

WŁAŚCIWOŚCI KATALITYCZNE I BIOMEDYCZNE ZWIĄZKÓW ZAWIERAJĄCYCH JONY RUTENU(II) ORAZ RUTENU(III)

CATALYTIC AND BIOMEDICAL PROPERTIES
OF COMPOUNDS CONTAINING RUTHENIUM(II)
AND RUTHENIUM(III) IONS

**Kacper Pobłocki¹, *, Marta Pawlak¹, Juliusz
Walczak², Joanna Drzeżdżon¹, Dagmara Jacewicz¹**

¹*Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego Katedra Technologii Środowiska,
ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk*

²*Wydział Chemiczny Politechniki Gdańskiej, Katedra Chemii Organicznej,
ul. G. Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk
e-mail: k.poblocki.316@studms.ug.edu.pl

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Reakcje z udziałem materiałów katalitycznych rutenu(II) oraz rutenu(III)

1.1. Metateza olefin

1.2. Polimeryzacja olefin

1.3. Epoksydacja olefin

1.4. Depolimeryzacja

2. Właściwości biomedyczne związków rutenu(II) oraz rutenu(III)

2.1. Wiązanie DNA przez związki rutenu(II) oraz rutenu(III)

2.2. Właściwości przeciwbakteryjne

2.3. Właściwości antyoksydacyjne

2.4. Właściwości przeciwnowotworowe

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

Lic. Kacper Pobłocki – pracę magisterską wykonuje w Katedrze Technologii Środowiska na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Jego tematyka badawcza ogniskuje się wokół projektowania syntez nowych związków metaloorganicznych oraz wykorzystywaniem ich jako „zielonych” prekatalizatorów w reakcji polimeryzacji olefin. Finalista Złotego Medalu Chemii organizowanego przez Instytut Chemii Fizycznej PAN w Warszawie oraz firmę DuPont. Za swoje osiągnięcia naukowe został nagrodzony wielokrotnie przez Rektora Uniwersytetu Gdańskiego, Marszałka Województwa Pomorskiego oraz Ministra Edukacji i Nauki. Członek Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Naukowego Koła Chemików oraz Koła Naukowego Biznesu Chemicznego.



<https://orcid.org/0000-0001-6428-1495>

Mgr Marta Pawlak – doktorantka Szkoły Doktorskiej Nauk Ścisłych i Przyrodniczych przy Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, w 2022 roku ukończyła studia magisterskie z Chemii ze specjalnością chemia biomedyczna na Uniwersytecie Gdańskim. Projekt doktorski realizuje w Katedrze Technologii Środowiska na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Jej tematyka badań skupia się na projektowaniu syntez związków koordynacyjnych, opartych na metalach grup dalszych oraz wykorzystanie ich w reakcjach oligomeryzacji. Członkini Polskiego Towarzystwa Chemicznego.



<https://orcid.org/0000-0002-3871-1313>

Mgr inż. Juliusz M. Walczak – inżynier technologii chemicznej, specjalność: technologia organiczna (2019), magister chemii, specjalność: chemia biologiczna i medyczna (2020). Swój doktorat wykonuje w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej pod opieką dr. hab. inż. Grzegorza Cholewińskiego. Jego badania skupiają się na syntezie nowych pochodnych kwasu mykofenolowego o właściwościach antyproliferacyjnych, które mogą w przyszłości posłużyć jako potencjalne leki o właściwościach immunosupresyjnych (stosowane w profilaktyce odrzutu organów po przeszczepie lub chorobach autoimmunologicznych) i przeciwnowotworowych. Jego zainteresowania naukowe dotyczą szeroko pojętej optymalizacji syntezy organicznej z wyszczególnieniem reakcji otrzymywania amidów, chemii związków heterocyklicznych, chemii siarkoorganicznej, a także zagadnień dotyczących luminescencji.



<https://orcid.org/0000-0003-4226-6731>

Dr Joanna Drzeżdżon – jest pracownikiem Katedry Technologii Środowiska Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Ukończyła studia na kierunku Chemia na Wydziale Chemii UG w 2012 roku, tam również otrzymała w 2017 r. stopień doktora. Jej zainteresowania naukowe dotyczą badań nad syntezą oraz właściwościami fizykochemicznymi, katalitycznymi oraz antyoksydacyjnymi związków koordynacyjnych jonów metali przejściowych. Prowadzi badania naukowe nad katalizatorami polimeryzacji olefin, w tym z zastosowaniem zasad „zielonej chemii”. Jest współautorką ponad 50 publikacji naukowych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, a także 2 patentów. Członkini Polskiego Towarzystwa Chemicznego.



<https://orcid.org/0000-0002-9964-3027>



Dr hab. Dagmara Elżbieta Jacewicz, prof. nadzw. - UG urodziła się 30 września 1976 roku w Bolesławcu. Po ukończeniu szkoły podstawowej kontynuowała tamże edukację w I Liceum Ogólnokształcącym im. Władysława Broniewskiego. Studiowała na Wydziale Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, gdzie w 2001 roku obroniła pracę magisterską. W tym samym roku rozpoczęła studia doktoranckie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego (UG). Pracę doktorską obroniła w 2005 roku, za którą otrzymała nagrodę Oddziału Gdańskiego Polskiego Towarzystwa Chemicznego. W lipcu 2015 roku uzyskała stopień naukowy doktora habilitowanego na Wydziale Chemii UG. Od 2004 roku pracuje na Wydziale Chemii jako asystent, adiunkt i profesor nadzwyczajny (od 2016). Jej zainteresowania badawcze koncentrują się na chemii związków kompleksowych, kinetyce reakcji oraz na biosensorach molekularnych, a w szczególności na ich zastosowaniach do oznaczania tlenku azotu(IV) i tlenku węgla(IV) w materiale biologicznym jak również bada właściwości fizykochemiczne, katalityczne oligomeryzacji olefin oraz antyoksydacyjne nowo otrzymanych związków koordynacyjnych jonów metali przejściowych. Jej dorobek naukowy obejmuje ponad 100 prac naukowych, z czego 102 to publikacje wydane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Jest współautorką ponad 100 komunikatów naukowych na konferencjach krajowych i międzynarodowych.



<https://orcid.org/0000-0002-6266-5193>



ABSTRACT

Ruthenium complexes appear in scientific publications mainly as catalysts in the olefins metathesis process. In this review, we want to indicate the research niche regarding the use of ruthenium(II) and ruthenium(III) complexes in other catalytic processes, i.e. polymerization or epoxidation of olefins and depolymerization.

We would like to combine the catalytic properties of ruthenium(II,III) complex compounds with their biomedical activity due to the growing problem of drug resistance (including antibiotic resistance). Scientists have been designing new metallopharmaceuticals exhibiting biological activity for several years, therefore this requires a critical review of the literature. The main goal of designing new metallodrugs is to create compounds with new or stronger biological properties compared to free ligands. Ruthenium compounds are considered potential substitutes for known drugs. In particular, Ru(II) and Ru(III) based complexes have reduced toxicity and can be tolerated *in vivo*. In addition, a wide spectrum of ruthenium oxidation states, a different mechanism of action and the kinetics of ligand substitution increase the advantage over coordination complex compounds based on platinum.

In conclusion, in this review, we will focus on the latest reports from the literature on the catalytic properties and biomedical activity of ruthenium(II) and ruthenium(III) chemical compounds.

Keywords: Ru(II) complex compounds, Ru(III) complex compounds, biomedical properties, catalytic properties

Słowa kluczowe: związki kompleksowe Ru(II), związki kompleksowe Ru(III), właściwości biomedyczne, właściwości katalityczne



WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

5-idip	–2-indol-[4,5-f][1,10]fenantrolina
ADMET	–polimeryzacja metatetyczna dienów acyklicznych
AlMe ₂ Cl	–chlorek dietyloglinu
bpy	–2,2'-bipirydyna
bpm	–2,2'-bipirymidyna
BHB	–polihydroksymaślan
CM	– (ang. <i>cross metathesis</i>) metateza krzyżowa
DMSO	– dimetylosulfotlenek
dppz	–dipyridofenazyna
dpqC	–dipirydo[3,2-a:2',4'-c](6,7,8,9-tetrahydro)fenazyna
dpq	–dipirydo[3,2-d:2',3'-f]chinoksalina))
EtAlCl ₂	–dichlorek etyloglinu
Et	–grupa etylowa
EC ₅₀	–miara stężenia substancji, przy którym następuje osiągnięcie 50% zamierzonej odpowiedzi biologicznej
ee	–nadmiar enancjomeryczny
IC ₅₀	–miara stężenia substancji, przy którym następuje zahamowanie funkcji biologicznej o 50%
KO ^t Bu	– <i>tert</i> -butanolan potasu
Lit.	–literatura
NHC	–N-heterocykliczny karben
Mes	–mezytylen
OM	– metateza olefin katalizowana metalem przejściowym
p	–ciśnienie
pip	–2-fenylimidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina
phpy	–2-fenylpirydyna
PET	–poli(tereftalan etylenu)
PPC	–poli(węglan propylenu)
PEC	–poliwęglan etylenu
PLA	–kwas polioctowy
P3HP	–poli(3-hydroksypropionian)
Ph	–grupa fenylowa
RCM	– (ang. <i>ring closing metathesis</i>) metateza z zamknięciem pierścienia
ROM	– (ang. <i>ring opening metathesis</i>) metateza z otwarciem pierścienia
ROMP	– (ang. <i>ring opening metathesis polymerisation</i>) metatetyczna polimeryzacja z otwarciem pierścienia
t-BuOOH	– wodoronadtlenek <i>tert</i> -butylu
TDL*	– glukozowa pochodna trójzębnego liganda chiralnego opartego na bazie zasad Schiffa
T	–temperatura
THF	–tetrahydrofuran
tBu	–grupa <i>tert</i> -butylowa



WPROWADZENIE

Materiały katalityczne zawierające jony rutenu(II) lub rutenu(III) wykazują zdolność przenoszenia elektronów, właściwości kwasowo-zasadowe, niski potencjał redoks oraz wysoką stabilność chemiczną. Wszystkie te cechy powodują, że związki koordynacyjne rutenu mogą być wykorzystane jako katalizatory w różnego rodzaju reakcjach chemicznych np. polimeryzacji oraz epoksydacji olefin [1]. Kompleksy rutenu dzięki szerokiemu zakresowi stopni utlenienia, wysokiej trwałości kinetycznej oraz wykazywaniu podobnych zależności, co związki koordynacyjne żelaza(II), w oddziaływaniu z biomolekułami, stanowią interesującą grupę środków terapeutycznych. Dodatkowo możliwość dostosowania wielkości cząstek, właściwości termodynamicznych, kinetycznych, kwasowo-zasadowych oraz aktywności redoks stanowi możliwość projektowania nowych metalofarmaceutyków o ściśle określonym mechanizmie działania, wykazujących pożądane właściwości biomedyczne [2].

1. REAKCJE Z UDZIAŁEM MATERIAŁÓW KATALITYCZNYCH RUTENU(II) ORAZ RUTENU(III)

1.1. METATEZA OLEFIN

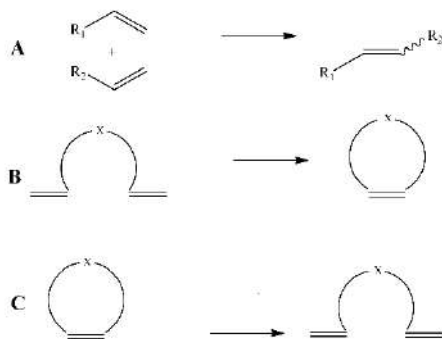
Metatezę olefin katalizowaną metalem przejściowym (OM), możemy zdefiniować jako katalityczny proces wymiany wiązań podwójnych pomiędzy atomami węgla. W literaturze wyróżnia się 3 najważniejsze rodzaje tego procesu: metatezę z otwarciem pierścienia (ROM), metatezę z zamknięciem pierścienia (RCM) oraz metatezę krzyżową (CM) (Rys. 1). Ponadto bardzo ważne miejsce w przemyśle znajdują również polimeryzacja z otwarciem pierścienia (ROMP) oraz polimeryzacja acyklicznych dienów (ADMET) [3,4].

Historia metatezy olefin sięga lat 50. Kiedy Anderson i Merckling przedstawili reakcje przegrupowania wiązania podwójnego węgiel-węgiel podczas prowadzenia katalizowanej tytanem polimeryzacji norbornenu. Od czasu tego wydarzenia reakcja metatezy olefin służy jako podstawa w syntezie chemicznej i cieszy się dużym zainteresowaniem zarówno w przemyśle jak i w nauce [5,6].

Pierwsze katalizatory metatezy były układami wieloskładnikowymi, w których skład wchodził halogenek metalu przejściowego oraz metal z grupą alkilową np. $WCl_6/EtAlCl_2$, $WCl_6/BuSn_4$. Jednak wady układów wieloskładnikowych skłoniły naukowców do badań nad jednoskładnikowymi katalizatorami metatezy opartymi na jonach metali przejściowych takich jak tytan czy wolfram np. niejednorodny katalizator Calderona ($WCl_6/EtAlCl_2/EtOH$), a w późniejszym czasie pojawiły się również katalizatory na bazie molibdenu. Niestety pomimo wysokiej aktywności



katalitycznej tych związków, posiadały one ograniczoną tolerancję na tlen i wilgoć utrudniając tym samym ich zastosowanie w wielu reakcjach [7,8].



Rysunek 1. Schematy przebiegu trzech najważniejszych rodzajów metatezy olefin. (A) CM (B) RCM (C) ROM (X= CH₂, R₁,R₂= reszta łańcucha alifatycznego) [3, 4]

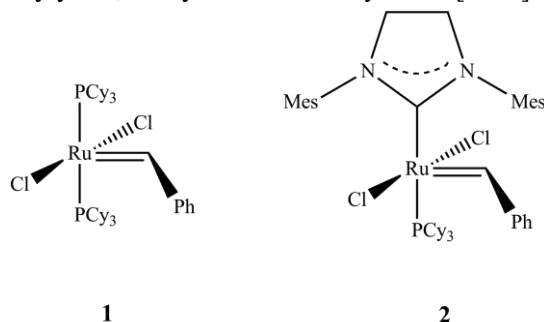
Figure 1. Schemes of the three most important types of olefin metathesis. (A) CM (B) RCM (C) ROM X = CH₂, R₁,R₂= rest of the aliphatic chain) [3, 4]

Rosnące znaczenie w procesie metatezy olefin zyskują katalizatory na bazie rutenu(II). Związane jest to z ich zwiększoną tolerancją na tlen atmosferyczny i wodę oraz znacznie wyższą reaktywność względem olefin w porównaniu z kompleksami innych metali przejściowych takich jak tytan, molibden czy wolfram.

Dotychczas najpopularniejszymi katalizatorami na bazie rutenu jest seria katalizatorów Grubbsa oraz pochodne tych katalizatorów (Rys. 2). Katalizatory Grubbsa I generacji są kompleksami szeroko stosowanym w syntezie organicznej. W skład katalizatora wchodzi ruten na II stopniu utlenienia oraz ligand tricykloheksylofosfinowy. Reakcja otrzymywania tego katalizatora jest stosunkowo prostą i jednoetapową syntezą dichlorotrīs(trifenylfosfiny) rutenu(II) [RuCl₂(PPh₃)₃] z fenylodiazometanem i tricykloheksylofosfiną. Katalizatory tego typu są względnie stabilne na powietrzu i wobec wilgoci, oprócz tego wykazują dużą aktywność w obecności olefin. Kompleksy te są aktywne we wszystkich rodzajach metatezy. Powodują przyspieszenie reakcji metatezy krzyżowej oraz metatezy z zamknięciem pierścienia. Takie układy posiadają również wady, ponieważ wykazują niską stabilność termiczną oraz ciężko je użyć w przypadku olefin posiadających grupy funkcyjne [9,10].

Katalizatory Grubbsa II generacji, różnią się od swoich poprzedników zamianą liganda fosfiny na *N*-heterocykliczny ligand karbenowy (NHC). Dzięki tej zmianie następuje zwiększenie zasadowości, a tym samym wpływ na poprawę aktywności katalitycznej. „Nowy ligand” powoduje zwiększenie stabilności termicznej katalizatora oraz tolerancji na obecność grup funkcyjnych, również zmniejsza

wrażliwość na tlen i wilgoć. Katalizator II generacji przede wszystkim jest bardziej aktywny w reakcjach metatezy krzyżowej oraz w reakcji metatezy z zamknięciem pierścienia. Otrzymuje się go w reakcji katalizatora I generacji z alkoksylołą pochodną 1,3-dimezitylo-4,5-dihydroimidazol-2-ylidenu [8–10].



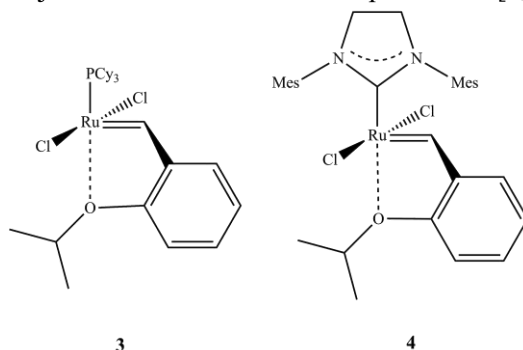
Rysunek 2. Katalizatory Grubbsa (1) I generacji i (2) II generacji [8–10]

Figure 2. Grubbs catalysts (1) first generation and (2) second generation [8–10]

Użyteczność katalizatorów odkrytych przez Grubbsa zmotywowała badaczy do dalszego rozwoju katalizatorów rutenowych wyposażonych w różne typy podstawników. Doprowadziło to do powstania katalizatorów Hoveydy-Grubbsa (Rys. 3), które znacznie rozszerzyły zakres stosowania reakcji metatezy. Katalizatory Hoveydy-Grubbsa charakteryzują się wysoką stabilnością i tolerancją wobec wielu grup funkcyjnych. Wykazują ponadto aktywność katalityczną w polimeryzacji metatetycznej z otwarciem pierścienia cykloolefin (ROMP). Dużą zaletą katalizatorów Hoveydy-Grubbsa jest wysoka stabilność na powietrzu, łatwość przechowywania oraz możliwość ponownego wykorzystania. Dzięki tym właściwościom możliwe jest prowadzenie reakcji bez konieczności stosowania ściśle bezwodnych i beztlenowych warunków, a następnie odzyskanie katalizatora np. przy pomocy chromatografii kolumnowej, co w przypadku katalizatora Grubbsa jest niemożliwe, ponieważ ulega on rozkładowi w obecności nawet śladowych ilości tlenu. Jednakże, związki te posiadają również wady, mianowicie wykazują małą aktywność katalityczną w reakcjach metatezy krzyżowej i cyklizacji metatetycznej substratów posiadających zawadę sterczyną w pobliżu wiązania podwójnego. Do niedoskonałości katalizatora Hoveydy-Grubbsa można również zaliczyć wolniejszą inicjację w porównaniu z katalizatorem Grubbsa II generacji, która prawdopodobnie wynika z właściwości sterycznych oraz elektronodonorowych grupy izopropoksylowej [6,9].

Aktywność katalizatorów I generacji nie napawała optymizmem, w związku z tym poddano je modyfikacjom wprowadzając trwałe *N*-heterocykliczny ligand karbenowy (NHC) w miejsce tricykloheksylofosfiny, otrzymując w ten sposób katalizator Hoveydy-Grubbsa II generacji. Katalizatory te charakteryzują się jeszcze wyższą efektywnością w reakcji metatezy krzyżowej z olefinami zawierającymi

grupy elektronoakceptorowe. Katalizator wykazuje również aktywność w reakcjach cyklizacji metatycznej oraz metatezie z otwarciem pierścienia [4,9-11].



Rysunek 3. Katalizatory Hovey-Grubbsa (3) I generacji i (4) II generacji [6-11]

Figure 3. Hovey-Grubbs catalysts (3) 1st generation and (4) 2nd generation [6-11]

W 2020 Zhang i współpracownicy [12] zsyntetyzowali makrocykliczny katalizator Ru-karbenowy. Nowo powstały związek kompleksowy składał się z N,N'-bis(2,6-dimetylo-4-(4,4,5,5-tetrametylo-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenylo)etano-1,2-diaminy i 4,6-dijododibenzofuranu jako ligandów. Oceniono jego aktywność katalityczną w RCM diallilomalonianu dietylu (DEDAM). Reaktywność katalizatora była znacznie mniejsza niż związku 4, gdzie nowy rutenowy katalizator potrzebował 90 h, aby osiągnąć 85% konwersji, czyli był 160 razy wolniejszy niż katalizator 4 [12].

Aktualnie badania dotyczące katalizatorów metatezy olefin opartych na jonach rutenu(II) i rutenu(III) dotyczą głównie modyfikacji i ulepszania dotychczas poznanych katalizatorów. Modyfikacje te najczęściej polegają na substytucji liganda lub wprowadzeniu podstawnika do jego struktury. W literaturze z roku na rok możemy znaleźć coraz więcej artykułów [10-14] dotyczących syntezy nowych materiałów katalitycznych opartych na jonach rutenu(II) oraz rutenu(III), które wykazują bardzo zadowalające wartości aktywności katalitycznej.

1.2. POLIMERYZACJA OLEFIN

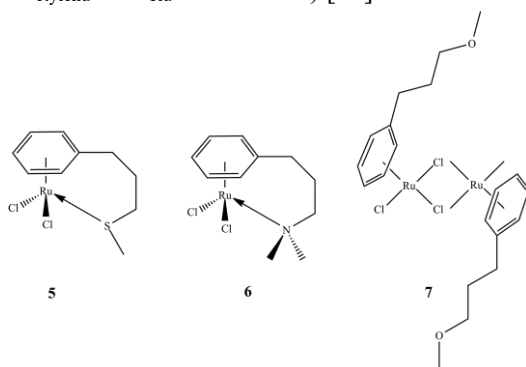
Ogromny sukces jaki odniosły katalizatory na bazie jonów rutenu(II) w metatezie olefin, skłoniły naukowców do poszukiwania potencjalnego zastosowania tych związków jako katalizatorów innych reakcji. Dzięki temu w literaturze możemy znaleźć kilka doniesień na temat wykorzystania związków kompleksowych rutenu(II) oraz rutenu(III) w procesie polimeryzacji oraz oligomeryzacji olefin.

Polimeryzacja i oligomeryzacja olefin jest tematem cieszącym się wielkim zainteresowaniem w ostatnim czasie. Poliolefiny charakteryzują się wysoką stabilno-

ścią mechaniczną, co wyróżnia je na tle innych polimerów. Od czasu odkrycia katalizatorów postmetalocenowych przez Brookharta [14] oraz jego współpracowników, są one najczęściej wykorzystywanymi materiałami używanymi do polimeryzacji olefin. Katalizatory te składają się z jonów metali przejściowych w połączeniu z ligandami organicznymi. Jony metali takie jak nikiel(II), pallad(II), kobalt(II) oraz żelazo(II) występują często w strukturze katalizatorów [15].

W latach 70. XX wieku w publikacjach naukowych pojawiły się informacje o wykorzystaniu związków kompleksowych rutenu jako katalizatorów w polimeryzacji etylenu oraz kopolimeryzacji z innymi polarnymi cząsteczkami np. akrylonitrylem.

Co ciekawe, przez kolejne 30 lat nikt nie opublikował manuskryptu dotyczącego użycia prekatalizatorów rutenu w procesie polimeryzacji olefin. Dopiero w 2014 roku grupa Camacho Fernandez przedstawiała arenowe związki kompleksowe rutenu(II) (Rys. 4), które zostały wykorzystane w procesie polimeryzacji etylenu, przy użyciu AlMe_2Cl jako aktywatora. Okazało się że kompleks 5 zawierający atom siarki w swojej strukturze oraz kompleks 6 zawierający atom azotu są aktywne w procesie polimeryzacji olefin, natomiast kompleks 7 zawierający atom tlenu jest nieaktywny. Ponadto kompleks 2 ($1295 \text{ mol}_{\text{etylenu}} \cdot \text{mol}_{\text{Ru}}^{-1} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{bar}^{-1}$) jest bardziej aktywny niż kompleks 1 ($836 \text{ mol}_{\text{etylenu}} \cdot \text{mol}_{\text{Ru}}^{-1} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{bar}^{-1}$) [16].



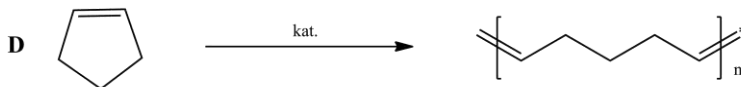
Rysunek 4. Arenowe związki kompleksowe rutenu(II) [16]

Figure 4. Arene complex compounds of ruthenium(II) [16]

Wspominając o katalizatorach na bazie jonów rutenu, używanych w procesie polimeryzacji, nie można zapomnieć o ich udziale w metatetycznej polimeryzacji cykloolefin z otwarciem pierścienia (ROMP) (Rys. 5). Reakcja ta jest ważną metodą syntezy związków wielkocząsteczkowych. Katalizatory na bazie rutenu najczęściej wykorzystywane są do polimeryzacji norbornenu. Często występują jako układy bimetaliczne w połączeniu z palladem lub niklem. Popularnymi przykładami są wspomniane wcześniej katalizatory Hoveydy-Grubbsa oraz grupa związków rute-



nu(II) zawierających ligand oparty na *N*-heterocyklicznym karbenie oraz DMSO [17].



kat- katalizator na bazie jonów rutenu(II) lub rutenu(III)

Rysunek 5. (D) Schemat metatycznej polimeryzacji norbornenu z otwarciem pierścienia [17]

Figure 5. (D) Schematic of the metathesis polymerization of norbornene with ring opening [17]

Niestety nadal jest bardzo niewiele publikacji dotyczących wykorzystania związków kompleksowych rutenu(II) oraz rutenu(III) jako prekatalizatorów w polimeryzacji olefin. Patrząc na wysoką stabilność termodynamiczną umiarkowanie aktywnych prekatalizatorów Ru(II/III), próby syntezy związków koordynacyjnych opartym na tym jonie metalu oraz wykorzystaniu takich układów w procesie polimeryzacji i oligomeryzacji powinny być podejmowane znacznie częściej, ze względu na duży potencjał tego typu indywidualności chemicznych.

1.3. EPOKSYDACJA OLEFIN

Epoksydy inaczej zwane epitenkami lub oksiranami są heterocyklicznymi związkami organicznymi zawierającymi w swojej strukturze trójczłonowy pierścień złożony z dwóch atomów węgla i tlenu. Związki te powstają podczas reakcji epoksydacji. Metod ich syntezy jest wiele jednak jedną z podstawowych jest metoda z udziałem olefin i czynników utleniających np. nadtlaniem wodoru, organicznych lub nieorganicznych nadkwasów lub wysoce reaktywnych dioksiranów [18–20].

Katalityczne epoksydowanie olefin jest zarówno istotną technologią przemysłową, jak i podstawową metodą syntetyczną, ponieważ epoksydy są bardzo użytecznymi półproduktami oraz blokami budulcowymi (fragment cząsteczki lub związku chemicznego, który posiada reaktywne grupy funkcyjne). Mogą zostać wykorzystane w produkcji chemikaliów, dodatków do żywności, a nawet jako półproduktu do produkcji leków [18-23].

Podczas reakcji epoksydowania niezbędny jest zarówno katalizator jak i utleniacz końcowy, a całość reakcji prowadzona jest w obecności rozpuszczalnika. Odpowiedni utleniacz powoduje powstawanie epoksydów z większą wydajnością. Dobór rozpuszczalnika zależy od substratu, jednakże w większości przypadków reakcje przebiegają sprawnie w rozpuszczalnikach niepolarnych, natomiast zastosowanie polarnych rozpuszczalników takich jak aceton, octan etylu i acetonitryl opóźnia epoksydację [23]. Bardzo ważny w tej reakcji jest również katalizator, który może być nośnikiem tlenu. Dobór odpowiedniego metalu w katalizatorze pozwala również na sterowanie selektywnością reakcji. Od dawna prowadzonych jest wiele



badań w celu opracowania chiralnych katalizatorów, które mogą skutecznie przeprowadzać asymetryczną reakcję epoksydowania. Istnieje jednak wiele problemów dotyczących katalizatorów epoksydacji olefin, w szczególności charakteru utleniacza i wpływu na selektywność produktu [25, 26].

W literaturze możemy znaleźć wzmianki na temat wykorzystania związków kompleksowych manganu(II/III/IV/V), wanadu(V), wolframu(IV) oraz kompleksów żelaza(II/III) i oksyżelaza(IV) [25, 26]. Pojawiają się również doniesienia na temat wykorzystania związków kompleksowych rutenu(II/III) jako katalizatorów.

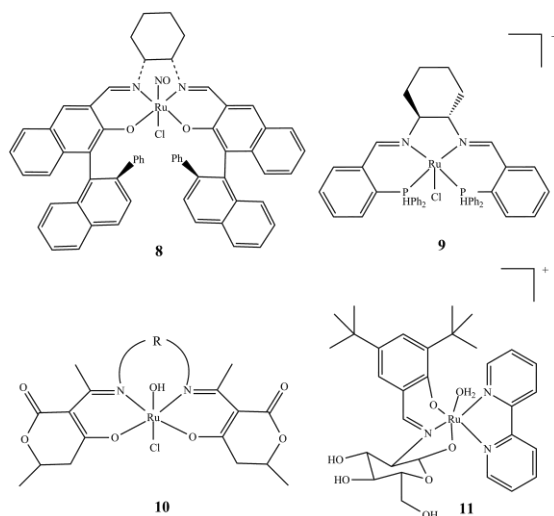
Jeden z pierwszych katalizatorów tego typu opisał Katsuki [26] wraz ze współpracownikami. Był to związek rutenu(II) zawierającego chiralny tetrakoordynacyjny ligand (N_2O_2) – związek 8 (Rys. 6). Kompleks okazał się być wydajnym katalizatorem do asymetrycznej epoksydacji sprzężonych olefin w obecności różnych utleniaczy. Katalizator w obecności optymalnego utleniacza jest zdolny do uzyskania wysokiej indukcji asymetrycznej niezależnie od użytego rozpuszczalnika. Wydajność reakcji epoksydacji wynosi 64%, a wartość nadmiaru enancjomerycznego (ee) to 75% [20, 26].

Kolejnym przykładem jest nowa rodzina kompleksów rutenu(II) zawierająca tetrakoordynacyjne chiralne ligandy z donorami N_2P_2 – związek 9 (Rys. 6). Jest to pierwszy przykład asymetrycznej epoksydacji przez kompleksy rutenu z wykorzystaniem nadtlenu wodoru jako utleniacza. Wydajność reakcji epoksydacji sprzężonych olefin w przypadku tego kompleksu wynosi 62%, natomiast nadmiar enancjomeryczny wynosi 25% [27].

Przykładem katalizatora, w którym ruten występuje na III stopniu utlenienia może być kompleks zawierający ligand oparty na bazie zasad Schiffa otrzymany poprzez oddziaływanie kwasu dehydrooctowego z różnymi aminami - związek 10 (Rys. 6). Katalizator ten bierze udział w epoksydacji styrenu oraz jego podstawionych pochodnych. Najlepszą wydajność epoksydacji (90%) możemy zaobserwować przy użyciu *N*-tlenku pirydyny jako utleniacza, powoduje on również poprawę wartości nadmiaru enancjomerycznego (18%) [27].

Kolejnym przykładem może być katalizator składający się z rutenu(III) oraz tridentnego, chiralnego liganda opartego na zasadzie Schiffa (TDL*) pochodzącego z kondensacji chiralnej aminy d-glukozowej z 3,5 ditertylobutylosalicylaldehydem – związek 11 (Rys. 6). Wyniki badań nad epoksydacją ujawniły zdolność katalityczną tych związków w procesie epoksydacji niesfunkcjonalizowanych alkenów z wysoką enancjoselektywnością przy zastosowaniu *t*-BuOOH jako utleniacza końcowego. Wydajność reakcji wynosi 84%, a nadmiar enancjomeryczny 42% [28].





Rysunek 6. Przykładowe katalizatory wykorzystywane w katalitycznej epoksydacji olefin [20-26]
 Figure 6. Examples of catalysts used in catalytic epoxidation of olefins [20-26]

Porównując wartości wydajności katalitycznej oraz nadmiaru enancjomerycznego (Tab. 1) można stwierdzić że najbardziej wydajnym katalizatorem epoksydacji jest związek 10, natomiast nadmiar enancjomeryczny wynosi tylko 18%, co oznacza że otrzymany epoksyd wykazują małą czystość optyczną. Natomiast pozostałe związki są mniej wydajnymi katalizatorami, ale wartość nadmiaru enancjomerycznego jest dużo wyższa co oznacza, że z pomocą tych katalizatorów możemy otrzymać czyste optycznie związki. Pomimo kilku doniesień o katalizatorach epoksydacji olefin opartych na jonach rutenu, w świecie nauki dalej istnieje miejsce na syntezę nowych związków tego typu [24].

Tabela 1. Porównanie wydajności epoksydacji oraz nadmiaru enancjomerycznego katalizatorów przedstawionych w rozdziale

Table 1. Comparison of epoxidation efficiency and enantiomeric excess of catalysts presented in the chapter

Katalizator	Wydajność epoksydacji	Nadmiar enancjomeryczny
Związek 8	64%	75%
Związek 9	62%	25%
Związek 10	90%	18%
Związek 11	84%	42%

1.4. DEPOLIMERYZACJA

Syntetyczne tworzywa sztuczne stały się podstawowym materiałem funkcjonalnym w niemal każdym aspekcie otaczającego nas świata. Ich wielkotonażowa produkcja wynosi około 368 milionów ton rocznie, a do 2050 roku



ma wzrosnąć do około 800 milionów ton [29]. Niestety ponad połowa odpadów z tworzyw sztucznych jest składowana na wysypiskach śmieci, a część z nich trafia do oceanów, mórz i jezior, co prowadzi do poważnych problemów środowiskowych, w tym zanieczyszczenia wód gruntowych. Innowacyjnym podejściem jest proces upcyklingu tworzyw sztucznych, który ma na celu przekształcenie odpadów w wartościowe chemikalia np. dodatki do paliw oraz cenne węglowodory w tym monomery i oligomery. Jedną z możliwości jest zastosowanie katalizatorów rutenu(II) w procesie hydrogenolizy tworzyw sztucznych [30]. W tabeli 2 przedstawiono kilka przykładów użycia katalizatorów rutenu(II) (Rys. 7) w procesie depolimeryzacji.

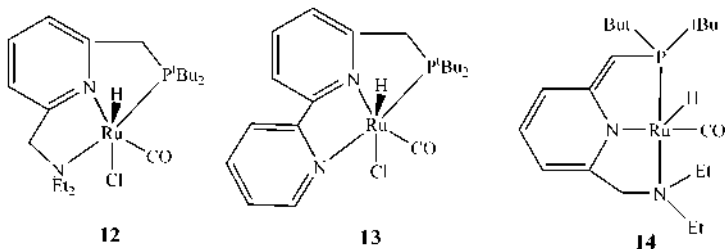
Tabela 2. Katalityczne uwodornianie poliesterów i poliwęglanów przez kompleksy Ru(II)^a

Table 2. Catalytic hydrogenation of polyesters and polycarbonates by Ru(II) complexes

Polimer	Katalizator	Optymalizacja ^b	Rozpuszczalnik	P _{wodoru} [atm]	T [°C]	Produkt	Konwersja [%]	Lit.
	12	100:1:1	Anizol	13,6	120		80	[31]
PET	13	50:1:2	Anizol/THF	54,4	160		>99	[31]
PLA	13	50:1:2	Anizol/THF	54,4	160		>99	[31]
PPC ^c	12/13	100:1:2	Anizol/THF	54,4	160		>99	[31]
PEC ^c	12/13	100:1:2	Anizol/THF	54,4	160		91	[31]
PHB	13	50:1:2	Anizol/THF	54,4	160		88	[31]
P3HP	13	50:1:2	Anizol/THF	54,4	160		90	[31]
poli(węglan bisfenolu A) ^c	14	20:1:0,8	THF	44,41	140		99	[32]
poli(węglan bisfenolu A) ^c	14	20:1:0	THF	44,41	140		95	[32]

^aprekursor katalizatora aktywowany za pomocą KO^tBu przez 5 min. w atmosferze N₂ przed przeniesieniem do reaktora ciśnieniowego zawierającego polimer. Mieszanie reakcyjne ogrzewano przez 48 godzin. ^b Stosunek molowy polimeru:prekursora katalizatora:KO^tBu (aktywator). ^cczas reakcji 24 h.





Rysunek 7. Przykładowe katalizatory rutenu(II) wykorzystywane w procesie depolimeryzacji [31, 32]
 Figure 7. Examples of ruthenium(II) catalysts used in the depolymerization process [31, 32]

Reasumując, badania nad grupą związków kompleksowych zastosowanych jako katalizatory w reakcji depolimeryzacji nie są zbyt rozwinięte. Niemniej jednak, najnowsze doniesienia naukowców są potwierdzeniem, skutecznego użycia związków koordynacyjnych na bazie rutenu(II) z ligandami *N*-, *P*- donorowymi jako prekursorami katalizatorów w procesie depolimeryzacji poliwęglanów, poliestrów oraz poliamidów [32]. Wysoce selektywne rozszczepianie wiązań C-O i C-N w procesie hydrogenolizy jest jednym z najbardziej obiecujących podejść recyklingu chemicznego. Ta strategia prowadzi do bezpośredniego przetwarzania odpadów z tworzyw sztucznych lub ich mieszanek w cenne chemikalia takie jak alkohole, diole i aminy. Jak dotąd, większość zgłoszonych metod wymagało użycia kompleksów metali szlachetnych, których synteza jest kosztowna, przy stosunkowo dużym obciążeniu katalizatora. Jednak obiecujące badania wstępne wskazują na możliwość zastosowania zamienników tj. kompleksów Ru(II), Mn(II) lub Fe(II) [33]. Co więcej, ewentualne użycie takich indywidualów chemicznych w przemyśle wydają się atrakcyjną propozycją ponieważ możliwe jest wyodrębnienie katalizatora z mieszaniny, oczyszczenie oraz jego ponowne użycie - co zmniejsza niewątpliwie koszty procesu. Jednak do tej pory nie udowodniono aktywności katalitycznej związków kompleksowych, czy szkieletów metaloorganicznych (ang. *metal-organic frameworks*, MOFs) w procesie depolimeryzacji poliolefin tj. polietylenu, polistyrenu, polipropylenu lub polichlorku winylu, które są odporne na rozkład enzymatyczny, co stanowi pole do rozwoju badań naukowych [34].

2. WŁAŚCIWOŚCI BIOMEDYCZNE ZWIĄZKÓW RUTENU(II) ORAZ RUTENU(III)

2.1. WIĄZANIE DNA PRZEZ ZWIĄZKI RUTENU(II) ORAZ RUTENU(III)

Sposób wiązania metalofarmaceutyków, w tym kompleksów rutenu(II) lub rutenu(III) z kwasem deoksyrybonukleinowym (DNA) można zilustrować poprzez wgląd w mechanizm działania pomiędzy tymi komponentami [35]. W biologii molekularnej interkalację definiuje się jako proces wprowadzenia płaskich cząste-

czek o odpowiedniej wielkości i charakterze chemicznym pomiędzy sąsiadujące pary zasad podwójnej helisy DNA, z jednoczesnym rozwijaniem i wydłużaniem helisy. Różnorodność właściwości fizykochemicznych związków koordynacyjnych rutenu(II/III), polimorfizm chemiczny i konformacyjny kwasów nukleinowych oferują dużą liczbę możliwości oddziaływania pomiędzy sobą np. między innymi poprzez wiązanie koordynacyjne. Stabilne addukty składające się z DNA i Ru(II) mogą się tworzyć ze względu na niedobór elektronów na atomach metali oraz nukleofilowy charakter DNA. Dodatkowo, ruten występujący w związkach metaloorganicznych może wiązać się z DNA poprzez interakcję z ligandami aromatycznymi, oddziaływanie między parami zasad DNA, wiązania rowków, rozpoznawanie molekularne na podstawie kształtu i rozmiaru oraz oddziaływania elektrostatyczne i hydrofobowe. Interesująca jest możliwość projektowania nowych, skutecznych i selektywnych metalofarmaceutyków, które mogą w ściśle określony sposób oddziaływać z DNA. Efektem wiązania DNA z metalolekami może być zmiana konformacji kwasu deoksyrybonukleinowego – zapewniając tym samym, szereg alternatywnych mechanizmów reakcji dla różnych procesów molekularnych, prowadzących do śmierci komórek nowotworowych [36].

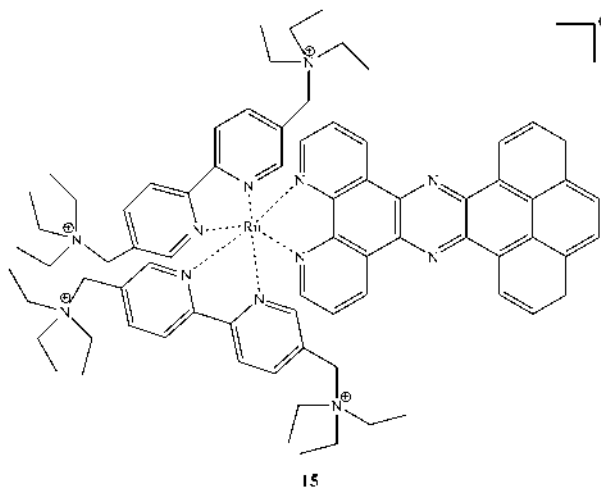
Interesującym przykładem jest oddziaływanie kompleksów Ru(II) z ligandami na bazie polipirydyli (np. polipirydyna, 1,10-fenantrolina = phen) z DNA. Takie związki koordynacyjne wykazują silne właściwości biologiczne wynikające z ich dużej reaktywności oraz wykazywania potencjału redoks [37]. Sztandarowym przykładem kompleksu rutenu, który oddziałuje z DNA wyłącznie poprzez interkalację jest $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{dppz})]^{2+}$ (bpy = 2,2'-bipirydyna, dppz = dipirydofenazyna), który wykazuje luminescencje po związaniu z DNA. Z kolei, kompleks $[\text{Ru}(\text{dppz})_2(\text{pip})]^{2+}$ (pip = 2-fenylimidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina) poprzez oddziaływanie z DNA, hamuje progresję w komórkach nowotworowych. Takie działanie jest możliwe poprzez aktywację replikacyjnych odpowiedzi sygnalizacyjnych i wzrost komórek deregulacyjnych w cyklu komórkowym [37].

Badania Yu i współpracowników [37] udowodniły stabilizację telomerowego DNA poprzez formację kwadrupleksów G, w związku z oddziaływaniem z $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(5\text{-idip})]^{2+}$ i $[\text{Ru}(\text{phen})_2(5\text{-idip})]^{2+}$ (5-idip = 2-indol-[4,5-f][1,10]fenantrolina), które uniemożliwiają dostęp telomerazie do biomolekuły, prowadząc do apoptozy. Dalsze badania naukowców ujawniły, że $[\text{Ru}(\text{phen})_2(5\text{-idip})]^{2+}$ indukuje apoptozę w komórkach rakowych linii HeLa (rak piersi). Dowiedziono, że w mechanizmie pośredniczą mitochondria oraz hamowana jest aktywność telomerazy [38].

Wiele leków przeciwnowotworowych i leków przeciwdrobnoustrojowych hamuje transkrypcję DNA. Związek kompleksowy rutenu(II) z polipirydylowymi



ligandami (Rys. 8) wykazał aktywności podczas hamowania transkrypcji [38]. Kompleks z wysokim powinowactwem interkalował w pary zasad DNA poprzez blokowanie wiązania T7 polimerazy RNA (kwas rybonukleinowy), do matrycy DNA. Jako wydajny inhibitor transkrypcji, związek koordynacyjny wykazał aktywność przeciwnowotworową *in vitro* w stosunku do kilku nowotworowych linii komórkowych: HeLa (rak piersi), Hep-G2 i BEL-7402 (rak wątroby) oraz MCF-7 (rak piersi) [39].



Rysunek 8. Przykład kompleksu rutenu(II), który hamuje polimerazę RNA [39]

Figure 8. An example of a ruthenium(II) complex that inhibits RNA polymerase [39]

Zsyntezowano również dwa związki kompleksowe $[(\eta^6\text{-p-cymen})\text{Ru}(\text{bpm})\text{Cl}][\text{PF}_6]$ (bpm = 2,2'-bipirydyna) i $[(\eta^6\text{-p-cymen})\text{Ru}(\text{phen})\text{Cl}][\text{PF}_6]$, w celu zbadania aktywności hamowania transkrypcji DNA [39]. Wyniki potwierdzają oddziaływanie kompleksów z DNA poprzez wiązania koordynacyjne, niekowalencyjne i oddziaływania interkalacyjne. Hamowanie syntezy RNA przez polimerazę RNA T7 na matrycowym, plazmidowym DNA zawierającym addukty badanych kompleksów arenowych rutenu(II) zbadano elektroforezą żelową [38]. Wyniki wskazują, że synteza RNA na ich matrycy jest przedwcześnie zakończona. Główne miejsca zatrzymania występują wyłącznie w resztach guaniny, dla obu kompleksów arenowych Ru(II) [40].

Kolejnym kompleksem rutenu(II) przebadanym pod kątem interkalacji z DNA jest $[\text{Ru}(\text{bpy})(\text{phpy})(\text{dppz})]^+$ (phpy = 2-fenylopirydyna). Związek rutenu(II) wykazał wysokie powinowactwo do wiązania DNA, czego skutkiem było zahamowanie transkrypcji kwasu nukleinowego [40]. Badanie polegało na porównaniu ilości wytwarzanych mRNA przez polimerazę RNA T7, a ilości kiedy cykl molekularny został przerwany przez czynnik transkrypcyjny, co doprowadziło do zahamowania



transkrypcji komórkowej i apoptozy komórek nowotworowych. Efekty cytotoksyczne $[\text{Ru}(\text{bpy})(\text{phpy})(\text{dppz})]^+$ zostały powiązane z hamowaniem transkrypcji DNA, co skutkowało obniżeniem poziomu genu regulowanego przez czynniki transkrypcyjne [41].

Podsumowując, kompleksy Ru(II/III) z ligandami *N*-donorowymi z powodzeniem oddziałują z DNA, przyczyniając się do śmierci komórek nowotworowych i hamowania aktywności transkrypcji DNA.

2.2. WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWBAKTERYJNE

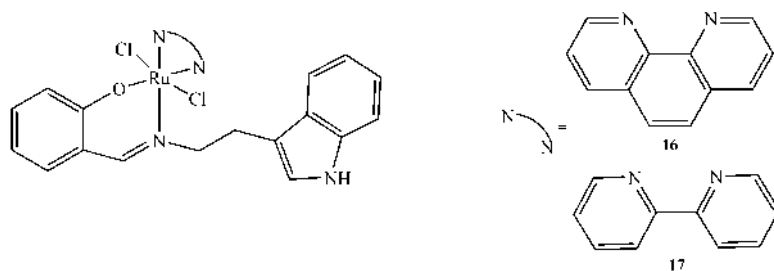
W 1952 roku Dwyer i in. [42] opisali swoje pionierskie badania dotyczące aktywności przeciwdrobnoustrojowej obojętnych kompleksów rutenu(II) z ligandami polipirydylowymi oraz z koligandami tj. bpy, phen i ich pochodne. Aktywność przeciwbakteryjną tych kompleksów zbadano wobec różnych komórek bakteryjnych, w tym bakterii gram dodatnich, gram ujemnych i bakterii kwasoodpornych. Okazało się, że $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$ był nieaktywny wobec wszystkich szczepów bakteryjnych. Natomiast wprowadzenie grupy metylowej do ligandów phen znacznie zwiększyło jego aktywność wobec wszystkich badanych bakterii, co można przypisać wzrostowi lipofilowości. Z kolei, Collins i współpracownicy [43] udowodnili, że kompleks $[\text{Ru}(2,9\text{-Me}_2\text{phen})_2(\text{dppz})]^{2+}$ wykazywał wysoką aktywność bakteriobójczą wobec szczepów *Staphylococcus aureus* i *Bacillus subtilis*. Aktywność przeciwbakteryjna badanych kompleksów rutenu rosła zgodnie z zależnością $\text{dppz} > \text{dpqC} > \text{dpq}$ (dpqC = dipirydo[3,2-a:2',4'-c](6,7,8,9-tetrahydro)fenazyne, dpq = dipirydo[3,2-d:2',3'-f]chinoksalina), co również pokrywa się z kolejnością ich powinowactwa do wiązania DNA. Oprócz badań *in vitro* autorzy przeprowadzili badania *in vivo*. Okazało się, że $[\text{Ru}(2,9\text{-Me}_2\text{phen})_2(\text{dppz})]^{2+}$ był nietoksyczny wobec *Caenorhabditis elegans*, co sugeruje, że nie wykazuje aktywności biologicznej wobec komórek eukariotycznych [43]. Dowodem był eksperyment, w którym związek kompleksowy rutenu(II) zapobiegł śmierci nicieni *Caenorhabditis elegans* zakażonych *S. aureus*. Działanie przeciwdrobnoustrojowe związku rutenu(II) skorelowano z lipofilowym charakterem kompleksu.

Grupa Liao [44] odkryła, że dwa typowe oktaedryczne kompleksy rutenu(II) mogą selektywnie hamować wzrost *Mycobacterium smegmatis*. Wyniki ujawniły, że $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{dppz})(\text{PF}_6)_2]$ może znacząco hamować wzrost *Mycobacterium smegmatis* przy wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC) wynoszącej 2 $\mu\text{g/ml}$, podczas gdy kompleks $[\text{Ru}(\text{phen})_3](\text{PF}_6)_2$ wykazał mniejszą aktywność bakteriobójczą (MIC = 26 $\mu\text{g/ml}$). Ponadto te dwa kompleksy powinny posiadać różne mechanizmy przeciwdrobnoustrojowe, ponieważ aktywność bakteriobójcza $[\text{Ru}(\text{phen})_3](\text{PF}_6)_2$ była zależna od produkcji reaktywnych form tlenu (ROS). Odkry-



cia te sugerują, że kompleksy rutenu mogą służyć jako innowacyjne, przeciwbakteryjne metalofarmaceutyki.

W 2019 roku grupa Malika [45] zsyntezowała zasadę Schiffa na bazie tryptaminy, a następnie użyto jej jako liganda w syntezie związku 16 i 17 (Rys. 9), używając RuCl_3 jako soli metalu i metanolu jako rozpuszczalnika. Oktaedryczne kompleksy rutenu(III) zostały zbadane pod względem aktywności antibakteryjnych wobec szczepów bakterii gram dodatnich (*S. pneumoniae* i *E. faecalis*) i gram ujemnych (*P. aeruginosa*, *S. enterica*, *K. pneumoniae* i *E. coli*). Kompleksy wykazały umiarkowany potencjał antibakteryjny (MIC = 250 $\mu\text{g/ml}$). Żaden ze związków chemicznych nie wykazał aktywności wobec *S. enterica* i *K. pneumoniae*. W tabeli 3 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące aktywności przeciwbakteryjnej związku 16, 17, liganda oraz cyprofloksacyny, która została użyta jako próba odniesienia [45].



Rysunek 9. Struktury chemiczne 16 i 17 związku kompleksowego rutenu(III) [45]

Figure 9. Chemical structures of 16 and 17 of the ruthenium(III) complex compound [45]

Tabela 3. Działanie przeciwbakteryjne *in vitro* ligandu i jego kompleksów (16 i 17) na niektóre szczepy bakterii. Wyniki przedstawiono jako minimalne hamujące stężenie (MIC) w $\mu\text{g/ml}$

Table 3. *In vitro* antibacterial activity of the ligand and its complexes (16 and 17) on some bacterial strains. The results have been presented as minimum inhibitory concentration (MIC) in $\mu\text{g/ml}$

Związek	<i>P. aurogenosa</i>	<i>S. enterica</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>
16	250	1000	250	250	1000	250
17	250	1000	250	250	1000	250
Zasada Schiffa [44]	1000	1000	>1000	1000	1000	>1000
Cyprofloksacyna	<7,5	<7,5	<7,5	<7,5	<7,5	<7,5

Reasumując, metaloleki na bazie jonów Ru(II/III) z ligandami *O*-, *N*-donorowymi mogą skutecznie hamować wzrost *Mycobacterium smegmatis*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. faecalis*, *Staphylococcus aureus* oraz *Bacillus subtilis*.



2.3. WŁAŚCIWOŚCI ANTYOKSYDACYJNE

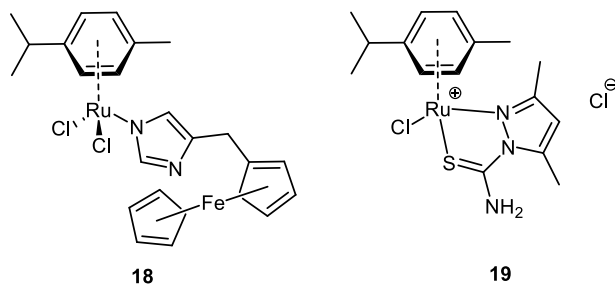
Stres oksydacyjny i stany zapalne są często spotykanymi czynnikami leżącymi u podstaw powszechnie występujących chorób przewlekłych, które w istotny sposób obciążają system opieki zdrowotnej w krajach rozwiniętych [46]. Schorzenia te to między innymi choroby nowotworowe (czerniak, rak płuc), neurodegeneracyjne (np. choroba Alzheimera lub Parkinsonizm), a także nadciśnienie tętnicze. Ich występowanie wiąże się z procesami utleniania białek, tłuszczów, czy DNA, które generują szereg produktów ubocznych, np. nadtlenków, alkoholi, ketonów i tlenków cholesterolu, które upośledzają transport biomolekuł, szlaki sygnalizacyjne oraz rozregulowują funkcjonowanie enzymów, przyczyniając się do np. uruchomienia przyspieszonego mechanizmu apoptozy zdrowych komórek [47]. Stres oksydacyjny upośledza funkcjonowanie mięśni osób uprawiających sport wyczynowo, co związane jest z aktywnością reaktywnych form tlenu lub azotu i wolnych rodników [48], a także przyspiesza procesy starzeniowe skóry, upośledzając regenerację i odtwarzanie nabłonka, osłabiając naturalną barierę przeciw promieniowaniu UV, równocześnie pogarszając gojenie się ran i obrzęków [49]. Stale poszukuje się nowych środków o właściwościach antyoksydacyjnych, które mogłyby zredukować ryzyko występowania długo- i krótkoterminowych powikłań pojawiających się w przypadku użycia klasycznych środków, bądź terapii, przeciwwzapalnych i przeciwutleniających [46].

Choć pojęcie antyoksydacji najczęściej kojarzy się ze związkami pochodzenia naturalnego, np. glutationem, kwasem askorbowym, czy też kwasem liponowym, to związki oparte na jonach rutenu(II) lub rutenu(III) również wykazują tego typu aktywność biologiczną. Może to wynikać z faktu, że jony rutenu(II) bezpośrednio wpływają na łatwość generowania rodnika wodorowego z otaczających ich ligandów (np. piperydynowych), a tym samym na zmiatanie wolnych rodników [50]. W przypadku jonów rutenu(III), sugeruje się, iż niskospinowa konfiguracja elektronowa orbitalu d^5 w jonie Ru^{3+} oraz obsadzona na nim nieparzysta liczba elektronów wzmacnia zdolność do stabilizacji niesparowanych elektronów, tym samym wymiatając wolne rodniki [51]. Te właściwości układów $Ru(II)$ oraz $Ru(III)$ skłaniają do dalszych badań nad kompleksami tych metali w kontekście poszukiwania nowych antyoksydantów, dzięki czemu poszerzony zostaje wachlarz potencjalnych leków o takim profilu działania. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że związki rutenu mają zdolność do naśladowania jonów żelaza pod kątem wiązania z albuminami, dzięki czemu ulegają rozpuszczeniu i aktywnemu transportowi w osoczu, sugerując, że nie będą ulegać zjawisku depozycji (proces stopniowego przemieszczania się i osadzania) w ustroju, tym samym generując wtórną toksyczność [52].



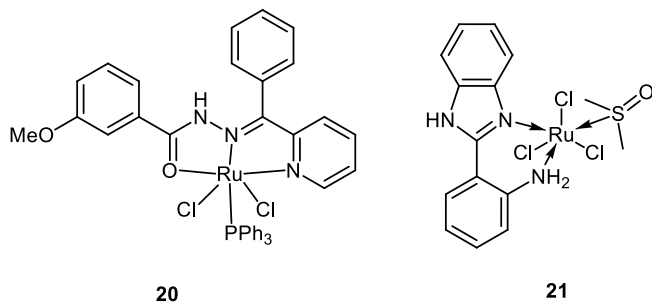
Aktywność przeciwutleniająca związków opartych na jonie Ru(II) została zmierzona na podstawie kolorymetrycznego testu DPPH wykorzystującego 2,2-difenylo-1-pikrylohydrazyl, czyli stabilny rodnik nitroksylowy, który w obecności substancji o potencjalnym charakterze antyoksydacyjnym zmienia barwę z ciemnofioletowej na bezbarwną lub bladeżółtą, umożliwiając ilościowe określenie aktywności przeciwutleniającej. Kompleksy Ru(II)-cymen, stabilizowane sfunkcjonalizowanymi ligandami opartymi na układzie ferrocenowym (lub fragmentem pozbawionym go) (Związek 18), wykazywały właściwości antyoksydacyjne wyrażone parametrem EC_{50} mieszczącym się w zakresie 2-1282 μM . Zauważono, że do wykazania wyższej aktywności antyoksydacyjnej konieczna jest obecność układu ferrocenowego lub ruchliwego atomu wodoru na atomie azotu w strukturze liganda [50].

Innym przykładem układu opartego na jonie Ru^{2+} jest kompleks Ru(III)-cymen, stabilizowany ligandem karbatioamidopirazolowym (Związek 19) [53]. Pomiar jego aktywności przeciwutleniającej został wykonany na podstawie wcześniej wspomnianego testu DPPH, a także metody TPTZ wykorzystującej 2,4,6-tris(piryd-2-ylo)-1,3,5-triazynę w obecności jonów żelaza(III), w której kolorymetrycznie mierzy się stężenie jonów żelaza(II) powstałych w wyniku utlenienia badanego związku wobec wzorca (Trolox). Istotną aktywność przeciwutleniającą wykazywały te pochodne, których ligandy stabilizujące sfunkcjonalizowane były jedynie grupą metylową lub etylową, zaś obecność grupy hydroksylowej jednoznacznie obniżała ten parametr. Przetestowano również wpływ obecności przeciwjonów: anionów chlorkowych lub heksafluorofosforanowych na aktywność antyoksydacyjną. Właściwość ta była wyższa w porównaniu do wartości dla jonów chlorkowych. Najbardziej aktywne związki wykazały inhibicję DPPH na poziomie 30-50%, zaś parametr FRAP, wyliczony na podstawie testu TPTZ, na poziomie 13-30 μM liczone w stosunku do Trolox (równoważnik Troloxu (μM) obliczony na podstawie krzywej kalibracyjnej) [53]. Przykłady wzorów strukturalnych związków kompleksowych opartych na jonie Ru(II) znajdują się na rysunku 10.



Rysunek 10. Przykłady kompleksów Ru(II) wykazujących właściwości antyoksydacyjne [50-53]
Figure 10. Examples of Ru(II) complexes demonstrating antioxidant properties [50-53]

Związki Ru(III) skompleksowane ligandem hydrazonowym oraz koligandem trifenylfosfinowym lub trifenylarsanowym (Związek 20) wykazują lepsze właściwości przeciwutleniające niż referencyjny kwas askorbinowy lub sam ligand hydrazonowy, w warunkach testu DPPH. Wskazuje to na fakt, iż jon Ru(III) odpowiedzialny jest bezpośrednio za te właściwości [50]. Kolejnym przykładem układu zawierającego w swej budowie jony Ru(III) jest konglomerat Ru(III)/2-(1H-benzo[d]imidazo-2-ilo)anilina/DMSO (Związek 21). Kompleks ten został przebadany pod kątem właściwości przeciwutleniających na podstawie generowania wzrostu aktywności wobec następujących protein znajdujących się w surowicy krwi myszy: dysmutazy ponadtlenkowej (ang. *superoxide dismutase*, SOD), katalazy (ang. *catalase*, CAT) oraz glutationu (ang. *reduced glutathione*, GSH). Wykazano, że jedynie ten kompleks (pośród samego ligandu oraz odpowiednika zawierającego Ru(II)) obniża stres oksydacyjny oraz podwyższa stężenie enzymów antyoksydacyjnych wzmagających naprawę normalnych komórek, upośledzonych wskutek rakowacenia [54]. Przykłady wzorów strukturalnych związków kompleksowych opartych na jonie Ru(III) znajdują się na rysunku 11.



Rysunek 11. Przykłady kompleksów Ru(III) wykazujących właściwości antyoksydacyjne [50, 54]
 Figure 11. Examples of Ru(III) complexes demonstrating antioxidant properties [50, 54]

Podsumowując, kompleksy Ru(II)-cymen, stabilizowane sfunkcjonalizowanymi ligandami opartymi na układzie ferrocenowym oraz Ru(III)/2-(1H-benzo[d]imidazo-2-ilo)anilina/DMSO są wysoce aktywnymi przeciwutleniaczami.

2.4. WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWNOWOTWOROWE

Choroby nowotworowe to główne czynniki zagrażające życiu ludzkiemu w XXI wieku. W 2020 roku odnotowano 19 300 000 nowych przypadków zachorowań na różne rodzaje raka oraz szacuje się, iż około 10 000 000 osób zmarło na skutek tej choroby. Istnieje stale niezaspokojona potrzeba poszukiwania nowych chemoterapeutyków mogących posłużyć w walce z tym schorzeniem [55]. Istnieje wiele mechanizmów pozwalających na walkę z rakiem i zakładają one między

innymi: hamowanie poprawnej proliferacji komórek, metastazy i angiogenezy, indukowanie procesów apoptozy oraz odwrócenie oporności wielolekowej. Efekty te można osiągnąć dzięki dwóm podstawowym typom terapii celowanych wykorzystujących przeciwciała monoklonalne (ang. *monoclonal antibodies*, mAbs) oraz małowcząsteczkowe inhibitory kinaz (ang. *small molecule kinase inhibitors*, SMKIs). Celem tych pierwszych są: proteiny zewnątrzkomórkowe, receptory membranowe oraz białka zakotwiczone w membranach, działając na zasadzie: blokowania wiązania liganda, neutralizowania oddziaływania ligand-receptor oraz internalizacji/degradacji celu molekularnego. Większość SMKIs hamuje kinazy białkowe zaangażowane w transformowanie, wzrost, proliferację oraz przeżywalność komórek rakowych [56].

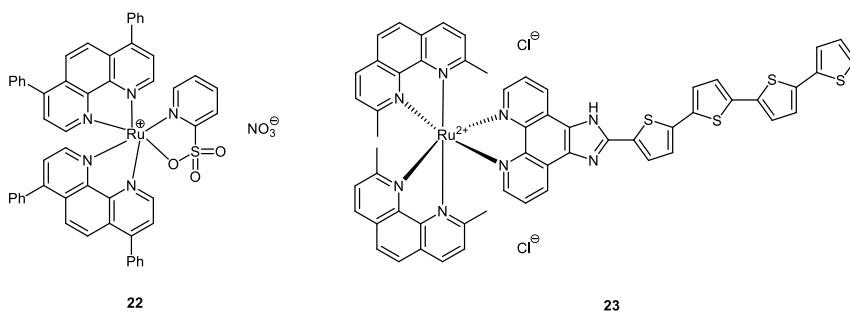
Związki rutenu(II) oraz rutenu(III) stanowią dobry punkt wyjścia do dalszych poszukiwań chemoterapeutyków opartych na w tych kationach metali, ze względu na: wysoką stabilność kinetyczną (powolna wymiana liganda), selektywność wobec ligandów *S*-donorowych (w stosunku do znacząco obniżonego powinowactwa wobec ligandów *N*- oraz *O*-donorowych), wysokie powinowactwo do ubogich w tlen komórek nowotworowych utrzymujących niskie wartości pH, naśladowanie jonów żelaza (dzięki temu ulegają podobnemu wiązaniu do białek osocza oraz transportowi w ustroju), a także obniżonej toksyczności wobec zdrowych komórek porównując ze związkami platyny o podobnym profilu działania. Szczególnie obiecującą cechą związków chemicznych opartych na jonach Ru(II) lub Ru(III) jest selektywność wobec hipoksemicznych komórek nowotworowych. Może to w znaczący sposób zredukować skutki uboczne potencjalnych leków ze względu na ograniczoną interakcję ze zdrowymi komórkami, tym samym wyróżniając tego typu układy na tle wielu klasycznych, nieselektywnych leków przeciwnowotworowych [57].

Kompleksy zawierające jon Ru^{2+} oraz ligandy bipirydylowe/1,10-fenantrolinowe i pirydylosulfonianowe (Związek 22) wykazują zdolność do wiązania z DNA w warunkach chemioterapii aktywowanej światłem (ang. *photoactivated chemotherapy*, PACT), czyli metodzie bazującej na fotoaktywacji, której mechanizm, w odróżnieniu od klasycznej terapii fotodynamicznej (ang. *photodynamic therapy*, PDT), jest niezależny od obecności tlenu cząsteczkowego rozproszonego w ustroju [58]. Stanowi ona uzupełnienie klasycznych metod PDT i jest bardziej odpowiednia dla niedotlenionych komórek nowotworowych, często niewrażliwych na radioterapię i chemioterapię, mających skłonność do przerzutów. Metoda ta polega na fotolizie liganda pirydylosulfonianowego ($\lambda = 470 \text{ nm}$) i następczego kowalencyjnego wiązania pozostałej części kompleksu do struktury DNA. Największą aktywność przeciwnowotworową wobec szeregu linii komórek nowotworowych: A549 (rak płuca), SKOV-3 (raka jajnika), HeLa (rak szyjki maci-



cy), SKOV-3/DDP (rak jajnika) oraz A549/DDP (rak płuc), wykazał kompleks zawierający 1,10-fenantrolinę z podstawnikami fenyłowymi, demonstrując wartość współczynnika IC_{50} (wyrażonego w μM), o 2-3 rzędy wielkości niższej niż dla związku referencyjnego — cisplatyny (pomiar bez dostępu światła). Sugeruje się, iż dzięki wysokiej lipofilowości kompleksu 22, jego absorpcja do guza (w warunkach *in vivo*) jest większa, czyniąc go bardziej skutecznym w zwalczaniu nowotworu [58].

Podobną metodologię opartą na PACT przebadano dla innego kompleksu Ru(II), w którym ligandy stanowiły ponownie układy bipyrydylowe lub 1,10-fenantrolinowe sfunkcjonalizowane grupami metylowymi oraz z dobudowanym fragmentem czterotiofenowym (ang. *quaterthiophene*) (Związek 23), który skłonny jest do fotolizy. Związki te przebadano w warunkach *in vitro* na czterech różnych liniach komórek nowotworowych (A549, B16F10 — czerniak myszy, MCF7 — rak piersi, SKMEL28 — czerniak ludzki) i wykazano, że konglomerat Ru(II)/1,10-fenantrolina/1,10-fenantrolina-czterotiofen jest niezwykle skuteczny wobec linii komórkowej SKMEL28, demonstrując wartość współczynnika EC_{50} na poziomie 170 pM [59]. Wzory strukturalne wyżej wymienionych kompleksów rutenu(II) przedstawiono na rysunku 12.

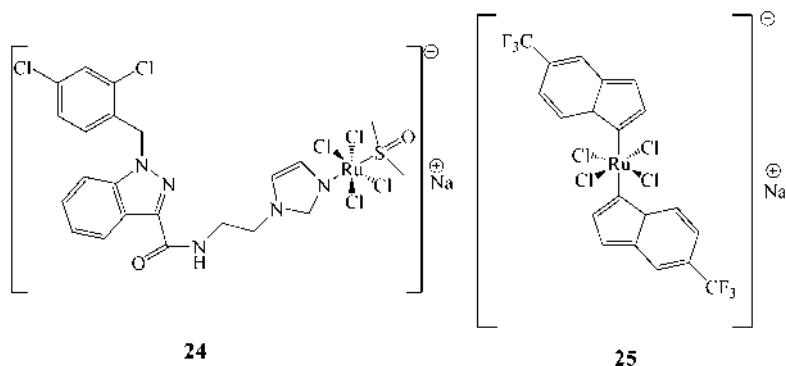


Rysunek 12. Przykłady kompleksów Ru(II) wykazujących właściwości przeciwnowotworowe [58, 59]
Figure 12. Examples of Ru(II) complexes exhibiting anticancer properties [58, 59]

Związki oparte na kompleksach rutenu(III), w których rolę liganda pełni sfunkcjonalizowana Ionidamina (lek stosowany w leczeniu raka mózgu, demonstrujący zachęcające właściwości przeciwrakowe w warunkach testów *in vitro*) oraz dimetylosulfotlenek (Związek 24), wykazują cytotoksyczność wobec linii komórek nowotworowych (np. A549, MCF-7, SW480 (ludzki gruczolakorak okrężnicy)) na poziomie 6,1-9,6 μM (dla najbardziej obiecującego związku), często przewyższając aktywność referencyjnej cisplatyny oraz Ionidaminy. Sugeruje się, że kompleksy te wprowadzają komórki linii nowotworowej HCT116 (raka jelita grubego) na drogę śmierci komórkowej według mechanizmu apoptozy indukowanej aktywacją kaspaz 3/7 [60]. Aktywność przeciwnowotworowa innych kompleksów



rutenu(III), do których dołączone zostały, funkcjonalizowane grupą trifluorometylową, ligandy pirydynowe, imidazolowe, bądź indazolowe (Związek 25), została określona w warunkach testów *in vitro* na liniach komórek nowotworowych HT-29 (ludzki rak okrężnicy) oraz A549. Związki te wykazały aktywność, wyrażoną parametrem IC_{50} , na poziomie 21 i 24 μM , dla najbardziej obiecującego przypadku. Badanie to pokazało, że lipofilowość liganda jest kluczowa dla tej bioaktywności. Dodatkowo zauważono, że podstawnik trifluorometylowy zwiększa potencjał redukcyjny kompleksu, ze względu na elektronoakceptorowy charakter tego ugrupowania, co może wskazywać na istotność redukcji jonu Ru^{3+} w mechanizmie aktywacji liganda w ustroju, szczególnie z tego względu, iż wartość tego potencjału mieści się w granicach osiągalnych w warunkach fizjologicznych i koncepcja ta jest spójna z tymi wcześniej opracowanymi w literaturze [61]. Wzory strukturalne wcześniej wymienionych kompleksów rutenu(III) zostały przedstawione na rysunku 12.



Rysunek 13. Przykłady kompleksów Ru(III) wykazujących właściwości przeciwnowotworowe [60, 61]
Figure 13. Examples of Ru(III) complexes exhibiting anticancer properties [60, 61]

Podsumowując, Ru(II) z ligandami tj. bipirydył, 1,10-fenantrolina i pirydylsulfonian są wysoce skuteczne w leczeniu rak płuca, jajnika i szyjki macicy. Kompleksy wykazały 3 razy większą cytotoksyczność wobec guzów w porównaniu z cisplatyną. Z kolei, Ru(II)/1,10-fenantrolina/1,10-fenantrolina-czterotiofen jest niezwykle skuteczny wobec czerniaka ludzkiego.

UWAGI KOŃCOWE

Badania poświęcone kompleksom rutenu(II) i rutenu(III) dowodzą szerokiej gamie zastosowań tych indywidualności chemicznych w procesach katalitycznych tj. polimeryzacja, epoksydacja i metateza olefin oraz depolimeryzacja. Kompleksy rutenu wykazują również aktywność biomedyczną ze względu na silne właściwości przeciugrzybiczne, przeciwbakteryjne, antywirusowe, antyoksydacyjne oraz antynowo-



tworowe. Wzrastający problem antybiotykooporności będzie determinował działania naukowców, w celu dalszego intensywnego projektowania metalofarmaceutyków na bazie rutenu(II) i rutenu(III), ze względu na ich selektywne działanie. Dodatkowo badania nad aktywnością metalointerkalatorów mogą prowadzić do poznania nowych interakcji z DNA, które mogą wpłynąć na wysoką aktywność biologiczną tych struktur. Jony rutenu(II/III) są trwałe w środowisku biologicznym dlatego z pewnością jeszcze przeczytamy o interesujących wynikach badań nowych, innowacyjnych związków chemicznych Ru(II/III).

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] J. Zhu, L. Cai, Y. Tu, L. Zhang, W. Zhang, *J. Mater. Chem.*, 2022, **10**, 15370.
- [2] Y. Xu, C. Li, S. Lu, Z. Wang, S. Liu, X. Yu, Y. Sun, *Nat. Commun.*, 2022, **13**, 2009.
- [3] K.M. Dawood, K. Nomura, *Adv. Synth. Catal.*, 2021, **363**, 1970
- [4] C. Deraedt, M. d'Halluin, D. Astruc, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2013, **2013**, 4881
- [5] H. Clavier, K. Grela, A. Kirschning, M. Mauduit, S.P. Nolan, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 2007, **46**, 6786
- [6] T. Matsuo, *Catalysts*, 2021, **11**, 359
- [7] T.P. Montgomery, A.M. Johns, R.H. Grubbs, *Catalysts*, 2017, **7**, 87
- [8] O.M. Ogba, N.C. Warner, D.J. O'Leary, R.H. Grubbs, *Chem. Soc. Rev.*, 2018, **47**, 4510
- [9] M. Retajczyk, A. Wróblewska, *Wiad. Chem.*, 2017, **71**, 323
- [10] S.G. Patra, N.K. Das, *Polyhedron*, 2021, **200**, 115096
- [11] G.C. Vougioukalakis, R.H. Grubbs, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 1746
- [12] Y. Zhang, S. T. Diver, *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, **142**, 3371.
- [13] M Scholl, S Ding, CW Lee, RH Grubbs, *Org. Lett.*, 1999, **1**, 953
- [14] L.K. Johnson, C.M. Killian, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 6414
- [15] D.W. Sauter, M. Taoufik, C. Boisson, *Polymers*, 2017, **9**,
- [16] M. Chen, C. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, **132**, 1222
- [17] X. Wang, G.-X. Jin, *Chem. Eur. J.*, 2005, **11**, 5758
- [18] K. Nomura, W. Sidokmai, Y. Imanishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2000, **73**, 599
- [19] T.R. Cruz, R.A.N. Silva, A.E.H. Machado, B.S. Lima-Neto, B.E. Goi, V. P. Carvalho, *New J. Chem.*, 2019, **43**, 6220
- [20] R.M. Stoop, A. Mezzetti, *Green Chem.*, 1999, **1**, 39
- [21] P. Zawadzki, W. Czardybon, A. Chrobok, *Wiad. Chem.*, 2017, **70**, 289
- [22] Z. Gross, S. Ini, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 5514
- [23] M. Bressan, A. Morvillo, *Inorg. Chem.*, 1989, **28**, 950.
- [24] D. Chatterjee, *Coord. Chem. Rev.*, 2008, **252**, 176
- [25] R.M. Stoop, A. Mezzetti, *Green Chem.*, 1999, **1**, 39
- [26] T. Takeda, R. Irie, Y. Shinoda, T. Katsuki, *Synlett*, 1999, **1999**, 1157
- [27] R.I. Kureshy, N.H. Khan, S.H.R. Abdi, P. Iyer, *J. Mol. Catal. A Chem.*, 1997, **124**, 91
- [28] D. Chatterjee, S. Basak, A. Mitra, A. Sengupta, J. le Bras, J. Muzart, *Inorganica Chim. Acta.*, 2006, **359**, 1325
- [29] S. P. áMc Ilrath, *Chem. Comm.*, 2014, **50**, 4884.
- [30] S. Su, L. P. Xiao, X. Che, S. Wang, X. H. Chen, Y. Guo, S. R. Zhai, *ChemSusChem*, 2022, **15**, e202200365.
- [31] C. Wang, O. El-Sepelgy, *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.*, 2021, **32**, 100547.
- [32] C. Alberti, S. Eckelt, S. Enthaler, *ChemistrySelect.*, 2019, **4**, 12268.
- [33] T. O. Kindler, C. Alberti, J. Sundermeier, S. Enthaler, *ChemistryOpen*, 2019, **8**, 1410.
- [34] Y. Miao, A. von Jouanne, A. Yokochi, *Polymers*, 2021, **13**, 449.
- [35] V. Brabec, J. Kasparkova, *Coord. Chem. Rev.*, 2018, **376**, 75.



- [36] M. R. Gill, J. A. Thomas, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 3179.
- [37] J. K. Barton, A. Danishefsky, *J. Goldberg*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 2172.
- [38] Q. Yu, Y. Liu, L. Xu, C. Zheng, F. Le, X. Qin, J. Liu, *Eur. J. Med. Chem.* 2014, **82**, 82.
- [39] F. Gao, X. Chen, J. Q. Wang, Y. Chen, H. Chao, J. N. Ji., *Inorg. Chem.*, 2009, **48**, 5599.
- [40] S. Betanzos-Lara, O. Novakova, R. J. Deeth, A. M. Pizarro, G. J. Clarkson, B. Liskova, A. Habtemariam, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2012, **17**, 1033.
- [41] H. Huang, P. Zhang, B. Yu, Y. Chen, J. Yang, L. Ji, H. Chao, *J. Med. Chem.*, 2014, **57**, 8971.
- [42] F. P. Dwyer, E. C. Gyarfas, W. P. Rogers, J. H. Koch, *Nature*, 1952, **170**, 190.
- [43] A. Greguric, I. D. Greguric, T. W. Hambley, J. R. Aldrich-Wright, J. G. Collins, *Dalton Trans.*, 2002, **6**, 849.
- [44] G. Liao, Z. Ye, Y. Liu, B. Fu, C. Fu, *C. PeerJ*, 2017, **5**, e3252.
- [45] M. A. Malik, M. K. Raza, O. A. Dar, M. Abid, M. Y. Wani, A. S. Al-Bogami, A. A. Hashmi, *Bioorg. Chem.*, 2019, **87**, 773.
- [46] M. Vasarri, *Mar. Drugs*, 2023, **21**, 26.
- [47] X. Chen, *Neural Regen. Res.*, 2012, **7**, 376.
- [48] J. Kruk, *J. Physiol. Sci.*, 2022, **72**, 19.
- [49] A. Jezierska, A. Sykuła, *Biotechnol. Food Sci.*, 2023, **85**, 34.
- [50] C. Mu, K. E. Prosser, S. Harrypersad, G. A. MacNeil, R. Panchmatia, J. R. Thompson, C. J. Walsby, *Inorg. Chem.*, 2018, **57**, 15247.
- [51] S. Kanchanadevi, F. R. Fronczek, V. Mahalingam, *Inorganica Chim. Acta*, 2021, **526**, 120532.
- [52] E. S. Antonarakis, A. Emadi, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2010, **66**, 1.
- [53] E. Namiecińska, M. Grazul, B. Sadowska, M. Więckowska-Szakiel, P. Hikisz, B. Pasternak, E. Budzisz, *Molecules*, 2022, **27**, 468.
- [54] S. A. Elsayed, S. Harrypersad, H. A. Sahyon, M. A. El-Magd, C. J. Walsby, *Molecules*, 2020, **25**, 4284.
- [55] J. Li, R. Wang, J. Gao, *Drug Discov. Ther.*, 2021, **15**, 44.
- [56] H.-Y. Min, H. Y. Lee, *Exp. Mol. Med.*, 2022, **54**, 1670.
- [57] U. Śliwińska-Hill, J. Celmer, *Nowotwory*, 2015, **65**, 517.
- [58] N. Tian, Y. Feng, W. Sun, J. Lu, S. Lu, Y. Yao, Q. Zhou, *Dalton Trans.*, 2019, **48**, 6492.
- [59] H. D. Cole, J. A. Roque III, G. Shi, L. M. Lifshits, E. Ramasamy, P. C. Barrett, S. McFarland, *A.J. Am. Chem. Soc.*, 2022, **144**, 9543.
- [60] I. A. Shutkov, Y. N. Okulova, V. Y. Tyurin, E. V. Sokolova, D. A. Babkov, A. A. Spasov, A.A. Nazarov, *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, **22**, 13468.
- [61] S. W. Chang, A. R. Lewis, K. E. Prosser, J. R. Thompson, M. Gladkikh, M. B. Bally, C. J. Walsby, *Inorg. Chem.*, 2016, **55**, 4850.

Praca wpłynęła do Redakcji 24 lutego 2023 r.