

Mimo postępu medycyny choroby nowotworowe pozostają jedną z najczęstszych przyczyn zgonów we współczesnym świecie. Odkrycie cytotoksycznych właściwości cisplatyny przez Rosenberga zapoczątkowało erę poszukiwań skutecznych środków terapeutycznych wśród związków kompleksowych metali przejściowych. Współcześnie największym zainteresowaniem obok związków platyny cieszą się związki rutenu. Kompleksy rutenu zazwyczaj charakteryzują się niższą toksycznością w stosunku do komórek zdrowych w porównaniu do związków platyny oraz wyższą selektywnością działania na komórki zmienione nowotworowo niż ich platynowe odpowiedniki. Ponadto, w literaturze naukowej przedstawiono przykłady związków rutenu posiadających właściwości antyprzerzutowe.

Aminometylofosfiny to ligandy posiadające ugrupowanie  $P-CH_2-NR_2$ . W ich strukturze prócz atomu fosforu, obecne są inne potencjalne donory elektronów – atom azotu czy atom tlenu. Na przestrzeni ostatnich lat ligandy tego typu były wprowadzane do sfery koordynacyjnej wielu metali przejściowych, w tym miedzi(I), co zaowocowało opracowaniem związków kompleksowych wykazujących wysoką cytotoksyczność wobec komórek nowotworowych.

Celem podstawowym moich badań było opracowanie metod syntezy związków rutenu zawierających w swojej strukturze aminometylofosfiny. Warte podkreślenia wydaje się, że do momentu rozpoczęcia moich badań temat ten był poruszany w literaturze naukowej dość rzadko. Do celów badawczych wyselekcjonowałem dwie tris(aminometylo)fosfiny:  $P(CH_2N(CH_2CH_2)_2O)_3$  i  $P(CH_2N(CH_2CH_2)_2NCH_2CH_3)_3$  oraz dwie mono(aminometylo)fosfiny:  $PPh_2(CH_2N(CH_2CH_2)_2O)$  i  $PPh_2(CH_2N(CH_2CH_2)_2NCH_2CH_3)$ , będące pochodnymi morfoliny oraz piperazyny. Jedna z nich -  $PPh_2(CH_2N(CH_2CH_2)_2NCH_2CH_3)$  nie była wcześniej opublikowana w literaturze i została zsyntetyzowana po raz pierwszy w czasie moich badań.

W ramach pracy doktorskiej zsyntetyzowałem 11 związków koordynacyjnych rutenu(II) zawierających aminometylofosfiny. Wszystkie związki zostały scharakteryzowane wybranymi metodami fizykochemicznymi (NMR, ESI-MS, analiza elementarna, FT-IR dla wybranych związków). Dla wszystkich jedenastu związków z pomiarów dyfraktometrycznych monokryształów uzyskano również struktury krystaliczne.

Wśród zsyntetyzowanych związków znalazły się kompleksy oktaedryczne, w których ligandy aminometylofosfinowe chelatują jon  $Ru^{2+}$  poprzez atom fosforu i azotu, z utworzeniem czteroatomowych pierścieni. Związki te są pierwszymi opisanymi w literaturze przykładami tego typu kompleksów. W czasie badań otrzymałem również związki organometaliczne typu

piano-stool. Wśród nich dwa szczególnie warte uwagi kompleksy rutenu(II) zawierające drugorzędowe aminometylofosfiny:  $\text{PH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O})_2$  oraz  $\text{PH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_3)_2$ . Związki te powstają w reakcji pomiędzy  $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Cl}(\text{PPh}_3)_2]$ ,  $\text{NaBF}_4$  i tris(aminometylo)fosfiną, gdzie oprócz substytucji anionu chlorkowego przez tris(aminometylo)fosfinę, obserwuje się również odrywanie jednego ugrupowania aminometylowego, które jest zastępowane wodorem.

Przeprowadzone testy cytotoksyczności na liniach ludzkiego nowotworu płuc (A549) oraz ludzkiego nowotworu piersi (MCF7) wykazały, że aktywność analizowanych związków rutenu(II) jest porównywalna do aktywności cisplatyny, a w kilku przypadkach nawet ją przewyższa. Wyselekcjonowane związki rutenu były ponadto analizowane pod kątem ich zdolności do oddziaływania z transferyną, albuminą, a także helisą DNA.

Wyniki moich badań dotyczących koordynacji aminometylofosfin do centrum rutenowego zaowocowały opracowaniem 3 publikacji naukowych oraz jednego nieopublikowanego manuskryptu będącego w tym momencie na etapie recenzji:

- I. *New ruthenium(II) coordination compounds possessing bidentate aminomethylphosphane ligands: synthesis, characterization and preliminary biological study in vitro.*  
**M. Plotek**, R. Starosta, U.K. Komarnicka, A. Skórska-Stania, M. Jeżowska-Bojczuk, G. Stochel, A. Kyzioł,  
Dalton Transaction, 2015, 44, 13969-13978.
- II. *Unexpected formation of  $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{PH}\{\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}\}_2)(\text{PPh}_3)_2]\text{BF}_4$  - the first „piano-stool” ruthenium complex bearing secondary aminomethylphosphane ligand.*  
**M. Plotek**, R. Starosta, U.K. Komarnicka, A. Skórska-Stania, G. Stochel, A. Kyzioł, M. Jeżowska-Bojczuk,  
RSC Advances, 2015, 5, 2952-2955.
- III. *Tertiary to secondary reduction of aminomethylphosphane derived from 1-ethylpiperazine as a result of its coordination to ruthenium(II) centre – the first insight into the nature of process.*  
**M. Plotek**, R. Starosta, U.K. Komarnicka, A. Skórska-Stania, P. Kołoczek, K. Dudek, A. Kyzioł,  
Journal of Molecular Structure, 2016, 1121, 104-110.
- IV. *Ruthenium(II) piano stool coordination compounds with aminomethylphosphanes: synthesis, characterisation and preliminary biological study in vitro.*  
**M. Plotek**, R. Starosta, U.K. Komarnicka, A. Skórska-Stania, P. Kołoczek, A. Kyzioł  
Nieopublikowany manuskrypt w recenzji.