

СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОВ ПАЛЛАДИЯ(II) С НЕКОТОРЫМИ 1- И 2-ЗАМЕЩЕННЫМИ ТЕТРАЗОЛЬНЫМИ ЛИГАНДАМИ

© 2021 г. А. А. Батыренко^a, О. В. Миколайчук^b, Г. К. Овсепян^b, А. В. Протас^c,
И. В. Корняков^{b,d}, Е. В. Лидер^e, Ю. А. Еремина^e, Т. С. Хлебникова^f,
Ф. А. Лахвич^f, Р. Е. Трифонов^{a,*}

^a Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия

^b Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия

^c Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, 197022 Россия

^d Кольский научный центр Российской академии наук, Апатиты, 184209 Россия

^e Институт неорганической химии имени А. В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук,
Новосибирск, 630090 Россия

^f Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, 220141 Республика Беларусь
*e-mail: rost_trifonov@mail.ru

Поступило в Редакцию 2 марта 2021 г.

После доработки 2 марта 2021 г.

Принято к печати 12 марта 2021 г.

Синтезирована серия комплексов палладия(II) с 1*H*- и 2*H*-тетразольными лигандами (2-изопропил-5-*R*-2*H*-тетразолы, 1*H*-тетразол-1-илкарбоновые кислоты). Структура полученных соединений подтверждена методами спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрии высокого разрешения и методом рентгеноструктурного анализа. Спектрофотометрическим методом установлено, что данные комплексы слабо связываются с ДНК. Изучена цитотоксическая активность полученных комплексов палладия *in vitro*.

Ключевые слова: тетразолы, 1*H*-тетразол-1-илкарбоновые кислоты, взаимодействие с ДНК, комплексы Pd(II), температура плавления ДНК, цитотоксическая активность

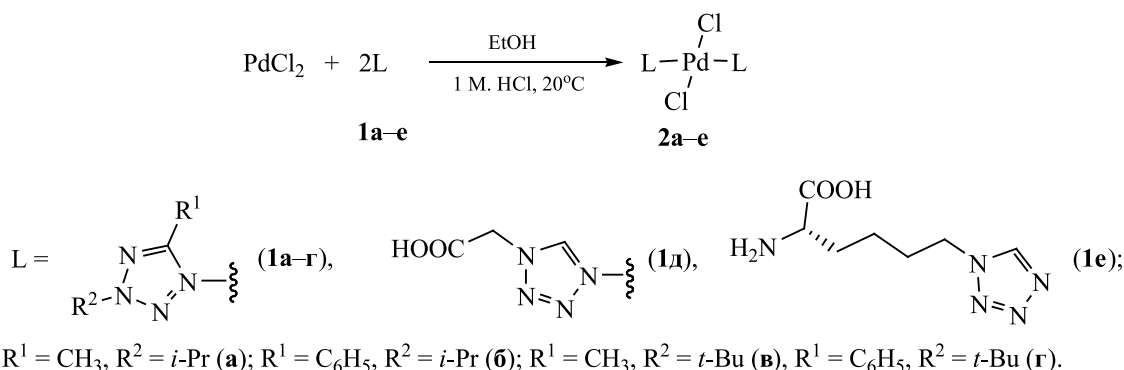
DOI: 10.31857/S0044460X21040144

Недавно было показано, что комплексы металлов платиновой группы, содержащие тетразолы в качестве лигандов, оказались активны в отношении различных клеточных линий рака человека [1–3]. Например, *транс*-[PtCl₂(этил-2-*трет*-бутил-тетразол-5-илацетат)₂] демонстрирует заметную антипролиферативную активность, сравнимую с цисплатином (IC₅₀ 14.2 мкМ. для HT-29, 5.8 мкМ. для MCF-7 и 11.02 мкМ. для MDA-MB-231) [2]. Введение тетразольного цикла в молекулу металлоорганического субстрата обеспе-

чивает не только повышение эффективности, но и увеличение продолжительности действия без увеличения его токсичности [4–7]. Комплексы, содержащие в качестве лигандов тетразольные аналоги аминокислоты и пептидов, в которых аминогруппа заменена на тетразолильную, могут обладать высокой противоопухолевой активностью [8].

В данной работе синтезированы *транс*-комплексы Pd(II), содержащие 1- и 2-замещенные тетразольные лиганды. Структура и состав полученных соединений охарактеризованы современ-

Схема 1.



ными методами анализа состава вещества: ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопией, масс-спектрометрией высокого разрешения, а также рентгеноструктурным анализом. Эффективность взаимодействия данных комплексов Pd(II) с вероятной биологической мишенью – молекулой ДНК – изучали методом УФ спектроскопии. Их биологическая активность *in vitro* изучена на клеточной линии рака человека Hep-2.

В качестве лигандов нами были рассмотрены два основных структурных типа: 2-алкил-5-R-2*H*-тетразолы **1a–г** и аналоги глицина **1д** и лизина **1е**, содержащие вместо аминогруппы 1*H*-тетразол-1-ильный фрагмент.

Синтез 2-изопропил- и 2-*трет*-бутил-5-R-тетразолов **1a–г** проводили селективным алкилированием 5-замещенных тетразолов соответствующими спиртами в смеси уксусной и серной кислот при комнатной температуре в соответствии с известной процедурой [9]. Аналоги аминокислот **1д, е** были синтезированы из соответствующих природных субстратов – глицина и N-Fmoc-лизина – при взаимодействии с азидом натрия в присутствии триэтилортоформиата [10]. Реакция осуществлялась в среде ледяной уксусной кислоты при температуре около 60°C. В случае лизина, содержащего две аминогруппы, для α-аминогруппы использовали N-Fmoc-защиту, которую в последующем удаляли. Подтверждение структуры и состава лигандов осуществляли методами масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$. Данные соединения были ранее описаны, их спектральные свойства полностью согласуются с известными [11–12].

Комплексные соединения палладия(II) **2a–e** были синтезированы путем взаимодействия соответствующих 1- и 2-замещенных тетразолов с хлоридом палладия(II) в этаноле в присутствии 1 М. раствора HCl (схема 1).

В комплексах **2a–e** наличие замещенных тетразольных фрагментов и соответствующих заместителей подтверждается характерными сигналами в спектрах ЯМР ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ соответствующих тетразольных лигандов. Состав комплексов подтверждается данными масс-спектрометрии высокого разрешения. Необходимо отметить, что комплексообразование не сопровождается существенными изменениями в спектрах ЯМР. Характеристичным сигналом в спектре ЯМР ^{13}C комплексов с 2*H*-тетразолами **2a–e** является сигнал эндоциклического атома углерода в диапазоне 160.7–163.4 м. д. Для комплексов с 1*H*-тетразолами **2д, е** сигнал атома углерода гетероцикла лежит в области 143.9–144.6 м. д. Сигнал атома водорода в положении 5 в спектре ЯМР ^1H соединений **2д, е** находится в диапазоне 9.30–9.44 м. д., что также подтверждает их строение.

Молекулярная и кристаллическая структура комплексов **2а, б, д** определена также методом рентгеновской дифракции (рис. 1–3). Комплексы кристаллизуются в орторомбической (**2а**) и моноклинной (**2б, д**) кристаллических системах. Координационный элемент имеет слегка искаженную плоскую квадратную конфигурацию.

Стоит отметить, что тетразолилкарбоновые кислоты имеют несколько потенциальных координационных центров: эндоциклические атомы азота тетразолильного фрагмента и атомы кислорода

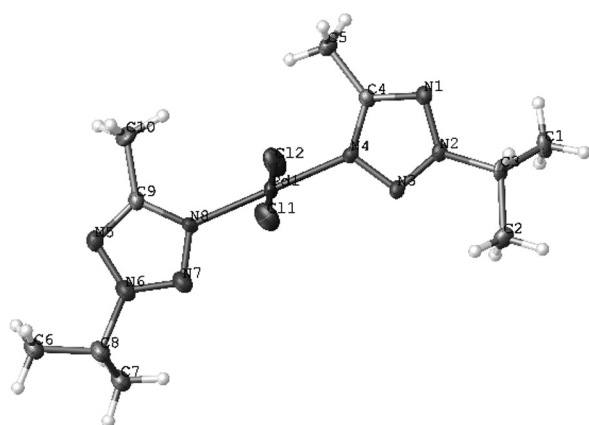


Рис. 1. Общий вид молекулы *транс*-комплекса Pd(II) **2a** в кристалле.

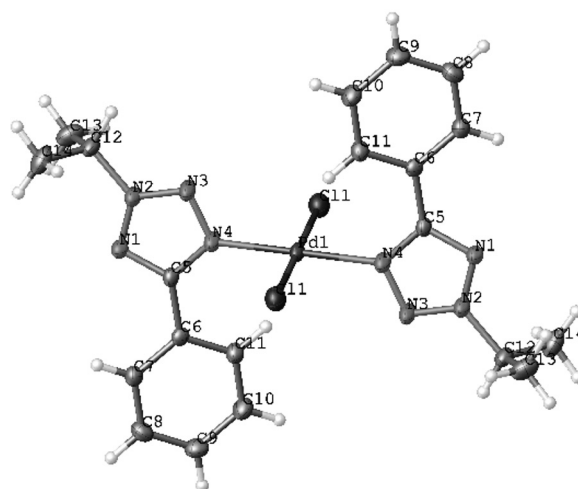


Рис. 2. Общий вид молекулы *транс*-комплекса Pd(II) **2b** в кристалле.

карбоксильной группы. Но, согласно полученным данным РСА, в координации с ионом палладия(II) в комплексах принимают участие исключительно N⁴ атомы тетразольного цикла. В случае производного лизина **1e** координация возможна также и по атому азота α -аминогруппы.

Основной биологической мишенью для координационных соединений ионов металлов платиновой группы является молекула ДНК. Комплексы металлов могут взаимодействовать с нуклеиновыми кислотами в зависимости от их структуры, заряда и типа лигандов по различным механизмам [2, 13]. В настоящей работе спектрофотометрическим методом исследовано взаимодействие комплексов **2a**, **б** с ДНК тимуса теленка (рис. 4, 5). Полосу поглощения ДНК использовали для отслеживания данного взаимодействия. Как можно за-

метить, добавление комплекса металла к раствору ДНК приводит к незначительному bathochromному сдвигу максимума в УФ спектре ДНК. С увеличением концентрации комплекса данный сдвиг возрастает. Это может свидетельствовать о существующем взаимодействии комплексов **2a**, **б** с двойной спиралью биополимера [14]. Такой характер изменений также может исключать интеркаляционный тип взаимодействия [15]. Ранее было показано, что комплексы похожего строения наиболее вероятно взаимодействуют с малой бороздой ДНК [6, 13].

Профили термической денатурации (плавления) нуклеиновой кислоты обеспечивают подходящий способ обнаружения связывания и влияния образования аддукта на стабильность двойной спирали ДНК [16]. Температура плавления (T_m) ДНК напрямую зависит от стабильности ее двой-

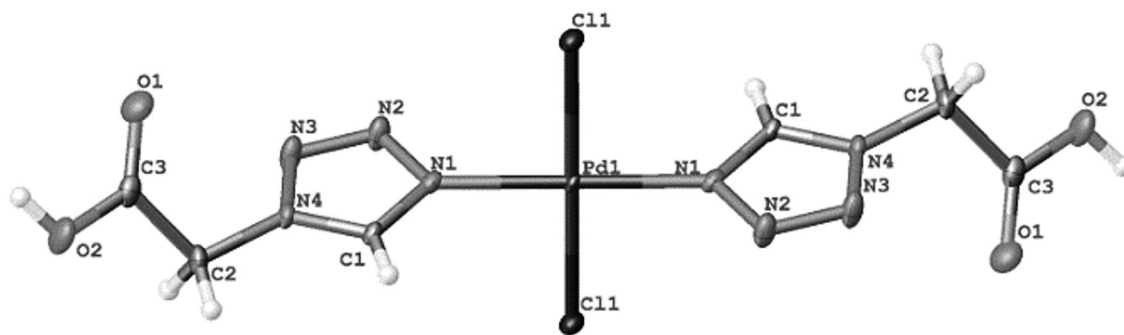


Рис. 3. Общий вид молекулы *транс*-комплекса Pd(II) **2d** в кристалле.

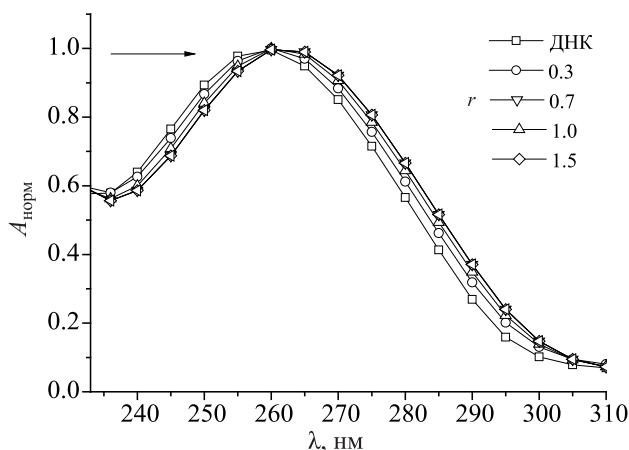


Рис. 4. Рассчитанные нормированные спектры поглощения ДНК ТТ в присутствии комплекса **2a**. $A_{\text{норм}} = [A_{\text{набл}} - A_{\text{комплекс}}] \cdot [A_{\text{max}}]^{-1}$; $r = [\text{PdCl}_2\text{L}_2]/[\text{ДНК}]$.

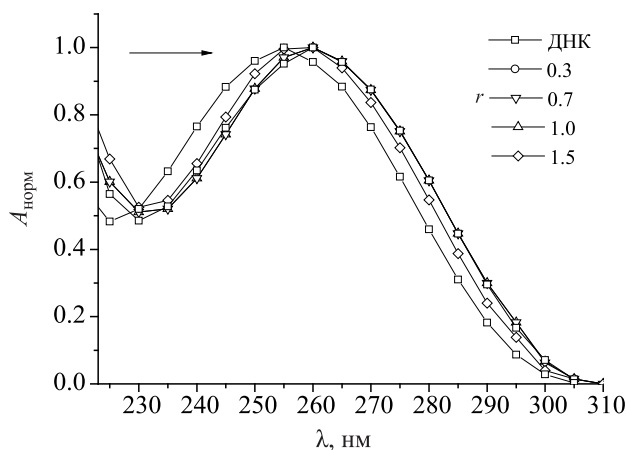


Рис. 5. Рассчитанные нормированные спектры поглощения ДНК ТТ в присутствии комплекса **2b**. $A_{\text{норм}} = [A_{\text{набл}} - A_{\text{комплекс}}] \cdot [A_{\text{max}}]^{-1}$; $r = [\text{PdCl}_2\text{L}_2]/[\text{ДНК}]$.

ной спирали, и ее взаимодействие с небольшими молекулами может стабилизировать структуру нуклеиновой кислоты, вызывая конформационные изменения, что обычно приводит к увеличению значения T_m [17]. Профили термической денатурации ДНК в присутствии комплексов металлов могут дать представление об относительной силе связывания между биополимером и соединением, а также о влиянии образования аддукта на стабильность двойной спирали ДНК [18].

Кривые плавления ДНК тимуса телянка в присутствии комплекса Pd(II) **2b** со стехиометрическим соотношением r 1.5 приведены на рис. 6. Полученные данные могут говорить о наличии незначительной стабилизации двойной спирали ДНК ($\Delta T_m = 3^\circ\text{C}$).

Цитотоксическая активность металлокомплексов Pd(II) **2a**, **2b** и **2d** с производными тетразола в качестве лигандов была оценена *in vitro* в отношении клеток карциномы гортани человека Hep2 с помощью флуоресцентной микроскопии на приборе IN Cell Analyzer 2200 (GE Healthcare, UK). Ни одно из исследованных соединений не проявило выраженное цитотоксическое действие ($\text{IC}_{50} > 50$ мкМ.). Только при максимальной исследованной концентрации 50 мкМ. происходило незначительное увеличение (%) клеток в состоянии апоптоза (**2a**, 22%; **2b**, 9%; **2d**, 7%) и уменьшение общего количества клеток в два раза в случае комплексов **2a** и **2d** (рис. 7).

Таким образом, получена серия новых *транс*-комплексов палладия(II) с 1*H*- и 2*H*-тетразольными лигандами, строение и состав которых доказаны с помощью спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа. Спектрофотометрическим методом показано, что исследованные соединения слабо взаимодействуют с молекулой ДНК. Исследования *in vitro* в отношении клеток карциномы гортани человека Hep2 подтверждают данное наблюдение: все рассматриваемые соединения обладают незначительной цитотоксической активностью.

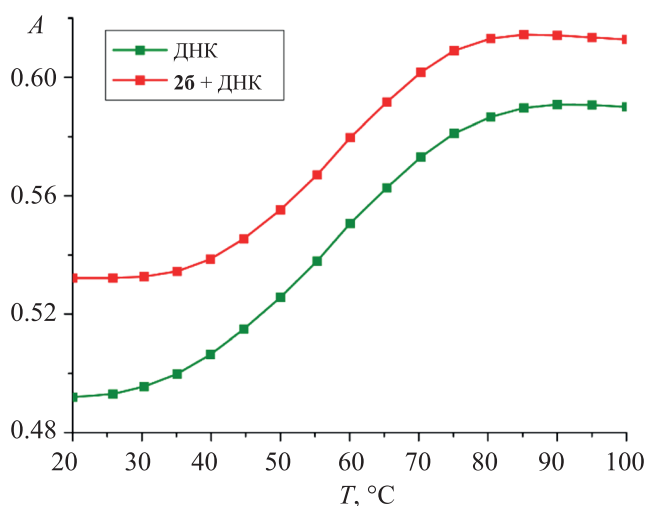


Рис. 6. Кривые плавления ДНК ТТ в присутствии комплекса **2b** ($r = [\text{ДНК}]/[\text{PdCl}_2\text{L}_2] = 1.5$).

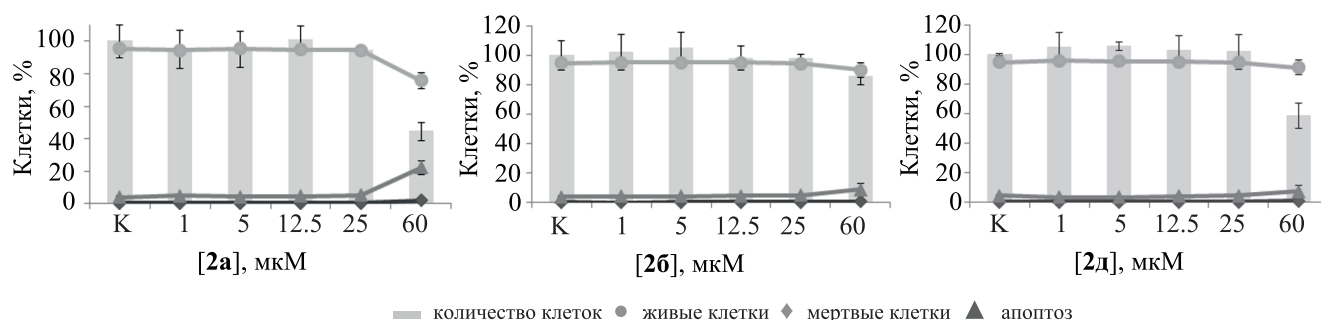


Рис. 7. Цитотоксический эффект комплексов **2а**, **2б** и **2д** на клеточной линии Hep2 после 48 ч воздействия (данные трех независимых экспериментов).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

PdCl_2 и все растворители были приобретены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки. Масс-спектрометрический анализ был проведен на приборах Bruker MicroTOF и Shimadzu MALDI-TOF Axima Resonance. Спектры ЯМР ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ были сняты на спектрометре Bruker 400 MHz WB Avance III. Химические сдвиги были определены по остаточным сигналам дейтерированных растворителей ($\text{DMSO-}d_6$) при 298 К относительно SiMe_4 .

Рентгеноструктурные исследования соединений **2а**, **б**, **д** были проведены при 100 К на дифрактометрах Oxford Diffraction Xcalibur EOS (MoK_α -излучение) и Rigaku Oxford Diffraction XtaLAB SuperNova (CuK_α -излучение) с CCD-детекторами Atlas и HyPix3000, соответственно. Полученные данные интегрировали в программном комплексе CrysAlis [19]. Поправку на поглощение вводили полупирическим методом. Параметры элементарной ячейки уточняли методом наименьших квадратов. Структуры решали и уточняли с помощью программного комплекса SHELX [20], включенного в интерфейс OLEX2 [21]. Кристаллографические данные депонированы в Кембриджский банк структурных данных (депоненты CCDC 2059948–2059950).

Использовали коммерчески доступную ДНК ТТ (Sigma). Раствор ДНК ТТ хранили при 278 К и использовали в течение 4 сут с момента приготовления. Рабочие растворы получали смешением растворов ДНК ТТ и соответствующего комплекса при комнатной температуре. Для всех изученных металлокомплексов и рабочих растворов ДНК про-

веряли соблюдение закона Ламберта–Бугера–Бера в диапазоне концентраций. УФ спектры были зарегистрированы в диапазоне 220–320 нм на спектрометрах Shimadzu UV 2401 PC и Shimadzu UV-1800 с использованием кварцевых кювет (l 1 см). Спектральные эксперименты проводили в растворе 50 мМ. NaCl.

Эксперименты по термической денатурации проводили на спектрофотометре Shimadzu UV 2401, оснащенном регулятором температуры в 5 мМ. NaCl. Температуру ячейки, содержащей кювету, повышали с 20 до 100°C со скоростью 1 град/мин. Значения T_m были определены по графикам как точки перегиба кривых перехода зависимости длины волны от температуры. Значения ΔT_m были рассчитаны путем вычитания T_m ДНК с комплексом из T_m свободной ДНК ТТ.

Жизнеспособность клеток оценивали методом флуоресцентной микроскопии с помощью прибора IN Cell Analyzer 2200 (GE Healthcare, Великобритания). Клеточная линия Hep2 (карцинома гортани человека) приобретена в Государственном научном центре вирусологии и биотехнологии «Вектор». Клетки линии Hep2 высевали на 96 луночные планшеты и культивировали в среде IMDM в CO_2 инкубаторе при 37°C. Через 24 ч добавляли комплексы **2а**, **2б** и **2д**, растворенные в ДМСО, в диапазоне концентраций 1–50 мкМ, и инкубировали 48 ч. Затем клетки окрашивали флуоресцентными красителями Hoechst 33342 (Sigma-Aldrich) и пропидия иодид (Invitrogen) в течение 30 мин при 37°C. Съемку проводили на приборе IN Cell Analyzer 2200 (GE Healthcare, Великобритания) в автоматическом режиме не менее 4 полей

на лунку. Полученные изображения анализировали с помощью программы In Cell Investigator. Результат представлен в виде процентного содержания живых, мертвых и апоптотических клеток из трех независимых экспериментов \pm стандартное отклонение.

Синтез комплексов 2а–е (общая методика). К раствору 0.035 ммоль PdCl₂ в 6 мл 1 М. HCl добавляли по каплям раствор 0.07 ммоль соответствующего 2,5-дизамещенного тетразола или 2-(1*H*-тетразол-1-ил)уксусной кислоты в 6 мл EtOH. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 3–5 недель, затем часть желтого кристаллического продукта отделяли, промывали этанолом и сушили.

транс-[PdCl₂(2-изопропил-5-метил-2*H*-тетразол)₂] (2а). Выход 27.07 мг (90%), кристаллы желтого цвета. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д.: 1.54 д (12H, CH₃, *J* 6.7 Гц), 2.45 с (6H, CH₃), 5.05 м (2H, CH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (101 МГц), δ , м. д.: 12.9 (CH₃), 22.8 (CH₃), 65.7 (CH), 160.9 (C⁵). Масс-спектр (HRESI⁺-MS), *m/z*: 451.0127 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₁₀H₂₀Cl₂N₈PdNa: 451.01).

транс-[PdCl₂(2-изопропил-5-фенил-2*H*-тетразол)₂] (2б). Выход 34.50 мг (89%), кристаллы кремового цвета. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д.: 1.63 д (12H, CH₃, *J* 6.7 Гц), 5.19 м (2H, CH), 7.56 м (6H, CH), 8.07 д (4H, CH, *J* 5.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (101 МГц), δ , м. д.: 23.2 (CH₃), 67.2 (CH), 126.4, 127.5, 129.2, 129.4, 131.1 (Ar), 163.4 (C⁵). Масс-спектр (HRESI⁺-MS), *m/z*: 575.0428 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₂₀H₂₄Cl₂N₈PdNa: 575.04).

транс-[PdCl₂(2-трет-бутил-5-метил-2*H*-тетразол)₂] (2в). Выход 25.28 мг (79%), кристаллы коричневого цвета. Спектр ЯМР ¹H NMR (400 МГц), δ , м. д.: 1.34 уш. с (36H, CH₃), 2.44 с (6H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (101 МГц), δ , м. д.: 15.3 (CH₃), 28.9 (CH₃), 75.1 (C), 160.7 (C⁵). Масс-спектр (HRESI⁺-MS), *m/z*: 480.6927 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₁₂H₂₄Cl₂N₈NaPd: 480.69).

транс-[PdCl₂(2-трет-бутил-5-фенил-2*H*-тетразол)₂] (2г). Выход 35.44 мг (87%), кристаллы желтого цвета. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д.: 1.33 с (18H, CH₃), 7.39 м (2H, CH), 7.59 м (4H, CH), 8.29 м (4H, CH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}

(101 МГц), δ , м. д.: 29.3 (CH₃), 72.3 (CH), 127.8, 128.1, 129.7, 131.5 (Ar), 162.9 (C⁵). Масс-спектр (HRESI⁺-MS), *m/z*: 603.05851 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₂₂H₂₈Cl₂N₈NaPd: 603.07).

транс-{PdCl₂[2-(1*H*-тетразол-1-ил)уксусная кислота]₂} (2д). Выход 23.37 мг (77%), кристаллы желтого цвета. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д.: 5.14 с (4H, CH₂), 8.82 уш. с (2H, OH), 9.30 с (2H, CH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (101 МГц), δ , м. д.: 50.8 (CH₂), 144.6 (C⁵), 176.5 (C=O). Масс-спектр (HRESI⁺-MS), *m/z*: 430.8997 [*M* – H][–] (вычислено для C₆H₇Cl₂N₈Pd: 430.90).

транс-{PdCl₂[2-амино-6-(1*H*-тетразол-1-ил)гексановая кислота]₂} (2е). Выход 36.68 мг (91%), кристаллы светло-желтого цвета. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д.: 1.30 м (4H, CH₂), 1.62–1.83 м (8H, CH₂), 3.15 с (4H, CH₂), 4.44 т (4H, NHCH, *J* 7.2 Гц), 9.44 с (2H, CH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (101 МГц), δ , м. д.: 21.9, 28.8, 30.2, 47.3, 53.8, 143.9 (C⁵), 170.8 (CONH₂). Масс-спектр (HRESI⁺-MS), *m/z*: 574.0588 [*M* – H][–] (вычислено для C₁₄H₂₆Cl₂N₁₀O₄Pd: 574.06).

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования ресурсных центров Санкт-Петербургского государственного университета «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества», «Термогравиметрические и калориметрические методы исследования», «Рентгенодифракционные методы исследования» и Образовательного ресурсного центра по направлению «Химия». Эксперименты по анализу цитотоксичности выполнены на базе Центра коллективного пользования «Протеомный анализ» Научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 20-53-00039-Bel_a) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект X20P-226).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Popova E.A., Protas A.V., Trifonov R.E.* // *Anticancer Agents Med. Chem.* 2018. Vol. 17. N 14. P. 1856. doi 10.2174/1871520617666170327143148
2. *Popova E.A., Serebryanskaya T.V., Selivanov S.I., Naukka M., Panikorovsky T.L., Gurzhiy V.V., Ott I., Trifonov R.E., Kukushkin V.Y.* // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2016. P. 4659. doi 10.1002/ejic.201600626
3. *Protas A.V., Popova E.A., Mikolaichuk O.V., Porozov Yu.B., Mehtiev A.R., Ott I., Alekseev G.V., Kasyanenko N.A., Trifonov R.E.* // *Inorg. Chim. Acta.* 2018. Vol. 473. P. 133. doi 10.1016/j.ica.2017.12.040
4. *Островский В.А., Трифонон Р.Е., Попова Е.А.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2012. № 4. С. 765; *Ostrovskii V.A., Trifonov R.E., Popova E.A.* // *Russ. Chem. Bull.* 2012. Vol. 61. N 4. P. 768. doi 10.1007/s11172-012-0108-4
5. *Ostrovskii V.A., Popova E.A., Trifonov R.E.* // *Adv. Heterocycl. Chem.* 2017. Vol. 123. P. 2. doi 10.1016/bs.aihch.2016.12.003
6. *Попова Е.А., Трифонон Р.Е., Островский В.А.* // *Усп. хим.* 2019. Т. 88. № 6. С. 644; *Popova E.A., Trifonov R.E., Ostrovskii V.A.* // *Russ. Chem. Rev.* 2019. Vol. 88. P. 644. doi 10.1070/rcr4864
7. *Neochoritis C.G., Zhao T., Dömling A.* // *Chem. Rev.* 2019. Vol. 119. N 3. P. 1970. doi 10.1021/acs.chemrev.8b00564
8. *Попова Е.А., Трифонон Р.Е.* // *Усп. хим.* 2015. Т. 84. № 9. С. 891; *Popova E.A., Trifonov R.E.* // *Russ. Chem. Rev.* 2015. Vol. 84. N 9. P. 891. doi 10.1070/RCR4527
9. *Lisakova A.D., Ryabukhin D.S., Trifonov R.E., Ostrovskii V.A., Vasilyev A.V.* // *Tetrahedron Lett.* 2015. Vol. 56. N 50. P. 7020 doi 10.1016/j.tetlet.2015.11.005
10. *Толстяков В.В., Толстоброва Е.С., Зарубина О.С., Попова Е.А., Протас А.В., Чупрун С.С., Трифонон Р.Е.* // *ЖОрХ.* 2016. Т. 52. Вып. 11. С. 1686; *Tolstyakov V.V., Tolstobrova E.S., Zarubina O.S., Popova E.A., Protas A.V., Chuprun S.S., Trifonov R.E.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2016. Vol. 52. N 11. P. 1681. doi 10.1134/S1070428016110221
11. *Войтехович С.В., Григорьев Ю.В., Гапоник П.Н., Ивашкевич О.А.* // *Вестн. БГУ.* 2010. Т. 2. № 3. С. 11; *Voitekovich S.V., Grigoriev Y.V., Gaponik P.N., Ivashkevich O.A.* // *BSU Herald.* 2010. Vol. 2. N 3. P. 11.
12. *Popova E.A., Nikolskaia S.K., Gluzdikov I.A., Trifonov R.E.* // *Tetrahedron Lett.* 2014. Vol. 55. N 36. P. 5041. doi 10.1016/j.tetlet.2014.07.067
13. *Попова Е.А., Миколайчук О.В., Протас А.В., Мухаметишина А.В., Овсепян Г.К., Старова Г.Л., Сюзов Р.В., Фонин А.В., Трифонон Р.Е.* // 2018. *ЖОХ.* Т. 88. Вып. 11. С. 1878; *Popova E.A., Mikolaichuk O.V., Protas A.V., Mukhametshina A.V., Ovsepyan G.K., Starova G.L., Suezov R.V., Fonin A.V., Trifonov R.E.* // *Russ. J. Org. Chem.* Vol. 88. N 11. P. 2354. doi 10.1134/S1070363218110178
14. *Topală T., Bodoki A., Oprean L., Oprean R.* // *Farmacia.* 2014. Vol. 62. N 6. P. 1049.
15. *Keene F.R., Smith J.A., Collins J.G.* // *Coord. Chem. Rev.* 2009. Vol. 253. N 15. P. 2021. doi 10.1016/j.ccr.2009.01.004
16. *Fanelli M., Formica M., Fusi V., Giorgi L., Micheloni M., Paoli P.* // *Coord. Chem. Rev.* 2016. Vol. 310. P. 41. doi 10.1016/j.ccr.2015.11.004
17. *Shahabadi N., Kashanian S., Shalmashi K., Roshanfekr H.* // *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2009. Vol. 158. N 1. P. 1. doi 10.1007/s12010-009-8680-2
18. *CrysAlisPro Software system, version 1.171.39.50a; Rigaku Oxford Diffraction, Oxford, UK, 2019.*
19. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (A).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
20. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (C).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
21. *Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.* // *J. Appl. Cryst.* 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726

Synthesis, Structure, and Biological Activity of Palladium(II) Complexes with Some 1- and 2-Substituted Tetrazole Ligands

A. A. Batyrenko^a, O. V. Mikolaichuk^b, G. K. Ovsepyan^b, A. V. Protas^c, I. V. Korniyakov^{b,d}, E. V. Lider^e, Yu. A. Eremina^e, T. S. Khlebnikova^f, F. A. Lakhvich^f, and R. E. Trifonov^{a,*}

^a St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia

^b St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia

^c Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, 197022 Russia

^d Kola Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Apatity, 184209 Russia

^e A. V. Nikolaev Institute of Inorganic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia

^f Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 220141 Belarus

*e-mail: rost_trifonov@mail.ru

Received March 2, 2021; revised March 2, 2021; accepted March 12, 2021

A series of palladium(II) complexes with 1*H*- and 2*H*-tetrazole ligands (2-isopropyl-5-*R*-2*H*-tetrazoles, 1*H*-tetrazol-1-ylcarboxylic acids) was synthesized. Structure of the obtained compounds was confirmed by ¹H and ¹³C NMR spectroscopy, high-resolution mass spectrometry, and single crystal X-ray diffraction analysis methods. The complexes weakly bind to DNA. Cytotoxic activity *in vitro* of the obtained palladium complexes was studied.

Keywords: tetrazoles, 1*H*-tetrazol-1-ylcarboxylic acids, interaction with DNA, Pd(II) complexes, DNA melting point, cytotoxic activity