

УДК 546.98+577.15+547.824

DOI: 10.17072/2223-1838-2021-1-30-58

М. С. Денисов,¹ О. Н. Гагарских,¹ Т. А. Утушкина²¹«Институт технической химии УрО РАН», Пермь, Россия²Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия**ПИРИДИНИМИНОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПАЛЛАДИЯ (II):
СИНТЕЗ И ИНГИБИРОВАНИЕ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ**

One-pot синтезом получено 15 цис-пиридилиминовых комплексов палладия (II), в том числе шесть комплексов синтезированных впервые. Состав и строение доказаны методом ЯМР, ИК, РСА и элементным анализом. На головном мозге мышей проводили исследования ингибирования моноаминоксидаз с использованием полученных комплексов. Некоторые вещества: [2,6-диметил-N-((пиридин-2-ил)метил)анилин]-цис-дихлоридопалладий(II), [4-нитро-N-((пиридин-2-ил)метил)анилин]-цис-дихлоридопалладий(II), и цис-дибромидо[2,6-ди(пропан-2-ил)-N-((пиридин-2-ил)метил)анилин]палладий(II), проявили активность (концентрация IC₅₀ составила от 13.09 до 17.66 мкМ). Все исследуемые соединения показали отсутствие цитотоксического эффекта на клеточной линии HEK-293 (эмбриональные клетки почки человека). Оценка острой токсичности цис-дибромидо[2,6-ди(пропан-2-ил)-N-((пиридин-2-ил)метил)анилин]палладий (II) показала, что исследуемый комплекс обладает низкой токсичностью (LD₅₀ > 5000 мг/кг) при внутрибрюшинном введении вещества мышам. Проведены тесты на устойчивость к phosphate-buffered saline pH 7.4 и диметилсульфоксиду. Оценена биодоступность на основании измерения log P.

Ключевые слова: MAO; палладий; N,N'-бидентатные иминовые лиганды*Поступила в редакцию 30.11.2021; после доработки 02.02.2021; принята к публикации 02.02.2021*M.S. Denisov,¹ O.N. Gagarskikh,¹ T.A. Utushkina²¹“Institute of Technical Chemistry Ural Branch of the Russian Academy of Sciences”, Perm, Russia² Perm State University, Perm, Russia**PYRIDYLIMINE PALLADIUM(II) COMPLEXES:
ONE-POT SYNTHESIS AND MONOAMINE OXIDASE INHIBITION**

An efficient one-pot synthesis of the cis-pyridylimine palladium (II) complexes is reported. The composition and structure were proved by NMR, IR, X-ray, and elemental analysis. The monoamine oxidase inhibition activity of synthesized complexes, including six complexes previously unknown, were investigated on native mouse brains. Some of the synthesized compounds: cis-dichlorido-2,6-dimethyl-N-((pyridin-2-yl)methylene)anilinepalladium(II), cis-dichlorido-4-nitro-N-((pyridin-2-yl)methylene)anilinepalladium(II), and cis-dibromido-2,6-di(propan-2-yl)-N-((pyridin-2-yl)methylene)anilinepalladium(II) inhibited monoamine oxidase with moderate activity (IC₅₀: 13.09–17.66 μM). None of the studied compounds showed cytotoxic activity against HEK-293 cell line (human kidney embryonic cells). Acute systemic toxicity assay, that is conducted by intraperitoneal injection of cis-dichlorido-4-nitro-N-((pyridin-2-yl)methylene)anilinepalladium(II) indicated low toxicity (LD₅₀ > 5000 mg / kg) for outbred stocks mice. Bioavailability was assessed by logP's measurement.

Keywords: MAO inhibition; Palladium (II) complexes; N,N'-bidentate imine ligands.*Received 02.02.2021; revised 19.02.2021; accepted 24.02.2021*

© Денисов М.С., Гагарских О.Н., Утушкина Т.А., 2021



Данная статья распространяется на условиях лицензии
Creative Commons «Attribution» («Атрибуция») 4.0 Всемирная.

В настоящее время психоневрологические расстройства, такие как болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (PD) и депрессия, стали серьезной социальной проблемой, привлекающей внимание всего мира [1–4]. Эти нейродегенеративные расстройства являются результатом избыточного метаболизма моноаминов, вызванного чрезмерной экспрессией генов, кодирующих ферменты моноаминоксидаз (MAO) в мозге человека, которая увеличивается с возрастом [1–4]. Известно, что ферменты MAO, локализованные во внешней мембране митохондрий, находятся в виде двух основных изоформ: MAO-A и MAO-B [5, 6]. Чрезмерная экспрессия гена MAO-B у пожилых людей приводит к окислительному стрессу за счет выработки большого количества H_2O_2 , что в свою очередь запускает процесс образования других активных форм кислорода (АФК) [1]. Повышенная концентрация АФК вызывает нарушение функций митохондрий, что приводит к гибели нейронов, чем и объясняется патогенез различных нейродегенеративных нарушений, особенно при AD и PD [2, 7]. Таким образом, разработка ингибиторов моноаминоксидаз (в том числе MAO-B) является перспективным направлением при исследовании взаимосвязи между активностью изоферментов MAO и психоневрологическими расстройствами [1]. Кроме того, изучение ингибирования фермента MAO-A имеет важное значение для создания антидепрессантов, поскольку повышенная экспрессия гена MAO-A связана с атипичной депрессией [8, 9].

На сегодняшний день поиск ингибиторов MAO осуществляется преимущественно среди органических соединений [10–19], так как комплексы с содержанием металлов могут

быть токсичными. В работе N. H. Gama с соавторами показано, что комплексы палладия могут быть нетоксичной альтернативой по сравнению с высокотоксичными комплексами платины, которые выступают в качестве ингибитора протеазы ВИЧ-1 [20]. Также существуют отдельные работы по применению комплексов рутения [21, 22] и железа [23, 24] для лечения нервно-психических расстройств. Комплексы меди, цинка и никеля проверяли на головном мозге крысы с целью изучения активности MAO-B [25]. Неорганическая соль K_2PdCl_4 , также известная как ингибитор MAO, в концентрации 100 мкМ может снизить активность изоферментов MAO-A и MAO-B в условиях до 75% и 66%, соответственно [26]. Известно, что неорганические соли палладия в присутствии буферного фосфата превращаются в нерастворимый $Pd_3(PO_4)_2$, что препятствует использованию неорганических солей палладия в терапии PD [27]. В то время как органические комплексы палладия способны накапливаться в митохондриях живых клеток млекопитающих, сохраняя как каталитическую активность комплексов, так и жизнеспособность клеток линии *Vero* в концентрациях до 50 мкМ [28].

J. Albert с соавторами [29] описали механизм ингибирования MAO палладием, вступающем в комплексообразование по NH альдимидам, получение которых детектировано при реакции превращения аминов, катализируемой MAO (метаболизм норадреналина, серотонина, дофамина и т.д.). Ранее [30] нами были проведены эксперименты, направленные на изучение MAO ингибирования синтезированных органических комплексов палладия в концентрации 100 мкМ, при исследовании которых была отмечена остаточная активность

МАО от 16 до 21%. Таким образом, высокая активность наблюдалась только для комплексов с *цис*-галоген ионным координационным узлом, который также присутствует в пиридиниминовых комплексах.

Экспериментальная часть

В работе используют реактивы чистотой не ниже х.ч. PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $[\text{n-Bu}_4\text{N}]\text{Br}$, 2-пиридинкарбальдегид, 2,6-ди(пропан-2-ил)-анилин, 2,4,6-триметиланилин и 2,6-диметиланилин фирмы «Alfa Aesar» (Великобритания); 3,4,5-триметоксианилин и фармсубстанции кинурамин, разагелин и селегелин («Sigma-Aldrich» США): остальные вещества отечественного производства. CHCl_3 сушат перегонкой над оксидом фосфора (V). Тетрагидрофуран кипятят над натрий/бензофеноном до посинения, затем перегоняют в атмосфере азота. 4-Хлоранилин и бис(ацетонитрил)дихлоридопалладий (II) получают по известным методикам [31] и [32], соответственно. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C записывают в DMSO-d_6 на приборе Bruker Avance Neo 400 (при 400 и 100 МГц) при комнатной температуре или при 75°C ; химические сдвиги (δ) приводят м. д.; в качестве внутреннего стандарта в спектрах ЯМР ^1H используют ГМДС, в спектрах ЯМР ^{13}C – сигналы остаточных протонов растворителя (39.6 м. д.). Константы спин-спинового взаимодействия (J) приводят в Гц. Мультиплеты обозначают как «с» (синглет); «д» (дублет); «дд» (дублет дублетов); «ддд» (дублет дублетов дублетов); «т» (триплет); «дт» (дублет триплетов); «м» (мультиплет); «уш.с» (уширенный синглет); «сеп» (септет). ИК-спектры записывают на Фурье-спектрометре «Bruker FT-IR VERTEX 80v» в вазелиновом масле в диапазоне $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$.

Масс-спектр вещества **12** записывают на приборе Agilent Technologies 6890N/5975B, колонка капиллярная HP-5ms, 30000×0.25 мм, 0.25 мкм, температура испарителя 260°C , программирование температуры в пределах $20\text{--}40$ град/мин, газ-носитель – гелий, 1 мл/мин, масс-спектры получают методом электронного удара (70 эВ). Температуру плавления определяют на приборе ПТП-2. УФ-спектры записаны в диапазоне $200\text{--}1000$ нм на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ Спектр, Россия); $l = 1$ см. Элементный анализ (C, H, N) проводят на приборе CHNS VARIO EL CUBE (Германия). Концентрирование и испарение растворителей после реакции или экстракции выполняют на роторном испарителе Heidolph Laborota 4000 Efficient (Германия) при пониженном давлении. Все комплексы **1–11**, **13–15** практически не растворимы в воде, плохо растворимы в хлороформе (недостаточно для записи ЯМР-спектров), хорошо в ДМСО (достаточно для записи спектров ЯМР и проведения биологических испытаний).

Общая методика синтеза комплексов палладия (1–11): К раствору 2-пиридинкарбальдегида (0.038 мл, 0.4 ммоль) в CH_3CN (20 мл) добавляют соответствующее количество анилина (0.4 ммоль). Смесь кипятят в течение часа. Затем добавляют PdCl_2 (0.071 г, 0.4 ммоль). В ходе реакции образуется оранжевый или желтый осадок. Кипячение продолжают в течение часа, и затем образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают CH_3CN (2×5 мл) и сушат в вакууме для получения чистого пиридиниминового палладиевого комплекса. В случае отсутствия осадка через час растворитель отгоняют в вакууме

до тех пор, пока комплекс не начнет осаждаться.

цис-Дихлоридо[N-((пиридин-2-ил)метил-ен)анилин]палладий (II) (1) [33] получают в соответствии с общей методикой, анилин (0.036 мл, 0.4 ммоль). Выход: 0.082 г (56%), оранжевые кристаллы, т.пл. 260–264 °С (CH₃CN). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 9.13 (д, 1H, H-6', J = 5.2); 8.73 (с, 1H, *Нимина*); 8.40 (ддд, 6.8, 1.2 1H, H-4', J = 8.8); 8.23 (д, 1H, H-3', J = 6.8); 7.95 (ддд, 1H, H-5', J₁ = 8.8, J₂ = 5.2, J₃ = 1.4); 7.50–7.42 (м, 5H, H-2,3,4,5,6).

[2,4-Диметил-N-((пиридин-2-ил)метил-ен)анилин]-цис-дихлоридопалладий (II) (2) получают в соответствии с общей методикой, 2,4-диметиланилин (0.050 мл, 0.4 ммоль). Выход: 0.099 г (64%), оранжевые кристаллы, т.пл. 291–298 °С (CH₃CN). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 9.10 (д, 1H, H-6', J = 5.4); 8.62 (с, 1H, *Нимина*); 8.39 (ддд, 1H, H-4', J₁ = 7.8, J₂ = 7.8, J₃ = 0.8); 8.19 (д, 1H, H-3', J = 7.6), 7.95 (ддд, 1H, H-5' J₁ = 7.6, J₂ = 5.4, J₃ = 0.8), 7.07 (уш.с, 3H, H-2,3,5,6), 2.38 (с, 3H, Me-4), 2.31 (с, 3H, Me-2). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, δ, м.д.): 172.5; 155.4; 150.0; 144.5; 140.9; 137.2; 130.7; 130.4; 129.0; 128.8; 126.2; 122.3; 20.3; 18.0. ИК-спектр (ваз.), ν/см⁻¹: 3016 (сл.); 1619 (сл.); 1606 (сл.); 1588; 1567 (сл.); 1491 (сл.); 1357 (сл.); 1306 (сл.); 1270 (сл.); 1544 (сл.); 1234 (сл.); 1205 (сл.); 1157; 1122 (сл.); 1109 (сл.); 1053 (сл.); 1034 (сл.); 1003 (сл.); 982 (сл.); 973 (сл.); 960 (сл.); 937 (сл.); 914 (сл.); 828, 790 (сл.); 777 (с); 739 (сл.); 600 (сл.); 578 (сл.), 513 (сл.); 426 (сл.). Найдено (%): С, 43.39; Н, 3.73; N, 7.18. C₁₄H₁₄Cl₂N₂Pd. Вычислено (%): С, 43.38; Н, 3.64; N, 7.23.

цис-Дихлоридо[2,4,6-триметил-N-((пиридин-2-ил)метил)анилин]палладий (II) (3) [34] получают в соответствии с общей методикой, 2,4,6-триметиланилин (0.056 мл, 0.4 ммоль). Выход: 0.090 г (56%), оранжевые кристаллы, т.пл. 282 – 284 °С (CH₃CN), (см. лит. [34] 293 °С). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 9.12 (дд, 1H, H-6', J₁ = 5.4, J₂ = 1.0); 8.62 (с, 1H, *Нимина*); 8.40 (ддд, 1H, H-4', J₁ = 7.8, J₂ = 7.6, J₃ = 1.2); 8.18 (д, 1H, H-3', J₁ = 7.6, J₂ = 0.8); 8.00 (ддд, 1H, H-5', J₁ = 7.8, J₂ = 5.4, J₂ = 1.6); 6.92 (уш.с, 2H, H-3,5); 2.27 (уш.с, 9H, Me-2,4,6).

цис-Дихлоридо[2-метил-N-((пиридин-2-ил)метил)анилин]палладий(II) (4) [35] получают в соответствии с общей методикой, 2-метиланилин (0.043 мл, 0.4 ммоль). Выход: 0.109 г (73%), оранжевые кристаллы, т.пл. 285–288 °С (CH₃CN). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 9.09 (дд, 1H, H-6', J₁ = 5.4, J₂ = 1.0); 8.64 (с, 1H, *Нимина*); 8.38 (ддд, 1H, H-4', J₁ = 8.0, J₂ = 7.6, J₃ = 1.2); 8.18 (дд, 1H, H-3', J₁ = 7.6, J₂ = 0.8); 7.95 (ддд, 1H, H-5', J₁ = 8.0, J₂ = 5.4, J₃ = 1.4); 7.24–7.32 (м, 3H, H-3,4,5); 7.18 (дд, 1H, H-6, J₁ = 7.4, J₂ = 1.8); 2.41 (с, 3H, Me-2). Найдено (%): С, 42.00; Н, 3.25; N, 7.52. C₁₃H₁₂Cl₂N₂Pd. Вычислено (%): С, 41.80; Н, 3.24; N, 7.50.

[2,6-Диметил-N-((пиридин-2-ил)метил-ен)анилин]-цис-дихлоридопалладий (II) (5) [36] получают в соответствии с общей методикой, 2,6-диметиланилин (0.049 мл, 0.4 ммоль). Выход: 0.050 г (32%), красные крупные кристаллы, т.пл. 312–314 °С (CH₃CN). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 9.14 (дд, 1H, H-6', J₁ = 5.6, J₂ = 0.8); 8.67 (с, 1H, *Нимина*); 8.42 (ддд, 1H, H-4', J₁ = 7.8, J₂ = 7.6, J₃ = 1.6); 8.20 (ддд, 1H, H-3', J₁ = 7.6, J₂ = 1.2, J₃ = 0.4);

8.00 (ддд, 1H, H-5', $J_1 = 7.8, J_2 = 5.6, J_3 = 1.6$); 7.19 (дд, 1H, H-4, $J_1 = 8.6, J_2 = 6.2$); 7.13 (д, 1H, H-3, $J = 8.6$); 7.13 (д, 1H, H-5, $J = 6.2$); 2.32 (с, 6H, Me-2,6).

[2,6-Ди(пропан-2-ил)-N-((пиридин-2-ил)-метиле)анилин]-цис-дихлоридопалладий (II) (6) [37] получают в соответствии с общей методикой или при четырех кратном увеличении загрузки, 2,6-ди(пропан-2-ил)анилин (0.075 мл, 0.4 ммоль) или (0.302 мл, 1.6 ммоль, при четырехкратном увеличении). Выход: 0.104 г (59%) или 0.603 г (85%) соответственно, красные крупные кристаллы, т.пл. 290–295 °С (CH₃CN). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 9.11 (дд, 1H, H-6', $J_1 = 5.6, J_1 = 0.8$); 8.86 (с, 1H, *Нимина*); 8.44 (ддд, 1H, H-4', $J_1 = 7.8, J_2 = 7.6, J_3 = 1.6$); 8.24 (дд, 1H, H-3', $J_1 = 7.6, J_2 = 0.8$); 8.02 (ддд, 1H, H-5', $J_1 = 7.8, J_1 = 5.6, J_1 = 1.4$); 7.35 (т, 1H, H-4, $J = 7.7$); 7.22 (д, 2H, H-3,5, $J = 7.7$); 3.25 (сеп, 1H, CНMe, $J = 6.8$); 1.30 (д, 6H, Me, $J = 6.8$); 1.13 (д, 6H, Me, $J = 6.8$). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, δ, м.д.): 173.9; 154.8; 150.5; 142.8; 141.5; 140.4; 129.8; 129.8; 128.2; 122.3; 28.0; 24.0; 22.6.

цис-Дихлоридо[4-фтор-N-((пиридин-2-ил)метиле)анилин]палладий(II) (7) [38] получают в соответствии с общей методикой, 4-фторанилин (0.038 мл, 0.4 ммоль). Выход: 0.123 г (82%), оранжевые кристаллы, т.пл. 309–312 °С (CH₃CN) (см. лит. [38] 328 °С). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 9.10 (д, 1H, H-6', $J = 5.2$), 8.78 (с, 1H, *Нимина*); 8.44 (ддд, 1H, H-4', $J_1 = 8.8, J_2 = 6.8, J_3 = 1.2$); 8.24 (д, 1H, H-3', $J = 6.8$); 7.98 (ддд, 1H, H-5', $J_1 = 8.8, J_2 = 5.2, J_3 = 1.2$); 7.53 (дд, 2H, H-2,6, $J_1 = 8.8, J_1 = 4.8$); 7.34 (т, 2H, H-3,5, $J = 8.8$).

цис-Дихлоридо[4-хлор-N-((пиридин-2-ил)метиле)анилин]палладий(II) (8) полу-

чают в соответствии с общей методикой, 4-хлоранилин (0.051 г, 0.4 ммоль). Выход: 0.148 г (93%), желтые кристаллы, т.пл. 311–313 °С (CH₃CN). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 9.12 (д, 1H, H-6', $J = 5.2$); 8.78 (с, 1H, *Нимина*); 8.41 (ддд, 1H, H-4', $J_1 = 8.4, J_2 = 7.2, J_3 = 1.2$); 8.23 (д, 1H, H-3', $J = 7.2$); 7.96 (ддд, 1H, H-5', $J_1 = 8.4, J_1 = 5.2, J_1 = 1.2$); 7.53 (д, 2H, H-2,6, $J = 8.8$); 7.48 (д, 2H, H-3,5, $J = 8.8$). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, δ, м.д.): 172.6; 155.5; 150.0; 145.5; 141.0; 132.8; 129.4; 129.0; 128.0; 125.7. ИК-спектр (ваз.), ν/см⁻¹: 3087 (сл.); 3073 (сл.); 3057 (сл.); 3026; 3017; 1589 (сл.); 1484; 1409 (сл.); 1362; 1304 (сл.); 1296 (сл.); 1244 (сл.); 1200 (сл.); 1173 (сл.); 1109 (сл.); 1095 (сл.); 1055 (сл.); 1031 (сл.); 1013 (сл.); 968 (сл.); 954 (сл.); 936 (сл.); 920 (сл.); 843; 806 (с); 772; 759; 734 (сл.); 703 (сл.); 575 (сл.); 529 (сл.); 512 (сл.); 419. Найдено (%): C, 36.77; H, 2.18; N, 7.10. C₁₂H₉Cl₂N₂Pd. Вычислено (%): C, 36.58; H, 2.30; N, 7.11.

[4-Бром-N-((пиридин-2-ил)метиле)анилин]-цис-дихлоридопалладий(II) (9) [34] получают в соответствии с общей методикой, 4-броманилин (0.069 г, 0.4 ммоль). Выход: 0.172 г (98%), желтые кристаллы, т.пл. 310–311 °С (CH₃CN) (см. лит. [34] 310 °С). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 9.12 (д, 1H, H-6', $J = 4.8$); 8.76 (с, 1H, *Нимина*); 8.41 (ддд, 1H, H-4', $J_1 = 7.8, J_1 = 7.6, J_1 = 1.4$); 8.23 (дд, 1H, H-3', $J_1 = 7.6, J_2 = 0.8$); 7.96 (ддд, 1H, H-5', $J_1 = 7.8, J_2 = 4.8, J_3 = 1.4$); 7.67 (дд, 2H, H-2,6, $J_1 = 8.8, J_1 = 2.4$); 7.41 (дд, 2H, H-3,5, $J_1 = 8.8, J_2 = 2.4$).

цис-Дихлоридо[3,5-дихлор-N-((пиридин-2-ил)метиле)анилин]палладий(II) (10) получают в соответствии с общей методикой, 3,5-дихлоранилин (0.065 г, 0.4 ммоль). Выход: 0.136 г (79%), оранжевые кристаллы, т.пл.

316–318 °С (CH₃CN). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 9.11 (д, 1H, H-6', J = 5.6); 8.87 (с, 1H, *Нимина*); 8.43 (ддд, 1H, H-4', J₁ = 7.8, J₂ = 7.6, J₃ = 1.4); 8.25 (дд, 1H, H-3', J₁ = 7.6, J₁ = 0.8); 7.99 (ддд, 1H, H-5', J₁ = 7.8, J₂ = 5.6, J₃ = 1.4); 7.65 (д, 1H, H-4, J = 1.8); 7.56 (д, 2H, H-2,6, J = 1.6). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, δ, м.д.): 173.9; 155.3; 150.2; 148.2; 141.2; 133.2; 129.8; 129.4; 127.7; 123.1. ИК-спектр (ваз.), ν/см⁻¹: 3119 (сл.); 3103 (сл.); 3067 (сл.); 3056 (сл.); 1593; 1580; 1568 (с); 1450 (сл.); 1434; 1423 (сл.); 1410 (сл.); 1356 (сл.); 1300 (сл.); 1280 (сл.); 1241; 1209 (сл.); 1161 (сл.); 1110; 1099 (сл.); 1050 (сл.); 1033 (сл.); 967; 953 (сл.); 884 (сл.); 867 (сл.); 851 (сл.); 803; 768; 714 (сл.); 673 (сл.); 507 (сл.); 421 (сл.). Найдено (%): С, 34.08; Н, 1.75; N, 6.54. C₁₂H₈Cl₄N₂Pd. Вычислено (%): С, 33.64; Н, 1.88; N, 6.54.

***цис*-Дихлоридо[3,4,5-триметокси-N-(пиридин-2-ил)метилена]анилин]палладий (II) (11)** получают в соответствии с общей методикой, 3,4,5-триметоксианилин (0.073 г, 0.4 ммоль). Выход: 0.135 г (75%), желтые кристаллы, т.пл. 267–268 °С (CH₃CN). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 9.13 (д, 1H, H-6', J = 5.2); 8.72 (с, 1H, *Нимина*); 8.40 (ддд, 1H, H-4', J₁ = 7.8, J₁ = 7.6, J₁ = 0.8); 8.21 (д, 1H, H-3', J = 7.6); 7.94 (ддд, 1H, H-5', J₁ = 7.8, J₂ = 5.2, J₃ = 1.2); 6.89 (с, 2H, H-2,6); 3.86 (с, 6H, OMe-3,5); 3.77 (с, 3H, OMe-4). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, δ, м.д.): 171.2; 155.5; 151.9; 149.9; 142.3; 140.9; 137.9; 129.0; 128.6; 102.7; 59.9; 56.1. ИК-спектр (ваз.), ν/см⁻¹: 3106 (сл.); 3064 (сл.); 3031 (сл.); 1567 (сл.); 1505(сл.); 1422 (сл.); 1356 (сл.); 1325 (сл.); 1303 (сл.); 1240; 1186 (сл.); 1158; 1129 (с); 1032 (сл.); 1012 (сл.); 945 (сл.); 838 (сл.); 772 (сл.); 646 (сл.); 514 (сл.); 420 (сл.). Найдено (%): С, 40.18; Н, 3.69;

N 6.20. C₁₅H₁₆Cl₂N₂Pd. Вычислено (%): С, 40.07; Н, 3.59; N, 6.23.

4-Нитро-N-[(E)-пиридин-2-илметилилиден]анилин (12) [39]: 2-пиридинкарбальдегид (0.55 мл, 6.3 ммоль) и 4-нитроанилин (0.87 г, 6.3 ммоль) растворяют в смеси метанола (7,5 мл) и сухого тетрагидрофурана (7.5 мл); смесь кипятят 5 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, получают желтый порошок, который промывают 5 мл безводного CHCl₃. Выход: 0.292 г (20%), желтый порошок, т.пл. 135–137 °С (CHCl₃) (см. лит. [34] 130.2–131.5 °С). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (*Иотн* (%)): 228 (8), 227 (60) [M]⁺, 226 (100), 210 (13), 200 (11), 181 (8), 180 (27), 179 (9), 155 (6), 154 (45), 142 (6), 127 (7), 105 (11), 103 (8), 79 (33), 78 (11), 76 (16), 63 (6), 52 (10), 51 (8), 50 (9).

***цис*-Дихлоридо-[4-нитро-N-(пиридин-2-ил)метилена]анилин]палладий(II) (13)** [34]: **12** (0.100 г, 0.44 ммоль) добавляют к раствору бис(ацетонитрил)дихлоридапалладия(II) (0.104 г, 0.40 ммоль) в CH₃CN (1.5 мл); смесь перемешивают при комнатной температуре 14 ч. Полученный оранжевый осадок промывают холодным CHCl₃ и затем Et₂O. Осадок сушат в вакууме. Выход: 0.121 г (75 %), желтые кристаллы, т.пл. 300–301 °С (Et₂O) (см. лит. [39] 301 °С) Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 9.11 (д, 1H, H-6', J = 4.8); 8.90 (с, 1H, *Нимина*); 8.46 (ддд, 1H, H-4', J₁ = 7.8, J₂ = 7.6, J₃ = 1.4); 8.37 (дт, 1H, H-3,5, J₁ = 9.2, J₂ = 2.4); 8.29 (дд, 1H, H-3', J₁ = 7.6, J₁ = 1.2); 8.02 (ддд, 1H, H-5', J₁ = 7.8, J₁ = 4.8, J₁ = 1.4); 7.72 (дд, 1H, H-2,6, J₁ = 8.8, J₂ = 2.4).

***цис*-Диiodидо[2,6-Ди(пропан-2-ил)-N-(пиридин-2-ил)метилена]анилин]палладий (II) (14)**: В 20 мл CH₃CN добавляют **6** (0.178 г, 0.4 ммоль), KI (0.332 г, 2.0 ммоль). Смесь пе-

ремешивают в течение часа. Затем раствор медленно испаряется на воздухе, оставляя черные кристаллы, осаждающиеся на стеклянных стенках. Эти кристаллы отфильтровывают и промывают водой. Чистоту подтверждают ТСХ. Кристаллы высушивают под вакуумом. Выход: 0.196 г (78%), черные кристаллы, т.пл. 268–270 °С (H₂O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц): 9.66 (д, 1H, H-6', J = 4.4); 9.01 (с, 1H, *Нимина*); 8.42 (дд, 1H, H-4', J₁ = 7.6, J₂ = 6.8); 8.29 (д, 1H, H-3', J = 6.8); 8.03 (дд, 1H, H-5', J₁ = 7.6, J₂ = 4.4); 7.30 (т, 1H, H-4, J = 7.3); 7.24 (д, 2H, H-3,5, J = 7.3); 3.61 (сеп, 1H, СНMe, J = 6.9); 1.30 (д, 6H, Me, J = 6.9); 1.10 (д, 6H, Me, J = 6.9). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆, δ, м.д.): 172.9; 154.4; 152.7; 140.7; 139.8; 130.1; 129.1; 127.6; 122.5; 28.0; 24.1; 22.0. ИК-спектр (ваз.), ν/см⁻¹: 3066 (сл.); 3016 (сл.); 2993; 1616 (сл.); 1591; 1565 (сл.); 1362; 1329 (сл.); 1303; 1270 (сл.); 1257 (сл.); 1228 (сл.); 1177 (сл.); 1161 (сл.); 1107 (сл.); 1060 (сл.); 1042 (сл.); 1021 (сл.); 981(сл.); 970 (сл.); 956 (сл.); 937 (сл.); 915 (сл.); 802; 769 (с); 762; 739 (сл.); 650 (сл.); 585 (сл.); 505 (сл.); 420 (сл.). Найдено (%): С, 34.52; Н, 3.74; N, 4.43. С₁₈H₂₂I₂N₂Pd. Вычислено (%): С, 34.50; Н, 3.54; N, 4.47.

цис-Дибромидо[2,6-ди(пропан-2-ил)-N-(пиридин-2-ил)метилена]анилин]палладий (II) (15): К раствору 2-пиридинкарбальдегида (0.036 мл, 0.4 ммоль) в CH₃CN (30 мл) добавляют 2,6-ди(пропан-2-ил)анилин (0.075 мл, 0.4 ммоль). Смесь кипятят в течение часа. Далее добавляют Pd(OAc)₂ (0.090 г, 0.4 ммоль) и [n-Vu₄N]Br (0.516 г, 1.6 ммоль). Кипячение продолжают в течение 4 ч (ТСХ контроль) и затем растворитель удаляют на роторном испарителе. Неочищенный продукт промывают водой и

кристаллизуют из CH₃CN. Выход: 0.185 г (87%), оранжевые кристаллы, т.пл. > 320 °С (CH₃CN). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц): 9.37 (д, 1H, H-6', J = 3.6); 8.83 (с, 1H, *Нимина*), 8.42 (дд, 1H, H-4', J₁ = 7.6, J₂ = 7.2); 8.27 (д, 1H, H-3', J = 7.2), 8.01 (дд, 1H, H-5', J₁ = 7.6, J₂ = 3.6); 7.32 (т, 1H, H-4, J = 7.6); 7.21 (д, 2H, H-3,5, J = 7.6); 3.26 (сеп, 1H, СНMe, J = 6.7); 1.33 (д, 6H, Me, J = 6.7); 1.15 (д, 6H, Me, J = 6.7); изопропилметильные группы химически различаются из-за их ориентации на «передний» или «задний» относительно координационного узла связи с затрудненным вращением фенильной группы вокруг связи С – N. Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆, δ, м.д.): 173.3; 154.5; 151.3; 140.9; 140.3; 140.0; 129.6; 129.3; 127.8; 122.6; 27.8; 23.7; 22.1. ИК-спектр (ваз.), ν/см⁻¹: 3099 (сл.); 3069 (сл.); 1615 (сл.); 1589; 1565 (сл.); 1364; 1331 (сл.); 1301; 1273 (сл.); 1255 (сл.); 1228; 1180 (сл.); 1159 (сл.); 1107 (сл.); 1061 (сл.); 1043 (сл.); 1027 (сл.); 981 (сл.); 959 (сл.); 939 (сл.); 919 (сл.); 805; 771; 765 (с); 739 (сл.); 655 (сл.); 589 (сл.); 550 (сл.); 510 (сл.); 424 (сл.). Найдено (%): С, 42.83; Н, 4.69; N 4.45. С₁₈H₂₂Br₂N₂Pd. Вычислено (%): С, 40.59; Н, 4.16; N, 5.26.

Смешанный комплекс цис-дигаллагено[2,6-Ди(пропан-2-ил)-N-(пиридин-2-ил)метилена]анилин]палладий (II) (17) В 60 мл CH₃CN вносят 177.5 мг (0.4 ммоль) комплекса **6** и 238 мг (2 ммоль) KBr. Смесь кипятят 6 ч и затем растворитель удаляют на роторном испарителе. Неочищенный продукт промывают водой и кристаллизуют из CH₃CN. Выход: 160 мг (83%), красные кристаллы, т.пл. > 320 °С (CH₃CN). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц): 9.33–9.04 (м, 1H, H-6'); 8.90–8.83 (м, 1H, *Нимина*), 8.39–8.46 (м, 1H, H-4'); 8.21–

8.24 (д, 1Н, Н-3'), 7.98–8.05 (м, 1Н, Н-5'); 7.28–7.36 (м, 1Н, Н-4); 7.20 (д, 2Н, Н-3,5, $J = 8.0$); 3.15–3.26 (м, СНМе); 1.27–1.30 (м, Ме); 1.09–1.13 (м, 6Н, Ме); ИК-спектр (ваз.), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3100 (сл.); 3070 (сл.); 1590; 1565 (сл.); 1364; 1332 (сл.); 1301; 1274 (сл.); 1255 (сл.); 1228; 1181 (сл.); 1165 (сл.); 1159 (сл.); 1150 (сл.); 1107 (сл.); 1061 (сл.); 1043 (сл.); 1028 (сл.); 981 (сл.); 959 (сл.); 939 (сл.); 919 (сл.); 806; 771; 765 (с); 739 (сл.); 656 (сл.); 590 (сл.); 511 (сл.); 424 (сл.). Найдено (%): С, 44.04; Н, 4.95; N 5.65. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Br}_{1.15}\text{Cl}_{0.85}\text{N}_2\text{Pd}$. Вычислено (%): С, 43.69; Н, 4.48; N, 5.66.

Тест на устойчивость – это исследование, которое показывает неизменность комплекса при экспозиции с *phosphate-buffered saline* pH 7.4 (PBS). Подтверждение неизменности комплекса разрешает использование PBS в биологических исследованиях. К 500 мл PBS при перемешивании добавляют 0.022 г **6** в 1.5 мл ДМСО. Смесь выдерживают при 37°C в течение 2 ч. Затем экстрагируют в CHCl_3 (2×100 мл). Органический слой высушивают над MgSO_4 . Растворитель удаляют при пониженном давлении. Выход: 0.005 г (23%), желтый порошок. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 9.11 (д, 1Н, Н-6', $J = 3.6$); 8.80 (с, 1Н, *Нимина*); 8.41 (ддд, 1Н, Н-4', $J_1 = 8.4$, $J_2 = 6.8$, $J_3 = 1.2$); 8.23 (д, 1Н, Н-3', $J = 6.8$); 7.99 (ддд, 1Н, Н-5, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 3.6$, $J_3 = 1.2$); 7.33 (т, 1Н, Н-4, $J = 7.7$); 7.21 (д, 2Н, Н-3,5, $J = 7.7$); СНМе закрыт водой; 1.31 (д, 6Н, Ме, $J = 6.8$); 1.13 (д, 6Н, Ме, $J = 6.8$).

Острая токсичность на мышах. В эксперименте используют белых лабораторных аутбредных мышей стока. Подготовка животных включает отбор по полу (самцы), возрасту и состоянию здоровья. Эксперимент осуществ-

ляется на самцах, так как нет оснований предполагать наличие у вещества **15** полоспецифического действия. Эксперимент на самцах потребовал бы учета гормонального цикла, что усложнило бы рандомизацию. В рамках выделенной субпопуляции выполняется рандомизация в группы с использованием генератора случайных чисел в экспериментальные группы по 4 животных (5 экспериментальных (дозовых) групп) [40–42]. Животные в группах маркируются методом нанесения сквозных индивидуальных меток. Проверка качества рандомизации выполняется на основе тестирования значимости сдвигов масс и гомогенности дисперсий – до эксперимента. Вещество **15** суспензируется в 1%-ном крахмальном растворе (вещество не является водорастворимым), и вводится животным внутривентриально (*intraperitoneal*) в дозах 316, 631, 1260, 2500 и 5000 мг/кг согласно методике Прозоровского [43]. Первые сутки после введения животные находятся под контролем экспериментатора постоянно (визуальный осмотр каждый час). Начиная со вторых суток, животные осматриваются раз в два часа на предмет отклонений от нормального состояния (экспертная оценка). Животные имеют неограниченный доступ к воде (всегда) и пище (через 3 часа после введения).

Тест на липофильность. 1 л дистиллированной воды перемешивают с 60 мл октанола-1 в течение двух суток с целью взаимного насыщения. 16 мг комплекса **15** перемешивают в 20 мл октанола-1 насыщенного водой в течение двух суток. Суспензию фильтруют. Фильтрат доводят до 30 мл октанола-1 насыщенным водой. С алиquotы раствора записывают УФ-спектр с 180 по 900 н.м с шагом 1 н.м. от-

носителем отканола-1, насыщенного водой. 20 мл раствора перемешивают с 980 мл воды, насыщенном отканолом-1 в течение двух суток. Затем отбирается аликвота органической фазы для записи УФ-спектра аналогичным образом. $\log P$ рассчитывается по формуле ниже, где D_0 – оптическая плотность раствора до экстракции, а D_1 – оптическая плотность раствора после экстракции. Расчет осуществляется для длин волн в интервале [267 ÷ 433] н.м., так как при меньших волнах наблюдается зашкаливание, а при больших – около нулевые значения оптической плотности. Значения $\log P$ для разных длин волн усредняется, погрешность рассчитывается методом Стьюдента с доверительным интервалом 95%:

$$\log P = \lg \left(\frac{D_1}{D_0 - D_1} * \frac{980}{20} \right).$$

Определение МАО-ингибирующей активности. Ферментативную активность МАО в гомогенате головного мозга мышей определяют по методам [44, 45] с модификациями, основанными на флуориметрическом измерении 4-гидроксихинолина, образующегося при ферментативном окислении кинурамина. Гомогенат готовят из ткани головного мозга мышей в соотношении 1 г ткани мозга на 8 мл буфера (0.1 М *phosphate-buffered saline* pH 7.4 (PBS)). Гомогенат центрифугируют при 1000 g в течение 30 мин, затем надосадочную жидкость отбирают и центрифугируют при 10000 g в течение 30 мин. Далее осадок ресуспендируют в 0.01 М PBS до содержания белка 125 мкг/мл. Концентрацию белка определяют методом Лоури [46]. Для определения активности МАО в 96-луночный черный планшет (SPL) вносят суспензию митохондрий по 100 мкл/лунка и инкубируют при 37°C в течение

30 мин. Исследуемые соединения в количестве 1 мкмоль растворяют в 100 мкл 100% ДМСО, разводят в PBS и добавляют к суспензии митохондрий таким образом, чтобы получить заданные конечные концентрации веществ от 100 до 3.125 мкМ (Концентрация ДМСО от 1 до 0.031% соответственно). После 30 мин инкубации ферментативную реакцию инициируют добавлением неселективного субстрата кинурамина («Sigma-Aldrich», США) с концентрацией 0.2 мг/мл в PBS по 50 мкл/лунка. Затем планшеты инкубируют при 37°C в течение 30 мин, после чего реакцию останавливают добавлением 50 мкл 10%-ной трихлоруксусной кислоты и 50 мкл 1 М NaOH. Интенсивность флуоресценции 4-гидроксихинолина, который был образован из кинурамина, измеряют при длине волны излучения 380 нм и длине волны возбуждения 320 нм с помощью планшетного спектрофотометра FLUOstar Optima («BMG Labtech», Германия). В качестве положительного контроля используют суспензию митохондрий с добавлением ДМСО до конечной концентрации 1%. Активность фермента в контрольном эксперименте принимают за 100%. В качестве препаратов сравнения используют ингибиторы МАО разагилин и селегелин («Sigma-Aldrich», США), которые вносят по аналогии с тестируемыми соединениями. Все эксперименты проводят в трехкратной повторности. Значение IC_{50} рассчитывают как концентрацию вещества, уменьшающую окисление кинурамина естественной смесью МАО на 50%.

МТТ-тест. Цитотоксическую активность полученных соединений 1–11, 13–15 изучают с помощью МТТ-теста на клеточной линии НЕК-293 (эмбриональные клетки почки чело-

века). Культуры клеток выращивают в среде DMEM с добавлением 10%-ной эмбриональной телячьей сыворотки, 2мМ L-глутамина и 1%-ного гентамицина при 37°C и 5% CO₂ во влажной атмосфере. Синтезируемые комплексы растворяют аналогичным образом, описанным выше, и вносят в монослой клеток в концентрациях от 100 до 3.125 мкМ. Выживаемость клеток оценивают 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 рассчитывают концентрацию тестируемого соединения, которая вызывает гибель 50% клеток (IC₅₀) [47].

Рентгеноструктурное исследование соединений 16 и 17. Монокристаллы соединений **16** и **17** выращивают из CH₃CN. Набор экспериментальных отражений получают на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учитывается эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [48]. Структуры определяются с помощью программы SHELXS [49] и уточняются полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех не водородных атомов с помощью программы SHELXL [50] с графическим интерфейсом OLEX2 [51]. Атомы водорода включаются в уточнение в модели «наездника».

Соединение 16. Моноклинная сингония, пространственная группа $P2_1/c$, C₁₈H₂₂Br_{0.58}Cl_{1.42}N₂Pd, $M = 469.35$, $a =$

10.0989(12) Å, $b = 12.5877(18)$ Å, $c = 14.931(2)$ Å, $\beta = 94.416(13)^\circ$, $V = 1892.4(5)$ Å³, $Z = 4$, $d_{\text{выч}} = 1.647$ г·см⁻³, $\mu = 2.401$ см⁻¹. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.0383$ (для 3661 отражений с $I > 2\sigma(I)$), $wR_2 = 0.0931$ (для всех 4424 независимых отражений, $R_{\text{int}} = 0.0321$), $S = 1.063$, $N_{\text{par}} = 232$.

Соединение 17. Моноклинная сингония, пространственная группа $P2_1/c$, C₁₈H₂₂Br_{1.15}Cl_{0.85}N₂Pd, $M = 494.69$, $a = 10.2263(17)$ Å, $b = 12.604(3)$ Å, $c = 14.912(3)$ Å, $\beta = 94.833(16)^\circ$, $V = 1915.2(6)$ Å³, $Z = 4$, $d_{\text{выч}} = 1.716$ г·см⁻³, $\mu = 3.482$ см⁻¹. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.0645$ (для 3084 отражений с $I > 2\sigma(I)$), $wR_2 = 0.1654$ (для всех 4434 независимых отражений, $R_{\text{int}} = 0.0914$), $S = 1.023$, $N_{\text{par}} = 232$.

Результаты и обсуждение

Конденсация 2-пиридинкарбоксальдегида с ароматическими аминами дает лиганды основания Шиффа, которые склонны к гидролизу иминной связи во «влажных» органических растворителях. В свою очередь, многокомпонентная реакция *one-pot* экономит не только время, но и другие ресурсы, позволяет избежать длительных процессов разделения и очистки промежуточных соединений при одновременном повышении выхода [52–57]. Комплексы **1–11** были получены известным *one-pot* методом [58]. Для широкого ряда анилинов выход продуктов реакции варьировался от умеренных (32%) до высоких (98%) (схема 1). У нас не было оснований предпочитать одни анилины другим. Конкретные анилины были выбраны для максимизации разнообразия.

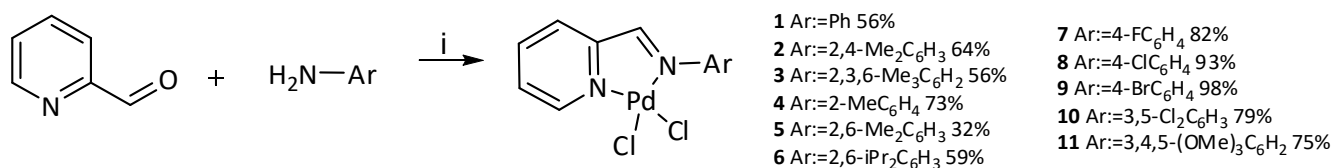
Следует отметить, что *one-pot* метод из работы [58] оказался непригодным для получения комплекса **13** из 4-нитроанилина. Соеди-

нение **13** было получено известными методами в две стадии [39, 34] (схема 2).

Известно, что замещение хлора бромом в палладиевых комплексах повышает MAO-ингибирующую активность [30]. В литературе описаны методы прямого замещения хлора на бром [59, 60], иод [59, 61]. Однако в нашем случае только прямое замещение на иод оказалось успешным (схема 3). Для получения бромидного комплекса **15**, мы разработали другой *one-pot* метод (схема 4). В нем в качестве источника палладия используется Pd(OAc)₂ вместо PdCl₂, так как при использовании PdCl₂ совместно с [n-Bu₄N]Br образуется комплекс смешанного состава по галогенид-ионам, что подтверждено PCA **16**. Новизна метода синте-

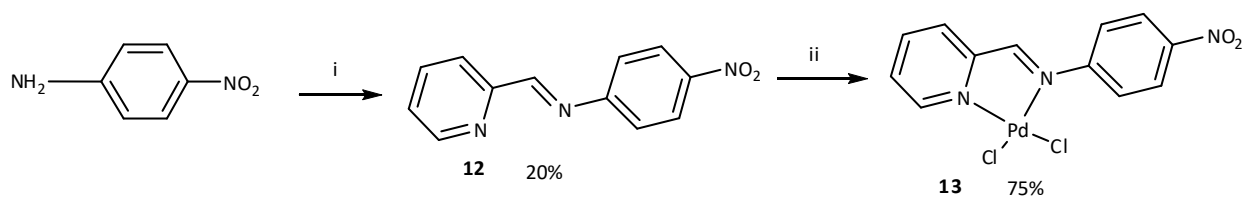
за комплекса **15** проверена анализом превращений в поисковых системах Reaxys и Scifinder. Поиск в указанных базах данных проводился в соответствии с условиями превращений и источником палладия без использования ключевого слова «*one-pot*», ограничивающего выдачу. В результате поиска данных по запросу не обнаружено, поэтому метод синтеза комплекса **15** можно считать новым. Показано, что десятикратное масштабирование получения комплекса **15** снижает выход с 87% до 65%. В то время как на примере комплекса **6** показано, что четырехкратное масштабирование, наоборот, повышает выход с 59% к 85%.

Схема 1



i. кипячение, CH₃CN, 1ч, затем добавление PdCl₂, кипячение, 1ч.

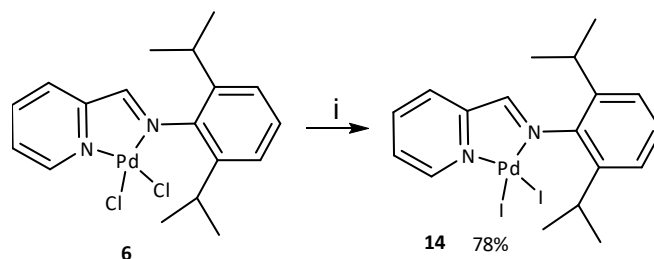
Схема 2



i. 2-пиридинкарбальдегид, CH₃OH, ТГФ, кипячение, 5ч;

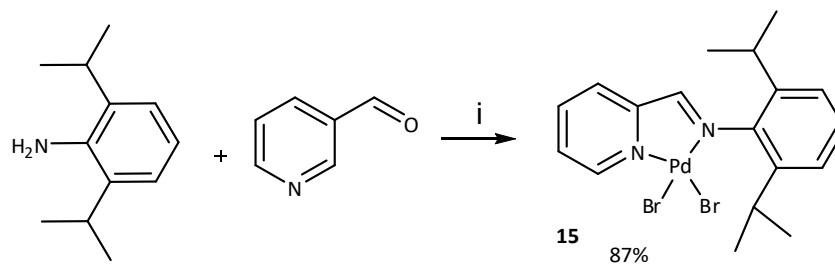
ii. бис(ацетонитрил)дихлоридопалладий(II), CH₃CN, 14ч, 20°C.

Схема 3



i. 5 эквивалентов KI, CH₃CN, 1ч, 20°C.

Схема 4



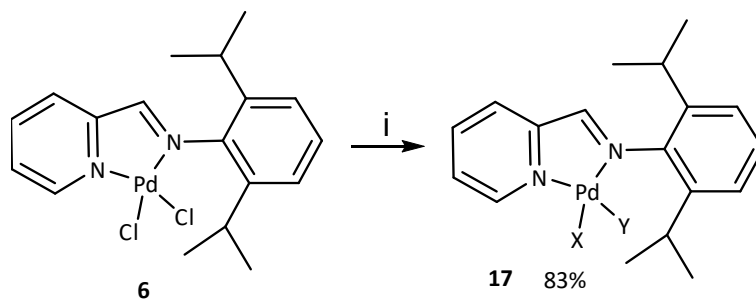
i. Pd(OAc)₂, 4 эквивалента [n-Bu₄N]Br, CH₃CN, кипячение, 5ч.

Все комплексы **1–11**, **13–15** являются устойчивыми как к окислению, так и к гидролизу на воздухе при комнатной температуре. Состав, структура и чистота полученных соединений были подтверждены с использованием аналитических и спектроскопических методов. ИК-спектры комплексов согласуются с предполагаемыми структурами. В ИК-спектрах наблюдаются полосы поглощения, ассоциированные с деформационными колебаниями –C=N и внеплоскостными колебаниями C–H пиридина в диапазонах 1580–1597 см⁻¹ и 768–777 см⁻¹, соответственно. Это указывает на образование комплексов палладия, которые соответствуют аналогичным комплексам палладия, описанным в литературе; в частности полосы поглощения в диапазоне 646–765 см⁻¹ ассоциированы с образованием Pd–N связей [58]. В ¹H ЯМР-спектрах комплексов **1–11**, **13–15** выявлены типичные резонансы, которые соответствуют ожидаемым структурам. В ¹H ЯМР-спектрах хлоридных комплексов синглеты иминовых протонов в диапазоне δ 8.62–8.68 м.д. и сигналы в ароматической зоне, соответствующие протонам пиридинового кольца, свидетельствуют об образовании комплексов палладия **1–11**, **13**. Сигналы соответствующих протонов пиридиновых фрагментов комплек-

сов **1–11**, **13** наблюдались в диапазонах: δ_H 9.10–9.14 (H_{6'}), 8.38–8.46 (H_{4'}), 8.18–8.29 (H_{3'}) и 7.94–8.03 (H_{5'}) м.д. Кроме того, замена галоген-иона приводит к сдвигу в слабое поле: иминный протон смещается к δ_H 9.01 м.д. и H_{6'} к δ_H 9.66 м.д. в случае иодного комплекса **14** и H_{6'} к δ_H 9.37 м.д. в случае бромидного комплекса **15**. В ¹³C ЯМР-спектрах иминовые углероды прописываются в диапазоне δ_C 171.2–173.9 м.д. Химические сдвиги ЯМР ¹H соответствуют плоскоквадратным *цис*-галоген-ионным приридин-иминовым комплексам, описанным в литературе [34, 61–66]. Не наблюдалось химических сдвигов ¹³C, которые характерны для ДМСО, включенного в координационную сферу палладия, в отличие от комплексов из нашей предыдущей работы [30]. Элементный анализ впервые синтезированных комплексов соответствует предлагаемым структурам и подтверждает их чистоту.

Смешанный комплекс **17** получают при реакции комплекса **6** с избытком KBr, что подтверждено РСА и элементарным анализом (схема 5). Методом ЯМР ¹H установлены молярные соотношения четырех комплексов, входящих в смесь. Комплексы отличаются δ_H (H_{6'}) и иминного протона (табл.1), что позволило установить их соотношение по интегралам сигналов.

Схема 5



i. 5 эквивалентов KBr, CH₃CN, бч, кипячение.

Таблица 1

Мольные доли и характеристические сигналы ЯМР-комплексов, входящих в состав смешанного комплекса 17

X:=	Y:=	мольная доля, %	$\delta_{\text{H}} (\text{H}_6')$, м.д.	δ_{H} иминногопротона, м.д.
Br	Br	39	9.31–9.33 (м)	8.85 (с)
Br	Cl	14	9.31–9.33 (м)	8.83 (с)
Cl	Br	23	9.08 (д, $J = 3.6$)	8.87 (с)
Cl	Cl	24	9.05 (д, $J = 4.8$)	8.90 (с)

Соединения **16** (рис. 1) и **17** (рис. 2) кристаллизуются в centrosymmetric пространственной группе $P2_1/c$ моноклинной сингонии. Оба комплекса в качестве лигандов содержат как хлорид, так и бромид анионы в разных пропорциях. Соотношение атомов галогенов для соединения **16** – Br_{0.58}Cl_{1.42}, для соединения **17** – Br_{1.15}Cl_{0.85}. Оба кристалла являются изоморфными по отношению к кристаллу аналогичного комплекса, содержащего только атомы хлора [38]. Параметры элементарных ячеек для всех трех изоморфов весьма близки, при этом их объемы закономерно возрастают по мере увеличения количества брома в ряду: кристалл из [38] 1860.3(7) Å³, **16** 1892.4(5) Å³, **17** 1915.2(6) Å³. Геометрия комплексов для изоморфов также практически одинакова. Во всех комплексах атом палладия имеет плоскоквадратное окружение, длины связей Pd–N лежат в очень узком интервале 2.020–2.032 Å. Длины связей Pd–Hal сравнить не совсем корректно вследствие большой погрешности определения координат разупорядоченных

атомов хлора и брома. Диэдральные углы между плоскостями арильного цикла заместителя и пятичленного палладацикла одинаковы в пределах погрешностей и равны 89°. Полный набор кристаллографических данных депонирован в Кембриджской базе структурных данных под номерами CCDC 2045987 (**16**), 2045986 (**17**) и может быть запрошен по адресу www.ccdc.cam.ac.uk. Оценка стабильности соединений в растворе является одним из важных факторов при биологических исследованиях, проводимых под воздействием определенных физиологических условий. Известно, что при использовании *phosphate-buffered saline* pH 7.4 (PBS), который часто применяется в качестве буфера в биологических исследованиях [67], возможно образование плохо растворимого фосфата палладия [68]. Тем не менее, существует ряд работ [30, 69–77], в которых продемонстрирована возможность использование PBS с палладиевыми соединениями. Эксперимент, направленный на определение стабильности синтезированных соеди-

нений в условиях исследования [30] не выявил деградации комплекса: отсутствие палладиевой черни и $\text{Pd}_3(\text{PO}_4)_2$. Идентичность комплекса **6** оценена ^1H ЯМР-спектром после повторного выделения. Также необходимо дополнительно изучить устойчивость вещества к

ДМСО [78]. Устойчивость была доказана на примере комплекса **15**. ЯМР-спектр раствора вещества **15** в ДМСО- d_6 не изменился после трехсуточного выдерживания в термостате при 37°C .

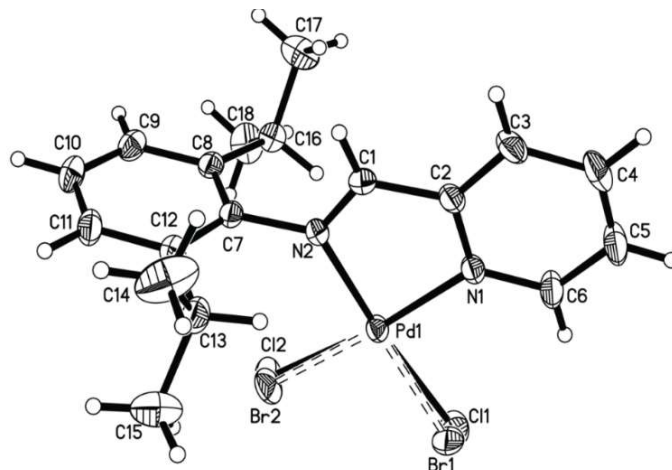


Рис. 1. Структура соединения **16** по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30%-ной вероятностью

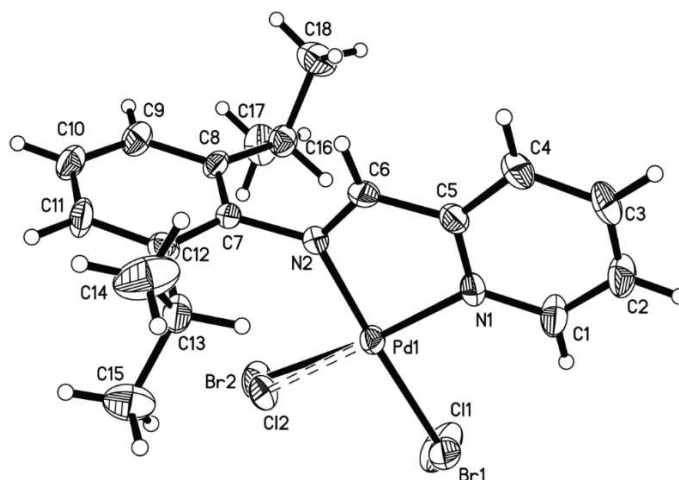


Рис. 2. Структура соединения **17** по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30%-ной вероятностью

Далее исследована цитотоксическая активность комплексов **1–11**, **13–15** на клеточной линии НЕК-293 (эмбриональные клетки почки человека). В результате расчета значения 50% ингибирующей концентрации (IC_{50}) для полученных соединений в отношении клеток линии НЕК-293 все комплексы показали отсутствие цитотоксической активности (концентрация IC_{50} более 100 мкМ).

Дополнительно на примере комплекса **15** проведено исследование на острую токсичность на 20 мышах-самцах. В процессе наблюдения за экспериментальными группами у большинства особей наблюдались следующие кратковременные токсические проявления в первые 3–4 часа после внутрибрюшинного введения исследуемого вещества: затрудненное дыхание, ограничение подвижности, птоз

(закрытые/зажмуренные) глаза, временный отказ от «поведения патрулирования». По ис-

течении указанного выше времени выраженность токсических признаков снижалась.

Таблица 2

Смертность мышей в зависимости от дозировки вещества 15

Доза, мг/кг	Количество животных	Выжило	Умерло	Смертность, %
316	4	4	0	0
631	4	4	0	0
1260	4	4	0	0
2500	4	4	0	0
5000	4	4	0	0

На основе полученных данных вещество обладает низкой токсичностью при внутрибрюшинном введении ($LD_{50} > 5000$ мг/кг), что позволяет отнести его к классу 4 – «малотоксичные», согласно ГОСТу 12.01.007.76, к классу 6 – «относительно безвредно» согласно модифицированной классификацией организации экономического содействия и развития (OECD) [79].

Для исследования MAO ингибирующей активности корректнее использовать выделенные ферменты MAO-A и MAO-B [24,26]. Для изучения антипаркинсонового действия корректнее использовать модельных животных [80]. Не имея возможности сделать ни первого, ни второго, мы выбрали промежуточный вариант. При изучении MAO ингибирования в качестве модельного объекта был использован головной мозг мышей [81]. Так как концентрация MAO-B в головном мозге примерно в четыре раза превосходит концентрацию MAO-A [1], в качестве положительного контроля были использованы преимущественно MAO-B ингибиторы (разагелин и селегелин) [82]. K_2PdCl_4 не может быть использован в качестве препарата сравнения, так как методика предполагает экспозицию комплексов с ДМСО и PBS. Результаты по исследованию MAO ингибирования приведены в табл. 3. Исследуемые соеди-

нения в концентрации 100 мкМ характеризовались меньшей активностью по отношению к контрольным, MAO-ингибирующая активность соответствовала 61–31% .

При сравнении показателей IC_{50} **6**, **14**, **15** было установлено, что замещение хлора бромом в комплексе палладия **14** увеличивает MAO ингибирующую активность, в то время как замещение хлора иодом в комплексе палладия **15** приводит к потере активности. Присутствие сильных электронодонорных групп, таких как метокси **11**, умеренно повышает активность по отношению к MAO, но сильная электроакцепторная группа, такая как нитро **13**, усиливает ингибирование MAO в большей степени. Можно предположить, что нитро- и метокси-группы повышают растворимость комплексов в воде. Однако растворимость всех комплексов в вводе незначительна (<5мг/л). Отмечено, что *орто*-замещение в комплексах **5** и **6** также увеличивает MAO ингибирующую активность. Сравнение MAO ингибирующей активности комплексов палладия с их лигандами осуществлялось в нашей предыдущей работе [30]. Тогда было показано отсутствие MAO ингибирующей активности лигандов. В настоящей работе аналогичное сравнение невозможно, так как пиридиниминовые лиганды, но не их комплексы, являются гидролити-

чески неустойчивыми. Избранный метод исследования не позволяет установить механизм ингибирования: конкурентный или неконкурентный.

Как говорилось ранее, ферменты MAO локализованы во внешней мембране митохондрий, поэтому синтезированному веществу

необходимо проникать через ГЭБ (гематоэнцефалический барьер). С этой целью была измерена лиофильность комплекса **15**: $\log P=2.15\pm 0.04$. Значение близко к лиофильности разагелина $\log P=2.10$ [83], что подтверждает способность комплекса **15** проникать в мозг.

Таблица 3

MAO ингибирующая активность различных комплексов 1–11, 13–15 и препаратов сравнения, испытанных на головном мозге мыши

Соединение	Активность фермента*, %	Концентрация IC ₅₀ (мкМ)
1	61.34±4.99	>100
2	60.31±4.67	>100
3	38.20±1.53	42.74±6.17
4	47.18±3.36	33.47±3.91
5	39.20±1.88	17.66±1.51
6	30.88±0.68	26.01±3.16
7	62.57±4.39	>100
8	69.48±2.17	>100
9	55.78±5.87	>100
10	57.85±5.18	>100
11	30.93±2.27	32.73±3.01
13	34.14±4.48	15.31±1.96
14	78.83±0.47	>100
15	37.89±1.76	13.09±2.04
разагелин	18.71±1.62	3.53±0.08
селегелин	23.49±2.10	1.87±0.22

* MAO при концентрации вещества 100 мкМ

Заключение

Нами использована новая *one-pot* реакция анилинов в качестве метода эффективного синтеза ряда пиридиниминовых комплексов палладия (II). Часть полученных соединений: **5**, **13**, **15** ингибируют фермент MAO с умеренными значениями IC₅₀: 13.09–17.66 мкМ. Следует отметить, что замещение в положении 2,6 анилинового кольца приводит к образованию наиболее активных комплексов. Кроме того, присутствие нитрогруппы в анилиновом кольце, а также присутствие бромидов в координационном узле, увеличивают ингибирование MAO. Ни одно из соединений не проявило цитотоксичности при изученных концентрациях.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Министерства образования и науки Пермского края в рамках научного проекта № 19-43-59003 и государственного задания АААА-А19-119031890083-9.

Благодарности

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Исследования материалов и вещества» ПФИЦ УрО РАН. Авторы также выражают благодарность О. А. Майоровой за получение спектров ЯМР, И. А. Борисовой за регистрацию ИК-спектров, А. В. Харитоновой

за проведение элементного анализа (С, Н, N), М.В. Дмитриеву за РСА, В. Н. Баулиной за получение спектров УФ, А. И. Андрееву, Д. Ю. Апушкину и И. И. Коволенко за помощь в измерении отстрой токсичности, а Ю. А. Белоглазовой, А. О. Ворониной и Д. В. Ерошенко за помощь в MAO экспериментах.

Список литературы

1. Hong R., Li X. Discovery of monoamine oxidase inhibitors by medicinal chemistry approaches // *Med Chem Commun.* 2019. Vol. 10. P. 10–25.
2. Youdim M. B., Lavie L. Selective MAO-A and B inhibitors, radical scavengers and nitric oxide synthase inhibitors in Parkinson's disease // *Life Sciences.* 1994. Vol. 55. Iss. 25–26. P. 2077–2082.
3. Скайерс Р. Ф. Открытие форм моноаминоксидаз А и В // *Вопросы медицинской химии.* 1997. Т. 43, № 6. С. 433–439.
4. Kopin I. J. Features of the Dopaminergic Neurotoxin MPTP // *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1992. Vol. 648. P. 96–104.
5. Chiba K., Trevor A., Castagnoli N. Metabolism of the neurotoxic tertiary amine, MPTP, by brain monoamine oxidase // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1984. Vol. 120. Iss. 2. P. 574–578.
6. Garpenstrand H., Ekblom J., Forslund K. et al. Platelet monoamine oxidase activity is related to MAOB intron 13 genotype // *Journal of Neural Transmission.* 2000. Vol. 107. P. 523–530.
7. Nicotra A., Pierucci F., Parvez H., Senatori O. Monoamine Oxidase Expression During Development and Aging // *NeuroToxicology.* 2004. Vol. 25. Iss. 1–2. P. 155–165.
8. Chiuccariello L., Houle S., Miller L. et al. Elevated Monoamine Oxidase A Binding During Major Depressive Episodes Is Associated with Greater Severity and Reversed Neurovegetative Symptoms // *Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 39. P. 973–980.
9. Baldinger-Melich P., Gryglewski G., Philippe C. et al. The effect of electroconvulsive therapy on cerebral monoamine oxidase A expression in treatment-resistant depression investigated using positron emission tomography // *Brain Stimulation.* 2009. Vol. 12. Iss. 1. P. 714–723.
10. Лазарева Н. Ф., Лазарев И. М. Дегидрохлорирование хлороформа N-[метил-N,N-]бис(силатранилметил)амином // *Известия Академии наук. Серия химическая.* 2011. № 3. С. 585–588.
11. Chirkova Z. V., Tukhvatshin R. S., Filimonov S. I. et al. Synthesis of 7,8-dicyанопyrimido[2,1-b][1,3]benzothiazoles // *Mendeleev Communications.* 2013. Vol. 23. Iss. 4. P. 215–216.
12. Смолина А. В., Котельникова Р. А., Полетаева Д. А. и др. Влияние водорастворимых производных фуллерена C60 на каталитическую активность моноаминоксидазы В и их мембранотропные свойства // *Известия Академии наук. Серия химическая.* 2016. № 3. С. 784–789.
13. Николаева Н. С., Солдатов Ю. В., Смолина А. В. и др. Влияние фторсодержащих производных тетрагидрокарбазолов на ферменты окислительного дезаминирования биогенных аминов и на процесс перекисного окисления липидов // *Известия Академии наук. Серия химическая.* 2017. № 5. С. 870–874.

14. Chirkova Z. V., Kabanova M. V., Filimonov S. I. et al. An investigation of the monoamine oxidase inhibition properties of pyrrolo[3,4-f]indole-5,7-dione and indole-5,6-dicarbonitrile derivatives // *Drug Development Research*. 2018. Vol. 79. Iss. 2 P. 81–93.
15. Altintop M. D., Sever B., Osmaniye D. et al. Design, synthesis, *in vitro* and *in silico* evaluation of new pyrrole derivatives as monoamine oxidase inhibitors // *Archiv der Pharmazie*. 2018. Vol. 35. Iss. 7. P. 1800082.
16. Shetnev A., Osipyanyan A., Baykov S. et al. Novel monoamine oxidase inhibitors based on the privileged 2-imidazoline molecular framework // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2019. Vol. 29. Iss. P. 40–46.
17. Shetnev A., Shlenez R., Efimova J. et al. 1,3,4-Oxadiazol-2-ylbenzenesulfonamides as privileged structures for the inhibition of monoamine oxidase B // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2019. Vol. 29. Iss. 21. P. 126677–126678.
18. Chirkova Z. V., Kabanova M. V., Filimonov S. I. et al. Optimization of pyrrolo[3,4-f]indole-5,7-dione and indole-5,6-dicarbonitrile derivatives as inhibitors of monoamine oxidase // *Drug Development Research*. 2019. Vol. 80. Iss. 7. P. 970–980.
19. Shetnev A., Baykov S., Kalinin S. et al. 1,2,4-Oxadiazole/2-Imidazoline Hybrids: Multi-target-directed Compounds for the Treatment of Infectious Diseases and Cancer // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20. Iss. 7. P. 1699–1699.
20. Gama N. H., Elkhadir A. Y. F., Gordhan B. G. et al. Activity of phosphino palladium(II) and platinum(II) complexes against HIV-1 and *Mycobacterium tuberculosis* // *BioMetals*. 2016. Vol. 29. P. 637–650.
21. Liu W., Gust R. Update on metal N-heterocyclic carbene complexes as potential anti-tumor metallodrugs // *Coordination Chemistry Reviews*. 2016. Vol. 329. Iss. 15. P. 191–213.
22. Soman S., Keatinge M., Moein M. et al. Inhibition of the mitochondrial calcium uniporter rescues dopaminergic neurons in pink1^{-/-} zebrafish // *European Journal of Neuroscience*. 2017. Vol. 45. Iss. 4. P. 528–535.
23. Родионов А. Н., Снегур Л. В., Сименел А. А. и др. Ферроцен-модификация аминокислот: синтез и биологическое действие на гиппокамп головного мозга // *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2017. № 1. С. 136–142.
24. Файнгольд И. И., Котельникова Р. А., Смолина А. В. и др. Антиоксидантная активность тетранитрозильного комплекса железа с тиосульфатными лигандами и его влияние на каталитическую активность митохондриальных ферментов в опытах *in vitro* // *Доклады Академии наук*. 2019. Т. 488, № 5. С. 571–575.
25. Yang D.-d., Wang R., Zhu J.-l. et al. Synthesis, crystal structures, molecular docking, *in vitro* monoamine oxidase-B inhibitory activity of transition metal complexes with 2-{4-[bis (4-fluorophenyl)methyl]piperazin-1-yl} acetic acid // *Journal of Molecular Structure*. 2017. Vol. 1128. Iss. 15. P. 493–498.
26. Татьянаенко Л. В., Соколова Н. В., Мошковский Ю. Ш. Сравнительное исследование механизма действия биологически активных соединений на мембраносвязанную митохондриальную моноаминоксидазу и

- Ca²⁺, Mg²⁺ -зависимую АТФ-азу сакроплазматического ретикулума // Вопросы медицинской химии. 1982. Т. 28. С. 126–130.
27. Orestano G. The pharmacologic action of palladium chloride // *Bollettino – Societa Italiana bi Biologia Sperimentale*. 1933. Vol. 8. P. 1154–1156.
28. Martínez-Calvo M., Couceiro J. R., Destito P. et al. Intracellular Deprotection Reactions Mediated by Palladium Complexes Equipped with Designed Phosphine Ligands // *ACS Catalysis*. 2018. Vol. 8. P. 6055–6061.
29. Albert J., Cadena J. M., González A. et al. The first NH aldimineorganometallic compound. Isolation and crystal structure // *ChemComm*. 2003. Vol. 41. Iss. 4. P. 528–529.
30. Денисов М. С., Дмитриев М. В., Ерошенко Д. В. и др. Катионно-анионные комплексы PdII с катионом адамантилимидазолия: синтез, структурные исследования и маонгибирующая активность // *Журнал неорганической химии*. 2019. Т. 64, № 1. С. 38–50.
31. Rhee E. S., Shine H. J. Heavy-atom kinetic isotope effects and mechanism of the acid-catalyzed o-semidine and p-semidine rearrangements and disproportionation of 4,4'-dichlorohydrazobenzene // *Journal of the American Chemical Society*. 1986. Vol. 108. Iss. 5. P. 1000–1006.
32. Mathews C. J., Smith P. J., Welton T. Novel palladium imidazole catalysts for Suzuki cross-coupling reactions // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. 2003. Vol. 206. Iss. 1–2. P. 77–82.
33. Cloete J., Mapolie S. F. Functionalized pyridinyl-imine complexes of palladium as catalyst precursors for ethylene polymerization // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. 2006. Vol. 243. Iss. 2. P. 221–225.
34. Park S., Lee J., Jeong J. H. et al. Palladium(II) complexes containing N,N'-bidentate imine ligands derived from picolinaldehyde and substituted anilines: Synthesis, structure and polymerisation of methyl methacrylate // *Polyhedron*. 2018. Vol. 151. Iss. 1. P. 82–89.
35. García-Friaza G., Fernández-Botello A., Pérez J. M. Synthesis and characterization of palladium(II) and platinum(II) complexes with Schiff bases derivatives of 2-pyridincarboxyaldehyde. Study of their interaction with DNA // *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2006. Vol. 100. Iss. 8. P. 1368–1377.
36. Cuevas J. V., García-Herbosa G. Base-catalyzed dehydrogenation of palladium(II) amino to imino complexes // *Inorganic Chemistry Communications*. 1998. Vol. 1. Iss. 10. P. 372–374.
37. Laine T. V., Piironen U., Lappalainen K. et al. Pyridinylimine-based nickel(II) and palladium(II) complexes: preparation, structural characterization and use as alkene polymerization catalysts // *Journal of Organometallic Chemistry*. 2000. Vol. 606. Iss. 2. P. 112–124.
38. Laine T. V., Klinga M., Leskelä M. Synthesis and X-ray Structures of New Mononuclear and Dinuclear Diimine Complexes of Late Transition Metals // *European Journal of Inorganic Chemistry*. 1999. Vol. 1999. Iss. 6. P. 959–964.
39. Dong Y.-W., Fan R.-Q., Chen W. et al. Different conjugated system Zn(II) Schiff base complexes: supramolecular structure, luminescent properties, and applications in the PMMA-doped hybrid materials // *Dalton Transactions*. 2017. Vol. 46. P. 1266–1276.

40. Anglemyer A., Horvath H. T., Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. Vol. 29. P. 1–40.
41. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
42. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Хабриева Р. У. М.: ОАО «Издательство Медицина», 2005. 832 с.
43. Прозоровский В. Б. Психофармакология и биологическая наркология. 2007. Т. 7, № 3. С. 2090–2120.
44. Thull U., Testa B. Screening of unsubstituted cyclic compounds as inhibitors of monoamine oxidases // *Biochemical Pharmacology*. 1994. Vol. 47. Iss. 22 P. 2307–2310.
45. Andrade J. M., Passos C. S., Dresch R. R. et al. Chemical analysis, antioxidant, antichemotactic and monoamine oxidase inhibition effects of some pteridophytes from Brazil // *Pharmacognosy Magazine*. 2014. Vol. 10. Iss. 37. P. 100–109.
46. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall, R. J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // *The Journal of Biological Chemistry*. 1951. Vol. 193. Iss. 1. P. 265–275.
47. Gonçalves B. M. F., Salvador J. A. R., Marín S., Cas-cante M. Synthesis and anticancer activity of novel fluorinated asiatic acid derivatives // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016. Vol. 114. P. 101–117.
48. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33.
49. Sheldrick G.M. A short history of SHELX // *Acta Crystallographica Section A* 2008. Vol. A64. P. 112–122.
50. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL // *Acta Crystallographica Section C*. 2015. Vol. C71. 3–8.
51. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J et al. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program // *Journal of Applied Crystallography*. 2009. Vol. 42. P. 339–341.
52. Zhang W., Wu B., Sun W.-H. 21 - Synthesis, Characterization and Ethylene Reactivity of 2-Ester-6-iminopyridyl Metal Complexes // *Studies in Surface Science and Catalysis*. 2006. Vol. 161. P. 141–146.
53. Roy A. S., Saha P., Mitra P. et al. Unsymmetrical diimine chelation to M(II) (M = Zn, Cd, Pd): atropisomerism, pi–pi stacking and photoluminescence // *Dalton Transactions*. 2011. Vol. 40. P. 7375–7384.
54. Motswainyana W. M., Onani M. O., Jacobs J., Meervelt L. V. Dichlorido{2-[(2,6-diethyl-phenyl)imino-methyl]quinoline-κ²N,N'}palladium(II) acetonitrile monosolvate // *Acta Crystallographica Section C*. 2012. Vol. 68. P. m356–m358.
55. Tanaka M., Kataoka H., Yano S. et al. Anticancer effects of newly developed chemotherapeutic agent, glycoconjugated palladium (II) complex, against cisplatin-resistant gastric cancer cells // *BMC Cancer*. 2013. Vol. 13. P. 237–346.
56. Tang Y., Zeng Y., Hu Q. et al. Efficient Catalyst for Both Suzuki and Heck Cross-Coupling Reactions: Synthesis and Catalytic Behaviour

- of Geometry- Constrained Iminopyridylpalladium Chlorides // *Advanced Synthesis and Catalysis*. 2016. Vol. 358. Iss. 16. P. 2642–2651.
57. Lai Y., Zong Z., Tang Y. et al. Highly bulky and stable geometry-constrained iminopyridines: Synthesis, structure and application in Pd-catalyzed Suzuki coupling of aryl chlorides // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2017. Vol. 13. P. 213–221.
58. Денисов М.С., Глушков В.А. Пиридиниминовый комплекс палладия(II) на основе олеанана // *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2020. №. 10. С. 2013–2016.
59. Glushkov V. A., Denisov M. S., Gorbunov A. A. et al. Adamantanyl-substituted PEPPSI-type palladium(II) N-heterocyclic carbene complexes: synthesis and catalytic application for C–H activation of substituted thiophenes // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2019. Vol. 55. P. 217–228.
60. Zhang W., Tang X., Ma H. et al. {2-[1-(2,6-Diisopropylphenylimino)ethyl]pyridyl}-palladium Dibromide Polymorphs Originating from Different Br $\cdots\pi$ and C–H \cdots Br Contacts // *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2008. Vol. 2008. Iss. 18. P. 2830–2836.
61. Pratihari P., Jha S., Mondal T. K. et al. Palladium(II) complexes of N-[(2-pyridyl)methylidene]- α (or β)-aminonaphthalene: Single crystal X-ray structure of di-chloro-N-[(2-pyridyl)methylidene]- β -aminonaphthalene]-palladium(II), Pd(β -NaiPy)Cl₂, spectra and DFT, TD-DFT study // *Polyhedron*. 2007. Vol. 26. Iss. 20. P. 4328–4344.
62. Reddy E. R., Trivedi R., Sarma A. V. S. et al. Sugar-boronate ester scaffold tethered pyridyl-imine palladium(II) complexes: synthesis and their in vitro anticancer evaluation // *Dalton Transactions*. 2015. Vol. 44. P. 17600–17616.
63. Song Y., Xu Z., Sun Q., et al. Chloro-bridged complexes of copper(II) and manganese(II) derived from unsymmetric bidentate ligands: synthesis, crystal structure and characterization // *Journal of Coordination Chemistry*. 2007. Vol. 60. Iss. 21. P. 2351–2359.
64. Ronson T. K., Zarra S., Black S. P., Nitschke J. R. Metal–organic container molecules through subcomponent self-assembly // *ChemComm*. 2013. Vol. 49. P. 2476–2490.
65. Cloete J., Mapolie S. F. Functionalized pyridyl–imine complexes of palladium as catalyst precursors for ethylene polymerization // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. 2006. Vol. 243. Iss. 2. P. 221–225.
66. Zhang W., Sun W.-H., Wu B. et al. Synthesis of palladium complexes containing 2-methoxycarbonyl-6-iminopyridine ligand and their catalytic behaviors in reaction of ethylene and norbornene // *Journal of Organometallic Chemistry*. 2006. Vol. 691. P. 4759–4767
67. Таблетки фосфатно-солевого буфера pH 7.4 <https://paneco.ru/products/tabletki-fosfatno-solevogo-bufer-a-ph-7-4-2> (дата обращения: 01.03.2021).
68. Ефименко И. А., Чураков А. В., Иванова Н. А. Катионно-анионные комплексы палладия: влияние характера водородных связей на их стабильность и биологическую активность // *Журнал неорганической химии*. 2017. Т. 62, № 11. С. 1476–1485.
69. 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. Iss. 6. P. 491–497.

70. 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) // *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*. 2005. Vol. 631. P. 2258–2264.
71. 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. Iss. 1. P. 152–157.
72. 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. Iss. 12. P. 2035–2055.
73. 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. Iss. 17. P. 4359–4368.
74. Al-Khodir F. A. I., Refat M. S. Synthesis, spectroscopic, thermal analyses, and anticancer 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. P. 1734–1744.
75. 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. P. 1137–1143.
76. Serratrice M., Maiore L., Zucca A. et al. Cytotoxic properties of a new organometallic platinum(ii) complex and its gold(I) heterobimetallic derivatives // *Dalton Transactions*. 2016. Vol. 45. P. 579–590.
77. Ghdayeb 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. Iss. 10. P. 222–230.
78. Cassells I., Stringer T., Hutton A. T. et al. Impact of various lipophilic substituents on ruthenium(II), rhodium(III) and iridium(III) salicylaldimine-based complexes: synthesis, in vitro cytotoxicity studies and DNA interactions // *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. 2018. Vol. 23. P. 763–774.
79. Oecd guideline for testing of chemicals, U.S. National Institute of Environmental Health Sciences
80. Григорьян Г.А., Базян А.С. Экспериментальные модели болезни паркинсона на животных // *Успехи физиологических наук*. 2007. Т. 38, № 4. С. 80–88.
81. Lee S.-J., Chung H.-Y., Lee I.-K. et al. Phenolics with Inhibitory Activity on Mouse Brain Monoamine Oxidase (MAO) from Whole Parts of *Artemisia vulgaris* L (Mugwort) // *Food Science and Biotechnology*. 2000. Vol. 9. P. 179–182.
82. Finberg J. P., Rabey J. M. Inhibitors of MAO-A and MAO-B in Psychiatry and Neurology // *Frontiers in Pharmacology*. 2016. Vol. 7. P. 340–342.
83. Delogu G. L., Pintus F., Mayán L. et al. MAO Inhibitory Activity of Bromo-2-phenylbenzofurans: Synthesis, in vitro Study

and Docking Calculations // *MedChemCommun.* 2017. Vol. 8. Iss. 9. P. 1788–1796.

References

1. Hong R., Li X. (2019), “Discovery of monoamine oxidase inhibitors by medicinal chemistry approaches” *MedChemCommun.* Vol. 10. P. 10–25.
2. Youdim M. B., Lavie L. (1994), “Selective MAO-A and B inhibitors, radical scavengers and nitric oxide synthase inhibitors in Parkinson's disease” *Life Sciences.* Vol. 55. Iss. 25–26. P. 2077–2082.
3. Squires R. F. (1997), “The discovery of monoamine oxidases A and B” *Voprosy meditsinskoi khimii.* Vol. 43. Iss. 6. P. 433.
4. Kopin I. J. (1992), “Features of the Dopaminergic Neurotoxin MPTP” *Annals of the New York Academy of Sciences.* Vol. 648. P. 96–104.
5. Chiba K., Trevor A., Castagnoli N. (1984) “Metabolism of the neurotoxic tertiary amine, MPTP, by brain monoamine oxidase” *Biochemical and Biophysical Research Communications.* Vol. 120. Iss. 2. P. 574–578.
6. Garpenstrand H., Ekblom J., Forslund K. et al. (2000) “Platelet monoamine oxidase activity is related to MAOB intron 13 genotype” *Journal of Neural Transmission.* Vol. 107. P. 523–530.
7. Nicotra A., Pierucci F., Parvez H., Senatori O. (2004) “Monoamine Oxidase Expression During Development and Aging” *NeuroToxicology.* Vol. 25. Iss. 1–2. P. 155–165.
8. Chiucciariello L., Houle S., Miller L. et al. (2014) “Elevated Monoamine Oxidase A Binding During Major Depressive Episodes Is Associated with Greater Severity and Reversed Neurovegetative Symptoms” *Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 39. P. 973–980.
9. Baldinger-Melich P., Gryglewski G., Philippe C. et al. (2009) “The effect of electroconvulsive therapy on cerebral monoamine oxidase A expression in treatment-resistant depression investigated using positron emission tomography” *Brain Stimulation.* Vol. 12. Iss. 1. P. 714–723.
10. Lazareva N. F. (2011) “N-(silylmethyl)amines, -amides, and -amino acids: biological activity and prospects in drug synthesis” *Russian Chemical Bulletin.* Vol. 60. P. 615–632.
11. Chirkova Z. V., Tukhvatshin R. S., Filimonov S. I. et al. (2013) “Synthesis of 7,8-dicyanopyrimido[2,1-b][1,3]benzothiazoles” *Mendelev Communications.* Vol. 23. Iss. 4. P. 215–216.
12. Smolina A. V., Kotelnikova R. A., Poletaeva D. A. et al. (2016) “Influence of water-soluble derivatives of [60]fullerene on catalytic activity of monoamine oxidase B and their membranotropic properties” *Russian Chemical Bulletin.* Vol. 65. P. 784–789.
13. Nikolaeva N. S., Soldatova Y. V., Smolina A. V. et al. (2017) “Effect of fluorinated tetrahydrocarbazole derivatives on the enzymes of oxidative deamination of biogenic amines and on the process of lipid peroxidation” *Russian Chemical Bulletin.* Vol. 66. Iss. 5. P. 870–874.
14. Chirkova Z. V., Kabanova M. V., Filimonov S. I. et al. (2018) “An investigation of the monoamine oxidase inhibition properties of pyrrolo[3,4-f]indole-5,7-dione and indole-5,6-dicarbonitrile derivatives” *Drug Development Research.* Vol. 79. Iss. 2. P. 81–93.
15. Altintop M. D., Sever B., Osmaniye D. et al. (2018) “Design, synthesis, in vitro and in silico evaluation of new pyrrole derivatives as mono-

- amine oxidase inhibitors” *Archiv der Pharmazie*. Vol. 35. Iss. 7. P. 1800082.
16. Shetnev A., Osipyan A., Baykov S. et al. (2019) “Novel monoamine oxidase inhibitors based on the privileged 2-imidazoline molecular framework” *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. Vol. 29. Iss. P. 40–46.
17. Shetnev A., Shlencev R., Efimova J. et al. (2019) “1,3,4-Oxadiazol-2-ylbenzenesulfonamides as privileged structures for the inhibition of monoamine oxidase B” *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. Vol. 29. Iss. 21. P. 126677–126678.
18. Chirkova Z. V., Kabanova M. V., Filimonov S. I. et al. (2019) “Optimization of pyrrolo[3,4-f]indole-5,7-dione and indole-5,6-dicarbonitrile derivatives as inhibitors of monoamine oxidase” *Drug Development Research*. Vol. 80. Iss. 7. P. 970–980.
19. Shetnev A., Baykov S., Kalinin S. et al. (2019) “1,2,4-Oxadiazole/2-Imidazoline Hybrids: Multi-target-directed Compounds for the Treatment of Infectious Diseases and Cancer” *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20. Iss. 7. P. 1699–1699.
20. Gama N. H., Elkhadir A. Y. F., Gordhan B. G. et al. (2016) “Activity of phosphino palladium(II) and platinum(II) complexes against HIV-1 and *Mycobacterium tuberculosis*” *Bio-Metals*. 2016. Vol. 29. P. 637–650.
21. Liu W., Gust R. (2016) “Update on metal N-heterocyclic carbene complexes as potential anti-tumor metallodrugs” *Coordination Chemistry Reviews*. 2016. Vol. 329. Iss. 15. P. 191–213.
22. Soman S., Keatinge M., Moein M. et al. (2017) “Inhibition of the mitochondrial calcium uniporter rescues dopaminergic neurons in *pink1*^{-/-} zebrafish” *European Journal of Neuroscience*. Vol. 45. Iss. 4. P. 528–535.
23. Rodionov A. N., Snegur L. V., Simenel A. A. et al. (2017) “Ferrocene-modified amino acids: synthesis and in vivo bioeffects on hippocampus” *Russian Chemical Bulletin*. Vol. 66. P. 136.
24. Faingold I. I., Kotelnikova R. A., Smolina A. V. et al. (2019) “antioxidant activity of tetranitrosyl iron complex with thiosulfate ligands and its effect on catalytic activity of mitochondrial enzymes in vitro” *Doklady Akademii Nauk*. Vol. 488. Iss. 1. P. 342–345.
25. Yang D.-d., Wang R., Zhu J.-l. et al. (2017) “Synthesis, crystal structures, molecular docking, in vitro monoamine oxidase-B inhibitory activity of transition metal complexes with 2-{4-[bis (4-fluorophenyl)methyl]piperazin-1-yl} acetic acid” *Journal of Molecular Structure*. 1128. Iss. 15. P. 493–498.
26. Tat’yanenko L.V., Sokolova N.V., Moshkovsky Y.S. (1982), “Mechanism of effect of biologically active substances on the membrane-bound mitochondrial monoamine oxidase and Ca²⁺, Mg²⁺ - dependent ATPase in sarcoplasmic reticulum” *Voprosy meditsinskoi khimii*. Vol. 28. P. 126–131.
27. Orestano G. (1933) “The pharmacologic action of palladium chloride” *Bollettino – Societa Italiana di Biologia Sperimentale* Vol. 8. P. 1154–1156.
28. Martínez-Calvo M., Couceiro J. R., Destito P. et al. (2018) “Intracellular Deprotection Reactions Mediated by Palladium Complexes Equipped with Designed Phosphine Ligands” *ACS Catalysis*. 2018. Vol. 8. P. 6055–6061.
29. Albert J., Cadena J. M., González A. et al. (2003) “The first NH aldimineorganometallic

- compound. Isolation and crystal structure” *ChemComm*. Vol. 41. Iss. 4. P. 528–529.
30. Denisov M. S., Dmitriev M. V., Eroshenko D. V. et al. (2019) “Cationic—Anionic Pd(II) Complexes with Adamantylimidazolium Cation: Synthesis, Structural Study, and MAO-Inhibiting Activity” *Russian Journal of Inorganic Chemistry*. Vol. 64. Iss. 1. P. 56–67.
31. Rhee E. S., Shine H. J. (1986) “Heavy-atom kinetic isotope effects and mechanism of the acid-catalyzed o-semidine and p-semidine rearrangements and disproportionation of 4,4'-dichlorohydrazobenzene” *Journal of the American Chemical Society*. Vol. 108. Iss. 5. P. 1000–1006.
32. Mathews C. J., Smith P. J., Welton T. (2003) “Novel palladium imidazole catalysts for Suzuki cross-coupling reactions” *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. Vol. 206. Iss. 1–2. P. 77–82.
33. Cloete J., Mapolie S. F. (2006) “Functionalized pyridinyl-imine complexes of palladium as catalyst precursors for ethylene polymerization” *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. Vol. 243. Iss. 2. P. 221–225.
34. Park S., Lee J., Jeong J. H. et al. (2018) “Palladium(II) complexes containing N,N'-bidentate imine ligands derived from picolinaldehyde and substituted anilines: Synthesis, structure and polymerisation of methyl methacrylate” *Polyhedron*. Vol. 151. Iss. 1. P. 82–89.
35. García-Friaza G., Fernández-Botello A., Pérez J. M. (2006) “Synthesis and characterization of palladium(II) and platinum(II) complexes with Schiff bases derivatives of 2-pyridincarboxyaldehyde. Study of their interaction with DNA” *Journal of Inorganic Biochemistry*. Vol. 100. Iss. 8. P. 1368–1377.
36. Cuevas J. V., García-Herbosa G. (1998) “Base-catalyzed dehydrogenation of palladium(II) amino to imino complexes” *Inorganic Chemistry Communications*. Vol. 1. Iss. 10. P. 372–374.
37. Laine T. V., Piironen U., Lappalainen K. et al. (2000) “Pyridinylimine-based nickel(II) and palladium(II) complexes: preparation, structural characterization and use as alkene polymerization catalysts” *Journal of Organometallic Chemistry*. Vol. 606. Iss. 2. P. 112–124.
38. Laine T. V., Klinga M., Leskelä M. (1999) “Synthesis and X-ray Structures of New Mononuclear and Dinuclear Diimine Complexes of Late Transition Metals” *European Journal of Inorganic Chemistry*. Vol. 1999. Iss. 6. P. 959–964.
39. Dong Y.-W., Fan R.-Q., Chen W. et al. (2017) “Different conjugated system Zn(II) Schiff base complexes: supramolecular structure, luminescent properties, and applications in the PMMA-doped hybrid materials” *Dalton Transactions*. Vol. 46. P. 1266–1276.
40. Anglemeyer A., Horvath H. T., Bero L. (2014) “Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials” *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. Vol. 29. P. 1–40.
41. Mironov A. N. (2012), *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya* [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part one] / M.: Grif and C, 944 p. (In Russ)

42. *Rukovodstvo po experimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu farmakologicheskikh veshchestv* [Guidelines for experimental (preclinical) study of pharmacological substances] (2005) Ed. Khavieva R. U. M.: OAO «Izdatelstvo Meditsina», 832 P. (In Russ)
43. Prozorovskii V.B. (2007) “Statistic processing of data of pharmacological investigations” *Psychopharmacology and Biological Narcology*. Vol. 7. Iss. 3. P. 2090–2120.
44. Thull U., Testa B. (1994) “Screening of unsubstituted cyclic compounds as inhibitors of monoamine oxidases” *Biochemical Pharmacology*. Vol. 47. Iss. 22 P. 2307–2310.
45. Andrade J. M., Passos C. S., Dresch R. R. et al. (2014) “Chemical analysis, antioxidant, antichemotactic and monoamine oxidase inhibition effects of some pteridophytes from Brazil” *Pharmacognosy Magazine*. Vol. 10. Iss. 37. P. 100–109.
46. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall, R. J. (1951) “Protein measurement with the Folin phenol reagent” *The Journal of Biological Chemistry*. Vol. 193. Iss. 1. P. 265–275.
47. Gonçalves B. M. F., Salvador J. A. R., Marín S., Cas-cante M. (2016) “Synthesis and anti-cancer activity of novel fluorinated asiatic acid derivatives” *European Journal of Medicinal Chemistry*. Vol. 114. P. 101–117.
48. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33.
49. Sheldrick G.M. (2008) “A short history of SHELX” *Acta Crystallographica Section A*. Vol. A64. P. 112–122.
50. Sheldrick G.M. (2015) “Crystal structure refinement with SHELXL” *Acta Crystallographica Section C*. Vol. C71. 3–8.
51. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J et al. (2009) “OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program” *Journal of Applied Crystallography*. 2009. Vol. 42. P. 339–341.
52. Zhang W., Wu B., Sun W.-H. (2006) “21 - Synthesis, Characterization and Ethylene Reactivity of 2-Ester-6-iminopyridyl Metal Complexes” *Studies in Surface Science and Catalysis*. Vol. 161. P. 141–146.
53. Roy A. S., Saha P., Mitra P. et al. (2011) “Unsymmetrical diimine chelation to M(II) (M = Zn, Cd, Pd): atropisomerism, pi–pi stacking and photoluminescence” *Dalton Transactions*. Vol. 40. P. 7375–7384.
54. Motswainyana W. M., Onani M. O., Jacobs J., Meervelt L. V. (2012) “Dichlorido{2-[(2,6-diethyl-phenyl)imino-meth-yl]quinoline-κ²N,N'}palladium(II) acetonitrile monosolvate” *Acta Crystallographica Section C*. Vol. 68. P. m356–m358.
55. Tanaka M., Kataoka H., Yano S. et al. (2013) “Anti-cancer effects of newly developed chemotherapeutic agent, glycoconjugated palladium (II) complex, against cisplatin-resistant gastric cancer cells” // *BMC Cancer*. Vol. 13. P. 237–346.
56. Tang Y., Zeng Y., Hu Q. et al. (2016) “Efficient Catalyst for Both Suzuki and Heck Cross-Coupling Reactions: Synthesis and Catalytic Behaviour of Geometry- Constrained Iminopyridylpalladium Chlorides” *Advanced Synthesis and Catalysis*. Vol. 358. Iss. 16. P. 2642–2651.

57. Lai Y., Zong Z., Tang Y. et al. (2017) "Highly bulky and stable geometry-constrained iminopyridines: Synthesis, structure and application in Pd-catalyzed Suzuki coupling of aryl chlorides" *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. Vol. 13. P. 213–221.
58. Denisov M.S., Glushkov V.A. (2020), "Pyridine imine palladium(II) complex based on oleanane" *Russian Chemical Bulletin*. Vol. 69. Iss. 10. P. 2013–2016.
59. Glushkov V. A., Denisov M. S., Gorbunov A. A. et al. (2019) "Adamantanyl-substituted PEPSI-type palladium(II) N-heterocyclic carbene complexes: synthesis and catalytic application for CH activation of substituted thiophenes" *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. Vol. 55. P. 217–228.
60. Zhang W., Tang X., Ma H. et al. (2008) "{2-[1-(2,6-Diisopropylphenylimino)ethyl]pyridyl}palladium Dibromide Polymorphs Originating from Different Br... π and C-H...Br Contacts" *European Journal of Inorganic Chemistry*. Vol. 2008. Iss. 18. P. 2830–2836.
61. Pratihari P., Jha S., Mondal T. K. et al. (2007) "Palladium(II) complexes of N-[(2-pyridyl)methylidene]- α (or β)-aminonaphthalene: Single crystal X-ray structure of dichloro-N-[(2-pyridyl)methylidene]- β -aminonaphthalene]palladium(II), Pd(β -NaiPy)Cl₂, spectra and DFT, TD-DFT study" *Polyhedron*. Vol. 26. Iss. 20. P. 4328–4344.
62. Reddy E. R., Trivedi R., Sarma A. V. S. et al. (2015) "Sugar-boronate ester scaffold tethered pyridyl-imine palladium(II) complexes: synthesis and their in vitro anticancer evaluation" *Dalton Transactions*. 2015. Vol. 44. P. 17600–17616.
63. Song Y., Xu Z., Sun Q., et al. (2007) "Chloro-bridged complexes of copper(II) and manganese(II) derived from unsymmetric bidentate ligands: synthesis, crystal structure and characterization" *Journal of Coordination Chemistry*. Vol. 60. Iss. 21. P. 2351–2359.
64. Ronson T. K., Zarra S., Black S. P., Nitschke J. R. (2013) "Metal-organic container molecules through subcomponent self-assembly" *ChemComm*. Vol. 49. P. 2476–2490.
65. Cloete J., Mapolie S. F. (2006) "Functionalized pyridinyl-imine complexes of palladium as catalyst precursors for ethylene polymerization" *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. 2006. Vol. 243. Iss. 2. P. 221–225.
66. Zhang W., Sun W.-H., Wu B. et al. (2006) "Synthesis of palladium complexes containing 2-methoxycarbonyl-6-iminopyridine ligand and their catalytic behaviors in reaction of ethylene and norbornene" *Journal of Organometallic Chemistry*. 2006. Vol. 691. P. 4759–4767
67. Phosphate-buffered saline pH 7.4 URL: <https://paneco.ru/products/tabletki-fosfatno-solevogo-buferaph-7-4-2>
68. 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*. V. 62. P. 1469–1478.
69. Zamora F., González V. M., Pérez J. M. et al. (1997) "Palladium(II) 4,5-Diphenylimidazole Cyclometalated Complexes: DNA Interaction" *Applied Organometallic Chemistry*. Vol. 11. Iss. 6. P. 491–497.
70. 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)" *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*. Vol. 631. P. 2258–2264.
71. 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. Iss. 1. P. 152–157.
72. 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*. 2011. Vol. 64. Iss. 12. P. 2035–2055.
73. 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*. 2015. Vol. 34. Iss. 17. P. 4359–4368.
74. Al-Khodir F. A. I., 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. P. 1734–1744.
75. 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. P. 1137–1143.
76. 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 Transactions*. 2016. Vol. 45. P. 579–590.
77. Ghadhayeb 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. Iss. 10. P. 222–230.
78. Cassells I., Stringer T., Hutton A. T. et al. (2018) "Impact of various lipophilic substituents on ruthenium(II), rhodium(III) and iridium(III) salicylaldimine-based complexes: synthesis, in vitro cytotoxicity studies and DNA interactions" *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. Vol. 23. P. 763–774.
79. Oecd guideline for testing of chemicals, U.S. National Institute of Environmental Health Sciences.
80. Grigor'yan G.A., Bazyan A.S. (2007) "Eksperimentalnyye modeli bolezni parkinsona na zhivotnykh" *Uspekhi Fiziologicheskikh nauk* Vol. 38. Iss. 4. P. 80–88. (in Russ)
81. Lee S.-J., Chung H.-Y., Lee I.-K. et al. (2000) "Phenolics with Inhibitory Activity on Mouse Brain Monoamine Oxidase (MAO) from Whole Parts of *Artemisia vulgaris* L (Mugwort Food Science and Biotechnology. Vol. 9. P. 179–182.
82. Finberg J. P., Rabey J. M. (2016) "Inhibitors of MAO-A and MAO-B in Psychiatry and Neurology" *Frontiers in Pharmacology*. Vol. 7. P. 340–342.
83. Delogu G. L., Pintus F., Mayán L. et al. (2017) "MAO Inhibitory Activity of Bromo-2-phenylbenzofurans: Synthesis, in vitro Study and Docking Calculations" *MedChemCommun*. Vol. 8. Iss. 9. P. 1788–1796.

Об авторах

Михаил Сергеевич Денисов,
кандидат химических наук,
научный сотрудник лаборатории биологически
активных соединений
Пермский федеральный исследовательский
центр УрО РАН
614990, Россия, Пермь, ул. Ленина, 13а.
denisov.m@itcras

Ольга Николаевна Гагарских,
младший научный сотрудник лаборатории
механобиологии живых систем
Пермский федеральный исследовательский
центр УрО РАН
614990, Россия, Пермь, ул. Ленина, 13а.
gagarsckih.olga@yandex.ru

Таисия Андреевна Утушкина,
студент
Пермский государственный национальный
исследовательский университет
614990, Россия, Пермь, ул. Букирева, 15
tais.utu@mail.ru

About the authors

Mikhail S. Denisov,
Candidate of Chemical Science,
Researcher, Laboratory of Biologically Active
Compounds;
Perm Federal research center of the Ural branch of
the Russian Academy of Sciences
Lenina st., 13a, Perm, 614990
denisov.m@itcras

Olga N. Gagarskikh,
Junior Researcher, Laboratory of mechanobiology
of living systems
Perm Federal research center of the Ural branch of
the Russian Academy of Sciences
Lenina st., 13a, Perm, 614990
gagarsckih.olga@yandex.ru

Taisiya A. Utushkina,
student
Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, Russia, 614990
tais.utu@mail.ru

Информация для цитирования:

Денисов М.С., Гагарских О.Н., Утушкина Т.А. Пиридиниминовые комплексы палладия (II): синтез и ингибирование моноаминоксидазы // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2021. Т. 11, вып. 1. С. 30–58. DOI: 10.17072/2223-1838-2021-1-30-58.

Denisov M.S., Gagarskikh O.N., Utushkina T.A. *Piridiniminovye komplekсы palladiia (II): sintez i ingibirovanie monoaminoksidazy* [Pyridylimine palladium (II) complexes: one-pot synthesis and monoamine oxidase inhibition] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2021. Vol. 11. Issue 1. P. 30–58 (in Russ.). DOI:10.17072/2223-1838-2021-1-30-58.