

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

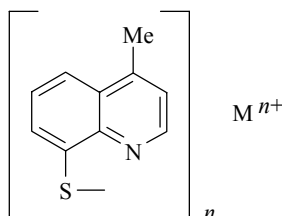
СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ
4-МЕТИЛ-8-ХИНОЛИНТИОЛАТОВ МЕТАЛЛОВ

Установлено, что введение метильной группы в положение 4 хинолинового кольца 8-хинолинтиолатов металлов позволяет существенно увеличить селективность их цитотоксического действия. Найдено, что 4-метил-8-хинолинтиолат родия, являясь в 46 раз менее токсичным, чем незамещенный 8-хинолинтиолат, обладает сравнимой с ним цитотоксичностью на опухолевых клетках MG-22A (LC₅₀ 2 мкг/мл).

Ключевые слова: 4-метил-8-хинолинтиолаты иридия, меди, осмия, палладия, платины, родия, рутения, синтез, токсичность, цитотоксичность.

Многие органические производные меди [1], рутения [2], родия [3] и палладия [4], содержащие связь металл–сера, обладают противоопухолевой активностью. Нами показано, что 8-хинолинтиолаты меди, кадмия, индия, сурьмы, висмута, рутения, родия, палладия, осмия, иридия и платины проявляют высокую цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам HT-1080 (фибросаркома человека), MG-22A (гепатома мыши) и В-16 (меланома мыши) [5]. При этом наибольшей активностью на HT-1080 обладал комплекс иридия, а на MG-22A – комплекс осмия. Однако, все исследованные 8-хинолинтиолаты металлов оказались высокотоксичными по отношению к нормальным фибробластам мышинных эмбрионов NIH 3T3 [5].

Поскольку введение заместителей в хинолиновое кольцо позволяет уменьшить токсичность и увеличить селективность ди(8-хинолил)дисульфидов [6], а также уменьшить токсичность аналогичных 8-хинолинсенолатов металлов при введении в их молекулу метильной группы в положение 4 хинолинового кольца [7], нами с целью уменьшения токсичности высокоактивных комплексов 8-хинолинтиолатов синтезирована серия 4-метил-8-хинолинтиолатов металлов **1a–g** (табл. 1) и изучена их цитотоксичность на двух линиях опухолевых клеток HT-1080 и MG-22A, а также на нормальных фибробластах NIH 3T3, которые служили и для оценки токсичности соединений (альтернативный метод определения LD₅₀ [8]).



1 a M = Cu, **b** M = Ru, **c** M = Rh, **d** M = Pd, **e** M = Os, **f** M = Ir, **g** M = Pt;
a, d, g $n = 2$, **b, c, e, f** $n = 3$

Т а б л и ц а 1

Результаты элементного анализа и выход 4-метил-8-хинолинтиолатов 1

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Выход, %
		C	H	N	
1a	C ₂₀ H ₁₆ CuN ₂ S ₂	<u>58.05</u>	<u>3.80</u>	<u>6.88</u>	82
		58.30	3.91	6.80	
1b	C ₃₀ H ₂₄ N ₃ RuS ₃	<u>57.50</u>	<u>3.75</u>	<u>6.61</u>	70
		57.76	3.88	6.74	
1c	C ₃₀ H ₂₄ N ₃ RhS ₃	<u>57.80</u>	<u>3.76</u>	<u>6.60</u>	72
		57.59	3.87	6.72	
1d	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ PdS ₂	<u>52.52</u>	<u>3.63</u>	<u>6.28</u>	85
		52.77	3.54	6.15	
1e	C ₃₀ H ₂₄ N ₃ OsS ₃	<u>50.78</u>	<u>3.30</u>	<u>5.80</u>	70
		50.54	3.39	5.90	
1f	C ₃₀ H ₂₄ IrN ₃ S ₃	<u>50.20</u>	<u>3.27</u>	<u>5.76</u>	70
		50.40	3.38	5.88	
1g	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ PtS ₂	<u>44.37</u>	<u>2.82</u>	<u>5.26</u>	83
		44.18	2.97	5.15	

Введение метильной группы в положение 4 хинолинового кольца более чем на порядок уменьшило токсичность 4-метил-8-хинолинтиолатов металлов по сравнению с токсичностью комплексов с незамещенным лигандом [5]. Наиболее существенно это отразилось на токсичности комплексов иридия **1f** (LC₅₀ 85 мкг/мл), родия **1c** (LC₅₀ 78 мкг/мл) и палладия **1d** (LC₅₀ 40 мкг/мл). По убывающей величине токсичности изученные комплексы металлов **1a–g** можно расположить в следующий ряд (табл. 2):



Наиболее токсичные комплексы рутения **1b** и осмия **1e** проявили и наибольшую цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам. При этом клетки MG-22A оказались несколько более чувствительными к действию этих соединений, чем клетки HT-1080. Комплекс палладия **1d** обладал наименьшей цитотоксичностью. Комплексы платины **1g**, родия **1c** и иридия **1f** вызывали гибель опухолевых клеток уже при достаточно низкой концентрации (LC₅₀ ~2 мкг/мл), при этом 4-метил-8-хинолинтиолаты родия и иридия оказались в 6–7 раз менее токсичными по отношению к нормальным фибробластам, чем комплекс платины **1g**.

Следует отметить, что комплекс родия **1c**, в 46 раз менее токсичный, чем соответствующий незамещенный 8-хинолинтиолат [5], проявил сравнимую с ним цитотоксичность на опухолевых клетках MG-22A (LC₅₀ 2 мкг/мл). Таким образом установлено, что введение метильной группы в положение 4 хинолинового кольца 8-хинолинтиолатов металлов позволяет существенно увеличить селективность их цитотоксического действия.

Цитотоксичность 4-метил-8-хинолинтиолов 1*

Соединение	LC ₅₀ , мкг/мл					LD ₅₀ , мг/кг
	НТ-1080		МГ-22А		ЗТЗ	
	CV	МТТ	CV	МТТ	NR	
1a	11	10	2	2	22	494
1b	3	2	<1	<1	4	293
1c	6	2	2	2	78	1063
1d	44	21	15	17	40	681
1e	1	<1	<1	1	10	427
1f	7	2	2	2	85	1142
1g	4	2	2	2	12	434

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

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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

Натриевая соль 4-метил-8-хинолинтиола, C₁₀H₈NSNa·H₂O, получена по известной методике [9].

Получение 4-метил-8-хинолинтиолов металлов (табл. 1). Растворяют 0.2 г (0.86 ммоль) натриевой соли 4-метил-8-хинолинтиола в 10 мл 80% этанола, приливают 5 мл ацетатного буферного раствора (pH 5) и при перемешивании прибавляют раствор соли металла в 5 мл воды: 0.1 г (0.4 ммоль) CuSO₄·5H₂O, 0.1 г (0.27 ммоль) K₂[Ru(H₂O)Cl₅], 0.1 г (0.26 ммоль) (NH₄)₃[RhCl₆]·2H₂O, 0.1 г (0.13 ммоль) PdCl₂, 0.18 г (0.24 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 реакционную смесь нагревают 5 мин на водяной бане. Образовавшийся осадок 4-метил-8-хинолинтиолов металлов отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из хлороформа.

Цитотоксичность соединений 1a–g (табл. 2), а также острую токсичность (LD₅₀, мг/кг) определяли по методикам [6, 8].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. F. González-Vilchez, R. Vilaplana, in *Metallotherapeutic Drugs & Metal-Based Diagnostic Agents*, Eds. M. Gielen, E. R. T. Tiekink, J. Willey & Sons, Ltd., Chichester, 2005, p. 219.
2. O. Lentzen, C. Moucheron, A. K. Mesmaeker, in *Metallotherapeutic Drugs & Metal-Based Diagnostic Agents*, Eds. M. Gielen, E. R. T. Tiekink, J. Willey & Sons, Ltd., Chichester, 2005, p. 359.
3. F. P. Pruchnik, *Metallotherapeutic Drugs & Metal-Based Diagnostic Agents*, Eds. M. Gielen, E. R. T. Tiekink, J. Willey & Sons, Ltd., Chichester, 2005, p. 379.
4. A. Garoufis, S. K. Hadjidakou, N. Hadjiliadis, in *Metallotherapeutic Drugs & Metal-Based Diagnostic Agents*, Eds. M. Gielen, E. R. T. Tiekink, J. Willey & Sons, Ltd., Chichester, 2005, p. 399.
5. Э. Лукевиц, И. Шестакова, И. Домрачева, А. Нестерова, Д. Зарума, Я. Ашакс, *XTC*, 870 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 761 (2006)].
6. Э. Лукевиц, И. Шестакова, И. Домрачева, Э. Ященко, Д. Зарума, Я. Ашакс, *XTC*, 750 (2007).

7. Э. Лукевиц, И. Шестакова, И. Домрачева, А. Нестерова, Я. Ашакс, Д. Зарума, *XГС*, 59 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 53 (2006)].
8. US Dept. of Health and Human Services in: *Guidance Document on Using in vitro Data to Estimate in vivo Starting Doses for Acute Toxicity*, National Institute of Health, 2001.
9. А. П. Стурис, Ю. А. Банковский, Э. А. Лукша, А. Ф. Иевиньш, *Изв. АН ЛатвССР, сер. хим.*, 476 (1966).

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

Поступило 29.03.2007

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