

КОМПЛЕКСЫ ПАЛЛАДИЯ(II) С КАТЕХОЛАМИНАМИ: СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ *in vitro*

© 2021 г. М. С. Денисов*, О. Н. Гагарских

Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук – филиал Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук,
ул. Академика Королёва 3, Пермь, 614013 Россия
*e-mail: denisov.m@itcras.ru

Поступило в Редакцию 22 апреля 2021 г.

После доработки 25 мая 2021 г.

Принято к печати 27 мая 2021 г.

Изучено взаимодействие хлорида палладия(II) с катехоламинами (гидрохлоридами 3-метокситирамина, норметанефрина, нордреналина и дофамина) и пиридин-2-карбальдегидом. Получено четыре новых комплекса палладия различного типа (пиридиниминовые, пиридиноксазолидиновый, катионно-анионный комплексы), строение которых подтверждено данными спектроскопии ЯМР и рентгеноструктурного анализа. Оценена цитотоксическая активность комплексов на клеточных линиях РС-3 (рак простаты) и НЕК-293 (эмбриональные клетки почки человека).

Ключевые слова: катехоламины, комплексы палладия(II), цитотоксическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X21070131

В последнее время активно исследуются комплексы палладия на предмет противоопухолевой активности в качестве альтернативы цисплатину [1]. Соединения палладия и платины отличаются своей фармакодинамикой, несмотря на их химическое сходство [2, 3]. Известно, что соединения палладия обладают низкой токсичностью, в частности в опыте на крысах полулетальная доза LD₅₀ для PdCl₂ составляет 2.7 г/кг, что близко к LD₅₀ для KCl (2.6 г/кг), использованного в качестве препарата-сравнения [4]. В работе [5] показана актуальность применения комплексов палладия с 4-гидрокси-3-метоксифенильным заместителем в лиганде на линиях опухолевых клеток простаты, в том числе РС-3. Кроме того, некоторые комплексы палладия (в частности, с 2,2':6,2''-трипиридином в качестве лиганда) демонстрируют большую цитотоксическую активность на данной линии в сравнении с цисплатином [6, 7]. В связи с тем, что катехоламины являются источником 4-гидрок-

си-3-метоксифенильного фрагмента, получен ряд новых комплексов палладия из катехоламинов известным методом [8]. Исследована цитотоксическая активность полученных комплексов на линии РС-3 классическим МТТ-тестом [9], в качестве контроля использовали цисплатин. В работе [10] продемонстрирована применимость этой методики к комплексам палладия с NOPS координационным окружением и цисплатину. Также исследована цитотоксичность в отношении нормальных клеток НЕК-293 (эмбриональные клетки почки человека) по примеру работы [11]. Задачей настоящей работы являлся синтез комплексов палладия(II) из катехоламинов.

В связи с тем, что попытки получить основания Шиффа из пиридин-2-карбальдегида и катехоламинов как индивидуальные соединения не увенчались успехом, мы выбрали одnoreакторный метод синтеза [8], позволяющий избежать необходимости выделения как промежуточного образующегося

Схема 1.

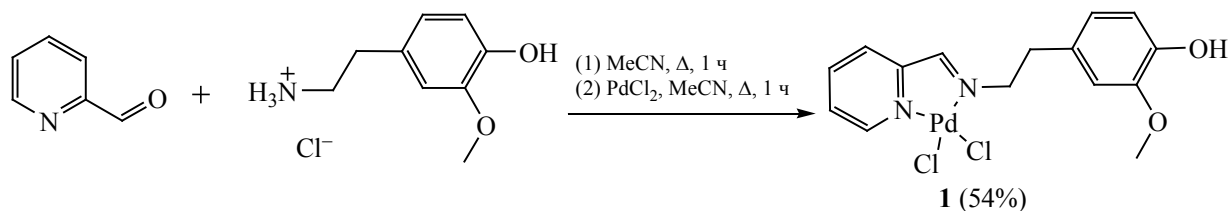
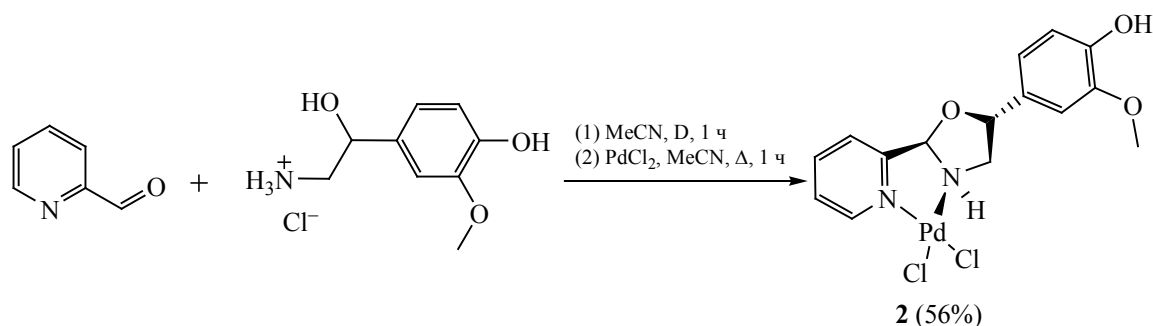


Схема 2.



основания Шиффа, так и комплекса палладия с ацетонитрилом – PdCl₂ нацело растворялся в кипящем ацетонитриле. Однако из четырех выбранных нами для исследования катехоламинов только гидрохлорид 3-метокситирамина дал новый пиридиниминный комплекс **1** (схема 1). Химические сдвиги ядер ¹H и ¹³C гетероцикла пиридина и иминового фрагмента соединения **1** соответствуют описанным ранее [12, 13].

В аналогичных условиях взаимодействием хлорида палладия(II) с пиридин-2-карбальдегидом и рацематом гидрохлорида норметанефрина получен комплекс **2** (схема 2).

Для установления пространственной структуры соединения **2** был осуществлен рентгеноструктурный анализ. Выявлена редкая пиридиноксазолидиновая структура координационного узла, как

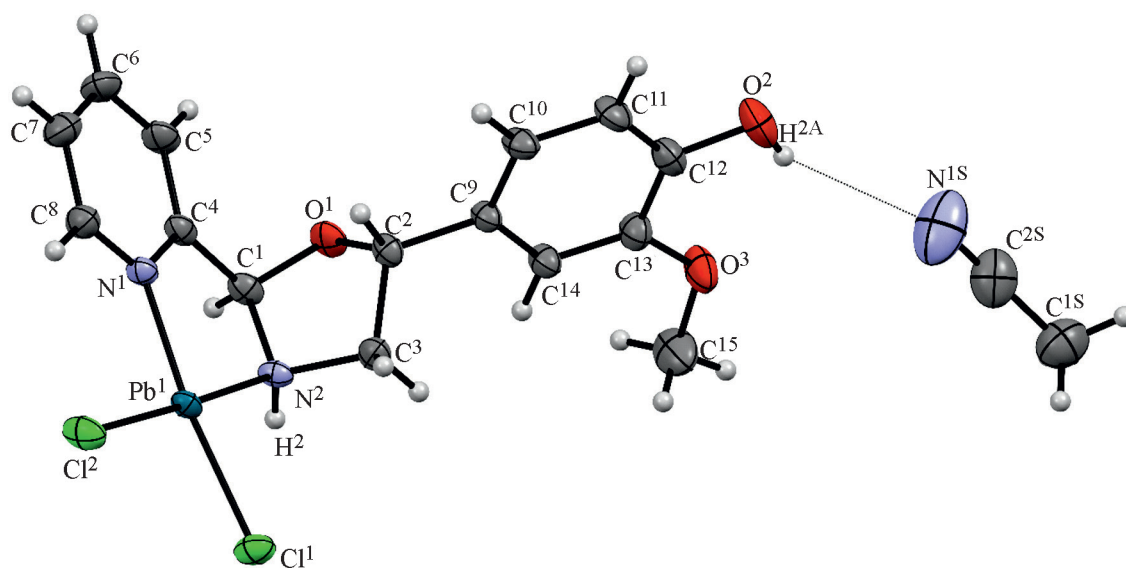


Рис. 1. Общий вид сольвата соединения **2** по данным РСА в представлении тепловыми эллипсоидами (вероятность 30%).

Таблица 1. Данные термического анализа комплекса **3** и предполагаемые брутто-составы промежуточных твердых продуктов

№ стадии	T, °C	Температура эффекта, °C		Δm, %		Соединение твердой фазы
		ДТГ	ДСК	эксперимент	расчет	
1	136–172	156.1	155.6	6.15	6.12	C ₁₆ H ₂₀ Cl ₄ N ₂ O ₄ Pd
2	202–320	271.2	273.4	20.80	22.79	C ₈ H ₁₄ Cl ₄ N ₂ O ₂ Pd
3	351–546	479.1	483.0	49.49	46.99	ClPd
		m твердого остатка		23.61	24.10	

у 2-(1,3-оксазолидин-2-ил)пиридина. Нам не удалось найти ссылок на работы, в которых описан метод получения 2-(1,3-оксазолидин-2-ил)пиридина из пиридин-2-карбальдегида и этанолмамина – реакция приводит к получению основания Шиффа с высоким выходом [14]. Комплекс **2** получен впервые, но, следует отметить, что соединения с таким координационным узлом были описаны ранее [15]. Как данные РСА, так и параметры ЯМР показывают наличие сокристаллизации соединения **2** с ацетонитрилом (рис. 1), который удаляется в процессе хранения. Осуществленные через месяц ИК-спектроскопический и элементный анализ не зафиксировали наличие ацетонитрила. С аналогичным противоречием между данными РСА и элементного анализа комплексов палладия(II) сталкивались авторы работы [16], что также связано с удалением ацетонитрила.

По данным РСА, соединение **2** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Фрагмент, включающий метиновый атом C² и связанный с ним арильный заместитель, разупорядочен по двум позициям с соотношением заселенностей 0.682(7):0.318(7). Минорная компонента разупорядочения представляет собой другой диастереомер соединения **2** с противоположной конфигурацией атома C², и не изображена на рис. 1 для облегчения воспри-

ятия структуры в целом. Атом палладия имеет плоскочетырёхугольное окружение. Как и в комплексе с аналогичным координационным узлом [15], часть валентных углов вокруг атома Pd заметно отклоняется от 90° [Cl²Pd¹N¹ 95.20(6)°, N¹Pd¹N² 82.67(9)°]. В отличие от комплекса, описанного в работе [14], длины связей Pd¹–N¹ 2.027(2) Å и Pd¹–N² 2.026(2) Å в соединении **2** практически одинаковы. Пятичленный палладацикл находится в конформации *конверт*, атом N² отклоняется от плоскости остальных четырех атомов на 0.31 Å. Оксазолидиновые циклы обоих диастереомеров принимают конформацию *полукресло*. Молекулы ацетонитрила стабилизированы межмолекулярной водородной связью O²–H^{2A}...N^{1S} [O²–H^{2A} 0.76(6) Å, H^{2A}...N^{1S} 2.47(6) Å, O²...N^{1S} 3.075(6) Å, угол 138(6)°]. Сигналы обоих диастереомеров соединения **2** видны в спектре ЯМР ¹H при 30°C, но при 75°C набор сигналов один.

В аналогичных условиях реакции с хлоридом палладия(II) и пиридин-2-карбальдегидом рацемат гидрохлорида норадреналина дает новый катионно-анионный комплекс **3** (схема 3). В спектрах ЯМР соединения **3** присутствуют только сигналы катиона норадреналина. Показано, что сигнал OH-группы спирта (4.68 м. д.) сильно уширен. В свою очередь, фенольные гидроксильные группы соединений **1–3** не регистрируются в спектрах

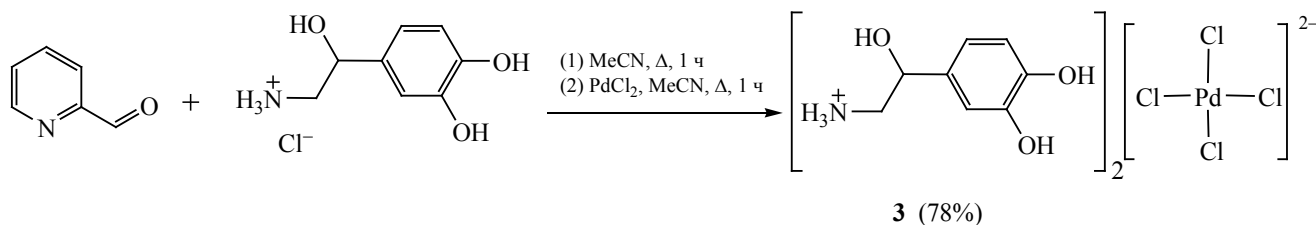
Схема 3.

Таблица 2. Электропроводность растворов комплекса **3**

<i>m</i> , ммоль/л CH ₃ CN	$\kappa \times 10^6$, См/см
0.0	4.7
0.2	4.4
0.3	5.7
0.4	13.8

ЯМР ¹H вследствие интенсивного протонного обмена, но обнаруживаются в ИК спектрах 3375–3422 см⁻¹.

Несмотря на то, что пиридинкарбальдегид не включается в структуру продукта реакции, его наличие необходимо, так как в его отсутствие гидрохлорид норадrenalина не растворяется в ацетонитриле и не образует комплексы. Мы предполагаем, что пиридинкарбальдегид дает промежуточную неустойчивую пиридиноксазолидиновую структуру, разлагающуюся при комплексообразовании далее. Элементный анализ комплекса **3** указывает на соотношение катиона и аниона 9:5, что близко к теоретическому соотношению 2:1. Дополнительным подтверждением состава и структуры является термогравиметрический анализ (табл. 1). Согласно данным анализа, разложение комплекса протекает в три стадии, сопровождающиеся двумя эндо- (первая и вторая стадия), а затем двумя экзоэффектами (третья стадия). Вероятно, на первой стадии происходит удаление двух молекул воды, а на второй – 4-этинилбензол-1,2-диола. На финальной стадии происходит выгорание органической части комплекса и разложение координационного узла. Плавление не было зарегистрировано методом термогравиметрии.

Соединение **3** растворяется и в ацетонитриле, и в воде, но растворимость не превышает

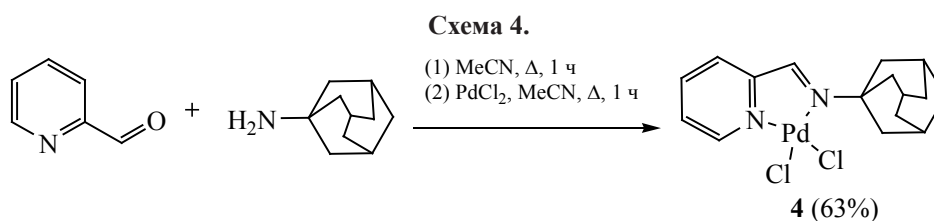
Таблица 3. Цитотоксическая активность комплексов **1–4** и цисплатина на клеточных линиях РС-3 и НЕК-293

Соединение	IC ₅₀ , мкМ.	
	РС-3	НЕК-293
1	>200	>200
2	>200	>200
3	80.57±4.87	100.9±1.79
4	>100, <200	>200
Цисплатин	~120	–

0.4 ммоль/л. По этой причине кондуктометрические испытания комплекса **3** были осуществлены в растворах диметилсульфоксида. Для всех растворов электропроводность мала и соизмерима с погрешностью измерения (табл. 2); в связи с этим нами предположено, что электролитическая диссоциация катионно-анионного комплекса **3** отсутствует. Однако на основании работы [17] можно предположить наличие электролитической диссоциации соединений палладия с катехоламинами в разбавленных водных растворах.

Комплексообразование PdCl₂ с гидрохлоридом дофамина и пиридинкарбальдегидом приводило к осмолению реакционной массы и образованию палладиевой черни. Образование черни также наблюдалось и при синтезе соединения **1**, что неудивительно, поскольку 3-метокситирамин является метилированным метаболитом дофамина. По этой причине гидрохлорид дофамина был заменен на амантадин – вещество с дофаминергической активностью [18]. Комплексообразование привело к каркасному пиридиниминному комплексу **4** (схема 4). Соединение **4** синтезировано впервые, но похожие комплексы палладия(II), полученные из каркасных аминов, были описаны ранее [19].

Спектры ЯМР всех полученных соединений записаны в ДМСО-*d*₆. Не наблюдалось химического сдвига ¹³C, характерного для ДМСО, координиро-



ванного на палладий [20], что подтверждает устойчивость комплексов по отношению к ДМСО.

Цитотоксическую активность полученных соединений **1–4** исследовали с помощью МТТ-теста на клеточных линиях РС-3 (рак простаты) и НЕК-293 (эмбриональные клетки почки человека). По данным исследований (табл. 3), ни одно из полученных соединений не проявило цитотоксической активности на линиях РС-3 и НЕК-293. Поскольку результат не оправдал ожиданий, мы планируем продолжить поиск цитотоксических комплексов палладия иного строения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали реактивы чистотой не ниже ХЧ: PdCl₂ и 2-пиридинкарбальдегид (Alfa Aesar, Великобритания); 3-метокситирамина гидрохлорид, рацемат норметанефрина гидрохлорид, рацемат норадrenalина гидрохлорида, дофамина гидрохлорид и амантадин (Sigma-Aldrich, США); остальные вещества отечественного производства.

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C записывали в ДМСО-*d*₆ на приборе Bruker Avance Neo 400 (при 400 и 100 МГц) при 30–75°C; в качестве внутреннего стандарта в спектрах ЯМР ¹H использовали гексаметилдисилазан, в спектрах ЯМР ¹³C – сигналы растворителя. ИК спектры снимали на Фурье-спектрометре Bruker FT-IR Vertex 80v в тонкой пленке после испарения растворов в CHCl₃ (вещества **1–3**) или в вазелиновом масле (вещество **4**) в диапазоне 4000–400 см⁻¹. Элементный анализ (С, Н, N) проводили на приборе CHNS Vario El Cube (Германия). Термогравиметрический анализ вещества **3** проведен на приборе Mettler Toledo TGA/DSC 1 LF нагревом до 800°C со скоростью 10 град/мин. Все комплексы **1–4** плохо растворимы в хлороформе (недостаточно для записи ЯМР спектров), хорошо в ДМСО (достаточно для записи спектров ЯМР и проведения биологических и кондуктометрических испытаний).

Общая методика синтеза комплексов палладия 1–4. К раствору 2-пиридинкарбальдегида (0.038 мл, 0.4 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли соответствующее количество амина или гидрохлорида амина (0.4 ммоль). Смесь кипятили в течение 1 ч, затем добавляли PdCl₂ (0.071 г,

0.4 ммоль). Полученную реакционную массу кипятили в течение 1 ч. Методики выделения комплексов представлены ниже.

(2-Метокси-4-{2-[пиридин-2-илметил-иден)аминоэтил}фенол)-цис-дихлоридопалладий(II) (1). Горячий раствор отделяли от палладиевой черни фильтрованием, фильтрат медленно упаривали в вытяжном шкафу. Коричневый осадок промывали 5 мл CH₃CN. Выход 93 мг (54%), т. пл. 212–213°C (CH₃CN). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3412, 3065, 3026, 2958, 1599, 1517 с, 1475, 1449, 1430, 1373, 1271 с, 1235 с, 1208, 1154, 1122, 1030, 870, 820, 800, 770, 655, 627, 573, 561, 511, 462. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 3.05 т (2H, CH₂N, ³J 7.2), 3.73 с (3H, CH₃), 3.96 т (2H, CH₂CH₂N, ³J 7.2), 6.70 д (1H_{Ar}, ³J 1.6), 6.71 с (1H_{Ar}), 6.89 д (1H_{Ar}, ³J 1.6), 7.88 д. д. д (1H, H⁵, ³J 7.6, 4.8, ⁴J 1.6), 8.04 д. д (1H, H³, ³J 7.6, ⁴J 1.2), 8.34 д. д. д (1H, H⁴, ³J 7.6, 7.6, ⁴J 1.6), 8.34 с (1H, N=CH), 9.02 д (1H, H⁶, ³J 4.6). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 36.2, 56.2, 61.1, 114.1, 116.1, 122.0, 128.4, 129.0, 129.0, 141.8, 145.8, 148.1, 150.7, 156.1, 171.4. Найдено, %: С 41.64; Н 4.45; N 6.62. C₁₅H₁₆Cl₂N₂O₂Pd. Вычислено, %: С 41.55; Н 3.72; N 6.46.

(±)-{2-Метокси-4-[2-(пиридин-2-ил)-1,3-оксазолидин-5-ил]фенол}-цис-дихлоридопалладий(II) (2). Раствор медленно упаривали в вытяжном шкафу. Кристаллы (желтые призмы) промывали 5 мл CH₃CN. Выход 100 мг (56%), т. пл. 211–212°C (CH₃CN). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3422 с. ш, 3107, 2962, 1605, 1517 с, 1451, 1435, 1365, 1347, 1276 с, 1239 с, 1205, 1158 с, 1122, 1076, 1054, 1031, 935, 919, 870, 850, 771. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 3.39 д (1H, NHCHN, ³J 8.8), 3.41 д. д (1H, NHCHN, ³J 9.2, ²J 0.8), 3.89 (3H, CH₃), 4.31 д. д. д (1H, O–CH, ³J 10.9, ⁴J 2.7, ⁴J 1.1), 5.09 д. д (1H, NH, ³J 9.2, ⁴J 2.8), 6.79 д (1H_{Ar}, ³J 8.1), 6.91 д. д (1H_{Ar}, ³J 8.1, ⁴J 1.9), 7.08 д (1H_{Ar}, ⁴J 1.9 Гц), 7.89 д. д. д (1H, H⁵, ³J 7.4, ³J 5.6, ⁴J 1.4), 7.89 д. д (1H, H³, ³J 7.8, ⁴J 1.0), 8.18 д. д. д (1H, H⁴, ³J 7.8, ³J 7.4, ⁴J 1.6), 8.36 с (1H, N=CH), 9.07 д. д (1H, H⁶, ³J 5.6, ⁴J 0.8). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 55.6, 67.0, 69.6, 110.0, 115.2, 117.9, 128.1, 128.6, 133.2, 141.4, 145.8, 147.4, 150.2, 155.8, 171.8. Найдено, %: С 40.12; Н 3.70; N 6.96. C₁₅H₁₆Cl₂N₂O₃Pd. Вычислено, %: С 40.07; Н 3.59; N 6.23.

(±)-Бис[2-гидрокси-2-(3,4-дигидроксифенил)-этиламиний]тетрахлорпалладат (3). Раствор ох-

лаждали. Коричневый осадок отфильтровывали и промывали 5 мл CH_3CN . Выход 92 мг (78%), т. пл. 202–203°C (CH_3CN). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3375 с. ш, 2925, 2853, 1711, 1604 с, 1507, 1473, 1445, 1370, 1293 с, 1252 с, 1203, 1162, 1114, 1079, 1057, 1034, 942, 821, 765 с, 694, 670, 668, 613, 564, 510, 476, 464. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.86 д. д (1H, H_3NCH_2 , 2J 10.0, 3J 9.2), 2.98 д. д (1H, NHCH_2 , 2J 12.0), 4.68 д. д (1H, HOCH , 3J 9.2, 3J 3.6), 4.84 уш. с (1H, HOCH), 6.66 д. д (1H_{Ar}, 3J 8.0, 4J 2.0, 4J 0.4), 6.76 д (1H_{Ar}, 3J 8.0), 6.81 д (1H_{Ar}, 4J 2.0), 7.78 с (3H, NH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 45.8, 68.8, 113.5, 115.4, 116.7, 132.6, 144.9, 145.1. Найдено, %: C 31.34; H 3.16; N 4.80. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_6\text{Pd}$. Вычислено, %: C 32.65; H 4.11; N 4.76.

[N-(Пиридин-2-илметилилиден)адамантан-1-амин]-цис-дихлоридопалладий(II) (4). В ходе реакции образовался желтый осадок. Горячий раствор фильтровали, осадок промывали 5 мл CH_3CN . Выход 105 мг (63%), т. пл. >320°C (CH_3CN). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1689, 1593, 1517, 1448 с, 1345, 1302 с, 1244, 1166, 1077, 1032, 974, 924, 817, 758 с, 499, 424. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.70 с (6H, CH_2), 2.19 с (3H, CH), 2.28 д (6H, CH_2 , 3J 2.4), 7.85 д. д. д (1H, H^5 , 3J 7.6, 5.5, 4J 1.4), 8.20 д. д (1H, H^3 , 3J 7.6, 4J 1.2), 8.37 д. д. д (1H, H^4 , 3J 7.6, 7.6, 4J 1.2), 8.39 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$), 9.14 д (1H, H^6 , 3J 5.5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 29.1, 35.2, 40.8, 66.2, 127.8, 128.7, 141.1, 149.9, 156.8, 167.4. Найдено, %: C 45.69; H 5.12; N 6.66. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Pd}$. Вычислено, %: C 46.01; H 4.83; N 6.71.

Кондуктометрия. Электропроводность растворов комплекса **3** в ДМСО определяли в кондуктометрической ячейке с гладкими платиновыми электродами (постоянная сосуда составляет 0.3653 cm^{-1}), для измерений использовали автоматизированный прибор Solartron-1280С. Амплитуда переменного сигнала составляла 20 мВ, диапазон частот – от 10000 до 80 Гц. Ячейку термостатировали при 295 К с точностью $\pm 1^\circ\text{C}$. Полученные данные приведены в табл. 3.

МТТ-тест. Цитотоксическую активность соединений **1–4** исследовали на клеточных линиях РС-3 (рак простаты) и НЕК-293 (эмбриональные клетки почки человека). Культуры клеток выращивают в среде DMEM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ. L-глутамин и 1% пенициллина-стрептомицина при 37°C и 5%

CO_2 во влажной атмосфере. Синтезируемые комплексы растворяли в ДМСО и вносили в монослой клеток в концентрациях от 100 до 3.125 мкМ. Выживаемость клеток оценивали через 72 ч инкубации с исследуемыми соединениями путем добавления раствора МТТ и последующего определения оптической плотности образовавшегося формазана при 544 нм на спектрофотометре FLUOstar Optima (BMG Labtech, Германия). В качестве количественного показателя цитотоксичности рассчитывали концентрацию тестируемого соединения, которая вызывает гибель 50% клеток (IC_{50}) [9].

Рентгеноструктурный анализ выполняли на дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике [MoK_α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°]. Поглощение учитывали эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [20]. Сингония кристалла ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{Pd}\cdot\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$, M 490.65) моноклинная, пространственная группа $I2/a$, a 14.1870(18), b 9.3409(10), c 29.625(3) Å, β 94.218(11)°, V 3915.2(8) Å³, Z 8, $d_{\text{выч}}$ 1.665 г/см³, μ 1.242 мм⁻¹. Структуру расшифровывали с помощью программы SHELXT [22] и уточняли полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [23] с графическим интерфейсом OLEX2 [24]. Рисунок создан в программе Mercury 3.3 (Build RC5) [25]. Атомы водорода групп OH и NH уточняли независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использовали модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0337 [для 4260 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.0739 (для всех 4826 независимых отражений), S 1.095. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2077949) и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Денисов Михаил Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2261-8122>

Гагарских Ольга Николаевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6802-5384>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Ис-

следования материалов и вещества» Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения РАН. Авторы также выражают благодарность О.А. Майоровой (Институт технической химии УрО РАН) за получение спектров ЯМР, Д.К. Трухинову и Д.М. Киселькову (Институт технической химии УрО РАН) за регистрацию ИК спектров, М.В. Дмитриеву (Пермский государственный национальный исследовательский университет) за выполнение рентгеноструктурного анализа, Т.Е. Ошепковой (Институт технической химии УрО РАН) за выполнение термогравиметрического анализа, С.П. Шавкунову (Пермский государственный национальный исследовательский университет) за выполнение кондуктометрических исследований, Ю.А. Белоглазовой и А.О. Ворониной (Институт технической химии УрО РАН) за помощь в проведении МТТ-теста.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Министерства образования и науки Пермского края в рамках научного проекта № 19-43-590003

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Денисов М.С., Глушков В.А. // Вестн. Пермск. унив. Сер. Химия. 2018. Т. 4. № 4. С. 388. doi 10.17072/2223-1838-2018-4-388-411
2. Serratrice M., Maiore L., Zucca A., Stoccoro S., Landini I., Mini E., Massai L., Ferraro G., Merlino A., Messori L., Cinelli M.A. // Dalton Trans. 2016. Vol. 45. P. 579. doi 10.1039/C5DT02714D
3. Mitra I., Mukherjee S., Reddy B. V.P., Misini B., Das P., Dasgupta S., Linert W., Moi S.Ch. // New J. Chem. 2018. Vol. 42. P. 2574. doi 10.1039/C7NJ05173E
4. Egorova K.S., Galushko A.S., Ananikov V.P. // Angew. Chem. Int. Ed. 2020. Vol. 59. P. 22296. doi 10.1002/anie.202003082
5. Valentini A., Conforti F., Crispini A., Martino A.D., Condello R., Stellitano C., Rotilio G., Ghedini M., Federici G., Bernardini S., Pucci D. // J. Med. Chem. 2009. Vol. 52. N 2. P. 484. doi 10.1021/jm801276a
6. Büyükekşi S.I., Erkisa M., Şengül A., Ulukaya E., Oral A.Y. // Appl. Organometal. Chem. 2018. Vol. 32. N 8. P. e4406. doi 10.1002/aoc.4406
7. Ulukaya E., Ari F., Dimas K., Sarimahmut M., Guney E., Sakellaridis N., Yilmaz V.T. // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2011. Vol. 137. P. 1425. doi 10.1007/s00432-011-1021-1
8. Денисов М.С., Глушков В.А. // Изв. АН. Сер. хим. 2020. № 10. С. 2013; Denisov M.S., Glushkov V.A. // Russ. Chem. Bull. Vol. 69. N 10. P. 2013. doi 10.1007/s11172-020-2993-2
9. Gonçalves B.M.F., Salvador J.A.R., Marín S., Cascante M. // Eur. J. Med. Chem. 2016. Vol. 114. P. 101. doi 10.1016/j.ejmech.2016.02.057
10. Haribabu J., Srividya S., Mahendiran D., Gayathri D., Venkatramu V., Bhuvanesh N., Karvembu R. // Inorg. Chem. 2020. Vol. 59. N 23. P. 17109. doi 10.1021/acs.inorgchem.0c02373
11. Gichumbi J.M., Friedrich H.B., Omondi B., Singh M., Naidoo K., Chenia H.Y. // J. Coord. Chem. 2016. Vol. 69. N 23. P. 3531. doi 10.1080/00958972.2016.1243238
12. Reddy E.R., Trivedi R., Sarma A.V.S., Sridhar B., Ananttaraju H.Sh., Sriram D., Yogeewarid P., Nagesh N. // Dalton Trans. 2015. Vol. 44. P. 17600. doi 10.1039/C5DT03266K
13. Денисов М.С., Гагарских О.Н., Утушкина Т.А. // Вестн. Пермск. унив. Сер. Химия. 2021. Т. 11. № 1. С. 30. doi 10.17072/2223-1838-2021-1-30-58
14. Striegler S., Dittel M. // Inorg. Chem. 2005. Vol. 44. N 8. P. 2728. doi 10.1021/ic048724p
15. Molaee H., Moghadama M., Mirkhania V. Tanges-taninejada Sh., Mohammadpoor-Baltorka I., Kajania A.A., Kia R. // Polyhedron. 2019. Vol. 160. N 1. P. 130. doi 10.1016/j.poly.2018.11.0370277-5387/Ó2018
16. Motswainyana W.M., Onani M.O., Madiehe A.M., Saibu M., Jacobs J., van Meervelt L. // Inorg. Chimica Acta. 2013. Vol. 400. N 1. P. 197. doi 10.1016/j.ica.2013.02.029
17. Шайдарова Л.Г., Челнокова И.А., Лексина Ю.А., Гедмина А.В., Будников Г.К. // ЖАХ. 2020. Т. 75. № 8. С. 736. doi 10.31857/S0044450220080137; Shaidarova L.G., Chelnokova I.A., Leksina Y.A., Gedmina A.V., Budnikov H.C. // J. Anal. Chem. 2020. Vol. 75. N 8. P. 1059. doi 10.1134/S1061934820080134
18. Ossola B., Schendzielorz N., Chen Sh.-H., Bird G.S., Tuominen R.K., Männistö P.T., Hong J.-Sh. // Neuropharmacology. 2011. Vol. 61. N 4. P. 574. doi 10.1016/j.neuropharm.2011.04.030
19. Залевская О.А., Гурьева Я.А., Кучин А.В. // Усп. хим. 2019. Т. 88. № 10. С. 979. Zalevskaya O.A., Gur'eva Ya.A., Kutchin A.V. // Russ. Chem. Rev. 2019. Vol. 88. N 10. P. 979. doi 10.1070/RCR4880
20. Денисов М.С., Дмитриев М.В., Ерошенко Д.В., Слепукhin П.А., Шавкунов С.П., Глушков В.А. // ЖНХ. 2019. Т. 64. № 1 С. 38. doi 10.1134/S0044457X19010057; Denisov M.S., Dmitriev M.V., Eroshenko D.V., Slepukhin P.A., Shavkunov S.P., Glushkov V.A. // Russ.

- J. Inorg. Chem. 2019. Vol. 64. N 1. P. 56. doi 10.1134/S0036023619010054
21. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
22. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (A). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
23. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
24. *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
25. Mercury 3.3 (Build RC5). Cambridge: Cambridge Crystallographic Data Centre, 2013. <http://www.ccdc.cam.ac.uk/mercury/>

Palladium(II) Complexes with Catecholamines: Synthesis and Cytotoxic Activity *In Vitro*

M. S. Denisov* and O. N. Gagarskikh

Institute of Technical Chemistry of Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, 614013 Russia
**e-mail: denisov.m@itcras.ru*

Received April 22, 2021; revised May 25, 2021; accepted May 27, 2021

The reactions of palladium(II) chloride with catecholamine (hydrochlorides of 3-methoxytyramine, normetanephrine, norepinephrine and dopamine) and pyridine carbaldehyde were afforded four new palladium complexes of various types (pyridine-imine, oxazolidine-imine, and cation-anionic). Structures of the obtained complexes were confirmed by NMR spectroscopy and X-ray diffraction analysis. Cytotoxic activity of the complexes was estimated on the prostate cancer cell line PC3 (prostate cancer cells) and on the non-cancer cell line HEK-293 (human epithelial kidney cells).

Keywords: catecholamines, palladium(II) complexes, cytotoxic activity