

CZU: 549.271.1+547.497.1

**PROGRESUL SINTEZELOR ȘI CERCETĂRILOR COMBINAȚIILOR COMPLEXE
ALE PALADIULUI (II) CU TIOSEMICARBAZONE**

**PROGRESS IN SYNTHESIS AND RESEARCH OF COMPLEX COMBINATIONS OF
PALLADIUM (II) WITH THIOSEMICARBAZONES**

Elena JORA

*Catedra de chimie generală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent: elena.jora@usmf.md

Rezumat. Cercetătorii acordă o atenție sporită compușilor biologic activi, în special, în industria farmaceutică, iar comportamentul paladiului(II) în reacțiile cu reactivi organici a devenit un subiect de mare actualitate. Paladiul(II) și compușii săi de coordonare au numeroase aplicații importante în cataliză datorită proprietăților chimice și capacității de a stabili intermediarii în reacții de cuplare, hidrogenare și oxidare. Totodată, interesul crescut pentru tiosemicarbazone și combinațiile lor complexe reflectă varietatea proprietăților biologice ale acestor compuși, inclusiv activitățile antibacteriană, antifungică, antimicrobiană, antioxidantă, antituberculoasă și antitumorală.

Cuvinte cheie: tiosemicarbazone, paladiu (II), combinații complexe, catalizatori, antitumoral, antifungic, antibacterian.

Summary. Researchers are paying increased attention to biologically active compounds, especially in the pharmaceutical industry, while the behavior of palladium (II) in reactions with organic reagents has become a highly relevant topic. Palladium (II) and its coordination compounds have numerous important applications in catalysis due to their chemical properties and ability to stabilize intermediates in reactions such as coupling, hydrogenation, and oxidation. Additionally, the heightened interest in thiosemicarbazones and their complex combinations reflects the wide range of biological properties exhibited by these compounds, including antibacterial, antifungal, antimicrobial, antioxidant, antitubercular, and antitumor activities.

Key words: thiosemicarbazones, palladium(II), complex combinations, catalysts, antitumor, antifungal, antibacterial.

INTRODUCERE

În ultimii ani, se studiază destul de intens substanțele cu activitate biologică, în special, în industria farmaceutică. De asemenea, studiul comportamentului paladiului(II) în reacțiile cu reactivii organici a devenit un subiect de mare actualitate.

Compușii coordinativi ai paladiului(II) constituie o clasă importantă de substanțe chimice, având aplicații variate în chimia de coordonare, supramoleculară și cataliza omogenă. Acești compuși se formează prin coordonarea atomului de paladiu(II) cu diverși liganzi, generând o gamă largă de complecși cu geometrii și proprietăți fizico-chimice distincte. În funcție de relevanța, posibilitățile și limitările metodelor de analiză, sunt utilizate diverse substanțe organice [1].

Caracteristicile structurale ale tiosemicarbazonelor și combinațiilor complexe ale acestora permit utilizarea lor într-un număr mare de aplicații analitice, inclusiv în analiza ionilor metalici sau pentru obținerea de chemosenzori colorimetrici pentru anioni. De asemenea, ele se întrebunțează în dispozitive destinate comunicațiilor, procesării de calcule optice, depozitării și prelucrării informației.

Perspectiva tiosemicarbazonelor și combinațiilor complexe ale acestora reiese și din varietatea largă de proprietăți biologice manifestate de acești compuși: activitatea antibacteriană, antifungică, antimicrobiană, antioxidantă, antituberculoasă, anti-HIV și antitumorală [2-4].

Tiosemicarbazonele sunt baze Schiff obținute în urma reacției de condensare a unei aldehide sau cetone cu o tiosemicarbazidă. Formula de bază a tiosemicarbazonelor este prezentată în figura 1. Substituenții R_1 , R_2 , R_3 , R_4 pot fi identici, dar și diferiți și, în funcție de natura acestora, se obțin diverse clase de liganzi.

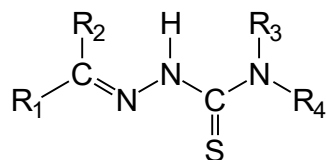


Figura 1. Formula generală a tiosemicarbazonelor

Este cunoscut faptul că reacția de complexare sporește activitatea biologică, sugerând rolul esențial al metalelor în aceste procese [6]. În plus, în anumite cazuri, tiosemicarbazonele inactive în stare liberă dobândesc, prin coordonarea cu anumiți ioni metalici, proprietăți antibacteriene sau antitumorale puternic exprimate [7]. Ca rezultat al coordonării, în complex apare adesea un efect sinergic, a cărui mecanism este dificil de studiat și explicat [8].

Atomul central de paladiu(II) are o configurație electronică d^8 , preferând o geometrie plan-pătrată în compușii de coordonare, ceea ce îi conferă o stabilitate deosebită. O gamă variată de liganzi, inclusiv mono-, bi- sau polidentați, precum și liganzi macro-ciclici, poate fi coordonată la atomul central de Pd(II). Proprietățile electronice ale liganzilor influențează direct stabilitatea și reactivitatea compușilor. Solubilitatea în apă sau solvenți organici depinde de polaritatea și sarcina complexului, liganzii ionici sau polari mărind solubilitatea în apă. Compușii coordinativi ai Pd(II) se caracterizează, în general, printr-o stabilitate termică și chimică ridicată, datorită legăturilor covalente puternice metal-ligand.

MATERIAL ȘI METODE

Studiul este unul analitic și descriptiv, realizat prin evaluarea literaturii de specialitate, folosind baze de date electronice renumite, cum ar fi National Library of Medicine, PubMed, Scopus, EBSCO, Oxford University Press, Google Scholar și Elsevier. Pentru identificarea literaturii relevante, au fost utilizate cuvinte-cheie legate de compuși coordinativi ai Pd(II), liganzi pe bază de tiosemicarbazone, cunoscuți pentru activitatea lor antitumorală, antifungică, antibacteriană și antimalarială.

REZULTATE

Paladiul(II) și compușii de coordonare ai acestuia au numeroase aplicații importante în cataliză, datorită proprietăților lor chimice și capacității de a stabiliza intermediarii în diverse reacții, printre care se numără reacții de cuplare, hidrogenare și oxidare.

Reacțiile de cuplare încrucișată (cross-coupling) joacă un rol deosebit în sinteza polimerilor, liganzilor, produselor sintetice și medicamentelor care conțin structuri aromatice substituie sau bifenilice. Printre cele mai notabile reacții catalizate de complecși de Pd(II) se numără reacțiile Suzuki-Miyaura, Heck și Sonogashira, utilizate pe larg pentru formarea legăturilor carbon-carbon și carbon-azot, fiind esențiale în sinteza farmaceutică, chimia materialelor și sinteza produselor chimice fine [9].

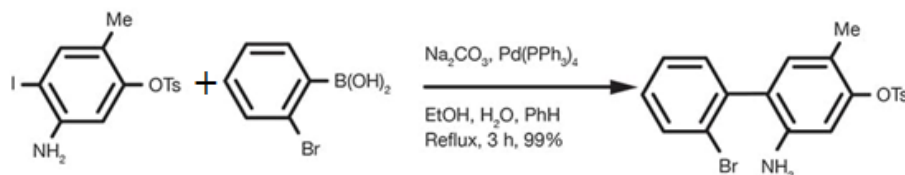


Figura 2. Reacția de cuplare Suzuki-Miyaura

Paladiul este un catalizator eficient pentru reacția Suzuki-Miyaura datorită mai multor proprietăți favorabile. Paladiul se coordonează ușor cu liganzi și substraturi, stabilizând intermediarii necesari pentru ciclurile catalitice. Flexibilitatea redox a Pd(0) și Pd(II) facilitează etapele critice ale reacției. Reacțiile catalizate de Pd se desfășoară la temperaturi moderate, reducând degradarea produselor și formarea substanțelor secundare. Catalizatorii de Pd pot fi adesea recuperați și reutilizați, promovând astfel procese sustenabile [10-11].

Reacțiile de hidrogenare sunt catalizate eficient de paladiul (II), care este extrem de valoros datorită capacității sale de a promova reducerea selectivă, în special în cazul alchenelor și alchinelor, esențiale în sinteza intermediarilor farmaceutici și în procesele industriale. Catalizatorii pe bază de Pd, precum Pd/Al₂O₃, prezintă o selectivitate ridicată în transformarea compușilor nesaturați, cum ar fi alchinolii, în produsele dorite, cu formarea minimă a subproduselor (Figura 3). Flexibilitatea Pd în tranzițiile redox și capacitatea sa de a stabili intermediarii contribuie la utilizarea sa pe scară largă în reacțiile de hidrogenare controlată [12].

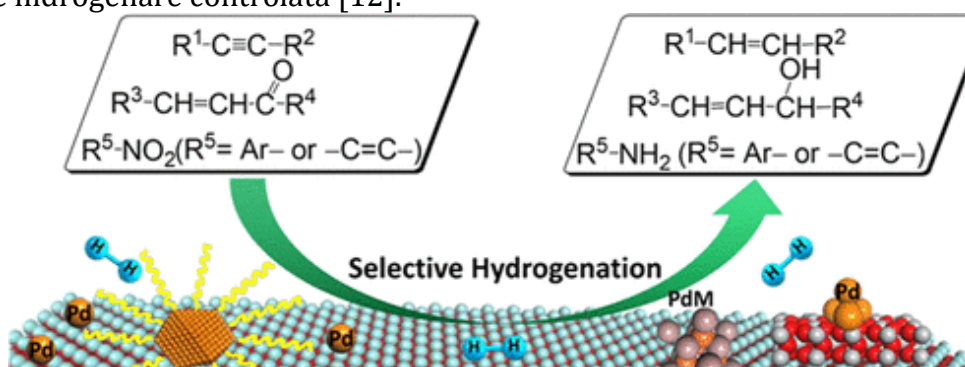


Figura 3. Hidrogenarea selectivă a legăturilor nesaturate, utilizând catalizatori de paladiu.

Oxidarea compușilor organici în prezența complexilor Pd(II) este un subiect bine documentat în literatură. Studiile arată că Pd(II) este eficient în transformarea alchenelor în alcooli, cetone și aldehide. Aceste procese se desfășoară în condiții de temperatură și presiune moderată, ceea ce face ca Pd(II) să fie un catalizator ușor de utilizat și foarte eficient. Mecanismul general al acestor reacții implică etape precum adiția oxidativă, eliminarea β -hidrogenului și eliminarea reductivă, ceea ce face ca Pd(II) să fie optim pentru astfel de reacții.

Un studiu detaliat este oxidarea alcoolilor primari, cum ar fi alcoolul benzilic (PhCH₂OH), în benzaldehidă (PhCHO), folosind catalizatori de Pd(II) în condiții blânde. Catalizatorul formează un complex plan-pătrat de Pd(II), facilitând formarea produsului cu selectivitate ridicată. Caracterul exergonic al reacției, indicat de energia liberă negativă, sugerează că aceste procese nu doar că sunt eficiente, dar și favorabile din punct de vedere termodinamic [13].

Reacțiile de funcționalizare C-H cu Pd(II) au devenit eficiente în chimia organică modernă, oferind o cale directă de introducere a grupărilor funcționale în molecule complexe. Multiple studii recente au demonstrat utilizarea catalizatorilor pe bază de Pd(II) în reacții de arilare și alte transformări funcționale. În reacții, acești catalizatori

permit selectivitatea și eficiență ridicată în condiții mai blânde, chiar și la temperatura camerei.

Cercetările au arătat că anumiți aditivi, cum ar fi surfactanții sau alți aditivi redox, pot îmbunătăți randamentele acestor reacții, iar solvenții organici sunt adesea preferați pentru solubilizarea precursorilor de Pd, în special la temperaturi scăzute. Această metodă oferă avantaje considerabile în sinteza organică, mai ales în domenii precum dezvoltarea farmaceutică, unde este nevoie de procese eficiente și selective [14].

Știința materialelor beneficiază semnificativ de complexii paladiului(II), care au aplicații esențiale în fabricarea senzorilor, dispozitivelor electronice și semiconductorilor. Aceste combinații joacă un rol crucial în electrocataliză, facilitând transformările electrochimice organice și reacțiile catalitice de formare a legăturilor C-C și C-X. Datorită selectivității și stabilității lor ridicate, conferite de structurile electronice unice și suprafața mare de contact, complexii Pd(II) cresc eficiența în transferul de electroni în procesele electrochimice.

Medicina modernă se confruntă în prezent cu o problemă majoră legată de bolile oncologice. Cercetarea de noi medicamente cu activitate antineoplazică reprezintă o prioritate în chimia medicală modernă. În pofida progreselor semnificative realizate în chimioterapia cancerului, toxicitatea sistemică mare și rezistența la preparate antineoplazice rămân o provocare majoră pentru farmacoterapia oncologică contemporană. Până în prezent, sunt cunoscute câteva sute de agenți antitumorali eficienți pentru diverse patologii maligne, însă aproape toți acești compuși utilizați în practica clinică sunt neselectivi și toxici [2-4].

Astfel, este important ca medicamentele anticancerigene să exercite activitate antiproliferativă și citotoxică în celulele tumorale, fără a afecta celulele sănătoase. Având în vedere cele expuse mai sus, elaborarea de noi chimioterapice cu efecte adverse minime este de mare importanță teoretică și practică. În acest domeniu, deosebit de valoroase s-au dovedit a fi cercetările științifice privind sinteza dirijată a compușilor coordinați ai metalelor 3d. Anumite combinații complexe ale Pd(II) prezintă activitate citotoxică și sunt investigate pentru potențiale aplicații în tratamentul cancerului și altor boli [15].

În general, utilizarea Pd (II) și a combinațiilor sale complexe în medicină este limitată. Singura aplicație este a Pd₁₀₃ ca izotop radioactiv în tratamentul cancerului de prostată de grad înalt cu creștere rapidă [16, 17]. Cu toate acestea, chelații Pd(II) cu liganzi inerti, de exemplu, sulf sau azot, au fost sugerați de Das și Livingstone [4] ca agenți antitumorali mai eficienți decât cei ai altor metale, ei având labilitatea adecvată pentru a aduce metalul la țintă (ADN) și a-i permite să interacționeze cu ea. În tabelul 1 sunt prezentate unele combinații complexe ale paladiului testate *in vitro* și *in vivo*, care au manifestat activitate biologică.

Tabelul 1. Combinații complexe ale paladiului testate *in vitro* și *in vivo*, care au manifestat activitate biologică

Substanța	Screening de succes <i>in vitro</i> sau <i>in vivo</i> (linie celulară)	Lucrarea
Pd(en)(XO) ₃ (X = SeO ₃ ²⁻ sau TeO ₃ ²⁻)	Leucemia limfocitară murină P-388	[18]
Pd(Spd)Cl ₂	Cancer mamar uman MDA-MB 468	[19]
Pd ₃ (Spd)Cl ₆		
Pd ₂ (Put ₂)Cl ₄	Cancer mamar uman MDA-MB 468	[20]
Pd(Spm)Cl ₂		
Pd ₂ (Spm)Cl ₄		
[Pd(en)Cl] ₂ (L) (L = bpse sau bpsu)	Adenocarcinom ileocecal uman HCT-8	[21]

Substanța	Screening de succes <i>in vitro</i> sau <i>in vivo</i> (linie celulară)	Lucrarea
[trans-PtCl(NH ₃) ₂][μ-(H ₂ N(CH ₂) ₆ NH ₂)] [trans-PdCl(NH ₃) ₂]	Cancer ovarian uman A2780, d A2780cisR și d A2780ZD0473R	[22]
Pd ₃ (Spd ₂)Cl ₆	Epitelioma linguală umană HSC-3	[23]
Pd ₂ (Spm)Cl ₄	Cancer ovarian uman A2780 și A2780cisR	[24]
Pd ₂ (Spm)Cl ₄	Cancer mamar uman MDA-MB-231 și MCF-7	[25]
[Pd(sac)(terpy)](sac)·4H ₂ O (sac=saccharinate, și terpy=2,2':6',2''- terpiridină)	Activitate antitumorală împotriva celulelor MDA-MB-231 și MCF-7 <i>in vitro</i> și <i>in vivo</i>	[26]
Compușii ciclici ai paladiului obținuți din N,N-dimetil-1-feniletilamină (dmpa), fenil-2-piridil-acetilenă și 1-fenil-3-N,N- dimetilamină-propină complexați cu ligandul 1,2- etilenbis(difenilfosfină)(dppe)	<i>in vitro</i> și <i>in vivo</i> împotriva celulelor de melanoma murin B16F10-Nex2 cu imunogenicitate scăzută implantate subcutanat la șoareci	[27]
Cinci complecși ai paladiului (II) cu salicilalhidele substituie (X = 4-Et2N, 3,5-diBr, 3,5-diCl, 5-F sau 4-OMe)	două tulpini bacteriene Gram-pozitive (Staphylococcus aureus și Bacillus subtilis) și două tulpini Gram-negative (Escherichia coli și Xanthomonas campestris)	[28]
trans-PdCl ₂ L ₂ , unde L = 3-hidroxipiridină, 2-hidroxipiridină și 4-hidroxipiridină	linii de celule canceroase ovariene: A2780, A2780cisR și A2780ZD0473R	[29]
en: etilendiamină; Put: putrescină; Spd: spermidină; Spm: spermină; bpse: bis(3-metil-4-piridil)selenit; bpsu: bis(3-metil-4-piridil)sulfit; pyr: piridină; dien: dietilenetriamină; NSpd: norspermidină.		

Cel mai recent și inovativ **studiu clinic de faza III** este axat pe triapină.

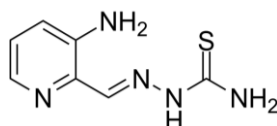


Figura 4. Structura triapinei (tiosemicarbazona 3-aminopiridin-2-carboxalhidei)

Triapina a demonstrat activitate antitumorală prin inhibarea ribonucleotidei reductazei umane, o enzimă esențială pentru sinteza ADN-ului. Această inhibare este crucială în tratamentul diferitor tipuri de cancer, inclusiv cancerul pulmonar. De asemenea, există dovezi că coordonarea triapinei cu un metal îmbunătățește activitatea sa biologică, iar complexe triapinei cu metale de tranziție, cum ar fi paladiul, ar putea oferi proprietăți farmacologice superioare comparativ cu triapina liberă.

În biochimie, unii compuși ai Pd(II) pot fi utilizați ca sonde biochimice și agenți terapeutici, datorită interacțiunii lor cu acizii nucleici.

CONCLUZII

Tiosemicarbazonele s-au dovedit a fi liganzi importanți datorită diversității structurale și aplicațiilor biologice. Acești liganzi permit formarea unei game largi de complexe de coordonare, de la mononucleare la polimerice, cu aplicații în diverse domenii. Totuși, deși există o multitudine de date despre activitatea tiosemicarbazonelor, numeroase aspecte ale mecanismului lor de acțiune rămân insuficient înțelese, fiind observate fenomene neexplicate cu cunoștințele actuale.

Compușii coordinativi ai Pd(II) reprezintă o clasă fascinantă de substanțe cu o chimie diversă și un potențial remarcabil pentru aplicații în cataliză, medicină, știința materialelor și biochimie. Proprietățile lor structurale, electronice și redox permit utilizări variate, iar odată cu progresul în sinteza și înțelegerea lor, se așteaptă noi descoperiri și dezvoltări pentru valorificarea completă a acestui potențial.

În ciuda succeselor obținute cu medicamentele pe bază de metale, cum este cisplatina aprobată în 1978 pentru tratamentul cancerului ovarian, este necesară dezvoltarea unor agenți antitumorali noi pentru a combate eficient rezistența și toxicitatea.

Strategii noi, precum țintirea specifică și activarea agenților antitumorali, sunt esențiale pentru crearea generațiilor viitoare de medicamente capabile să depășească limitările tratamentelor existente.

BIBLIOGRAFIE.

1. Revenco M. D. et al. Ambident nature and reactivity of salicylaldehyde S-methylisothiosemicarbazone in palladium(II) complexes. In: Zh. Neorg. Khim., 2009, no54, p.756-765.
2. Pantea V., Lesnic E. The anti-neoplastic activity of the coordinative compounds, thiosemicarbazide derivatives. *Arta Medica*, vol. 86 No. 1 (2023), DOI: 10.5281/zenodo.7830773, p.19 – 24.
3. Hale K.E. Toxicities of Chemotherapy. In: Hall JB, Schmidt GA, Kress JP. eds. *Principles of Critical Care*, 4e. McGraw-Hill Education; 2014.
4. Ramasubbu S. K., Pasricha R. K., Nath U. K., Das B. Frequency, nature, severity and preventability of adverse drug reactions arising from cancer chemotherapy in a teaching hospital. *J Family Med Prim Care*. 2020 Jul 30.
5. Revenco M.D. et al. Specificity of salicylaldehyde S-alkylisothiosemicarbazones coordination in palladium(II) complexes. In: *Polyhedron*, 2014, no80, p.250-255. DOI: 10.1016/j.poly.2014.05.006.
6. Double E. B. cis-Diamminedichloroplatinum (II): effects of a representative metal coordination complex on mammalian cells. In: *Pharmacology & therapeutics* 25.3 (1984), pp. 297-326. DOI: 10.1016/0163-7258(84)90003-2.
7. Rosenberg, B. Platinum coordination complexes in cancer chemotherapy. In: *The Science of Nature – Naturwissenschaften*. 60, pp. 399–406 (1973). DOI: 10.1007/BF00623551.
8. Stepanenko I. et al. Coumarin-Based Triapine Derivatives and Their Copper (II) Complexes: Synthesis, Cytotoxicity and mR2 RNR Inhibition Activity. In: *Biomolecules* 11.6 (2021), pp. 862. DOI: 10.3390/biom11060862.
9. Norio Miyaura, Kinji Yamada. Akira Suzuki. [A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)95429-2). *Tetrahedron Letters* 20 (36): 3437–3440. 1979. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)95429-2.
10. Norio Miyaura, Akira Suzuki. [Stereoselective synthesis of arylated \(E\)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst](https://doi.org/10.1039/C39790000866). *Chem. Comm.* 1979. (19): 866–867. DOI: 10.1039/C39790000866.
11. Norio Miyaura, Akira Suzuki. [Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds](https://doi.org/10.1021/cr00039a007). *Chemical Reviews* 95 (7): 2457–2483. 1995. DOI: 10.1021/cr00039a007.
12. Gonzalez Fernandez, A, Pischetola, C and Fernando Cardenas-Lizana. Gas Phase Catalytic Hydrogenation of C4 Alkynols over Pd/Al₂O₃. *Catalysts* 2019, 9(11), 924; DOI: [org/10.3390/catal9110924](https://doi.org/10.3390/catal9110924).
13. Yang Li, Zhenyang Lin. Understanding the reaction mechanisms of Pd-catalysed oxidation of alcohols and domino oxidation–arylation reactions using phenyl chloride as an oxidant. *Organic Chemistry Frontiers*, v. 1, (10), December 2014, p. 1188-1196. DOI: 10.1039/C4QO00214H.
14. Daeun Kim; Geunho Choi; Weonjeong Kim; Dongwook Kim; Youn K. Kang and Soon Hyeok Hong. The site-selectivity and mechanism of Pd-catalyzed C(sp²)-H arylation of simple arenes. <https://doi.org/10.1039/D0SC05414C>.

15. Pavan F.R. et al. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti-Mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity. In: Eur. J. Med. Chem., vol. 45, no. 5, pp. 1898–1905, 2010. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.01.028.
16. N.N. Stone *et al.* Eur. Urol. (2002). DOI: 10.1016/j.eururo.2003.09.015.
17. L. Potters *et al.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. (2001) DOI: 10.1016/s0360-3016(01)01578-4.
18. H. Mansuri-Torshizi, R. Mital, T. S. Srivastava, H. Parekh, and M. P. Chitnis. Synthesis, characterization, and cytotoxic studies of $\alpha\alpha$ -diimine/1,2- diamine platinum(II) and palladium(II) complexes of selenite and tellurite and binding of some of these complexes to DNA. Journal of Inorganic Biochemistry, vol. 44, no. 4, pp. 239–247, 1991.
19. C. Navarro-Ranninger, F. Zamora, J. M. Perez et al., Palladium(II) salt and complexes of spermidine with a six-member chelate ring. Synthesis, characterization, and initial DNA binding and antitumor studies. Journal of Inorganic Biochemistry, vol. 46, no. 4, pp. 267–279, 1992.
20. C. Navarro-Ranninger, J. M. Perez, F. Zamora, V. M. Gonzalez, J. R. Masaguer, and C. Alonso. Palladium(II) compounds of putrescine and spermine. Synthesis, characterization, and DNA-binding and antitumor properties. Journal of Inorganic Biochemistry, vol. 52, no. 1, pp. 37–49, 1993.
21. G. Zhao, H. Lin, S. Zhu, H. Sun, and Y. Chen. Dinuclear palladium(II) complexes containing two monofunctional [Pd(en)(pyridine)Cl]⁺ units bridged by Se or S. Synthesis, characterization, cytotoxicity and kinetic studies of DNA-binding. Journal of Inorganic Biochemistry, vol. 70, no. 3-4, pp. 219–226, 1998.
22. F. Huq, H. Daghri, J. Q. Yu, H. Tayyem, P. Beale, and M. Zhang. Synthesis, characterisation, activities, cell uptake and DNA binding of [{trans-PtCl(NH₃)₂}{ $\mu\mu$ -(H₂N(CH₂)₆NH₂)}{trans-PdCl(NH₃)₂}(NO₃)Cl. European Journal of Medicinal Chemistry, vol. 39, no. 11, pp. 947–958, 2004.
23. S. M. Fiuza, A. M. Amado, P. J. Oliveira, V. A. Sardão, L. A. E. Batista de Carvalho, and M. P. M. Marques. Pt (II) vs Pd (II) polyamine complexes as new anticancer drugs: a structureactivity study. Letters in Drug Design and Discovery, vol. 3, no. 3, pp. 149–151, 2006.
24. R. Tummala, P. Diegelman, S. M. Fiuza et al. Characterization of Pt-, Pd-spermine complexes for their effect on polyamine pathway and cisplatin resistance in A2780 ovarian carcinoma cells. Oncology Reports, vol. 24, no. 1, pp. 15–24, 2010.
25. S. M. Fiuza, J. Holy, L. A. E. Batista de Carvalho, and M. P. M. Marques. Biologic activity of a dinuclear Pd(II)-spermine complex toward human breast cancer. Chemical Biology and Drug Design, vol. 77, no. 6, pp. 477–488, 2011.
26. Engin Ulukaya *et al.* Anti-cancer activity of a novel palladium (II) complex on human breast cancer cells in vitro and in vivo. European Journal of Medicinal Chemistry. Volume 46, Issue 10, October 2011, Pages 4957-4963.
27. Rodrigues, E.G., *et al.* Cyclopalladated compounds as chemotherapeutic agents: Antitumor activity against a murine melanoma cell line.
28. Ariadni Zianna *et al.* Palladium (II) Complexes of Substituted Salicylaldehydes: Synthesis, Characterization and Investigation of Their Biological Profile. *Pharmaceuticals* 2022, 15(7), 886; <https://doi.org/10.3390/ph15070886>.
29. Fazlul Huq 1, Hasan Tayyem, Philip Beale, Jun Qing Yu. Studies on the activity of three palladium(II) compounds of the form: trans-PdL₂Cl₂ where L=2-hydroxypyridine, 3-hydroxypyridine, and 4-hydroxypyridine. J Inorg Biochem. 2007 Jan. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2006.08.001.

ORCID-ul autoarei:

Elena Jora <https://orcid.org/0000-0002-9301-9848>