

УДК546.98 + 547.781.1 + 547.8

DOI: 10.17072/2223-1838-2018-4-388-411

М.С. Денисов, В.А. Глушков

Институт технической химии УрО РАН, Пермь, Россия

**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПАЛЛАДИЯ (II)
И N-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АРОМАТИЧЕСКИХ ЛИГАНДОВ
(Обзор литературы)**

Настоящий обзор посвящен рассмотрению возможности биомедицинского применения комплексов палладия с N-гетероциклическими ароматическими лигандами. Изложены методы получения комплексов. Указаны преимущества конкретных комплексов палладия относительно препаратов сравнения.

Ключевые слова: палладий; комплексообразование; N-гетероциклы; биологическая активность

M.S. Denisov, V.A. Glushkov

Institute of Technical Chemistry, Ural Branch of the RAS, Perm, Russia

**BIOLOGICAL ACTIVE COMPLEXES OF PALLADIUM(II) WITH AROMATIC
N-HETEROCYCLES
(Review)**

The present review promotes the possibility of biomedical application of palladium complexes with N-heterocyclic aromatic ligands. Methods of their synthesis are discussed. The advantages of using of specific palladium complexes with respect to reference drugs are indicated.

Keywords: palladium, complexation, N-heterocycles, biological activity.

Введение

Как известно, цисплатин (рис. 1) широко применяется в медицинской практике как противоопухолевый препарат, но механизм его действия все еще остается не до конца ясным [1]. В качестве замены цисплатину внедряются новые комплексы платины [2] (рис. 1), однако часто они не эффективны в отношении устойчивых к цисплатину опухолевых клеток в связи с развитием перекрестной резистентности. Другим подходом к преодолению лекарственной резистентности опухолевых клеток является создание комплексов, где платина заменена на палладий, чему и посвящен настоящий обзор. Это направление поиска перспективно потому что отсутствует перекрестная резистентность между платиновыми и палладиевыми комплексами [3, 4]. Несмотря на это проводится не так много исследований на тему медицинского применения комплексов палладия, что вполне объяснимо: во-первых, для проявления цитотоксических свойств комплексов платины необходимо иметь *цис*-конфигурацию донорных лигандов [1, 2], а для комплексов палладия более устойчива *транс*-конфигурация [5, 6]. Учитывая этот факт, можно предположить, что комплексы палладия будут проявлять более низкую биологическую активность по сравнению с комплексами

платины. Однако в тех же работах [5, 6] продемонстрировано, что *транс*-комплексы палладия проявляют цитотоксическую активность на уровне *цис*-комплексов платины. Устойчивые *транс*-комплексы палладия тоже можно получить, стабилизирував *транс*-конфигурацию подходящим лигандом (например, оксалатом) [7, 8]. Кроме того, если для цисплатина из-за множественности мишеней [1] наблюдаются нежелательные побочные воспалительные эффекты, то комплексы палладия иногда, наоборот, обладают противовоспалительным эффектом [9]. Во-вторых, небольшое количество медицинских исследований о комплексах палладия связано с тем, что на органические соединения палладия часто переносятся свойства его неорганических солей. Утверждается, что палладий, попав в организм, немедленно перейдет в нерастворимый фосфат палладия [10]. Это мнение сформировалось еще в 30-х гг. XX в. [11], но уже в 1980-е гг. интерес к медицинскому применению комплексов палладия возобновился [12–16]. Существует ряд работ [4, 17–24] в которых продемонстрировано успешное применение фосфатного буфера в концентрациях, близких к физиологическим параметрам для биологических испытаний комплексов палладия.

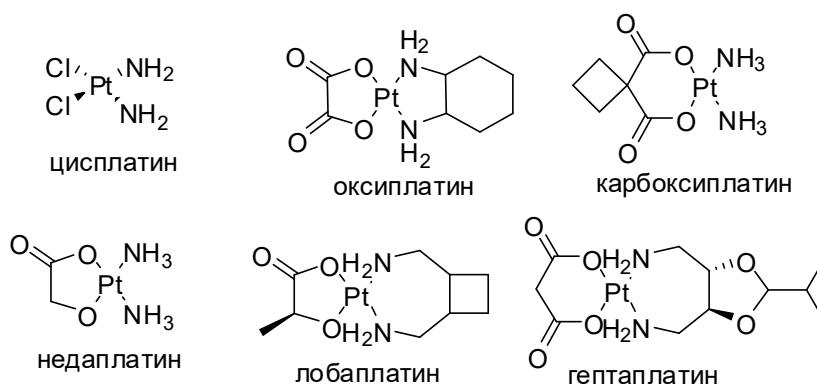


Рис. 1 Комплексы платины (II)

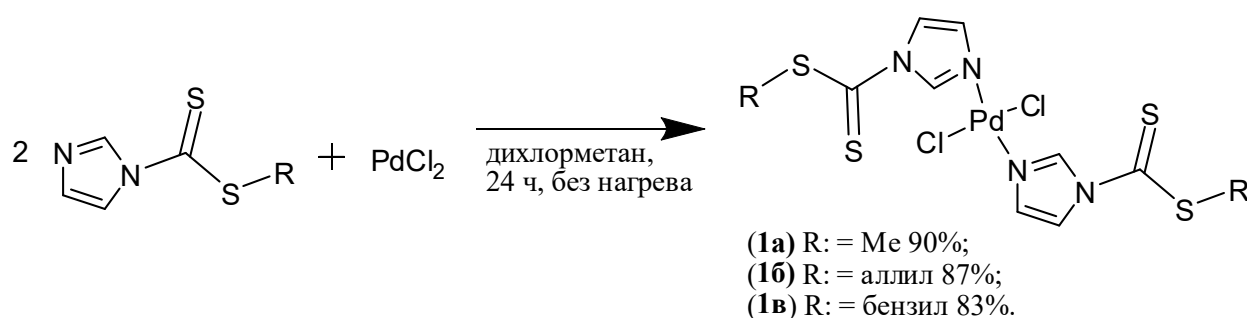
Для металлов, закомплексованных органическими лигандами, законы неорганической химии перестают быть абсолютными, так как комплекс подчиняется, в том числе законам органической химии. При синтезе комплексов палладия с органическими лигандами нужно помнить, что палладий (II) часто выступает как окислитель органических соединений, поэтому требуется подбирать условия, при которых лиганд не восстановит палладий до металла (образование черни). Интермедиаты могут быть чувствительны к воде, воздуху и свету, даже если конечные продукты устойчивы. В случае биологически активных комплексов платины главным фармакофором является сама платина, но у биологически активных комплексов палладия часто фармакофором является N-гетероциклический лиганд, как будет показано ниже. В настоящей работе мы ограничились N-гетероциклическими ароматическими лигандами, так как среди комплексов с другими N-лигандами на данный момент известно мало соединений с высокой биологической активностью. Так, существуют единичные работы по неароматическим циклическим N-

комплексам палладия с активностью против линий клеток рака толстой кишки и колоректального рака [25] и влиянием на активность трансаминаз [26], и не циклическим N-комплексам с активностью против линий рака толстой кишки, молочной железы и простаты [27]. Набор ароматических N-гетероциклов для создания комплексов с палладием (II) исчерпывается имидазолом (в числе хинолином), бензимидазолом, пуринами и пиримидинами. N-гетероциклы желательнее использовать в функционализированном виде, в связи с тем, что комплексы с незамещенными N-гетероциклами обычно не превосходят цисплатин по цитотоксичности [28, 29].

1. Имидазол

Получен ряд комплексов палладия из имидазола с тиоэфирной группой непосредственно из хлорида палладия [30] (схема 1). Анализ противоопухолевой активности полученных чувствительных к свету соединений показал, что соединение с аллильной **16** группой превзошло цисплатин в способности ингибировать пролиферацию клеток лейкемии.

Схема 1



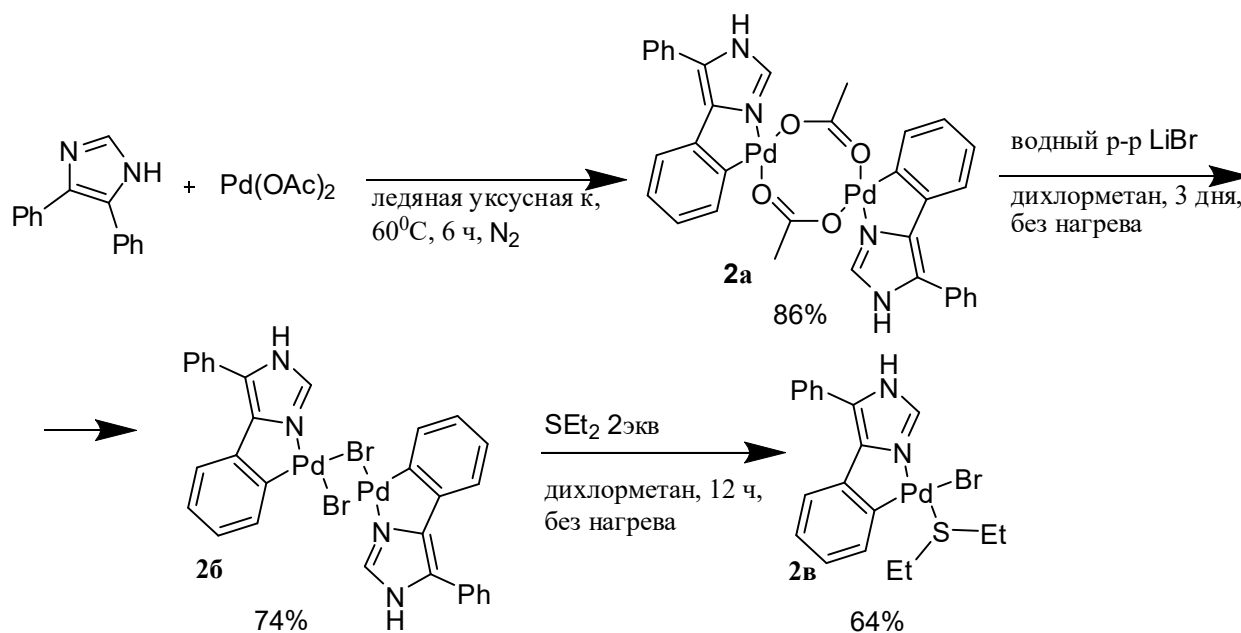
При наличии фенильных заместителей открывается возможность координации палладия по углероду фенила по механизму C-H активации, где имидазол выступает в качестве направляющей группы (схема 2) [17]. Источ-

ником палладия является ацетат палладия (II), так как в случае хлорида палладия (II) C-H активация не происходит. Показано, что продукт **2a** воздействует на ДНК, меняя ее вторичную структуру. Это не удивительно, так как исход-

ный 4,5-дифенилимидазол уже является интеркалирующим агентом. Вследствие комплексообразования влияние на изменение вторичной структуры ДНК возрастает. Активность можно увеличить еще больше, превратив комплекс из димерного **2а** в мономерный **2в**; также превращение полезно из-за того, что

промежуточный димерный комплекс **2а** уязвим к гидролизу водяными парами воздуха. Аналогичное исследование было проведено для 4-(2-тиенил)имидазола, но ни лиганд, ни его комплекс не оказали существенного влияния на ДНК [31].

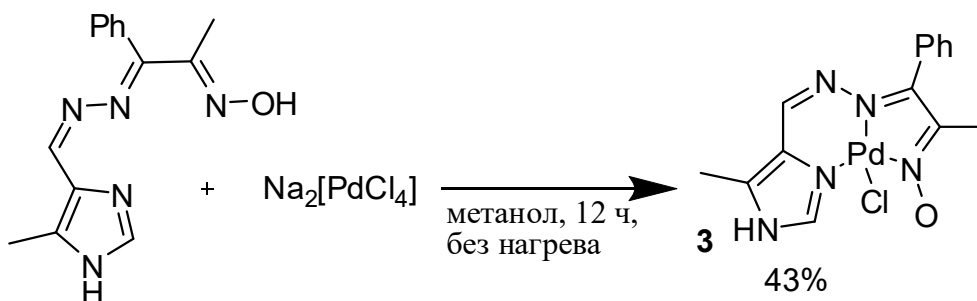
Схема 2



Получен комплекс палладия **3** с антимикробной активностью широкого спектра [32] (схема 3). Хотя в процессе синтеза комплекса наблюдалось образование черни, сам комплекс

оказался достаточно устойчив, чтобы провести его испытания методом циклической вольтамперометрии.

Схема 3



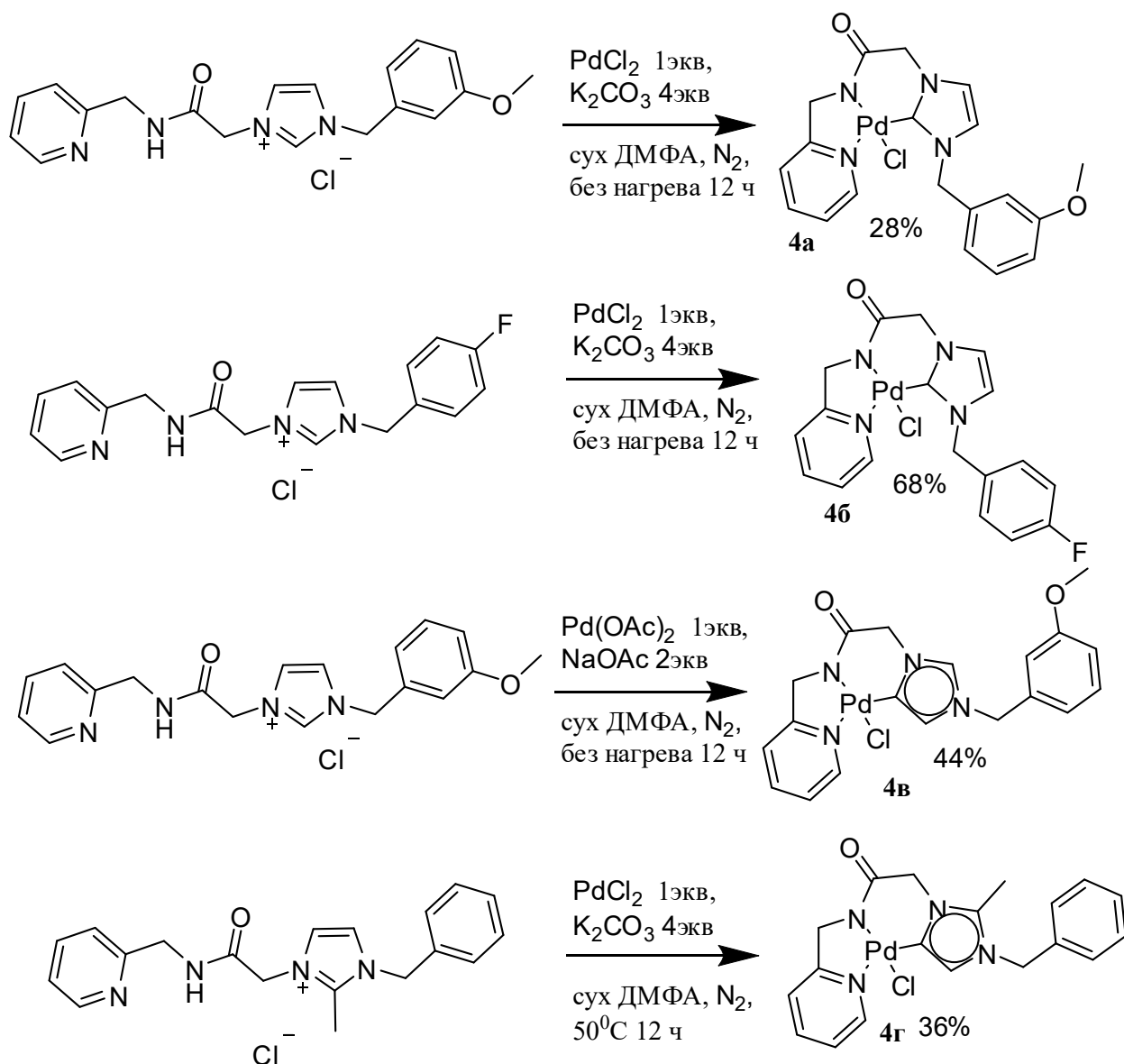
Соли имидазолия являются источниками N-гетероциклических карбенов (NHC), которые используются в качестве лигандов к палладию. В работе [18] получены NHC-комплексы палладия, проявившие цитотоксическую актив-

ность к нечувствительным к цисплатину клеточным линиям: аденокарциномы толстой кишки и мелкоклеточного рака легких. Получение наиболее цитотоксичных комплексов показано на схеме 4. Следует отметить, что два

соединения: **4а**, **4в** – замещены одним и тем же лигандом, а координационные узлы различны из-за различных условий синтеза. Использование ацетата палладия, как источника палладия, приводит к аномальным (abnormal) NHC-

комплексам. Реакция проходит через стадию образования свободного N-гетероциклического карбена, поэтому необходимо обеспечить отсутствие воды и кислорода в реакционной среде.

Схема 4



2. Бензимидазол

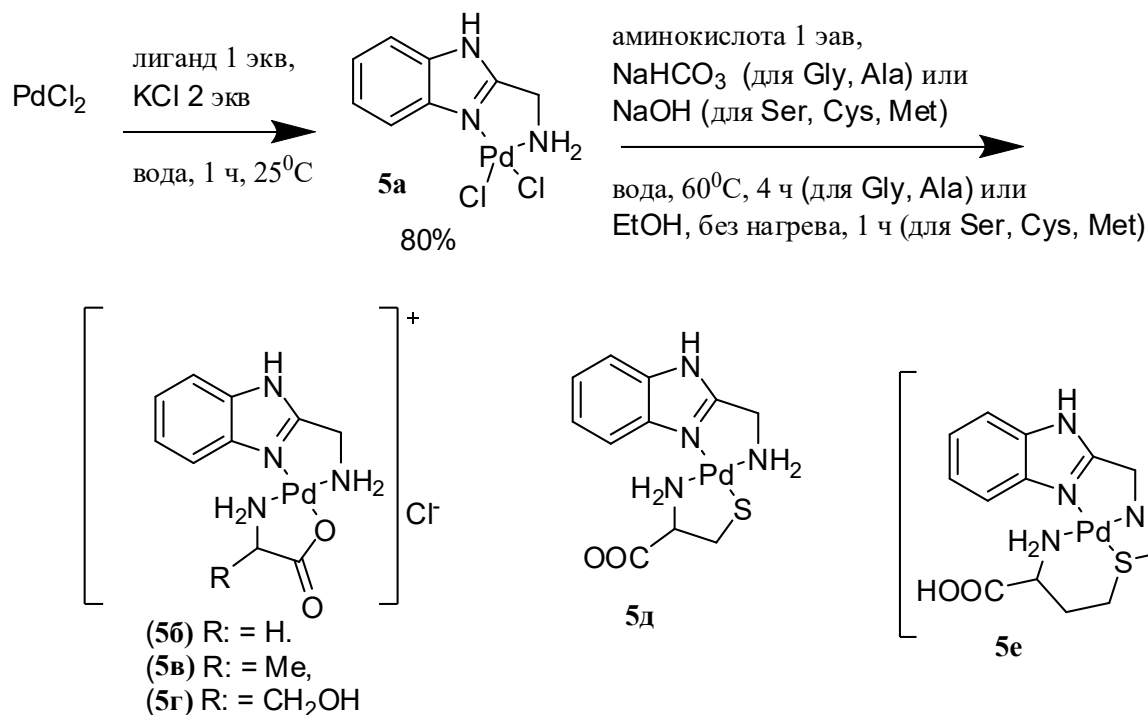
Еще в 1988 г. рассмотрена возможность комплексообразования палладия с 2-аминометил-бензимидазолом с последующей оценкой противораковой активности полученного соединения [33]. При тестировании полученных комплексов *in vivo* на модели лейке-

мии мышей они проявили цитотоксическую активность, но меньше чем у цисплатина. Позже один из исследованных комплексов **5а** был модифицирован аминокислотами [19] (схема 5). Полученное соединение не смогло превзойти доксорубицин по противораковому действию, но зато обладало антимикробным

действием широкого спектра в концентрациях ниже, чем левофлоксацин. Наибольшую анти-

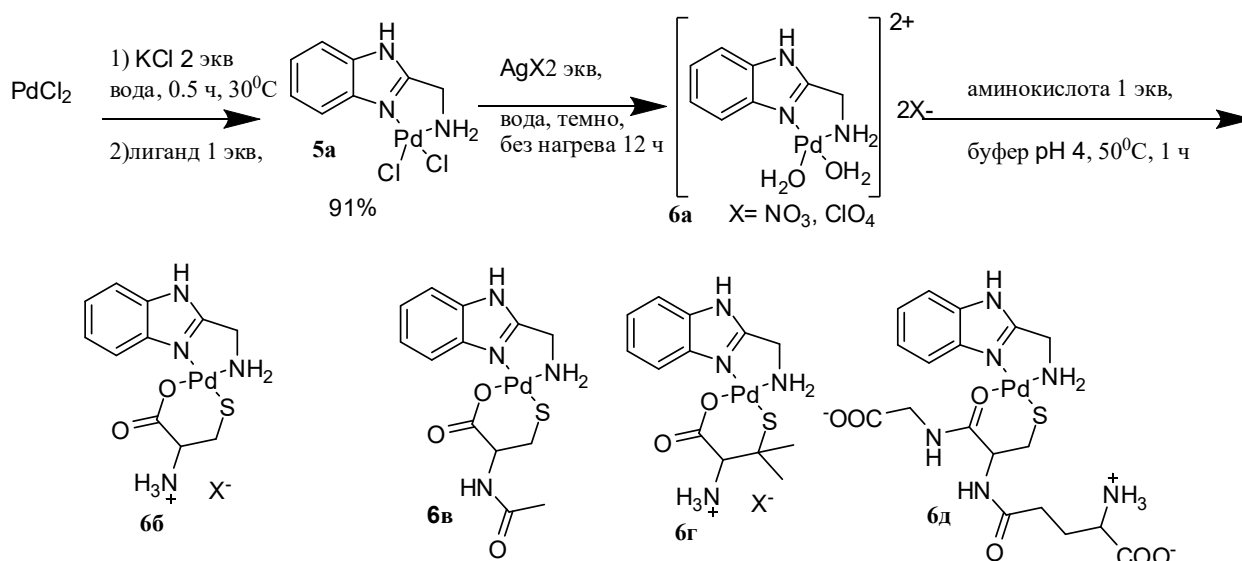
бактериальную активность проявил аддукт с глицином **5б**.

Схема 5



Методика синтеза комплексов палладия с аминокислотами была усовершенствована в недавней работе [3], что позволило получать комплексы в виде нитратов и перхлоратов природных и не природных серозамещенных аминокислот (схема 6). Исследование комплексов на способность связываться с ДНК показало, что наиболее активным оказался первый промежуточный комплекс **5а**, а не

комплексы с аминокислотами **5б-г**. Все комплексы показали цитотоксическую активность в отношении клеток линии рака молочной железы, резистентной к цисплатину. Наиболее цитотоксичным оказался самый простой комплекс **5**, который ранее уже показал высокую противоопухолевую активность в исследованиях *in vivo* на модели мышинной лейкемии [33].

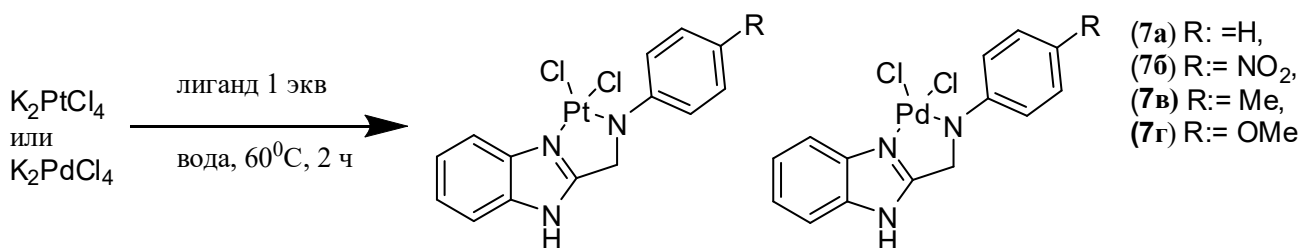


В работе [34] снова показано, что носителем антимикробной активности является лиганд с 2-аминоалкил-бензимидазольным фрагментом. Причем, уровень активности самого лиганда был сопоставим с тетрациклином, а простое присоединение палладия снижало антимикробную активность. Обобщая эти работы, мы можем сделать вывод, что роль палладия в антимикробной активности сводится к структурной. Палладий удачным образом соединяет два фармакофорных лиганда (бензимидазольный и аминокислотный) в единый комплекс.

В работах [35, 36] проведено сравнение антимикробной и противоопухолевой активности палладиевых и платиновых комплексов (схема 7). Работы интересны тем, что в плане антимикробной активности комплексов с нитрогруппой **7б**, шире спектр и выше активность наблюдалась для платинового комплекса; однако цитотоксичность в отношении рака печени, груди и колоректального рака выше у пал-

ладиевого. Авторы связывают эти различия с тем, что в случае антимикробной активности мишенью является клеточная стенка грамотрицательных бактерий; из-за чего более реакционно способный комплекс платины с нитрогруппой и проявляет большую активность. В то время как для противораковой активности мишенью является ДНК, что приводит к тому, что высокая реакционная способность не позволяет платиновому комплексу достигнуть молекулы ДНК. В случае отличных от нитрозаместителей, комплексы показывают соизмеримую активность. Авторы допускают, что фармакодинамические свойства имеет не металл, а бензимидазол. Все же металл имеет значение: если в случае рака печени комплексы с обоими металлами превосходят по своей активности цисплатин (все заместители, кроме нитро), то на примере рака груди это удалось палладиевому комплексу с метоксигруппой **7г**, но не его платиновому аналогу.

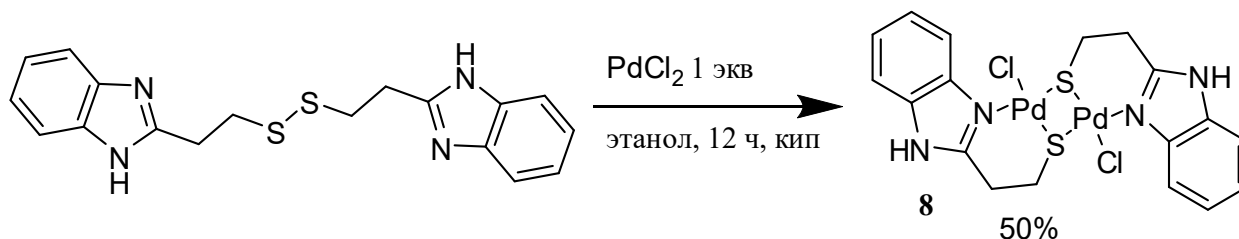
Схема 7



Оригинальный подход к синтезу комплекса представлен в работе [37] – синтез комплекса путем разрушения лиганда (схема 8). Данный подход требует инертной атмосферы, чтобы разрушение было штатным. Использованный лиганд сам по себе обладает антимикробной активностью. Однако его распад с последующим комплексообразованием не снизил, а наоборот, увеличил антимикробную актив-

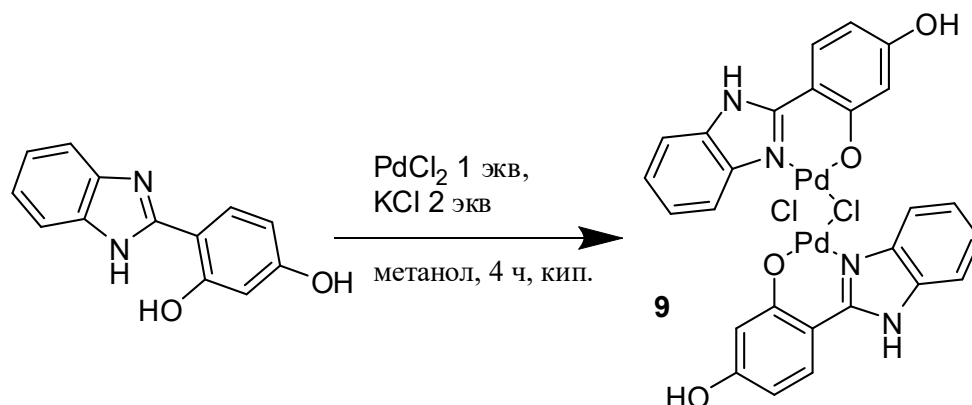
ность, так что она стала превосходить препараты сравнения (гентамицин и нистатин) в отношении большинства исследованных штаммов. Авторы предполагают, что биологическая активность комплексов связана с окислением клеточной стенки, ингибированием ДНК-гиразы и прямым взаимодействием с молекулой ДНК.

Схема 8



Работа [38] примечательна тем, что в ней было проведено сравнение антимикробной активности комплексов палладия с золотыми и серебряными комплексами (схема 9). Хотя активность комплексов палладия была в среднем ниже, чем аналогичных комплексов золота и серебра, однако, палладиевый комплекс проявил активность на уровне серебряного и на уровне препарата сравнения цефуроксима и

превзошел комплекс золота в отношении бактерий *S. epidermidis*. Этот пример примечателен тем, что сам лиганд не проявил антибактериальную активность в отношении этого вида микроорганизмов. Можно заключить, что в некоторых случаях палладий сам является не просто структурным и модулирующим компонентом, а обладает антибиотической активностью.

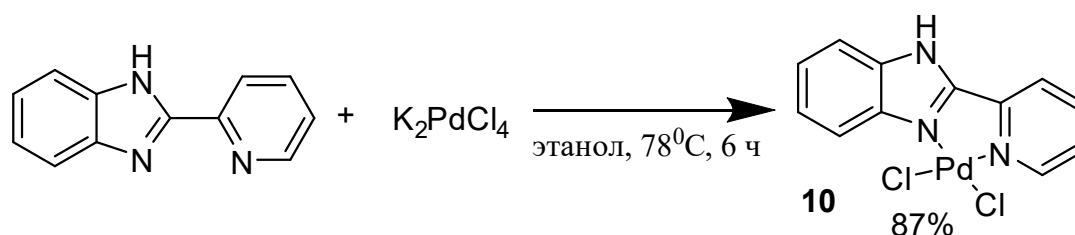


Кроме того, существуют работы по получению комплексов золота с бензимидазольными лигандами [20, 21], антимикробная активность которых была выше, чем у тетрациклина. Получение их палладиевых аналогов не привело к усилению антибактериальной активности, напротив, их активность была даже меньше, чем у лиганда-предшественника.

В работе [22] показано, что комплекс **10** обладает цитотоксической активностью в отношении чувствительных к цисплатине клеточных линий рабдомиосаркомы и медуллобластомы, но ниже чем у цисплатина. Кроме того, его влияние на вторичную структуру ДНК не-

значительно. Однако существуют и клеточные линии, нечувствительные как к токсическому действию цисплатина, так и к платине в целом. В работе [4] комплекс (**10**) получен повторно (схема 10) и показано, что отсутствует перекрестная резистентность между платиновыми и палладиевыми комплексами. Простой комплекс **10** обладает цитотоксичными свойствами в отношении цисплатин-резистентного рака яичников в той же степени, как и против цисплатин-чувствительного. Следует отметить, что комплекс золота с тем же лигандом проявил цитотоксичность больше палладиевого.

Схема 10



Еще была проделана большая работа по модификации 2-пиридинил-бензимидазольных комплексов палладия углеводным фрагментом методом клик-химии [39]. Однако полученные комплексы не превзошли препарат сравнения по антимикробной активности в отношении большинства исследованных микроорганизмов.

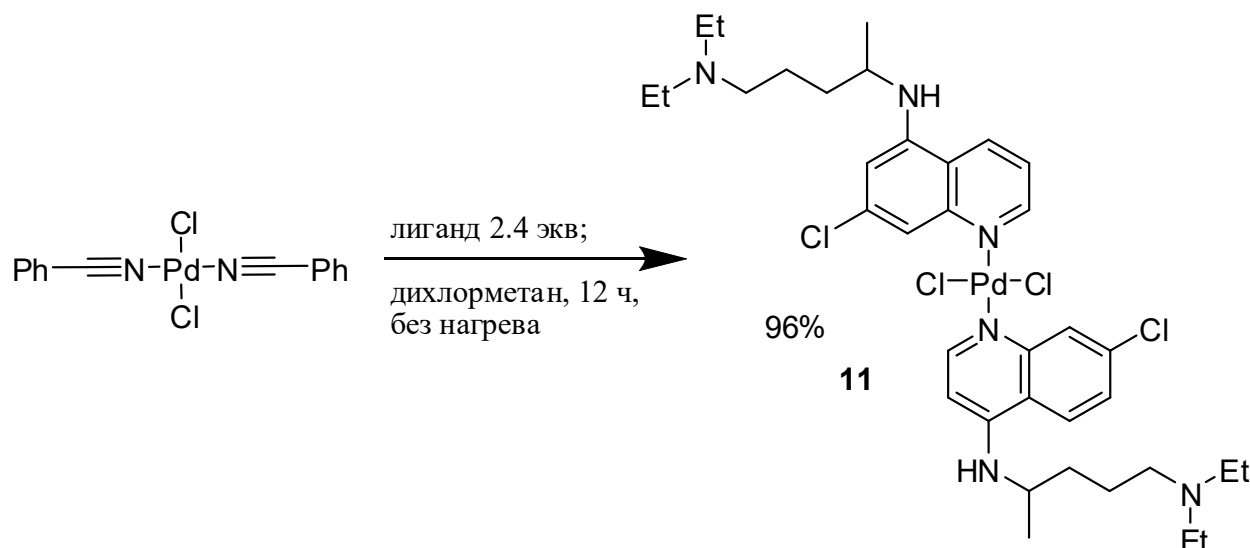
3. Пиридин и хинолин

Подход к палладию как к модулятору цитотоксической активности имидазола представлен и в работе [23]. На наш взгляд, для имидазола это оказалось неудачным решением, так как палладий снизил цитотоксичность 1-[(2-хлорфенил)-дифенилметил]-имидазола. Однако палладий смог увеличить цитотоксичность

производного хлорхинолина **11** в отношении рака поджелудочной и молочной желез (схема 11). Комплекс получен методом вытеснения лиганда, что требует избытка вводимого ли-

ганда для сдвига равновесия. К сожалению, сравнение активности с цисплатином не было произведено.

Схема 11

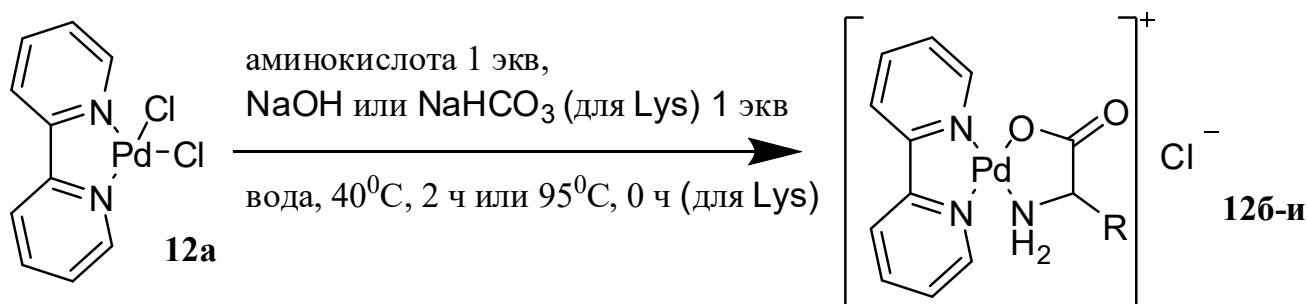


Способ получения потенциально биологически активных комплексов палладия методом вытеснения как металла, так и лигандов представлен в недавней работе [24]. Однако синтезированные комплексы не проявили достаточной цитотоксической активности.

В работе 1985 г. [40] показана модификация биспиридинового комплекса палладия **12а** аминокислотами (схема 12), в качестве которых были взяты: глицин **12б**, аланин **12в**, лейцин **12г**, пролин **12д**, серин **12е**, лизин **12ж**, аспарагин **12з** и глутамин **12и**. Некоторым

комплексам удалось превзойти цисплатин по противораковой активности. Так, комплекс с серином **12е** показал высокую активность против лимфоидной лейкемии, с глутамином **12и** – против опухоли Эрлиха, с глицином **12б** – против обеих клеточных линий, с лизином **12ж** – против тех же и лимфоцитарной лейкемии и саркомы. Авторы полагают, что комплексы палладия воздействуют на ДНК, но по механизму, отличному от механизма фармакодинамики цисплатина.

Схема 12



Сравнивая эти результаты с результатами работы [41], где продемонстрированы другие варианты модификации биспиридинового комплекса палладия **12a** и описаны продукты, которые не превзошли цисплатин по цитотоксической активности, можно предположить, что именно аминокислоты ответственны за наличие противораковых свойств у соединений **12b-и**.

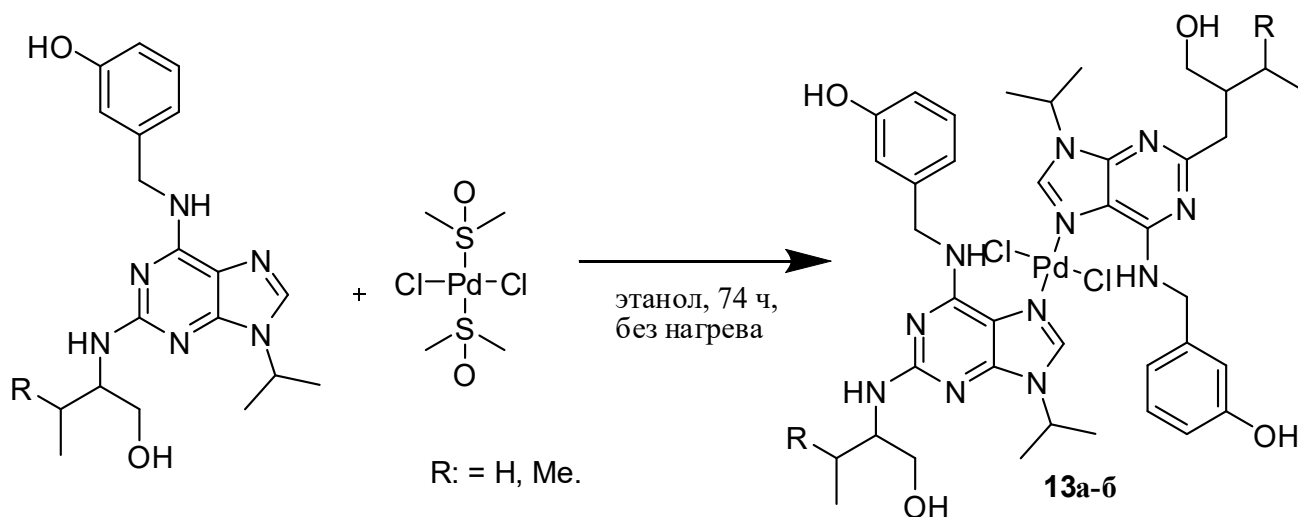
4. Пурины и пиримидины

Структурные аналоги пуриновых и пиримидиновых оснований, входящие в состав молекул ДНК и АТФ, являются одной из важных групп лекарственных препаратов в онкологии. Механизм действия этих препаратов основан на способности встраиваться в соответствующие клеточные компоненты, приводя к нарушениям клеточного цикла опухолевых клеток. Необходимым условием для создания эффек-

тивных комплексов с палладием является наличие у самого лиганда цитотоксической активности на уровне цисплатина, а палладий в этом случае окажет модулирующий эффект. Например, в работах [5, 6] исследованы ряды комплексов палладия из 9-изопропил-7-бензиладенинов (схема 13). Удалось превзойти цисплатин только тем комплексам палладия (рак молочной железы) с лигандами, которые и так работали против этого рака на уровне цисплатина **13a-б**.

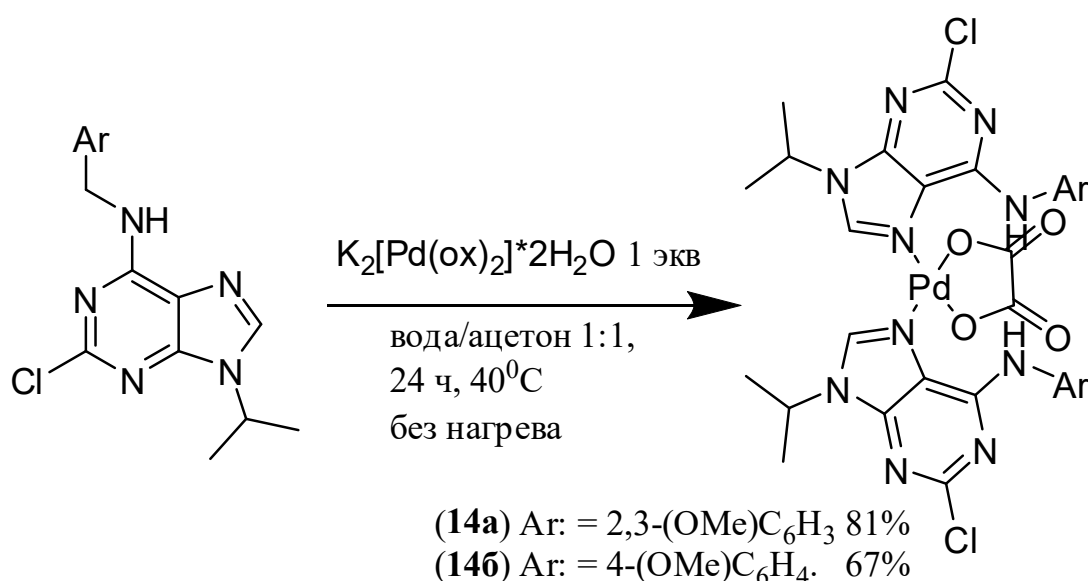
Получены как *транс*- так и *цис*-изомеры комплексов палладия с производными аденина [5, 6]. Протестированы из них только *транс*-изомеры по причине нестойкости *цис*-изомеров; в то время как для платины *цис*-изомеры вполне стабильны с теми же лигандами, но не проявили достаточной цитотоксической активности.

Схема 13



Цис-форму можно стабилизировать оксалатом, как показано в работах [7, 8] (схема 14).

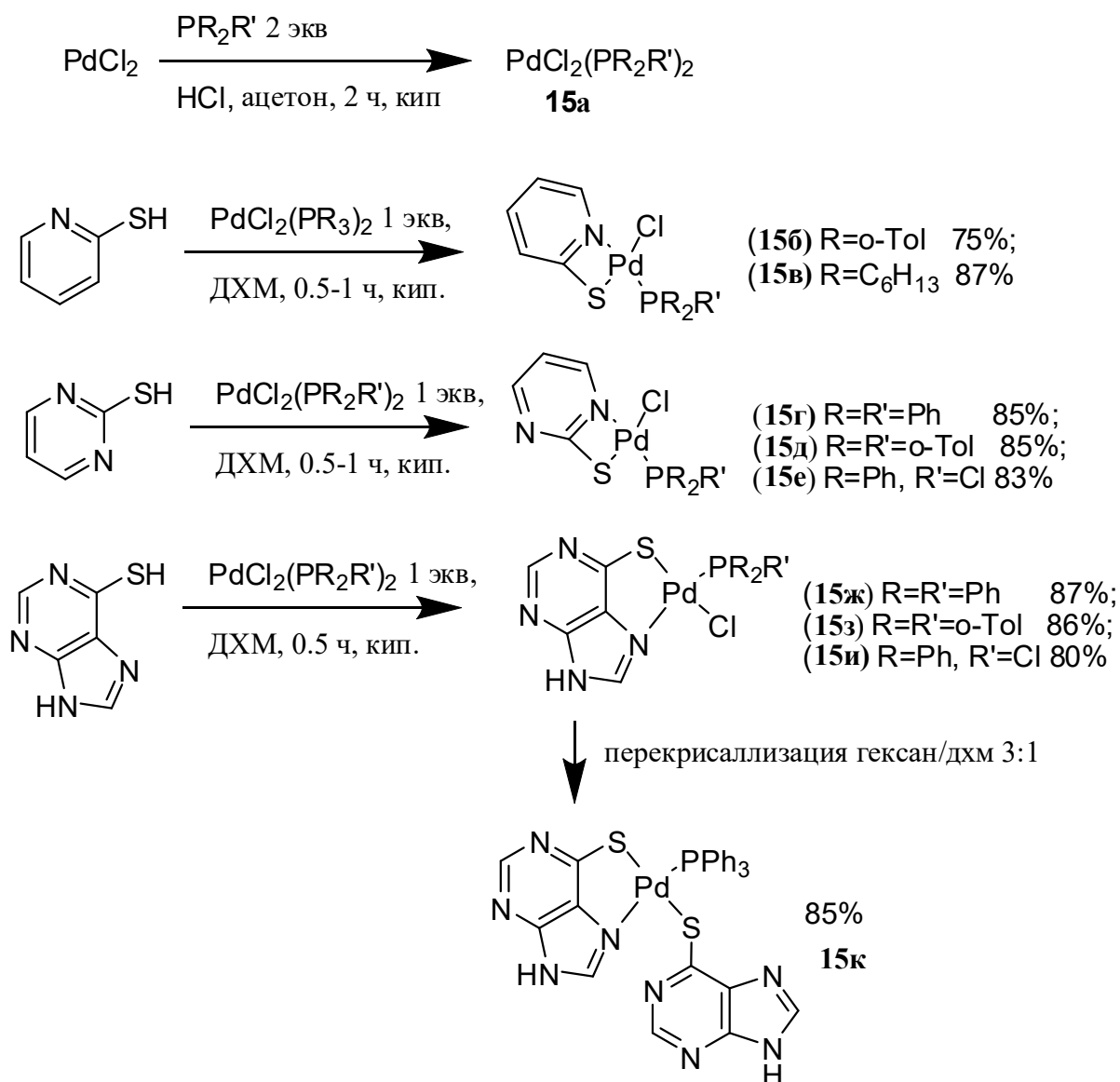
В некоторых опытах цитотоксичность оказалась выше, чем у цисплатина.



В приведенных выше примерах **14a-б** атом N(9) аденина замещен изопропильной группой. В том же случае, если этот атом азота останется свободным, то координация палладия пойдет по нему [42]. Авторы сделали вывод, что между комплексами и свободными лигандами нет выраженной разницы в относительной цитотоксичности.

В большой работе [9] получены ряды фосфиновых комплексов тиольных производных N-гетероциклов и проведены тесты на крысах. Авторами установлено весьма существенное

противовоспалительное и противоотечное действие комплексов палладия предположительно по механизму ингибирования циклооксигеназы-2. Наиболее заметное противовоспалительное действие было показано для комплекса с двумя пуриновыми лигандами **15к** и комплекса с пиримидиновым и хлордифенилфосфиновым лигандом **15е** (схема 15). Соединение **15е** к тому же показало активность против рака молочной железы больше, чем у цисплатина. Проводились испытания также и на противогрибковую активность.



Существуют и другие работы по биологической активности нуклеиновых комплексов палладия с серосодержащими функциональными группами [43], но цитотоксическая и антибактериальная активность их не превзошла препараты сравнения.

В работе [44] в качестве лигандов в аммиачных *цис*-комплексах палладия испытаны немодифицированные нуклеиновые основания. Анализ антипролиферативных свойств полученных соединений показал, что уровень цитотоксичности комплекса палладия с цитозинном соответствовал уровню цитотоксичности

этакриновой кислоты, но был ниже, чем для куркумина.

Заключение

Медицинское применение комплексов палладия продолжает развиваться, в частности ожидается пополнение ряда комплексов лигандов порфирином [45]. Его комплексы с палладием проявили себя в диагностике и персонифицированном лечении пациентов с раком простаты за счет катализа образования синглетного дикислорода под воздействием

излучения для последующего некроза опухоли.

Тем не менее не стоит считать, что биологическое применение палладия ограничивается N комплексами. Существуют работы, посвященные биологическому применению комплексов палладия с лигандами, отличными от азота [46–53]. Однако, N-гетероциклические

ароматические комплексы палладия проявляют активность в отношении раковых клеток в опытах *in vitro* и *in vivo* по механизму, по видимому, отличающемуся от механизма действия цисплатина. Некоторые из этих комплексов обладают антимикробным, противовоспалительным, и, возможно, противопаркинсоническим действием [54, 55].

Библиографический список

1. *Shu X., Xiong X., Song J. et al.* Base-Resolution Analysis of Cisplatin–DNA Adducts at the Genome Scale // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016. Vol. 55. Iss. 46. P. 14246–14249. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201607380>
2. *Sava G., Bergamo A., Dyson P.J.* Metal-based antitumour drugs in the post-genomic era: what comes next? // *Dalton Trans.* 2011. Vol. 40. P. 9069–9075. URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2011/dt/c1dt10522a/unauth#!divAbstract>
3. *Mitr I., Mukherjee S., B. V.P.R. et al.* Synthesis, biological evaluation, substitution behaviour and DFT study of Pd(II) complexes incorporating benzimidazole derivative // *New J. Chem.* 2018. Vol. 42. P. 2574–2589. URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/nj/c7nj05173e#!divAbstract>
4. *Serratrice M., Maiore L., Zucca A., et al.* Cytotoxic properties of a new organometallic platinum(II) complex and its gold(I) heterobimetallic derivatives // *Dalton Trans.* 2016. Vol. 45. P. 579–590. URL: <http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/dt/c5dt02714d/unauth#!divAbstract>
5. *Szűčová L., Trávníček Z., Zatloukal M., Popa I.* Novel platinum(II) and palladium(II) complexes with cyclin-dependent kinase inhibitors: Synthesis, characterization and antitumour activity // *Bioorg. Med. Chem.* 2006. Vol. 14. P. 479–491. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096808960500787X>
6. *Trávníček Z., Szűčová L., Popa I.* Synthesis, characterization and assessment of the cytotoxic properties of cis and trans-[Pd(L)₂Cl₂] complexes involving 6-benzylamino-9-isopropylpurine derivatives // *Journal of Inorganic Biochemistry.* 2007. Vol. 101. P. 477–492. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0162013406003400>
7. *Štarha P., Popa I., Trávníček Z.* Palladium(II) oxalato complexes involving N₆-(benzyl)-9-isopropyladenine-based N-donor carrier ligands: Synthesis, general properties, ¹H, ¹³C and ¹⁵N{¹H} NMR characterization and *in vitro* cytotoxicity // *Inorganica Chimica Acta.* 2010. Vol. 363. P. 1469–1478. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020169310000575>
8. *Štarha P., Trávníček Z., Popa I.* Synthesis, characterization and *in vitro* cytotoxicity of the first palladium(II) oxalato complexes involving adenine-based ligands // *Journal of Inorganic Biochemistry.* 2009. Vol. 103. P. 978–988. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0162013409000865>

9. *Shaheen F., Badshah A., Gielen M., et al.* Synthesis, characterization, *in vitro* cytotoxicity and anti-inflammatory activity of palladium(II) complexes with tertiary phosphines and heterocyclic thioates: Crystal structure of [PdC₂₈H₁₉N₈PS₂] // *J. Organometal. Chem.* 2008. Vol. 693. P. 1117–1126. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022328X08000399>
10. *Ефименко И.А., Чураков А.В., Иванова Н.А. и др.* Катионно-анионные комплексы палладия: влияние характера водородных связей на их стабильность и биологическую активность // *Журнал Неорганической Химии.* 2017. Т. 62. № 11. С. 1476–1485. URL: <https://link.springer.com/article/10.1134%2FS0036023617110043>
11. *Orestano G.* The pharmacologic action of palladium chloride // *Bollettino – Societa Italiana di Biologia Sperimentale.* 1933. Vol. 8. P. 1154–1156.
12. *Domnina E.S., Voropaev V.N., Skvortsova G.G., et al.* Synthesis and antitumor activity of complex compounds of Pt(II), Pt(IV), and Pd(II) with 1-vinylazoles // *Xhimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal.* 1983. Vol. 17 No. 6. P. 700–703. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF01150726.pdf>
13. *Sof'ina Z.P., Myasishcheva N.V., Arsenyan F.G., Yurkevich A.M.* Possibility of potentiating the antineoplastic action of folic acid antagonist by methylcobalamine analogs // *Vestnik Akademii Meditsinskikh Nauk SSSR.* 1979. Vol. 1. P. 72–78.
14. *Gerasimova G.K., Balinska M., Golenko O.D., Miasishcheva N.V.* Methionine synthetase activity in tumor cells following administration of methylcobalamin and its analog // *Biulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny.* 1981. Vol. 91. No.1. P. 57–58.
15. *Miasishcheva N.V., Golenko O.D., Arsenian F.G., et al.* Modifying action of cobalamins on the processes of tumor growth // *Vestnik Akademii Meditsinskikh Nauk SSSR.* 1981. Vol. 7. P. 24–31.
16. *Gerasimova G.K., Balinska M., Golenko O.D., Myasishcheva N.V.* Methionine synthetase activity in tumor cells during administration to animals of methylcobalamin and its analog // *Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny.* 1981. Vol. 91. No. 1. P. 57–58.
17. *Zamora F., González V.M., Pérez J.M., et al.* Palladium(II) 4,5-Diphenylimidazole Cyclometalated Complexes: DNA Interaction // *Applied Organometallic Chemistry.* 1997. Vol. 11. P. 491–497. URL: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/\(SICI\)1099-0739\(199706\)11:6%3C491::AID-AOC602%3E3.0.CO;2-F](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/(SICI)1099-0739(199706)11:6%3C491::AID-AOC602%3E3.0.CO;2-F)
18. *Lee J.-Y., Lee J.-Y., Chang Y.-Y. et al.* Palladium Complexes with Tridentate N-Heterocyclic Carbene Ligands: Selective “Normal” and “Abnormal” Bindings and Their Anticancer Activities // *Organometallics.* 2015. Vol. 34. No. 17. P. 4359–4368. URL: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.organomet.5b00586>
19. *El-Sherif A.A.* Synthesis and characterization of some potential antitumor palladium(II) complexes of 2-aminomethylbenzimidazole and amino acids // *Journal of Coordination Chemistry.* 2011. Vol. 64, No. 12. P. 2035–2055. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00958972.2011.587004>

20. *Al-Khodir F.A.I., Refat M.S.* Synthesis, Spectroscopic, Thermal Analyses, and Anti-Cancer Studies of Metalloantibiotic Complexes of Ca(II), Zn(II), Pt(II), Pd(II), and Au(III) with Albendazole Drug // *Russian Journal of General Chemistry*. 2015. Vol. 85. No. 7. P. 1734–1744. URL: <https://link.springer.com/article/10.1134/S1070363215070270>
21. *Adam A.M.A.* Synthesis, Characterization, and Cytotoxic in Vitro Studies of the Antibiotic Drug Metronidazole Complexed with Au(III), Fe(III), Pd(III), and Zn(II): Toward Potent Gold-Drug Nanoparticles in Cancer Chemotherapy // *Russian Journal of General Chemistry*. 2016. Vol. 86. No. 5. P. 1137–1143. URL: <https://link.springer.com/article/10.1134/S1070363216050261>
22. *Casas J.S., Castiñeiras A., García-Martínez E., et al.* Synthesis and Cytotoxicity of 2-(2-Pyridyl)benzimidazole Complexes of Palladium(II) and Platinum(II) // *Z. Anorg. Allg. Chem.* 2005. Vol. 631. P. 2258–2264. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/zaac.200570054>
23. *Navarro M., Peña N.P., Colmenares I., et al.* Synthesis and characterization of new palladium–clotrimazole and palladium–chloroquine complexes showing cytotoxicity for tumor cell lines in vitro // *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2006. Vol. 100. P. 152–157. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0162013405003132>
24. *Ghdhayeb M.Z., Haque R.A., Budagumpi S., et al.* Mono- and bis-N-heterocyclic carbene silver(I) and palladium(II) complexes: Synthesis, characterization, crystal structure and in vitro anticancer studies // *Polyhedron*. 2017. Vol. 121. P. 222–230. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277538716305071>
25. *Šmit B., Pavlović R.Z., Radosavljević–Mihailović A., et al.* Synthesis, Characterization and cytotoxicity of a palladium(II) complex of 3-[(2-hydroxybenzylidene)amino]-2-thioxoimidazolidin-4-one // *J. Serb. Chem. Soc.* 2013. Vol. 78. No. 2. P. 217–227. URL: https://www.researchgate.net/publication/235725519_Synthesis_characterization_and_cytotoxicity_of_a_palladiumII_complex_of_3-2-hydroxybenzylideneamino-2-thioxoimidazolidin-4-one
26. *Abdullah S.A.H., Hassani R.A.M.A., Atia A.J.K., Hussein A.A.* Synthesis, characterization, and enzyme activity of Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II), Pt(IV) and Cd(II) complexes with 2-thioxoimidazolidin-4-one derivative // *ActaChim. Pharm. Indica*. 2016. Vol. 6. No.3. P. 80–91. URL: <http://www.tsijournals.com/articles/synthesis-characterization-and-enzyme-activity-of-coii-niii-cuII-pdII-ptiv-and-cdII-complexes-with-2thioxoimidazolidin4o.pdf>
27. *Churusova S.G., Aleksanyan D.V., Rybalkina E.Yu., et al.* Non-classical N-Metallated Pd(II) Pincer Complexes Featuring Amino Acid Pendant Arms: Synthesis and Biological Activity // *Polyhedron*. 2017. Vol. 143. P. 70–82. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277538717305508>
28. *Tabrizi L., Chiniforoshan H., Tavakol H.* New mixed ligand palladium(II) complexes based on the antiepileptic drug sodium valproate and bioactive nitrogen-donor ligands: Synthesis, structural characterization, binding interactions with DNA and BSA, in vitro cytotoxicity studies and DFT calculations // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2015.

- Vol. 141. P. 16–26. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/25659738/>
29. Mazumder M.E.H., Beale P., Chan C., et al. Synthesis and Cytotoxicity of Three trans-Palladium Complexes Containing Planaramine Ligands in Human Ovarian Tumor Models // ChemMedChem. 2012. Vol. 7. No. 10. P. 1840–1846. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cmdc.201200310>
30. Hou X., Li X., Hemita H., Aisa H.A., et al. Synthesis, characterization, and antitumor activities of new palladium(II) complexes with 1-(alkyldithiocarbonyl)-imidazoles // Journal of Coordination Chemistry. 2014. Vol. 67. No. 3. P. 461–469. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00958972.2014.890717>
31. Zanvettor N.T., Nakahata D.H., de Paiva R.E.F., et al. Copper(II), palladium(II) and platinum(II) complexes with 2,2-thiophen-yl-imidazole: Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray crystallographic studies and interactions with calf-thymus DNA // InorganicaChimicaActa. 2016. Vol. 443. P. 304–315. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020169316000220>
32. Biswas C., Zhu M., Lu L., et al. A palladium(II) complex: Synthesis, structure, characterization, electrochemical behavior, thermal aspects, BVS calculation and antimicrobial activity // Polyhedron. 2013. Vol. 56. P. 211–220. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277538713002817>
33. Mylonas S., Valavanidis A., Dimitropoulos K., et al. Synthesis, Molecular Structure Determination, and Antitumor Activity of Platinum(II) and Palladium(II) Complexes of 2-substituted Benzimidazole // Journal of Inorganic Biochemistry. 1988. Vol. 34. P. 265–275. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0162013488830046>
34. Abdel-Ghani N.T., Mansour A.M. Molecular structures of antitumor active Pd(II) and Pt(II) complexes of N,N-donor benzimidazole methyl ester // Journal of Coordination Chemistry. 2012. Vol. 65. No. 5. P. 763–779. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00958972.2012.661048>
35. Abdel-Ghani N.T., Mansour A.M. Novel Pd(II) and Pt(II) complexes of N,N-donor benzimidazole ligand: Synthesis, spectral, electrochemical, DFT studies and evaluation of biological activity // InorganicaChimicaActa. 2011. Vol. 373. P. 249–258. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020169311003938>
36. Abdel-Ghani N.T., Mansour A.M. Palladium(II) and platinum(II) complexes containing benzimidazole ligands: Molecular structures, vibrational frequencies and cytotoxicity // Journal of Molecular Structure. 2011. Vol. 991. P. 108–126. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022286011001359>
37. Aghatabay N.M., Somer M., Senel M. et al. Raman, FT-IR, NMR spectroscopic data and antimicrobial activity of bis[μ_2 -(benzimidazol-2-yl)-2-ethanethiolato-*N,S,S*-chloro-palladium(II)] dimer, $[(\mu_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NHNCC}_6\text{H}_4)\text{PdCl}]_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ complex // Eur. J. Med. Chem. 2007. Vol. 42. P. 1069–1075. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523407000463>

38. *Tavman A., Birteksöz A.S.* Spectral characterization and antimicrobial activity of 4-(5-H/Me/Cl/NO₂-1H-benzimidazol-2-yl)-benzene-13-diols and some metal complexes // *Reviews in Inorganic Chemistry*. 2009. Vol. 29. No. 4. P. 255–272. URL: <https://www.degruyter.com/view/j/revic.2009.29.4/revic.2009.29.4.255/revic.2009.29.4.255.xml>
39. *Deepthi S.B., Ramesh P., Trivedi R. et al.* Carbohydrate triazole tethered 2-pyridyl-benzimidazole ligands: Synthesis of their palladium(II) complexes and antimicrobial activities // *Inorganica Chimica Acta*. 2015. Vol. 435. P. 200–205. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020169315003254>
40. *Puthraya K.H., Srivastava T.S.* Some Mixed-Ligand Palladium(II) Complexes of 2,2'-Bipyridine and Amino Acids as Potential Anticancer Agents // *Journal of Inorganic Biochemistry*. 1985. Vol. 25. Iss. 3. P. 207–215. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0162013485800143>
41. *Gao E.J., Liu L., Zhu M.C., et al.* Synthesis, Characterization, Interaction with DNA, and Cytotoxic Effect in Vitro of New Mono- and Dinuclear Pd(II) and Pt(II) Complexes with Benzo[d]thiazol-2-amine As the Primary Ligand // *Inorg. Chem*. 2011. Vol. 50. P. 4732–4741. URL: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ic102142j>
42. *Trávníček Z., Šipl M., Popa I.* Palladium(II) complexes containing cytokinins derived from 6-benzylaminopurine // *Journal of Coordination Chemistry*. 2005. Vol. 58. No. 16. P. 1513–1521. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00958970500258898>
43. *Aziz I., Sirajuddin M., Nadeem S., et al.* Synthesis, Crystal Structure, Antibacterial, Cytotoxic, and Anticancer Activities of New Pd(II) Complexes of Tri-p-tolyl Phosphine with Thiones // *Russian Journal of General Chemistry*. 2017. Vol. 87. No. 9. P. 2073–2082. URL: <https://link.springer.com/article/10.1134/S1070363217090249>
44. *Tetteh S., Dodoo D.K., Appiah-Opong R., Tuffour I.* Cytotoxicity, antioxidant and glutathione S-transferase inhibitory activity of palladium(II) chloride complexes bearing nucleobase ligands // *Transition Met. Chem*. 2014. Vol. 39. P. 667–674. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11243-014-9848-3>
45. *Smirnov A.S., Gryaznova E.S., Kuzmin V.A., Grin M.A.* Metallobacteriopurpurinimides for use in therapy and diagnostics. // Всероссийский кластер конференций по неорганической химии «InorgChem 2018» (Астрахань, 17–21 сентября 2018 г.) [Электронный ресурс] : тезисы докладов. – Астрахань : Изд-во АГТУ, 2018. – Режим доступа : 1 электрон.опт. диск (CD-ROM).С. 233. URL: www.astu.org/Uploads/%D0%A1%D0%B1%D0%BE%D1%80%D0%BD%D0%B8%D0%BA%20%D0%A2%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%81%D0%BE%D0%B2.exe
46. *Karaca Ö., Meier-Menches S.M., Casini A., Kühn F.E.* On the binding modes of metal NHC complexes with DNA secondary structures: implications for therapy and imaging // *Chem. Commun*. 2017. Vol. 53. P. 8249–8260. URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/cc/c7cc03074f#!divAbstract>
47. *Schmidt A., Molano V., Hollering M. et al.* Evaluation of New Palladium Cages as Potential Delivery Systems for the Anticancer Drug Cisplatin // *Chem. Eur. J*. 2016. Vol. 22. Iss. 7. P. 2253–2256. URL:

- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cem.201504930>
48. *Nosova Y.N., Zenin I.V., Maximova V.P. et al.* Influence of the Number of Axial Bexarotene Ligands on the Cytotoxicity of Pt(IV) Analogs of Oxaliplatin // *Bioinorganic Chemistry and Applications*. 2017. Vol. 2017. in press. URL: <https://www.hindawi.com/journals/bca/2017/4736321/>
49. *Горбачева Л.Б., Тихомиров А.Г., Дедер Л.Ю. и др.* Новый противоопухолевый препарат морфозол: внутриклеточное распределение и влияние на синтез ДНК // *Хим.-фарм. журнал*. 2008. Т. 42. № 2. С. 3–5. URL: <http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/435>
50. *Касьяненко Н.А., Левыкина Е.В., Ерофеева О.С. и др.* Изучение влияния ацидокомплексов палладия $[L_n]_m[PdX_4]$ на конформацию ДНК *in vitro* // *Журн. структ. химии*. 2009. Т. 50. № 5. С. 1034–1044. URL: <http://jsc.niic.nsc.ru/article/10338/>
51. *Ефименко А., Добрынина Н.А., Шишилов О.Н. и др.* Взаимодействие биологически активных комплексов палладия $(H_2A)_2[PdCl_4]$ с глутаминовой кислотой как модель их превращений в плазме крови // *Координационная химия*. 2012. Т. 38. № 4. С. 243–250. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17680093>
52. *Грехова А.К., Горбачева Л.Б., Иванова Н.А. и др.* Сравнительные исследования генотоксичности нового ацидокомплекса палладия (II) и цисплатина в лимфоцитах крови человека // *Биомедицинская химия*. 2013. Т. 59. № 1. С. 107–114. URL: <http://pbmc.ibmc.msk.ru/index.php/ru/article/PBMC-2013-59-1-107-ru>
53. *Тихомиров А.Г., Иванова Н.А., Ерофеева О.С. и др.* Взаимодействие ацидокомплексов палладия(II) с ДНК // *Координационная химия*. 2003. Т. 29. № 7. С. 525–529. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17283496>
54. *Денисов М.С., Дмитриев М.В., Ерошенко Д.В. и др.* Катионно-анионные комплексы Pd^{II} с катионом адамантилимидазолия: синтез, структурные исследования и MAO-ингибирующая активность // *Журнал Неорганической Химии*. 2019. Т. 64. № 1. в печати.
55. *Denisov M., Dmitriev M., Eroshenko D., et al.* Palladium(II) complexes of adamantylimidazole: synthesis, structure and biological activity // *Все-российский кластер конференций по неорганической химии «InorgChem 2018»* (Астрахань, 17–21 сентября 2018 г.) [Электронный ресурс] : тезисы докладов. – Астрахань : Изд-во АГТУ, 2018. – Режим доступа : 1 электрон.опт. диск (CD-ROM). С. 193–194. URL: www.astu.org/Uploads/%D0%A1%D0%B1%D0%BE%D1%80%D0%BD%D0%B8%D0%BA%20%D0%A2%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%81%D0%BE%D0%B2.exe

References

1. Shu, X., Xiong, X., Song, J. *et al.* (2016), “Base-Resolution Analysis of Cisplatin–DNA Adducts at the Genome Scale”, *Angew. Chem. Int. Ed.* Vol. 55. Iss. 46. P. 14246–14249.
2. Sava, G., Bergamo, A. and Dyson, P.J. (2011), “Metal-based antitumour drugs in the post-genomic era: what comes next?” *Dalton Trans.* Vol. 40. P. 9069–9075.
3. Mitr, I., Mukherjee, S., B., V.P.R. *et al.* (2018), “Synthesis, biological evaluation, substitution behaviour and DFT study of Pd(II) complexes in-

- corporating benzimidazole derivative”, *New J. Chem.* Vol. 42. P. 2574–2589.
4. Serratrice, M., Maiore, L., Zucca A., *et al.* (2016), “Cytotoxic properties of a new organometallic platinum(II) complex and its gold(I) heterobimetallic derivatives”, *Dalton Trans.* Vol. 45. P. 579–590.
 5. Szűčová, L., Trávníček, Z., Zatloukal, M. and Popa, I. (2006), “Novel platinum(II) and palladium(II) complexes with cyclin-dependent kinase inhibitors: Synthesis, characterization and anti-tumour activity”, *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 14. P. 479–491.
 6. Trávníček, Z., Szűčová, L. and Popa, I. (2007), “Synthesis, characterization and assessment of the cytotoxic properties of cis and trans-[Pd(L)₂Cl₂] complexes involving 6-benzylamino-9-isopropylpurine derivatives”, *Journal of Inorganic Biochemistry.* Vol. 101. P. 477–492.
 7. Štarha, P., Popa, I. and Trávníček, Z. (2010), “Palladium(II) oxalato complexes involving N6-(benzyl)-9-isopropyladenine-based N-donor carrier ligands: Synthesis, general properties, ¹H, ¹³C and ¹⁵N{¹H} NMR characterization and in vitro cytotoxicity”, *Inorganica Chimica Acta.* Vol. 363. P. 1469–1478.
 8. Štarha, P., Trávníček, Z. and Popa, I. (2009), “Synthesis, characterization and in vitro cytotoxicity of the first palladium(II) oxalato complexes involving adenine-based ligands”, *Journal of Inorganic Biochemistry.* Vol. 103. P. 978–988.
 9. Shaheen, F., Badshah, A., Gielen, M., *et al.* (2008), “Synthesis, characterization, in vitro cytotoxicity and anti-inflammatory activity of palladium(II) complexes with tertiary phosphines and heterocyclic thiolates: Crystal structure of [PdC₂₈H₁₉N₈PS₂]”, *J. Organometal. Chem.* Vol. 693. P. 1117–1126.
 10. Efimenko, I.A., Churakov, A.V., Ivanova N.A. *et al.* (2017), “Cationic–anionic palladium complexes: effect of hydrogen bond character on their stability and biological activity” *Russian Journal of Inorganic Chemistry.* Vol. 62. Iss. 11. P. 1469–1478.
 11. Orestano, G. (1933), “The pharmacologic action of palladium chloride” *Bollettino - Societa Italiana di Biologia Sperimentale.* Vol. 8. P. 1154–1156.
 12. Domnina, E.S., Voropaev, V.N., Skvortsova, G.G., *et al.* (1983), “Synthesis and antitumor activity of complex compounds of Pt(II), Pt(IV), and Pd(II) with 1-vinylazoles” *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal.* Vol. 17 No. 6. P. 700–703.
 13. Sofina, Z.P., Myasishcheva, N.V., Arsenyan, F.G. and Yurkevich, A.M. (1979), “Possibility of potentiating the antineoplastic action of folic acid antagonist by methylcobalamine analogs” *Vestnik Akademii Meditsinskikh Nauk SSSR.* Vol. 1. P. 72–78.
 14. Gerasimova, G.K., Balinska, M., Golenko, O.D. and Miasishcheva, N.V. (1981), “Methionine synthetase activity in tumor cells following administration of methylcobalamin and its analog” *Biulleten' eksperimental'no biologii i meditsiny.* Vol. 91. No.1. P. 57–58.
 15. Miasishcheva, N.V., Golenko, O.D., Arsenian, F.G., *et al.* (1981), “Modifying action of cobalamins on the processes of tumor growth” *Vestnik Akademi meditsinskikh nauk SSSR.* Vol. 7. P. 24–31.
 16. Gerasimova, G.K., Balinska, M., Golenko, O.D. and Myasishcheva, N.V. (1981), “Methionine synthetase activity in tumor cells during administration to animals of methylcobalamin and its ana-

- log” *Byulleten Eksperimental’noi Biologii i Meditsiny*. Vol. 91. No. 1. P. 57–58.
17. Zamora, F., González, V.M., Pérez, J.M., *et al.* (1997), “Palladium(II) 4,5-Diphenylimidazole Cyclometalated Complexes: DNA Interaction”, *Appl. Organometallic Chem.* Vol. 11. P. 491–497.
18. Lee, J.-Y., Lee, J.-Y., Chang, Y.-Y., *et al.* (2015), “Palladium Complexes with Tridentate N-Heterocyclic Carbene Ligands: Selective “Normal” and “Abnormal” Bindings and Their Anticancer Activities”, *Organometallics*. Vol. 34. No. 17. P. 4359–4368.
19. El-Sherif, A.A. (2011), “Synthesis and characterization of some potential antitumor palladium(II) complexes of 2-aminomethylbenzimidazole and amino acids”, *Journal of Coordination Chemistry*. Vol. 64, No. 12. P. 2035–2055.
20. Al-Khodir, F.A.I. and Refat M.S. (2015), “Synthesis, Spectroscopic, Thermal Analyses, and Anti-Cancer Studies of Metalloantibiotic Complexes of Ca(II), Zn(II), Pt(II), Pd(II), and Au(III) with Albendazole Drug”, *Russian Journal of General Chemistry*. Vol. 85. No. 7. P. 1734–1744.
21. Adam, A.M.A. (2016), “Synthesis, Characterization, and Cytotoxic in Vitro Studies of the Antibiotic Drug Metronidazole Complexed with Au(III), Fe(III), Pd(III), and Zn(II): Toward Potent Gold-Drug Nanoparticles in Cancer Chemotherapy”, *Russian Journal of General Chemistry*. Vol. 86. No. 5. P. 1137–1143.
22. Casas, J.S., Castiñeiras, A., García-Martínez, E., *et al.* (2005), “Synthesis and Cytotoxicity of 2-(2-Pyridyl)benzimidazole Complexes of Palladium(II) and Platinum(II)”, *Z. Anorg. Allg. Chem.* Vol. 631. P. 2258–2264.
23. Navarro, M., Peña, N.P., Colmenares, I., *et al.* (2006), “Synthesis and characterization of new palladium–clotrimazole and palladium–chloroquine complexes showing cytotoxicity for tumor cell lines in vitro”, *Journal of Inorganic Biochemistry*. Vol. 100. P. 152–157.
24. Ghahayeb, M.Z., Haque, R.A., Budagumpi, S., *et al.* (2017), “Mono- and bis-N-heterocyclic carbene silver(I) and palladium(II) complexes: Synthesis, characterization, crystal structure and in vitro anticancer studies”, *Polyhedron*. Vol. 121. P. 222–230.
25. Šmit, B., Pavlović, R.Z., Radosavljević–Mihailović, A., *et al.* (2013), “Synthesis, Characterization and cytotoxicity of a palladium(II) complex of 3-[(2-hydroxybenzylidene)amino]-2-thioxoimidazolidin-4-one”, *J. Serb. Chem. Soc.* Vol. 78. No. 2. P. 217–227.
26. Abdullah, S.A.H., Hassani, R.A.M.A., Atia, A.J.K. and Hussein, A.A. (2016), “Synthesis, characterization, and enzyme activity of Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II), Pt(IV) and Cd(II) complexes with 2-thioxoimidazolidin-4-one derivative”, *Acta Chim. Pharm. Indica*. Vol. 6. No.3. P. 80–91.
27. Churusova, S.G., Aleksanyan, D.V., Rybalkina, E.Yu., *et al.* (2017), “Non-classical N-Metallated Pd(II) Pincer Complexes Featuring Amino Acid Pendant Arms: Synthesis and Biological Activity”, *Polyhedron*. Vol. 143. P. 70–82.
28. Tabrizi, L., Chiniforoshan, H. and Tavakol, H. (2015), “New mixed ligand palladium(II) complexes based on the antiepileptic drug sodium valproate and bioactive nitrogen-donor ligands: Synthesis, structural characterization, binding interactions with DNA and BSA, in vitro cytotoxicity studies and DFT calculations”, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. Vol. 141. P. 16–26.

29. Mazumder, M.E.H., Beale, P., Chan, C., *et al.* (2012), "Synthesis and Cytotoxicity of Three trans-Palladium Complexes Containing Planaramine Ligands in Human Ovarian Tumor Models", *ChemMedChem*. Vol. 7. No. 10. P. 1840-1846.
30. Hou, X., Li, X., Hemita, H., Aisa H.A., *et al.* (2014), "Synthesis, characterization, and anti-tumor activities of new palladium(II) complexes with 1-(alkyldithiocarbonyl)-imidazoles", *Journal of Coordination Chemistry*. Vol. 67. No. 3. P. 461-469.
31. Zanvettor, N.T., Nakahata, D.H., de Paiva R.E.F., *et al.* (2016), "Copper(II), palladium(II) and platinum(II) complexes with 2,2-thiophen-yl-imidazole: Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray crystallographic studies and interactions with calf-thymus DNA", *Inorganica Chimica Acta*. Vol. 443. P. 304-315.
32. Biswas, C., Zhu, M., Lu, L., *et al.* (2013), "A palladium(II) complex: Synthesis, structure, characterization, electrochemical behavior, thermal aspects, BVS calculation and antimicrobial activity", *Polyhedron*. Vol. 56. P. 211-220.
33. Mylonas, S., Valavanidis, A., Dimitropoulos, K., *et al.* (1988), "Synthesis, Molecular Structure Determination, and Antitumor Activity of Platinum(II) and Palladium(II) Complexes of 2-substituted Benzimidazole", *Journal of Inorganic Biochemistry*. Vol. 34. P. 265-275.
34. Abdel-Ghani, N.T. and Mansour, A.M. (2012), "Molecular structures of antitumor active Pd(II) and Pt(II) complexes of N,N-donor benzimidazole methyl ester", *Journal of Coordination Chemistry*. Vol. 65. No. 5. P. 763-779.
35. Abdel-Ghani, N.T. and Mansour, A.M. (2011), "Novel Pd(II) and Pt(II) complexes of N,N-donor benzimidazole ligand: Synthesis, spectral, electrochemical, DFT studies and evaluation of biological activity", *Inorganica Chimica Acta*. Vol. 373. P. 249-258.
36. Abdel-Ghani, N.T. and Mansour, A.M. (2011), "Palladium(II) and platinum(II) complexes containing benzimidazole ligands: Molecular structures, vibrational frequencies and cytotoxicity", *Journal of Molecular Structure*. Vol. 991. P. 108-126.
37. Aghatabay, N.M., Somer, M., Senel, M., *et al.* (2007), "Raman, FT-IR, NMR spectroscopic data and antimicrobial activity of bis[μ_2 -(benzimidazol-2-yl)-2-ethanethiolato-N,S,S-chloro-palladium(II)] dimer, [μ_2 -CH₂CH₂NHNCC₆H₄)PdCl]₂•C₂H₅OH complex", *European Journal of Medicinal Chemistry*. Vol. 42. P. 1069-1075.
38. Tavman, A. and Birteksöz, A.S. (2009), "Spectral characterization and antimicrobial activity of 4-(5-H/Me/Cl/NO₂-1H-benzimidazol-2-yl)-benzene-1,3-diols and some metal complexes", *Reviews in Inorganic Chemistry*. Vol. 29. No. 4. P. 255-272.
39. Deepthim S.B., Ramesh, P., Trivedi, R., *et al.* (2015), "Carbohydrate triazole tethered 2-pyridyl-benzimidazole ligands: Synthesis of their palladium (II) complexes and antimicrobial activities", *Inorganica Chimica Acta*. Vol. 435. P. 200-205.
40. Puthraya, K.H. and Srivastava, T.S. (1985), "Some Mixed-Ligand Palladium(II) Complexes of 2,2'-Bipyridine and Amino Acids as Potential Anticancer Agents", *Journal of Inorganic Biochemistry*. Vol. 25. P. 207-215.
41. Gao, E.J., Liu, L., Zhu, M.C., *et al.* (2011), "Synthesis, Characterization, Interaction with DNA, and Cytotoxic Effect in Vitro of New Mono- and Dinuclear Pd(II) and Pt(II) Complexes

- with Benzo[d]thiazol-2-amine As the Primary Ligand”, *Inorg. Chem.* Vol. 50. P. 4732–4741.
42. Trávníček, Z., Šipl, M. and Popa, I. (2005), “Palladium(II) complexes containing cytokinins derived from 6-benzylaminopurine”, *Journal of Coordination Chemistry*. Vol. 58. No. 16. P. 1513–1521.
43. Aziz, I., Sirajuddin, M., Nadeem, S., *et al.* (2017), “Synthesis, Crystal Structure, Antibacterial, Cytotoxic, and Anticancer Activities of New Pd(II) Complexes of Tri-p-tolyl Phosphine with Thiones”, *Russian Journal of General Chemistry*. Vol. 87. No. 9. P. 2073–2082.
44. Tetteh, S., Dodoo, D.K., Appiah-Opong, R. and Tuffour, I. (2014), “Cytotoxicity, antioxidant and glutathione S-transferase inhibitory activity of palladium(II) chloride complexes bearing nucleobase ligands”, *Transition Met Chem.* Vol. 39. P. 667–674.
45. Smirnov, A.S., Gryaznova, E.S., Kuzmin V.A. and Grin M.A. (2018), “Metallobacteriopurpurinimides for use in therapy and diagnostics.” The Russian Cluster of Conferences on Inorganic Chemistry “InorgChem 2018” (Astrakhan, 17-21 September, 2018) [Electronic resource] : Abstracts reports. – Astrakhan : Publishing house ASTU, 2018. – Access mode : 1 electronic optical drive (CD-ROM). P. 233.
46. Karaca, Ö., Meier-Menches, S.M., Casini, A., Kühn, F.E. (2017), “On the binding modes of metal NHC complexes with DNA secondary structures: implications for therapy and imaging”, *Chem. Commun.* Vol. 53. P. 8249–8260.
47. Schmidt, A., Molano, V., Hollering, M., *et al.* (2016), “Evaluation of New Palladium Cages as Potential Delivery Systems for the Anticancer Drug Cisplatin” *Chem. Eur. J.* Vol. 22. Iss. 7. P. 2253–2256.
48. Nosova, Y.N., Zenin, I.V., Maximova, V.P., *et al.* (2017), “Influence of the Number of Axial Bexarotene Ligands on the Cytotoxicity of Pt(IV) Analogs of Oxaliplatin” *Bioinorganic Chemistry and Applications*. Vol. 2017. in press. Doi: 10.1155/2017/4736321.
49. Gorbacheva, P.B., Tikhomirov, A.G. and Dederer, L.Yu. (2008), “The new antitumor agent morfozol: Intracellular distribution and effects on DNA synthesis” *Pharmaceutical Chemistry Journal*. Vol. 42. Iss. 2. P. 53–55.
50. Kas'yanenko, N.A., Levykina, E.V., Erofeeva, O.S., *et al.* (2009), “Effects of palladium acido complexes $[L_n]_m[PdX_4]$ on the conformation of DNA *in vitro*” *Journal of Structural Chemistry*. Vol. 50. Iss. 5. P. 996–1006.
51. Efimenko, I.A., Shishilov, O.N., Ivanova, N.A., *et al.* (2012), “Reactions of the biologically active palladium complexes $(H_2A)_2[PdCl_4]$ with glutamic acid as a model of their transformations in blood plasma” *Russian Journal of Coordination Chemistry*. Vol. 38. Iss. 4. P. 233–239.
52. Grekhova, A.K., Gorbacheva, L.B., Ivanova, N.A., *et al.* (2013), “Comparative studies of the genotoxic activity of a new palladium (II) acido-complex and cisplatin in human blood lymphocytes *in vitro*” *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. Vol. 7. Iss. 3. P. 226–230.
53. Tikhomirov, A.G., Ivanova, N.A., Erofeeva, O.S., *et al.* (2003), Interaction of Palladium(II) Acido Complexes with DNA // *Russian Journal of Coordination Chemistry*. 2003. Vol. 29. Iss. 7. P. 525–529. (In Russ.).

54. Denisov, M., Dmitriev, M., Eroshenko, D., *et al.* (2019), "Pd^{II} cationic-anionic complexes with adamantylidene cation: synthesis, structural studies and MAO-inhibiting activity", *Russian Journal of Inorganic Chemistry*. Vol. 64. No. 1. in press.
55. Denisov, M., Dmitriev, M., Eroshenko, D., *et al.* (2018), "Palladium(II) complexes of adamantylimidazole: synthesis, structure and biological activity" The Russian Cluster of Conferences on Inorganic Chemistry "InorgChem 2018" (Astrakhan, 17-21 September, 2018) [Electronic resource] : Abstracts reports. – Astrakhan : Publishing house ASTU, 2018. – Access mode : 1 electronic optical drive (CD-ROM). P. 193–194.

Об авторах

Денисов Михаил Сергеевич,
кандидат химических наук, научный сотрудник
лаборатории биологически активных соединений
«Институт технической химии Уральского отде-
ления Российской академии наук» – филиал Фе-
дерального государственного учреждения науки
Пермского федерального исследовательского
центра Уральского отделения Российской акаде-
мии наук
614013, Пермь, ул. Академика Королева, 3;
m189@mail.ru; (342)2378266

Глушков Владимир Александрович,
доктор химических наук, доцент, старший науч-
ный сотрудник лаборатории биологически актив-
ных соединений
«Институт технической химии Уральского отде-
ления Российской академии наук» – филиал Фе-
дерального государственного учреждения науки
Пермского федерального исследовательского
центра Уральского отделения Российской акаде-
мии наук
614013, Пермь, ул. Академика Королева, 3;
glusha55@gmail.com; (342)2378266

About the authors

Denisov Mikhail Sergeevich,
Candidate of Chemistry, Research Fellow at the La-
boratory of Biologically Active Compounds;
Institute of Technical Chemistry of Ural Branch of
the RAS;
3, Academician Korolev St., Perm, Russia 614013
m189@mail.ru; (342)2378266

Glushov Vladimir Aleksandrovich,
Doctor of Chemistry, Associate Professor, Senior
Researcher, Laboratory of Biologically Active Com-
pounds;
Institute of Technical Chemistry of Ural Branch of
the RAS;
3, Academician Korolev St., Perm, Russia 614013
glusha55@gmail.com; (342)2378266

Информация для цитирования

Денисов М.С., Глушков В.А. Биологически активные комплексы палладия(II) и N-гетероциклических ароматических лигандов (обзор литературы) // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2018. Т. 8, вып. 4. С. 388–411. DOI: 10.17072/2223-1838-2018-4-388-411.
Denisov M.S., Glushkov V.A. Biologicheski aktivnyye komplekсы palladija(II) i N-geterociklicheskih aro-
maticeskikh ligandov (obzor literatury). Vzaimodejstvie metil 2-brom-2-metilpropanoata s tsinkom i N,N'-
bis(arilmetiliden)benzidinami [Biological active complexes of palladium(II) with aromatic N-
heterocycles(review)] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University.
Chemistry. 2018. Vol. 8. Issue 4. P. 388–411 (in Russ.). DOI:10.17072/2223-1838-2018-4-388-411.