

УДК 544.169:541.49

## ИССЛЕДОВАНИЕ СТРОЕНИЯ И СВОЙСТВ КОМПЛЕКСОВ ХЛОРИДА ПЛАТИНЫ(II) С (2-АЛКИЛТЕТРАЗОЛ-5-ИЛ)УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ МЕТОДАМИ КВАНТОВОЙ ХИМИИ И ЯМР-СПЕКТРОСКОПИИ

**ВИТАЛИЙ Э. МАТУЛИС<sup>1)</sup>, Е. Г. РАГОЙЖА<sup>2)</sup>, Т. В. СЕРЕБРЯНСКАЯ<sup>1)</sup>,  
Ю. В. ГРИГОРЬЕВ<sup>1)</sup>, О. А. ИВАШКЕВИЧ<sup>2)</sup>**

<sup>1)</sup>Научно-исследовательский институт физико-химических проблем БГУ,  
ул. Ленинградская, 14, 220006, г. Минск, Беларусь

<sup>2)</sup>Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Беларусь

Показано, что в рамках теории DFT функционал WP04 в сочетании с умеренными базисными наборами 6-31G(d) и SDD позволяет с высокой точностью рассчитывать характеристики <sup>1</sup>H ЯМР-спектров металлокомплексов тетразолсодержащих лигандов, что может использоваться для правильного отнесения сигналов в их ЯМР-спектрах. С помощью методов квантовой химии и ЯМР-спектроскопии исследован процесс гидролиза изомерных комплексов хлорида платины(II) с (2-изопропилтетразол-5-ил)уксусной кислотой. Дано объяснение характера изменения сигналов в <sup>1</sup>H ЯМР-спектре исследуемых комплексов в процессе гидролиза.

### Образец цитирования:

Матулис Виталий Э, Рагойжа ЕГ, Серебрянская ТВ, Григорьев ЮВ, Ивашкевич ОА. Исследование строения и свойств комплексов хлорида платины(II) с (2-алкилтетразол-5-ил)уксусной кислотой методами квантовой химии и ЯМР-спектроскопии. *Журнал Белорусского государственного университета. Химия*. 2019;2:3–11. <https://doi.org/10.33581/2520-257X-2019-2-3-11>

### For citation:

Matulis Vitaly E, Ragoyja EG, Serebryanskaya TV, Grigoriev YV, Ivashkevich OA. Study of structure and properties of platinum(II) chloride complexes with (2-alkyltetrazol-5-yl)acetic acid by quantum chemistry and NMR-spectroscopy methods. *Journal of the Belarusian State University. Chemistry*. 2019;2: 3–11. Russian. <https://doi.org/10.33581/2520-257X-2019-2-3-11>

### Авторы:

**Виталий Эдвардович Матулис** – кандидат химических наук, доцент; старший научный сотрудник лаборатории химии конденсированных сред.

**Екатерина Георгиевна Рагойжа** – студентка химического факультета. Научный руководитель – В. Э. Матулис.

**Татьяна Владимировна Серебрянская** – кандидат химических наук; старший научный сотрудник лаборатории химии конденсированных сред.

**Юрий Викторович Григорьев** – кандидат химических наук; заведующий лабораторией химии конденсированных сред.

**Олег Анатольевич Ивашкевич** – академик НАН Беларуси, доктор химических наук; первый проректор.

### Authors:

**Vitaly E. Matulis**, PhD (chemistry), docent; senior researcher at the laboratory of chemistry of condensed systems. [matulis@bsu.by](mailto:matulis@bsu.by)

**Ekaterina G. Ragoyja**, student at the faculty of chemistry. [kateragoyja@yandex.by](mailto:kateragoyja@yandex.by)

**Tatiana V. Serebryanskaya**, PhD (chemistry); senior researcher at the laboratory of chemistry of condensed systems. [serebryanskaya.t@gmail.com](mailto:serebryanskaya.t@gmail.com)

**Yuri V. Grigoriev**, PhD (chemistry); head of the laboratory of chemistry of condensed systems. [azole@bsu.by](mailto:azole@bsu.by)

**Oleg A. Ivashkevich**, academician of the National Academy of Sciences of Belarus, doctor of science (chemistry); first vice-rector. [ivashkevich@bsu.by](mailto:ivashkevich@bsu.by)

**Ключевые слова:** тетразол; комплексные соединения; DFT; ЯМР-спектры; пространственное строение.

**Благодарность.** Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант № X16P-036).

## STUDY OF STRUCTURE AND PROPERTIES OF PLATINUM(II) CHLORIDE COMPLEXES WITH (2-ALKYLTETRAZOL-5-YL)ACETIC ACID BY QUANTUM CHEMISTRY AND NMR-SPECTROSCOPY METHODS

VITALY E. MATULIS<sup>a</sup>, E. G. RAGOYJA<sup>b</sup>, T. V. SEREBRYANSKAYA<sup>a</sup>,  
Y. V. GRIGORIEV<sup>a</sup>, O. A. IVASHKEVICH<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Research Institute for Physical Chemical Problems, Belarusian State University,  
14 Leninhradsкая Street, Minsk 220006, Belarus

<sup>b</sup>Belarusian State University, 4 Niezaliežnasci Avenue, Minsk 220030, Belarus

Corresponding author: Vitaly E. Matulis (matulis@bsu.by)

It has been shown that the WP04 functional in combination with moderate basic sets 6-31G(d) and SDD allows to calculate characteristics of <sup>1</sup>H NMR-spectrum of metal complexes with ligands based on tetrazole derivatives with high accuracy, which can be used to assign signals in the NMR-spectra. The process of hydrolysis of the isomeric platinum(II) chloride complexes with (2-isopropyltetrazol-5-yl)acetic acid has been investigated using the methods of quantum chemistry and NMR-spectroscopy. An explanation of the changes of signals in the <sup>1</sup>H NMR-spectra of the considered complexes during their hydrolysis is given.

**Keywords:** tetrazole; complexes; DFT; NMR-spectra; geometrical structure.

**Acknowledgements.** This work has been performed with a financial support of Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (grant No. X16P-036).

### Введение

Противоопухолевые препараты на основе комплексных соединений платины(II) (цисплатин и его аналоги) широко используются в терапии злокачественных новообразований [1]. При этом поиск новых металлсодержащих противоопухолевых агентов, обладающих сниженной токсичностью, улучшенными фармакокинетическими характеристиками и более широким спектром антипролиферативной активности, является одной из актуальных задач современной медицинской химии [2]. Ранее нами было показано, что комплексы хлорида платины(II) с C,N-дизамещенными тетразолами представляют собой перспективную группу аналогов цисплатина, которые сочетают способность преодолевать резистентность опухолевых клеток к цисплатину в экспериментах *in vitro* с пониженной токсичностью *in vivo* [3]. Анализ экспериментальных данных показал, что антипролиферативный эффект сильно зависит от геометрии комплекса (*цис*- и *транс*-изомерия) и липофильности, которую можно изменять введением различных алкильных заместителей в состав лиганда [4]. В ряде случаев было обнаружено, что выраженную антипролиферативную активность проявляют оба геометрических изомера тетразолсодержащего комплекса платины(II) [3; 5; 6]. В частности, высокую антипролиферативную активность в экспериментах *in vitro* продемонстрировали *цис*- и *транс*-изомерные комплексы хлорида платины(II) с этиловым эфиром (2-*трет*-бутилтетразол-5-ил)уксусной кислоты [7]. Известно, что отличия в биологической активности *цис*- и *транс*-изомерных комплексов платины(II) определяются как фармакокинетическими характеристиками (скоростью гидролитической активации), так и структурными факторами (строением и устойчивостью продуктов их взаимодействия с ДНК) [8]. Для оценки вклада фармакокинетических параметров в наблюдаемое отличие в активности тетразолсодержащих аналогов цисплатина и их *транс*-изомеров процесс гидролиза изомерных комплексов был исследован методом <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии. В качестве объектов исследования выбраны изомерные комплексы хлорида платины(II) с (2-изопропилтетразол-5-ил)уксусной кислотой, поскольку данные соединения обладают необходимой для проведения эксперимента растворимостью в водной среде [6].

Цель настоящей работы – изучение комплексов хлорида платины(II) с (2-метилтетразол-5-ил)уксусной кислотой и (2-изопропилтетразол-5-ил)уксусной кислотой, в частности их геометрических, энергетических характеристик и спектров ЯМР, а также продуктов частичного гидролиза этих комплексов, и объяснение закономерностей в изменении ЯМР-спектров в ходе гидролиза.

## Теоретические основы и проведение эксперимента

Структурные формулы исследованных комплексов хлорида платины(II) с (2-R-тетразол-5-ил)уксусными кислотами L ( $L^1$ : R = Me,  $L^2$ : R = *i*-Pr) приведены на рис. 1.

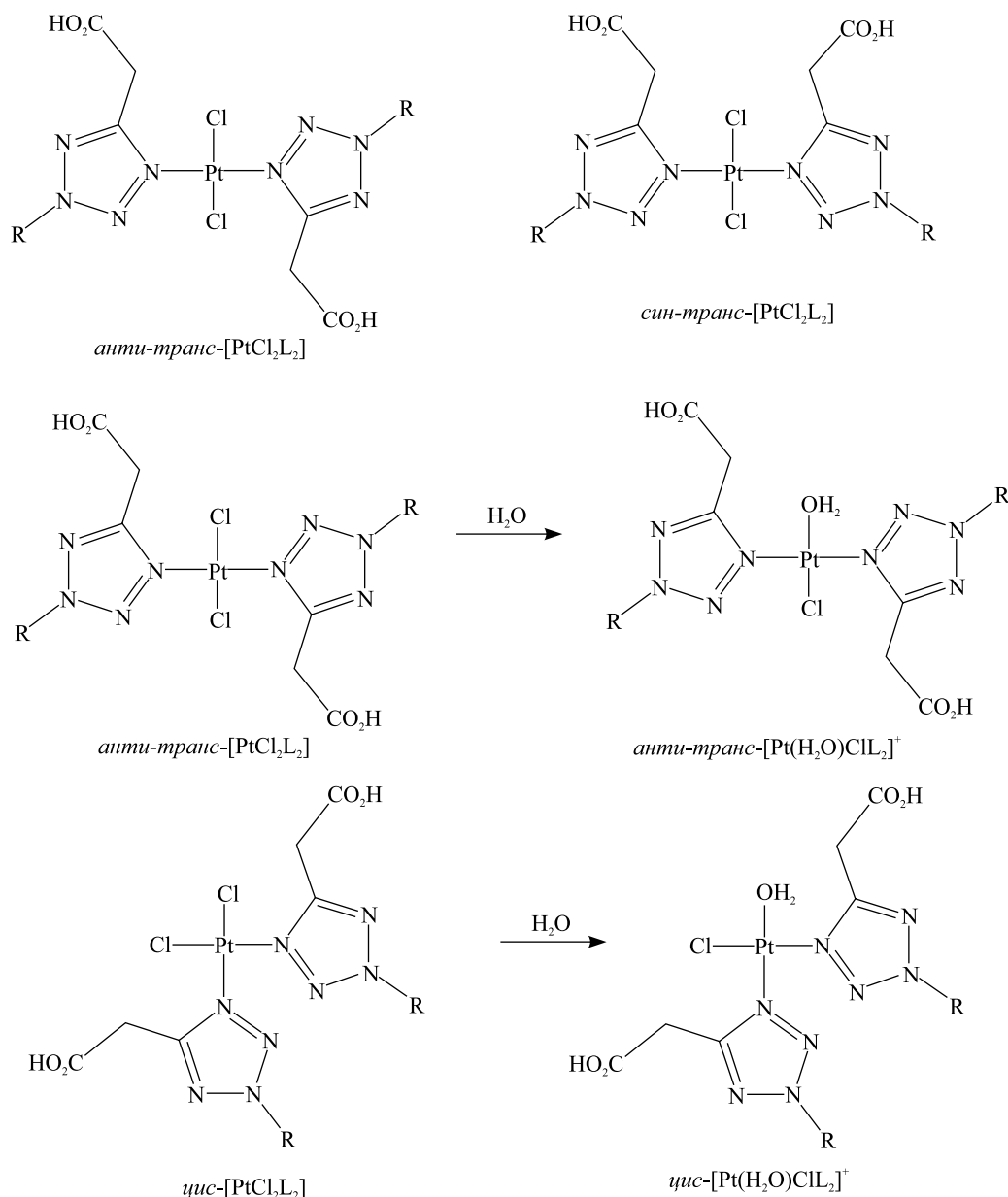


Рис. 1. Комплексы хлорида платины(II) с (2-R-тетразол-5-ил)уксусными кислотами L:  
 $L^1$  (R = Me) и  $L^2$  (R = *i*-Pr)

Fig. 1. Investigated complexes of platinum(II) chloride with (2-R-tetrazol-5-yl)acetic acids L:  
 $L^1$  (R = Me) and  $L^2$  (R = *i*-Pr)

Квантово-химические расчеты выполнялись в рамках теории функционала плотности DFT с использованием гибридного функционала WP04 [9], который является версией функционала B3LYP, специально параметризованного для точных расчетов <sup>1</sup>H ЯМР-спектров. При оптимизации геометрических параметров и расчетах ЯМР-спектров комплексов применялся базисный набор 6-31G(d) [10] для атомов H, C, N, O, Cl и базисный набор с эффективным потенциалом остова SDD [11] для атомов Pt. Влияние растворителя учитывалось в рамках континуумной модели PCM [12].

Все вычисления проводились с использованием пакета программ *Gaussian 09* [13].

Синтез исходных комплексов *цис*- и *транс*-[PtCl<sub>2</sub>L<sub>2</sub>] проводили согласно ранее опубликованной методике [6]. Для мониторинга процесса гидролиза навеску соответствующего комплекса массой 0,5–1,0 мг растворяли в 1 мл D<sub>2</sub>O непосредственно перед проведением эксперимента. Спектры <sup>1</sup>H ЯМР фиксировали

с помощью спектрометра Bruker Avance 400 МГц (*Bruker*, Германия) сразу после приготовления раствора и затем каждые 2 ч в течение 48 ч. Химический сдвиг вычисляли относительно сигнала растворителя D<sub>2</sub>O, используя его в качестве внутреннего стандарта.

### Результаты исследований и их обсуждение

**Комплексы [PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>].** Для оценки точности выбранного теоретического метода были рассчитаны геометрические параметры, энергетические характеристики и значения химических сдвигов в <sup>1</sup>H ЯМР-спектрах *цис*- и *транс*-изомеров комплекса [PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]. Результаты вычислений показали наличие двух устойчивых конформеров (*анти*- и *син*-форма) для *транс*-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]. В случае *цис*-изомера, согласно проведенным расчетам, существует только один устойчивый конформер (рис. 2).

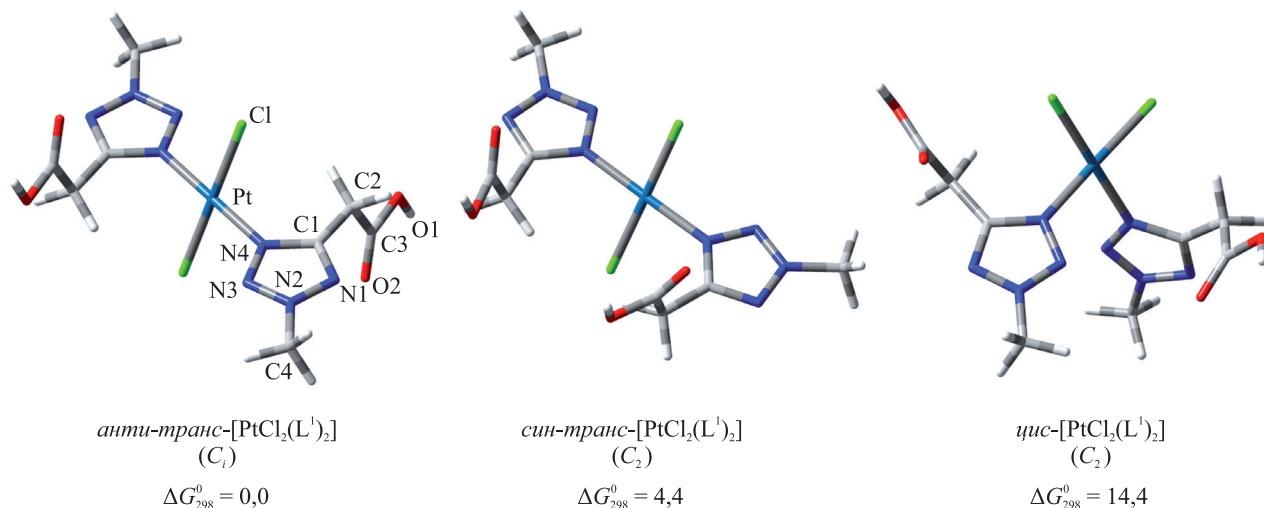


Рис. 2. WP04/6-31G(d), SDD оптимизированные структуры комплексов [PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>], их группы симметрии и относительные энергии Гиббса образования  $\Delta G_{298}^0$  (кДж/моль)

Fig. 2. WP04/6-31G(d), SDD optimized structures of [PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>] complexes, their symmetry groups and relative Gibbs energies of formation  $\Delta G_{298}^0$  (kJ/mol)

Ранее было показано [6], что *транс*-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>] кристаллизуется в виде *анти*-конформера, что согласуется с рассчитанными величинами относительных энергий Гиббса образования, согласно которым молярная доля этого конформера составляет около 85 %. В связи с этим при дальнейшем обсуждении результатов мы исходили из того, что в растворах комплексов *транс*-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>] и *транс*-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>] доминируют *анти*-формы и сигналы соответствующих *син*-конформеров в экспериментальных ЯМР-спектрах отсутствуют.

В табл. 1 сопоставлены численно найденные геометрические характеристики *анти-транс*-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>] в газовой фазе с данными рентгеноструктурного анализа (нумерация атомов соответствует приведенной на рис. 2).

Таблица 1

Экспериментальные (для *транс*-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>] · H<sub>2</sub>O) [6] и рассчитанные (для *анти-транс*-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>] в газовой фазе) длины связей (Å) и валентные углы (град)

Table 1

The experimental (for *транс*-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>] · H<sub>2</sub>O) [6] and the calculated (for *анти-транс*-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>] in the gas phase) bond lengths (Å) and valence angles (deg)

Параметр	Эксперимент	Расчет
Pt—N4	2,008(3)	2,020 1
Pt—Cl	2,297 9(1)	2,360 2
C1—C2	1,490(5)	1,458 6
N1—N2	1,324(5)	1,301 3
N2—C4	1,462(5)	1,431 2
N2—N3	1,311(5)	1,284 6

Окончание табл. 1  
Ending table 1

Параметр	Эксперимент	Расчет
N4—C1	1,349(5)	1,333 0
O1—C3	1,320(5)	1,317 1
N1—C1—N4	110,9(4)	109,58
N4—N3—N2	104,4(3)	104,99
C1—N4—Pt	133,2(3)	130,17
N3—N4—C1	107,6(3)	108,13
N4—Pt—C1	89,11(9)	89,27

Как видно из табл. 1, результаты расчетов хорошо согласуются с экспериментальными данными. Наибольшее различие теории и эксперимента наблюдается для значения длины связи Pt—Cl (расчетное значение завышено на 0,06 Å) и валентного угла C1—N4—Pt (расчетное значение занижено на 3°). Вероятнее всего, данный результат объясняется тем, что для атомов платины при вычислениях использовался базисный набор с эффективным потенциалом.

Экспериментальные значения химических сдвигов в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах для *транс*-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>] и значения, рассчитанные для *анти-транс*-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>] и *цис*-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>], приведены в табл. 2.

Таблица 2

Рассчитанные и экспериментальные значения химических сдвигов  
в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах комплексов [PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>], м. д.

Table 2

The calculated and the experimental values of chemical shifts  
in  $^1\text{H}$  NMR-spectra of [PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>] complexes, ppm

Группа атомов	<i>Транс</i> -[PtCl <sub>2</sub> (L <sup>1</sup> ) <sub>2</sub> ]		<i>Цис</i> -[PtCl <sub>2</sub> (L <sup>1</sup> ) <sub>2</sub> ]
	Расчет	Эксперимент	Расчет
H(CH <sub>2</sub> )	4,31	4,16	4,37
H(CH <sub>3</sub> )	4,39	4,44	4,26

Следует отметить, что как для *транс*-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>], так и для *цис*-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>] метиленовые и метиленовые группы, связанные с разными тетраэдрическими циклами, эквивалентны вследствие симметрии комплексов (см. рис. 2). Поэтому в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре каждого комплекса имеется лишь один сигнал, соответствующий метиленовой группе, и один сигнал, соответствующий метильной группе. Как видно из данных табл. 2, рассчитанные значения химических сдвигов качественно согласуются с экспериментальными данными, однако численно найденная величина химического сдвига для метиленовых протонов существенно завышена по сравнению с полученной экспериментально.

**Комплексы [PtCl<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>].** Оптимизированные структуры *транс*- и *цис*-изомеров комплекса [PtCl<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>], а также рассчитанные значения относительной энергии Гиббса этих структур и группы симметрии представлены на рис. 3.

Как видно из рис. 3, *анти-транс*-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>] более устойчив, чем *цис*-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]. Однако различие в устойчивости изомеров в случае комплекса [PtCl<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>] не столь существенное, как для комплекса [PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]. Так же как и у комплексов [PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>], структура *анти-транс*-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>] относится к группе симметрии C<sub>2</sub>, а *цис*-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>] – к группе симметрии C<sub>2</sub>. Следовательно, для обоих изомеров соответствующие протоны метиленовых и изопропильных групп эквивалентны. Поэтому в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре каждого комплекса [PtCl<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>] должно быть три сигнала: один – от протонов CH<sub>2</sub>-группы, один – от протонов CH<sub>3</sub>-групп изопропильного заместителя и один – от протонов СН-группы изопропильного заместителя.

Результаты расчетов хорошо согласуются с экспериментальными данными (табл. 3). Так, согласно экспериментальным значениям, при переходе от *транс*- к *цис*-изомеру величины химических сдвигов СН- и CH<sub>3</sub>-групп уменьшаются примерно на 0,1 м. д., что соответствует результатам проведенных вычислений. При этом рассчитанное изменение химического сдвига оказывается немного больше экспериментального. Значения химического сдвига метиленовой группы изменяются не столь существенно при переходе от *транс*-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>] к *цис*-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>].



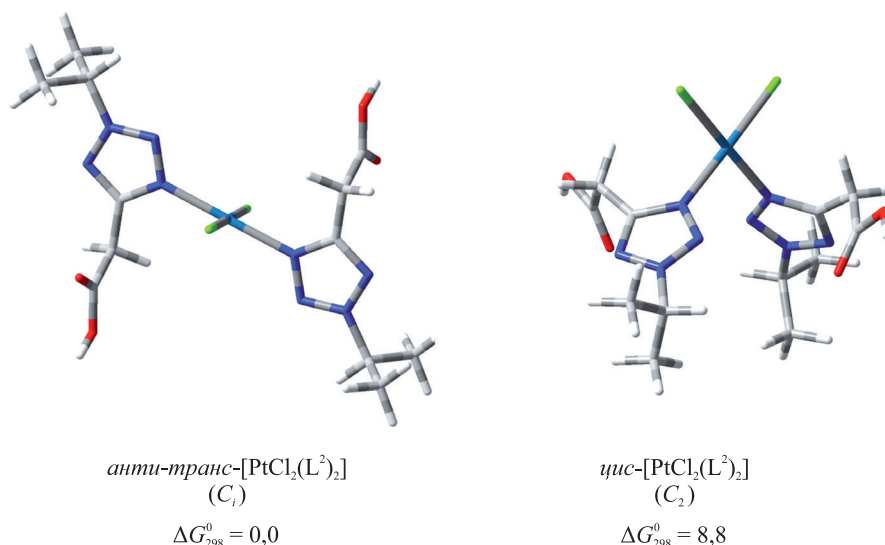


Рис. 3. WP04/6-31G(d), SDD оптимизированные структуры комплексов [PtCl<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>], их группы симметрии и относительные энергии Гиббса образования  $\Delta G_{298}^0$  (кДж/моль)

Fig. 3. WP04/6-31G(d), SDD optimized structures of [PtCl<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>] complexes, their symmetry groups and relative Gibbs energies of formation  $\Delta G_{298}^0$  (kJ/mol)

Таблица 3

Рассчитанные и экспериментальные значения химических сдвигов  
в <sup>1</sup>H ЯМР-спектрах комплексов [PtCl<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>], м. д.

Table 3

The calculated and the experimental values of chemical shifts  
in <sup>1</sup>H NMR-spectra of [PtCl<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>] complexes, ppm

Группа атомов	<i>Транс</i> -[PtCl <sub>2</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ]		<i>Цис</i> -[PtCl <sub>2</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> ]	
	Расчет	Эксперимент	Расчет	Эксперимент
H(CH <sub>2</sub> )	4,32	4,49	4,38	4,47
H(CH <sub>3</sub> )	1,67	1,71	1,57	1,64
H(CH)	5,29	5,28	5,08	5,18

В целом, как и в случае комплекса [PtCl<sub>2</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>], расчетные величины химических сдвигов протонов метиленовых групп согласуются с экспериментальными данными несколько хуже, чем для других протонов.

**Комплексы [Pt(H<sub>2</sub>O)Cl(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>].** Во второй части проведенного исследования изучался процесс гидролиза комплексов [PtCl<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]. Одним из ключевых экспериментальных фактов, нуждавшихся в объяснении, было изменение вида сигнала протонов метиленовых и изопропильных групп в <sup>1</sup>H ЯМР-спектре в процессе гидролиза. Так, при гидролизе как *транс*-, так и *цис*-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>] наблюдается удвоение сигналов всех групп, однако по завершении процесса гидролиза удвоение сигналов исчезает (рис. 4). Очевидно, что такое расщепление сигналов должно быть обусловлено присутствием в растворе продукта частичного гидролиза – [Pt(H<sub>2</sub>O)Cl(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>].

Как было показано ранее, структура *анти-транс*-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>] относится к группе симметрии C<sub>i</sub>, а *цис*-[PtCl<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>] – C<sub>2</sub> (см. рис. 3). Поэтому заместители у обоих тетразольных циклов для каждого из этих комплексов эквивалентны, и, следовательно, протоны метиленовых и изопропильных групп в обеих структурах также эквивалентны. Замещение одного хлорид-иона молекулой воды может приводить к искажению структуры. В этом случае продукт частичного гидролиза ([Pt(H<sub>2</sub>O)Cl(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]) не будет обладать симметрией и заместители в тетразольных циклах станут неэквивалентными, что приведет к расщеплению соответствующих сигналов в <sup>1</sup>H ЯМР-спектре комплекса [Pt(H<sub>2</sub>O)Cl(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]. Очевидно, что продукты полного гидролиза (*транс*-[Pt(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>] и *цис*-[Pt(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>]) должны иметь такую же группу симметрии, как и исходные комплексы, поэтому при завершении процесса гидролиза расщепление сигналов должно исчезать.

Для объяснения явления расщепления сигнала, а также установления структур, преобладающих в растворе, была проведена оптимизация геометрических параметров продуктов частичного гидролиза, а также расчет их энергетических характеристик и ЯМР-спектров (рис. 5, табл. 4).

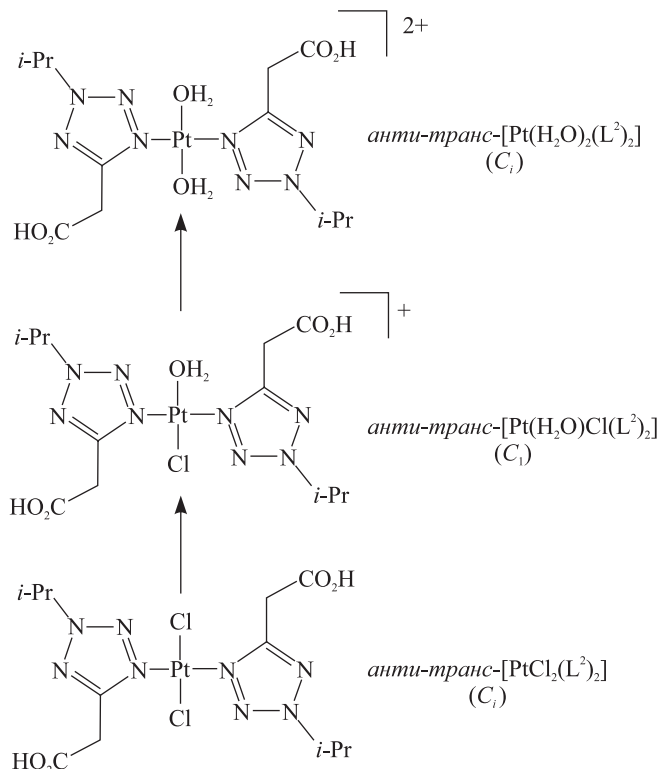
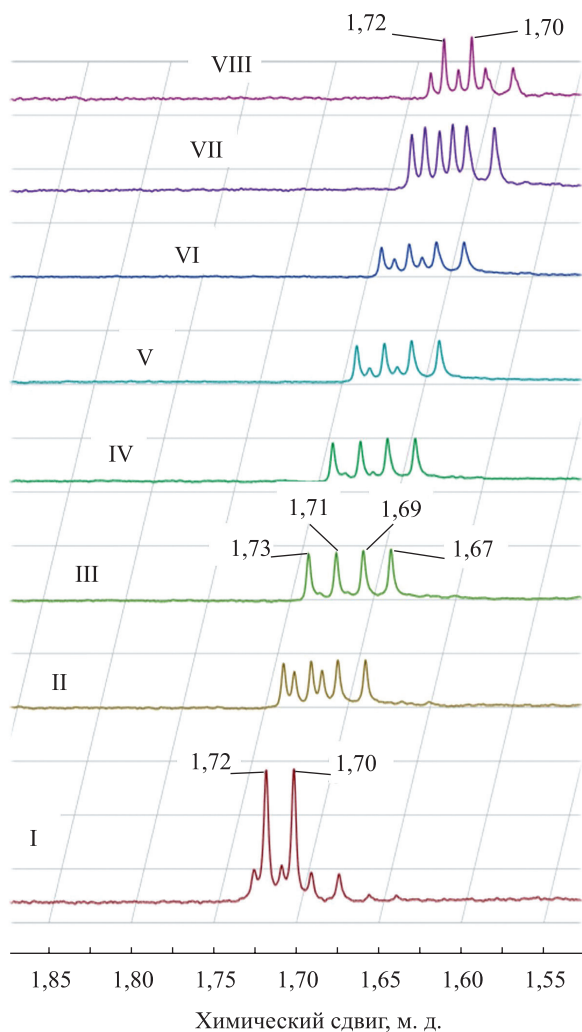


Рис. 4. Экспериментально наблюдаемое изменение сигнала  $\text{CH}_3$ -групп изопропильного заместителя в процессе гидролиза *анти-транс*- $[\text{PtCl}_2(\text{L}^2)_2]$ : сразу после гидролиза (I) и спустя 1 ч (II), 2 ч (II), 3 ч (III), 4 ч (IV), 8 ч (V), 12 ч (VI), 24 ч (VII) и 48 ч (VIII)

Fig. 4. Experimentally observed change of signal of the  $\text{CH}_3$ -groups of an isopropyl substituent during the process of hydrolysis of *anti-trans*- $[\text{PtCl}_2(\text{L}^2)_2]$ : immediately after hydrolysis (I) and after 1 h (II), 2 h (II), 3 h (III), 4 h (IV), 8 h (V), 12 h (VI), 24 h (VII) and 48 h (VIII)

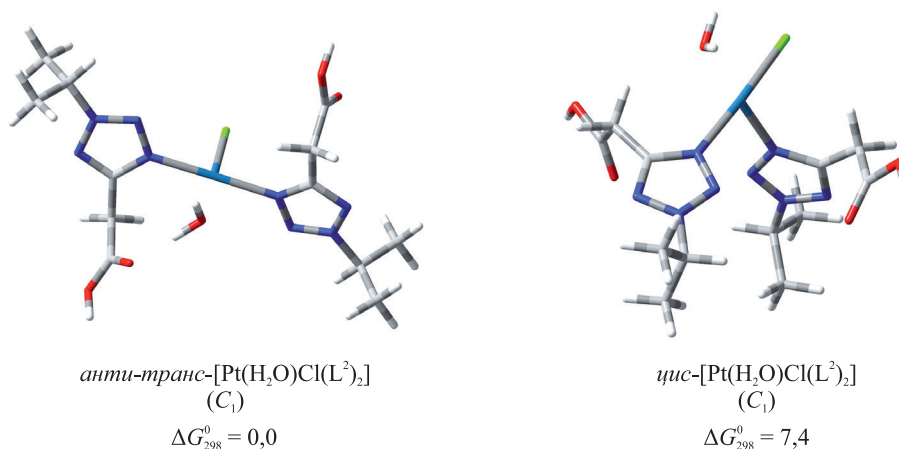


Рис. 5. WP04/6-31G(d), SDD оптимизированные структуры комплексов  $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}(\text{L}^2)_2]$ , их группы симметрии и относительные энергии Гиббса образования  $\Delta G_{298}^0$  (кДж/моль)

Fig. 5. WP04/6-31G(d), SDD optimized structures of  $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}(\text{L}^2)_2]$  complexes, their symmetry groups and relative Gibbs energies of formation  $\Delta G_{298}^0$  (kJ/mol)

Таблица 4

Рассчитанные и экспериментальные значения химических сдвигов  
в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах комплексов  $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}(\text{L}^2)_2]$ , м. д.

Table 4

The calculated and the experimental values of chemical shifts  
in  $^1\text{H}$  NMR-spectra of  $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}(\text{L}^2)_2]$  complexes, ppm

Группа атомов	<i>Транс</i> - $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}(\text{L}^2)_2]$		<i>Цис</i> - $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}(\text{L}^2)_2]$	
	Расчет	Эксперимент	Расчет	Эксперимент
H(CH <sub>2</sub> )	4,42; 4,56	4,24; 4,33	4,33; 4,44	4,23; 4,42
H(CH <sub>3</sub> )	1,67; 1,68	1,68; 1,72	1,61; 1,63	1,55; 1,72
H(CH)	5,34; 5,36	5,25; 5,30	5,08; 5,16	5,05; 5,30

Как видно из рис. 5, структуры продуктов частичного гидролиза, в отличие от исходных комплексов, не обладают симметрией. Поэтому заместители у двух тетразольных циклов в продуктах частичного гидролиза становятся неэквивалентными, что приводит к расщеплению соответствующих сигналов в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре (см. табл. 4). Рассчитанные величины расщепления сигналов в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах несколько меньше экспериментальных значений как для *транс*- $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}(\text{L}^2)_2]$ , так и для *цис*- $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}(\text{L}^2)_2]$ . Из табл. 4 видно, что результаты расчетов химических сдвигов хорошо согласуются с экспериментальными данными, однако согласие для *транс*- $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}(\text{L}^2)_2]$  несколько хуже, чем для *цис*-изомера. Это объясняется тем, что рассчитанная структура *анти-транс*-изомера немного искажена из-за образования внутримолекулярной водородной связи между молекулой воды и карбоксильной группой (см. рис. 5). В условиях регистрации ЯМР-спектров (в водном растворе) подобное искажение структуры маловероятно, так как вместо внутримолекулярных водородных связей может реализовываться возможность образования водородных связей с молекулами растворителя. В оптимизированной структуре *цис*- $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}(\text{L}^2)_2]$  отсутствуют внутримолекулярные водородные связи (см. рис. 5), поэтому соответствующее искажение структуры не происходит и результаты расчетов лучше согласуются с экспериментальными данными.

### Заключение

Проведенное исследование показало, что функционал WP04 в сочетании с умеренными базисными наборами 6-31G(d) и SDD позволяет с высокой точностью рассчитывать геометрические и энергетические характеристики, а также параметры  $^1\text{H}$  ЯМР-спектров металлокомплексов тетразолсодержащих лигандов, что может использоваться для правильного отнесения сигналов в их ЯМР-спектрах.

Установлено, что для комплексов платины(II) с (2-R-тетразол-5-ил)уксусными кислотами в случае *транс*-изомеров в растворе доминирует *анти*-форма.

С помощью методов квантовой химии и ЯМР-спектроскопии исследован процесс гидролиза комплекса хлорида платины(II) с (2-изопропилтетразол-5-ил)уксусной кислотой. На основании проведенных расчетов и экспериментальных данных с позиции теории молекулярной симметрии дано объяснение характера изменения сигналов в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре исследуемых комплексов в процессе гидролиза, а именно удвоения сигналов метиленовых и изопропильных групп при превращении в моноаквакомплекс.

### Библиографические ссылки

1. Lippert B, editor. *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*. Zürich: Verlag Helvetica Chimica Acta; 1999. 563 p. Co-published by the «Wiley-VCH».
2. Wong E, Giandomenico CM. Current Status of Platinum-Based Antitumor Drugs. *Chemical Reviews*. 1999;99(9):2451–2466. DOI: 10.1021/cr980420v.
3. Serebryanskaya TV, Yung T, Bogdanov AA, Shchebet A, Johnsen SA, Lyakhov AS, et al. Synthesis, characterization, and biological evaluation of new tetrazole-based platinum(II) and palladium(II) chlorido complexes – Potent cisplatin analogues and their *trans*-isomers. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2013;120:44–53. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2012.12.001.
4. Головки ЮС, Серебрянская ТВ, Матулис Вадим Э, Гапоник ПН, Ивашкевич ОА. Экспериментальное и теоретическое исследование цитотоксической активности тетразолсодержащих аналогов цисплатина и их *транс*-изомеров. *Доклады Национальной академии наук Беларуси*. 2010;54(1):83–89.
5. Voitekhovich SV, Serebryanskaya TV, Lyakhov AS, Gaponik PN, Ivashkevich OA. Copper(II), palladium(II) and platinum(II) chloride complexes with 5-cmino-2-*tert*-butyltetrazole: synthesis, characterization and cytotoxicity. *Polyhedron*. 2009;28(16):3614–3620. DOI: 10.1016/j.poly.2009.07.054.



6. Popova EA, Serebryanskaya TV, Selivanov SI, Haukka M, Panikorovsky TL, Gurzhiy VV, et al. Water-soluble platinum(II) complexes featuring 2-alkyl-2H-tetrazol-5-ylacetic acids: synthesis, characterization, and antiproliferative activity. *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2016;2016(28):4659–4667. DOI: 10.1002/ejic.201600626.
7. Serebryanskaya TV, Popova EA, Lyakhov AS, Ott I, Trifonov RE. Synthesis, structure and antiproliferative activity of the isomeric platinum(II) complexes with (2-*tert*-butyltetrazol-5-yl)acetic acid and its ethyl ester. In: *27<sup>th</sup> International Chugaev Conference on Coordination Chemistry and 4<sup>th</sup> Young Conference School «Physicochemical Methods in the Chemistry of Coordination Compounds»; 2017 October 2–6; Nizhny Novgorod, Russia. Book of Abstracts*. Nizhny Novgorod: [s. n.]; 2017. p. P331.
8. Jamieson ER, Lippard SJ. Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin-DNA Adducts. *Chemical Reviews*. 1999;99(9):2467–2498. DOI: 10.1021/cr980421n.
9. Wiitala KW, Hoye TR, Cramer CJ. Hybrid density functional methods empirically optimized for the computation of  $^{13}\text{C}$  and  $^1\text{H}$  chemical shifts in chloroform solution. *Journal of Chemical Theory and Computation*. 2006;2(4):1085–1092. DOI: 10.1021/ct6001016.
10. Francel MM, Pietro WJ, Hehre WJ, Binkley JS, Gordon MS, DeFees DJ, Pople JA. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 23. A polarization-type basis set for second-row elements. *Journal of Chemical Physics*. 1982;77:3654–3665. DOI: 10.1063/1.444267.
11. Schuchardt KL, Didier BT, Elsethagen T, Sun L, Gurumoorthi V, Chase J, et al. Basis set exchange: a community database for computational sciences. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2007;47(3):1045–1052. DOI: 10.1021/ci600510j.
12. Scalmani G, Frisch MJ. Continuous surface charge formalism polarizable continuum models of solvation. I. General formalism. *Journal of Chemical Physics*. 2010;132(11):114110–114115. DOI: 10.1063/1.3359469.
13. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, et al. *Gaussian 09, revision D01*. Wallingford, CT: Gaussian Inc.; 2016.

## References

1. Lippert B, editor. *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*. Zürich: Verlag Helvetica Chimica Acta; 1999. 563 p. Co-published by the «Wiley-VCH».
2. Wong E, Giandomenico CM. Current Status of Platinum-Based Antitumor Drugs. *Chemical Reviews*. 1999;99(9):2451–2466. DOI: 10.1021/cr980420v.
3. Serebryanskaya TV, Yung T, Bogdanov AA, Shchebet A, Johnsen SA, Lyakhov AS, et al. Synthesis, characterization, and biological evaluation of new tetrazole-based platinum(II) and palladium(II) chlorido complexes – Potent cisplatin analogues and their *trans*-isomers. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2013;120:44–53. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2012.12.001.
4. Halauko YuS, Serebryanskaya TV, Matulis Vadim E, Gaponik PN, Ivashkevich OA. Experimental and theoretical study of the cytotoxic activity of tetrazole-containing cisplatin analogs and their *trans*-isomers. *Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*. 2010;54(1):83–89. Russian.
5. Voitekhovich SV, Serebryanskaya TV, Lyakhov AS, Gaponik PN, Ivashkevich OA. Copper(II), palladium(II) and platinum(II) chloride complexes with 5-amino-2-*tert*-butyltetrazole: synthesis, characterization and cytotoxicity. *Polyhedron*. 2009;28(16):3614–3620. DOI: 10.1016/j.poly.2009.07.054.
6. Popova EA, Serebryanskaya TV, Selivanov SI, Haukka M, Panikorovsky TL, Gurzhiy VV, et al. Water-soluble platinum(II) complexes featuring 2-alkyl-2H-tetrazol-5-ylacetic acids: synthesis, characterization, and antiproliferative activity. *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2016;2016(28):4659–4667. DOI: 10.1002/ejic.201600626.
7. Serebryanskaya TV, Popova EA, Lyakhov AS, Ott I, Trifonov RE. Synthesis, structure and antiproliferative activity of the isomeric platinum(II) complexes with (2-*tert*-butyltetrazol-5-yl)acetic acid and its ethyl ester. In: *27<sup>th</sup> International Chugaev Conference on Coordination Chemistry and 4<sup>th</sup> Young Conference School «Physicochemical Methods in the Chemistry of Coordination Compounds»; 2017 October 2–6; Nizhny Novgorod, Russia. Book of Abstracts*. Nizhny Novgorod: [s. n.]; 2017. p. P331.
8. Jamieson ER, Lippard SJ. Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin-DNA Adducts. *Chemical Reviews*. 1999;99(9):2467–2498. DOI: 10.1021/cr980421n.
9. Wiitala KW, Hoye TR, Cramer CJ. Hybrid density functional methods empirically optimized for the computation of  $^{13}\text{C}$  and  $^1\text{H}$  chemical shifts in chloroform solution. *Journal of Chemical Theory and Computation*. 2006;2(4):1085–1092. DOI: 10.1021/ct6001016.
10. Francel MM, Pietro WJ, Hehre WJ, Binkley JS, Gordon MS, DeFees DJ, Pople JA. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 23. A polarization-type basis set for second-row elements. *Journal of Chemical Physics*. 1982;77:3654–3665. DOI: 10.1063/1.444267.
11. Schuchardt KL, Didier BT, Elsethagen T, Sun L, Gurumoorthi V, Chase J, et al. Basis set exchange: a community database for computational sciences. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2007;47(3):1045–1052. DOI: 10.1021/ci600510j.
12. Scalmani G, Frisch MJ. Continuous surface charge formalism polarizable continuum models of solvation. I. General formalism. *Journal of Chemical Physics*. 2010;132(11):114110–114115. DOI: 10.1063/1.3359469.
13. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, et al. *Gaussian 09, revision D01*. Wallingford, CT: Gaussian Inc.; 2016.

Статья поступила в редакцию 05.08.2019.  
Received by editorial board 05.08.2019.