

STRESZCZENIE

W ciągu ostatnich dwóch-trzech dekad zaobserwowano szybki i istotny rozwój chemii koordynacyjnej rutenu, co związane jest z potencjalnym znaczeniem biomedycznym kompleksów tego metalu. Po pierwsze, kompleksy rutenu stanowią nową wiodącą klasę leków przeciwnowotworowych, zaproponowanych jako alternatywę dla związków platyny(II), ponieważ charakteryzują się szerszym spektrum działania oraz wywołują mniej i znacznie słabszych skutków ubocznych niż kompleksy platyny. Po drugie, metaloorganiczne kompleksy rutenu(II) oddziałując z takimi jonami jak mrówczan, okazały się być skuteczne w kontrolowaniu stosunku NAD^+/NADH , będącego jednym z czynników stresu oksydacyjnego/redukcyjnego. Mogą być zatem przydatne do modulowania komórkowych procesów redoks.

W oparciu o przegląd literaturowy postawiono hipotezę, że podobny efekt można osiągnąć stosując metalonieorganiczne kompleksy rutenu(II) typu $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{terpy})(\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$, gdzie terpy = 2,2':6',2''-terpirydina, a $\text{N}^{\wedge}\text{N}$ to N,N-donorowe ligandy chelatujące. W tych kompleksach terpirydina, tak jak aren w kompleksach metaloorganicznych, powoduje labilizację skoordynowanej cząsteczki wody. Dzięki temu możliwa byłaby interakcja takich kompleksów z biocząsteczkami w sposób proponowany dla kompleksów metaloorganicznych. Zaletą kompleksów metalonieorganicznych jest ich biokompatybilność, stwierdzona dla wielu pokrewnych związków stosowanych obecnie w leczeniu przeciwnowotworowym, której na ogół nie posiadają kompleksy metaloorganiczne.

Głównym celem badań było sprawdzenie zdolności metalonieorganicznych kompleksów Ru(II) do katalizowania reakcji przeniesienia jonu wodorkowego na koenzym NAD^+ , w obecności mrówczanu pełniącego rolę donora H^- . Taki proces, to jest redukcja NAD^+ do NADH może odgrywać kluczową rolę w kontrolowaniu ich aktywności biologicznej.

Wydajność katalityczna i reaktywność kompleksów rutenu(II) zależą wyraźnie od właściwości sterycznych i elektronowych skoordynowanych ligandów. Dlatego pierwszym celem pracy było uzyskanie informacji na temat możliwości sterowania reaktywnością metalonieorganicznych związków typu $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{terpy})(\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{X})]^{+/2+}$ ($\text{X} = \text{Cl}^-$ lub H_2O) w procesach substytucji ligandów, istotnych z punktu widzenia ich zastosowań biologicznych. Zarówno efekty elektronowe (σ -donorowe i π -akceptorowe), jak i steryczne, wywoływane przez starannie dobrane dwukleszczowe ligandy N,N-donorowe, takie jak etylenodiamina (en), 2-(aminometylo)pirydina (ampy), 2,2'-bipirydina (bipy), N,N'-tetrametyloetylenodiamina (tmen), 1,10-fenantrolina (phen), miały

wpływ na szybkość podstawienia liganda X (przyspieszenie lub spowolnienie). Efekty takie obserwowane były zarówno w procesie spontanicznej akwatacji chlorkowych kompleksów wyjściowych, jak i w reakcjach ich akwapochodnych z nukleofilami, powodując zmniejszenie reaktywności tych związków w kolejności: $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{terpy})(\text{en})\text{X}]^{+/2+} > [\text{Ru}^{\text{II}}(\text{terpy})(\text{ampy})\text{X}]^{+/2+} > [\text{Ru}^{\text{II}}(\text{terpy})(\text{tmen})\text{X}]^{+/2+} \sim [\text{Ru}^{\text{II}}(\text{terpy})(\text{bipy})\text{X}]^{+/2+} \geq [\text{Ru}^{\text{II}}(\text{terpy})(\text{phen})\text{X}]^{+/2+}$. Ponadto stwierdzono, że kwasowość kompleksów $[\text{Ru}(\text{terpy})(\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ koreluje z ich reaktywnością w procesach podstawienia liganda jednokleszczowego.

W oparciu o zachowanie kompleksów w roztworze wodnym, dwa najbardziej obiecujące, a mianowicie najbardziej labilne kompleksy rutenu(II), wybrano do badania reakcji katalitycznej redukcji NAD^+ w obecności mrówczanu. Przeprowadzone badania wykazały, że metalonieorganiczne kompleksy rutenu(II) mogą katalizować przeniesienie anionu wodorkowego na NAD^+ z utworzeniem NADH , w obecności mrówczanu. Oznacza to, że kompleksy metaloorganiczne rutenu(II) nie są wyjątkowe pod względem zdolności do modulowania równowagi redoks w komórkach. Właściwości elektronowe i steryczne ligandów N,N-dwudonorowych wpływają na aktywność katalityczną kompleksów polipirydylowych rutenu(II), nie wpływając na mechanizmu całego procesu. Uzyskane wyniki pozwoliły zaproponować ogólny mechanizm cyklu katalitycznego przeniesienia wodorku na NAD^+ z wytworzeniem NADH , katalizowanego przez dwa kompleksy, $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{terpy})(\text{en})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ i $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{terpy})(\text{ampy})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$.

01.06.2022 r. Monte
Chmanowska