и раствор соответствующей соли металла (0.19 ммоль) в 5 мл H_2O . Образовавшийся осадок 8-хинолинтиолатов **1a–c** отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из CHCl_3 .

Синтез 3-, 4-, 5-, 6- и 7-метил-8-хинолинтиолатов металлов (Sn, V, Mo) 2–6 a–c (общая методика). К раствору 0.1 г (0.54 ммоль) соответствующего метилзамещенного 8-хинолинтиола в 10 мл 80% EtOH при перемешивании прибавляют 5 мл ацетатного буфера (pH 5) и раствор соответствующей соли металла (0.22 ммоль) в 5 мл H_2O . Образовавшийся осадок метил-8-хинолинтиолатов **2–6 a–c** отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из CHCl_3 .

Синтез 6-метокси-8-хинолинтиолатов металлов (Sn, V, Mo) 7a–c (общая методика). К раствору 0.1 г (0.39 ммоль) гидрохлорида 6-метокси-8-хинолинтиола в 15 мл 80% EtOH, при перемешивании прибавляют 5 мл ацетатного буфера (pH 5) и раствор соли металла (0.17 ммоль) в 5 мл H_2O . Образовавшийся осадок 6-метокси-8-хинолинтиолатов **7a–c** отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из CHCl_3 .

Цитотоксичность соединений 1–7 a–c in vitro в отношении монослойных опухолевых клеток HT-1080 (фибросаркома человека) и MG-22A (гепатома мыши) и нормальных клеток NIH 3T3 (эмбриональные фибробласты мыши) определены на 96 луночных панелях с использованием красителей CV, MTT и NR по методике, описанной в работе [21]. Ожидаемую острую токсичность (LD_{50} мг/кг) вычисляли по методу [13], используя данные, полученные на культуре клеток NIH 3T3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Я. Ашакс, Ю. Банковский, Д. Зарума, И. Шестакова, И. Домрачева, А. Нестерова, Э. Лукевиц, *XTC*, 905 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 776 (2004)].
2. Э. Лукевиц, И. Шестакова, И. Домрачева, А. Нестерова, Д. Зарума, Я. Ашакс, *XTC*, 870 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 761 (2006)].
3. T. Kiss, T. Jakusch, in *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents*, M. Gielen, E. R. T. Tiekink (Eds.), J. Willey & Sons, Chichester, 2005, p. 143.
4. J. B. Waern, M. M. Harding, *J. Organomet. Chem.*, **689**, 4655 (2004).
5. H. Thomadaki, A. Karaliota, C. Litos, A. Scorilas, *J. Med. Chem.*, **50**, 1316 (2007).
6. V. Vrdoljak, I. Dilovic, M. Rubcic, S. K. Pavelic, M. Kralj, D. Matkovic-Calogovic, I. Piantanida, P. Novak, A. Rozman, M. Cindric, *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 38 (2010).
7. M. Gielen, E. Tiekink, in *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents*, M. Gielen, E. R. T. Tiekink (Eds.), J. Willey & Sons, Chichester, 2005, p. 421.
8. M. S. Sarma, S. Mazumder, D. Ghosh, A. Roy, A. Duthie, E. R. T. Tiekink, *Appl. Organomet. Chem.*, **21**, 890 (2007).
9. Э. Лукевиц, И. Шестакова, И. Домрачева, А. Нестерова, Я. Ашакс, Д. Зарума, *XTC*, 59 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 53 (2006)].
10. Э. Лукевиц, Д. Зарума, Я. Ашакс, И. Шестакова, И. Домрачева, В. Бридане, Э. Яценко, *XTC*, 230 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 182 (2009)].

11. Э. Лукевиц, Д. Зарума, Я. Ашакс, И. Шестакова, И. Домрачева, А. Гулбе, В. Бридане, *XГС*, 711 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 559, (2008)].
12. Э. Лукевиц, И. Шестакова, И. Домрачева, А. Нестерова, Э. Ященко, Д. Зарума, Я. Ашакс, *XГС*, 750 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 629 (2007)].
13. *Guidance Document on Using in vitro Data to Estimate in vivo Starting Doses for Acute Toxicity*, National Institute of Health, US Department of Health and Human Services, 2001, p. 12.
14. Ю. А. Банковский, А. Ф. Иевиньш, Э. А. Лукша, *ЖОХ*, **28**, 2273 (1958).
15. А. П. Стурис, А. К. Стурис, В. Н. Пурмаль, Ж. Н. Дергунова, Ю. А. Банковский, *Изв. АН ЛатвССР, Сер. хим.*, 718 (1981).
16. А. П. Стурис, Ю. А. Банковский, Э. Лукша, А. Ф. Иевиньш, *Изв. АН ЛатвССР, Сер. хим.*, 476 (1966).
17. А. П. Стурис, В. Н. Пурмаль, Т. И. Дичко, Ю. А. Банковский, *Изв. АН ЛатвССР, Сер. хим.*, 282 (1979).
18. А. П. Стурис, Ю. А. Банковский, в кн. *XГС, Сб. 1, Азотсодержащие гетероциклы*, Зинатне, Рига, 1967, с. 269.
19. А. П. Стурис, Ю. А. Банковский, М. А. Аболиня, *Изв. АН ЛатвССР, Сер. хим.*, 334 (1967).
20. П. И. Брусиловский, *Изв. АН ЛатвССР, Сер. хим.*, 454 (1970).
21. E. Lukevics, L. Ignatovich, I. Sleiksha, V. Muravenko, I. Shestakova, S. Belyakov, J. Popelis, *Appl. Organometal. Chem.*, **20**, 454, (2006).

Латвийский институт органического синтеза,
ул. Айзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия
e-mail: ign@osi.lv

Поступило 24.03.2011

^a Институт неорганической химии
Рижского технического университета,
ул. Миера, 34, Саласпилс LV-2169, Латвия
e-mail: nki@nki.lv