

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

**СИНТЕЗ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
МЕТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 8-ХИНОЛИНСЕЛЕНОЛА
С МЕТАЛЛАМИ И ИХ ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

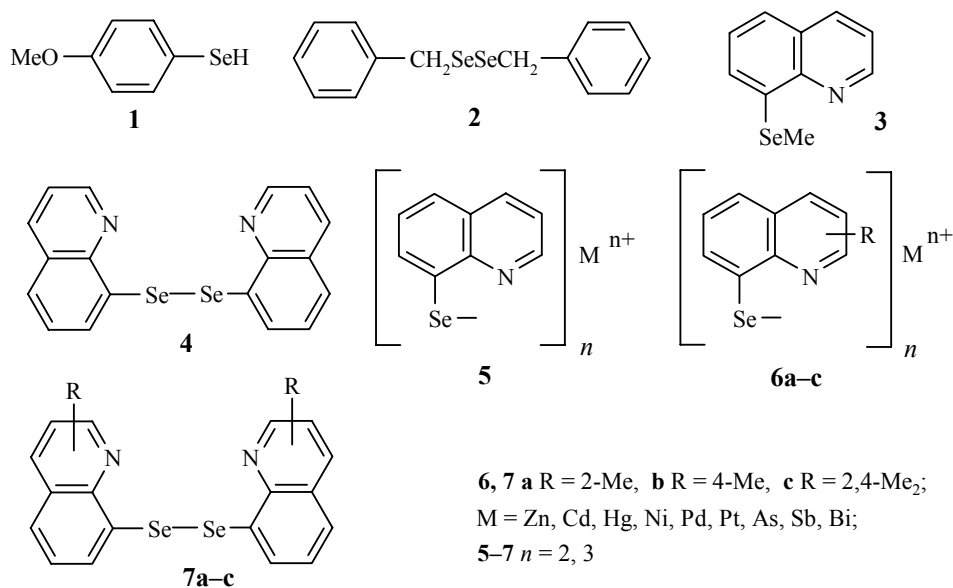
Синтезирован ряд 2-метил-, 4-метил- и 2,4-диметил-8-хинолинселенолатов цинка, кадмия, ртути, никеля, палладия, платины, мышьяка, сурьмы и висмута и изучена их цитотоксичность на опухолевых клетках HT-1080 (фибросаркома человека), MG-22A (гепатома мыши), В16 (меланома мыши) и Neuro 2A (нейробластома мыши). Высокой цитотоксичностью на всех линиях клеток отличаются комплексы ртути. Несколько меньшей активностью обладают комплексы палладия, которые значительно менее токсичны по отношению к нормальным фибробластам мышечных эмбрионов NIH 3T3. Все изученные 2-метил-8-хинолинселенолаты металлов проявляют высокую цитотоксичность на меланоме В16, 4-метил-8-хинолинселенолат мышьяка наиболее эффективно действует на клетки HT-1080 и MG-22A. Высокой цитотоксичностью на эти же клетки обладает и ди(4-метил-8-хинолил)диселенид.

Ключевые слова: метил-8-хинолинселенолаты металлов, цитотоксичность.

Органические и неорганические производные селена эффективно ингибируют рост ряда опухолей [1–19]. Один из механизмов, предложенных для объяснения этого действия, основывается на цитотоксическом действии селена на опухолевые клетки [17–19].

Первым селеноорганическим соединением, ингибирующим развитие различных опухолей, был *n*-метоксибензолселенол (1) [20–22]. Хемопревентивные свойства на модели опухоли толстой кишки крыс, вызванной азоксиметаном, проявил дибензилдиселенид (2) [23, 24]. Нами показано, что слабым цитотоксическим действием обладает 8-метилселенохинолин (3). Значительно активнее по отношению к клеткам фибросаркомы человека HT-1080 ди(8-хинолил)диселенид (4). Высокой цитотоксичностью обладают 8-хинолинселенолаты металлов (5), особенно комплексы ртути, кадмия и галлия, а также производные мышьяка [25].

Для выяснения влияния природы лиганда и металла на цитотоксичность селеноорганических соединений взаимодействием соответствующего селенола с солями металлов нами синтезирован ряд комплексов 6 2-метил-, 4-метил- и 2,4-диметил-8-хинолинселенола с металлами и изучена их цитотоксичность (табл. 1–3) на 4 линиях опухолевых клеток: HT-1080 (фибросаркома человека), MG-22A (гепатома мыши), В16 (меланома мыши) и Neuro 2A (нейробластома мыши). Отдельно определялась цитотоксичность соответствующих ди(8-хинолил)диселенидов 7 (табл. 4).



Результаты исследования показали, что цитотоксическая активность 8-хинолинсенолатов металлов зависит от природы лиганда и металла, в ряде случаев проявляется селективность по отношению к определенной линии клеток, а также по характеру действия (действие на клеточные мембраны – CV тест; влияние на активность митохондриальных ферментов в клетке – МТТ тест).

По отношению к клеткам фибросаркомы человека HT-1080 в ряду производных 2-метил-8-хинолинсенола **6a** наибольшую цитотоксичность (по тестам CV и МТТ) проявил комплекс кадмия(II). Несколько менее активным оказался комплекс ртути(II), но оба они высокотоксичны по отношению к нормальным фибробластам почек золотистого хомяка ВНК 21 и токсичны для нормальных фибробластов мышинных эмбрионов НИИ ЗТЗ. Из металлов 12-й группы наиболее активным явился комплекс палладия(II). Комплексы элементов 15-й группы бóльшую активность проявили в тесте МТТ, в зависимости от элемента она уменьшалась в ряду As > Bi > Sb. Их 4-метил-8-хинолилпроизводные **6b** в обоих тестах оказались значительно более активными, чем соответствующие 2-метилпроизводные **6a**. Комплексы металлов 10-й и 12-й групп с этим же лигандом менее активны, чем 2-метилпроизводные. В ряду 2,4-диметилпроизводных **6c** наблюдалась близкая зависимость активности от природы металла: Hg > Cd > Zn; As ≈ Bi > Sb; Pd > Pt > Ni. При этом наиболее активным из всех комплексов металлов с этим лигандом оказался 2,4-диметил-8-хинолинсенолат палладия(II). Этот комплекс, как и комплекс платины, был менее токсичным по отношению к нормальным клеткам НИИ ЗТЗ.

По отношению к клеткам мышинной гепатомы MG-22A из производных 2-метил-8-хинолинсенола **6a** наибольшую активность проявил комплекс ртути(II). В ряду элементов 15-й группы последовательность уменьшения цитотоксичности такая же, как и в случае клеток HT-1080, т. е. As > Bi > Sb.

При этом 4-метилпроизводные оказались более активными, чем 2-метил- и 2,4-диметилпроизводные. В отличие от 2-метилпроизводных комплекс сурьмы(III), содержащий 4-метильную группу в хинолиновом кольце, проявил большую цитотоксичность, чем соответствующие производные висмута(III). Комплекс палладия(II) с 4-метил-8-хинолинселенолом более активен, чем селенолат платины(II) и, обладая хорошей активностью, значительно менее токсичен по отношению к нормальным клеткам НИИ ЗТЗ. 2,4-Диметилпроизводные в большинстве случаев обладают меньшей цитотоксичностью, чем соответствующие 2- и 4-метилпроизводные. Исключения составляют комплексы кадмия(II) по CV тесту и комплекс платины по МТТ тесту. Соединения цинка(II) и никеля(II) в своих группах элементов, как и в случае 2-метилпроизводных, являются наименее активными.

Все изученные комплексы 2-метил-8-хинолинселенола высокоактивны по отношению к меланоме В16, особенно производные металлов 12-й группы и висмута(III), но они токсичны и по отношению к нормальным клеткам ВНК 21 и НИИ ЗТЗ.

Комплекс ртути(II) обладает чрезвычайно высокой активностью по отношению к клеткам мышинной нейробластомы Neuro 2A. Высокую цитотоксичность к этим клеткам проявляют и остальные комплексы. Их активность в группах элементов уменьшается в рядах Hg > Cd > Zn; Pd > Pt > Ni и As > Sb > Bi.

Из полученных данных следует, что наибольшую цитотоксичность к клеткам HT-1080 проявляют комплексы мышьяка(III), сурьмы(III) и висмута(III) 4-метил-8-хинолинселенола, а также комплексы кадмия(II) и ртути(II) его 2-метилизомера; к клеткам MG-22A – соединения мышьяка(III) с 4-метильной группой, ртути(II) с 2-метильной группой и кадмия(II) 2,4-диметилзамещенного 8-хинолинселенола; к клеткам В16 и Neuro 2A – 2-метил-8-хинолинселенолат ртути(II), а также кадмия(II) и цинка(II). Все эти соединения, проявляющие высокую активность к опухолевым клеткам, являются токсичными и к нормальным клеткам ВНК-21 и НИИ ЗТЗ.

Более обнадеживающими в этом плане выглядят комплексы палладия(II), которые обладают достаточно высокой цитотоксичностью к опухолевым клеткам и являются менее токсичными по отношению к нормальным клеткам, особенно 2,4-диметилпроизводные. Они проявляют некоторую селективность по отношению к различным типам клеток. Для 2-метилпроизводных цитотоксичность уменьшается в ряду Neuro 2A > HT-1080 > В16 > MG-22A, для 2,4-диметилзамещенных – HT-1080 > В16 > Neuro 2A > MG-22A, а токсичность к нормальным клеткам НИИ ЗТЗ – 2-Me > 4-Me > 2,4-Me₂.

Для сравнения изучалась цитотоксичность соответствующих дихинолилдиселенидов **7**. По отношению к клеткам HT-1080 и MG-22A наиболее активным оказалось 4-метилпроизводное **7b** (активнее незамещенного диселенида [25]), тогда как 2,4-диметилпроизводное **7c** цитотоксичностью не обладало.

Т а б л и ц а 1

Цитотоксичность IC₅₀ (мкг/мл) 2-метил-8-хиолинселенолатов 6*

M	n	HT-1080		MG-22A		B16		Neuro2A		BHK 21		3T3
		CV	MTT	CV	MTT	CV	MTT	CV	MTT	CV	MTT	NR
Zn	2	35	54	19	28	1>>	0.5	1	0.5	**	**	**
Cd	2	0.24	0.15	3	2.5	0.27	0.25	0.38	0.25	0.3	0.28	1
Hg	2	0.3	0.3	0.25	0.19	1>>	1>>	0.0007	0.003	0.006	0.003	1.2
Ni	2	10	***	5	19	2	2	2	1	**	**	**
Pd	2	1.7	1.5	3	3	2.2	1.6	0.5	0.25	0.3	0.24	2.7
Pt	2	10	22	1	2	2	2	1.6	1	**	**	**
As	3	10	0.5	3	1.2	2	1	1.5	1.8	1.5	3.2	15
Sb	3	17	14	26	33	2.7	2.3	2.4	1.4	**	**	**
Bi	3	4	0.85	3	3	1>>	1>>	5	6	3	3	3

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

** Не тестировался.

*** Цитотоксический эффект отсутствует.

Т а б л и ц а 2

Цитотоксичность (IC₅₀, мкг/мл) 4-метил-8-хиолинселенолатов 6b

M	n	HT-1080		MG-22A		3H3	
		CV	MTT	CV	MTT	NR	LD ₅₀ , мг/кг
Cd	2	2.8	1.8	2.1	0.5	3	340
Hg	2	2.8	1.5	3	1	4	257
Pd	2	3	2.7	3	2.6	14	494
Pt	2	38	48	60	87	432	2230
As	3	0.4	1>>	1>>	1>>	3	295
Sb	3	0.5	1>>	0.2	2.2	5	392
Bi	3	3	1>>	2.4	2	5	349

Т а б л и ц а 3

Цитотоксичность (IC₅₀, мкг/мл) 2,4-диметил-8-хиолинселенолатов 6c

M	n	HT-1080		MG-22A		3H3	
		CV	MTT	CV	MTT	NR	LD ₅₀ , мг/кг
Zn	2	13	20	24	25	5.5	310
Cd	2	3.5	3	0.3	1.5	2.8	239
Hg	2	2.7	0.4	6.4	9.8	3.8	295
Ni	2	22	16	16	21	5.4	302
Pd	2	0.4	1.1	11.4	10	26.3	634
Pt	2	1.5	3	2.8	0.5	14	525
As	3	2.6	2.8	2.8	2.5	2	207
Sb	3	12.6	18	20	27	24	621
Bi	3	2.6	2.7	14	17.5	10.6	469

Т а б л и ц а 4

Цитотоксичность (IC₅₀, мкг/мл) ди(8-хиолил)диселенидов 7

Соединение	R	HT-1080		MG-22A	
		CV	MTT	CV	MTT
[25]	H	0.8	2	3	2
7a	2-Me	6	18	38	10
7b	4-Me	0.6	0.8	1.4	2.7
7c	2,4-Me ₂	*	*	*	*

* Цитотоксический эффект отсутствует.

Т а б л и ц а 5

Результаты элементного анализа и выход 2-метил-8-хиолинселенолатов 6а

M	n	Найдено, % Вычислено, %			Выход, %
		C	H	N	
Zn	2	<u>47.83</u>	<u>3.05</u>	<u>5.37</u>	82
		47.32	3.18	5.52	
Cd	2	<u>42.87</u>	<u>3.05</u>	<u>4.93</u>	93
		43.31	2.91	5.05	
Hg	2	<u>37.15</u>	<u>2.42</u>	<u>4.53</u>	85
		37.37	2.51	4.36	
Ni	2	<u>48.31</u>	<u>3.08</u>	<u>5.68</u>	80
		47.95	3.22	5.59	
Pd	2	<u>43.65</u>	<u>3.13</u>	<u>5.20</u>	87
		43.78	2.94	5.11	
Pt	2	<u>38.03</u>	<u>2.49</u>	<u>4.12</u>	92
		37.69	2.53	4.39	
As	3	<u>48.32</u>	<u>3.35</u>	<u>5.78</u>	75
		48.80	3.28	5.69	
Sb	3	<u>46.17</u>	<u>3.18</u>	<u>5.16</u>	84
		45.89	3.08	5.35	
Bi	3	<u>41.06</u>	<u>2.67</u>	<u>4.93</u>	91
		41.30	2.77	4.82	

Т а б л и ц а 6

Результаты элементного анализа и выход 4-метил-8-хиолинселенолатов 6б

M	n	Найдено, % Вычислено, %			Выход, %
		C	H	N	
Cd	2	<u>43.12</u>	<u>2.83</u>	<u>5.16</u>	91
		43.31	2.91	5.05	
Hg	2	<u>37.45</u>	<u>2.63</u>	<u>4.47</u>	87
		37.37	2.51	4.36	
Pd	2	<u>44.12</u>	<u>3.18</u>	<u>4.90</u>	86
		43.78	2.94	5.11	
Pt	2	<u>37.82</u>	<u>2.63</u>	<u>4.45</u>	88
		37.69	2.53	4.39	
As	3	<u>49.10</u>	<u>3.17</u>	<u>5.51</u>	79
		48.80	3.28	5.69	
Sb	3	<u>45.98</u>	<u>3.04</u>	<u>5.07</u>	80
		46.17	3.08	5.35	
Bi	3	<u>41.13</u>	<u>2.60</u>	<u>5.11</u>	93
		41.30	2.77	4.82	

Т а б л и ц а 7

Результаты элементного анализа и выход 2,4-диметил-8-хинолинселенолатов 6с

M	n	Найдено, % Вычислено, %			Выход, %
		C	H	N	
Zn	2	<u>49.78</u>	<u>3.63</u>	<u>5.31</u>	86
		49.32	3.76	5.23	
Cd	2	<u>45.79</u>	<u>3.27</u>	<u>4.92</u>	82
		45.34	3.46	4.81	
Hg	2	<u>39.11</u>	<u>2.89</u>	<u>4.28</u>	93
		39.38	3.01	4.17	
Ni	2	<u>50.27</u>	<u>3.95</u>	<u>5.12</u>	79
		49.95	3.80	5.30	
Pd	2	<u>46.30</u>	<u>3.28</u>	<u>4.86</u>	87
		45.82	4.49	4.86	
Pt	2	<u>39.40</u>	<u>2.95</u>	<u>4.31</u>	91
		39.71	3.03	4.21	
As	3	<u>51.35</u>	<u>4.12</u>	<u>5.21</u>	72
		50.79	3.88	5.31	
Sb	3	<u>48.33</u>	<u>3.47</u>	<u>4.99</u>	90
		47.91	3.66	5.08	
Bi	3	<u>43.60</u>	<u>3.32</u>	<u>4.43</u>	87
		43.34	3.31	4.60	

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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

2-Метил-8-хинолинселенолаты металлов (6a). В 1 мл 3М соляной кислоты растворяют 0.1 г соединения **7a** [26], прибавляют 5 мл этанола, 0.5 мл 50% раствора H_3PO_2 и оставляют на 5 мин. К полученному раствору 2-метил-8-хинолинселенола прибавляют 2 мл насыщенного раствора ацетата натрия и сразу при перемешивании – раствор соли металла в 2 мл воды: 0.045 г $Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$; 0.055 г $Cd(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$; 0.055 г $HgCl_2$; 0.05 г $NiCl_2 \cdot 6H_2O$; 0.035 г $PdCl_2$; 0.08 г K_2PtCl_4 ; 0.013 г As_2O_3 ; 0.045 г $K(SbO)C_4H_4O_6 \cdot 0.5H_2O$; 0.065 г $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$. В случае солей Pt реакцию смесь 5 мин нагревают на водяной бане. Полученный осадок 2-метил-8-хинолинселенолатов металлов отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из хлороформа. Выходы и результаты элементного анализа комплексов **6a** приведены в табл. 5.

4-Метил-8-хинолинселенолаты металлов (6b) получены из ди(4-метил-8-хинолил)-диселенида **7b** [27] по приведенной выше методике. Выходы и результаты элементного анализа комплексов **6b** приведены в табл. 6.

2,4-Диметил-8-хинолинселенолаты металлов (6с) получены из ди(2,4-диметил-8-хинолил)диселенида **7с** [28] по аналогичной методике. Выходы и результаты элементного анализа комплексов **6с** приведены в табл. 7.

Цитотоксичность полученных соединений **6a–с** и исходных диселенидов **7** определяли по методике описанной в [25]. Их средняя цитотоксическая концентрация (IC_{50} , мкг/мл) приведена в табл. 1–4. Острая токсичность (LD_{50} , мг/кг) на культуре клеток 3Т3 (альтернативная LD_{50} в тесте *in vivo*) определялась согласно протоколам Центра разработки альтернативных методов (NICEATM) Комитета утверждения альтернативных методов (ICCVAM) и Национальной программы по токсикологии (NTP).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Soriano-Garcia, *Curr. Med. Chem.*, **11**, 1657 (2004).
2. C. W. Nogueira, G. Zeni, J. B. T. Rocha, *Chem. Rev.*, **104**, 6255 (2004).
3. A. J. Duffield-Lillico, I. Shureiqi, S. M. Lippman, *J. Nat. Cancer Inst.*, **96**, 1645 (2004).
4. A. J. Duffield-Lillico, E. H. Slate, M. E. Reid, B. W. Turnbull, P. A. Wilkins, G. F. Combs, Jr., H. K. Park, E. G. Gross, G. F. Graham, M. S. Stratton, J. R. Marshall, L. C. Clark, *J. Nat. Cancer Inst.*, **95**, 1477 (2003).
5. J.-B. Lopez-Saez, A. Senra-Varela, L. Pousa-Estevez, *Oncology*, **64**, 227 (2003).
6. M. Koketsu, H. Ishihara, *Current Org. Chem.*, **7**, 175 (2003).
7. N. Zhou, H. Xiao, T.-K. Li, A. Nur-E-Kamal, L. F. Liu, *J. Biol. Chem.*, **278**, 29532 (2003).
8. Y. Dong, H. Zhang, L. Hawthorn, H. E. Ganther, C. Ip, *Cancer Res.*, **63**, 52 (2003).
9. M. S. Stratton, M. E. Reid, G. Schwartzberg, F. E. Minter, B. K. Monroe, D. S. Alberts, J. R. Marshall, F. R. Ahmann, *Anti-Cancer Drugs*, **14**, 589 (2003).
10. M. S. Stratton, M. E. Reid, G. Schwartzberg, F. E. Minter, B. K. Monroe, D. S. Alberts, J. R. Marshall, F. R. Ahmann, *Anti-Cancer Drugs*, **14**, 595 (2003).
11. A. Wojtczak, *Acta Pol. Pharmaceutica*, **60**, 215 (2003).
12. S. W. May, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **11**, 1261 (2002).
13. A. J. Duffield-Lillico, M. E. Reid, B. W. Turnbull, G. F. Combs, Jr., E. H. Slate, L. A. Fishbach, J. R. Marshall, L. C. Clark, *Cancer Epidemiol., Biomarkers & Prevention*, **11**, 630 (2002).
14. M. E. Reid, A. J. Duffield-Lillico, L. Garland, B. W. Turnbull, L. C. Clark, J. R. Marshall, *Cancer Epidemiol., Biomarkers & Prevention*, **11**, 1285 (2002).
15. M. A. Nelson, M. Reid, A. J. Duffield-Lillico, J. R. Marshall, *Urol. Clin. North Amer.*, **29**, No. 1, 1 (2002).
16. C. Ip, Y. Dong, H. E. Ganther, *Cancer Metastasis Rev.*, **21**, 281 (2002).
17. M. P. Rayman, *Lancet*, **356**, 233 (2000).
18. E. Lukevics, P. Arsenyan, K. Rubina, I. Shestakova, I. Domracheva, A. Nesterova, J. Popelis, O. Pudova, *Appl. Organomet. Chem.*, **16**, 235 (2000).
19. E. Lukevics, P. Arsenyan, I. Shestakova, I. Domracheva, I. Kanepes, S. Belyakov, J. Popelis, O. Pudova, *Appl. Organomet. Chem.*, **16**, 228 (2000).
20. K. El-Bayoumy, *Cancer Res.*, **45**, 3631 (1985).
21. T. Tanaka, R. S. Reddy, K. El-Bayoumy, *Jpn. J. Cancer Res.*, **76**, 462 (1985).
22. B. S. Reddy, T. Tanaka, B. Simi, *J. Nat. Cancer Inst.*, **75**, 791 (1985).
23. B. S. Reddy, P. Upadhyaya, B. Simi, C. V. Rao, *Anticancer Res.*, **14**, 2509 (1994).
24. B. S. Reddy, T. T. Wynn, K. El-Bayoumy, P. Upadhyaya, E. Fiala, C. Rao, *Anticancer Res.*, **16**, 1123 (1996).
25. Я. Ашакс, Ю. Банковский, Д. Зарума, И. Шестакова, И. Домрачева, А. Нестерова, Э. Лукевиц, *ХГС*, 905 (2004).
26. Ю. А. Банковский, Я. В. Ашакс, Д. Э. Зарума, *Латв. хим. журн.*, 371 (2002).
27. Я. В. Ашакс, Ю. А. Банковский, Д. Э. Зарума, *Латв. хим. журн.*, 201 (2003).
28. Я. В. Ашакс, Ю. А. Банковский, Д. Э. Зарума, *Латв. хим. журн.*, 311 (2001).

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

Поступило в редакцию 01.03.2005

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