

Я. Ашакс, Ю. Банковский, Д. Зарума, И. Шестакова<sup>а</sup>,  
И. Домрачева<sup>а</sup>, А. Нестерова<sup>а</sup>, Э. Лукевиц<sup>а</sup>

СИНТЕЗ 8-ХИНОЛИНСЕЛЕНОЛА,  
ЕГО КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С МЕТАЛЛАМИ  
И ИХ ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Разработан новый метод синтеза 8-хинолинселенола с использованием селеномочевины вместо ранее применявшегося селеноцианата калия. Синтезирован ряд 8-хинолинселенолатов металлов. Изучена цитотоксическая активность синтезированных веществ на опухолевых клетках HT-1080, MG-22A, B16, Neuro 2A. Высокой цитотоксичностью на трех линиях клеток отличается 8-хинолинселенолат ртути, комплекс кадмия наиболее эффективно действует на клетки меланомы B16.

**Ключевые слова:** 8-хинолинселенол, 8-хинолинселенолаты металлов, цитотоксичность.

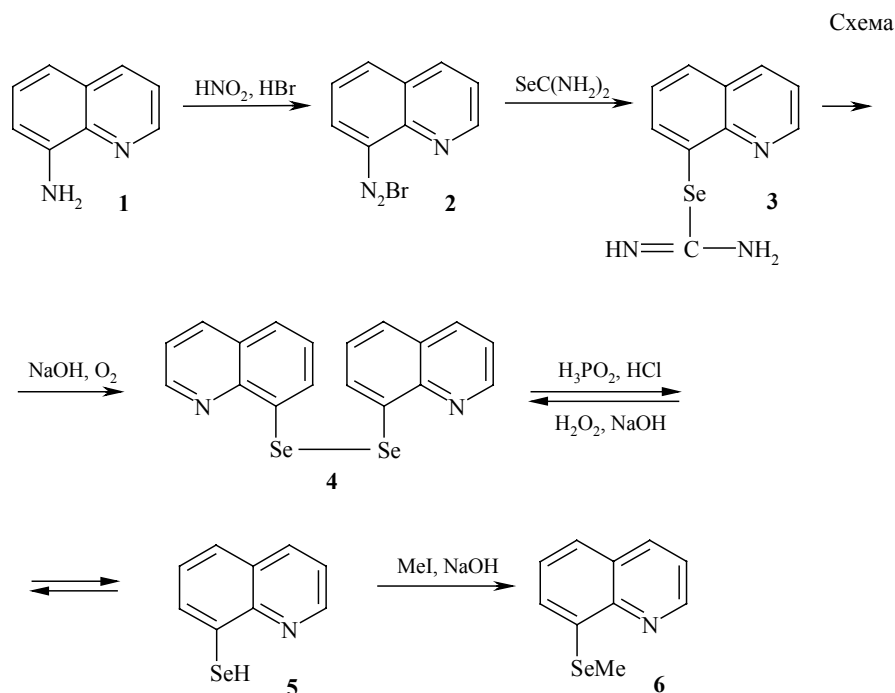
Органические и неорганические производные селена эффективно ингибируют рост ряда опухолей [1–6]. Один из механизмов, предложенных для объяснения этого действия, основывается на цитотоксическом действии селена на опухолевые клетки [1, 7, 8].

В продолжение наших исследований по цитотоксичности селеноорганических соединений нами синтезированы комплексы 8-хинолинселенола с металлами и изучена их цитотоксичность на 4 линиях опухолевых клеток.

В литературе описан синтез 8-хинолинселенола из 8-аминохинолина [9]. По этому методу 8-аминохинолин диазотируют, на диазониевую соль действуют селеноцианатом калия. Полученный 8-хинолинселеноцианат гидролизуют соляной кислотой в присутствии гипофосфористой кислоты и получают 8-хинолинселенол с выходом 12%.

Мы разработали новый метод синтеза 8-хинолинселенола, применив селеномочевину вместо селеноцианата калия, что позволило повысить выход целевого продукта до 32%. Синтез осуществляли по схеме.

8-Аминохинолин (**1**) диазотируют и действием селеномочевины на диазониевую соль **2** получают хинолин-8-изоселеноуруниевое производное **3**, при щелочном гидролизе которого в присутствии кислорода воздуха образуется 8,8'-дихинолилдиселенид (**4**), который восстанавливают гипофосфористой кислотой в солянокислой среде до 8-хинолинселенола (**5**). Для получения чистого 8,8'-дихинолилдиселенида 8-хинолинселенол окисляют в щелочной среде пероксидом водорода. Действием метилиодида в щелочной среде на 8-хинолинселенол получают 8-метилселенохинолин (**6**).



Взаимодействием 8-хинолинселенола с солями металлов были получены комплексные соединения (табл. 1).

На цитотоксическую активность исследовали хинолин, 8-метилселенохинолин (6) и соединение 4. Сам хинолин цитотоксическим действием не обладает, соединение 6 проявляет слабую цитотоксичность, а 8,8'-дихинолилдиселенид значительно более активен, особенно в отношении клеток НТ-1080 (табл. 2).

Из комплексов хинолинселенола высокой цитотоксичностью на всех исследованных линиях опухолевых клеток обладает комплекс ртути(II). На клетках мышинной гепатомы MG-22A его  $IC_{50}$  составлял 0.011 (CV) и 0.029 мкг/мл (МТТ). Наиболее активным в отношении клеток меланомы В16 оказался комплекс кадмия(II), тогда как комплекс индия(III) проявил наибольшую цитотоксичность на клетках фибросаркомы легких человека НТ-1080. На эти клетки активно действовали и комплексы мышьяка(III), цинка(II), галлия(III) и осмия(III). Интересно, что производное осмия не эффективно на меланоме В16, но высокотоксично для нормальных клеток. Комплекс галлия(III) активно действует на клетки MG-22A. Высокую цитотоксичность на этих клетках проявили также комплексы сурьмы(III) и осмия(III). Комплексы свинца(II), олова(II) и висмута(III) эффективны в отношении как Neuro 2A, так и меланомы В16.

Полученные данные позволяют оценить влияние характера металла в комплексах 8-хинолинселенола на их цитотоксичность и селективность действия, что необходимо для дальнейшего поиска соединений наиболее цитотоксических для опухолевых клеток и наименее опасных для нормальных клеток.

Результаты элементного анализа и выход 8-хиолинселенолатов металлов

Состав комплекса	Найдено, % Вычислено, %			Выход, %
	С	Н	N	
Zn(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>2</sub>	<u>45.73</u>	<u>2.68</u>	<u>5.72</u>	86
	45.08	2.52	5.84	
Cd(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>2</sub>	<u>41.36</u>	<u>2.15</u>	<u>5.58</u>	84
	41.05	2.30	5.32	
Hg(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>2</sub>	<u>34.98</u>	<u>2.07</u>	<u>4.37</u>	87
	35.16	1.97	4.56	
Ga(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>3</sub>	<u>47.37</u>	<u>2.56</u>	<u>6.19</u>	75
	46.93	2.62	6.08	
In(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>3</sub>	<u>44.03</u>	<u>2.57</u>	<u>5.83</u>	85
	44.05	2.46	5.71	
Sn(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>2</sub>	<u>41.62</u>	<u>2.14</u>	<u>5.23</u>	83
	40.57	2.27	5.26	
Pb(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>2</sub>	<u>35.52</u>	<u>1.84</u>	<u>4.63</u>	83
	34.79	1.95	4.51	
As(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>3</sub>	<u>46.12</u>	<u>2.43</u>	<u>5.87</u>	74
	46.58	2.61	6.03	
Sb(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>3</sub>	<u>44.11</u>	<u>2.62</u>	<u>5.78</u>	83
	43.64	2.44	5.65	
Bi(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>3</sub>	<u>39.12</u>	<u>2.25</u>	<u>5.17</u>	75
	39.06	2.18	5.06	
VO(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>2</sub>	<u>44.13</u>	<u>2.33</u>	<u>6.03</u>	86
	44.93	2.51	5.82	
MoO <sub>2</sub> (C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>2</sub>	<u>40.27</u>	<u>2.23</u>	<u>5.35</u>	89
	39.88	2.23	5.17	
Cr(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>3</sub>	<u>48.44</u>	<u>2.48</u>	<u>6.20</u>	76
	48.17	2.69	6.24	
AgC <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe	<u>34.67</u>	<u>2.12</u>	<u>4.58</u>	93
	34.32	1.92	4.45	
Pd(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>2</sub>	<u>41.07</u>	<u>2.42</u>	<u>5.41</u>	80
	41.53	2.32	5.38	
Pt(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>2</sub>	<u>35.72</u>	<u>1.87</u>	<u>4.48</u>	95
	35.48	1.98	4.60	
Rh(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>3</sub>	<u>44.30</u>	<u>2.63</u>	<u>5.93</u>	75
	44.78	2.50	5.80	
Ir(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>3</sub>	<u>40.25</u>	<u>2.37</u>	<u>5.28</u>	91
	39.86	2.23	5.17	
Ru(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>3</sub>	<u>44.23</u>	<u>2.57</u>	<u>6.08</u>	73
	44.89	2.51	5.82	
Os(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>3</sub>	<u>40.53</u>	<u>2.05</u>	<u>5.34</u>	89
	39.96	2.23	5.18	

Цитотоксичность комплексов 8-хиолинселенола IC<sub>50</sub> (мкг/мл)

№г.	Формула	HT-1080		MG-22A		Neuro 2A		B16	
		CV	МТТ	CV	МТТ	CV	МТТ	CV	МТТ
1.	Хиолин	*	*	28	65	нт	нт	нт	нт
2.	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> Nse (VI)	38	53	20	26	нт	нт	нт	нт
3.	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> Se <sub>2</sub> (IV)	0.8	2	3	2	5	1	7	24
4.	AgC <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe	100	32	53	59	26	12	нт	нт
5.	Pd(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>2</sub>	2	4	6	12	нт	нт	нт	нт
6.	Pt(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>2</sub>	68	100	*	*	нт	нт	нт	нт
7.	Zn(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>2</sub>	1	3	3	2	12	22	33	34
8.	VO(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>2</sub>	2	2	3	4	3	2	1	1
9.	MoO <sub>2</sub> (C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>2</sub>	3	3	3	3	3	2	3	1
10.	Cd(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>2</sub>	3	3	3	3	3	2	<< 1	<< 1
11.	Hg(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>2</sub>	<< 1	<< 1	0.011	0.029	<< 1	<< 1	3	10
12.	Sn(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>2</sub>	3	2	2	3	3	2	1	1
13.	Pb(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>2</sub>	2	3	2	3	2	1	1	3
14.	Cr(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>3</sub>	*	34	*	*	нт	нт	нт	нт
15.	Sb(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>3</sub>	3	2	1	3	6	11	4	7
16.	In(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>3</sub>	0.4	0.6	3	3	3	6	8	3
17.	Ga(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>3</sub>	3	1	3	1	3	2	1	3
18.	As(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>3</sub>	1	2	3	3	3	1	1	1
19.	Bi(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>3</sub>	3	3	3	4	3	2	1	1
20.	Rh(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>3</sub>	15	46	36	23	13	14	13	12
21.	Ir(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>3</sub>	16	6	28	11	16	14	нт	нт
22.	Ru(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>3</sub>	5	2	8	8	4	2	1	1
23.	Os(C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NSe) <sub>3</sub>	2	2	2	2	3	1	*	11

\* Нет цитотоксического эффекта, нт – не тестировался.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Элементные анализы выполнены с помощью анализатора Analyser CHN (ЧССР). УФ спектры записаны на спектрофотометре Specord UV-vis (Carl Zeiss, Jena).

**8,8'-Дихиолилдиселенид (4).** Растворяют 5.0 г 8-аминохиолина в смеси из 25 мл 40% бромистоводородной кислоты и 80 мл воды, охлаждают на ледяной ванне до +2 °С и прибавляют раствор 2.4 г нитрита натрия в 20 мл воды. Раствор перемешивают 5 мин и потом прибавляют раствор 5 г селеномочевины в 100 мл воды и нагревают 1 ч на водяной

бане при 70 °С. К полученному красному раствору хинолин-8-изоселеноурониевого производного прибавляют 200 мл воды, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 30% раствор NaOH до щелочной реакции и оставляют на 1 ч на воздухе, время от времени переливая из одного стакана в другой, чтобы способствовать окислению 8-хинолинселенола кислородом воздуха. Затем раствор фильтруют, осадок растворяют в смеси 15 мл соляной кислоты (1:1) и 5 мл 50% раствора гипофосфористой кислоты (H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>) и 5 мин нагревают на водяной бане. Затем раствор разбавляют 400 мл насыщенной аргоном воды, прибавляют 30% раствор NaOH до щелочной реакции и фильтруют. К фильтрату прибавляют 10% раствор пероксида водорода до прекращения выпадения осадка. Бесцветный осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Для очистки соединения **4** процедуру восстановления и окисления повторяют. Выход диселенида **4** 2.3 г (32%), т. пл. 205 °С. УФ спектр в хлороформе:  $\lambda_1 = 251$ ,  $\lambda_2 = 335$  нм,  $\epsilon_1 = 38\ 000$ ,  $\epsilon_2 = 9600$ . Найдено, %: С 52.63; Н 2.72; N 6.91. C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 52.19; Н 2.92; N 6.77.

**8-Хинолинселенол (5).** Растворяют 0.5 г соединения **4** в 2 мл соляной кислоты (1:1), прибавляют 2 мл 50% раствора H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>, 5 мл воды и оставляют на 10 мин. Затем прибавляют 20 мл воды и 10 мл насыщенного раствора ацетата натрия. Выпавшее темно-красное вещество отфильтровывают, промывают водой, насыщенной аргоном и высушивают в эксикаторе, наполненном аргоном, над КОН. Выход соединения **5** 0.35 г (70%). Соединение **5** на воздухе в течение нескольких дней окисляется в бесцветное соединение **4**, а при нагревании быстро окисляется, поэтому определить его температуру плавления не удалось. Найдено, %: С 52.43; Н 3.47; N 6.58. C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NSe. Вычислено, %: С 51.94; Н 3.39; N 6.73.

**8-Метилселенохинолин (6).** Растворяют 0.5 г соединения **4** в 2 мл соляной кислоты (1:1), прибавляют 2 мл 50% раствора H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>, 5 мл воды и оставляют на 10 мин. Затем к раствору прибавляют 20 мл этанола, 0.2 мл метилиодида и 30% раствор NaOH до изменения окраски раствора от темно-красной до слабо-желтой. Затем раствор постепенно разбавляют водой до 100 мл. Выпавший слабо-желтый кристаллический осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Выход соединения **6** 0.39 г (73%), т. пл. 60 °С. УФ спектр в хлороформе:  $\lambda_1 = 259$ ,  $\lambda_2 = 345$  нм,  $\epsilon_1 = 16\ 800$ ,  $\epsilon_2 = 4600$ . Найдено, %: С 53.12; Н 3.87; N 6.52. C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NSe. Вычислено, %: С 54.07; Н 4.08; N 6.31.

**Получение 8-хинолинселенолатов металлов** (табл. 1). В 4 мл 3 М соляной кислоты растворяют 0.5 г соединения **4**, прибавляют 10 мл этанола, 2 мл 50 % раствора H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> и оставляют на 10 мин. Потом к полученному раствору 8-хинолинселенола прибавляют 7 мл насыщенного раствора ацетата натрия и сразу при перемешивании – раствор соли металла в 5 мл воды: 0.25 г Zn(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O; 0.3 г Cd(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O; 0.3 г HgCl<sub>2</sub>; 0.16 г Ga<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>; 0.25 г In<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O; 0.25 г SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O; 0.35 г Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 0.12 г Na<sub>2</sub>HAsO<sub>3</sub>; 0.25 г K(SbO)C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>6</sub>·0.5H<sub>2</sub>O; 0.35 г Bi(C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>6</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O; 0.24 г VOSO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O; 0.27 г Na<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O; 0.37 г KCr(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·12H<sub>2</sub>O; 0.39 г AgNO<sub>3</sub>; 0.2 г PdCl<sub>2</sub>; 0.5 г K<sub>2</sub>[PtCl<sub>4</sub>]<sub>2</sub>; 0.15 г RhCl<sub>3</sub>; 0.39 г (NH<sub>4</sub>)<sub>3</sub>[IrCl<sub>6</sub>]; 0.27 г K<sub>2</sub>[Ru(H<sub>2</sub>O)Cl<sub>5</sub>]; 0.56 г K<sub>2</sub>[OsBr<sub>6</sub>]. В случае солей Pt, Rh, Ir, Ru, Os, Cr реакцию смесь 5 мин нагревают на водяной бане. Полученный осадок 8-хинолинселенолатов металлов отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из хлороформа.

**Определение цитотоксичности.** Цитотоксический эффект соединений проверяли на монослойных культурах HT-1080 (фибросаркома человека), MG-22A (гепатома мыши), B16 (меланома мыши), Neuro 2A (нейробластома мыши). Клетки культивировали в среде ДМЕМ "Sigma" без фенолового красного и антибиотиков с 5% фетальной сывороткой "Sigma". После размораживания ампулы использовали только с 1–4 пассажами клеточных культур 2–5 × 10<sup>4</sup> кл/мл, в зависимости от используемой клеточной культуры, вносили в 96-луночную панель после того, как туда уже был внесен препарат. Контрольные клетки без препарата культивировали на отдельной панели. Клетки культивировали 72 ч при 37 °С в 5% CO<sub>2</sub>. Количество живых клеток определяли методом окрашивания с кристаллвиолетом (CV), по целостности клеточных мембран и по окрашиванию с МТТ [3-(4,5-диметилтиазол-2,5-дифенилтетразолий бромидом)], по активности митохондриальных ферментов в клетке. Количество клеток на контрольной панели принимали за 100% [10]. Средняя ингибирующая концентрация (IC<sub>50</sub>) комплексов 8-хинолинселенола приведена в табл. 2.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. P. Rayman, *Lancet*, **356**, 233 (2000).
2. W. Wu, K. Murakami, M. Koketsu, Y. Yomada, I. Saiki, *Anticancer Res.*, **19**, 5375 (1999).
3. P. B. Caffrey, G. D. Frenkel, *Cancer Lett.*, **52**, 4812 (1992).
4. P. B. Caffrey, G. D. Frenkel, *Cancer Lett.*, **81**, 59 (1994).
5. P. B. Caffrey, G. D. Frenkel, *Cancer Lett.*, **121**, 177 (1997).
6. H. M. Shen, C. F. Yang, C. N. Ong, *Int. J. Cancer*, **81**, 820 (1999).
7. E. Lukevics, P. Arsenyan, I. Shestakova, I. Domracheva, I. Kanepe, S. Belyakov, J. Popelis, O. Pudova, *Appl. Organomet. Chem.*, **16**, 228 (2000).
8. E. Lukevics, P. Arsenyan, K. Rubina, I. Shestakova, I. Domracheva, A. Nesterova, J. Popelis, O. Pudova, *Appl. Organomet. Chem.*, **16**, 235 (2000).
9. E. Sekido, Q. Fernando, H. Freiser, *Anal. Chem.*, **36**, 1768 (1964).
10. P. J. Freshney, *Culture of Animal Cells (A Manual of Basic Technique)*, Wiley-Liss, N. Y., 1994, 296.

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

Поступило в редакцию 18.12.2002

<sup>a</sup>Латвийский институт органического  
синтеза, Рига LV-1006  
e-mail: sinta@osi.lv