

Н. М. Селиванова

СИНТЕЗ, ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОВ ЛАНТАНОИДОВ С ЗАМЕЩЕННЫМИ 1,2,3-ТРИАЗОЛАМИ

Ключевые слова: 1,2,3-триазолы, гетеролигандные комплексы лантаноидов, люминесценция, солюбилизация, лиотропные мезофазы, Плюроник Р123, цитотоксичность.

Гетероциклические соединения представляют интерес для синтеза фармацевтических препаратов, а разработка систем их доставки имеет особое значение для улучшения биофармацевтических аспектов терапии. В этом плане интерес представляют замещенные триазолы, способные связываться с различными ферментами и рецепторами, проявляя высокую биологическую активность. В настоящее время 1,2,3 – триазолы, как класс N – гетероциклических соединений, благодаря своей двойственной функциональности используются как в качестве фармакофоров, так и линкеров в стратегиях молекулярного синтеза. В работе представлен синтез и свойства новых хелатов ионов европия и тербия с замещенными 1,2,3 – триазолами 1–октил –4–метилкарбоксил –1,2,3 – триазола (TR1) и 1,3–бис–[метил(1,2,3 – триазол – 4 – метоксикарбонил – 1 – ил)бензола (TR2). Целенаправленный синтез 1,2,3 – триазолов проводили для увеличения растворимости и улучшения комплексообразования с ионами лантаноидов. В качестве сенсибилизирующих хромофорных лигандов использовали 1,10 – фенантролин и 2,4 – пентандион. Синтезированные комплексы проявляют высокие люминесцентные характеристики. Клеточная цитотоксичность была исследована для индивидуального лиганда 1,2,3 – триазола и хелата тербия. Показано, что бис–1,3–(4–метилкарбоксил–1,2,3–триазол–1–ил)бензол избирательно действует на клетки аденоракиномы двенадцатиперстной кишки человека, проявляя высокую активность $63,0 \pm 4,7 \text{ } \mu\text{M}$. В отношении гепатоцитов человека данное соединение не токсично. Люминесцентный комплекс тербия [Tb(AcAc)₃(TR2)] не проявляет цитотоксичности в исследуемых клеточных линиях и может использоваться в качестве оптического зонда, не оказывая деструктивного влияния на клетки *in vivo*. Эффективная солюбилизация замещенных 1,2,3 – триазолов TR1 и TR2 и гетеролигандных комплексов в структуру лиотропной мезофазы Плюроник Р123 / диметилульфоксид позволяет использовать их в биотических системах.

N. M. Selivanova

SYNTHESIS, LUMINESCENT PROPERTIES AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF LANTANOIDE COMPLEXES WITH SUBSTITUTED 1,2,3 – TRIAZOLES

Keywords: 1,2,3-triazole, heteroligand complexes of lanthanides, luminescence, solubilization, lyotropic mesophases, Pluronic P123, cytotoxicity.

Heterocyclic compounds are of interest for the synthesis of pharmaceuticals, and the development of their delivery systems is of particular importance for improving the biopharmaceutical aspects of therapy. In this regard, substituted 1,2,3 – triazoles are of interest, as they are capable of binding to various enzymes and receptors, exhibiting high biological activity. Currently, 1,2,3-triazoles, as a class of N-heterocyclic compounds, due to their dual functionality, are used both as pharmacophores and linkers in molecular synthesis strategies. The paper presents the synthesis and properties of new chelates of europium and terbium ions with substituted 1,2,3-triazoles TR1 and TR2. Targeted synthesis of 1,2,3 – triazoles was carried out to increase solubility and improve complexation with lanthanide ions. 1,10-phenanthroline and 2,4-pentanedione were used as sensitizing chromophore ligands. The synthesized complexes exhibit high luminescent characteristics. Cellular cytotoxicity was studied for an individual ligand of 1,2,3 – triazole and terbium chelate. It is shown that bis-1,3-(4-methylcarboxyl-1,2,3-triazol-1-yl)benzene selectively acts on human duodenal adenocarcinoma cells, exhibiting high activity of $63.0 \pm 4.7 \text{ } \mu\text{M}$. This compound is not toxic to human hepatocytes. The luminescent terbium complex [Tb(AcAc)₃(TR2)] does not exhibit cytotoxicity in the studied cell lines and can be used as an optical probe without destructive effect on cells *in vivo*. Efficient solubilization of substituted 1,2,3-triazoles TR1 and TR2 and heteroligand complexes in the structure of the lyotropic mesophase Pluronic P123 / dimethylsulfoxide allows their use in biotic systems.

Введение

Комплексы редкоземельных элементов хорошо известны как важные компоненты оптических материалов благодаря их превосходным люминесцентным характеристикам, обусловленным электронными переходами между 4f-4f энергетическими уровнями. Механизм люминесценции хорошо изучен и известен как внутримолекулярный перенос энергии от лигандов к ионам металлов, называемый «эффектом антенны» [1]. В последнее время прослеживается все больший интерес применения люминесцентных комплексов

лантаноидов в биомедицине и фармации [2,3]. Как показано в недавнем обзоре [4] функционализация люминесцентных комплексов лантаноидов биоактивными молекулами значительно расширяет области их биомедицинских приложений, включая мультимодальную диагностику, терапию и терапию под контролем визуализации. Основное внимание при терапевтическом применении функциональных комплексов лантаноидов сфокусировано на химиотерапии и фототерапии [5]. Модификация биоактивных лигандов с помощью визуализирующих молекул или нанокомпозитов позволяет одновременно анализировать различные

биомаркеры, а также патофизиологические или анатомические изменения организма [6]. Использование фармакофорных групп в качестве лигандов является одним из важных методов создания металлопрепаратов [7].

Как показано в обзоре [8], комплексы переходных металлов активно исследуются в качестве потенциальных антимикробных агентов. При этом реализуются новые механизмы антимикробного действия, приводящие к уменьшению резистентности бактериальных и грибковых патогенов [9]. Синтезированные металлические комплексы на основе 1,2,3-триазолов демонстрируют усиление фармакодинамической и фармакокинетической природы лекарственных средств [8].

Модификация таких комплексов со средствами доставки, например, с амфи菲尔ными олигомерами или блоксополимерами, способствует созданию транспортных систем, значительно усиливающих терапевтический эффект [10,11]. Такие платформы актуальны с точки зрения оценки эффективности терапии посредством мониторинга местоположения, поглощения и количества высвобожденного лекарства с помощью люминесценции лантаноидов в режиме реального времени [12]. В наших ранних работах исследовались лиотропные мезофазы на основе неионных сурфактантов [13], блоксополимера класса Pluronic [14] и биополимеров [15,16]. Было показано, что данные лиомезофазы могут эффективно работать как системы доставки, способны солюбилизировать такие гидрофобные биоактивные субстанции, как витамины E, B2, олигопептид, сложные супрамолекулярные молекулы [17-19].

Таким образом, функционализация комплексов лантаноидов за счет введения в координационный узел биоактивных лигандов имеет большое значение для расширения их биомедицинских приложений. Замещенные триазолы представляют большой интерес, как с точки лигандов для металлокомплексов, так и самостоятельных биоактивных соединений. Потенциал 1,2,3-триазолов как «линкеров» был продемонстрирован посредством синтеза и оценки нового ряда гибридов и коньюгатов на основе производных триазола [20]. Комплексообразование замещенных 1,2,3-триазолов с ионами металлов показано в работе [21]. Благодаря способности к различным нековалентным взаимодействиям, триазолы содержащие соединения могут легко связываться с биологическими мишениями: ферментами и рецепторами, демонстрируя разнообразные биологические функции. Как показано в недавнем обзоре [22] замещенные триазолы проявляют бактерицидную, противовирусную, фунгицидную, противораковую и антиоксидантную активность. Большое количество производных на основе триазола были синтезированы и исследованы на предмет их биологической активности в последние десятилетие, что является значимым подходом в разработке новых терапевтически эффективных лекарств [23,24].

В данной работе представлен синтез замещенных 1,2,3 – триазолов, целенаправленный дизайн которых исходил из приоритета повышения растворимости и последующего встраивания в структуру лиомезофазы. Гетеролигандные хелаты тербия и европия синтезировали с целью получения полифункциональных люминесцентных комплексов, где в качестве сенсибилизирующих лигандов использовали 1,10-фенантролин и 2,4-пентандион, а биоактивные свойства придавали замещенные 1,2,3 – триазолы. Проведено исследование цитотоксичности в отношении раковых клеток и клеток печени, а также представлены подходы к созданию систем доставки, путем инкорпорирования комплексов в структуру лиотропной мезофазы Плюроник P123/диметилсульфоксид.

Экспериментальная часть

Использованные для синтеза растворители и реагенты были аналитической чистоты. Пентагидрат хлорида тербия Tb(Cl)₃·5H₂O, пентагидрат хлорида европия Eu(Cl)₃·5H₂O, (Sigma-Aldrich), 1,10 - фенантролин (phen), 2,4-пентандион (ацетилацетон AcAc) (Sigma-Aldrich), L-аскорбат натрия (Acros Organics), CuSO₄·5H₂O (Acros Organics), метилпропиолат (Sigma-Aldrich), Плюроник P123® (PEO₂₀PPO₇₀PEO₂₀) (Mn~5800, Sigma-Aldrich), C₂H₅OH, DMSO, CHCl₃ приобретали у Sigma и использовали без дополнительной очистки.

Синтез замещенных 1,2,3-триазолов 1-октил-4-метилкарбоксил-1,2,3-триазола (TR1) и 1,3-бис-[метил(1,2,3-триазол-4-метоксикарбонил-1-ил)]бензола (TR2)

Производные 1,2,3-триазола были синтезированы из азидов 1-октилазида и 1,3-бис(азидометил)бензола путем введения их в реакции диполярного 1,3-циклоприсоединения с терминальным алкином – метилпропиолатом. Реакции проводили в водноэтанольных растворах в присутствии пентагидрата сульфата меди(II) CuSO₄·5H₂O (2 мол. %) и L-аскорбата натрия C₆H₇O₆Na (20 мол. %) в качестве реагента, восстанавливающего Cu(II) до Cu(I) – катализатора азидо-алкильной конденсации (рис. 1). В условиях этой реакции с высокими выходами получают 1,4-дизамещенные 1,2,3-триазолы [25,26]. Лицанд TR2 синтезировали по известной методике, спектральные характеристики соответствовали литературным [27].

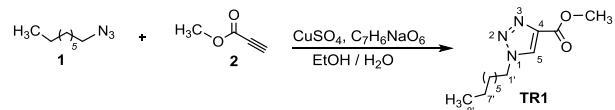


Рис. 1 – Схема синтеза 1-октил-4-метилкарбоксил-1,2,3-триазола

Fig. 1 – Synthesis scheme of 1-octyl-4-methylcarboxyl-1,2,3-triazole

К раствору 1-октилазида 1 (4,0 г, 25,8 ммоль) и метилпропиолата 2 (2,16 г, 25,8 ммоль) в 100 мл EtOH добавляли раствор L-аскорбата натрия (1.0 г, 5.0

ммоль) и CuSO₄ · 5H₂O (0,13 г, 0,5 ммоль) в 15.0 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при температуре 40-42 °С в течение 24 часов. Растворитель отгоняли, добавляли 100 мл хлороформа, отфильтровывали, фильтрат концентрировали и хроматографировали через колонку с силикагелем (60 меш.). Колонку элюировали последовательно петролейным эфиром (легкие фракции) и диэтиловым эфиром. Из фракций диэтилового эфира выделяли TR1. Выход: 2.70 г (44%). Т. пл. 75-77 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃-d, J_{HH}/Гц) δ 8.06 (с, 1H, C⁵H), 4.42-4.38 (т, 2H, C¹H₂, J 7.2), 3.95 (с, 3H, OCH₃), 1.95-1.91 (м, 2H, C²H₂), 1.32-1.26 (м, 10H, C³H₂, C⁴H₂, C⁵H₂, C⁶H₂, C⁷H₂), 0.89-0.86 (т, 3H, C⁸H₃, J 6.7); Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃-d) δ 168.1 (C(O)O), 140.0 (C⁴), 128.3 (C⁵), 52.1 (C¹), 51.5 (OCH₃), 35.5 (C²), 31.2 (C³), 28.6, 28.5, 28.2, 26.1 (C⁴, C⁵, C⁶, C⁷), 12.8 (C⁸); Масс-спектр MALDI [M+H]⁺ вычислено для C₁₂H₂₁N₃O₂ [M+H]⁺ m/z 240.2, найдено m/z 240.3. Найдено, %: C 60.16; H 8.90; N 17.61. C₁₂H₂₁N₃O₂ Вычислено, %: C, 60.23; H, 8.85; N, 17.56.

Структуры используемых лигандов, представлены на рис. 2.

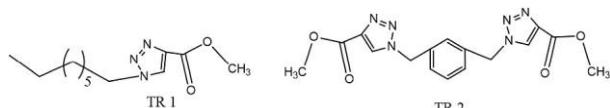


Рис. 2 – Структуры замещенных 1,2,3 – триазолов
Fig. 2 – Structures of substituted 1,2,3-triazoles

Синтез гетеролигандных металлокомплексов.

Как известно из литературных данных по механизму донорно-акцепторного взаимодействия к иону Ln(III) координируется не более 2 объемных бидентантных оснований Льюиса, таких как 1,10-фенантролин [28]. В связи с этим синтезировали комплексы состава Ln(III) : phen : TR – 1:2:1. Исходя из этого мольного соотношения соответствующие навески Eu(Cl)₃·5H₂O пентагидрата хлорида европия m = 0,01 г растворяли в 1 мл этанола, 1,10 - фенантролина m = 0,01 г растворяли в 1 мл этанола. Полученные растворы смешивали при 25 °С. Навеска замещенного 1,2,3-триазола (TR1) m = 0,01 г, растворялась в 2 мл этанола с последующим перемешиванием при 55 °С в течение 15 мин. К раствору триазола прикалывался раствор этанольный раствор Eu(III) : phen. При перемешивании при T = 70 °С в течении 3 ч. образовывался осадок. Через сутки осадок отфильтровывался на фильтре Шотта, промывался этанолом с последующей сушкой при нормальных условиях в течение 12 ч. Комплексы были охарактеризованы методом элементного анализа.

[Eu(phen)₂(TR1)(H₂O)₂] Выход: 0,015 г (55 %), т. пл. 142°C. C₄₆H₄₁N₇O₄Eu (908) Вычислено (%): C 60.79, H 4.52, N 10.79, Eu 16.74. Найдено (%): C 60.09 H 4.90, N 10.01.

[Tb(phen)₂(TR2)(H₂O)₂] Выход: 0,016 г (57 %), т. пл. 142°C. C₃₆H₃₂N₁₀O₆Tb (769) Вычислено (%): C

56.18, H 4.16, N 18.21, Tb 20.68. Найдено (%): C 56.35, H 4.02, N 17.99.

Синтез комплекса Tb(III) с 2,4-пентандионом осуществляли по методике [27].

[Tb(AcAc)₃(TR2)] Выход: 0,018 г (54 %), т. пл. 149°C. C₂₇H₄₀N₆O₁₀Tb (767) Вычислено (%): C 42.24, H 5.22, N 12.51, Tb 19.46. Найдено (%): C 45.50, H 5.01, N 10.59.

Спектрофлуориметр Varian Cary Eclipse (Australia) использовали для получения спектров возбуждения и излучения. Образец помещался между кварцевыми стеклами, сигнал регистрировался под углом 90° к возбуждающему свету. Фильтры использовались в автоматическом режиме. Параметры дифракционной щели возбуждения 5 нм, параметры изучения 5 нм.

Жидкокристаллические свойства систем исследовались методом поляризационной оптической микроскопии (ПОМ) на поляризационном микроскопе Olympus BX51 (Япония) с нагревательной системой Linkam. Температуры фазовых переходов регистрировали с точностью ± 0,5 %.

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C регистрировали на спектрометре Avance-400 (Bruker, Германия) с рабочими частотами 400 МГц (¹H) и 100.6 МГц (¹³C), калибровали по использованному растворителю (CDCl₃, 7.26, в спектрах ¹H, и 77.0 в спектрах ¹³C, соответственно). Масс-спектр матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (MALDI-TOF) получали на масс-спектрометре UltraFlex III фирмы Bruker. Матрица – п-нитроанилин. Элементный анализ выполнен на CHNS анализаторе Vario Macro cube (Elementar Analysensysteme GmbH, Германия).

Цитотоксичность определяли с помощью колориметрического анализа пролиферации клеток MTT (с использованием тиазолил синий тетразолий бромид, Sigma) по методике, представленной в [29]. В каждую лунку добавляли 10 мкл реагента MTT в фосфатно-солевом буфере Дульбекко (конечная концентрация 0,5 мг/мл). Планшеты инкубировали при 37 °С в течение 2–3 ч в увлажненной атмосфере с 5% CO₂. Поглощение регистрировали при 570 нм с помощью микропланшетного ридера Invitrologic (Россия). Эксперименты для всех соединений повторяли трижды, выполнены в лаборатории микробиологии Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН.

Обсуждение результатов

Люминесцентные свойства гетеролигандных комплексов

Известно, что сенсибилизированная люминесценция халатов лантаноидов является результатом эффекта «антенны», т.е. поглощения УФ-излучения органическими лигандами и передачей энергии возбуждения с триплетного уровня лиганда на резонансный уровень иона лантаноида, в результате наблюдается эмиссия в определённой области спектра, определяемая типом

иона лантаноида. Экспериментальное исследование показало, что монолигандные комплексы с TR1 и TR2 с ионами тербия и европия в соотношении 3:1 не демонстрируют сенсибилизированной люминесценции. Это может быть обусловлено одним из ниже описанных факторов, а именно не соответствием триплетных уровней лигандов и резонансного уровня иона лантаноида, низкой эффективностью синглетно-триплетной интеркомбинационной конверсии, безызлучательной дезактивацией. В связи с этим были синтезированы и исследованы гетеролигандные комплексы, содержащие лиганда «антенны»: 1,10-фенантролин и 2,4-пентандион.

На рис. 3 представлены спектры люминесценции комплексов $[\text{Tb}(\text{phen})_2(\text{TR2})(\text{H}_2\text{O})_2]$ и $[\text{Eu}(\text{phen})_2(\text{TR1})(\text{H}_2\text{O})_2]$, $[\text{Tb}(\text{AcAc})_3(\text{TR2})]$.

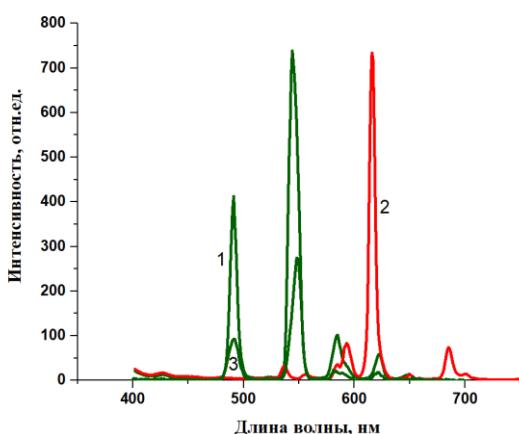


Рис. 3 – Спектры люминесценции комплексов 1 - $[\text{Tb}(\text{phen})_2(\text{TR2})(\text{H}_2\text{O})_2]$, 2 - $[\text{Eu}(\text{phen})_2(\text{TR1})(\text{H}_2\text{O})_2]$, 3 - $[\text{Tb}(\text{AcAc})_3(\text{TR2})]$

Fig. 3 – Luminescence spectra of complexes 1 - $[\text{Tb}(\text{phen})_2(\text{TR2})(\text{H}_2\text{O})_2]$, 2 - $[\text{Eu}(\text{phen})_2(\text{TR1})(\text{H}_2\text{O})_2]$, 3 - $[\text{Tb}(\text{AcAc})_3(\text{TR2})]$

Люминесцентные свойства комплексов анализировались по спектрам возбуждения, эмиссии и кривым времени жизни. Спектры возбуждения синтезированных комплексов с 1,10-фенантролином по своему виду близки, что свидетельствует о поглощении энергии возбуждения лигандом, с которого осуществляется перенос энергии на ион лантаноида.

Спектр люминесценции комплекса $[\text{Tb}(\text{phen})_2(\text{TR2})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (рис. 3) имеет характерный вид, содержит четыре полосы при 489 нм, 544 нм, 585 нм и 622 нм, соответствующим излучательными переходами: $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_6$, $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_5$, $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_4$, $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_3$. Наиболее интенсивная полоса при 544 нм определяет излучение в зеленой области спектра. Аналогичный спектр наблюдается для комплекса $[\text{Tb}(\text{AcAc})_3(\text{TR2})]$.

Спектр люминесценции комплекса $[\text{Eu}(\text{phen})_2(\text{TR1})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (рис. 3) характеризуется наличием пяти пиков при 531 нм, 592 нм, 615 нм, 654 нм, 701 нм, соответствующих излучательным переходам: $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_0$, $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_1$, $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$, $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_3$, $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_4$. Переход с максимумом при длине волны 615

нм определяет излучение хелата в красной области спектра.

Время жизни люминесценции определяли апроксимацией кинетических кривых моноэкспоненциальной зависимостью с коэффициентом корреляции $R=0,998$, значения представлены в таблице 1.

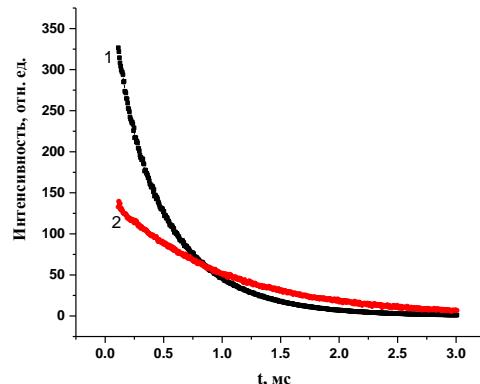


Рис. 4 – Кинетические кривые затухания люминесценции комплексов 1- $[\text{Tb}(\text{phen})_2(\text{TR2})(\text{H}_2\text{O})_2]$ при $\lambda = 544$ нм и 2- $[\text{Eu}(\text{phen})_2(\text{TR1})(\text{H}_2\text{O})_2]$ при $\lambda = 615$ нм

Fig. 4 – Kinetic curves of luminescence decay for complexes 1- $[\text{Tb}(\text{phen})_2(\text{TR2})(\text{H}_2\text{O})_2]$ at $\lambda = 544$ nm and 2- $[\text{Eu}(\text{phen})_2(\text{TR1})(\text{H}_2\text{O})_2]$ at $\lambda = 615$ nm

Таблица 1 – Люминесцентные характеристики гетеролигандных хелатов

Table 1 – Luminescent characteristics of heteroligand chelates

Соединение	$\lambda_{\text{воз.}}$, нм	τ , мкс
$[\text{Tb}(\text{phen})_2(\text{TR2})(\text{H}_2\text{O})_2]$	345	447
$[\text{Eu}(\text{phen})_2(\text{TR1})(\text{H}_2\text{O})_2]$	345	946
$[\text{Tb}(\text{AcAc})_3(\text{TR2})]$	325	667

По спектру люминесценции комплекса европия (III) можно оценить симметрию лигандного окружения [30]. В спектре эмиссии переход $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_1$ имеет магнитно-дипольный характер и слабо зависит от координационной сферы, т.е. поля лиганда. Напротив, электродипольный переход $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$ весьма чувствителен к симметрии координационной сферы. Соотношение интенсивностей переходов $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$ и $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_1$ является критерием симметрии первой координационной сферы иона Eu(III). В центрально-симметричном окружении доминирует магнитодипольный переход $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_1$, а нарушение симметрии вокруг иона приводит к увеличению интенсивности электродипольного перехода $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$. Для исследуемого комплекса $[\text{Eu}(\text{phen})_2(\text{TR1})(\text{H}_2\text{O})_2]$ наблюдается асимметрия координационной сферы иона Eu(III).

Соотношение интенсивностей переходов $I(^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2)/I(^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_1)$ также может быть критерием монохроматичности люминесценции комплексов европия. Высокая чистота цвета характеризуется

достаточно высоким значением η . В нашем случае значение $\eta = 1,23$ сопоставимо с литературными данными для комплексов европия с 1,10-фенантролином [31].

Для оценки эффективности люминесценции комплексов тербия проводили сравнительный анализ интенсивности перехода $^{5D_4} - ^{7F_5}$ при $\lambda = 544$ нм. Анализ спектров, представленных на рис. 4 показывает, что наибольшее значение наблюдается для комплекса тербия с 1,10-фенантролином и 1,3-бис-[метил(1,2,3-триазол-4-метоксикарбонил-1-ил)]бензолом [$Tb(AcAc)_3(TR2)$].

Значения времен жизни люминесценции, представленные в таблице 1 показывают максимальное значения для комплекса $[Eu(phen)_2(TR1)(H_2O)_2]$. В целом, найденные люминесцентные характеристики позволяют использовать синтезируемые комплексы в качестве оптических зондов.

Исследование цитотоксичности

Для исследования биологической активности и потенциального применения в биомедицине было проведен сравнительный анализ цитотоксичности индивидуального 1,2,3-триазола TR2, гетеролигандного комплекса $[Tb(AcAc)_3(TR2)]$, обладающего более высокой люминесценцией среди синтезированных комплексов, и лекарственного противоопухолевого препарата 5-фторурацила, как препарата сравнения.

В Таблице 2 представлены концентрационные данные IC_{50} , при которых наблюдается подавление роста клеток на 50% в отношении опухолевых клеток эпителиоидной карциномы шейки матки M-HeLa, клеток аденокарциномы двенадцатиперстной кишки человека HuTu 80 и клеток печени человека Chang liver,

Таблица 2 – Цитотоксические свойства

Table 2 – Cytotoxic properties

Соединения	IC_{50} (мкМ)		
	Линия раковых клеток		Линия клеток печени
	M-HeLa	HuTu 80	Chang liver
Индивидуальный TR2	>100	$63,0 \pm 4,7$	>100
$[Tb(AcAc)_3(TR2)]$	>100	>100	>100
5-фторурацил	$62,0 \pm 4,7$	$65,2 \pm 5,4$	$86,3 \pm 6,5$

Анализ цитотоксичности показывает, что индивидуальное соединение TR2 индуцирует гибель раковых клеток HuTu 80 с концентрацией $IC_{50} = 63,0 \pm 4,7$ мкМ, что несколько ниже уровня препарата сравнения. В отношении клеток эпителиоидной карциномы шейки матки M-HeLa 1,2,3-триазол не активен. Как видно из данных табл. 2, синтезированный TR2 не проявляет токсического эффекта в отношении клеток печени человека, в

отличие от противоракового препарата 5-фторурацила, оказывающего гепатотоксическое действие. Полученные данные демонстрируют потенциальную возможность применения бис-1,3-(4-метилкарбоксил-1,2,3-триазол-1-ил)бензола в качестве лекарственного средства в противоопухолевой терапии, с учетом дальнейших доклинических испытаний. Синтезированный гетеролигандный хелат $[Tb(AcAc)_3TR2]$ не проявляет цитотоксического действия на клеточные линии, используемые в эксперименте [30].

Инкорпорирование комплексов в лиомезофазу

Применение оптических зондов в биомедицине требует разработки подходов для солюбилизации нерастворимых в водной среде комплексов лантаноидов и биоактивных лигандов. Амфи菲尔ные блоксополимеры класса Плюроник могут образовывать высоко организованные наносистемы для применения в качестве транспортных систем доставки биоактивных субстанций. Блок-сополимер Плюроник Р123 является известным фармацевтическими эксципиентом. Благодаря низкой токсичности, высокой адгезивной способности он активно используется в системах селективной доставки для повышения растворимости и стабильности лекарственных средств [32,33]. Ранее нами изучалось фазовое поведение, реологические и термические свойства бинарной системы Плюроник Р123/ДМСО, найдены концентрационные и температурные области существования мезофазы [34]. Показано, что система Р123/ДМСО эффективна для солюбилизации гидрофобного витамина В2. В связи с этим методом ПОМ контактным способом нами исследовалась бинарная система Плюроник Р123/ДМСО (60/40 мас. %) с TR1, TR2 и исследуемыми комплексами. На рис. 7 представлены микрофотография образца лиотропной системы.

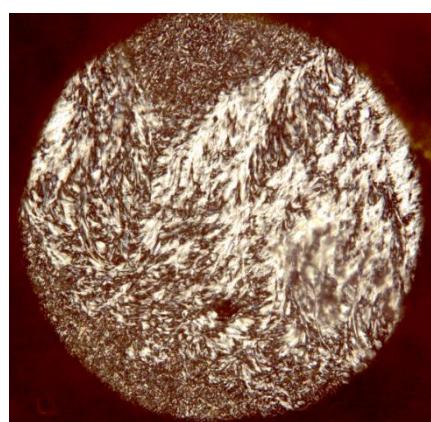


Рис. 5 – Микрофотография в поляризованном свете образца системы Плюроник Р123/ДМСО, содержащей комплекс $[Eu(phen)_2(TR1)(H_2O)_2]$, увеличение $\times 100$

Fig. 5 – Microphotograph of the Pluronic P123/DMSO sample containing $[Eu(phen)_2(TR1)(H_2O)_2]$ complex, crossed polarizers, $\times 100$ magnification

Данные ПОМ, демонстрируют солюбилизацию биоактивных лигандов и синтезированных люминесцентных комплексов в лиотропной мезофазе Плюроник Р123/ДМСО. Для исследуемых образцов температуры фазового перехода лиомезофаза - изотропная жидкость близки и находятся в диапазоне 39 - 42 °С, что позволяет сохранять надмолекулярную организацию допированной ЛЖК системы при потенциальном применении *in vivo*. Полученные данные демонстрируют перспективы использования лиотропной системы Плюроник Р123/ДМСО в качестве системы доставки.

Таким образом, синтезированы и охарактеризованы новые соединения на основе 1,2,3-триазола: 1-октил-4-метилкарбоксил-1,2,3-триазол и 1,3-бис-[метил(1,2,3-триазол-4-метоксикарбонил-1-ил)]бензол. Используя полученные лиганды, синтезированы гетерогенные комплексы лантаноидов, проявляющие высокую сенсибилизированную люминесценцию. Исследование цитотоксического действия показало избирательную активность бис-1,3-(4-метилкарбоксил-1,2,3-триазол-1-ил)бензола в отношении клеток adenокарциномы двенадцатиперстной кишки человека IC₅₀ = 63,0 ± 4,7 мкМ. При этом найдено, что TR2 не токсичен в отношении гепатоцитов человека. Люминесцентный хелат тербия с этим же лигандом [Tb(AcAc)₃(TR2)] не проявляет цитоксического эффекта и может потенциально применяться в качестве оптического зонда, не оказывая деструктивного влияния на клетки *in vivo*. Солюбилизация замещенных 1,2,3-триазолов и гетеролигандных комплексов в структуру лиотропной мезофазы Плюроник Р123/ДМСО позволяет использовать их в биотических системах.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют высокий потенциал применения замещенных 1,2,3-триазолов и комплексов лантаноидов с биоактивными лигандами в биомедицине и оптической диагностике. Представленные синтетические подходы могут быть полезны для разработки новых фармакологически активных соединений в поисках новых производных 1,2,3-триазола.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-23-00187, <https://rscf.ru/project/24-23-00187/>

Литература

- 1.J.C.G. Bünzli, *Chem. Lett.*, **38**, 2, 104-109 (2009). DOI: 10.1246/cl.2009.104.
- 2.Y. Ning, M. Zhu, J.L. Zhang, *Coord. Chem. Rev.*, **399**, 213028 (2019). DOI: 10.1016/j.ccr.2019.213028.
- 3.U. Cho, J. K. Chen, *Cell Chem. Biol.*, **27**, 8, 921-936. (2020). DOI: 10.1016/j.chembiol.2020.07.009.
- 4.T. Xian, Q. Meng, F. Gao, M. Hu, X. Wang, *Coord. Chem. Rev.*, **474**, 214866 (2023). DOI: 10.1016/j.ccr.2022.214866.
- 5.M. Patyal, K. Kaur, N. Bala, N. Gupta, A.K. Malik, *J Trace Elem Med Biol.*, **80**, 127277 (2023). DOI: 10.1016/j.jtemb.2023.127277.
- 6.A. Indapurkar, B. Henriksen, J. Tolman, *J. Pharm. Sci.*, **102**, 8, 2589-2598 (2013). DOI: 10.1002/jps.23616.
- 7.S.H. Sumra, U. Habiba, W. Zafar, M. Imran, Z.H. Chohan, A review on the efficacy and medicinal applications of metal-based triazole derivatives. *J Coord. Chem.*, **73**, 20-22, 2838-2877 (2020). DOI: 10.1080/00958972.2020.1839751.
- 8.L. Todorov, I. Kostova. *Front Chem.* **11** Article 1247805 (2023). DOI: 10.3389/fchem.2023.1247805.
- 9.N.W. Kreofsky, M.D. Dillenburg, E.M. Villa, J.T. Fletcher, *Polyhedron*, **177**, Article 114259 (2020). DOI: 10.1016/j.poly.2019.114259.
- 10.A.V. Kabanov, E.V. Batrakova, V.Y. Alakhov, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **54**, 5, 759-779 (2002). DOI: 10.1016/S0169-409X(02)00047-9.
- 11.M.S.H. Akash, K. Rehman, *J Control Release*, **209**, 120-138 (2015). DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.04.032.
- 12.S. Lacerda, A. Delalande, S.V. Eliseeva, A. Pallier, C.S. Bonnet, F. Szeremeta, É. Tóth, (2021). *Angew. Chem. Int. Ed.*, **133**, 44, 23766-23769 (2021). DOI: 10.1002/ange.202109408.
- 13.N. Selivanova, A. Gubaidullin, Y. Galyametdinov, *Fluid Ph. Equilib.*, **568**, Article 113732 (2023). DOI: 10.1016/j.fluid.2023.113732.
- 14.N.M. Selivanova, A.I. Galeeva, M.A. Ziganshin, Y.G. Galyametdinov, *J. Phys. Chem. B*, **128**, 20, 5127-5134 (2024). DOI: 10.1021/acs.jpcb.4c00929.
- 15.N.M. Selivanova, A.I. Galeeva, Y.G. Galyametdinov, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 21, Article 13207 (2022). DOI: 10.3390/ijms232113207.
- 16.Н.М. Селиванова, А.И. Галеева, Ю.Г. Галяметдинов, (2020). Биосовместимые системы доставки на основе к-караганина и неионных сурфактантов // Жидк. крист. и их практич. использ., **20**, 2, 23-34. Н.М., Selivanova, A.I., Galeeva, Y.G. Galyametdinov, Biocompatible delivery systems based on k-carrageenan and nonionic surfactants. *Liq. Cryst. and their Appl.*, **20**, 2, 23-34 2020, DOI: 10.18083/LCApp.2020.2.23.
- 17.N.M. Selivanova, A.T. Gubaidullin, Yu.G. Galyametdinov, *Colloids Surf. A and Coll. Surf. A*, **620**, Article 126570 (2021) DOI: 10.1016/j.colsurfa.2021.126570.
- 18.N.M. Selivanova, A.T. Gubaidullin, Yu.G. Galyametdinov, *Phys. Chem. B*, **124**, 13, 2715-2722 (2020) DOI: 10.1021/acs.jpcb.0c00512.
- 19.N.M., Selivanova, M.V. Zimina, P.L. Padnya, I.I. Stoikov, A.T. Gubaidullin, Yu.G. Galyametdinov, *Russ. Chem. Bull.*, **69**, 9, 1763-1770 (2020) DOI: 10.1007/s11172-020-2960-y.
- 20.M.J. Vaishnani, S. Bijani, M. Rahamathulla, L. Baldaniya, V. Jain, K.Y. Thajudeen, I. Pasha, *Green Chem. Lett. Rev.*, **17**, 1, Article 2307989 (2024). DOI: 10.1080/17518253.2024.2307989.
- 21.N. Selivanova, M. Shulaeva, V. Semenov, Y. Galyametdinov, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.*, **305**, Article 123558 (2024). DOI: 10.1016/j.molliq.2024.126352.
- 22.Q. Guan, S. Xing, L. Wang, J. Zhu, C. Guo, C. Xu, H. Sun, *J. Med. Chem.*, **67**, 10, 7788-7824. (2024). DOI: 10.1021/acs.jmedchem.4c00652.
- 23.S. Kumar, S. L., Khokra, A. Yadav, *Futur. J. Pharm. Sci.*, **7**, 1, 106. (2021). DOI: 10.1186/s43094-021-00241-3.
- 24.N. Selivanova, M. Shulaeva, A. Voloshina, V. Semenov, *J. Mol. Liq.*, **415**, Article 126352 (2024). DOI: 10.1016/j.molliq.2024.126352.
- 25.T. Pospieszny, M. Pakiet, I. Kowalczyk, B. Brycki *Supramol. Chem.*, **29**, 2, 81-93 (2017) DOI: 10.1080/10610278.2016.1175568.
- 26.V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 14, 2596-2599 (2002) DOI: 10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4.
- 27.Н.М. Селиванова, Н.А. Мельников, Е.М. Кулагина, В.Э. Семенов, Жидк. крист. и их практич. использ. **23**, 3, 36-45 (2023). Melnikov, N.A., Kulagina, E.M., Semenov, V.E *Liq. Cryst. and their Appl.*, **23**, 3, 36-45 (2023) DOI: 10.18083/LCApp.2023.3.36.
- 28.L.R. Melby, N.J. Rose, E. Abramson, J.C. Caris, Synthesis and fluorescence of some trivalent lanthanide complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 23, 5117-5125 (1964).

29. A.D. Voloshina, A.S. Sapunova, N.V. Kulik, M.G. Belenok, I.Yu. Strobykina, A.P. Lyubina, S.K. Gumerova, V.E. Kataev, *Bioorg. Med. Chem.*, **32**, Article 115974 (2021) DOI: 10.1016/j.bmc.2020.115974.
30. N.M., Selivanova, A.I., Galeeva, A.T. Gubaydullin, V.S. Lobkov, Yu.G. Galyametdinov, *Phys. Chem. B*, **116**, 735–742 (2012) DOI: 10.1021/jp207734b.
31. N. Selivanova, K. Vasilieva, Yu. Galyametdinov, *Lumin.* **29**, 3, 202-21, (2014) DOI:10.1002/bio.2526.
32. R. Ganguly, S. Kumar, A. Kunwar, S. Nath, H. D. Sarma, A. Tripathi, J.S. Melo, *J. of Mol. Liq.*, **310**, 113231 (2020) DOI: 10.1016/j.molliq.2020.113231.
33. S. Tiwari, V. Kansara, P. Bahadur. *Int. J. of Pharmaceutics.*, **586**, Article 119544 (2020) DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119544.
34. N.M. Selivanova, A.I. Galeeva, Y.G. Galyametdinov, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 21, Article 13207 (2022). DOI: 10.3390/ijms232113207.

References

1. J.C.G. Bünzli, *Chem. Lett.* **38**, 2, 104-109 (2009). DOI: 10.1246/cl.2009.104.
2. Y. Ning, M. Zhu, J.L. Zhang, *Coord. Chem. Rev.* **399**, 213028 (2019). DOI: 10.1016/j.ccr.2019.213028.
3. U. Cho, J. K. Chen, *Cell Chem. Biol.*, **27**, 8, 921-936. (2020). DOI: 10.1016/j.chembiol.2020.07.009.
4. T. Xian, Q. Meng, F. Gao, M. Hu, X. Wang, *Coord. Chem. Rev.* **474**, 214866 (2023). DOI: 10.1016/j.ccr.2022.214866.
5. M. Patyal, K. Kaur, N. Bala, N. Gupta, A.K. Malik, *J Trace Elem Med Biol.*, **80**, 127277 (2023). DOI: 10.1016/j.jtemb.2023.127277.
- A. Indapurkar, B. Henriksen, J. Tolman, *J. Pharm. Sci.*, **102**, 8, 2589-2598 (2013). DOI: 10.1002/jps.23616.
6. S.H. Sumrra, U. Habiba, W. Zafar, M. Imran, Z.H. Chohan, A review on the efficacy and medicinal applications of metal-based triazole derivatives. *J Coord. Chem.*, **73**, 20-22, 2838-2877 (2020). DOI: 10.1080/00958972.2020.1839751.
7. L. Todorov, I. Kostova. *Front Chem.* **11** Article 1247805 (2023). DOI: 10.3389/fchem.2023.1247805.
8. N.W. Kreofsky, M. D. Dillenburg, E.M. Villa, J.T. Fletcher, *Polyhedron* **177**, Article 114259 (2020). DOI:10.1016/j.poly.2019.114259.
9. A.V. Kabanov, E.V. Batrakova, V.Y. Alakhov, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **54**, 5, 759-779 (2002). DOI:10.1016/S0169-409X(02)00047-9.
10. M.S.H. Akash, K. Rehman, *J Control Release*, **209**, 120-138 (2015). DOI:10.1016/j.jconrel.2015.04.032.
11. S. Lacerda, A. Delalande, S. V. Eliseeva, A. Pallier, C. S. Bonnet, F. Szeremeta, É. Tóth, (2021). *Angew. Chem. Int. Ed.*, **133**, 44, 23766-23769 (2021). DOI: 10.1002/ange.202109408.
12. N. Selivanova, A. Gubaidullin, Y. Galyametdinov, *Fluid Ph. Equilib.*, **568**, Article 113732 (2023). DOI: 10.1016/j.fluid.2023.113732.
13. N.M. Selivanova, A.I. Galeeva, M.A. Ziganshin, Y.G. Galyametdinov, *J. Phys. Chem. B*, **128**, 20, 5127–5134 (2024). DOI: 10.1021/acs.jpcb.4c00929.
14. N.M. Selivanova, A.I. Galeeva, Y.G. Galyametdinov, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 21, Article 13207 (2022). DOI: 10.3390/ijms232113207.
15. N.M., Selivanova, A.I., Galeeva, Y.G. Galyametdinov, Biocompatible delivery systems based on k-carrageenan and nonionic surfactants. *Liq. Cryst. and their Appl.*, **20**, 2, 23–34 2020, DOI: 10.18083/LCApp.2020.2.23.
16. N.M. Selivanova, A.T. Gubaidullin, Yu.G. Galyametdinov, *Colloids Surf. A and Coll. Surf. A.*, **620**, Article 126570 (2021) DOI: 10.1016/j.colsurfa.2021.126570.
17. N.M. Selivanova, A.T. Gubaidullin, Yu.G. Galyametdinov, *Phys. Chem. B*, **124**, 13, 2715–2722 (2020) DOI: 10.1021/acs.jpcb.0c00512.
18. N.M., Selivanova, M.V. Zimina, P.L. Padnya, I.I. Stoikov, A.T. Gubaidullin, Yu.G. Galyametdinov, *Russ. Chem. Bull.*, **69**, 9, 1763–1770 (2020) DOI: 10.1007/s11172-020-2960-y.
19. M.J. Vaishnani, S. Bijani, M. Rahamathulla, L. Baldaniya, V. Jain, K.Y. Thajudeen, I. Pasha, *Green Chem. Lett. Rev.*, **17**, 1, Article 2307989 (2024). DOI: 10.1080/17518253.2024.2307989.
20. N. Selivanova, M. Shulaeva, V. Semenov, Y. Galyametdinov, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.*, **305**, Article 123558 (2024). DOI:10.1016/j.molliq.2024.126352.
21. Q. Guan, S. Xing, L. Wang, J. Zhu, C. Guo, C. Xu, H. Sun, *J. Med. Chem.* **67**, 10, 7788-7824. (2024). DOI: 10.1021/acs.jmedchem.4c00652.
22. S., Kumar, S. L., Khokra, A. Yadav, *Futur. J. Pharm. Sci.*, **7**, 1, 106. (2021). DOI: 10.1186/s43094-021-00241-3.
23. N. Selivanova, M. Shulaeva, A. Voloshina, V. Semenov, *J. Mol. Liq.*, **415**, Article 126352 (2024). DOI:10.1016/j.molliq.2024.126352.
24. T. Pospieszny, M. Pakiet, I. Kowalczyk, B. Brycki *Supramol. Chem.*, **29**, 2, 81–93 (2017) DOI: 10.1080/10610278.2016.1175568.
25. V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 14, 2596-2599 (2002) DOI: 10.1002/1521-3773(20020715)41: 14<2596:AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4.
26. Selivanova N.M., Melnikov, N.A., Kulagina, E.M., Semenov, V.E *Liq. Cryst. and their Appl.*, **23**, 3, 36–45 (2023) DOI: 10.18083/LCApp.2023.3.36.
27. L.R. Melby, N.J. Rose, E. Abramson, J.C. Caris, Synthesis and fluorescence of some trivalent lanthanide complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 23, 5117-5125 (1964).
28. A.D. Voloshina, A.S. Sapunova, N.V. Kulik, M.G. Belenok, I.Yu. Strobykina, A.P. Lyubina, S.K. Gumerova, V.E. Kataev, *Bioorg. Med. Chem.*, **32**, Article 115974 (2021) DOI: 10.1016/j.bmc.2020.115974.
29. N.M., Selivanova, A.I., Galeeva, A.T. Gubaydullin, V.S. Lobkov, Yu.G. Galyametdinov, *Phys. Chem. B*, **116**, 735–742 (2012) DOI: 10.1021/jp207734b.
30. N. Selivanova, K. Vasilieva, Yu. Galyametdinov, *Lumin.* **29**, 3, 202-21, (2014) DOI:10.1002/bio.2526.
31. R. Ganguly, S. Kumar, A. Kunwar, S. Nath, H. D. Sarma, A. Tripathi, J.S. Melo, *J. of Mol. Liq.*, **310**, 113231 (2020) DOI: 10.1016/j.molliq.2020.113231.
32. S. Tiwari, V. Kansara, P. Bahadur. *Int. J. of Pharmaceutics.*, **586**, Article 119544 (2020) DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119544.
33. N.M. Selivanova, A.I. Galeeva, Y.G. Galyametdinov, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 21, Article 13207 (2022). DOI: 10.3390/ijms232113207.

© Н. М. Селиванова – д-р хим. наук, доцент, доцент кафедры Физической и коллоидной химии, Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия, natsel@mail.ru.

© N. M. Selivanova – Doctor of Sciences (Chemical Sci.), Associate Professor at the Department of Physical and Colloid Chemistry, Kazan National Research Technological University, Kazan, Russia, natsel@mail.ru.

Дата поступления рукописи в редакцию – 12.09.25.
Дата принятия рукописи в печать – 03.12.25.