

УДК 547.89:547.565

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ МЕДНЫХ КОМПЛЕКСОВ НЕКОТОРЫХ АЗОМЕТИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МОНОБЕНЗОКРАУН-ЭФИРОВ

© 2019 г. Н. Ю. Садовская, В. Н. Глушко*, М. А. Барышникова, Д. А. Афанасьева, М. Ю. Жила, С. К. Белусь

Институт химических реактивов и особо чистых химических веществ

Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Богородский вал 3, Москва, 107076 Россия

**e-mail: tetrazoli@yandex.ru*

Поступило в Редакцию 11 октября 2018 г.

После доработки 23 октября 2018 г.

Принято к печати 25 октября 2018 г.

Синтезирован ряд новых азометиновых производных бензо-18-краун-6, бензо-15-краун-5 и анилина, а также их комплексы с ацетатом меди(II). С помощью МТТ-теста определена противоопухолевая активность полученных соединений. Проведена оценка влияния отдельных структурных элементов на противоопухолевую активность соединений в целом.

Ключевые слова: краун-эфиры, медные комплексы, основания Шиффа, пиридинкарбоксальдегид, противоопухолевая активность, МТТ-тест

DOI: 10.1134/S0044460X19030120

Краун-эфиры – это макрогетероциклические соединения, которые занимают одно из центральных мест в различных областях науки и техники. Интерес к краун-эфирам связан, прежде всего, с их уникальной способностью к селективному комплексообразованию, что позволяет применять их в качестве катализаторов межфазного переноса в органическом синтезе, селективных экстрагентов металлов в горнодобывающей промышленности, а также для разделения радионуклидов [1]. Активно ведутся исследования биологического и медицинского потенциала краун-эфиров и их комплексов с металлами. Являясь известными ионофорами, краун-эфиры способны проявлять антибактериальную, противогрибковую активность [2–4]. В настоящее время проводятся исследования по применению производных краун-эфиров в качестве активных действующих соединений для химиотерапии опухолей, носителей лекарственных средств к раковой клетке, фотосенсибилизаторов [5–8]. Доказано, что комплексы меди, кобальта, никеля, палладия, рутения с органическими лигандами вызывают апоптоз раковых клеток [9–12].

Наибольший интерес представляют краунсодержащие имины, а именно пиридинилметилен-

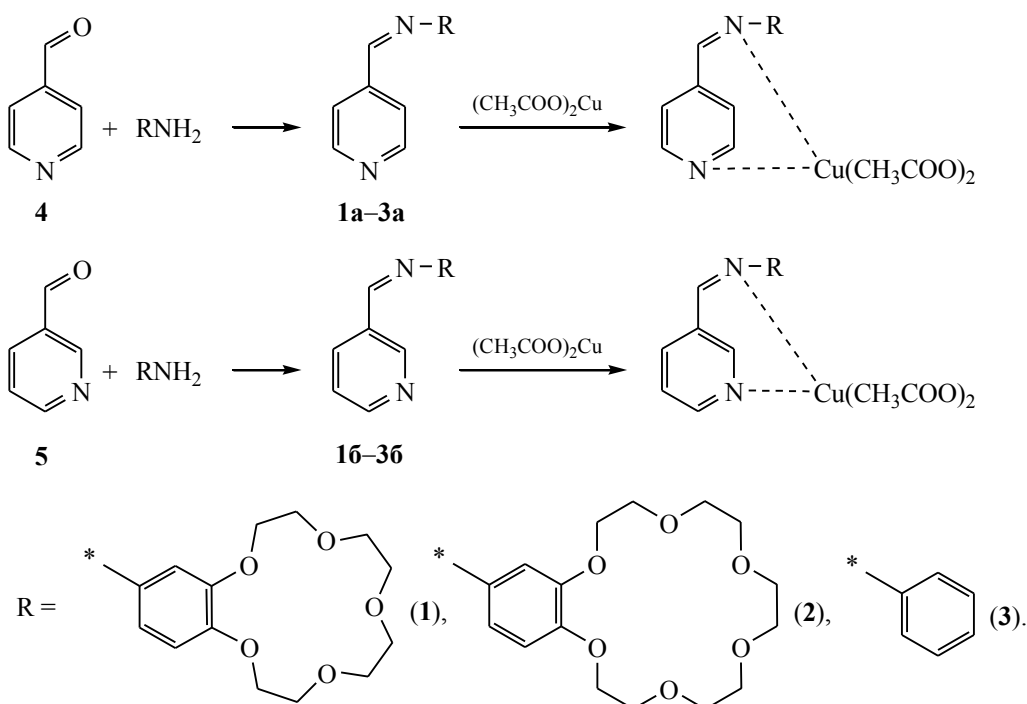
аминобензокраун-эфиры и их комплексы, которые благодаря наличию высокочувствительной селективной сенсорной способности на катионы металлов могут применяться в медицине, сельском хозяйстве и в ряде других областей [13].

Известно, что основным способом получения азометинов (иминов, оснований Шиффа) является конденсация альдегидов или кетонов с первичными аминами. Азометиновые производные краун-эфиров, в частности бензо-15-краун-5, описаны ранее в ряде работ [14, 15]. В качестве исходных соединений использовали 4-амино-бензо-15-краун-5 и 2-гидрокси-4-метоксибензальдегид или 2-гидрокси-5-метоксибензальдегид. Синтез данных иминов проводили в среде метанола или безводного хлороформа [16].

В данной работе нами синтезированы новые производные краун-эфиров и медные комплексы на их основе, а также исследована цитотоксическая и противоопухолевая активность полученных соединений.

На первом этапе работы нами были получены азометиновые производные бензо-15-краун-5 1 [*N*-(пиридин-4-илметиленамино)бензо-15-краун-5 **1a**,

Схема 1.

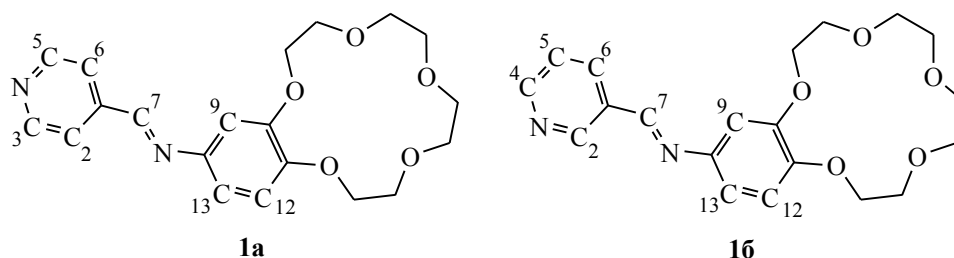


N-(пиридин-3-илметиленамино)бензо-15-краун-5 **16**], бензо-18-краун-6 **2** {*N*-(пиридин-4-илметиленамино)бензо-18-краун-6 **2a**, *N*-(пиридин-3-илметиленамино)бензо-18-краун-6 **26** [17, 18]} и анилина **3** [*N*-(пиридин-4-илметиленамино)анилин **3a**, *N*-(пиридин-3-илметиленамино)анилин **36**]. Исследования производных анилина, не содержащих в своей структуре краун-кольца, позволят нам оценить влияние этого структурного элемента на противоопухолевую активность соединений в целом. Основания Шиффа получали конденсацией 4-пиридинкарбоксальдегида **4** или 3-пиридинкарбоксальдегида **5** с соответствующими краун-эфиром **1**, **2** и анилином **3** в среде этилового спирта при мольном соотношении альдегид:краун-эфир = 1.2:1.0 (схема 1). Медные комплексы указанных соединений получали добавлением к соответствующему азометину эквимольного количества ацетата меди в виде его метанольного раствора с последующей выдержкой при повышенной температуре.

Строение и состав синтезированных оснований Шиффа были определены на основании данных элементного анализа, ЯМР и ИК спектроскопии. Отнесение сигналов было выполнено на основании совокупности данных одномерной и двумерной

спектроскопии (COSY, ^1H - ^{13}C HSQC). Во всех структурах, содержащих краун-эфирную группировку, в спектрах ЯМР ^1H наблюдаются характерные сигналы протонов CH_2 , а также сигналы протонов ароматического кольца. Так, в спектре соединения **16** дублет дублетов с химическим сдвигом 6.91 м. д. принадлежит протону при атоме C^9 , дублеты при 7.00 и 7.04 м. д. принадлежат протонам при атомах углерода C^{12} и C^9 соответственно. Для структур с *para*-замещенным пиридиновым фрагментом в области слабого поля наблюдаются 2 сигнала, соответствующие протонам при атомах углерода C^2 , C^6 (мультиплет, 7.79–7.85 м. д. для соединения **1a**) и C^3 , C^5 (мультиплет, 8.68–8.77 м. д.). Согласно данным спектроскопии HSQC, сигнал протона при атоме C^7 перекрывается сигналами протонов при атомах C^3 и C^5 . Аналогичным образом проведено отнесение сигналов протонов в соединении **2a**. Для *meta*-замещенного пиридинового фрагмента дублет дублетов при 7.54 принадлежит протону при атоме C^5 , дублет триплетов при 8.28 м. д. принадлежит протону при атоме C^6 , дублет дублетов при 8.68 м. д. принадлежит протону при атоме C^4 , и дублет при 9.03 м. д. соответствует протону при атоме C^9 . Нумерация атомов приведена на схеме 2.

Схема 2.



Исследование на цитотоксическую активность проводили на 5 клеточных линиях опухолей человека: карцинома толстой кишки HCT-116, карцинома простаты PC-3, карцинома легкого A549, аденокарцинома молочной железы MCF-7, Т-клеточный лимфобластный лейкоз Jurkat, полученных из Банка клеточных линий Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. Для оценки противоопухолевой активности полученных соединений использовали МТТ-тест [19].

Из 12 полученных и исследованных нами соединений 8 проявили противоопухолевую активность: **3a**, **2a**, **3a-Cu(CH₃COO)₂**, **1a-Cu(CH₃COO)₂**, **2a-Cu(CH₃COO)₂**, **3b-Cu(CH₃COO)₂**, **16-Cu(CH₃COO)₂**, **2b-Cu(CH₃COO)₂**. Степень ингибирования роста клеток представлена в таблице. Из полученных данных видно, что все медные комплексы синтезированных лигандов проявили цитотоксическую активность, чего нельзя сказать о самих лигандах, пиридин-содержащих азометиновых производных краун-эфиров, которые неактивны в отношении исследуемых клеточных линий. Исключение составляет лиганд **2a**, содержащий в своей структуре 18-членный краун-эфирный цикл, который активен в отношении Т-клеточного лимфобластного лейкоза Jurkat и ингибирует рост раковых клеток на 58%.

В результате проведенных исследований *in vitro* отмечены некоторые закономерности зависимости структура–свойство для краунсодержащих оснований Шиффа и их медных комплексов. В целом, можно заключить, что сами лиганды не проявляют цитотоксической активности, за исключением соединений **3a** и **2a**, которые активны в отношении Jurkat. Все синтезированные медные комплексы активны в той или иной степени в зависимости от их структурных особенностей. Установлено, что замещение по *мета*- и *пара*-положению пиридинового структурного элемента влияет на активность медных комплексов, но четкой

зависимости не обнаружено. В случае 18-членных циклов активнее медный комплекс, полученный из 3-пиридинкарбоксальдегида, в случае 15-членных циклов активнее медный комплекс, полученный из 4-пиридинкарбоксальдегида. Выявлено, что медные комплексы, содержащие в структуре 15-членное краун-кольцо проявляют меньшую активность, чем 18-членные. Медные комплексы с основаниями Шиффа, производными анилина, занимают промежуточное положение между комплексами, содержащими в структуре 15-членное краун-кольцо и 18-членное, т. е. активность медных комплексов, синтезированных из азометиновых производных аминокраун-эфиров и анилина, в зависимости от структуры возрастает в ряду: **1** > **3** > **2**.

Таким образом, были получены новые азометиновые производные ряда краун-эфиров и

Ингибирование роста клеток клеточных линий опухолей человека соединениями **1a–3b** и комплексами меди на их основе

№	I, %				
	PC-3	MCF-7	A549	HCT-116	Jurkat
1a	8	16	14	39	44
16	20	–2	9	–2	19
2a	1	1	8	10	58
2b	17	2	11	4	24
3a	17	18	25	7	58
3b	8	17	17	13	24
1a-Cu(CH₃COO)₂	50	65	54	15	60
16-Cu(CH₃COO)₂	46	53	53	12	35
2a-Cu(CH₃COO)₂	68	80	65	26	89
2b-Cu(CH₃COO)₂	77	85	84	77	86
3a-Cu(CH₃COO)₂	71	77	73	29	87
3b-Cu(CH₃COO)₂	50	60	62	18	42

медные комплексы на их основе, которые могут иметь широкую область применения, в частности в медицине. В ходе исследований было установлено, что наибольшую цитотоксическую активность проявил комплекс на основе *N*-(пиридин-3-илметиленамино)бензо-18-краун-6, который ингибировал рост клеточных линий опухолей человека на 77–86%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе Bruker AVANCE III NanoBay с рабочими частотами 300.28 в $\text{DMSO}-d_6$ при 25°C. Элементный анализ проводили на CHNS-анализаторе Eurovector EuroEA 3000. ИК спектры регистрировали на ИК Фурье-спектрометре VERTEX 70 в диапазоне волновых чисел от 600 до 3800 cm^{-1} с разрешением 4 cm^{-1} для образцов на приставке НПВО с кристаллом из ZnSe .

Синтез оснований Шиффа. К раствору 0.01 моля анилина **3** или краун-эфира **1** или **2** в 10 мл этанола прибавляли по каплям 0.012 моля соответствующего альдегида **5** или **4**. Полученную смесь выдерживали при 40°C в течение 3 ч, затем упаривали. Осадок отфильтровывали, сушили на воздухе при комнатной температуре.

***N*-(Пиридин-4-илметиленамино)бензо-15-краун-5 (**1a**).** Выход 86%, порошок светло-зеленого цвета, т. пл. 75.1–76.0°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 627 сл, 814 сл, 851 сл, 934 сл, 989 сл, 1050 ср, 1091 ср, 1131 с ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1230 с, 1266 с, 1316 ср, 1363 сл, 1414 сл, 1453 ср, 1513 с, 1555 сл, 1588 ср, 1598 ср, 1626 сл ($\text{C}=\text{N}$), 2868–2922 уш. с ($\text{C}-\text{H}$), 3030–3060 уш. сл ($\text{C}-\text{H}_{\text{Ar}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.62 уш. с (8H, CH_2), 3.75–3.82 м (4H, CH_2), 4.05–4.16 м (4H, CH_2), 6.96 д. д (1H, CH, $J = 8.5$, 2.2 Гц), 7.01 д (1H, CH, $J = 8.5$ Гц), 7.08 д (1H, CH, $J = 2.2$ Гц), 7.79–7.85 м (2H, CH), 8.68–8.77 м (3H, CH + HC=N). Найдено, %: C 64.69; H 6.57; N 7.58. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 64.50; H 6.53; N 7.52.

***N*-(Пиридин-3-илметиленамино)бензо-15-краун-5 (**1b**).** Выход 88%, порошок светло-зеленого цвета, т. пл. 87.3–88.0°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 623 сл, 705 ср, 811 сл, 844 сл, 918 сл, 939 сл, 991 сл, 1050 ср, 1091 ср, 1129 с ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1142 с, 1237 ср, 1262 с, 1331 сл, 1373 сл, 1421 сл, 1449 сл, 1510 с, 1568 сл, 1586 сл, 1625 сл ($\text{C}=\text{N}$), 2873–2930 уш. с ($\text{C}-\text{H}$), 3030–3060 уш. сл ($\text{C}-\text{H}_{\text{Ar}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.63 уш. с (8H, CH_2), 3.75–3.82 м (4H, CH_2), 4.04–

4.15 м (4H, CH_2), 6.91 д. д (1H, CH, $J = 8.4$, 2.3 Гц), 7.00 д (1H, CH, $J = 8.4$ Гц), 7.04 д (1H, CH, $J = 2.3$ Гц), 7.54 д. д (1H, CH, $J = 7.9$, 4.8 Гц), 8.28 д. т (1H, CH, $J = 7.9$, 1.7 Гц), 8.68 д. д (1H, CH, $J = 4.8$, 1.7 Гц), 8.75 с (1H, HC=N), 9.03 д (1H, CH, $J = 1.7$ Гц). Найдено, %: C 64.51; H 6.57; N 7.61. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 64.50; H 6.53; N 7.52.

***N*-(Пиридин-4-илметиленамино)бензо-18-краун-6 (**2a**).** Выход 89%, порошок светло-зеленого цвета, т. пл. 63.9–64.7°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 629 сл, 713 ср, 802 ср, 829 ср, 849 ср, 899 сл, 933 ср, 949 ср, 984 ср, 1032 ср, 1056 ср, 1116 с ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1189 сл, 1222 ср, 1258 ср ($\text{C}-\text{H}$), 1319 сл, 1359 сл, 1414 сл, 1457 сл (Py), 1482 сл (Py), 1509 с (CH_2), 1587 сл (Py), 1624 сл ($\text{C}=\text{N}$), 2855 ш, 2925 сл ($\text{C}-\text{H}$), 2932 сл ($\text{C}-\text{H}$), 3030 сл ($\text{C}-\text{H}_{\text{Ar}}$), 3055 сл ($\text{C}-\text{H}_{\text{Ar}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.52 с (4H, CH_2), 3.55–3.64 м (8H, CH_2), 3.73–3.80 м (4H, CH_2), 4.07–4.18 м (4H, CH_2), 6.95 д. д (1H, CH, $J = 8.5$, 2.0 Гц), 7.01 д (1H, CH, $J = 8.5$ Гц), 7.08 д (1H, CH, $J = 2.0$ Гц), 7.82 д (2H, CH, $J = 5.8$ Гц), 8.68–8.77 м (3H, CH + HC=N). Найдено, %: C 63.31; H 6.81; N 6.58. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 63.45; H 6.77; N 6.73.

***N*-(Пиридин-3-илметиленамино)бензо-18-краун-6 (**2b**).** Выход 89%, порошок светло-зеленого цвета, т. пл. 73.9–74.2°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 629 сл, 713 ср, 802 ср, 829 ср, 849 ср, 899 сл, 933 ср, 949 ср, 984 ср, 1032 ср, 1056 ср, 1116 с ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1189 сл, 1222 ср, 1258 ср ($\text{C}-\text{H}$), 1319 сл, 1359 сл, 1414 сл, 1457 сл (Py), 1482 сл (Py), 1509 с (CH_2), 1587 сл (Py), 1624 сл ($\text{C}=\text{N}$), 2855 ш, 2925 сл ($\text{C}-\text{H}$), 2932 сл ($\text{C}-\text{H}$), 3030 сл ($\text{C}-\text{H}_{\text{Ar}}$), 3055 сл ($\text{C}-\text{H}_{\text{Ar}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.53 уш. с (4H, CH_2), 3.55–3.61 м (8H, CH_2), 3.74–3.80 м (4H, CH_2), 4.07–4.18 м (4H, CH_2), 6.91 д. д (1H, CH, $J = 8.5$, 2.3 Гц), 7.00 д (1H, CH, $J = 8.5$ Гц), 7.04 д (1H, CH, $J = 2.4$ Гц), 7.53 д. д (1H, CH, $J = 7.9$, 4.7 Гц), 8.28 д. т (1H, CH, $J = 7.9$, 1.9 Гц), 8.68 д. д (1H, CH, $J = 4.7$, 1.4 Гц), 8.75 с (1H, HC=N), 9.03 д (1H, CH, $J = 1.0$ Гц). Найдено, %: C 63.61; H 6.62; N 6.32. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{N}_2$. Вычислено, %: C 63.45; H 6.77; N 6.27.

***N*-(Пиридин-4-илметиленамино)анилин (**3a**).** Выход 92%, белый порошок, т. пл. 67.8–69.2°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 649 ср, 690 с, 734 ср, 764 с, 819 с, 881 сл, 913 ср, 961 сл, 977 сл, 987 сл, 1022 сл, 1059 сл, 1074 сл, 1165 сл, 1186 сл, 1209 сл, 1226 сл, 1236 сл, 1284 сл, 1325 ср, 1364 сл, 1411 с (Py), 1449 сл, 1482 ср (Py), 1554 сл, 1579 сл (Py), 1593 ср (Py), 1620 ср ($\text{C}=\text{N}$), 1671 сл, 1711 сл, 1799 сл, 1881 сл, 1953 сл, 2001 сл, 2884 сл ($\text{C}-\text{H}$), 2991 сл ($\text{C}-\text{H}$),

3025 сл ($C-H_{Ar}$), 3054 сл ($C-H_{Ar}$), 3072 сл ($C-H_{Ar}$). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.29–7.37 м (3H, CH), 7.41–7.50 м (2H, CH), 7.83–7.88 м (2H, CH), 8.69 с (1H, $HC=N$), 8.76 д (1H, CH, $J = 3.4$ Гц). Найдено, %: C 78.99; H 5.57; N 15.58. $C_{12}H_{10}N_2$. Вычислено, %: C 79.10; H 5.53; N 15.37.

N-(Пиридин-3-илметиленамино)анилин (36). Выход 93%, желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 620 сл, 667 сл, 693 с, 760 с, 804 ср, 830 сл, 874 ср, 910 сл, 977 сл, 1023 сл, 1074 сл, 1092 о. сл, 1114 о. сл, 1186 сл, 1204 ср, 1236 сл, 1324 ср, 1365 сл, 1386 о. сл, 1418 ср (Py), 1450 сл, 1485 ср (Py), 1570 ср (Py), 1587 ср (Py), 1626 ср ($C=N$), 1703 ср, 1943, 2857 сл ($C-H$), 2886 сл ($C-H$), 3001 сл ($C-H_{Ar}$), 3031 сл ($C-H_{Ar}$), 3054 сл ($C-H_{Ar}$), 3080 сл ($C-H_{Ar}$). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.26–7.33 м (3H, CH), 7.39–7.48 м (2H, CH), 7.54 д. д (1H, CH, $J = 7.9$, 4.6 Гц), 8.31 д. т (1H, CH, $J = 7.9$, 1.9 Гц), 8.67–8.73 м (2H, $HC=N + CH$), 9.06 д (1H, CH, $J = 1.9$ Гц). Найдено, %: C 78.89; H 5.56; N 15.58. $C_{12}H_{10}N_2$. Вычислено, %: C 79.10; H 5.53; N 15.37.

Получение медных комплексов с основаниями Шиффа 1a–36. К раствору 0.001 моля ацетата меди(II) в 15 мл метанола прибавляли раствор 0.001 моля соответствующего основания Шиффа в 10 мл метанола. Полученную смесь выдерживали при 45°C в течение 4 ч. Осадок отфильтровывали и сушили на воздухе при комнатной температуре.

Комплекс 1a-Cu(CH₃COO)₂. Выход 94%, зеленый порошок, т. пл. 203.2–203.8°C (разл.). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 617 с, 628 с, 680 с, 792 сл, 831 сл, 890 с, 942 ср, 974 сл, 1012 сл, 1026 ср, 1053 ср, 1084 сл, 1120 с ($C-O-C$), 1142 с, 1202 сл, 1276 ср ($C-H_{Ar}$), 1301 ср, 1350 сл, 1418 с, 1432 с, 1508 с, 1608 с ($COOCu$), 1628 с ($C=N$), 2869–2930 уш. ср ($C-H$). Найдено, %: C 52.12; H 5.51; N 5.14. $C_{24}H_{30}N_2O_9Cu$. Вычислено, %: C 52.02; H 5.46; N 5.06.

Комплекс 16-Cu(CH₃COO)₂. Выход 91%, зеленый порошок, т. пл. 208.9–210.0°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 628 с, 641 с, 682 с, 713 ср, 803 ср, 822 ср, 841 ср, 887 сл, 929 сл, 980 ср, 1031 сл, 1052 ср, 1080 ср, 1137 с ($C-O-C$), 1191 сл, 1237 ср, 1262 ср, 1316 сл, 1428 с, 1513с, 1610 с ($COOCu$), 1629 с ($C=N$), 2870–2950 уш. сл ($C-H$). Найдено, %: C 53.06; H 5.51; N 5.12. $C_{24}H_{30}N_2O_9Cu$. Вычислено, %: C 53.03; H 5.46; N 5.06.

Комплекс 2a-Cu(CH₃COO)₂. Выход 88%, зеленый порошок, т. пл. 223.2–223.9°C (разл.). ИК

спектр, ν , cm^{-1} : 627 сл, 793 ср, 819 ср, 839 сл, 862 сл, 879 сл, 945 ср, 987 ср, 1049 ср, 1107 с, 1127 с ($C-O-C$), 1225 с, 1245 ср, 1265 с, 1315 сл, 1326 сл, 1354 сл, 1412 сл, 1427 сл, 1449 сл (Py), 1463 сл (Py), 1511 с (CH_2), 1552 о. сл, 1582 ср (Py), 1598 ср ($C=N$), 2868 ср ($C-H$), 2923 сл ($C-H$), 3030 сл ($C-H_{Ar}$), 3056 сл ($C-H_{Ar}$). Найдено, %: C 52.30; H 5.81; N 4.57. $C_{26}H_{34}N_2O_{10}Cu$. Вычислено, %: C 52.22; H 5.73; N 4.69.

Комплекс 26-Cu(CH₃COO)₂. Выход 88%, зеленый порошок, т. пл. 230.1–230.9°C (разл.). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 628 сл, 642 сл, 680 с, 702 ср, 811 ср, 855 сл, 948 ср, 993 ср, 1031 ср, 1052 ср, 1120 с, 1223 ср, 1257 ср, 1297 сл, 1333 сл, 1354 сл, 1371 сл, 1426 с, 1443 ср, 1510 ср, 1587 сл, 1616 с., 2866 ш, 2923 ш, 3032 сл, 3050 сл. Найдено, %: C 52.33; H 5.61; N 4.53. $C_{26}H_{34}N_2O_{10}Cu$. Вычислено, %: C 52.22; H 5.73; N 4.69.

Комплекс 3a-Cu(CH₃COO)₂. Выход 91%, зеленый порошок, т. пл. 236.2–236.8°C (разл.). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 631 ср, 660 ср, 683 с, 735 сл, 768 ср, 824 ср, 883 сл, 913 сл, 961 сл, 976 сл, 1013 сл, 1033 сл, 1056 сл, 1185 сл, 1211 сл, 1244 сл, 1320 сл, 1350 сл, 1418 с, 1433 с, 1484 сл, 1559 сл, 1607 с, 1624 с, 2885 сл, 3000 сл, 3061 сл. Найдено, %: C 52.61; H 4.51; N 7.57. $C_{16}H_{16}N_2O_4Cu$. Вычислено, %: C 52.82; H 4.43; N 7.70.

Комплекс 36-Cu(CH₃COO)₂. Выход 89%, зеленый порошок, т. пл. 239.1–240.0°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 627 сл, 643 сл, 681 с, 699 ср, 761 сл, 800 сл, 892 сл, 988 сл, 1029 сл, 1049 сл, 1074 о. сл, 1100 о. сл, 1124 о. сл, 1186 сл, 1197 сл, 1244 сл, 1327 сл, 1384 сл, 1374 сл, 1417 с, 1427 с, 1471 сл, 1488 сл, 1578 ср, 1617 с, 2930 сл, 3007 сл, 3071 сл. Найдено, %: C 52.73; H 4.51; N 7.62. $C_{16}H_{16}N_2O_4Cu$. Вычислено, %: C 52.82; H 4.43; N 7.70.

Биологические испытания. Клеточные линии культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 10% телячьей эмбриональной сыворотки, 10 мМ. NEPERES (Sigma, США), 2 мМ. L-глутамин (Sigma, США), 40 нг/мл гентамицина (ICN, США), аминокислоты, пируват натрия и раствор витаминов (ПанЭко, Россия), при 37°C в атмосфере 5%-ного CO_2 . Клетки поддерживали в логарифмической фазе роста постоянным пересевом культуры через 3–4 сут. Для открепления адгезионных культур с пластика использовали раствор Версена.

Для постановки МТТ-теста клетки распределяли в 96-луночные плоскодонные планшеты

(Costar, USA). Через сутки в каждую лунку добавляли исследуемые соединения в концентрации 100 мкМ. и инкубировали с клетками в течение 72 ч в 5%-ном CO₂ при 37°C. Каждое соединение исследовали в триплете. Соединения растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) так, чтобы концентрация ДМСО в лунке не превышала 1%. В качестве контроля использовали лунки с клетками с 1%-ным ДМСО в полной ростовой среде. Через 72 ч в каждую лунку вносили по 20 мкл раствора МТТ (конечная концентрация – 1 мг/мл) и инкубировали 4 ч при 37°C в 5%-ном CO₂. После образования формазана надосадочную жидкость удаляли, осадок растворяли в 150 мкл ДМСО. Далее планшеты помещали на 10 мин в термостат при 37°C и затем встряхивали для равномерного растворения кристаллов формазана, после чего интенсивность окрашивания среды измеряли на фотометрическом анализаторе иммуноферментных реакций АИФР-01 Униплан (ЗАО «Пикон») при λ = 540 нм. Величина поглощения прямо пропорциональна числу живых клеток.

Степень ингибирования роста клеток (*I*, %) определяли по формуле:

$$I = \left(1 - \frac{D_o}{D_k} \right) \times 100\%,$$

где *D_k* – оптическая плотность в контрольных лунках, *D_o* – оптическая плотность в опытных лунках. Соединение считали цитостатически активным, если оно вызывало подавление роста клеток более 50%.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глаголев Ю.В., Логунов М.В., Мамакин И.В., Полосин В.М., Ровный С.И., Старченко В.А., Шишелов Ю.П., Яковлев Н.Г. Пат. РФ 2318258 (2008).
2. Deshmukh M.B., Alasundkar K.N., Salunkhe D.K., Sankpal S.A. // J. Chem. Pharm. Res. 2010. Vol. 2. N 4. P. 437. doi 10.1007/s10847-005
3. Alfonso I., Quesada R. // Chem. Sci. 2013. Vol. 4. N 8. P. 3009. doi 10.1039/C3SC50882J
4. Huang Sh.-T., Kuo H.-S., Hsiao Ch.-L., Lin Yu.-L. // Bioorg. Med. Chem. 2002. Vol. 10. N 6. P. 1947. doi 10.1016/S0968-0896(02)00004-4
5. Supek F., Ramljak T.S., Marjanovic M., Buljubasic M., Kragol G., Llic N., Smuc T., Zahradka D., Mlinaric-Majerski K., Kralj M. // Eur. J. Med. Chem. 2011. Vol. 46. I. 8. P. 3444. doi 10.1016/j.ejmech.2011.05.009
6. Karawajew L., Glibin E.N., Maleev V.Y., Czerwony G., Dörken B., Davies D.B., Veselkov A.N. // Anti-Cancer Drug Des. 2000. Vol. 15. N 5. P. 331.
7. Jansen B.A.J., Wielaard P., den Dulk H., Brouwer J., Reedijk J. // Eur. J. Inorg. Chem. 2002. N 9. P. 2375. doi 10.1002/1099-0682(200209)2002:9<2375::AID-EJIC2375>3.0.CO;2-B
8. Yoo J., Sohn Y.S., Do Y. // J. Inorg. Biochem. 1999. Vol. 73. N 3. P. 187. doi 10.1016/S0162-0134(99)00016-1
9. Majouga A.G., Zvereva M.I., Rubtsova M.P., Skvortsov D.A., Mironov A.V., Azhibek D.M., Krasnovskaya O.O., Gerasimov V.M., Udina A.V., Vorozhtsov N.I., Beloglazkina E.K., Agron L., Mikhina L.V., Tretyakova A.V., Zyk N.V., Zefirov N.S., Kabanov A.V., Dontsova O.A. // J. Med. Chem. 2014. Vol. 57. N 14. P. 6252. doi 10.1021/jm500154f
10. Iakovidis I., Delimaris I., Piperakis S.M. // Mol. Bio. Int. 2011. Vol. 2011. P. 1. doi 10.4061/2011/594529
11. Marzano C., Pellei M., Tisato F., Santini C. // Anti-Cancer Agents Med.Chem. 2009. Vol. 9. N 2. P. 185. doi 10.2174/187152009787313837
12. Plotek M., Dudek K., Kyzioł A. // Chemik. 2013. Vol. 67. N 12. P. 1181.
13. Усачева Т.Р. Дис. ... канд. хим. наук. Иваново, 2016. 292 с.
14. Дорохов А.В. Дис. ... канд. хим. наук. Москва, 2007. 114 с.
15. Тимонин А.Н. Дис. ... канд. хим. наук. Москва, 2011. 145 с.
16. Guler H., Hayvali Z., Dal H., Hokelek T. // Polyhedron. 2012. Vol. 31. N 1. P. 688. doi 10.1016/j.poly.2011.10.034
17. Глушко В.Н., Садовская Н.Ю. Пат. РФ 2655166 (2018).
18. Глушко В.Н., Садовская Н.Ю. Пат. РФ 2661871 (2018).
19. Mossman T. // J. Immunol. Meth. 1983. Vol. 65. N 1-2. P. 55. doi 10.1016/0022-1759(83)90303-4

Synthesis and Study of Copper Complexes of Some Azomethine Monobenzo-Crown Ethers Derivatives

N. Yu. Sadovskaya, V. N. Glushko*, M. A. Baryshnikova, D. A. Afanasyev,
M. Yu. Zhila, and S. K. Belus

*Institute for Chemical Reagents and High Purity Chemical Substances of the National Research Center
"Kurchatov Institute", Bogorodskii Val 3, Moscow, 107076 Russia
e-mail: tetrazoli@yandex.ru

Received October 11, 2018; revised October 23, 2018; accepted October 25, 2018

A number of new azomethine derivatives of benzo-18-crown-6, benzo-15-crown-5 and aniline, as well as their complexes with copper(II) acetate, were synthesized. Using the MTT test, the antitumor activity of the compounds obtained was determined. The effect of individual structural elements on the antitumor activity of the compounds as a whole was assessed.

Keywords: crown ethers, copper complexes, Schiff bases, pyridinecarboxaldehyde, antitumor activity, MTT test