

Э. Лукевиц, И. Шестакова, И. Домрачева, А. Нестерова,
Д. Зарума^а, Я. Ашакс^а

ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ 8-ХИНОЛИНТИОЛАТОВ МЕТАЛЛОВ

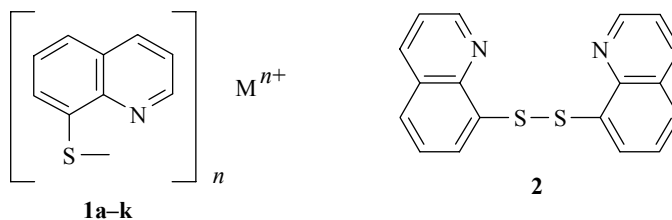
Установлена высокая цитотоксичность 8-хинолинтиолатов меди, кадмия, индия, сурьмы, висмута, рутения, родия, палладия, осмия, иридия и платины на опухолевых клетках HT-1080 (фибросаркома человека), MG-22A (гепатома мыши) и В-16 (меланома мыши). Наибольшей активностью на HT-1080 обладает комплекс иридия, а на MG-22A – комплекс осмия. Все исследованные 8-хинолинтиолаты металлов высокотоксичны по отношению к нормальным фибробластам мышинных эмбрионов NIH 3Т3.

Ключевые слова: 8-хинолинтиолаты металлов, цитотоксичность.

Ранее нами показано, что 8-хинолинсенолаты металлов обладают высокой цитотоксичностью на опухолевых клетках HT-1080 (фибросаркома человека), MG-22A (гепатома мыши), Neuro 2A (нейробластома мыши) и, особенно, на мышинной меланоме В-16 [1, 2]. Однако, все эти соединения, проявляющие высокую активность к опухолевым клеткам, являются токсичными и по отношению к нормальным фибробластам мышинных эмбрионов NIH 3Т3 [2].

С другой стороны, противоопухолевой активностью обладают и многие органические производные металлов, содержащие связь металл–сера, например, меди [3], золота [4], галлия [5], германия [6], олова [7], родия [8] и палладия [9]. Поэтому мы решили определить цитотоксичность 8-хинолинтиолатов металлов, чтобы оценить влияние природы лиганда на цитотоксичность комплексов и сравнить активность и токсичность аналогичных по строению соединений, содержащих связи металл–сера и металл–селен.

С этой целью взаимодействием 8-хинолинтиолатата натрия с солями металлов нами синтезирован ряд комплексов 8-хинолинтиола с металлами **1a–k** (табл. 1) и изучена их цитотоксичность (табл. 2) на трех линиях



1 a M = Cu, **b** M = Cd, **c** M = In, **d** M = Sb, **e** M = Bi, **f** M = Ru, **g** M = Rh,
h M = Pd, **i** M = Os, **j** M = Ir, **k** M = Pt; **1 a,b,h,k** $n = 2$, **c–g, i, j** $n = 3$

Т а б л и ц а 1

Результаты элементного анализа и выход 8-хиолинтиолатов 1

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Выход, %
		C	H	N	
1a	C ₁₈ H ₁₂ CuN ₂ S ₂	56.02	3.27	7.36	83
		56.30	3.15	7.29	
1b	C ₁₈ H ₁₂ CdN ₂ S ₂	49.54	2.61	6.43	85
		49.26	2.76	6.34	
1c	C ₂₇ H ₁₈ InN ₃ S ₃	54.71	2.95	7.16	84
		54.46	3.05	7.06	
1d	C ₂₇ H ₁₈ N ₃ S ₃ Sb	53.50	3.15	6.82	80
		53.83	3.01	6.98	
1e	C ₂₇ H ₁₈ BiN ₃ S ₃	47.28	2.51	6.20	75
		47.02	2.63	6.09	
1f	C ₂₇ H ₁₈ N ₃ RuS ₃	55.93	3.06	7.12	70
		55.74	3.12	7.22	
1g	C ₂₇ H ₁₈ N ₃ RhS ₃	55.75	3.05	7.15	75
		55.57	3.11	7.20	
1h	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ PdS ₂	50.93	2.92	6.42	87
		50.61	2.83	6.56	
1i	C ₂₇ H ₁₈ N ₃ OsS ₃	48.53	2.61	6.16	89
		48.34	2.70	6.26	
1j	C ₂₇ H ₁₈ IrN ₃ S ₃	48.29	2.64	6.14	80
		48.19	2.69	6.24	
1k	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ PtS ₂	42.20	2.20	5.20	95
		41.92	2.35	5.43	

Т а б л и ц а 2

Цитотоксичность (LC₅₀, мкг/мл) 8-хиолинтиолатов 1*

Соединение	M	n	HT-1080		MG-22A		B-16		3H3	
			CV	MTT	CV	MTT	CV	MTT	NR	LD ₅₀ , мг/кг
1a	Cu	2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.6	0.7	1.4	154
1b	Cd	2	3	2	2	3	4	7	25	527
1c	In	3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2	0.5	<<0.3	<20
1d	Sb	3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2	0.3	<<0.3	<20
1e	Bi	3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	<<0.3	<20
1f	Ru	3	0.8	0.4	0.2	0.3	0.2	0.2	<<0.3	<20
1g	Rh	3	1	1	2.6	2.2	1	1	1.7	175
1h	Pd	2	3	3	<1	<1	0.1	0.3	0.4	85
1i	Os	3	0.3	0.3	0.05	<0.1	0.2	0.2	<<0.3	<20
1j	Ir	3	0.06	0.1	0.2	0.2	0.2	0.3	<<0.3	<20
1k	Pt	2	0.4	0.4	0.4	0.2	0.4	0.3	0.3	83

* CV – кристаллфиолетовый; MTT – 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолийбромид; NR – нейтральный красный.

опухолевых клеток HT-1080, MG-22-A и В-16, а также на нормальных фибробластах мышинных эмбрионов NIH 3Т3, которые служили и для определения токсичности соединений (альтернативный метод определения LD₅₀). Отдельно определялась токсичность соответствующего ди-(8-хинолил)дисульфида **2**.

Результаты исследования показали, что большинство 8-хинолинтиолатов металлов проявляет высокую цитотоксичность (0.2–0.5 мкг/мл) ко всем изученным линиям опухолевых клеток. Несколько меньшей активностью обладали комплексы кадмия **1b** (2–7 мкг/мл), родия **1g** (1–2.6 мкг/мл), а также палладия **1h** (3 мкг/мл на HT-1080). В то же время комплексы иридия **1j** и осмия **1i** оказались наиболее активными к определенным типам клеток – комплекс иридия **1j** к клеткам фибросаркомы человека HT-1080 (0.06 мкг/мл по тесту CV и 0.1 мкг/мл по МТТ), комплекс осмия **1i** – к клеткам мышинной гепатомы MG-22A (0.05 мкг/мл). Наибольшей цитотоксичностью по отношению к клеткам меланомы В-16 обладал исходный 8-хинолинтиолат натрия (0.003 мкг/мл).

При сравнении цитотоксичности аналогичных комплексов 8-хинолинтиола и 8-хинолинселенола [1] обнаружено, что комплексы кадмия обладают сравнимой активностью на клетках HT-1080 и MG-22A, а комплексы иридия и палладия – на клетках HT-1080. Во всех остальных случаях комплексы со связью металл–сера значительно более активны, чем их аналоги со связью металл–селен. Дисульфид **2** также проявляет более высокую цитотоксичность (0.4 мкг/мл на HT-1080, 0.3 мкг/мл на MG-22A и 0.025 мкг/мл на В-16 по тесту CV), чем аналогичный ди-(8-хинолил)диселенид [1].

К сожалению все изученные 8-хинолинтиолаты металлов, проявляющие высокую цитотоксичность на опухолевых клетках, одновременно являются и высокотоксичными к нормальным клеткам NIH 3Т3 (табл. 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Элементные анализы выполнены с помощью анализатора Analyser CHN (Чехословакия).

Натриевая соль 8-хинолинтиола C₉H₆NSNa·2H₂O и 8,8'-дихинолилдисульфид (**2**) получены по известной методике [10].

Получение 8-хинолинтиолатов металлов. Растворяют 0.2 г (0.91 ммоль) натриевой соли 8-хинолинтиола в 10 мл 80% этанола, приливают 5 мл ацетатного буферного раствора (рН = 5) и при перемешивании прибавляют раствор соли металла в 5 мл воды: 0.11 г (0.64 ммоль) CuCl₂·2H₂O, 0.11 г (0.41 ммоль) Cd(OAc)₂·2H₂O, 0.1 г (0.16 ммоль) In₂(SO₄)₃·7H₂O, 0.1 г (0.3 ммоль) K(SbO)C₄H₄O₆·0.5H₂O, 0.2 г (0.26 ммоль) Bi(C₄H₄O₆)₃·6H₂O, 0.1 г (0.27 ммоль) K₂[Ru(H₂O)Cl₅], 0.1 г (0.26 ммоль) (NH₄)₃[RhCl₆]·H₂O, 0.1 г (0.56 ммоль) PdCl₂, 0.1 г (0.13 ммоль) K₂OsBr₆; 0.12 г (0.25 ммоль) (NH₄)₃[IrCl₆]·H₂O, 0.16 г (0.38 ммоль) K₂PtCl₄. В случае солей Ru, Rh, Os, Ir, Pt реакцию смесь нагревают 5 мин на водяной бане. Образовавшийся осадок 8-хинолинтиолатов металлов отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из хлороформа. Выходы и результаты элементного анализа комплексов **1a–k** приведены в табл. 1.

Цитотоксичность полученных соединений **1a–k** и дисульфида **2**, а также острую токсичность (LD₅₀, мг/кг) определяли по методикам [1, 2]. Концентрации, вызывающие гибель 50% клеток (LC₅₀, мкг/мл), приведены в табл. 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Я. Ашакс, Ю. Банковский, Д. Зарума, И. Шестакова, И. Домрачева, А. Нестерова, Э. Лукевиц, *XГС*, 905 (2004).
2. Э. Лукевиц, И. Шестакова, И. Домрачева, А. Нестерова, Я. Ашакс, Д. Зарума, *XГС*, 59 (2006).
3. F. González-Vilchez, R. Vilaplana, in *Metallotherapeutic Drugs & Metal-based Diagnostic Agents*, Eds. M. Gielen, E.R.T. Tieking, J. Wiley&Sons, Ltd., Chichester, 2005, p. 219.
4. S. Y. Ho, E.R.T. Tieking, in *Metallotherapeutic Drugs & Metal-based Diagnostic Agents*, Eds. M. Gielen, E.R.T. Tieking, J. Wiley&Sons, Ltd., Chichester, 2005, p. 507.
5. L. R. Bernstein, in *Metallotherapeutic Drugs & Metal-based Diagnostic Agents*, Eds. M. Gielen, E.R.T. Tieking, J. Wiley&Sons, Ltd., Chichester, 2005, p. 259.
6. E. Lukevics, L. Ignatovich, in *The Chemistry of Organic Germanium, Tin and Lead Compounds*, Ed. Z. Rappoport, J. Wiley&Sons, Ltd., Chichester, 2002, Vol. 2, p. 1653.
7. E. Lukevics, O. Pudova, in *The Chemistry of Organic Germanium, Tin and Lead Compounds*, Ed. Z. Rappoport, J. Wiley&Sons, Ltd., Chichester, 2002, Vol. 2, p. 1685.
8. F. P. Pruchnik, in *Metallotherapeutic Drugs & Metal-based Diagnostic Agents*, Eds. M. Gielen, E.R.T. Tieking, J. Wiley&Sons, Ltd., Chichester, 2005, p. 379.
9. A. Garoufís, S. K. Hadjidakou, N. Hadjiliadis, in *Metallotherapeutic Drugs & Metal-based Diagnostic Agents*, Eds. M. Gielen, E.R.T. Tieking, J. Wiley&Sons, Ltd., Chichester, 2005, p. 399.
10. Ю. А. Банковский, А. Ф. Иевиньш, Э. А. Лукша, *ЖОХ*, **28**, 2273 (1958).

Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV-1006
e-mail: sinta@osi.lv

Поступило в редакцию 03.03.2006

^a Институт неорганической химии РТУ,
Саласпилс LV-2169, Латвия
e-mail: nki@nki.lv