



Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego

mgr Katarzyna Chmur-Wozińska

**STRUKTURA, WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNE ORAZ AKTYWNOŚĆ
PRZECIWNOWOTWOROWA NOWYCH POLIKARBOKSYLANOWYCH
ZWIĄZKÓW KOORDYNACYJNYCH OKSOWANADU(IV)**

Promotor:

dr hab. Dariusz Wyrzykowski, prof. UG

Praca doktorska wykonana w Katedrze Chemii Ogólnej i Nieorganicznej

Gdańsk 2025

Spis treści

Wykaz ważniejszych oznaczeń i skrótów	4
1. Wstęp teoretyczny	5
Wanad w środowisku naturalnym.....	5
Metabolizm wanadu w organizmach żywych.....	6
Toksyczność związków wanadu.....	8
Zastosowanie w medycynie	9
Właściwości przeciwcukrzycowe i przeciwnowotworowe	10
Mechanizm aktywności biologicznej	21
Związki kompleksowe wanadu jako nowy kierunek projektowania leków.....	23
Trudności w prowadzeniu badań nad związkami wanadu	26
2. Cel pracy	28
3. Część doświadczalna	29
Synteza związków koordynacyjnych typu soli	29
Analiza elementarna.....	30
Spektroskopia IR	30
Spektroskopia UV-Vis	30
Pomiary rentgenograficzne (X-ray)	31
Pomiary potencjometryczne	31
Spektrometria mas z metodą jonizacji electrospray	31
Obliczenia teoretyczne	31
Badania biologiczne	32
4. Wyniki badań	33
Projektowanie nowych związków i opracowanie strategii syntezy.....	33
Charakterystyka strukturalna zsyntezowanych związków	37
Trwałość kompleksów w roztworach	42
Analiza parametrów termodynamicznych tworzenia kompleksów i charakteru wiązań w badanych związkach	43
Ocena aktywności przeciwnowotworowej	44
Struktura a aktywność przeciwnowotworowa	47
5. Podsumowanie	52
Bibliografia.....	54
Streszczenie w języku polskim.....	62
Streszczenie w języku angielskim	64
Osiągnięcia naukowe	66
Aneks - Publikacje naukowe i oświadczenia współautorów	70

Wykaz prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej

Publikacja P1

Katarzyna Chmur, Aleksandra Tesmar, Magdalena Zdrowowicz, Damian Rosiak, Jarosław Chojnacki, Dariusz Wyrzykowski

Exploring the Antitumor Efficacy of N-Heterocyclic Nitrilotriacetate Oxidovanadium(IV) Salts on Prostate and Breast Cancer Cells

Molecules 2024, 29, 2924, liczba pkt. MNiSW – 140, IF = 4,2

Publikacja P2

Katarzyna Chmur, Aleksandra Tesmar, Katarzyna Kazimierczuk, Artur Sikorski, Justyna Budka, Iwona Inkielewicz-Stępnik, Dariusz Wyrzykowski

Antitumour potential of aminopolycarboxylate-oxidovanadium(IV) complexes against human osteosarcoma cells

Polyhedron 2025, 269, 1-6, liczba pkt. MNiSW – 100, IF = 2,4

Publikacja P3

Katarzyna Chmur, Jakub Brzeski, Swathy Reghukmar, Aleksandra Tesmar, Artur Sikorski, Iwona Inkielewicz-Stępnik, Dariusz Wyrzykowski

Structural, physicochemical, and biological insights into novel (acetylacetonate)(oxydiacetato)oxidovanadium(IV) complexes with N-containing aromatic compounds

Chemistry-A European Journal 2025, 31, 1-9, liczba pkt. MNiSW – 140, IF = 3,9

Publikacja P4

Dariusz Wyrzykowski, Katarzyna Chmur, Jakub Brzeski, Artur Sikorski, Olga Tovchiga, Justyna Budka, Iwona Inkielewicz-Stępnik, Aleksandra Tesmar

Thiodiacetate vs. oxydiacetate: physicochemical and biological properties of new heteroligand (acetylacetonate)oxidovanadium(IV) complexes

Manuskrypt przygotowany do wystania

Wykaz ważniejszych oznaczeń i skrótów

4,4'-dmo-2,2'(bpy)	4'-Dimetoksy-2,2'-bipirydyna
acac	jon acetyloacetonianowy
acr	akrydyna
BSA	(<i>ang. Bovine Serum Albumin</i>), albumina surowicy bydłej
cur	kurkumina
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy
HaCaT	linia komórkowa keratynocytów człowieka
hFOB 1,19	linia komórkowa ludzkich płodowych osteoblastów
isoQ	izochinolina
LDH	(<i>ang. lactate dehydrogenase</i>), dehydrogenaza mleczanowa
MCF-7	hormonozależne komórki raka piersi
MDA-MB-231	hormononiezależne komórki raka piersi
MG-63	ludzkie komórki kostniakomięsaka
MTT	bromek 3-(4,5-dimetylotiazol-2-ilo)-2,5-difenylo-tetrazoliowy
nta	jon nitrylotrioctanowy
oda	jon diglikolanowy
PC3	linia komórkowa raka gruczołu krokowego
phen	1,10'-fenantrolina
Q	chinolina
tda	ligand tiodioctanowy

1. Wstęp teoretyczny

Wanad w środowisku naturalnym

Wanad to powszechnie występujący pierwiastek o liczbie atomowej 23 należący do grupy metali przejściowych [1]. W przemyśle jego związki znajdują zastosowanie jako katalizatory reakcji m.in. utleniania tlenku siarki(IV) [2] oraz składniki baterii i akumulatorów [3]. W środowisku naturalnym związki wanadu mogą występować w powietrzu, w glebie oraz w wodzie morskiej, gdzie wanad zajmuje drugie miejsce pod względem występowania wśród metali przejściowych po molibdenie [2]. Do atmosfery związki wanadu przedostają się na skutek wietrznej erozji skał (źródło naturalne) oraz poprzez spalanie paliw kopalnych (źródło antropogeniczne) [4]. Wysokie zanieczyszczenie gleby wanadem może skutkować zwiększoną absorpcją tego pierwiastka przez rośliny [5].

W środowisku naturalnym dominują związki wanadu na +IV (głównie w formie VO^{2+}) i +V stopniu utlenienia (w formie $H_2VO_4^-$, VO^{3+} , VO_2^+) [4]. Wanad stanowi składnik enzymów niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania grzybów, bakterii i roślin, np. nitrogenazy, która odpowiada za przekształcanie azotu w jony amonowe oraz halogenaz, które odpowiadają za utlenianie halogenków i tworzenie reaktywnych form tlenu w celach bakteriobójczych [2, 4, 6, 7]. Niektóre organizmy, np. muchomor czerwony w środowisku lądowym, wieloszczety i żachwy w środowisku morskim, wykazują tendencję do kumulowania wanadu. Funkcja biologiczna tej kumulacji nie została jeszcze dogłębnie poznana. Sugeruje się, że wanad może być wykorzystywany przez te organizmy jako katalizator redukcji NO_2^- do N_2O , do utleniania wody do cząsteczek tlenu lub też do tłumienia aktywności kinazy [4]. Istnieją również doniesienia o bakteriach oczyszczających wodę pitną z wanadu(V) na drodze redukcji $H_2VO_4^-$ do VO^{2+} i strąceniu w nierozpuszczalnej postaci $VO(OH)_2$ [2, 4]. Pomimo tego, że funkcje biologiczne tego pierwiastka nie zostały jeszcze dogłębnie poznane, wiele wskazuje, że wanad jest niezbędny do prawidłowego rozwoju zwierząt, w tym ludzi [5].

Metabolizm wanadu w organizmach żywych

Całkowita ilość wanadu w organizmie człowieka wynosi ok. 1 mg, co odpowiada średniemu stężeniu 0,3 μM [1]. Głównym źródłem ekspozycji niezwiązanym z pracą zawodową jest żywność. Dzielne spożycie tego pierwiastka szacuje się na 0,01-0,03 mg. Za bezpieczną dawkę dla organizmu uznaje się 10 mg na kilogram masy ciała na dobę [8]. Rola wanadu w organizmie ludzkim nie została jeszcze dostatecznie poznana, a skutki jego niedoboru nie są dobrze zbadane, jednak sugeruje się, że jest on niezbędny do prawidłowego funkcjonowania. Wanadowi przypisuje się znaczącą rolę w procesach metabolicznych węglowodanów, lipidów, fosfolipidów i cholesterolu, a w odpowiednich warunkach może on pełnić funkcję przeciwutleniacza. Jednocześnie wykazuje on właściwości utleniające, które mogą prowadzić do powstawania reaktywnych form tlenu oraz uszkodzeń komórek [5]. Gdy wanad się dostaje do organizmu w postaci wanadanu (VO_4^-) jest przekształcany do jonu oksowanadu(IV) (VO^{2+}). W komórkach również odbywa się redukcja wanadu(V) przez kwas askorbinowy i cysteinę. We krwi wanad zostaje związany przez białka transportujące (albuminy i transferyny). Wchłanianie jonu VO^{2+} może zachodzić także na drodze transportu pasywnego oraz wiązania przez immunoglobuliny oraz małocząsteczkowe składniki osocza, takie jak fosforany, cytryniany i szczawiany [5].

Transport wanadu we krwi odbywa się za pomocą albuminy oraz apo-transferyny [4]. Ludzka albumina (HSA) wiąże silniej jon VO^{2+} w porównaniu do jonu VO_3^- [9]. Wiązanie jonów metali z białkami ma na celu zapobieganie reakcjom redoks, które mogą prowadzić do generowania szkodliwych reaktywnych form tlenu [10]. Udowodniono, że proste związki wanadu ($\text{VO}(\text{acac})_2$, NaVO_3 , VOSO_4) wiążąc się z albuminą wołową (BSA) wpływają na jej strukturę, co może spowolnić metabolizm tych związków w organizmach [11]. Zmiany w strukturze drugorzędowej BSA stwierdzono także w przypadku bardziej rozbudowanych związków wanadu(IV) zawierających ligand dipikolanowy oraz pochodne imidazolowe [12]. Jon VO^{2+} oraz jego kompleksy oddziałują z transferyną ludzką (hTF) [13], a także tworzą addukty z lizozymem, mioglobina i ubikwityną. W tych połączeniach nie wykryto procesu utleniania V(IV) do V(V). Zasugerowano, że siła i sposób wiązania zależy od geometrii przyłączanego związku [14]. $\text{VO}(\text{acac})_2$ w stężeniu powyżej 1 μM powoduje uszkodzenia DNA. Badania wykazały, że na te właściwości wpływa

obecność cząsteczek tlenu, ozonu oraz nadtlenu wodoru, co sugeruje istnienie więcej niż jednego mechanizmu uszkodzania DNA w obecności VO(acac)₂ [15].

Wanad może odkładać się w organach takich jak wątroba i nerki, jednak jego głównym miejscem kumulacji są kości, gdzie prawdopodobnie zastępuje fosforany w hydroksyapatycie zgodnie ze schematem [5, 16]:



Przeprowadzono badania porównujące absorpcję wanadu przez tkanki z prostej soli nieorganicznej wanadu(IV) (VOSO₄), prostej soli nieorganicznej wanadu(V) (NH₄VO₃) oraz kompleksu oksowanadu(IV) (BMOV - akwa[bis(3-oksy-2-metylo-4-pirono)]-oksowanad(IV)). Na podstawie tych badań trudno jednoznacznie stwierdzić, czy stopień utlenienia lub rodzaj liganda wpływa na kumulację wanadu w organizmie. Wykazano, że związki wanadu oddziałują na sposób rozprzestrzeniania się w organizmie cynku i żelaza, jednak efekt ten był specyficzny dla danego związku i nie zależał bezpośrednio od stopnia utlenienia [17].

Podobieństwo budowy tetraedrycznego anionu H₂VO₄⁻ do jonów H₂PO₄⁻ i HPO₄²⁻ pozwala wanadowi uczestniczyć w fosforozależnych procesach metabolicznych, co może być przyczyną zarówno terapeutycznego, jak i toksycznego działania na organizm ludzki [2]. Wanad silnie wiąże się w miejscach aktywnych enzymów, co prowadzi do spowolnienia działania fosfataz i fosforylaz [6, 18]. Zauważono również różnicę między podawaniem niskich a wysokich dawek wanadu u myszy. Zaobserwowano zwiększenie masy mózgu wśród zwierząt otrzymujących niskie dawki, co może wskazywać na pozytywny wpływ niewielkich ilości wanadu na rozwój mózgu. Dodatkowo wykazano poprawę funkcji motorycznych wśród myszy przyjmujących niskie dawki wanadu, prawdopodobnie wynikającą z wywołanego przez wanad wzrostu zawartości glikogenu w mięśniach szkieletowych. Myszy traktowane niskimi dawkami wykazywały również lepszą pamięć niż te traktowane większymi dawkami wanadu [19]. Badania sugerują, że przyjmowanie wanadu może poprawiać pamięć roboczą, co wskazuje na jego potencjalny wpływ na funkcje poznawcze, choć mechanizm tego działania nie został jeszcze w pełni poznany [20].

Toksyczność związków wanadu

Wanad w niewielkich stężeniach odgrywa kluczową rolę dla funkcjonowania organizmów żywych, jednak nadmierna ekspozycja na ten pierwiastek może prowadzić do niepożądanych efektów. Jako objawy zatrucia związkami wanadu wśród zwierząt wymienia się utratę apetytu, spadek masy ciała, krwotoki, martwice tkanki limfatycznej oraz uszkodzenie kanalików nerkowych. Ich nasilenie zależy od przyjętej dawki oraz od czasu ekspozycji [21]. Warto wspomnieć, że ze względu na krótki okres półtrwania wanadu w organizmie, niepożądane objawy żołądkowo-jelitowe ustępowały w ciągu tygodnia [22].

Na toksyczność związków wanadu wpływa kilka czynników: struktura związku wanadu, charakterystyka ligandów w związkach kompleksowych, stopień utlenienia wanadu, dawka, sposób podania, czas ekspozycji oraz indywidualna wrażliwość organizmu [23]. Za najbardziej toksyczne uznaje się związki wanadu na piątym stopniu utlenienia [5]. W eksperymencie, w którym podawano szczurom i myszom wodę zawierającą siarczan(VI) oksowanadu(IV) (VOSO_4) oraz metawanadan sodu (NaVO_3) w stężeniach od 0 do 2000 mg/dm³, zaobserwowano zmniejszone spożycie wody oraz spadek masy ciała wraz ze wzrostem stężenia podawanych związków. Typowe objawy zatrucia (zaburzenia oddychania, chodu oraz senność) występowały tylko w grupie otrzymującej wanad na piątym stopniu utlenienia. Sugeruje się, że różnice w toksyczności tych związków mogą wynikać z odmiennych mechanizmów ich dystrybucji w organizmie [24].

Nie istnieją jednoznaczne badania potwierdzające rakotwórczość soli wanadu. Dotychczasowe próby indukcji nowotworów u zwierząt z wykorzystaniem związków wanadu nie przyniosły oczekiwanych rezultatów [21]. Jednym z udokumentowanych przypadków sugerujących potencjalne działanie kancerogenne wanadu jest wzrost zachorowań na nowotwory w latach 1950-2000 wśród społeczności hrabstwa Montrose (Kolorado, USA) narażonej na skażenie środowiska związane z wydobywaniem i przetwórstwem rud uranu oraz tlenków wanadu na tym terenie [25]. Wskazuje się również na korelację między obecnością wanadu w środowisku przemysłowym a zwiększoną częstością schorzeń płuc i uszkodzeń DNA w leukocytach [2]. Nieorganiczne związki wanadu nie są klasycznymi mutagenami, jednak mogą wywoływać

różnego rodzaju efekty genotoksyczne, takie jak nieprawidłowa liczba chromosomów w komórce [25].

Zastosowanie w medycynie

Prace nad zastosowaniem związków wanadu w medycynie trwają od wielu lat. Zwraca się uwagę na ich działanie przeciwwirusowe, przeciw pasożytnicze, przeciwgrzybicze oraz antybakteryjne [5]. Związki wanadu były rozważane jako potencjalne chemioterapeutyki w leczeniu chorób tropikalnych, infekcji wirusowych takich jak AIDS i SARS, a także gruźlicy [2]. Potwierdzono ich skuteczność w terapii choroby Chagasa - tropikalnej choroby pasożytniczej [26].

Obecnie prowadzone są badania nad zastosowaniem związków wanadu jako suplementów diety oraz substancji wspomagających redukcję masy ciała [22]. Przykładowo siarczan wanadylu (VOSO_4) jest stosowany wśród sportowców jako suplement diety poprawiający metabolizm glukozy [6]. Sugeruje się również wykorzystanie związków wanadu w terapii otyłości, ponieważ jednym ze skutków ubocznych podawania wanadu myszom i szczurom był spadek apetytu [5]. Istnieją doniesienia o potencjalnym działaniu prewencyjnym związków wanadu wobec nowotworów indukowanych chemicznie [21].

Związki wanadu są rozważane w kontekście immunoterapii [10], leczenia miażdżycy [23] oraz terapii urazów rdzenia kręgowego [27]. Badania wskazują na ich możliwe działanie normalizujące poziom cholesterolu, a także potencjalne właściwości kardioprotekcyjne oraz neuroprotektoryjne [5]. Wiele związków wanadu wykazujących aktywność przeciwnowotworową może być również skutecznych w łagodzeniu dysfunkcji serca [1], a także w leczeniu pacjentów z ryzykiem przerostu komory serca oraz innych chorób mięśnia sercowego, w tym zawałów [2].

Prowadzono badania kliniczne nad zastosowaniem związków wanadu w leczeniu stanów przedrzucawkowych, stanu przedcukrzycowego oraz cukrzycy ciążowej [10]. W eksperymentach na myszach z wodogłowiec wykazano, że podawanie prostej soli wanadu NaVO_3 poprawiało upośledzone zdolności motoryczne oraz stymulowało regenerację zdegenerowanych komórek, nawet przy wysokich dawkach. Autorzy badań podkreślają jednak, że stosowanie dużych dawek może prowadzić do akumulacji wanadu

i przewlekłego zapalenia układu nerwowego [27]. Terapia z użyciem NaVO_3 łagodziła skutki wodogłowa, poprawiając pamięć i zdolność uczenia się przestrzennego. Najlepszy efekt terapeutyczny zaobserwowano przy dawce, która w organizmach zdrowych wywoływała toksyczność, co sugeruje, że stan wodogłowa mógł osłabiać neurotoksyczne skutki wysokich dawek wanadu [20]. Dodatkowo, kompleks oksowanadu(IV) z kurkuminą ($\text{VO}(\text{cur})_2$) wykazał zwiększone właściwości antyproliferacyjne wobec synowocytów (komórek błony maziowej torebki stawowej) oraz komórek mięśni gładkich, co wskazuje na jego potencjalne zastosowanie w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów [28].

Wanad znajduje zastosowanie w medycynie, nie tylko jako bezpośredni chemioterapeutyk, ale również jako składnik różnych biomateriałów, np. stopów tytanu stosowanych w produkcji implantów [5]. Wskazuje się na możliwość wykorzystania izotopu ^{48}V w detekcji małych guzów za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej ze względu na jego zwiększoną tendencję do kumulowania się w tkankach nowotworowych w porównaniu do tkanek prawidłowych [29]. W tej technice obrazowania nowotworów wykorzystuje się fluodeoksyglukozę, której wchłanianie przez komórki nowotworowe jest zwiększone w obecności acetyloacetonianu wanadyli ($\text{VO}(\text{acac})_2$) [30]. Z tego powodu znakowanie acetyloacetonianu izotopem ^{48}V umożliwiło opracowanie syntezy nowego radioznacznika, wykorzystywanego w pozytonowej tomografii emisyjnej [31].

Właściwości przeciwcukrzycowe i przeciwnowotworowe

Niektóre związki wanadu wykazują właściwości przeciwnowotworowe i przeciwcukrzycowe [5], co stanowi obecnie jeden z głównych kierunków badań nad ich zastosowaniem w medycynie. Pierwsze próby leczenia z wykorzystaniem wanadu miały miejsce w latach 1897-1898 we Francji, gdzie u pacjentów chorych na cukrzycę zaobserwowano poprawę stanu zdrowia po podaniu wodnego roztworu zawierającego anion H_2VO_4^- [2]. Zainteresowanie wanadem jako potencjalnym środkiem przeciwcukrzycowym wzrosło po odkryciu jego reakcji z nadtlakiem wodoru, która stymuluje fosforylację receptorów insuliny, a jednocześnie nie wpływa negatywnie na komórki tkanki tłuszczowej szczurów [16].

Zastosowanie związków wanadu w leczeniu cukrzycy typu I i II jest uzasadnione ich zdolnością do naśladowania działania insuliny (tzw. insulinomimetyzm) lub wzmocnienia jej efektów poprzez regulację metabolizmu lipidów i glukozy. Obecność wanadu zwiększa wchłanianie glukozy przez komórki, spowalnia glikogenezę i lipolizę oraz stymuluje lipogenezę [2]. Dodatek soli wanadanowych do wywaru z czarnej herbaty wykazywał działanie hipoglikemiczne u szczurów z indukowaną cukrzycą, nie powodując przy tym efektów ubocznych nawet przy długotrwałym podawaniu [18]. Siarczan wanadylu (VOSO_4) oraz niektóre związki koordynacyjne wanadu dotarły do fazy I i II badań klinicznych jako potencjalne leki przeciwcukrzycowe [6]. Związki wanadu wykazują duży potencjał na wykorzystanie w leczeniu cukrzycy, zakładając, że uda się zniwelować ich toksyczne działanie [8].

Pierwsze doniesienia o przeciwnowotworowym działaniu soli wanadu opublikowano już w 1965 roku [29]. Od tego czasu wykazano, że związki wanadu wykazują właściwości przeciwnowotworowe wobec linii komórkowych kostniakomięsaka, białaczki limfoblastycznej, raka wątroby, okrężnicy, piersi, oraz szyjki macicy [4]. Powstała również publikacja przeglądowa opisująca działanie jedenastu związków wanadu na różne linie komórkowe czerniaka ludzkiego [32].

Związki wanadu są rozważane w kontekście terapii nowotworów, ze względu na ich cenne właściwości: hamują namnażanie się komórek (efekt antyproliferacyjny), wykazują działanie cytotoksyczne, prowadząc do nekrozy lub apoptozy, ograniczają zdolność komórek nowotworowych do inwazji i przerzutów oraz nie indukują oporności komórkowej [21]. Niektóre z nich mogą także wspomagać działanie wirusów onkolitycznych w leczeniu nowotworów opornych na dotychczasowe terapie [6].

Związki koordynacyjne o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej mogą oddziaływać na konkretne szlaki sygnałowe w organizmie, co stwarza możliwość ich wykorzystania w terapii celowanej na komórki nowotworowe oraz w terapii fotodynamicznej [33]. Terapia fotodynamiczna polega na podaniu substancji światłoczułych (tzw. fotouczulaczy), które wnikają do komórek nowotworowych i pod wpływem światła o odpowiedniej długości fali prowadzą do ich zniszczenia, nie uszkadzając przy tym tkanek prawidłowych.

Badania sugerują, że ferrocenylowe kompleksy oksowanadu(IV) mogą znaleźć zastosowanie jako fotouczulacze, ponieważ ich zdolność do wiązania się z DNA komórek raka szyjki macicy (HeLa) oraz raka piersi (MCF-7) była zależna od działania światła [34]. Proponuje się także wykorzystanie związków wanadu w terapiach skojarzonych z już istniejącymi lekami. Dzięki analizie unikalnego profilu genetycznego pacjenta możliwe byłoby indywidualne dopasowanie odpowiednich kompleksów wanadu, co otwiera perspektywy dla spersonalizowanej terapii nowotworowej [35].

Ważnym aspektem odgrywającym rolę w badaniach nad aktywnością biologiczną związków wanadu jest minimalizowanie ich toksyczności. W tym celu eksperymentowano z metodami podawania związków wanadu - tlenek wanadu(V) podawany w formie aerozolu redukował liczbę komórek nowotworowych płuc wśród badanych myszy [36]. Kolejnym pomysłem na zminimalizowanie toksycznego działania związków wanadu jest dodatek innych metali, np. miedzi w postaci chlorku miedzi, który może zmniejszać uszkodzenia jądrowego DNA powodowane przez wanad [37]. Zwraca się uwagę również na podobieństwa jonów VO^{2+} do Mg^{2+} i możliwość zastosowania jonów magnezu w celu zapobiegania uszkodzeniom oksydacyjnym wywołanym działaniem wanadu [4].

Nie bez znaczenia pozostaje również forma badanego związku. Przykładowo, w porównaniu do prostych monomerycznych form wanadu, dekanwanadany mocniej hamowały wzrost grzybów *Mycobacteria tuberculosis* i *Mycobacteria smegmatis* [26]. Od wielu lat trwają prace badawcze nad wykorzystaniem metali w medycynie, ze szczególnym uwzględnieniem ich związków kompleksowych. W nadziei na poprawę efektów terapeutycznych i zminimalizowanie skutków ubocznych, podejmuje się próby syntezy coraz to nowszych związków kompleksowych i przeprowadza się eksperymenty na różnego rodzaju liniach komórkowych [33].

Związki koordynacyjne wanadu od długiego czasu przyciągają uwagę badaczy w kontekście zastosowania ich w terapii cukrzycy, nowotworów, czy też wsparciu leczenia COVID-19 [4], szczególnie wśród pacjentów hiperglikemicznych [23]. Związki wanadu mają potencjał w spowalnianiu wzrostu guzów i ograniczaniu przerzutów [38]. Niektóre kompleksy wanadu wykazują lepsze zdolności hamujące rozwój komórek nowotworów piersi (MCF-7), prostaty (PC3) i jajnika (A2780) w porównaniu do powszechnie

stosowanego czynnika przeciwnowotworowego - cisplatyny [38]. Wykazano również właściwości przeciwnowotworowe kompleksów oksowanadu(IV) z pochodnymi imidazolowymi i kwasem dipikolinowym wobec komórek nowotworowych raka wątroby Hep3B [12]. Związek koordynacyjny jonu VO^{2+} i liganda organicznego określanego skrótem [VO(etmalto)₂] (akwa[bis(3-oksy-2-etylo-4-pirono)]-oksowanad(IV)) przeszedł do fazy I i II badań klinicznych na ludziach, jednak badania zostały przerwane z powodu efektów ubocznych związanych z oddziaływaniem na nerki u badanych [16]. Podjęto także próby syntezy kompleksów wanadyliu(IV) ze związkami posiadającymi już udowodnioną aktywność terapeutyczną. Kompleks wanadu i naproksenu spowalniał wzrost komórek nowotworowych kości (UMR106). Warto wspomnieć, że naproksen samodzielnie nie wykazywał takiego efektu. Kompleks z aspiryną spowalniał adhezję i rozprzestrzenianie się komórek. Zsyntezowano też związek z cetyryzyną (antyhistaminowym lekiem stosowanym w leczeniu alergii). Związek ten wykazał selektywność wobec komórek nowotworowych HCT-116 (rak jelita grubego) na poziomie porównywalnym dla cisplatyny. Podobnie też związki z pochodnymi imidazolu, których cytotoksyczność wobec nowotworowych linii komórkowych MCF-7 (nowotwór piersi) i HepG2 (rak wątroby) również była zbliżona do cytotoksyczności cisplatyny [39].

Badania nad cytotoksycznością związków wanadu były przeprowadzane dla szerokiego wachlarza nowotworowych linii komórkowych: BIU-87 (rak pęcherza), U266B1 (nowotwór krwi), HepG2, SMMC-7721 (rak wątroby), A549 (nowotwór płuc), HS-SULTAN, HS445 (chłoniak), MOLT3, MOLT4, NALM-6, HL-60, L1210, ARH77 (białaczka) [40], HeLa (nowotwór szyjki macicy) [41, 42], HCT-116, HT-29 (rak jelita grubego) [42–44], PC3 (nowotwór prostaty) [42], A2780 (nowotwór jajnika) [45, 46], SH-SY5Y, SK-N-SH (neuroblastoma) [47], 518A2 (czerniak), BxPc-3, PANC-1 (nowotwór trzustki) [44]. Poniżej przedstawiono zestawienie działania wybranych kompleksów oksowanadu(IV) na komórki nowotworu kości i komórki raka piersi.

Tabela 1. Wybrane związki kompleksowe oksowanadu(IV) i ich działanie na linie komórkowe kości.

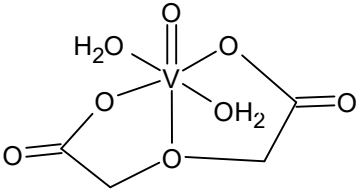
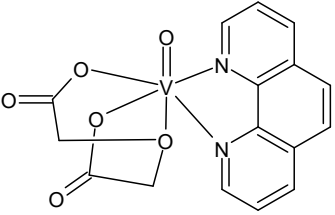
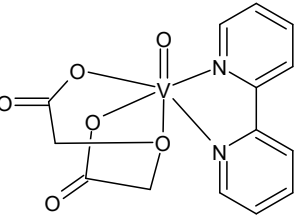
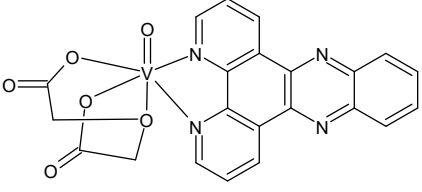
Wzór strukturalny	Aktywność cytotoksyczna
	<p>UMR106 (komórki nowotworowe kości)</p> <p>MC3T3E1 (prawidłowe komórki kości)</p> <p>(test fioletu krystalicznego, 24h)</p> <ul style="list-style-type: none"> · zatrzymanie proliferacji w obu liniach komórkowych · brak selektywności [48] <p>MG-63 (komórki nowotworowe kości)</p> <p>(test MTT, 24h)</p> <ul style="list-style-type: none"> · wartość $IC_{50} > 100 \mu M$ [49]
	<p>MG-63 (komórki nowotworowe kości)</p> <p>(test MTT, 24h)</p> <ul style="list-style-type: none"> · $IC_{50} = 58 \mu M$ [49]
	<p>MG-63 (komórki nowotworowe kości)</p> <p>(test MTT, 24h)</p> <ul style="list-style-type: none"> · wartość $IC_{50} > 100 \mu M$ [49] <p>UMR106 (komórki nowotworowe kości)</p> <p>MC3T3E1 (prawidłowe komórki kości)</p> <p>(test fioletu krystalicznego, 24h)</p> <ul style="list-style-type: none"> · selektywne działanie wobec komórek nowotworowych [50]
	<p>MG-63 (komórki nowotworowe kości)</p> <p>(test MTT, 24h)</p> <ul style="list-style-type: none"> · efekt hamujący rozwój komórek w stężeniach 5-25 μM · efekt cytotoksyczny w stężeniach 25-100 μM · brak zależności cytotoksyczności od stężenia [51]

Tabela 1. Wybrane związki kompleksowe oksowanadu(IV) i ich działanie na linie komórkowe kości - ciąg dalszy.

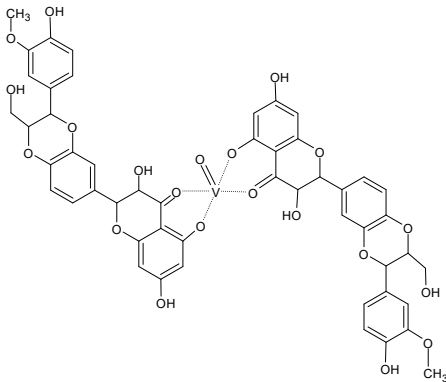
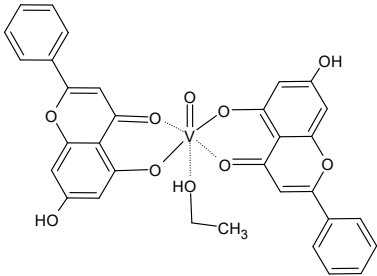
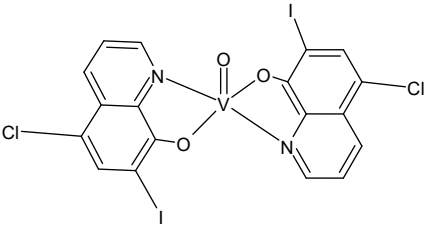
Wzór strukturalny	Aktywność cytotoksyczna
	<p>MG-63 (komórki nowotworowe kości)</p> <p>MC3T3E1 (prawidłowe komórki kości)</p> <p>UMR106 (komórki nowotworowe kości)</p> <p>(test fioletu krystalicznego, 24h)</p> <ul style="list-style-type: none"> kompleks wykazuje silniejszy efekt cytotoksyczny w porównaniu do wolnej sylibiny oraz nieskompleksowanego kationu VO^{2+} efekt cytotoksyczny porównywalny ze wzorcową substancją przeciwnowotworową (cisplatyna) selektywne działanie wobec komórek nowotworowych [52]
	<p>MG-63 (komórki nowotworowe kości - wszczepione do organizmu myszy laboratoryjnych)</p> <p>(test ACP (fosfataza kwaśna), 24h)</p> <ul style="list-style-type: none"> silniejszy efekt cytotoksyczny w porównaniu do wzorcowej substancji (cisplatyna) kompleks prowadził do zmniejszenia guza bez skutków ubocznych w organizmach myszy [53]
	<p>MG-63 (komórki nowotworowe kości)</p> <p>L929 (prawidłowe komórki tkanki łącznej)</p> <p>(Analiza potencjału błony mitochondrialnej, 24h)</p> <ul style="list-style-type: none"> efekt cytotoksyczny zależny od stężenia i czasu działania selektywne działanie wobec komórek nowotworowych kompleks wykazuje silniejszy efekt cytotoksyczny w porównaniu do wolnego liganda (klio chinolu) oraz nieskompleksowanego kationu VO^{2+} [54]

Tabela 1. Wybrane związki kompleksowe oksowanadu(IV) i ich działanie na linie komórkowe kości - ciąg dalszy.

Wzór strukturalny	Aktywność cytotoksyczna
	<p>MG-63 (komórki nowotworowe kości) L929 (prawidłowe komórki tkanki łącznej) (test MTT, 48h)</p> <ul style="list-style-type: none"> · selektywne działanie wobec komórek nowotworowych · silniejszy efekt cytotoksyczny w porównaniu do wolnego liganda oraz nieskompleksowanego kationu VO^{2+} [55]
	<p>MG-63 (komórki nowotworowe kości) (test MTT, 48h)</p> <ul style="list-style-type: none"> · podobny efekt cytotoksyczny zarówno dla świeżego, jak i starego roztworu ($IC_{50}=0,75-0,83 \mu M$) [56]

Tabela 2. Wybrane związki kompleksowe oksowanadu(IV) i ich działanie na linie komórkowe nowotworów piersi.

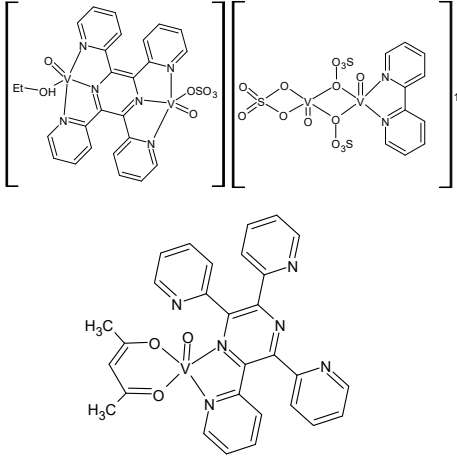
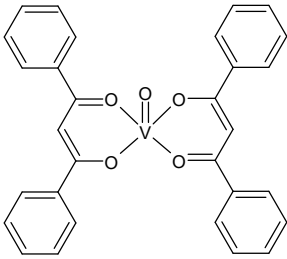
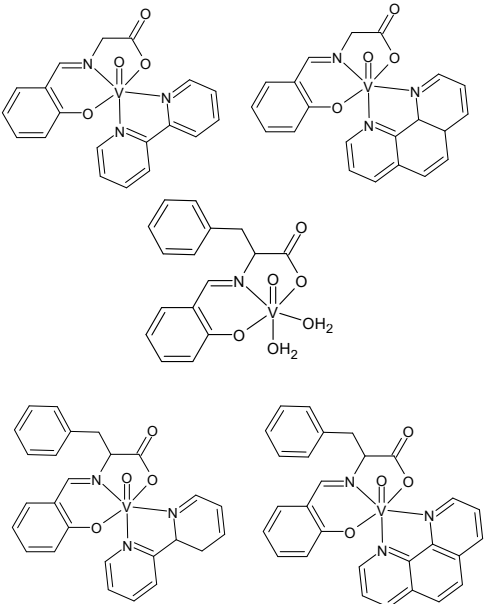
Wzór strukturalny	Aktywność cytotoksyczna
	<p>MCF-7 (komórki nowotworu piersi) (test MTT, 24h)</p> <ul style="list-style-type: none"> · słabszy efekt cytotoksyczny w porównaniu do wzorcowej substancji przeciwnowotworowej (doksorubicyna) [42]
	<p>MCF-7 (komórki nowotworu piersi) (test MTT, 24h)</p> <ul style="list-style-type: none"> · kompleks wykazuje silniejszy efekt cytotoksyczny w porównaniu do wolnego liganda · słabszy efekt cytotoksyczny w porównaniu do wzorcowej substancji przeciwnowotworowej (cisplatyna) [57]
	<p>MCF-7 (komórki nowotworu piersi) (test MTT, 24h)</p> <ul style="list-style-type: none"> · słabszy efekt cytotoksyczny w porównaniu do wzorcowej substancji przeciwnowotworowej (cisplatyna) · słabszy efekt cytotoksyczny w porównaniu do analogicznych związków zawierających kation miedzi [45]

Tabela 2. Wybrane związki kompleksowe oksowanadu(IV) i ich działanie na linie komórkowe nowotworów piersi - ciąg dalszy.

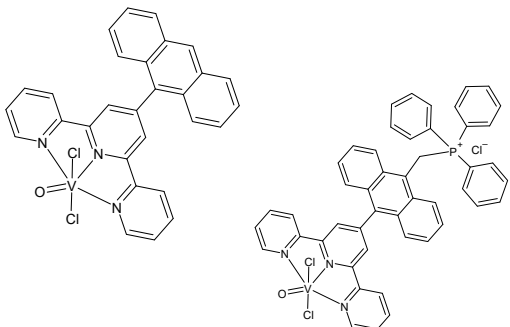
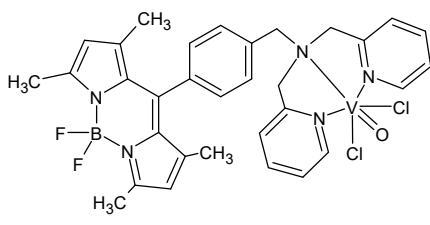
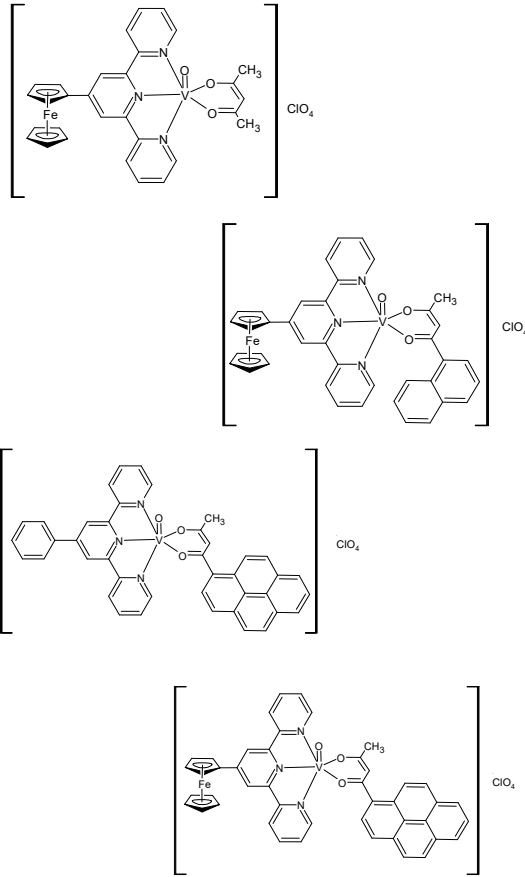
Wzór strukturalny	Aktywność cytotoksyczna
	<p>MCF-7 (komórki nowotworu piersi)</p> <p>(test MTT, 24h)</p> <ul style="list-style-type: none"> · efekt cytotoksyczny zwiększony pod wpływem światła (potencjalne fotouczulacze) · efekt cytotoksyczny prawdopodobnie związany z generowaniem reaktywnych form tlenu [58]
	<p>MCF-7 (komórki nowotworu piersi)</p> <p>(test MTT, 4h)</p> <ul style="list-style-type: none"> · efekt cytotoksyczny zwiększony pod wpływem światła (potencjalne fotouczulacze) · brak efektu cytotoksycznego w ciemności [59]
	<p>MCF-7 (komórki nowotworu piersi)</p> <p>3T3 (prawidłowe komórki tkanki łącznej)</p> <p>(test MTT, 4h)</p> <ul style="list-style-type: none"> · efekt cytotoksyczny zwiększony pod wpływem światła (potencjalne fotouczulacze) · selektywne działanie wobec komórek nowotworowych · efekt fotouczulający porównywalny ze wzorcową substancją (<i>Photofrin</i>®) [34]

Tabela 2. Wybrane związki kompleksowe oksowanadu(IV) i ich działanie na linie komórkowe nowotworów piersi - ciąg dalszy.

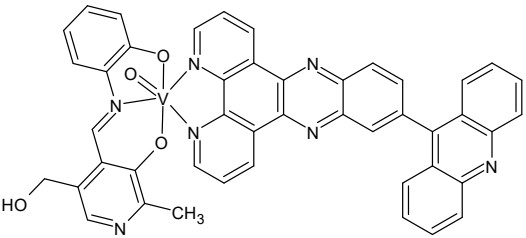
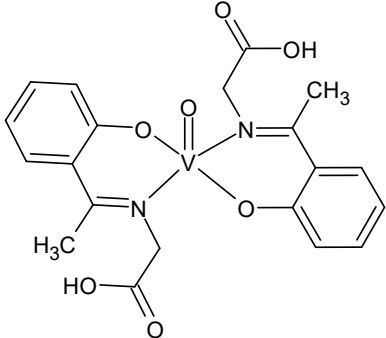
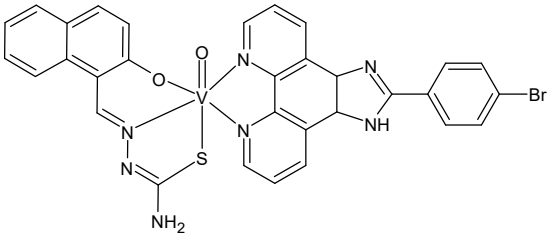
Wzór strukturalny	Aktywność cytotoksyczna
	<p>MCF-7 (komórki nowotworu piersi)</p> <p>MCF-10A (prawidłowe komórki piersi)</p> <p>(test MTT, 4h)</p> <ul style="list-style-type: none"> · efekt cytotoksyczny zwiększony pod wpływem światła (potencjalny fotouczulacz) · efekt fotouczulający porównywalny ze wzorcową substancją (<i>Photofrin</i>[®]) · selektywne działanie wobec komórek nowotworowych [60]
	<p>MCF-7 (komórki nowotworu piersi)</p> <p>3T3 (prawidłowe komórki tkanki łącznej)</p> <p>(test MTT, 48h, 72h)</p> <ul style="list-style-type: none"> · selektywne działanie wobec komórek nowotworowych [61]
	<p>MCF-7 (komórki nowotworu piersi)</p> <p>MRC-5 (prawidłowe komórki tkanki łącznej płuc)</p> <p>(test MTT, 48h)</p> <ul style="list-style-type: none"> · kompleks wykazuje silniejszy efekt cytotoksyczny w porównaniu do wolnych ligandów · silniejszy efekt cytotoksyczny w porównaniu do wzorcowej substancji przeciwnowotworowej (cisplatyna) · selektywne działanie wobec komórek nowotworowych [62]

Tabela 2. Wybrane związki kompleksowe oksowanadu(IV) i ich działanie na linie komórkowe nowotworów piersi - ciąg dalszy.

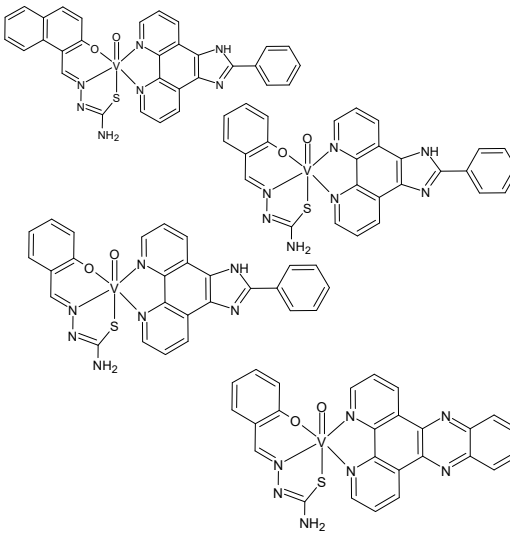
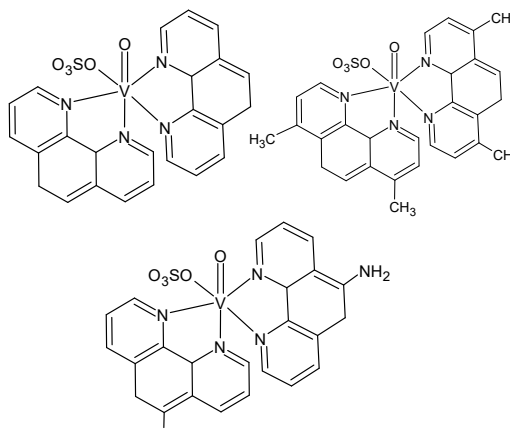
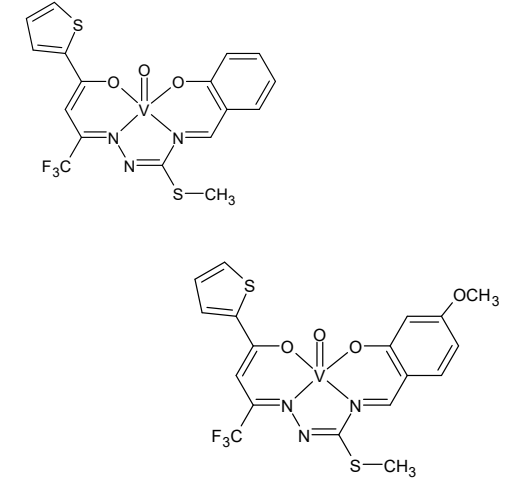
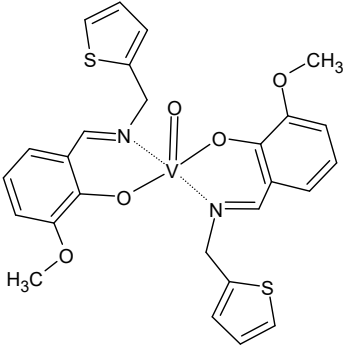
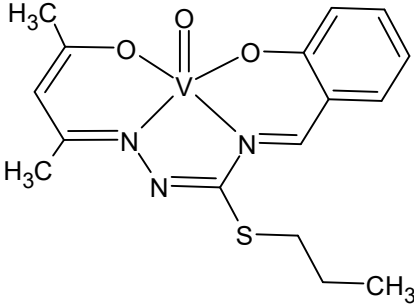
Wzór strukturalny	Aktywność cytotoksyczna
	<p>MCF-7 (komórki nowotworu piersi)</p> <p>(Test MTT, 48h)</p> <ul style="list-style-type: none"> · efekt cytotoksyczny skorelowany ze zdolnością związku do wiązania się z DNA [47]
	<p>MCF-7 (komórki nowotworu piersi)</p> <p>(Test MTT, 3-72h)</p> <ul style="list-style-type: none"> · kompleksy wykazują silniejszy efekt cytotoksyczny w porównaniu do wolnych ligandów, ale tylko w krótszym czasie inkubacji · silniejszy efekt cytotoksyczny w porównaniu do wzorcowej substancji przeciwnowotworowej (cisplatyna) [46]
	<p>MCF-7 (komórki nowotworu piersi)</p> <p>MDA-MB-231 (komórki nowotworu piersi)</p> <p>3T3 (prawidłowe komórki tkanki łącznej)</p> <p>HUVEC (prawidłowe komórki śródbłonna)</p> <p>(Test MTT, 72h)</p> <ul style="list-style-type: none"> · silniejszy efekt cytotoksyczny w porównaniu do wzorcowej substancji przeciwnowotworowej (cisplatyna) · selektywne działanie wobec komórek nowotworowych [63]

Tabela 2. Wybrane związki kompleksowe oksowanadu(IV) i ich działanie na linie komórkowe nowotworów piersi - ciąg dalszy.

Struktura i nazwa związku	Aktywność cytotoksyczna
	<p>MCF-7 (komórki nowotworu piersi)</p> <p>MDA-MB-231 (komórki nowotworu piersi)</p> <p>L929 (prawidłowe komórki tkanki łącznej)</p> <p>(test MTT, 48h)</p> <ul style="list-style-type: none"> · selektywne działanie wobec komórek nowotworowych · silniejszy efekt cytotoksyczny w porównaniu do wolnego liganda oraz nieskompleksowanego kationu VO^{2+} [55]
	<p>MCF-7 (komórki nowotworu piersi)</p> <p>MDA-MB-231 (komórki nowotworu piersi)</p> <p>3T3 (prawidłowe komórki tkanki łącznej)</p> <p>(test MTT, 72h)</p> <ul style="list-style-type: none"> · selektywne działanie wobec komórek nowotworowych · najsilniejsze działanie spośród badanych związków [64]

Mechanizm aktywności biologicznej

Mechanizmy działania związków wanadu na poziomie biologicznym nadal pozostają przedmiotem szeroko prowadzonych badań. Dzięki podobieństwu strukturalnemu $H_2VO_4^-$ i $H_2PO_4^-$ wanad może hamować działanie fosfataz oraz aktywować kinazy regulowane sygnałami zewnątrzkomórkowymi. Ta aktywność hamująca wanadu jest szczególnie istotna w kontekście jego właściwości insulinomimetycznych - dezaktywacja fosfatazy zapobiega defosforylacji tyrozyny w pobliżu receptora insuliny. W efekcie przywracany jest sygnał umożliwiający wnikanie insuliny do komórek i degradację glukozy wewnątrzkomórkowej [4]. Efekt insulinomimetyczny związków wanadu w szczurzych adipocytach (komórkach tłuszczowych) może być związany z dwoma systemami aktywacji szlaków metabolicznych - jednym zależnym od wanadu(V), a drugim od wanadu(IV) [65].

W kontekście aktywności przeciwnowotworowej sugerowane mechanizmy to: zwiększenie produkcji reaktywnych form tlenu, zatrzymywanie cyklu komórkowego poprzez blokowanie szlaków sygnalizacyjnych [18], oddziaływanie ze składnikami wrzeciona podziałowego [5], a także, podobnie jak w przypadku cisplatyny, wiązanie się z DNA i zaburzenie jego funkcji [2, 66].

Badania nad cytotoksycznością związków wanadu wobec komórek raka płuca (A549) wykazały, że ten mechanizm opiera się na interakcji z DNA oraz generowaniu reaktywnych form tlenu [67]. W przypadku czerniaka ludzkiego, cytotoksyczność objawiała się zmianami w morfologii komórek, produkcją reaktywnych form tlenu oraz zaburzeniami mitochondrialnymi [32].

Aktywność przeciwnowotworowa związków wanadu może być związana z oddziaływaniem na następujące szlaki sygnałowe nowotworów:

- **Szlak MAPK/ERK odpowiedzialny za cykl komórkowy** - jego zaburzenie prowadzi do wzrostu apoptozy, co skutkuje zmniejszeniem guza.
- **Kaskada sygnalizacyjna PI3K/AKT**, odpowiedzialna za kontrolę przeżywalności i metabolizmu komórek - związki wanadu, poprzez generowanie reaktywnych form tlenu, zwiększają apoptozę i zatrzymują przeżywalność komórek nowotworowych.
- **Szlak JAK/STAT** - interakcja z tym szlakiem powoduje wzrost liczby i rozmiaru płytek krwi, co prowadzi do stanu podobnego do nadpłytkowości [68].

Wykazano, że wanadany i $VO(acac)_2$ o właściwościach zarówno przeciwcukrzycowych, jak i przeciwnowotworowych, aktywowały ścieżki PI3K/AKT i MAPK/ERK w komórkach raka trzustki (AsPC-1) i powodowały zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G2/M [69].

Związki kompleksowe wanadu jako nowy kierunek projektowania leków

Wykorzystanie związków kompleksowych jako potencjalnych chemioterapeutyków może pozwolić na zredukowanie dawki potrzebnej do osiągnięcia efektu terapeutycznego, co może ograniczyć toksyczne działanie wanadu na organizm [17]. W badaniach biologicznych, zarówno na liniach komórkowych, jak i na zwierzętach, związki koordynacyjne wykazywały lepszą efektywność w porównaniu do soli prostych [22].

W badaniach nad potencjałem przeciwcukrzycowym związki kompleksowe oksowanadu(IV) zawierające ligand organiczny wykazywały skuteczniejsze działanie w porównaniu do nieorganicznej formy jonu VO^{2+} ($VOSO_4$) [16]. W niektórych przypadkach ani prosty związek wanadu, ani sam ligand nie wywoływały takich efektów przeciwnowotworowych jak kompleks [70]. Związek kompleksowy $VO(acac)_2$, w porównaniu do prostej soli $VOSO_4$, okazał się być efektywniejszym czynnikiem stymulującym lipogenezę w izolowanych komórkach tłuszczowych oraz obniżającym poziom glukozy w osoczu szczurów chorych na cukrzycę, co mogłoby wskazywać na większą skuteczność związków kompleksowych w porównaniu do prostych soli wanadu. Warto jednak zwrócić uwagę, że w tych samych badaniach kompleks, w którym ligand stanowiła etylowa pochodna acetyloacetonianu, podawany w tej samej dawce, nie wykazywał żadnego efektu, co wskazuje na złożoność mechanizmów działania terapeutycznego kompleksów wanadu [71].

Przeprowadzono eksperyment, podczas którego w ciągu 12-tygodniowej terapii badano zdolność związków wanadu do obniżania poziomu glukozy we krwi szczurów z wywołaną laboratoryjnie cukrzycą. Trzy związki kompleksowe: $VO(acac)_2$ (acetyloacetonian oksowanadu(IV)), $VO(Et-acac)_2$ (3-etylo-2,4-pentanodionian oksowanadu(IV)) oraz $VO(malto)_2$ (akwa[bis(3-oksy-2-metylo-4-pirono)]-oksowanad(IV)) okazały się być efektywniejsze w porównaniu do prostej nieorganicznej soli $VOSO_4$ [72].

Poprzez syntezę kompleksów jonów metali z ligandami posiadającymi już udowodnione właściwości terapeutyczne można zminimalizować efekt toksyczny oraz zwiększyć lipofilowość powstałych związków, co przekłada się na usprawnienie ich transportu przez błony komórkowe [39]. Flawonoidy, pełniące funkcje przeciwutleniające, znalazły się w centrum zainteresowania jako potencjalne ligandy

w kompleksach oksowanadu(IV). Związek koordynacyjny z kurkumina ($\text{VO}(\text{cur})_2$) wykazywał efektywniejszą aktywność przeciwnowotworową w porównaniu do nieskompleksowanej kurkuminy i prostego jonu VO^{2+} [73].

Modyfikując właściwości kompleksu poprzez dobór odpowiedniego liganda można wpływać na sposób jego rozprzestrzeniania się oraz absorpcję przez komórki aktywnego farmakologicznie jonu VO^{2+} [14]. Wymiana dwóch cząsteczek wody w molekułe związku $\text{VO}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_2$ na jeden ligand dwukleszczowy powodowała znaczące zmiany w jego aktywności biologicznej [50]. Związki zawierające fenantrolinę (phen) w sferze koordynacyjnej wykazywały wyższą toksyczność w porównaniu z kompleksami zawierającymi bipyrydynę (bpy) [45]. W przypadku kompleksu oksowanadu(IV) z chryzyną ($\text{VO}(\text{chrys})_2$) wprowadzenie dodatkowego liganda phen poprawiło selektywność związku wobec komórek nowotworowych raka płuc (A549) [74]. Również wobec komórek nowotworowych kości (MG-63) wymiana ligandów akwa w kompleksie $\text{VO}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_2$ na ligand phen zwiększyła jego cytotoxycznosc [49]. Próbowano także obniżyć toksyczność związków oksowanadu(IV) z kurkumina oraz poprawić ich właściwości obniżające poziom glukozy poprzez modyfikację grupami acetylowymi. Nie przyniosło to jednak oczekiwanego efektu, a jedynie zmniejszyło potencjał przeciwutleniający [73].

Obecność struktur aromatycznych w sferze koordynacyjnej kompleksu może zwiększać jego działanie hamujące wzrost komórek nowotworowych [1]. Podczas badań na liniach komórkowych A549 (nowotwór płuc) i HeLa (rak szyjki macicy) odkryto, że najniższe wartości IC_{50} były skorelowane z liczbą pierścieni aromatycznych w strukturze liganda [41]. Właściwości hydrofobowe mogą być czynnikiem determinującym aktywność cytotoxyczną związków wanadu [4]. Zwrócono również uwagę na wpływ obecności grup odciągających elektrony lub elektronodonorowych [41]. Przykładowo, obecność grup odciągających elektrony zwiększała cytotoxycznosc wobec linii komórkowych nowotworów pęcherza, płuc i szyjki macicy [33].

Cytotoxycznosc związków mocno korelowała ze zdolnością kompleksu do wiązania się z DNA [45]. Obecność cząsteczki wody w bezpośredniej sferze koordynacyjnej wanadu może zwiększać cytotoxycznosc związku, ponieważ jest to labilny ligand, mogący się łatwo uwolnić i stworzyć miejsce do połączenia

z DNA [41]. Jako jeden z czynników mogących wpływać na powinowactwo kompleksów wanadu do DNA wymienia się również obecność w odpowiednich pozycjach grup odciągających elektrony [66].

Sugeruje się, że na aktywność biologiczną kompleksów wanadu wpływają następujące czynniki strukturalne: geometria kompleksu, skoordynowanie miejsca labilnego oraz liczba i rodzaj ligandów chelatowych [75]. Kompleksy oksowanadu(IV) zawierające w sferze koordynacyjnej fenantrolinę wykazują najbardziej obiecującą cytotoksyczność. Kompleksy zawierające ligandy chelatowe są aktywniejsze od związków z ligandami pojedynczymi, a modyfikacja pierścieni fenantrolinowych grupami elektronoakceptorowymi (np. grupy -Cl, -NO₂) lub grupami elektrodonorowymi (np. grupa -CH₃) zwiększa aktywność przeciwnowotworową [76].

Poszerzanie wiedzy na temat zależności między aktywnością biologiczną związków koordynacyjnych a ich cechami strukturalnymi może w przyszłości umożliwić projektowanie leków o pożądanym efekcie terapeutycznym oraz ich modyfikowanie w zależności od dalszych potrzeb. Podczas projektowania leków bazujących na związkach wanadu zaleca się stosowanie przede wszystkim związków wanadu(IV). Jeżeli konieczne jest wykorzystanie innego stopnia utlenienia, należy zadbać o stabilność powstałych związków poprzez odpowiedni dobór ligandów organicznych, tak aby nie ulegały one utlenieniu, redukcji ani dysocjacji [77]. Odpowiedni ligand może ułatwić wchłanianie związku w organizmie, usprawnić jego transport do komórek, a tym samym zmniejszyć dawkę potrzebną do uzyskania pożądanego efektu [13, 18]. Na terapeutyczne działanie wanadu może wpływać m.in. to, czy ligand jest jednokleszczowy czy wielokleszczowy, a także jego sztywność lub elastyczność [70]. Oprócz doboru odpowiedniego liganda, projektowanie związków o pożądanym właściwościach terapeutycznych może również opierać się na modyfikacji centrum koordynacyjnego. Związki zawierające w centrum koordynacyjnym kation wanadu wykazywały większą stabilność i mniejszą toksyczność wobec ryb *danio rerio* (danio pręgowanego) w porównaniu do kompleksów molibdenianowych [78].

Projektowanie leków przeciwcukrzycowych w przyszłości może koncentrować się na związkach zawierających indywidua wanadowe o udowodnionych właściwościach przeciwcukrzycowych (np. VO²⁺, H₂VO₄⁻) oraz ligandy charakteryzujące się odpowiednio

długim okresem półtrwania. Takie podejście umożliwi ich rekombinację oraz ponowne rozpuszczenie związków nieorganicznych w procesie wydalania przez nerki [18]. Aby związki wanadu wykazywały efekt farmakologiczny, muszą spełniać określone kryteria, takie jak niska toksyczność, odpowiednia stabilność oraz zrównoważona hydro- i lipofilowość. Ponadto związek powinien być wystarczająco stabilny, aby nie ulegać rozkładowi podczas transportu z żołądka do jelit, a następnie do krwioobiegu i komórek docelowych [1].

Trudności w prowadzeniu badań nad związkami wanadu

Związki kompleksowe oksowanadu(IV) ulegają hydrolizie w roztworach wodnych, mogą reagować ze składnikami surowicy krwi i ulegać utlenieniu. Dlatego kluczowym elementem badań nad zastosowaniem związków wanadu w medycynie jest określenie formy, w jakiej dany związek występuje w określonych warunkach eksperymentalnych, ponieważ to ona decyduje o jego aktywności biologicznej [16]. Stanowi to jedną z głównych trudności w badaniach nad terapeutycznym potencjałem tych związków. Kolejną istotną kwestią, którą należy uwzględnić przy rozważaniu związków wanadu jako potencjalnych chemioterapeutyków, jest ich metabolizm i transport w organizmie. Zdolność związków wanadu do aktywacji ścieżek sygnalizacyjnych jest pożądana w kontekście ich potencjalnego zastosowania jako chemioterapeutyków, jednak może również stanowić zagrożenie, wpływając na prawidłowe struktury komórkowe [8].

Podczas eksperymentów mających na celu potwierdzenie aktywności biologicznej związków wanadu często nie poświęca się wystarczającej uwagi procesom takim jak hydroliza kompleksów, wymiana ligandów czy reakcje redoks. Na wyniki badań mogą wpływać również takie czynniki jak stężenie jonu metalu, siła jonowa roztworu, natura zastosowanego buforu, czas trwania eksperymentu i temperatura jego prowadzenia.

Dla związków o udowodnionym działaniu cytotoksycznym kluczowe jest określenie diagramu stężeniowego i identyfikacja indywidualów występujących w danym medium, co pozwala ustalić, które z nich odpowiada za aktywność biologiczną. Należy również uwzględnić możliwość zmian w strukturze liganda i powstawania nowych kompleksów, które mogą korzystnie lub negatywnie wpływać na działanie biologiczne związku [79].

Związki wanadu na czwartym i piątym stopniu utlenienia mogą wiązać się ze składnikami pożywek wykorzystywanych do hodowli komórek, co stwarza konieczność badań nad stabilnością kompleksów w tych środowiskach [80]. Jest to jednak wyjątkowo trudne zadanie ze względu na złożony skład medium oraz niskie stężenia metali stosowanych w badaniach komórkowych [81]. W pożywkach do hodowli komórkowych powszechnie stosuje się albuminę wołową (BSA), a ze względu na zdolność związków wanadu do wiązania się z albuminami, wyniki badań biologicznych mogą ulegać zaburzeniu. W związku z tym rozważa się wykorzystanie niektórych związków jako blokerów miejsc wiążących w białkach [82]. Określenie czasu rozpadu kompleksów metali w pożywkach komórkowych jest kluczowe dla wyjaśnienia mechanizmu ich cytotoksycznego działania [80].

Efekt terapeutyczny wanadanów i ich pochodnych może być specyficzny dla danego rodzaju komórki, dlatego też przeciwnowotworowa aktywność wobec jednego rodzaju komórek nie musi oznaczać, że związek ten będzie cytotoksyczny wobec innej linii komórkowej [9]. Z tego powodu ważne jest, aby przeprowadzać badania nad związkami wanadu na wielu różnych liniach komórkowych. Cytotoksyczne efekty związków wanadu różnią się nie tylko między liniami komórkowymi i zastosowanymi technikami pomiarowymi, ale nawet w obrębie jednej techniki i jednej linii komórkowej wyniki mogą się różnić. Przykładowo, wartość IC_{50} dla Na_3VO_4 wobec linii komórkowej nowotworu płuc (A549) określona za pomocą testu MTT, wynosiła od 9,5 do ponad 50 μM [81].

Badania dotyczące aktywności biologicznej związków wanadu są niezwykle skomplikowane i upraszczanie ich interpretacji może prowadzić do nieporozumień i nieprawidłowych wniosków [79]. W celu uwiarygodnienia wyników próbuje się stosować metody pośrednie w badaniach biologicznych, czyli np. porównywanie cytotoksyczności wolnych ligandów i kompleksów oraz porównywanie działania roztworów świeżo przygotowanych i odstatych [81]. Wysoka złożoność aktywności biologicznej związków wanadu może być czynnikiem prowadzącym do projektowania terapii przeciwnowotworowych o selektywnym działaniu, jednak jest to niezwykle skomplikowane zadanie z uwagi na silną reaktywność kompleksów wanadu. Zrozumienie tego, jak wanad oddziałuje ze składnikami komórek oraz jak to wpływa na ich metabolizm to pierwszy krok do projektowania związków o pożądanym właściwościach.

2. Cel pracy

Ze względu na udokumentowane właściwości przeciwnowotworowe, wciąż rośnie zainteresowanie możliwościami zastosowania związków wanadu w nowoczesnej medycynie. Opracowanie strategii syntezy nowych związków koordynacyjnych oksowanadu(IV) oraz ocena ich aktywności biologicznej wobec komórek nowotworowych to zadania ważne zarówno z punktu widzenia naukowego, jak i praktycznego.

Głównym celem rozprawy doktorskiej było zbadanie struktury oraz właściwości fizykochemicznych nowych związków koordynacyjnych oksowanadu(IV) z wybranymi ligandami polikarboksyłanowymi, a także ocena ich działania na linie komórkowe nowotworów piersi, prostaty oraz kości.

Wyniki badań przeprowadzonych w ramach niniejszej pracy mają na celu dostarczenie informacji o aktywności biologicznej nowych związków, co w przyszłości pozwoli określić kierunek dalszych badań na liniach komórek nowotworowych podatnych na ich selektywne działanie. Charakterystyka strukturalna, fizykochemiczna oraz biologiczna nowych związków pozwoli wytypować kandydatów do roli potencjalnych środków wykazujących pożądane właściwości biologiczne wobec danych linii komórkowych.

Zadania badawcze, które zostały zaplanowane w ramach pracy doktorskiej, obejmowały następujące działania:

- opracowanie odpowiednich metod syntezy związków oksowanadu(IV) typu soli zawierających w swojej strukturze ligandy nta, oda lub tda w anionie kompleksowym oraz heterocykliczne związki organiczne w roli przeciwjonu,
- charakterystyka strukturalna otrzymanych związków,
- charakterystyka właściwości fizykochemicznych otrzymanych związków w ciele stałym i w roztworze,
- zbadanie aktywności biologicznej kompleksów względem wybranych linii komórek nowotworowych (MCF-7, MDA-MB-231 - nowotwór piersi, PC3 - rak prostaty, MG-63 - nowotwór kości) i prawidłowych (HEK-293 - komórki nerek, hFOB - osteoblasty).

3. Część doświadczalna

Synteza związków koordynacyjnych typu soli

W 40 mililitrach wody przygotowano zawiesinę zawierającą równomolowe ilości VO(acac)₂ (0,005 mol; 1,33 g) oraz wybranego kwasu: H₃nta (0,005 mol; 0,96 g), H₂oda (0,005 mol; 0,67 g) lub H₂tda (0,005 mol; 0,75 g). Mieszaninę następnie ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 30 minut. Po uzyskaniu klarownego, niebieskiego roztworu, usunięto chłodnicę zwrotną i kontynuowano ogrzewanie przez kolejne 15 minut.

W kolejnym etapie dodawano bezpośrednio do roztworu prekursor kationu: akrydynę (0,005 mol; 0,90 g), chinolinę (0,005 mol; 0,55 mL), izochinolinę (0,005 mol; 0,55 mL) lub 4,4'-dimetoksy-2,2'-bipirydynę (0,005 mol; 1,08 g). Następnie mieszaninę ponownie ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 30 minut. Roztwór przesączano na gorąco w celu usunięcia pozostałości reakcji, a następnie odstawiano do krystalizacji w temperaturze pokojowej. Związek kompleksowy wytrącał się z roztworu w czasie od jednej doby do tygodnia. Wydajność syntez mieściła się w przedziale 75-85%. Wykorzystane w syntezach odczynniki umieszczono w **Tabela 3**.

Tabela 3. Odczynniki zastosowane do syntezy związków kompleksowych.

Nazwa związku	Wzór związku	Czystość	Producent
acetyloacetonian wanadylu(IV) (VO(acac) ₂)	VO(C ₅ H ₇ O ₂) ₂	≥ 97%	Fluka
kwasy nitrylotrioctowy (H ₃ nta)	C ₉ H ₉ NO ₆	99%	Sigma-Aldrich
kwasy diglikolowy (H ₂ oda)	C ₄ H ₆ O ₅	98%	Sigma-Aldrich
kwasy tiodioctanowy (H ₂ tda)	C ₄ H ₆ O ₄ S	98%	Sigma-Aldrich
akrydyna (acr)	C ₁₃ H ₉ N	≥ 97%	Sigma-Aldrich
chinolina (Q)	C ₉ H ₇ N	98%	Sigma-Aldrich
izochinolina (isoQ)	C ₉ H ₇ N	97%	Sigma-Aldrich
4,4'-dimetoksy-2,2'-bipirydyna (4,4'-dmo-2,2'(bpy))	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂	97%	Sigma-Aldrich

Analiza elementarna

Oznaczenie procentowej zawartości węgla, wodoru, azotu i siarki w badanych stałych próbkach związków kompleksowych przeprowadzono w Zespole Pracowni Fizyko-Chemicznych na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, wykorzystując analizator Elementarny EA 1108 firmy Carlo Erba. Wyniki analizy elementarnej znajdują się w następujących publikacjach: związek **N1** i **N2** – Publikacja **P1**, związek **N3** - Publikacja **P2**, związki **O1**, **O2**, **O3** – Publikacja **P3**, związki **T1** i **T2** – Publikacja **P4**.

Spektroskopia IR

Widma w podczerwieni (pastylka KBr, zakres 4600 – 400 cm⁻¹) zarejestrowano za pomocą spektrofotometru BRUKER IFS66 (1995) w Zespole Pracowni Fizyko-Chemicznych na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego.

Spektroskopia UV-Vis

Widma w świetle widzialnym (zakres 900 – 500 nm) zarejestrowano w Katedrze Chemii Ogólnej i Nieorganicznej Uniwersytetu Gdańskiego, przy użyciu spektrofotometru LAMBDA 650 firmy Perkin Elmer.

Pomiary rentgenograficzne (X-ray)

Strukturę krystaliczną badanych związków wyznaczono z wykorzystaniem dyfraktometru Oxford Diffraction Gemini R Ultra z detektorem Ruby CCD we współpracy z dr. hab. Arturem Sikorskim, prof. UG w Pracowni Krystalochemii na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Dodatkowe pomiary przeprowadzono na Katedrze Chemii Nieorganicznej Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej we współpracy z prof. dr. hab. Jerzym Chojnackim i dr. hab. Katarzyną Kazimierczuk wykorzystując dyfraktometr IPDS 2T (STOE & Cie GmbH). Szczegółowe parametry pomiarów zostały podane w publikacjach: związek **N1** i **N2** – Publikacja **P1**, związek **N3** – Publikacja **P2**, związki **O1**, **O2**, **O3** – Publikacja **P3**, związki **T1** i **T2** – Publikacja **P4**.

Pomiary potencjometryczne

Pomiary potencjometryczne wykonano przy użyciu mikrotitratora *Cerko Lab System* (CLS) w Katedrze Chemii Ogólnej i Nieorganicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Stałe asocjacji oraz diagramy stężeniowe zostały wyznaczone z wykorzystaniem programu Hyperquad2008 (wersja 5.2.19) [83]. Informacje dotyczące parametrów pomiarowych oraz zastosowanych do obliczeń modeli równowag zostały szczegółowo opisane w publikacjach **P3** (seria $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ - związki **O1**, **O2**, **O3**) i **P4** (seria $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$ - związki **T1** i **T2**).

Spektrometria mas z metodą jonizacji electrospray

Widma MS zarejestrowano w Zespole Pracowni Fizyko-Chemicznych na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego z wykorzystaniem spektrometru masowego z pułapką jonową HCT Ultra firmy BRUKER. Szczegółowe parametry pomiarów zostały podane w publikacjach **P3** (seria $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ - związki **O1**, **O2**, **O3**) i **P4** (seria $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$ - związki **T1** i **T2**).

Obliczenia teoretyczne

Obliczenia teoretyczne wykonano we współpracy z dr. Jakubem Brzeskim w Pracowni Oddziaływań Międzycząsteczkowych Katedry Chemii Bionieorganicznej Wydziału Chemii UG. Geometrie badanych układów określono za pomocą funkcjonatu MN15 oraz bazy funkcyjnej Dunninga aug-cc-pVDZ2-5. Efekty rozpuszczalnika przybliżono przy użyciu modelu solwatacji SMD. Wszystkie obliczenia

kwantowo-chemiczne zostały przeprowadzone z wykorzystaniem pakietu obliczeniowego GAUSSIAN16 (wersja C.01) [[84]. Analizę oddziaływań V-O oraz V-S wykonano z wykorzystaniem teorii QTAIM Badera (Quantum Theory of Atoms in Molecules) [85]. W celu dokładniejszego zbadania rozkładu gęstości elektronowej w badanych związkach, przeprowadzono analizę NBO (Natural Bond Orbital) za pomocą programu NBO 7.0. Szczegółowe parametry obliczeń zostały podane w publikacjach **P3** (seria [VO(acac)(oda)]⁻ - związki **O1**, **O2**, **O3**) i **P4** (seria [VO(acac)(tda)]⁻ - związki **T1** i **T2**).

Badania biologiczne

Eksperymenty biologiczne, obejmujące testy MTT i LDH, przeprowadzono na liniach komórkowych MCF-7 (nowotwór piersi), PC3 (rak prostaty) i HaCaT (ludzkie keranocyty) we współpracy z dr Magdaleną Zdrowowicz-Żamojć w Pracowni Sensybilizatorów Biologicznych Katedry Chemii Fizycznej Uniwersytetu Gdańskiego. Testy MTT dla linii MG-63 (nowotwór kości), hFOB 1,19 (prawidłowe osteoblasty), MDA-MB-231 oraz MCF-7 (nowotwory piersi) przeprowadzono w Katedrze i Zakładzie Patofizjologii Farmaceutycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego we współpracy z prof. dr hab. Iwoną Inkielewicz-Stępniań. Hodowle komórkowe prowadzono w warunkach standardowych (37°C, 5% CO₂, wilgotność 95%) przy użyciu rekomendowanych pożywek hodowlanych. Szczegółowe protokoły postępowania oraz strategie prowadzonych badań biologicznych zostały opisane w następujących publikacjach: publikacja **P1** (linie MCF-7, PC3, HaCaT; związki **N1** i **N2**), publikacja **P2** (linie MG-63, hFOB 1,19; związki **N1**, **N2**, **N3**), publikacja **P3** (linie MDA-MB-231, MCF-7; związki **O1**, **O2**, **O3**), publikacja **P4** (linie MG-63, hFOB 1,19; związki **O1**, **O2**, **T1**, **T2**)

4. Wyniki badań

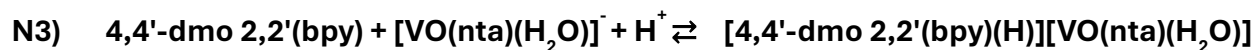
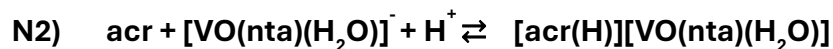
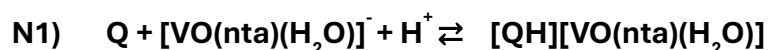
Projektowanie nowych związków i opracowanie strategii syntezy

a) Synteza kompleksów nitrylotrioctanowych (związki **N1-N3**)

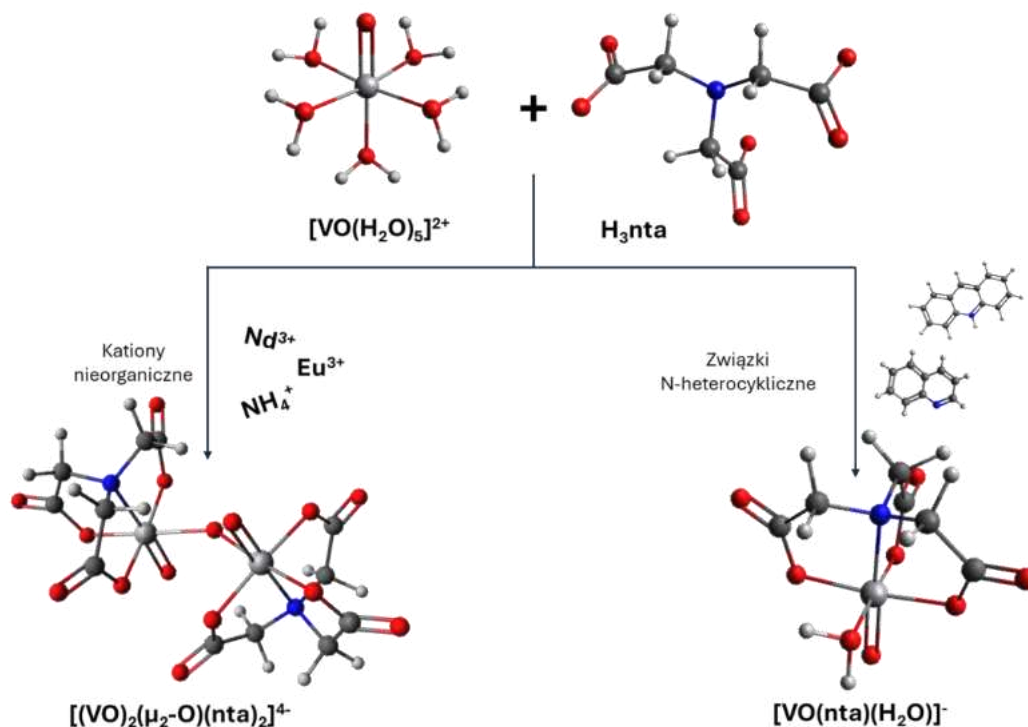
W pierwszym etapie syntezy przygotowano zawiesinę $\text{VO}(\text{acac})_2$ oraz kwasu nitrylotrioctowego (H_3nta) w wodzie. Mieszaninę ogrzewano przez 30 minut aż do otrzymania klarownego roztworu. Na tym etapie zachodziła reakcja:



Następnie do mieszaniny bezpośrednio dodawano prekursor kationu: związek **N1** - chinolinę (Q), związek **N2** - akrydynę (acr) lub w przypadku związku **N3** - 4,4'-dimetoksy-2,2'-bipirydynę (4,4'-dmo-2,2'(bpy)) i mieszaninę ponownie ogrzewano. Zachodziły następujące reakcje:



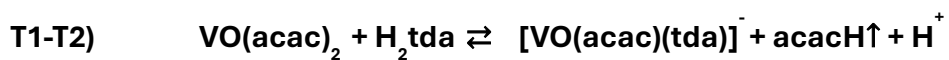
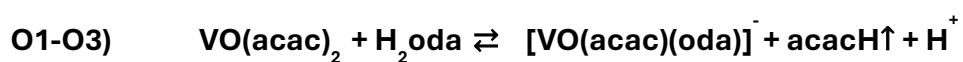
Na sposób koordynacji jonu VO^{2+} wpływa rodzaj użytego przeciwjonu. Wykorzystanie prostych jonów nieorganicznych (np. NH_4^+ , Eu^{3+} , Nd^{3+}) sprzyja powstawaniu dimerycznej jednostki koordynacyjnej typu $[(\text{VO})_2(\mu_2\text{-O})(\text{nta})_2]^{4-}$ [86], natomiast użycie związków N-heterocyklicznych (akrydyna, chinolina) w roli kationu prowadzi do otrzymania soli koordynacyjnej zawierającej monomeryczny anion $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$ [87] (**Rysunek 1**).



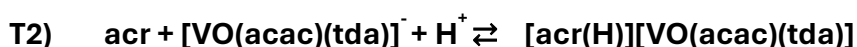
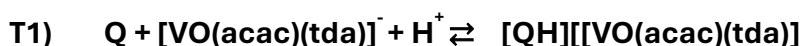
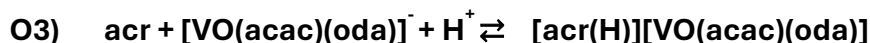
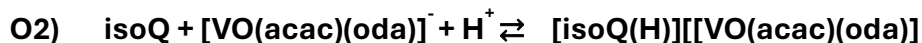
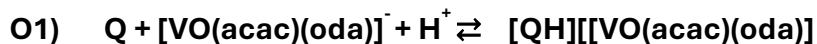
Rysunek 1. Schemat ilustrujący wpływ użytego kationu na rodzaj jednostki koordynacyjnej V(IV)

b) Synteza kompleksów heteroligandowych (związki **O1-O3**, związki **T1 i T2**)

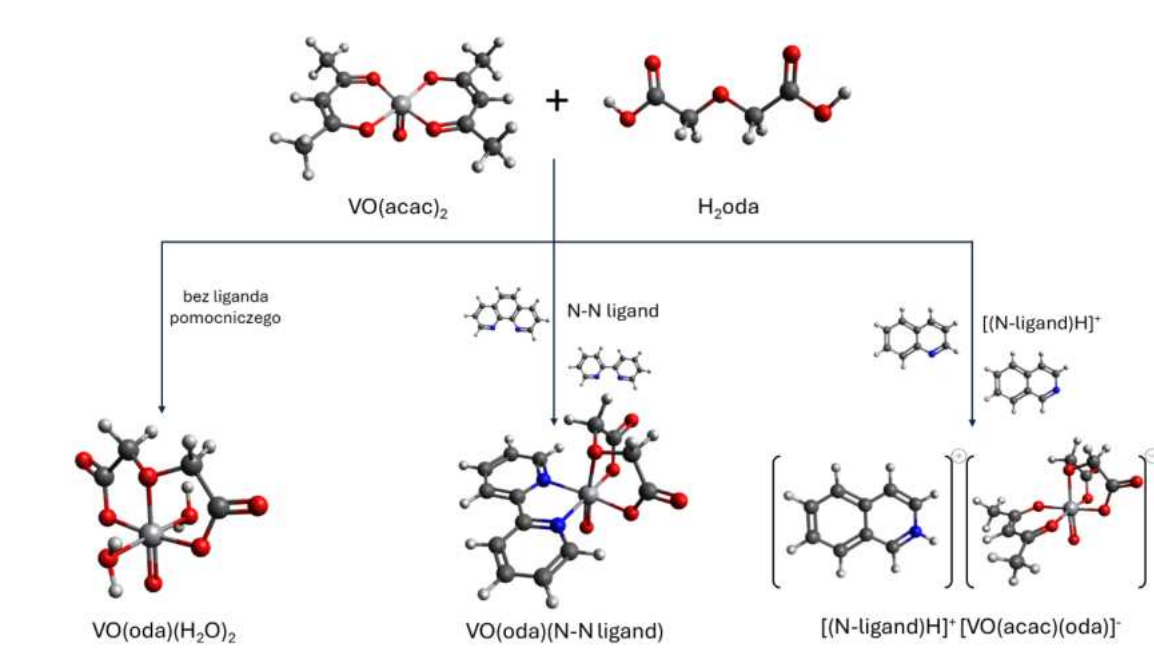
Przygotowano wodną zawiesinę $\text{VO}(\text{acac})_2$ oraz kwasu diglikolowego (H_2oda) (związki **O1-O3**) lub kwasu tiodioctanowego (H_2tda) (związki **T1 i T2**). Mieszaninę ogrzewano przez 30 minut aż do otrzymania klarownego roztworu. W pierwszym etapie zachodziły reakcje:



Następnie do mieszaniny bezpośrednio dodawano prekursor kationu: akrydynę (acr), chinolinę (Q) lub izochinolinę (isoQ) i mieszaninę ponownie ogrzewano. Zachodziły następujące reakcje:



Rodzaj użytego w syntezie heterocyklicznego związku aromatycznego wpływa na budowę otrzymanego związku kompleksowego. W przypadku zastosowania związków posiadających jeden donorowy atom azotu (np. akrydyna) tworzą się związki kompleksowe typu soli, gdzie związek heterocykliczny pełni funkcję kationu. Natomiast, w tych samych warunkach syntezy zastosowanie związku posiadającego dwa donorowe atomy azotu (np. 1,10-fenantrolina) powoduje bezpośrednie przyłączenie się związku heterocyklicznego w centrum koordynacyjnym wanadu i utworzenie kompleksu obojętnego (



Rysunek 2).

Rysunek 2. Schemat ścieżek syntezy związków oksowanadu(IV)

W wyniku przeprowadzanych syntez otrzymano osiem związków kompleksowych oksowanadu(IV), których wzory strukturalne i oznaczenia zamieszczono w **Tabela 4**. Składy pierwiastkowe kompleksów potwierdzono metodą analizy elementarnej. Wyniki analizy elementarnej znajdują się w następujących publikacjach: związki **N1** i **N2** - Publikacja **P1**, związek **N3** - Publikacja **P2**, związki **O1**, **O2**, **O3** - Publikacja **P3**, związki **T1** i **T2** – Publikacja **P4**.

Tabela 4. Związki kompleksowe zsyntezowane w ramach rozprawy doktorskiej.

Lp.	Skrót	Wzór	Wzór strukturalny
1	N1	$[\text{QH}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_2$	
2	N2	$[(\text{acr})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_2$	
3	N3	$[4,4'\text{-dmo-2,2' (bpy)H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]\text{H}_2\text{O}$	
4	O1	$[\text{QH}][\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]$	
5	O2	$[\text{isoQ}(\text{H})][\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]\text{H}_2\text{O}$	
6	O3	$[\text{acr}(\text{H})][\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})](\text{H}_2\text{O})_2$	
7	T1	$[\text{QH}][\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]$	
8	T2	$[\text{acr}(\text{H})][\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]$	

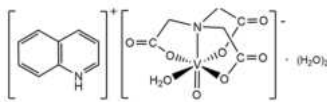
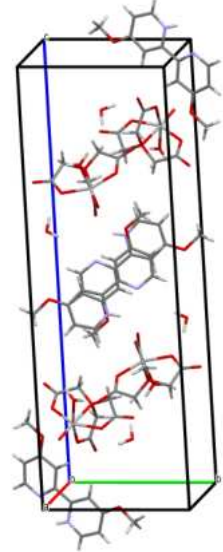
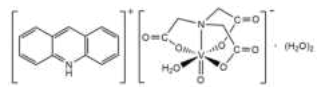
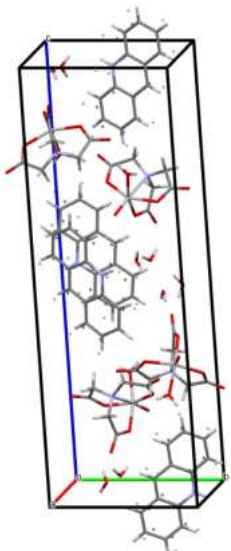
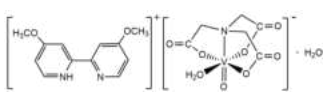
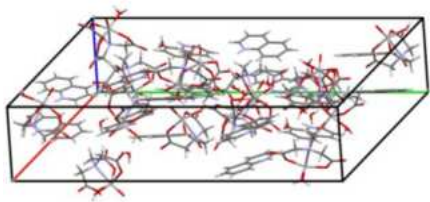
Charakterystyka strukturalna zsyntezowanych związków

a) Struktury krystaliczne związków **N1-N3**

Kompleks [QH][VO(nta)(H₂O)](H₂O)₂ (**N1**) krystalizuje w układzie tetragonalnym. Część niezależna komórki elementarnej obejmuje dwa aniony [VO(nta)(H₂O)]⁻, dwa kationy chinoliniowe oraz jedną cząsteczkę wody krystalizacyjnej. Z kolei sól kompleksowa [acr(H)][VO(nta)(H₂O)](H₂O)₂ (**N2**) krystalizuje w układzie rombowym i zawiera w części niezależnej jeden kation akrydyniowy, jeden anion nitrylotrioctanowy oraz dwie cząsteczki wody (Publikacja **P1**, **N1** - Figure 2, **N2** - Figure 3). Kompleks [4,4'-dmo-2,2'-(bpy)H][VO(nta)(H₂O)](H₂O) (**N3**) krystalizuje w układzie jednoskośnym, a jego część niezależna komórki elementarnej zawiera anion nitrylotrioctanowy [VO(nta)(H₂O)]⁻, kation [4,4'-dmo-2,2'-(bpy)H]⁺ oraz jedną cząsteczkę wody (Publikacja **P2**, Figure 2).

Badania krystalograficzne potwierdziły charakterystyczne cechy anionu [VO(nta)(H₂O)]⁻, takie jak geometria zniekształconej bipiramidy tetragonalnej, koordynacja atomu azotu w pozycji *trans* względem liganda oksydo oraz zajęcie pozycji ekwatorialnych przez atomy tlenu pochodzące od liganda nta³⁻ i cząsteczki wody. Szczegółowe wartości długości wiązań oraz wartości poszczególnych kątów znajdują się w publikacjach **P1** (związki **N1** i **N2**) oraz **P2** (związek **N3**). Rodzaj przeciwjonu, zwłaszcza liczba pierścieni aromatycznych i ich ułożenie, wpływa na sposób upakowania jonów w sieci krystalicznej (**Tabela 5**). W analizowanej strukturze aniony [VO(nta)(H₂O)]⁻ tworzą wstęgi stabilizowane przez wiązania wodorowe, natomiast kationy [4,4'-dmo-2,2'-(bpy)H]⁺ układają się w kolumny, między którymi występują oddziaływania typu π-π. Obie podstruktury oddziałują między sobą poprzez wiązania wodorowe N-H...O lub C-H...O_(woda) (Publikacja **P2**).

Tabela 5. Dane krystalograficzne dla związków [4,4'-dmo-2,2'-(bpy)H][VO(nta)(H₂O)], [(acr)H][VO(nta)(H₂O)](H₂O)₂, [QH][VO(nta)(H₂O)](H₂O)₂.

Związek	Układ krystalograficzny	Grupa przestrzenna	Upakowanie jonów w sieci krystalicznej
 <p>N1 [QH][VO(nta)(H₂O)](H₂O)₂</p>	rombowy	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
 <p>N2 [(acr)H][VO(nta)(H₂O)](H₂O)₂</p>	tetragonalny	I $\bar{4}$	
 <p>N3 [4,4'-dmo-2,2'-(bpy)H] [VO(nta)(H₂O)](H₂O)</p>	jednoskośny	P2 ₁ /n	

b) Struktury krystaliczne związków heteroligandowych (**O1-O3, T1-T2**)

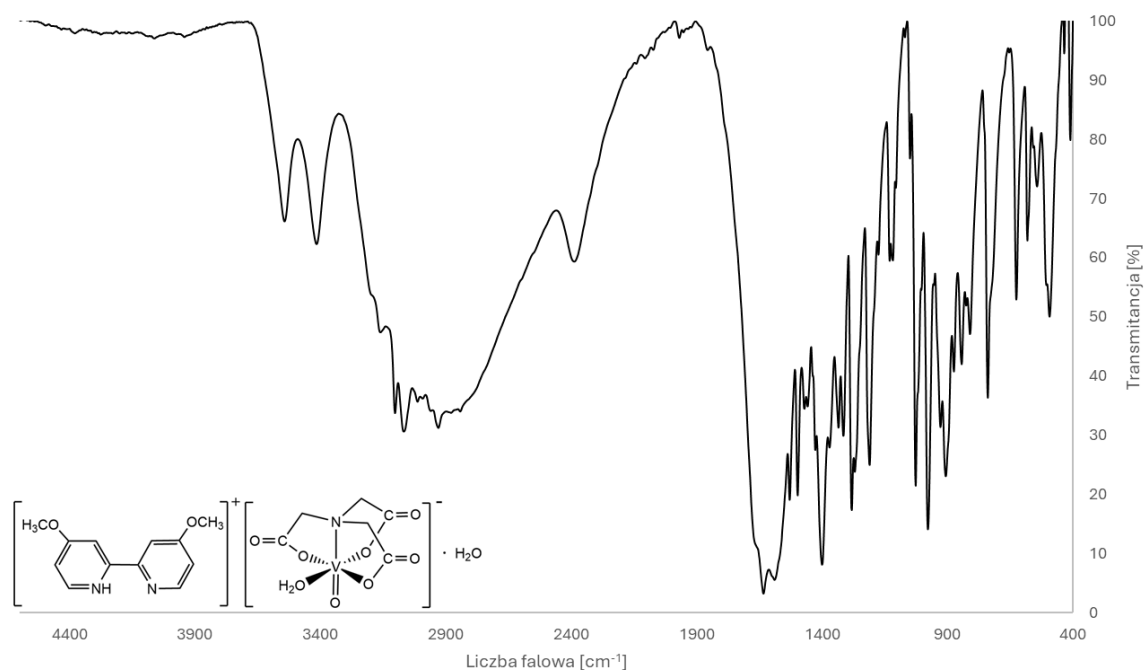
Związki [QH][VO(acac)(oda)] (**O1**), [(isoQ)H][VO(acac)(oda)](H₂O) (**O2**), [(acr)H][VO(acac)(oda)](H₂O)₂ (**O3**), krystalizują odpowiednio w układzie rombowym (Pbca), jednoskośnym (C2/c) oraz trójskośnym (P-1) (Publikacja **P3**, Figure 3). W ich strukturze kation wanadu(IV) jest skoordynowany z ligandem acac w pozycji ekwatorialnej oraz ligandem oksydo w pozycji aksjalnej. W pozycji *trans* względem liganda oksydo znajduje się eterowy atom tlenu pochodzący od liganda oda, natomiast dwa pozostałe miejsca w strukturze zniekształconego oktaedru zajmują atomy tlenu grup karboksylanowych tego samego liganda.

We wszystkich analizowanych strukturach anion [VO(acac)(oda)]⁻ stabilizują słabe oddziaływania van der Waalsa oraz wiązania wodorowe, a kationy oddziałują ze sobą poprzez interakcje typu π-π. W kompleksach chinolinowym oraz akrydynowym dodatkowo występują wiązania wodorowe między atomem wodoru grupy NH⁺ kationu a atomem tlenu grupy karboksylanowej. W [(isoQ)H][VO(acac)(oda)](H₂O) nie obserwuje się bezpośredniego wiązania wodorowego między kationem i anionem - stabilizacja struktury zachodzi poprzez wiązania wodorowe między cząsteczką wody krystalizacyjnej a atomem azotu kationu oraz atomem tlenu anionu (Publikacja **P3**).

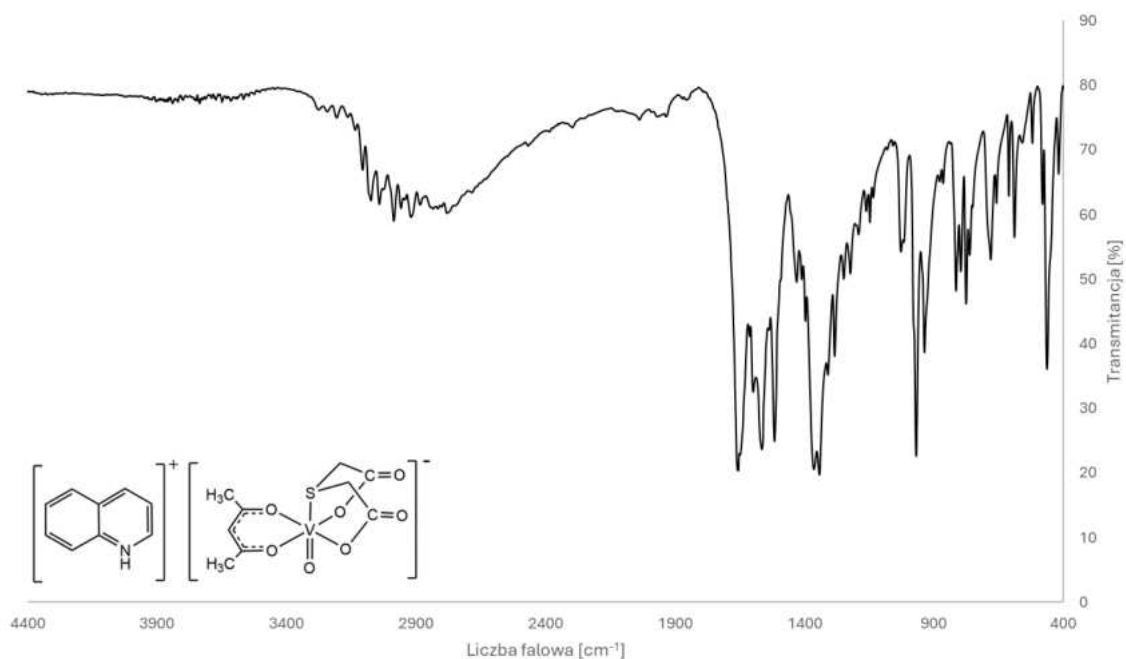
Związki [QH][VO(acac)(tda)] (**T1**) oraz [(acr)H][VO(acac)(tda)] (**T2**) krystalizują odpowiednio w układzie jednoskośnym (Cc) i trójskośnym (P $\bar{1}$). W obu kompleksach kation wanadylu VO²⁺ jest skoordynowany z ligandem acac w pozycji ekwatorialnej, podczas gdy ligand oksydo zajmuje pozycję aksjalną. W pozycji *trans* względem liganda oksydo znajduje się atom siarki pochodzący od liganda tda, który dodatkowo koordynuje jon wanadu poprzez atomy tlenu grup karboksylanowych. Długość wiązania V-S (**T1** - 2,785 Å, **T2** - 2,851 Å) w anionie [VO(acac)(tda)]⁻ jest istotnie większa niż analogiczne wiązanie V-O (**O1** - 2,360 Å, **O3** - 2,307 Å) w strukturach zawierających anion [VO(acac)(oda)]⁻, co wynika z większego promienia atomowego siarki. Zmiany te są również widoczne w kącie walencyjnym C-S-C, który jest mniejszy w porównaniu do analogicznego kąta C-O-C w ligandzie oda (Publikacja **P4**).

c) Charakterystyka widm w podczerwieni

Widma IR związków **N1** i **N2** zostały umieszczone w publikacji **P1** (**N1** - Figure S6, **N2** - Figure S7). Liczby falowe drgań charakterystycznych dla związków **O1**, **O2** i **O3** zostały umieszczone w publikacji **P3**. Widma związków **N3**, **T1** i **T2** zostały umieszczone na **rysunkach Rysunek 3, Rysunek 4, Rysunek 5**.



Rysunek 3. Widmo IR związku N3 - [4,4'-dmo-2,2'-(bpy)H][VO(NTA)(H₂O)](H₂O)



Rysunek 4. Widmo IR związku T1 - [QH][VO(acac)(tda)]



Rysunek 5. Widmo IR związku T1 - [acr(H)][VO(acac)(tda)]

Najbardziej charakterystycznymi pasmami na widmach IR badanych związków są pasma drgań rozciągających wiązania V=O oraz pasma pochodzące od grupy karboksylanowej. Pasma drgań rozciągających grupy C=O, obecne w kwasach H₃nta (1734 cm⁻¹), H₂oda (1736 cm⁻¹) i H₂tda (1697 cm⁻³), ulegają w związkach kompleksowych rozszczepieniu na dwa pasma drgań wiązania C-O grupy karboksylanowej COO⁻: asymetryczne (1577-1676 cm⁻¹) oraz symetryczne (1354-1402 cm⁻¹). Znaczna różnica między częstościami tych drgań wskazuje na jonowy charakter oddziaływań między atomami tlenu grupy karboksylanowej a jonem wanadu(IV). Charakterystyczne pasmo kompleksów oksowanadu(IV) (V=O) ulega przesunięciu w zależności od rodzaju atomu związanego w pozycji *trans* względem liganda oksydo. Dla anionu [VO(acac)(oda)]⁻ częstości te są wyższe (**O1** - 983 cm⁻¹, **O2** - 985 cm⁻¹, **O3** - 981 cm⁻¹) w porównaniu do anionu [VO(acac)(tda)]⁻ (**T1** - 969 cm⁻¹, **T2** - 976 cm⁻¹). Prawdopodobnym wyjaśnieniem tego zjawiska jest osłabienie wiązania V=O (oksydo) w powstałych kompleksach na skutek redukcji dodatniego ładunku cząstkowego jonu wanadu, wynikające z zajęcia szóstego miejsca koordynacyjnego (*trans* względem liganda oksydo) przez atom tlenu [O(3) liganda oda] lub siarki [S(1) liganda tda].

Trwałość kompleksów w roztworach

Ważnym aspektem oceny potencjału biologicznego związków oksowanadu(IV) jest określenie zmian, jakim ulegają badane kompleksy w środowisku wodnym. W swoich badaniach skupiono się wyłącznie na związkach zawierających aniony $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ oraz $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$, ponieważ wpływ pH na trwałość anionu $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$ został opisany wcześniej w literaturze [88]. $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$ jest stabilny w roztworze wodnym poniżej $\text{pH}=5$. Wraz ze wzrostem pH zachodzi jego hydroliza prowadząca do powstania hydroksokompleksu $[\text{VO}(\text{nta})(\text{OH})]^{2-}$, który powyżej $\text{pH} 10$ wykazuje tendencję do dimeryzacji, tworząc kompleks $[(\text{VO})_2(\mu_2\text{-O})(\text{nta})_2]^{4-}$ [88].

Metoda potencjometryczna została wykorzystana do zbadania stałych trwałości kompleksów heteroligandowych, na podstawie których możliwe było obliczenie zależności udziałów procentowych poszczególnych indywiduów obecnych w roztworze kompleksu w zależności od pH środowiska.

W równomolowej mieszance składników ($\text{VO}^{2+}:\text{Hacac}:\text{H}_2\text{oda}$) anion $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ dominuje w zakresie pH 5-8 (Publikacja **P3**, Figure 4), a jego trwałość jest wyższa w porównaniu do kompleksów dwuskładnikowych $[\text{VO}(\text{acac})]^+$ oraz $[\text{VO}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_2]$. Stabilność tego anionu w środowisku wodnym potwierdzono również metodą spektrometrii masowej - sygnał $m/z = 297,8$ odpowiada indywiduum $[\text{VO}(\text{acac})(\text{Hoda})] ([\text{M-H}]^-)$ oraz $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})] ([\text{M}]^-)$. Widma UV-Vis wodnych roztworów badanych związków charakteryzują się dwoma pasmami absorpcji, które można przypisać do przejść d-d: z orbitalu d_{xy} na d_{xz} lub d_{yz} ($b_2 \rightarrow e$) oraz z d_{xy} na $d_{x^2-y^2}$ ($b_2 \rightarrow b_1$). Pasma odpowiadające przejściu $b_2 \rightarrow b_1$ pojawia się przy wyższych poziomach energetycznych niż w przypadku $[\text{VO}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_2]$, co może wskazywać na większą stabilność termodynamiczną anionu kompleksowego w porównaniu do kompleksu obojętnego (Publikacja **P3**).

Anion $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$ wykazuje podobną stabilność do $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$, o czym świadczą wartości stałych trwałości $\log\beta$ wynoszące odpowiednio 16,91 oraz 16,45. Sugeruje to, że atom centralny ma zaniedbywalny wpływ na całkowitą stabilność kompleksu. W środowisku o pH 4-5,5 $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$ współistnieje w równowadze z $[\text{VO}(\text{acac})(\text{Htda})]$. Obecność i stabilność tych form w roztworze wodnym potwierdzono

widmem masowym, którym zaobserwowano sygnał przy $m/z = 314$ odpowiadający $[\text{VO}(\text{acac})(\text{Htda})] ([\text{M}-\text{H}]^-)$ oraz $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})] ([\text{M}]^-)$ (Publikacja **P4**).

W przeciwieństwie do anionu $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$, który ulega hydrolizie w roztworach o pH powyżej 5 [87], aniony $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$ oraz $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ pozostają w formie niezdisocjowanej w szerokim zakresie pH.

Analiza parametrów termodynamicznych tworzenia kompleksów i charakteru wiązań w badanych związkach

Dla trzech izomerów anionu $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ wyznaczono parametry termodynamiczne (ΔH , ΔG) oraz energię względną (ΔE). Na tej podstawie ustalono, że najtrwalszą formą jest izomer I, co odpowiada rzeczywistej konformacji tego anionu w ciele stałym. Wykazano ponadto, że proces tworzenia izomerów jest napędzany entalpowo. Analiza charakteru wiązań w kompleksie wykazała, że wiązania V-O z atomami tlenu pochodzącymi od ligandów acac i oda mają bardziej jonowy charakter, podczas gdy w przypadku grupy oksydo wiązanie między wanadem a tlenem wykazuje cechy charakteru kowalencyjnego. Na podstawie analizy gęstości spinowej elektronów zaobserwowano, że donorowe atomy tlenu w grupie eterowej, charakteryzują się niższymi wartościami ładunków ujemnych. Taki wynik wskazuje na ich zdolność do silniejszego przesuwania gęstości elektronowej w kierunku jonu metalu stanowiącego centrum koordynacyjne. We wszystkich rozważanych izomerach niesparowany elektron jest zlokalizowany głównie na atomie wanadu. W izomerze I obserwuje się delokalizację elektronu na dwóch atomach tlenu ligandu acac oraz dwóch atomach tlenu liganda oda, jednak nie obejmuje ona eterycznego atomu tlenu, z którym wanad jest koordynacyjnie związany. W izomerze II gęstość elektronowa niesparowanego elektronu nie jest współdzielona z aksjalnymi atomami tlenu. W izomerze III delokalizacja obejmuje wszystkie atomy tlenu w pozycji ekwatorialnej (Publikacja **P3**).

Proces powstawania izomerów $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$ jest napędzany entalpowo ($|\Delta H_{\text{form}}| > |\Delta S_{\text{form}}|$). Ujemne wartości entalpii tworzenia z nadmiarem kompensują niekorzystną, ujemną wartość czynnika entropowego wynikającego ze zmniejszenia swobody konformacyjnej ligandów związanych z jonem wanadu(IV). Kluczową rolę w stabilizacji heteroligandowego kompleksu oksowanadu(IV) odgrywają oddziaływania elektrostatyczne. W wiązaniach V-O_{oda}(3) i V-S_{tda}(1), występujących odpowiednio

w kompleksach $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ i $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$, zaobserwowano różne udziały charakteru kowalencyjnego i jonowego. Wartości parametrów $|V_BCP|/G_BCP$ obliczone dla $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ (0,975) oraz $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$ (1,058) sugerują, że wiązanie V-O(3) ma nieco większy udział charakteru jonowego w porównaniu z wiązaniem V-S(1). Zastąpienie aksjalnego atomu tlenu w ligandzie oda atomem siarki w ligandzie tda prowadzi do znacznego wzrostu ujemnego ładunku na atomie tlenu liganda oksydo oraz atomów tlenu grup karboksylanowych w pozycji ekwatorialnej. Większa gęstość elektronowa przekazywana jonowi wanadu przez atom w pozycji *trans* względem liganda oksydo powoduje osłabienie wiązania V-O(oksydo), co potwierdzają obserwowane przesunięcia pasm absorpcji IR w kierunku niższych liczb falowych. Energie orbitali granicznych są zbliżone dla jonów $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$ i $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$, co jest zgodne z obliczonymi wartościami statych trwałości uzyskanymi na podstawie pomiarów potencjometrycznych (Publikacja **P4**).

Ocena aktywności przeciwnowotworowej

- a) Linie komórkowe nowotworu piersi (MCF-7, MDA-MB-231) i nowotworu prostaty (PC3)

W Publikacji **P1** przeanalizowano wpływ dwóch nitrylotrioctanowych kompleksów oksowanadu(IV) (**N1** – $[\text{QH}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_2$, **N2** – $[(\text{acr})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_2$) na przeżywalność komórek za pomocą testów MTT i LDH dla trzech linii komórkowych: MCF-7 (rak piersi), PC3 (rak prostaty) oraz HaCaT (prawidłowe ludzkie keranocyty). Do badań wybrano cztery związki, różniące się między sobą jedynie kationem: dwa nowo zsyntezowane (**N1** i **N2**) oraz dwa wcześniej badane, zawierające kationy 1,10-fenantroliniowy oraz 2,2'-bipirydyniowy, które wykazywały aktywność przeciwnowotworową wobec komórek raka kości [88]. Wszystkie badane związki wykazały cytotoksyczność zależną od stężenia wobec wszystkich testowanych linii komórkowych, przy czym najsilniejsze działanie zaobserwowano wobec linii raka prostaty (PC3). Analiza wskaźników selektywności (SI), czyli stosunku wartości IC_{50} dla komórek prawidłowych do IC_{50} dla komórek nowotworowych, pokazuje, że związki zawierające kationy z pierścieniami aromatycznymi ułożonymi liniowo i w bezpośrednim połączeniu (QH^+ i $\text{acr}(\text{H})^+$) osiągały wyższe wartości SI w porównaniu do pozostałych związków.

Jednak te obliczone wartości parametrów SI wciąż są poniżej progu uznawanego za obiecujący w terapii przeciwnowotworowej.

Przeprowadzona analiza wpływu badanych związków na cykl komórkowy pozwoliła ustalić, że w przypadku linii PC3 wszystkie związki powodowały zwiększenie liczby komórek w fazie G_0/G_1 oraz zmniejszenie ich liczby w fazie G_2/M . Dla linii MCF-7 zaobserwowano zależność między ułożeniem pierścieni aromatycznych w strukturze kationu a etapem cyklu, na którym następowało zahamowanie. Kompleksy z kationami chinoliniowym i akrydyniowym zatrzymywały cykl komórkowy w fazie G_2/M , natomiast związki z kationami fenantroliniowym i bipyrydyniowym – w fazie G_0/G_1 . Etap zatrzymania cyklu komórkowego może dostarczać cennych informacji na temat mechanizmu cytotoksycznego działania badanych kompleksów. Na przykład zahamowanie w fazie G_2/M może wskazywać na interakcje związku z DNA i jego uszkodzenie.

W Publikacji **P3** przedstawione zostały wyniki badań przeżywalności komórek (test MTT) dla trzech związków zawierających anion $[VO(acac)(oda)]^-$: $[QH][VO(acac)(oda)]$ (**O1**), $[(isoQ)H][VO(acac)(oda)](H_2O)$ (**O2**) oraz $[(acr)H][VO(acac)(oda)](H_2O)_2$ (**O3**). Do badań wykorzystano dwie linie komórkowe nowotworu piersi – MCF-7 oraz MDA-MB-231 – oraz nienowotworową linię komórek nerek HEK-293 (materiał nieopublikowany). Wszystkie badane związki wykazywały cytotoksyczność zależną od stężenia, jednak ich skuteczność była niższa w porównaniu do powszechnie stosowanej substancji przeciwnowotworowej – dokсорubicyny. W przypadku prawidłowych komórek związki koordynacyjne cechowały się niższą toksycznością niż dokсорubicyna, co jednak nadal nie pozwala na uznanie ich za potencjalne chemioterapeutyki w terapii nowotworów.

b) Linie komórkowe nowotworu kości (MG-63)

Poprzednio badane na komórkach nowotworu piersi związki $[QH][VO(nta)(H_2O)](H_2O)_2$ (**N1**) i $[(acr)H][VO(nta)(H_2O)](H_2O)_2$ (**N2**), a także nowo zsyntezowany $[4,4'-dmo-2,2'-(bpy)H][VO(nta)(H_2O)]$ (**N3**) poddano badaniom cytotoksyczności wobec linii komórkowej nowotworu kości (MG-63) oraz prawidłowych ludzkich osteoblastów (hFOB) za pomocą testu MTT. Wszystkie badane związki

wykazywały cytotoksyczność zależną od stężenia wobec komórek nowotworowych, jednak była ona niższa w porównaniu do wzorcowego czynnika przeciwnowotworowego - cisplatyny. Warto podkreślić, że kompleksy oksowanadu(IV) charakteryzowały się również mniejszą toksycznością wobec komórek prawidłowych, co sugeruje ich potencjalną selektywność. Współczynniki selektywności (SI) dla badanych związków wyniosły:

- [4,4'-dmo-2,2'-(bpy)H][VO(nta)(H₂O)] (**N3**) 2,89
- [QH][VO(nta)(H₂O)](H₂O)₂ (**N1**) 4,69
- [(acr)H][VO(nta)(H₂O)](H₂O)₂ (**N2**) 9,31
- cisplatyna 3,8

Trzy badane w tej pracy kompleksy oksowanadu(IV) wykazują potencjalne działanie przeciwnowotworowe, jednak dokładny mechanizm ich selektywnego działania wciąż pozostaje do wyjaśnienia (Publikacja **P2**).

Wobec tych samych linii komórkowych (MG-63 oraz hFOB) przebadano związki heteroligandowe, czyli: [QH][VO(acac)(oda)] (**O1**), [(acr)H][VO(acac)(oda)](H₂O)₂ (**O3**), [QH][VO(acac)(tda)] (**T1**), [(acr)H][VO(acac)(tda)] (**T2**) oraz akrydynę i chinolinę. Wyniki testu MTT wykazały, że badane sole wykazują cytotoksyczność wobec nowotworowej linii komórkowej MG-63. Działanie cytotoksyczne akrydyny oraz chinoliny było minimalne, co sugeruje, że aktywność biologiczna kompleksów może wynikać głównie z obecności anionu kompleksowego oksowanadu(IV). Jednak nie można wykluczyć możliwego współdziałania kationu i anionu kompleksowego. W niskich stężeniach badane sole kompleksowe cechowały się większą selektywnością niż cisplatyna. Nie zaobserwowano istotnych różnic w aktywności biologicznej pomiędzy związkami zawierającymi anion [VO(acac)(oda)]⁻ (**O1** i **O3**) a tymi zawierającymi anion [VO(acac)(tda)]⁻ (**T1** i **T2**) (Publikacja **P4**).

Ze względu na brak wyraźnych różnic w cytotoksyczności pomiędzy obiema seriami związków, do dalszych badań nad mechanizmem działania wybrano kompleksy **T1** i **T2**. Przeżywalność komórek MG-63 malała pod wpływem obu związków w sposób zależny zarówno od stężenia, jak i czasu ekspozycji. Śmierć komórek następowała

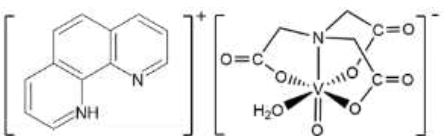
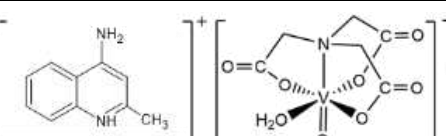
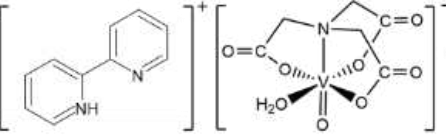
głównie w wyniku apoptozy, szczególnie przy niskich stężeniach, podczas gdy udział nekrozy był ograniczony. Analiza cyklu komórkowego wykazała zmniejszenie odsetka komórek w fazie G_0/G_1 przy jednoczesnym wzroście w fazie S (Publikacja **P4**).

Struktura a aktywność przeciwnowotworowa

W celu przeanalizowania wpływu struktury chemicznej na aktywność biologiczną, w **Tabelach Tabela 6-Tabela 9** zestawiono dane dotyczące przeżywalności różnych linii komórkowych poddanych działaniu kompleksów wanadu o charakterze soli. Do analizy wybrano zarówno związki otrzymane w ramach niniejszej pracy doktorskiej, jak i dane literaturowe dotyczące nitrylotrioctanowych kompleksów oksowanadu(IV).

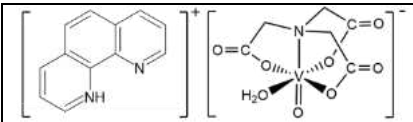
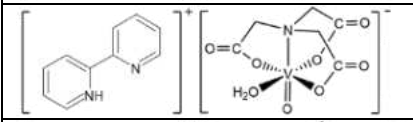
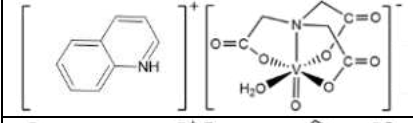
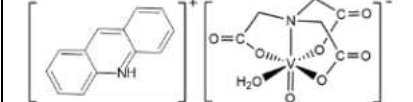
Przeprowadzono badania dla trzech związków zawierających anion $[VO(nta)(H_2O)]^-$ wobec linii komórkowej PANC-1 (nowotwór trzustki) [89]. Wszystkie wykazały działanie selektywne, jednak ich aktywność była słabsza w porównaniu do substancji wzorcowej (gemcytabiny). Analiza wartości IC_{50} sugeruje, że obecność większej liczby skondensowanych pierścieni aromatycznych koreluje ze wzrostem cytotoksyczności badanych kompleksów.

Tabela 6. Aktywność biologiczna nitrylotrioctanowych kompleksów oksowanadu(IV) wobec linii komórkowej nowotworu trzustki PANC-1 [89]

	PANC-1 komórki nowotworowe trzustki (Test MTT, 48h)		
	Wartość IC_{50}	Działanie selektywne	Efekt w porównaniu z substancją wzorcową
	12,59 μ M	tak	słabszy
	29,51 μ M	tak	słabszy
	40,74 μ M	tak	słabszy

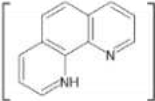
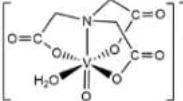
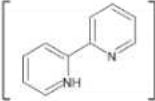
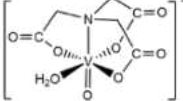
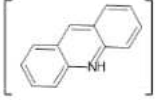
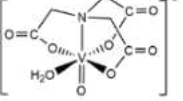
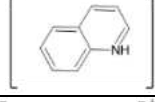
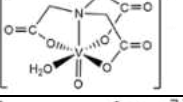
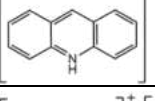
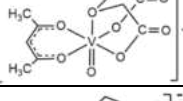
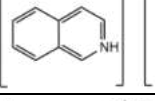

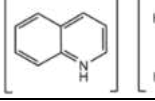
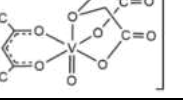
Z kolei analiza cytotoksyczności wobec komórek nowotworowych prostaty (linia PC3) wskazuje, że na aktywność biologiczną oraz selektywność kompleksów może wpływać nie tylko liczba pierścieni aromatycznych, lecz także sposób ich ułożenia. Związek zawierający kation 1,10-fenantroliniowy, w którym pierścienie aromatyczne nie są rozmieszczone liniowo, wykazał istotnie wyższą cytotoksyczność w porównaniu do kompleksu z kationem akrydyniowym. Natomiast związki z liniowym układem pierścieni aromatycznych (zawierające kation chinoliniowy oraz akrydyniowy) wykazywały niewielką selektywność, podczas gdy pozostałe związki cechowały się brakiem selektywności (Publikacja **P1**).

Tabela 7. Aktywność biologiczna nitrylotrioctanowych kompleksów oksowanadu(IV) wobec linii komórkowej nowotworu prostaty PC3 i prawidłowych keranocytów HaCaT (Publikacja **P1**)

	Wartość IC ₅₀ (Test MTT, 48h)		Działanie selektywne
	PC3 komórki nowotworowe prostaty	HaCaT prawidłowe keranocyty	
	18,06 μM	6,37 μM	nie
	40,78 μM	30,15 μM	nie
	44,16 μM	52,11 μM	tak, niewielkie
	61,90 μM	76,08 μM	tak, niewielkie

Badania na linii komórkowej nowotworu piersi (MCF-7) obejmowały kompleksy zawierające aniony $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$ oraz $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$. Ze względu na wysokie wartości IC_{50} uzyskane dla analizowanych związków, trudno jednoznacznie ocenić bezpośredni wpływ rodzaju anionu na ich cytotoksyczność. Warto jednak zauważyć, że nitylotrioctanowe kompleksy nie wykazywały się selektywnością w porównaniu do związków zawierających ligandy oda i acac. Również w tych badaniach najwyższą toksyczność wykazał kompleks zawierający kation fenantroliniowy, co ponownie sugeruje, że zarówno liczba, jak i sposób aranżacji pierścieni aromatycznych w strukturze kationu mogą wpływać na toksyczność związku.

Tabela 8. Aktywność biologiczna kompleksów oksowanadu(IV) wobec linii komórkowej nowotworu piersi MCF-7 (Publikacja **P2** i **P3**)

		MCF-7 komórki nowotworowe piersi (Test MTT, 48h)		
		Wartość IC_{50}	Działanie selektywne	Efekt w porównaniu z substancją wzorcową
		56,16 μM	nie	brak porównania
		86,93 μM	nie	brak porównania
		116,50 μM	nie	brak porównania
		117,03 μM	nie	brak porównania
		100 μM	tak	stabszy
		> 100 μM	tak	stabszy
		> 100 μM	tak	stabszy

W badaniach przeprowadzonych na linii komórkowej nowotworu kości (MG-63) kompleksy zawierające anion $[VO(nta)(H_2O)]^-$ wykazywały na ogół wyższą cytotoksyczność niż związki z anionami $[VO(acac)(oda)]^-$ oraz $[VO(acac)(tda)]^-$. Należy jednak zaznaczyć, że nie wszystkie dane są bezpośrednio porównywalne, ze względu na zastosowanie różnych metod oceny przeżywalności komórek – testu MTT oraz testu LDH. Nie zaobserwowano istotnych różnic w cytotoksyczności pomiędzy związkami zawierającymi aniony $[VO(acac)(oda)]^-$ i $[VO(acac)(tda)]^-$, natomiast kompleksy nitrylotrioctanowe wykazywały wyższą toksyczność (Publikacje **P2** i **P4**).

Tabela 9. Aktywność biologiczna kompleksów oksowanadu(IV) wobec linii komórkowej nowotworu kości MG-63 (Publikacja **P2** i **P4**)

	MG-63 komórki nowotworowe kości		
	Przeżywalność dla stężenia 50 μ M	Działanie selektywne	Efekt w porównaniu z substancją wzorcową
	18% (Test MTT, 48h) (P2)	tak	stabszy
	20% (Test MTT, 48h) (P2)	tak	stabszy
	22% (Test MTT, 48h) (P2)	tak	stabszy
	38% (Test MTT, 48h) (P4)	tak	stabszy
	38% (Test MTT, 48h) (P4)	tak	stabszy
	38% (Test MTT, 48h) (P4)	tak	stabszy
	40% (Test MTT, 48h) (P4)	tak	stabszy
	44% (Test LDH, 48h) [88]	tak	silniejszy
	50% (Test MTT, 48h) [90]	tak	stabszy
	70% (Test LDH, 48h) [88]	tak	stabszy

Istotnym zagadnieniem jest ustalenie, czy cytotoksyczność badanej soli kompleksowej jest zależna od aktywności anionu kompleksowego, czy też wynika z działania przeciwjonu. Przykładowo, w porównaniu do działania związku [phen(H)][VO(ota)(H₂O)], cytotoksyczność wolnej fenantroliny była silniejsza wobec linii komórkowych nowotworu wątroby (HepG2 oraz SMMC-7721), natomiast kwasu nitrylotriooctowego - słabsza [75]. W przypadku kompleksów heteroligandowych (**O1**, **O3**, **T1**, **T2**) ich kationy wykazały znikome działanie cytotoksyczne w porównaniu do soli kompleksowych stosowanych w tych samych stężeniach (Publikacja **P4**).

Na podstawie przedstawionych wyników można wymienić elementy strukturalne, które mogą odgrywać kluczową rolę w projektowaniu soli kompleksowych oksowanadu(IV) wykazujących cytotoksyczność wobec linii komórkowych badanych w niniejszej rozprawie: liczba oraz sposób ułożenia pierścieni aromatycznych w strukturze kationu, a także obecność ligandu akwa w anionie kompleksowym. Aby potwierdzić i zweryfikować powyższe wnioski dotyczące wpływu wymienionych cech strukturalnych na aktywność biologiczną, konieczne jest przeprowadzenie dalszych, szczegółowych badań. Ich celem będzie lepsze poznanie i zrozumienie mechanizmów odpowiedzialnych za działanie biologiczne badanych związków.

5. Podsumowanie

Niniejsza rozprawa doktorska obejmuje sposoby syntezy, charakterystykę właściwości fizykochemicznych i biologicznych ośmiu soli kompleksowych zawierających następujące jednostki koordynacyjne $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$, $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ lub $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$. Dla każdego z tych związków dobrano odpowiednie warunki syntezy oraz opracowano metody krystalizacji umożliwiające uzyskanie monokryształów odpowiednich do badań krystalograficznych. Struktury otrzymanych kompleksów scharakteryzowano na podstawie wyników spektroskopii w podczerwieni (IR) oraz analizy rentgenostrukturalnej. Badania krystalograficzne pozwoliły na określenie geometrii kompleksów, sposobu koordynacji jonów VO^{2+} , upakowania jonów w sieci krystalicznej oraz oddziaływań stabilizujących te układy.

Zastąpienie atomu tlenu bezpośrednio związanego z atomem wanadu atomem siarki prowadzi do wydłużenia wiązania V-X oraz zmniejszenia kąta C-X-C w ligandzie (gdzie X oznacza atom tlenu w przypadku liganda oda lub atom siarki w przypadku tda). Zmiana ta wpływa również na przesunięcie pasm drgań wiązania V=O w widmach IR.

Na podstawie wyników spektrometrii mas oraz pomiarów potencjometrycznych ustalono, że aniony $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ i $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$ występują w roztworach wodnych w formie niezdysoncjowanej w stosunkowo szerokim zakresie pH. Określono najstabilniejsze formy tych kompleksów w zależności od pH oraz wyznaczono ich stałe trwałości. Uzyskane diagramy stężeniowe pozwalają na zdefiniowanie składu roztworu w określonych warunkach pH. Z wykorzystaniem metod obliczeniowych określono stabilność izomerów oraz charakter wiązań w kompleksach zawierających ligandy oda i tda.

W ramach badań biologicznych przeprowadzono testy cytotoksyczności na siedmiu liniach komórkowych: MCF-7 (rak piersi), PC3 (rak prostaty), HaCaT (prawidłowe ludzkie keranocyty), MDA-MB-231 (rak piersi), HEK-293 (nienowotworowa linia komórek nerek), MG-63 (nowotwór kości) oraz hFOB (prawidłowe ludzkie osteoblasty). Wyniki wskazują, że aktywności badanych związków zależy od specyficznych cech lub właściwości poszczególnych typów komórek używanych w eksperymentach.

Związki **N1** - $[\text{QH}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_2$ oraz **N2** - $[(\text{acr})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_2$ wykazały umiarkowaną selektywność względem linii PC3, jednak uzyskane wartości były niższe od oczekiwanych. Seria związków zawierających anion kompleksowy $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ (**O1**, **O2**, **O3**) nie wykazała toksyczności wobec komórek prawidłowych, jednak ich cytotoksyczność wobec komórek raka piersi była niższa w porównaniu do substancji referencyjnej.

Najbardziej obiecujące wyniki uzyskano w testach przeprowadzonych na linii MG-63, gdzie przy niskich stężeniach badane sole wykazywały wyższą selektywność niż cisplatyna. Warto zauważyć, że związki heteroaromatyczne, pełniące funkcję przeciwjonów w badanych solach kompleksowych, nie wykazywały aktywności przeciwnowotworowej. Na tej podstawie można przypuszczać, iż o toksyczności opisanych w pracy związków decyduje anion kompleksowy oksowanadu(IV). Nie stwierdzono także istotnych różnic między serią $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ a $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$. Kompleksy zawierające labilny ligand akwa ($[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$) wykazywały ogólnie wyższą toksyczność w porównaniu do związków nieposiadających tego liganda ($[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ oraz $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$), ale jednocześnie były mniej selektywne. Może to wynikać z ich większej podatności na hydrolizę oraz zmianę stopnia utlenienia.

Uzyskane wyniki badań strukturalnych, fizykochemicznych oraz biologicznych wskazują na nowy, interesujący kierunek badawczy skoncentrowany na grupie acetyloacetonianowych związków oksowanadu(IV), zawierających w sferze koordynacyjnej ligandy polikarboksyłanowe (oda, tda). Przedstawiono jednocześnie nowe strategie syntezy tych związków, które wykazują cechy pozwalające na ich potencjalne zakwalifikowanie jako kandydatów do przyszłych zastosowań w terapii nowotworowej. Spośród badanych linii komórkowych szczególną uwagę zwraca ich działanie cytotoksyczne i selektywność wobec komórek nowotworowych raka kości. To otwiera perspektywy dla dalszych badań nad związkami oksowanadu(IV) w kontekście ich potencjalnego zastosowania w terapii nowotworów kości.

Bibliografia

1. Rehder D (2016) Perspectives for Vanadium in Health Issues. *Future Medicinal Chemistry* 8 (3): 325–338. doi: 10.4155/fmc.15.187.
2. Rehder D (2013) The future of/for vanadium. *Dalton Transactions* 42 (33): 11749. doi: 10.1039/c3dt50457c.
3. Li L, Kim S, Wang W et al. (2011) A Stable Vanadium Redox-Flow Battery with High Energy Density for Large-Scale Energy Storage. *Advanced Energy Materials* 1 (3): 394–400. doi: 10.1002/aenm.201100008.
4. Rehder D (2023) Import and Implications of Vanadium in Live Aspects. *Inorganics* 11 (6): 256. doi: 10.3390/inorganics11060256.
5. Ścibior A, Pietrzyk Ł, Plewa Z, Skiba A (2020) Vanadium: Risks and possible benefits in the light of a comprehensive overview of its pharmacotoxicological mechanisms and multi-applications with a summary of further research trends. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126508
6. Van Cleave C, Crans DC (2019) The First-Row Transition Metals in the Periodic Table of Medicine. *Inorganics* 7 (9): 111. doi: 10.3390/inorganics7090111.
7. Rehder D (2015) The role of vanadium in biology. *Metallomics* 7 (5): 730–742. doi: 10.1039/c4mt00304g.
8. Pessoa JC, Etcheverry S, Gambino D (2015) Vanadium compounds in medicine. *Coordination Chemistry Reviews* 301–302 24–48. doi: 10.1016/j.ccr.2014.12.002.
9. Yang XG, Wang K (2013) Chemical, biochemical, and biological behaviors of vanadate and its oligomers. *Progress in molecular and subcellular biology* 54 1–18. doi: 10.1007/978-3-642-41004-8_1.
10. Crans DC, Kostenkova K (2020) Open questions on the biological roles of first-row transition metals. *Communications Chemistry* 3 (1): 104. doi: 10.1038/s42004-020-00341-w.
11. Zhang Q, Ma Y, Liu H et al. (2023) Comparison of the Effects on Bovine Serum Albumin Induced by Different Forms of Vanadium. *Biological Trace Element Research* 201 (6): 3088–3098. doi: 10.1007/s12011-022-03373-6.
12. Biswal D, Pramanik NR, Chakrabarti S et al. (2017) Syntheses, crystal structures, DFT calculations, protein interaction and anticancer activities of water soluble dipicolinic acid-imidazole based oxidovanadium(IV) complexes. *Dalton Transactions* 46 (47): 16682–16702. doi: 10.1039/c7dt02903a.
13. Mehtab S, Gonçalves G, Roy S et al. (2013) Interaction of vanadium(IV) with human serum apo-transferrin. *Journal of Inorganic Biochemistry* 121 187–195. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2012.12.020.

14. Ugone V, Sanna D, Sciortino G et al. (2020) ESI-MS Study of the Interaction of Potential Oxidovanadium(IV) Drugs and Amavadin with Model Proteins. *Inorganic Chemistry* 59 (14): 9739–9755. doi: 10.1021/acs.inorgchem.0c00969.
15. Butenko N, Tomaz AI, Nouri O et al. (2009) DNA cleavage activity of VIVO(acac)₂ and derivatives. *Journal of Inorganic Biochemistry* 103 (4): 622–632. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2009.01.003.
16. Makinen MW, Salehitazangi M (2014) The structural basis of action of vanadyl (VO₂⁺) chelates in cells. *Coordination Chemistry Reviews* 279 1–22. doi: 10.1016/j.ccr.2014.07.003.
17. Thompson KH, Tsukada Y, Xu Z et al. (2002) Influence of Chelation and Oxidation State on Vanadium Bioavailability, and Their Effects on Tissue Concentrations of Zinc, Copper, and Iron. *Biological Trace Element Research* 86 (1): 31–44. doi: 10.1385/BTER:86:1:31.
18. Rehder D (2012) The potentiality of vanadium in medicinal applications. *Future Medicinal Chemistry* 4 (14): 1823–1827. doi: 10.4155/fmc.12.103.
19. Gilbert T, Olaolorun F, Ladagu A et al. (2023) Neurobehavioural and Histological Study of the Effects of Low-Dose and High-Dose Vanadium in Brain, Liver and Kidney of Mice. *Nigerian Journal of Physiological Sciences* 38 (1): 47–56. doi: 10.54548/njps.v38i1.8.
20. Femi-Akinlosotu OM, Olopade FE, Obiako J et al. (2023) Vanadium improves memory and spatial learning and protects the pyramidal cells of the hippocampus in juvenile hydrocephalic mice. *Front Neurol*. doi: 10.3389/fneur.2023.1116727
21. Evangelou AM (2002) Vanadium in cancer treatment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 42 (3): 249–265. doi: 10.1016/S1040-8428(01)00221-9.
22. Crans DC, Henry LR, Cardiff G, Posner BI (2019) Developing Vanadium as an Antidiabetic or Anticancer Drug: A Clinical and Historical Perspective. *Metal Ions in Life Sciences* 19 203–230. doi: 10.1515/9783110527872-008.
23. Semiz S (2022) Vanadium as potential therapeutic agent for COVID-19: A focus on its antiviral, antiinflammatory, and antihyperglycemic effects. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 69 126887. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126887.
24. Roberts GK, Stout MD, Sayers B et al. (2016) 14-day toxicity studies of tetravalent and pentavalent vanadium compounds in Harlan Sprague Dawley rats and B6C3F1/N mice via drinking water exposure. *Toxicology Reports* 3 531–538. doi: 10.1016/j.toxrep.2016.05.001.
25. Ghosh SK, Saha R, Saha B (2015) Toxicity of inorganic vanadium compounds. *Research on Chemical Intermediates* 41 (7): 4873–4897. doi: 10.1007/s11164-014-1573-1.
26. Kostenkova K, Scalese G, Gambino D, Crans DC (2022) Highlighting the roles of transition metals and speciation in chemical biology. *Current Opinion in Chemical Biology* 69 102155. doi: 10.1016/j.cbpa.2022.102155.

27. Olopade FE, Femi-Akinlosotu OM, Dauda O et al. (2024) Vanadium administration ameliorates cortical structural and functional changes in juvenile hydrocephalic mice. *Journal of Comparative Neurology*. doi: 10.1002/cne.25578
28. Thompson KH, Böhmerle K, Polishchuk E et al. (2004) Complementary inhibition of synoviocyte, smooth muscle cell or mouse lymphoma cell proliferation by a vanadyl curcumin complex compared to curcumin alone. *Journal of Inorganic Biochemistry* 98 (12): 2063–2070. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2004.09.011.
29. Bishayee A, Waghray A, Patel MA, Chatterjee M (2010) Vanadium in the detection, prevention and treatment of cancer: The in vivo evidence. *Cancer Letters* 294 (1): 1–12. doi: 10.1016/j.canlet.2010.01.030.
30. Makinen MW, Bamba R, Ikejimba L et al. (2013) The vanadyl chelate bis(acetylacetonato)oxovanadium(IV) increases the fractional uptake of 2-(fluorine-18)-2-deoxy-d-glucose by cultured human breast carcinoma cells. *Dalton Transactions* 42 (33): 11862–11867. doi: 10.1039/c3dt50549a.
31. Broder BA, Bhuiyan MP, Freifelder R et al. (2022) Preliminary investigation of 48V-labeled VO(acac)₂ for cancer imaging: An initial proof-of-concept study. *Applied Radiation and Isotopes* 186 110270. doi: 10.1016/j.apradiso.2022.110270.
32. Amante C, De Sousa-Coelho AL, Aureliano M (2021) Vanadium and Melanoma: A Systematic Review. *Metals* 11 (5): 828. doi: 10.3390/met11050828.
33. Kumar Singh A, Kumar A, Singh H et al. (2023) Metal Complexes in Cancer Treatment: Journey So Far. *Chem Biodivers*. doi: 10.1002/cbdv.202300061
34. Balaji B, Balakrishnan B, Perumalla S et al. (2015) Photocytotoxic oxovanadium(IV) complexes of ferrocenyl-terpyridine and acetylacetonate derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* 92 332–341. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.01.003.
35. De Sousa-Coelho AL, Fraqueza G, Aureliano M (2023) Repurposing Therapeutic Drugs Complexed to Vanadium in Cancer. *Pharmaceuticals* 17 (1): 12. doi: 10.3390/ph17010012.
36. López-Valdez N, Rojas-Lemus M, Fortoul TI (2021) The effect of vanadium inhalation on the tumor progression of urethane-induced lung adenomas in a mice model. *Inorganics (Basel)*. doi: 10.3390/inorganics9110078
37. Rivas-García L, López-Varela A, Quiles JL et al. (2023) Elucidating the Therapeutic Potential of Bis(Maltolato)OxoVanadium(IV): The Protective Role of Copper in Cellular Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences* 24 (11): 9367. doi: 10.3390/ijms24119367.
38. Kumar S, Kumari S, Karan R et al. (2024) Anticancer perspectives of vanadium complexes. *Inorg Chem Commun*. doi: 10.1016/j.inoche.2023.112014
39. De Sousa-Coelho AL, Fraqueza G, Aureliano M (2024) Repurposing Therapeutic Drugs Complexed to Vanadium in Cancer. *Pharmaceuticals*. doi: 10.3390/ph17010012

40. Kowalski S, Wyrzykowski D, Inkielewicz-Stępnia I (2020) Molecular and Cellular Mechanisms of Cytotoxic Activity of Vanadium Compounds against Cancer Cells. *Molecules* 25 (7): 1757. doi: 10.3390/molecules25071757.
41. Hernández L, Araujo ML, Madden W et al. (2022) Vanadium complexes with polypyridyl ligands: Speciation, structure and potential medicinal activity. *Journal of Inorganic Biochemistry* 229 111712. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2022.111712.
42. Al-Assy WH, Mostafa MM (2023) Novel complexes derived from tetra-(2-pyridyl) pyrazine (TPPZ): Spectroscopic, DFT, molecular docking, and biological studies. *Journal of Molecular Structure* 1273 134262. doi: 10.1016/j.molstruc.2022.134262.
43. Sgarbossa S, Diana E, Marabello D et al. (2013) Synthesis, characterization and cell viability test of six vanadyl complexes with acetylacetonate derivatives. *Journal of Inorganic Biochemistry* 128 26–37. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2013.07.015.
44. Dankhoff K, Ahmad A, Weber B et al. (2019) Anticancer properties of a new non-oxido vanadium(IV) complex with a catechol-modified 3,3'-diindolylmethane ligand. *Journal of Inorganic Biochemistry* 194 1–6. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2019.02.005.
45. Correia I, Roy S, Matos CP et al. (2015) Vanadium(IV) and copper(II) complexes of salicylaldehydes and aromatic heterocycles: Cytotoxicity, DNA binding and DNA cleavage properties. *Journal of Inorganic Biochemistry* 147 134–146. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2015.02.021.
46. Nunes P, Correia I, Cavaco I et al. (2021) Therapeutic potential of vanadium complexes with 1,10-phenanthroline ligands, quo vadis? Fate of complexes in cell media and cancer cells. *Journal of Inorganic Biochemistry* 217 111350. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2020.111350.
47. Ying P, Zeng P, Lu J et al. (2015) New Oxidovanadium Complexes Incorporating Thiosemicarbazones and 1, 10-Phenanthroline Derivatives as DNA Cleavage, Potential Anticancer Agents, and Hydroxyl Radical Scavenger. *Chemical Biology & Drug Design* 86 (4): 926–937. doi: 10.1111/cbdd.12535.
48. Rivadeneira J, Barrio DA, Etcheverry SB, Baran EJ (2007) Spectroscopic characterization of a VO₂⁺ complex of oxodiacetic acid and its bioactivity on osteoblast-like cells in culture. *Biological Trace Element Research* 118 (2): 159–166. doi: 10.1007/s12011-007-0025-9.
49. León IE, Butenko N, Di Virgilio AL et al. (2014) Vanadium and cancer treatment: Antitumoral mechanisms of three oxidovanadium(IV) complexes on a human osteosarcoma cell line. *Journal of Inorganic Biochemistry* 134 106–117. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2013.10.009.
50. León IE, Etcheverry SB, Parajón-Costa BS, Baran EJ (2017) Spectroscopic Characterization of an Oxovanadium(IV) Complex of Oxodiacetic Acid and 2,2'-Bipyridine. Bioactivity on Osteoblast-Like Cells in Culture. *J Mex Chem Soc.* doi: 10.29356/jmcs.v57i3.204

51. León IE, Parajón-Costa BS, Franca CA et al. (2015) A New Oxidovanadium(IV) Complex of Oxodiacetic Acid and dppz: Spectroscopic and DFT Study. Antitumor Action on MG-63 Human Osteosarcoma Cell Line. *Biological Trace Element Research* 164 (2): 198–204. doi: 10.1007/s12011-014-0206-2.
52. Leon IE, Porro V, Di Virgilio AL et al. (2014) Antiproliferative and apoptosis-inducing activity of an oxidovanadium(IV) complex with the flavonoid silibinin against osteosarcoma cells. *Journal of Biological Inorganic Chemistry* 19 (1): 59–74. doi: 10.1007/s00775-013-1061-x.
53. León IE, Cadavid-Vargas JF, Resasco A et al. (2016) In vitro and in vivo antitumor effects of the VO-chrysin complex on a new three-dimensional osteosarcoma spheroids model and a xenograft tumor in mice. *Journal of Biological Inorganic Chemistry* 21 (8): 1009–1020. doi: 10.1007/s00775-016-1397-0.
54. León IE, Díez P, Baran EJ et al. (2017) Decoding the anticancer activity of VO-clioquinol compound: the mechanism of action and cell death pathways in human osteosarcoma cells. *Metallomics* 9 (7): 891–901. doi: 10.1039/C7MT00068E.
55. Rodríguez MR, Balsa LM, Del Plá J et al. (2019) Synthesis, characterization, DFT calculations and anticancer activity of a new oxidovanadium(IV) complex with a ligand derived from *o*-vanillin and thiophene. *New Journal of Chemistry* 43 (29): 11784–11794. doi: 10.1039/C9NJ02092F.
56. León IE, Ruiz MC, Franca CA et al. (2019) Metvan, bis(4,7-Dimethyl-1,10-phenanthroline)sulfatooxidovanadium(IV): DFT and Spectroscopic Study—Antitumor Action on Human Bone and Colorectal Cancer Cell Lines. *Biological Trace Element Research* 191 (1): 81–87. doi: 10.1007/s12011-018-1597-2.
57. Mohamadi M, Yousef Ebrahimipour S, Torkzadeh-Mahani M et al. (2015) A mononuclear diketone-based oxido-vanadium(IV) complex: Structure, DNA and BSA binding, molecular docking and anticancer activities against MCF-7, HPG-2, and HT-29 cell lines. *RSC Advances* 5 (122): 101063–101075. doi: 10.1039/c5ra13715b.
58. Kumar A, Pant I, Dixit A et al. (2017) Terpyridyl oxovanadium(IV) complexes for DNA crosslinking and mito-targeted photocytotoxicity. *Journal of Inorganic Biochemistry* 174 45–54. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2017.05.015.
59. Kumar A, Dixit A, Banerjee S et al. (2016) Cellular imaging and mitochondria targeted photo-cytotoxicity in visible light by singlet oxygen using a BODIPY-appended oxovanadium(IV) DNA crosslinking agent. *MedChemComm* 7 (7): 1398–1404. doi: 10.1039/C6MD00071A.
60. Banerjee S, Dixit A, Shridharan RN et al. (2014) Endoplasmic reticulum targeted chemotherapeutics: the remarkable photo-cytotoxicity of an oxovanadium(IV) vitamin-B6 complex in visible light. *Chemical Communications* 50 (42): 5590–5592. doi: 10.1039/C4CC02093F.
61. Sinha A, Banerjee K, Banerjee A et al. (2014) Synthesis, characterization and biological evaluation of a novel vanadium complex as a possible anticancer agent.

Journal of Organometallic Chemistry 772–773 34–41. doi: 10.1016/j.jorganchem.2014.08.032.

62. Wang J, Huang B, Wang L et al. (2021) The synthesis and evaluation of the antitumor and antibacterial activity of two novel oxovanadium complexes. *Journal of Chemical Research* 45 (11–12): 1016–1021. doi: 10.1177/17475198211045894.
63. Kalındemirtaş FD, Kaya B, Sert E et al. (2022) New oxovanadium(IV) complexes overcame drug resistance and increased in vitro cytotoxicity by an apoptotic pathway in breast cancer cells. *Chemico-Biological Interactions* 363 109997. doi: 10.1016/j.cbi.2022.109997.
64. Ertik O, Danişman Kalındemirtaş F, Kaya B et al. (2021) Oxovanadium(IV) complexes with tetradentate thiosemicarbazones. Synthesis, characterization, anticancer enzyme inhibition and in vitro cytotoxicity on breast cancer cells. *Polyhedron* 202 115192. doi: 10.1016/j.poly.2021.115192.
65. Li J, Elberg G, Crans DC, Shechter Y (1996) Evidence for the Distinct Vanadyl(+4)-Dependent Activating System for Manifesting Insulin-Like Effects †.
66. Dasmahapatra U, Maiti B, Alam MM, Chanda K (2024) Anti-cancer property and DNA binding interaction of first row transition metal complexes: A decade update. *Eur J Med Chem*. doi: 10.1016/j.ejmech.2024.116603
67. Sergi B, Bulut I, Xia Y et al. (2021) Understanding the Potential In Vitro Modes of Action of Bis(β -diketonato) Oxovanadium(IV) Complexes. *ChemMedChem* 16 (15): 2402–2410. doi: 10.1002/cmdc.202100152.
68. Ferretti VA, León IE (2022) An Overview of Vanadium and Cell Signaling in Potential Cancer Treatments. *Inorganics (Basel)*. doi: 10.3390/inorganics10040047
69. Wu JX, Hong YH, Yang XG (2016) Bis(acetylacetonato)-oxidovanadium(IV) and sodium metavanadate inhibit cell proliferation via ROS-induced sustained MAPK/ERK activation but with elevated AKT activity in human pancreatic cancer AsPC-1 cells. *Journal of Biological Inorganic Chemistry* 21 (8): 919–929. doi: 10.1007/s00775-016-1389-0.
70. Kioseoglou E, Petanidis S, Gabriel C, Salifoglou A (2015) The chemistry and biology of vanadium compounds in cancer therapeutics. *Coordination Chemistry Reviews* 301–302 87–105. doi: 10.1016/J.CCR.2015.03.010.
71. Thompson KH, Orvig C (2001) Coordination chemistry of vanadium in metallopharmaceutical candidate compounds.
72. Crans DC (2000) Chemistry and insulin-like properties of vanadium(IV) and vanadium(V) compounds¹This manuscript summarizes the presentation given at the symposium ‘Biological Aspects of Vanadium Chemistry — Chemistry, Biochemistry and Therapeutic Applications of Vanadium Compounds’ and recently communicated in original research articles. The original research articles describing the experimental details of this work are given in Refs: [1–5]. 1. *Journal of Inorganic Biochemistry* 80 (1–2): 123–131. doi: 10.1016/S0162-0134(00)00048-9.

73. Mohammadi K, Thompson KH, Patrick BO et al. (2005) Synthesis and characterization of dual function vanadyl, gallium and indium curcumin complexes for medicinal applications. *Journal of Inorganic Biochemistry* 99 (11): 2217–2225. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2005.08.001.
74. Dato AA, Naso LG, Rey M et al. (2022) Phenanthroline Complexation Enhances the Cytotoxic Activity of the VO-Chrysin System. *Inorganics (Basel)*. doi: 10.3390/inorganics10010004
75. Ni L, Zhao H, Tao L et al. (2018) Synthesis, in vitro cytotoxicity, and structure–activity relationships (SAR) of multidentate oxidovanadium(IV) complexes as anticancer agents. *Dalton Transactions* 47 (30): 10035–10045. doi: 10.1039/C8DT01778F.
76. D’Cruz OJ, Uckun FM (2002) Metvan: a novel oxovanadium(IV) complex with broad spectrum anticancer activity. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 11 (12): 1829–1836. doi: 10.1517/13543784.11.12.1829.
77. Sciortino G, Ugone V, Sanna D et al. (2020) Biospeciation of Potential Vanadium Drugs of Acetylacetonate in the Presence of Proteins. *Front Chem*. doi: 10.3389/fchem.2020.00345
78. Mato-López L, Sar-Rañó A, Fernández MR et al. (2022) Relationship between structure and cytotoxicity of vanadium and molybdenum complexes with pyridoxal derived ligands. *J Inorg Biochem*. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2022.111937
79. Pessoa JC, Correia I (2021) Misinterpretations in Evaluating Interactions of Vanadium Complexes with Proteins and Other Biological Targets. *Inorganics* 9 (2): 17. doi: 10.3390/inorganics9020017.
80. Le M, Rathje O, Levina A, Lay PA (2017) High cytotoxicity of vanadium(IV) complexes with 1,10-phenanthroline and related ligands is due to decomposition in cell culture medium. *Journal of Biological Inorganic Chemistry* 22 (5): 663–672. doi: 10.1007/s00775-017-1453-4.
81. Levina A, Lay PA (2017) Stabilities and Biological Activities of Vanadium Drugs: What is the Nature of the Active Species? *Chemistry - An Asian Journal* 12 (14): 1692–1699. doi: 10.1002/asia.201700463.
82. Grabowska O, Zdrowowicz M, Miłaş D et al. (2023) Implications of albumin in cell culture media on the biological action of vanadates(V). *International Journal of Biological Macromolecules* 253 127875. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.127875.
83. GANS P, SABATINI A, VACCA A (1996) Investigation of equilibria in solution. Determination of equilibrium constants with the HYPERQUAD suite of programs. *Talanta* 43 (10): 1739–1753. doi: 10.1016/0039-9140(96)01958-3.
84. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB et al. (2016) Gaussian16 (Revision C.01). Gaussian Inc. Wallingford CT
85. Bader RFW (1991) A quantum theory of molecular structure and its applications. *Chemical Reviews* 91 (5): 893–928. doi: 10.1021/cr00005a013.

86. Zhang Q, Lu C, Yang W et al. (2004) Synthesis and characterization of vanadium(IV)–M (M=Mn, Zn) and vanadium(IV)–Ln (Ln=La, Nd) complexes with nitrilotriacetate ligands: $\{(NH_4)_2[(VIVO)_2(\mu_2-O)(nta)_2M(H_2O)_4] \cdot 2H_2O\}_n$ and $NH_4[Ln(H_2O)_9][(VIVO)_2(\mu_2-O)(nta)_2]$. *Polyhedron* 23 (11): 1975–1980. doi: 10.1016/j.poly.2004.05.008.
87. Tesmar A, Chmur K, Sikorski A et al. (2024) Synthesis, structural characterization and cytoprotective activity of a new mixed oxidovanadium(IV) compound with nitrilotriacetate and imidazole ligands. *Polyhedron*. doi: 10.1016/j.poly.2024.117023
88. Tesmar A, Wyrzykowski D, Kruszyński R et al. (2017) Characterization and cytotoxic effect of aqua-(2,2',2''-nitrilotriacetato)-oxo-vanadium salts on human osteosarcoma cells. *BioMetals* 30 (2): 261–275. doi: 10.1007/s10534-017-0001-6.
89. Kowalski S, Hać S, Wyrzykowski D et al. (2017) Selective cytotoxicity of vanadium complexes on human pancreatic ductal adenocarcinoma cell line by inducing necroptosis, apoptosis and mitotic catastrophe process. *Oncotarget* 8 (36): 60324–60341. doi: 10.18632/oncotarget.19454.
90. Tesmar A, Wyrzykowski D, Kazimierzuk K et al. (2017) Structure, Physicochemical and Biological Properties of an Aqua (2,2',2''-Nitrilotriacetato)-oxidovanadium(IV) Salt with 4-Methylpyridinium Cation. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie* 643 (7): 501–510. doi: 10.1002/zaac.201700022.

Streszczenie w języku polskim

Przedmiotem niniejszej rozprawy doktorskiej jest synteza nowych kompleksowych związków oksowanadu(IV) z ligandami polikarboksylianowymi oraz charakterystyka ich właściwości fizykochemicznych i biologicznych.

We współczesnej medycynie z roku na rok wzrasta zainteresowanie zastosowaniem związków wanadu do leczenia chorób o różnej etiologii. Wielu badaczy zwraca uwagę na fakt, że związki te mogą wykazywać właściwości przeciwnowotworowe lub insulino-mimetyczne. Głównym problemem napotykanym w trakcie poszukiwań potencjalnych chemioterapeutyków przeciwnowotworowych jest zrównoważenie ich korzystnych efektów i skutków ubocznych terapii. Jednym ze sposobów minimalizowania niepożądanych efektów jest wykorzystanie związków kompleksowych, dlatego też uwaga badaczy jest skupiona na otrzymywaniu nowych pochodnych oksowanadu(IV)

Część doświadczalna obejmuje opis syntezy soli kompleksowych oksowanadu(IV), w których rolę kationu pełni N-heterocykliczny związek organiczny (np. chinolina, akrydyna), zaś anion koordynacyjny składa się z kationu oksowanadu(IV) oraz ligandów polikarboksylianowych. Otrzymano osiem związków kompleksowych podzielonych na trzy serie: **N1** - $[\text{QH}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_2$, **N2** - $[(\text{acr})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_2$, **N3** - $[4,4'\text{-dmo-2,2}'(\text{bpy})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]\text{H}_2\text{O}$ (Q - chinolina, acr – akrydyna, 4,4'-dmo-2,2'(bpy) - 4,4'-dimetoksy-2,2'-bipirydyna, nta - ligand nitrylotrioctanowy), **O1** - $[\text{QH}][\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]$, **O2** - $[\text{isoQ}(\text{H})][\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]\text{H}_2\text{O}$, **O3** - $[\text{acr}(\text{H})][\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})](\text{H}_2\text{O})_2$ (isoQ - izochinolina, acac- ligand acetyloacetonianowy, oda - ligand diglikolanowy) oraz **T1** - $[\text{QH}][\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]$, **T2** - $[\text{acr}(\text{H})][\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]$ (tda - ligand tiodioctanowy).

Związki te scharakteryzowano strukturalnie przy użyciu metody dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego oraz spektroskopii w podczerwieni. Na podstawie wyników badań potencjometrycznych opracowano diagramy stężeniowe obrazujące rozkład poszczególnych form kompleksów w zależności od pH w roztworach wodnych. Przeprowadzono obliczenia teoretyczne, które umożliwiły określenie charakteru wiązań w sferze koordynacyjnej wanadu w kompleksach heteroligandowych.

Ocena cytotoksyczności przeprowadzona na siedmiu liniach komórkowych (zarówno nowotworowych, jak i prawidłowych) wskazała na umiarkowaną selektywność niektórych związków oraz ich potencjał przeciwnowotworowy. Najlepsze wyniki uzyskano dla linii MG-63 (osteosarcoma), gdzie przy niskich stężeniach niektóre ze związków wykazywały większą selektywność niż cisplatyna. Heteroligandowe kompleksy (zawierające anion $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ lub $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$) okazały się być silniej cytotoksyczne w porównaniu do wolnych kationów (akrydyny i chinoliny). Związki kompleksowe zawierające labilny ligand akwa ($[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$) wykazywały wyższą toksyczność, lecz mniejszą selektywność.

Praca ta stanowi wkład w rozwój wiedzy na temat chemii koordynacyjnej oksowanadu(IV). W przyszłości uzyskane rezultaty mogą przyczynić się do ukierunkowanego projektowania związków o potencjalnym zastosowaniu farmaceutycznym.

Streszczenie w języku angielskim

The subject of this doctoral dissertation is the synthesis of new oxidovanadium(IV) complex compounds with polycarboxylate ligands and the characterization of their physicochemical and biological properties.

In modern medicine, interest in the use of vanadium compounds for the treatment of diseases of various etiologies has been increasing year by year. Many researchers point out that these compounds may exhibit anticancer or insulin-mimetic properties. A major challenge encountered in the search for potential anticancer chemotherapeutic agents is balancing their beneficial effects with the side effects of therapy. One strategy to minimize adverse effects involves the use of coordination compounds, which has directed research attention towards the synthesis of novel oxovanadium(IV) derivatives.

The experimental part of this work describes the synthesis of oxidovanadium(IV) complex salts, in which the cationic part is an N-heterocyclic organic compound (e.g., quinoline, acridine), while the coordination anion consists of an oxidovanadium(IV) cation and polycarboxylate ligands. Eight complex compounds were obtained and divided into three series: **N1** – $[\text{QH}]\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})_2$, **N2** – $[(\text{acr})\text{H}]\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})_2$, **N3** – $[\text{4,4}'\text{-dmo-2,2}'(\text{bpy})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]\text{H}_2\text{O}$ (Q – quinoline, acr – acridine, 4,4'-dmo-2,2'(bpy) – 4,4'-dimethoxy-2,2'-bipyridine, nta – nitrilotriacetate ligand); **O1** – $[\text{QH}][\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]$, **O2** – $[\text{isoQ}(\text{H})][\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]\text{H}_2\text{O}$, **O3** – $[\text{acr}(\text{H})]\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})_2$ (isoQ – isoquinoline, acac – acetylacetonate ligand, oda – diglycolate ligand); **T1** – $[\text{QH}][\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]$, **T2** – $[\text{acr}(\text{H})][\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]$ (tda – thiodiacetate ligand).

These compounds were structurally characterized using single-crystal X-ray diffraction and infrared spectroscopy. Potentiometric studies were performed to construct concentration–pH diagrams illustrating the distribution of different complex species in aqueous solution. Theoretical calculations provided insight into the bonding nature within the vanadium coordination sphere in heteroligand complexes.

Cytotoxicity assessments conducted on seven cell lines (both cancerous and non-cancerous) indicated moderate selectivity for certain compounds and confirmed their anticancer potential. The best results were obtained for the MG-63 (osteosarcoma) cell line, where at low concentrations some of the compounds exhibited greater selectivity than cisplatin. Heteroligand complexes (containing the $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ or $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$ anion) proved to be more cytotoxic compared to the free cations (acridine and quinoline). Complex compounds containing a labile aqua ligand ($[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$) showed higher toxicity but lower selectivity.

This work contributes to the advancement of knowledge in the field of oxovanadium(IV) coordination chemistry. In the future, the obtained results may support the targeted design of compounds with potential pharmaceutical applications.

Osiągnięcia naukowe

Publikacje obejmujące zakres rozprawy doktorskiej

1. **(P1) Katarzyna Chmur**, Aleksandra Tesmar, Magdalena Zdrowowicz, Damian Rosiak, Jarosław Chojnacki, Dariusz Wyrzykowski, *Exploring the Antitumor Efficacy of N-Heterocyclic Nitrilotriacetate Oxidovanadium(IV) Salts on Prostate and Breast Cancer Cells*, *Molecules* **2024**, 29, 2924
2. **(P2) Katarzyna Chmur**, Aleksandra Tesmar, Katarzyna Kazimierczuk, Artur Sikorski, Justyna Budka, Iwona Inkielewicz-Stępiak, Dariusz Wyrzykowski, *Antitumour potential of aminopolycarboxylate-oxidovanadium(IV) complexes against human osteosarcoma cells*, *Polyhedron* **2025**, 269, 1-6
3. **(P3) Katarzyna Chmur**, Jakub Brzeski, Swathy Reghukmar, Aleksandra Tesmar, Artur Sikorski, Iwona Inkielewicz-Stępiak, Dariusz Wyrzykowski, *Structural, physicochemical, and biological insights into novel (acetylacetonate)(oxydiacetato)oxidovanadium(IV) complexes with N-containing aromatic compounds*, *Chemistry-A European Journal* **2025**, 31
4. **(P4) Dariusz Wyrzykowski, Katarzyna Chmur**, Jakub Brzeski, Artur Sikorski, Olga Tovchiga, Justyna Budka, Iwona Inkielewicz-Stępiak, Aleksandra Tesmar, *Thiodiacetate vs. oxydiacetate: physicochemical and biological properties of new heteroligand (acetylacetonate)oxidovanadium(IV) complexes*, Manuskrypt przygotowany do wystania

Pozostałe publikacje i rozdziały z monografii

1. Martyna Kapica, Elżbieta Kamysz, Ola Grabowska, Aleksandra Tesmar, Marek Pająk, **Katarzyna Chmur**, Jakub Brzeski, Sergey Samsonov, Dariusz Wyrzykowski, *Interactions of Laurylated and Myristoylated KR12 Fragment of the LL37 Peptide with Polyoxidovanadates*, *Molecules*, 30, 7, **2025**, 1589, 1-14
2. Aleksandra Tesmar, **Katarzyna Chmur**, Artur Sikorski, Iwona Inkielewicz-Stępiak, Dariusz Wyrzykowski, *Synthesis, structural characterization and cytoprotective activity of a new mixed oxidovanadium(IV) compound with nitrilotriacetate and imidazole ligands*, *Polyhedron*, 258, **2024**, 117023, 1-9
3. Ola Grabowska, Magdalena Zdrowowicz, Dan Milas, Krzysztof Żamojć, **Katarzyna Chmur**, Tesmar Aleksandra, Kapica Martyna, Chmurzyński Lech, Wyrzykowski Dariusz: *Implications of albumin in cell culture media on the biological action of vanadates(V)*, *International Journal of Biological Macromolecules*, 23, 5, **2023**, 127875, 1-7
4. Ola Grabowska, Małgorzata Kogut, Krzysztof Żamojć, Sergey Samsonov, Joanna Makowska, Aleksandra Tesmar, **Katarzyna Chmur**, Dariusz Wyrzykowski, Lech Chmurzyński,

Effect of tetraphenylborate on physicochemical properties of bovine serum albumin, Molecules, 26, 21, **2021**, 6565, 1-17

5. Aleksandra Tesmar, Małgorzata Kogut, Krzysztof Żamojć, Ola Grabowska, **Katarzyna Chmur**, Sergey Samsonov, Joanna Makowska, Dariusz Wyrzykowski, Lech Chmurzyński, *Physicochemical nature of sodium dodecyl sulfate interactions with bovine serum albumin revealed by interdisciplinary approaches*, Journal of Molecular Liquids, 340, **2021**, 117185, 1-10
6. **Katarzyna Chmur**, *Znaczenie związków wanadu w przyrodzie, medycynie i życiu człowieka*, W: Kwadrans dla chemii: monografia / Stasiewicz Piotr, Swebocki Tomasz, Kostrzewa Tomasz (red.), **2020**, Oficyna Edukacyjna Krzysztof Pazdro, ISBN 978-83-7594-208-8, s. 47-57

Wystąpienia konferencyjne – komunikaty ustne

1. **Katarzyna Chmur**, Aleksandra Tesmar, Katarzyna Kazimierczuk, Artur Sikorski, Iwona Inkielewicz-Stępniać, Dariusz Wyrzykowski, *Potential antitumour properties of oxidovanadium(IV) compounds on a human osteosarcoma*, **2024**, 29. International Conference on Coordination and Bioinorganic Chemistry 2024
2. **Katarzyna Chmur**, Aleksandra Tesmar, Katarzyna Kazimierczuk, Artur Sikorski, Iwona Inkielewicz-Stępniać, Dariusz Wyrzykowski, *Właściwości przeciwnowotworowe kompleksów oksowanadu(IV) wobec komórek kostniakomięsaka*, **2024**, XI Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii 2024
3. Dariusz Wyrzykowski, Ola Grabowska, Magdalena Zdrowowicz, Dan Milas, **Katarzyna Chmur**, Aleksandra Tesmar, Krzysztof Żamojć, Lech Chmurzyński, *Analiza oddziaływań konkurencyjnych polioksowanadanów z jonami dodecylosiarczanowymi wobec surowiczej albuminy wołowej*, **2023**, 65. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego 2023, referat wygłoszony
4. **Katarzyna Chmur**, *Struktura i właściwości nitrylotrioctanowych kompleksów wanadu(IV)*, **2022**, IX Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii 2022, referat
5. **Katarzyna Chmur**, Dariusz Wyrzykowski, *Związki koordynacyjne wanadu o potencjalnym znaczeniu biologicznym*, **2022**, XVIII Ogólnopolskie Seminarium dla Doktorantów i Studentów "Na pograniczu chemii i biologii" 2022
6. **Katarzyna Chmur**, Dariusz Wyrzykowski, *Badanie oddziaływań albuminy wołowej (BSA) z dodecylosiarczanem(VI) sodu (SDS) z wykorzystaniem izotermicznej kalorymetrii miareczkowej (ITC)*, **2021**, Ogólnopolska Studencka Konferencja Naukowa "Bliżej Chemii" 2021

7. **Katarzyna Chmur**, Dariusz Wyrzykowski, Krzysztof Żamojć, Joanna Makowska, Lech Chmurzyński, Badanie oddziaływań monomerów dodecylosiarczanu sodu (SDS) z albuminą surowicy wołowej (BSA), **2021**, III Konferencja Naukowa "Chemia - Biznes - Środowisko" 2021
8. **Katarzyna Chmur**, *Chemiczny poliglota - dlaczego nie mówimy kwaśnoród merkuriusza?*, **2020**, XVI Wrocławskie Studenckie Sympozjum Chemiczne 2020
9. **Katarzyna Chmur**, *Bez miary lekarstwo stanie się trucizną*, **2019**, XV Wrocławskie Studenckie Sympozjum Chemiczne 2019
10. **Katarzyna Chmur**, *Inteligencja emocjonalna w aspekcie chemicznym*, **2019**, XIV Wrocławskie Studenckie Sympozjum Chemiczne 2019
11. **Katarzyna Chmur**, Dariusz Wyrzykowski, Lech Chmurzyński, *Synteza, charakterystyka fizykochemiczna oraz badanie właściwości utleniających nitrylotrioctanowego kompleksu wanadu(V)*, **2019**, II Konferencja Naukowa "Chemia - Biznes - Środowisko" 2019
12. **Katarzyna Chmur**, Dariusz Wyrzykowski, Lech Chmurzyński, *Właściwości utleniające nitrylotrioctanowego kompleksu wanadu(V)*, **2019**, I Ogólnopolska Szkoła Chemii "50 twarzy chemii" 2019
13. **Katarzyna Chmur**, *Nitrylotrioctanowy kompleks wanadu(V) - charakterystyka fizykochemiczna*, **2018**, XIII Wrocławskie Studenckie Sympozjum Chemiczne 2018

Wystąpienia konferencyjne – komunikaty posterowe

1. **Katarzyna Chmur-Wozińska**, Aleksandra Tesmar, Katarzyna Kazimierczuk, Jarosław Chojnacki, Artur Sikorski, Magdalena Zdrowowicz-Żamojć, Iwona Inkielewicz-Stepniak, Dariusz Wyrzykowski, *Struktura, właściwości fizykochemiczne oraz aktywność przeciwnowotworowa nowych polikarboksyłanowych związków koordynacyjnych oksowanadu(IV)*, **2025**, VII Konferencja Naukowa Chemia - Biznes - Środowisko 2025
2. **Katarzyna Chmur**, Swathy Krishna, Iwona Inkielewicz-Stepniak, Aleksandra Tesmar, Dariusz Wyrzykowski, *Związki oksowanadu(IV) w terapii nowotworów piersi*, **2023**, X Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii 2023
3. **Katarzyna Chmur**, Dariusz Wyrzykowski, *Spektrofotometryczne badanie trwałości NaVO_3 jako wstęp do badań oddziaływań z albuminą surowicy wołowej (BSA)*, **2021**, XVII Wrocławskie Studenckie Sympozjum Chemiczne 2021
4. Ola Grabowska, Małgorzata Kogut, Krzysztof Żamojć, Aleksandra Tesmar, **Katarzyna Chmur**, Sergey Samsonov, Joanna Makowska, Dariusz Wyrzykowski, Lech Chmurzyński, *Physicochemical nature of sodium dodecyl sulfate interactions with bovine serum albumin*

revealed by interdisciplinary approaches, **2021**, 17th International Congress on Thermal Analysis and Calorimetry 2021

5. Ola Grabowska, **Katarzyna Chmur**, Joanna Makowska, Krzysztof Żamojć, Aleksandra Tesmar, Dariusz Wyrzykowski, Lech Chmurzyński, *Tetraphenylborate ions as modulators of binding interactions of sodium dodecyl sulfate with bovine serum albumin*, **2021**, 17th International Congress on Thermal Analysis and Calorimetry 2021
6. **Katarzyna Chmur**, *Badania właściwości kwasowo-zasadowych kwasu cytrynowego w roztworze wodnym*, **2020**, II Konferencja Naukowa Studentów "Młodzi Zdolni" 2020
7. **Katarzyna Chmur**, *Izotermiczna kalorymetria miareczkowa - alternatywa dla tradycyjnych technik pomiarowych*, **2020**, I Pomorskie Studenckie Sympozjum Chemiczne 2020
8. **Katarzyna Chmur**, *Znaczenie biologiczne związków wanadu*, **2019**, XXII Zjazd Zimowy Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego 2019
9. **Katarzyna Chmur**, *Miedź - korzyści i zagrożenia dla organizmu człowieka*, **2018**, XLVIII Ogólnopolska Szkoła Chemii "Pod strzechą chemii" 2018
10. **Katarzyna Chmur**, *Superwata, płyn do zatruwaczki i inne ciekawe substancje na kobiecych paznokciach*, **2018**, XLIX Ogólnopolska Szkoła Chemii "Chemia w dolinie Warty" 2018
11. **Katarzyna Chmur**, *Synteza oraz właściwości fizykochemiczne nitrylotrioctanowego kompleksu wanadu(V)*, **2018**, I Konferencja Naukowa "Chemia - Biznes - Środowisko" 2018

Projekty badawcze

1. Projekt Badań dla Młodych Naukowców **2024**, *Ocena wpływu modyfikacji sfery koordynacyjnej kompleksów oksowanadu(IV) na ich działanie selektywne wobec komórek nowotworowych*, 539 – T090 – B111 – 24
2. Projekt Badań dla Młodych Naukowców **2023**, *Związki oksowanadu(IV) w terapii nowotworów kości*, 539 – T090 – B979 – 23
3. Projekt Badań dla Młodych Naukowców **2022**, *Ocena aktywności przeciwnowotworowej nowych kompleksów wanadu(IV) wobec komórek raka prostaty*, 539 – T090 – B007 – 22

Działalność organizacyjna

1. Opiekun pomocniczy Naukowego Koła Chemików UG w roku akademickim 2024/2025
2. Współorganizacja Konferencji Chemia-Biznes-Środowisko: edycja 2025, 2019, 2018
3. Współorganizacja Dni Otwartych Wydziału Chemii w latach 2025, 2024, 2023, 2020, 2019,
4. Prowadzenie warsztatów chemicznych w ramach projektu Zdolni z Pomorza 2.0 - Uniwersytet Gdański, numer projektu: FEPM.05.08-IZ.00-0142/24, dofinansowanego z Funduszy Europejskich dla Pomorza 2021-2027
5. Prezes Naukowego Koła Chemików UG w latach 2018-2020

Aneks - Publikacje naukowe i oświadczenia współautorów

Publikacja P1





Katarzyna Chmur, Aleksandra Tesmar, Magdalena Zdrowowicz,
Damian Rosiak, Jarosław Chojnacki, Dariusz Wyrzykowski

Exploring the Antitumor Efficacy of N-Heterocyclic Nitrilotriacetate Oxidovanadium(IV) Salts on Prostate and Breast Cancer Cells

Molecules 2024, 29, 2924, liczba pkt. MNiSW – 140, IF = 4,2

Article

Exploring the Antitumor Efficacy of N-Heterocyclic Nitrilotriacetate Oxidovanadium(IV) Salts on Prostate and Breast Cancer Cells

 Katarzyna Chmur ¹ , Aleksandra Tesmar ¹, Magdalena Zdrowowicz ¹ , Damian Rosiak ², Jarosław Chojnacki ²  and Dariusz Wyrzykowski ^{1,*} 

¹ Faculty of Chemistry, University of Gdańsk, Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Poland; katarzyna.chmur@ug.edu.pl (K.C.); aleksandra.tesmar@ug.edu.pl (A.T.); magdalena.zdrowowicz@ug.edu.pl (M.Z.)

² Department of Inorganic Chemistry, Gdańsk University of Technology, Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk, Poland; damianrosiak91@gmail.com (D.R.); jaroslaw.chojnacki@pg.edu.pl (J.C.)

* Correspondence: dariusz.wyrzykowski@ug.edu.pl

Abstract: The crystal structures of two newly synthesized nitrilotriacetate oxidovanadium(IV) salts, namely [QH][VO(nta)(H₂O)](H₂O)₂ (**I**) and [(acr)H][VO(nta)(H₂O)](H₂O)₂ (**II**), were determined. Additionally, the cytotoxic effects of four N-heterocyclic nitrilotriacetate oxidovanadium(IV) salts—1,10-phenanthroline, [(phen)H][VO(nta)(H₂O)](H₂O)_{0.5} (**III**), 2,2'-bipyridinium [(bpy)H][VO(nta)(H₂O)](H₂O) (**IV**), and two newly synthesized compounds (**I**) and (**II**)—were evaluated against prostate cancer (PC3) and breast cancer (MCF-7) cells. All the compounds exhibited strong cytotoxic effects on cancer cells and normal cells (HaCaT human keratinocytes). The structure–activity relationship analysis revealed that the number and arrangement of conjugated aromatic rings in the counterion had an impact on the antitumor effect. The compound (**III**), the 1,10-phenanthroline analogue, exhibited the greatest activity, whereas the acridinium salt (**II**), with a different arrangement of three conjugated aromatic rings, showed the lowest toxicity. The increased concentrations of the compounds resulted in alterations to the cell cycle distribution with different effects in MCF-7 and PC3 cells. In MCF-7 cells, compounds **I** and **II** were observed to block the G₂/M phase, while compounds **III** and **IV** were found to arrest the cell cycle in the G₀/G₁ phase. In PC3 cells, all compounds increased the rates of cells in the G₀/G₁ phase.

Keywords: vanadium complexes; crystal structure; prostate cancer cells; breast cancer cells; antitumor activity



Citation: Chmur, K.; Tesmar, A.; Zdrowowicz, M.; Rosiak, D.; Chojnacki, J.; Wyrzykowski, D. Exploring the Antitumor Efficacy of N-Heterocyclic Nitrilotriacetate Oxidovanadium(IV) Salts on Prostate and Breast Cancer Cells. *Molecules* **2024**, *29*, 2924. <https://doi.org/10.3390/molecules29122924>

Received: 10 May 2024
Revised: 5 June 2024
Accepted: 17 June 2024
Published: 19 June 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The nitrilotriacetate ligand (H_nnta⁽³⁻ⁿ⁾⁻) has flexible coordination properties that allow for the construction of fairly stable oxidovanadium(IV) complexes, including heterometallic ones, with a range of interesting coordination entities. These types of V(IV) complex anions can exist as binuclear or mononuclear entities. However, unlike the previous units, which are stabilized in the solid state with inorganic cations [1], namely [(VO)₂(μ₂-O)(nta)₂]⁴⁻ and [(VO)₂(μ₂-O)(nta)₂M(H₂O)₄]²⁻, the presence in the crystal lattice of a distantly separated, monomeric anion, [VO(nta)(H₂O)]⁻, is unique. Previous reports have shown that aqua-(nitrilotriacetato-N,O,O',O'')-oxidovanadium(IV) anions are formed with protonated N-heterocyclic compounds (Figure 1). The observed phenomenon is subsequently confirmed in this paper with two other N-heterocyclic counterions, i.e., the quinolinium cation, [QH]⁺ (**I**), and acridinium cation, [(acr)H]⁺ (**II**).

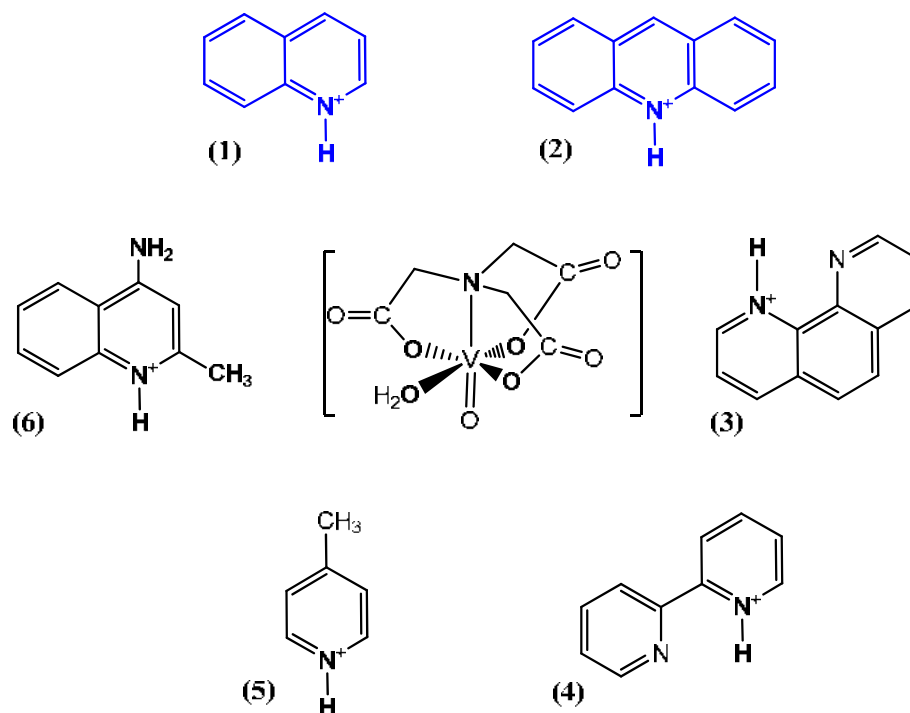


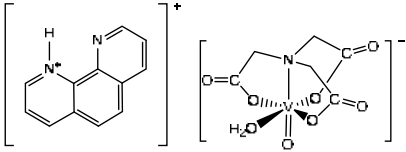
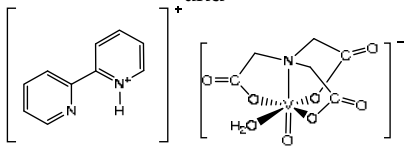
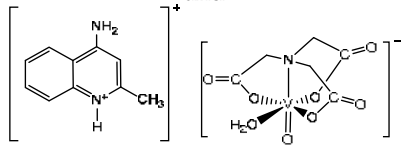
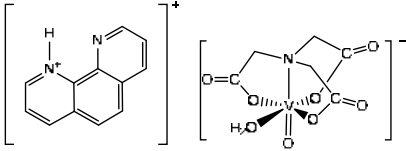
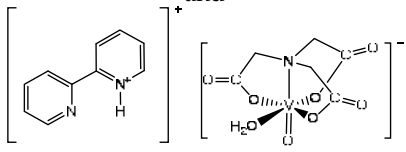
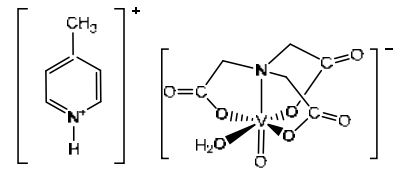
Figure 1. Examples of the counterions stabilizing discrete mononuclear $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$ coordination units: (1) the quinolinium cation $[\text{QH}]^+$, (2) the acridinium cation $[(\text{acr})\text{H}]^+$, (3) the 1,10-phenanthroline cation $[(\text{phen})\text{H}]^+$ [2], (4) the 2,2'-bipyridinium cation $[(\text{bpy})\text{H}]^+$ [3], (5) the 4-methylpyridinium cation $[(4\text{-Mepy})\text{H}]^+$ [4], and (6) the 4-amino-2-methylquinolinium cation $[(4\text{-NH}_2\text{-2-MeQ})\text{H}]^+$ [5].

Recently, several biological studies have shown that oxidovanadium(IV)-based complexes [6–8] have potential as anticancer agents. These complexes disrupt cellular metabolism and alter cellular organelles, such as lysosomes and mitochondria, which are the main targets for their antitumor effects. Additionally, vanadium can cause genotoxic effects on the nuclei of cells and DNA damage, which can also disturb cell proliferation [9]. Table 1 summarizes the biological activities of certain $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$ salts with protonated N-heterocyclic cations.

Table 1. Anticancer properties of some nitrilotriacetate oxidovanadium(IV) salts.

Structure	Antitumor Activities	References
	Cell lines: Human HepG2 and SMMC-7721 hepatocellular carcinoma cell lines Activity: Inhibition of cell proliferation. The IC_{50} values (the concentration for a 50% growth inhibition) are 42.46 μM for SMMC-7721 cells and 101.62 μM for HepG2 cells A relatively high cytotoxic effect (36.11 μM for SMMC-7721 and 107.79 μM for HepG2) was reported for the free phen ligand. The nta and bpy ligands did not reveal significant cytotoxicity ($\text{IC}_{50} > 400 \mu\text{M}$ for HepG2 and SMMC-7721 cell lines)	[10]

Table 1. Cont.

Structure	Antitumor Activities	References
  and 	<p>Cell lines: Human pancreatic ductal adenocarcinoma cell line (PANC-1), non-tumor human immortalized pancreas duct epithelial cells (hTERT-HPNE)</p> <p>Activity: Selective cytotoxicity of the complexes was observed for PANC-1 cells but their action was slightly lower than gemcitabine (a positive control, commonly used in pancreatic cancer treatment)</p> <p>Inhibition of autophagy process in selective cytotoxic concentration. The cell cycle arrest in the G₂/M phase is associated with mitotic catastrophe. Induction of a mixed type of cell death in PANC-1 cells, including apoptotic and necroptotic processes</p>	[5]
 and 	<p>Cell lines: Human MG-63 and HOS osteosarcoma cell lines and the untransformed (normal) human osteoblast cell line (hFOB1.10)</p> <p>Activity: The compounds showed selectivity for malignant cells. The phenH salt exhibited a higher anti-proliferative activity towards MG-63 and HOS than the bpyH salt and cis-Pt(NH₃)₂Cl₂ (a positive control)</p>	[3]
	<p>Cell lines: Human MG-63 and HOS osteosarcoma cell lines and the untransformed (normal) human osteoblast cell line (hFOB1.10)</p> <p>Activity: The cytotoxic effect was observed only at the higher concentration (>10 μM). Very low antiproliferative activity (MG-63 and HOS cells). Lack of selectivity for normal and malignant cells</p>	[4]

However, the underlying anticancer mechanisms involving vanadium compounds remain to be elucidated [9,11,12]. Therefore, it is necessary to conduct systematic studies on the structure–activity relationships of this class of compounds in biological systems to gain a better understanding of their action.

In this paper, we present the crystal structures of two newly synthesized nitrilotriacetate oxidovanadium(IV) salts with the quinolinium cation, [QH][VO(nta)(H₂O)](H₂O)₂ (**I**), and the acridinium cation, [(acr)H][VO(nta)(H₂O)](H₂O)₂ (**II**). Additionally, to gain a better insight into the role of the counterions on the biological properties of the investigated salts, the cytotoxic effects of the compounds (**I**) and (**II**) as well as their 1,10-phenanthroline (**III**) and 2,2'-bipyridine (**IV**) analogues on breast cancer cells (MCF-7), prostate cancer cells (PC3), and human keratinocytes (HaCaT lines) were assessed and compared. Breast cancer is the second leading cause of cancer death among women after lung cancer [13,14], whereas prostate cancer was the second most frequent and fifth major cause of cancer-associated death among men in 2020. These types of human cancers are among the 200 known varieties that pose major public health concerns [15]. Systematic studies on the structures and physicochemical and biological properties of the investigated complexes

will allow for a more thorough search for vanadium-based complexes that are candidates for the formulation of pharmaceuticals with the desired biological properties.

2. Results and Discussion

2.1. Structural Description

The crystal structures of two new oxidovanadium(IV) compounds, $[\text{QH}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_2$ (**I**) and $[(\text{acr})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_2$ (**II**), are shown in Figures 2 and 3, respectively. Tables 2 and 3 list selected interatomic bond distances and angles for both compounds. Tetragonal crystals of compound (**I**) consist of two aqua-(nitrilotriacetato-N,O,O',O'')-oxidovanadium(IV) anions, $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$, two quinolinium cations, $[\text{QH}]^+$, and one water molecule. Three water molecules in the asymmetric unit of (**I**) were found to be highly disordered, with atoms in special positions, and could therefore not be satisfactorily modeled. They were removed from the electron density map using the OLEX solvent mask command. Compound (**II**) crystallizes in an orthorhombic system containing one $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$ anion, one acridinium cation $[(\text{acr})\text{H}]^+$, modeled as disordered over two positions, and two water molecules in the asymmetric unit. In contrast, salts of $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$ with the 1,10-phenanthroline cation [2], 2,2'-bipyridinium cation [3], and 4-methylpyridinium cation [4] crystallize in the monoclinic system. The crystal structure of the investigated complexes confirms the previous finding that protonated N-heterocyclic compounds acting as counter-ions prevent the assembling of these coordination units to dimers via an oxide bridge.

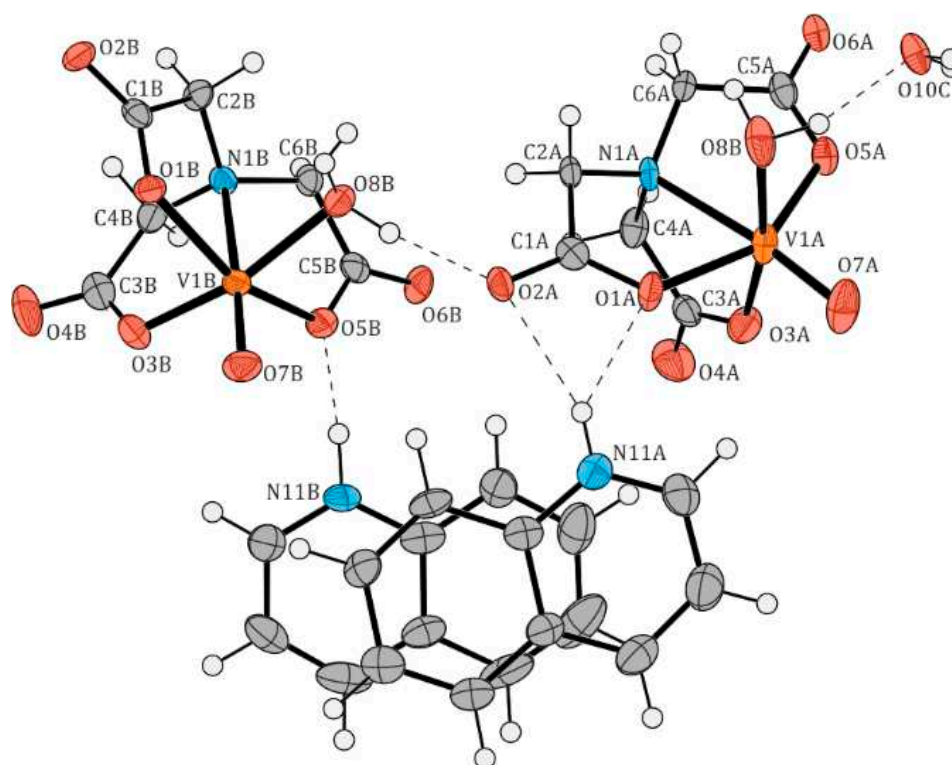


Figure 2. The molecular structure of $[\text{QH}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_2$ (**I**). Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level, hydrogen atoms are drawn as spheres of arbitrary radii. Atom colors: O—red, N—blue, C—grey, H—white.

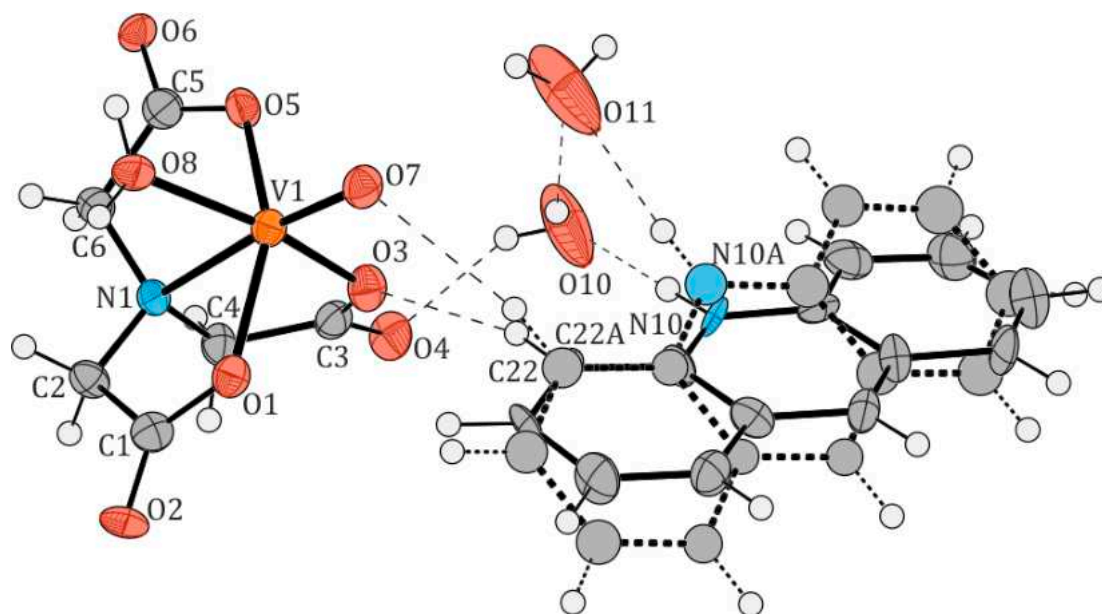


Figure 3. The molecular structure of $[(acr)H][VO(nta)(H_2O)](H_2O)_2$ (**II**). Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level, hydrogen atoms are drawn as spheres of arbitrary radii. The hydrogen bonds are indicated by dashed lines. Atoms belonging to the disordered part (thick dashed lines) were refined isotropically. Atom colors: O—red, N—blue, C—grey, H—white.

Table 2. Selected structural data of $[QH][VO(nta)(H_2O)](H_2O)_2$ (**I**).

Distance/Angle	Å, °	Distance/Angle	Å, °
V1A—O7A	1.611(3)	V1B—O7B	1.600(4)
V1A—O8A	2.001(3)	V1B—O8B	2.006(4)
V1A—O1A	2.001(3)	V1B—O1B	2.015(3)
V1A—O3A	1.984(3)	V1B—O3B	1.990(3)
V1A—O5A	2.002(3)	V1B—O5B	1.998(3)
V1A—N1A	2.332(3)	V1B—N1B	2.321(3)
O1A—V1A—O3A	90.57(1)	O1B—V1B—O3B	91.13(1)
O1A—V1A—O5A	150.27(1)	O1B—V1B—O5B	150.13(1)
O1A—V1A—O7A	101.91(1)	O1B—V1B—O7B	106.03(2)
O1A—V1A—O8A	85.02(1)	O1B—V1B—O8B	84.94(1)
O3A—V1A—O5A	87.37(1)	O3B—V1B—O5B	89.65(1)
O3A—V1A—O7A	96.19(2)	O3B—V1B—O7B	92.97(2)
O3A—V1A—O8A	161.96(1)	O3B—V1B—O8B	165.83(1)
O5A—V1A—O7A	107.80(1)	O5B—V1B—O7B	103.71(2)
O5A—V1A—O8A	87.85(1)	O5B—V1B—O8B	87.08(1)
O7A—V1A—O8A	101.84(1)	O7B—V1B—O8B	101.20(2)

Table 3. Selected structural data of $[(acr)H][VO(nta)(H_2O)](H_2O)_2$ (**II**).

Distance	Å	Angle	°
V1—O8	1.594(5)	O1—V1—O3	92.25(2)
V1—O7	2.038(5)	O1—V1—O5	150.55(2)
V1—O1	2.020(5)	O1—V1—O7	86.90(2)
V1—O3	2.016(5)	O1—V1—O8	103.57(2)
V1—O5	2.009(4)	O3—V1—O5	87.27(2)
V1—N1	2.334(6)	O3—V1—O7	163.03(2)
		O3—V1—O8	95.20(2)
		O5—V1—O7	85.23(2)
		O5—V1—O8	105.79(2)
		O7—V1—O8	101.48(2)

The structural features of the $[VO(nta)(H_2O)]^-$ coordination units in compounds (**I**) and (**II**) are similar to those found in other compounds containing mononuclear nitrilo-

triacetate oxidovanadium(IV) moieties [2–5]: (i) the coordination sphere of the V^{4+} cation adopts a slightly distorted tetragonal bipyramidal geometry, (ii) the nitrogen atom of the nta^{3-} anion always occupies the *trans* position relative to the *oxido*-ligand, (iii) the V–N bond distance is longer than that found for dinuclear units containing a bridging oxygen atom (μ_2 -O), and (iv) the aqua ligand and the oxygen atoms of carboxylate groups occupy equatorial positions. Furthermore, the difference in wavenumber between the asymmetric and symmetric stretching vibrations of carboxylate groups in the IR spectra of the $[VO(nta)(H_2O)]^-$ salts is similar to that observed in the IR spectrum of the nitrilotriacetate sodium salt, Na_3nta [2]. This confirms the involvement of carboxy groups in the coordination of the V^{4+} cation in a monodentate fashion and suggests the ionic nature of these interactions [16]. The O–H \cdots O, N–H \cdots O, C–H \cdots N, and C–H \cdots O intermolecular hydrogen bonds between the oxygen atoms of nitrilotriacetato- and aqua ligands and non-coordinated water molecules (Tables 4 and 5) as well as the $\pi\cdots\pi$ stacking interactions of the neighboring organic cations play an important role in the stabilization of the crystal lattice of the investigated complexes. In structure (I), the two quinolinium cations located in the asymmetric unit form layer-type interactions with each other. Additionally, they stack with other quinolinium cations, extending along the crystallographic *c*-axis (Figure 4 and Table 6). In structure (II), the acridinium cations also participate in layer-type interactions, contributing to the disorder observed in the acridinium cation. These cations form stacks extending along the crystallographic *a*-axis. Both arrangements of the acridinium cation are stabilized by N–H \cdots O hydrogen bonds, each interacting with a different water molecule (Figure 5 and Table 7). The water molecules, extracted from the electron density, form channels extending along the crystallographic *c*-axis.

Table 4. Hydrogen bonding interactions for $[Q(H)][VO(nta)(H_2O)](H_2O)_2$.

<i>D</i> —H \cdots <i>A</i>	<i>d</i> (<i>D</i> —H)	<i>d</i> (H \cdots <i>A</i>)	<i>d</i> (<i>D</i> \cdots <i>A</i>)	\angle (<i>D</i> —H \cdots <i>A</i>)
O8B—H8BA \cdots O2A	0.92	1.78	2.636 (5)	152.5
O8B—H8BB \cdots O2B ^{<i>i</i>}	0.92	1.68	2.583 (5)	164.2
O8A—H8AA \cdots O10C	0.92	1.74	2.624 (6)	158.9
O8A—H8AB \cdots O3B ^{<i>i</i>}	0.92	2.36	2.928 (6)	119.5
N11B—H11B \cdots O5B	0.96 (8)	1.71 (8)	2.666 (6)	172 (7)
N11A—H11C \cdots O1A	0.88	2.20	2.862 (6)	131.8
N11A—H11C \cdots O2A	0.88	2.26	3.083 (6)	154.6

Symmetry code: (*i*) $y, -x + 1, -z + 1$.

Table 5. Hydrogen bonding interactions for $[acr(H)][VO(nta)(H_2O)](H_2O)_2$.

<i>D</i> —H \cdots <i>A</i>	<i>d</i> (<i>D</i> —H)	<i>d</i> (H \cdots <i>A</i>)	<i>d</i> (<i>D</i> \cdots <i>A</i>)	\angle (<i>D</i> —H \cdots <i>A</i>)
O8—H8A \cdots O6 ^{<i>ii</i>}	0.84 (3)	1.80 (4)	2.597 (6)	157 (9)
O8—H8B \cdots O2 ^{<i>iii</i>}	0.85 (3)	1.77 (3)	2.614 (6)	171 (9)
O10—H10B \cdots O11	0.85 (3)	2.05 (10)	2.777 (10)	143 (14)
O10—H10C \cdots O4	0.85 (3)	2.00 (9)	2.762 (8)	149 (15)
O11—H11A \cdots O4 ^{<i>iv</i>}	0.85 (3)	2.13 (11)	2.839 (9)	141 (16)
O11—H11B \cdots O10 ^{<i>v</i>}	0.85 (3)	1.90 (5)	2.735 (13)	166 (18)
N10—H10 \cdots O10	0.88	2.16	3.038 (15)	174.9
C22—H22 \cdots O3	0.95	2.32	3.234 (14)	162.6
N10A—H10A \cdots O11	0.88	2.19	3.069 (14)	174.3
C22A—H22A \cdots O7	0.95	2.39	3.297 (8)	160.1

Symmetry codes: (*ii*) $-x + 1, y - 1/2, -z + 3/2$; (*iii*) $-x + 1, y + 1/2, -z + 3/2$; (*iv*) $x + 1, y, z$; (*v*) $x + 1/2, -y + 3/2, -z + 1$.

Table 6. Stacking interactions in (I) [\AA , $^\circ$].

R(I)⋯R(J)	Cg⋯Cg	α	β	d_p
Cg1⋯Cg3 ^{vi}	3.691(3)	177.63(19)	177.3(6)	−3.432(5)
Cg2⋯Cg4 ^{vi}	3.835(4)	177.3(2)	179.1(5)	−3.404(6)
Cg1⋯Cg3	3.634(3)	2.37(19)	6.3(6)	3.415(5)
Cg2⋯Cg4	3.676(4)	2.7(2)	7.7(6)	3.446(5)
Cg3⋯Cg1 ^{vii}	3.691(3)	177.63(19)	177.3(6)	3.481(4)
Cg4⋯Cg2 ^{vii}	3.835(4)	177.3(2)	179.1(5)	3.483(5)

Cg1, Cg2, Cg3, and Cg4 indicate the centroids of six-membered aromatic rings (R) depicted in Figure 4, α is a dihedral angle between planes I and J, β is an angle between the Cg(I) and Cg(J) vectors that is normal to plane I, and d_p is a perpendicular distance of Cg(I) on the ring J plane. Symmetry transformations: (vi): $x, y, -1 + z$; (vii): $x, y, 1 + z$.

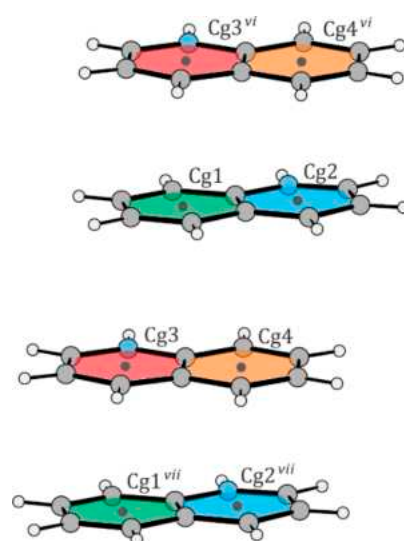


Figure 4. Schematic representation of layer interactions in structure (I). The centroids are marked with black dots. Cg1: (C14A-C19A); Cg2: (N11A, C11A-C14A, C19A); Cg3: (N11B, C11B-C14B, C19B); Cg4: (C14B-C19B). Symmetry transformations: (vi): $x, y, -1 + z$; (vii): $x, y, 1 + z$.

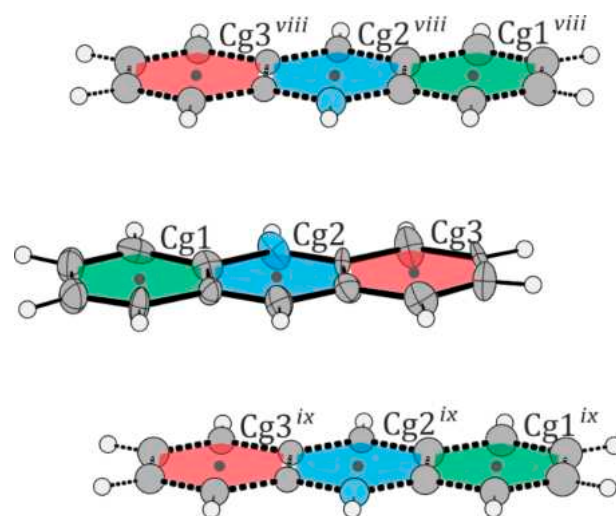


Figure 5. Schematic representation of layer interactions in structure (II). Atoms belonging to the disordered part (thick dashed lines) were refined isotropically. Cg1: (C11-C16); Cg2: (N10, C11, C16, C17, C18, C23); Cg3: (C18-C23). The centroids are marked with black dots. Symmetry transformations: ^{viii}: $-\frac{1}{2} + x, \frac{1}{2} - y, 1 - z$; ^{ix}: $\frac{1}{2} + x, \frac{1}{2} - y, 1 - z$.

Table 7. Stacking interactions in (II) [\AA , $^\circ$].

R(I)⋯R(J)	Cg⋯Cg	α	β	d_p
Cg1⋯Cg3 ^{viii}	3.740(9)	1.4(5)	2.5(11)	−3.324(13)
Cg2⋯Cg3 ^{viii}	3.833(8)	0.4(5)	0.6(11)	−3.352(14)
Cg2⋯Cg2 ^{viii}	3.702(8)	0.1(5)	0.1(9)	−3.353(14)
Cg3⋯Cg2 ^{viii}	3.158(7)	0.6(5)	0.8(9)	−3.372(16)
Cg3⋯Cg1 ^{viii}	3.645(8)	0.3(5)	0.6(12)	−3.364(12)
Cg1⋯Cg3 ^{ix}	3.652(9)	1.4(5)	2.9(11)	3.335(17)
Cg2⋯Cg3 ^{ix}	3.544(8)	0.4(5)	0.9(12)	3.342(14)
Cg2⋯Cg2 ^{ix}	3.673(8)	0.1(5)	0.3(12)	3.340(12)
Cg3⋯Cg2 ^{ix}	3.577(7)	0.6(5)	1.5(12)	3.336(11)
Cg3⋯Cg1 ^{ix}	3.725(8)	0.3(5)	0.2(10)	3.343(12)

Cg1, Cg2, and Cg3 indicate the centroids of six-membered aromatic rings (R) depicted in Figure 5, α is a dihedral angle between planes I and J, β is an angle between the Cg(I) and Cg(J) vectors that is normal to plane I, and d_p is a perpendicular distance of Cg(I) on the ring J plane. Symmetry transformations: (viii): $-\frac{1}{2} + x, \frac{1}{2} - y, 1 - z$; (ix): $\frac{1}{2} + x, \frac{1}{2} - y, 1 - z$.

2.2. Cytotoxic Activity of Vanadium Complexes

The cytotoxicity of the investigated salts on breast cancer cells (MCF-7), prostate cancer cells (PC3), and human keratinocytes (HaCaT lines) was tested at the mitochondrial level (the MTT assay) and the plasma membrane level (the LDH leakage). The results showed a dose-dependent anticancer effect for all compounds (Figures 6 and 7).

The IC₅₀ values indicate that the tested compounds have greater antitumor activity against PC3 cells than MCF-7 cells (Table 8). The oxidovanadium(IV) salts with phen(H)⁺ and bpy(H)⁺ exhibited relatively higher cytotoxicity than the others. It is worth noting that the 1,10-phenanthroline analogue exhibited the highest activity, while the acridinium salt, which also comprises three conjugated aromatic rings but with a different ring arrangement, showed the lowest toxicity for all the cells investigated.

Table 8. IC₅₀ values and selectivity indexes (SI) of studied compounds. The selectivity index represents the ratio of IC₅₀ for the normal cell line and IC₅₀ for the cancer cell line after 48 h of treatment.

Compound	IC ₅₀ [μM]			SI	
	MCF-7	PC3	HaCaT	MCF-7	PC3
I	117.03	44.16	52.11	0.46	1.18
II	116.50	61.90	76.08	0.65	1.23
III	56.16	18.06	6.37	0.11	0.35
IV	86.93	40.78	30.15	0.35	0.74

Previous reports have shown that the intercalating properties of nitrogen-containing heterocyclic compounds, which result in DNA damage, increase with the number of heterocyclic moieties. Therefore, VO²⁺ complexes with phen ligands are typically more effective in DNA cleavage than their bpy-containing counterparts [17–20]. This study demonstrates that the anticancer effect of the tested compounds is not only enhanced by the number of aromatic rings of the counterions [21,22] but also by their mutual geometric configuration. The IC₅₀ parameters of the [VO(NTA)(H₂O)][−] complexes differ depending on the cations present. Specifically, complexes with cations containing three aromatic rings (phen, acr) exhibit different parameters compared to those with cations containing two aromatic rings (Q, bpy).

Unfortunately, at concentrations above 10 μM for (I), (II), and (IV), and above 1 μM for (III), the compounds have stronger effects on both normal (HaCaT) and tumoral (PC3 and MCF-7) cells. The selectivity indexes, calculated as the ratio of IC_{50} for the normal cell line and IC_{50} for the cancer cell line, are low and indicate a lack of selectivity for both types of cells (Table 8).

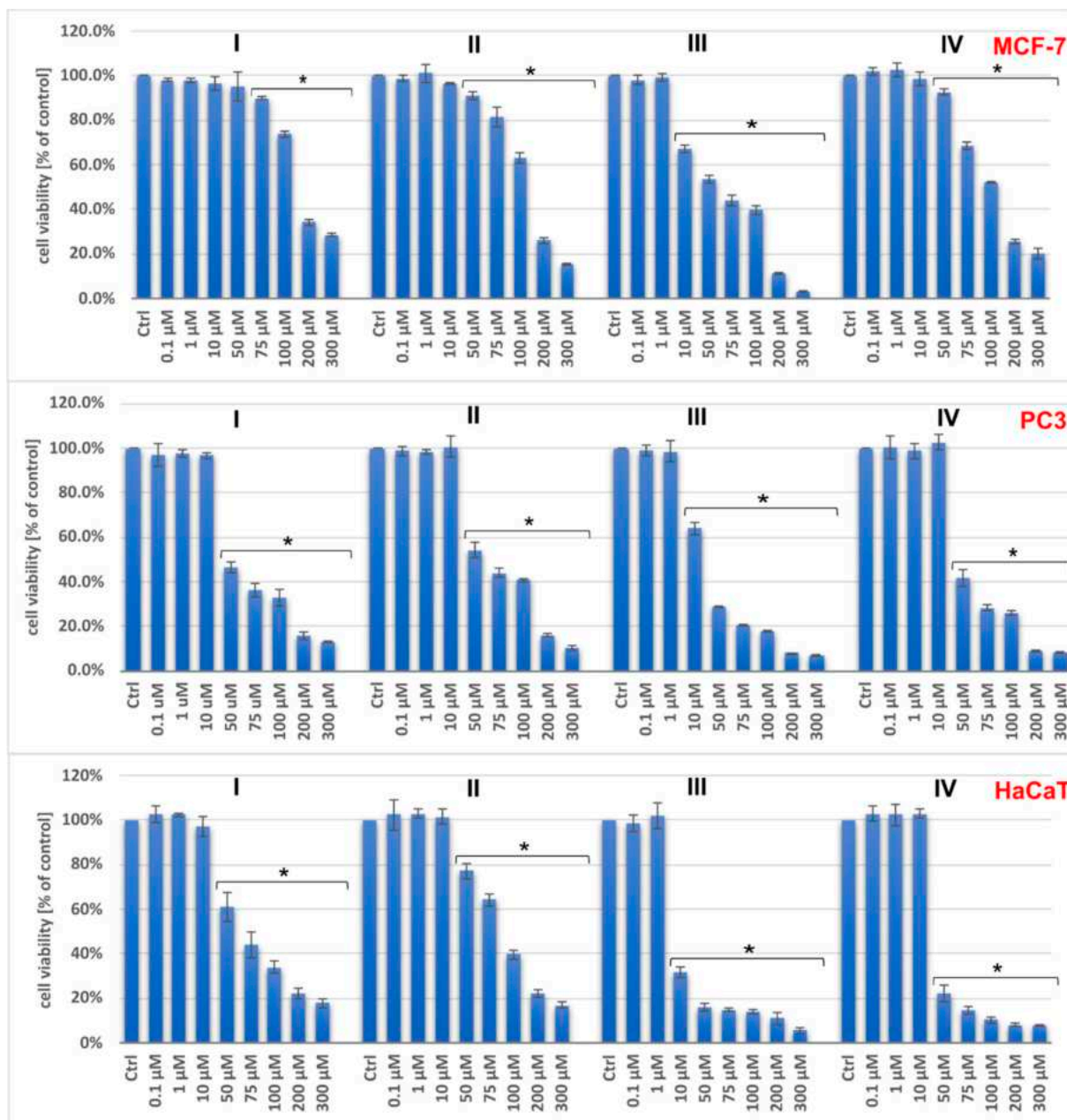


Figure 6. The viability of PC3, MCF-7, and HaCaT cells assessed by MTT assay after 48 h treatment with tested compounds (I–IV). Results are shown as the mean \pm standard deviation (SD) of three independent experiments performed in triplicate. * Statistically significant difference is present between treated cultures and the control (untreated culture), $p < 0.05$.

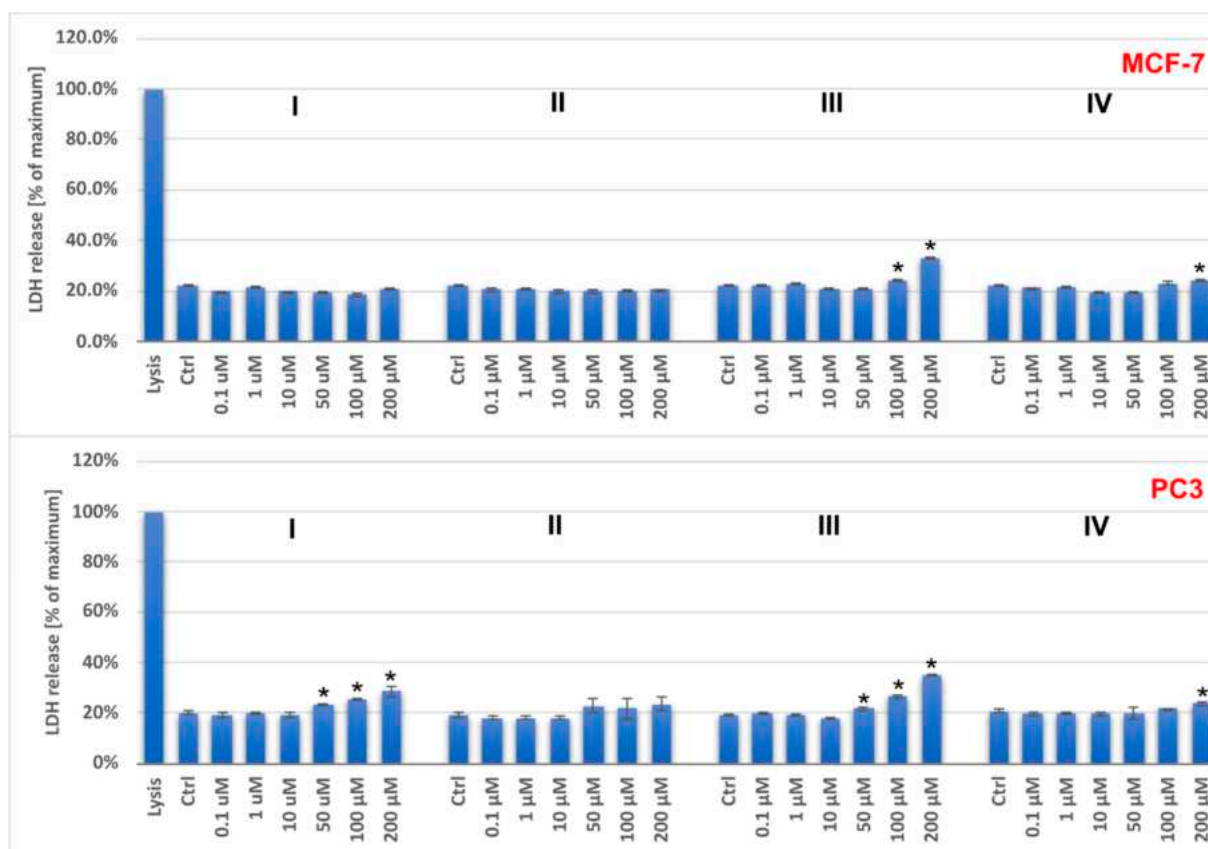


Figure 7. The LDH release for PC3 and MCF-7 cells after 48 h treatment with the tested compounds (I–IV). Results are shown as the mean \pm standard deviation (SD) of three independent experiments performed in triplicate. * Statistically significant difference is present between treated cultures and the control (untreated culture), $p < 0.05$.

2.3. Cell Cycle Analysis

Although the investigated compounds do not appear to be potential antitumor agents, we examined the possible mechanism of their cytotoxic action by analyzing the cell cycle of breast (MCF-7) and prostate (PC3) cancer model cells (Supplementary Figures S1–S4).

Changes in the cell cycle distribution were not seen in the low, non-toxic concentration range of the complexes compared with the control. However, higher concentrations of compounds caused slight changes in the cell cycle phase distribution. In MCF-7 cells, compounds I and II inhibited cell growth by inducing a block in the G_2/M phase of the cell cycle, whereas compounds III and IV arrested the cell cycle in the G_0/G_1 phase.

In PC3 cells, all compounds tested at higher concentrations caused a slight increase in the G_0/G_1 phase. At the same time, a decrease in the cell population in the G_2/M phase was observed. Thus, in contrast to sodium metavanadate, a simple inorganic salt that induced G_2/M cell cycle arrest in prostate PC3 cancer cells [23], the tested compounds are thought to have a cytotoxic effect resulting from G_0/G_1 cell cycle arrest. However, it is important to note that the impact of oxidovanadium(IV) complexes on cell progression depends on several factors, including the type of organic ligand [9]. Some oxidovanadium(IV) complexes with bpy and phen, namely $[\text{VO}(\text{ox})(\text{bpy})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{VO}(\text{ox})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{VO}(\text{ida})(\text{bpy})](\text{H}_2\text{O})_2$, $(\text{phen})[\text{VO}(\text{ida})(\text{phen})](\text{H}_2\text{O})_4$, and $[\text{phenH}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_2$ (ox = oxalate ligand, bpy = 2,2'-bipyridine, phen = 1,10-phenanthroline, ida = iminodiacetate ligand, nta = nitrilotriacetate ligand), were reported to arrest the cell cycle in the S and G_2/M phases in hepatocellular carcinoma cell lines [10]. Some other vanadium(IV) complexes with the phen ligand, $[\text{VO}(\text{satsc})(\text{phen})]$ (satsc = salicylaldehyde thiosemicarbazone, phen = 1,10-phenanthroline) and $[\text{VO}(\text{3,5-dibrsatsc})(\text{phen})]$ (3,5-dibrsatsc = 3,5-dibromosalicylaldehyde thiosemicar-

bazone), have been found to cause the G₀/G₁ cell cycle arrest in human hepatoma cell lines (BEL-7402, HUH-7 and HepG2) [24].

The examples above demonstrate that selecting the appropriate types of heterocyclic organic bases to act as auxiliary ligands (neutral complexes) or counterions (salt-type complexes) creates opportunities to design new coordination compounds with interesting physicochemical and biological properties.

3. Materials and Methods

3.1. Reagents

The reagents (Sigma-Aldrich, Poznań, Poland) used for the chemical studies were of analytical grade and were used without further purification. They were as follows: VO(acac)₂ (≥98%), nitrilotriacetic acid (H₃nta) (≥99%), acridine (≥97%), and quinoline (≥99%).

3.2. Synthesis of [QH][VO(nta)(H₂O)](H₂O)₂ (I) and [(acr)H][VO(nta)(H₂O)](H₂O)₂ (II)

The synthesis of the complexes was carried out similarly to the methods used to obtain compounds with 2,2'-bipyridyl and 1,10-phenanthroline as the cation [2,3]. H₃nta (0.01 mol; 1.91 g) and VO(acac)₂ (0.01 mol; 2.66 g) were mixed and dissolved in 40 mL of water. After refluxing the mixture for approx. 0.5 h, the hot solution was filtered and cooled. The appropriate organic compound was then added (0.01 mol; 1.29 g quinoline, or 1.79 g acridine). To eliminate H₂acac by evaporation, the mixtures were concentrated by heating. The solutions were allowed to crystallize at room temperature. Within 10 days, [QH][VO(nta)(H₂O)](H₂O)₂ was obtained in the form of blue crystals, whereas the synthesis of [(acr)H][VO(nta)(H₂O)](H₂O)₂ gave light green fiber-like structures. The composition of the compounds studied was determined by elemental analysis of carbon, hydrogen, and nitrogen (Vario EL analyser Cube CHNS).

Anal. Calcd for [QH][VO(nta)(H₂O)](H₂O)₂ (I): C, 43.7%, H, 4.2%, N, 6.8%, Found: C, 43.5%, H, 4.2%, N, 6.7%.

Anal. Calcd for [(acr)H][VO(nta)(H₂O)](H₂O)₂ (II): C, 46.6%, H, 4.5%, N, 5.7%, Found: C, 46.4%, H, 4.4%, N, 5.6%.

Anal. Calcd for [(phen)H][VO(nta)(H₂O)](H₂O)_{0.5} (III): C, 46.6%, H, 4.5%, N, 5.7%, Found: C, 46.4%, H, 4.4%, N, 5.6%.

Anal. Calcd for [(bpy)H][VO(nta)(H₂O)](H₂O) (IV): C, 42.9%, H, 4.3%, N, 9.4%, Found: C, 42.6%, H, 4.3%, N, 9.2%.

3.3. X-ray Measurements

Crystal data, data collection, and structural refinement details are summarized in Table 9. The crystal structure data were collected on an IPDS 2T dual beam diffractometer (STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany) at 120.0(2) K with MoK α radiation of a microfocus X-ray source for 1 (GeniX 3D Mo High Flux, Xenocs, Sassenage, France), and CuK α radiation for 2. Crystals were cooled using a Cryostream 800 open-flow nitrogen cryostat (Oxford Cryosystems, Long Hanborough, UK). Data collection and image processing were performed with X-Area 1.75 [25]. Intensity data were scaled with LANA (part of X-Area) in order to minimize differences in intensities of symmetry-equivalent reflections. The structures were solved using the intrinsic phasing procedure implemented in SHELXT and all non-hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters by applying a full-matrix least-squares procedure based on F² using the SHELX-2014 program package [26,27]. The Olex2 version 1.2.10 [28] and WinGx version 2023.01 [29] program suites were used to prepare the final version of CIF files. Olex2 [28] was used to prepare the figures. Hydrogen atoms were refined using the isotropic model with U_{iso}(H) values fixed to be 1.2 or 1.5 times U_{eq} of the atoms to which they were attached. In the crystal structure of (II), one of the acridinium cations was modeled as disordered over two positions. Three water molecules in the asymmetric unit of (I) were found to be highly disordered, with atoms in special positions, and could therefore not be satisfactorily modeled. They were removed from the electron density map using the OLEX solvent mask command.

Table 9. Crystal and structure refinement data of [QH][VO(nta)(H₂O)](H₂O)₂ (I) and [(acr)H][VO(nta)(H₂O)](H₂O)₂ (II).

Compound	[QH][VO(nta)(H ₂ O)](H ₂ O) ₂	[(acr)H][VO(nta)(H ₂ O)](H ₂ O) ₂
Empirical formula	C ₃₀ H ₃₄ N ₄ O ₁₇ V ₂ [+solvent]	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₁₀ V
Formula weight	824.49	489.37
Crystal system, space group	tetragonal, $I\bar{4}$	orthorhombic, $P 2_1 2_1 2_1$
Unit cell dimensions [Å]	$a = 31.8596(17)$	$a = 6.9331(13)$
	$b = 31.8596(17)$	$b = 9.950(3)$
	$c = 7.1243(4)$	$c = 29.644(7)$
V (Å ³)	7231.4 (9)	2044.9 (8)
Z	8	4
Radiation type	Mo $K\alpha$	Cu $K\alpha$
μ (mm ⁻¹)	0.60	4.62
Crystal size (mm)	0.52 × 0.06 × 0.05	0.57 × 0.06 × 0.03
Absorption correction	—	Multi-scan STOE LANA, absorption correction by scaling of reflection intensities [30]. Afterwards, a spherical absorption correction was performed within STOE LANA
T_{\min}, T_{\max}		0.318, 0.818
No. of measured, independent and observed [$I > 2\sigma(I)$] reflections	7652, 5666, 4355	17,394, 3485, 3351
R_{int}	0.040	0.049
$(\sin \theta / \lambda)_{\text{max}}$ (Å ⁻¹)	0.596	0.593
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)], wR(F^2), S$	0.043, 0.091, 0.96	0.058, 0.155, 1.09
No. of reflections	5666	3485
No. of parameters	488	328
H-atom treatment	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$\Delta\rho_{\text{max}}, \Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	0.33, -0.26	0.51, -0.69
Absolute structure	Refined as an inversion twin	Flack x determined using 1321 quotients [[I^+] - [I^-]] / [[I^+] + [I^-]] [31]
Absolute structural parameter	0.09 (3)	-0.006 (4)
CCDC number	2341557	2341558

3.4. IR Spectra

The IR spectra were recorded on the BRUKER IFS 66 spectrophotometer in a KBr pellet over the 4400–650 cm⁻¹ range (Supplementary Figures S5–S7).

3.5. Biological Studies

3.5.1. MTT Assay

The MTT assay was used to determine the cytotoxicity of the compounds tested against MCF-7 (breast cancer cells), PC3 (prostate cancer cells), and HaCaT (human keratinocytes) lines. Cells were seeded in 96-well plates at a density of 4000 per well and incubated overnight (37 °C, 5% CO₂). The cells were then treated with the compounds in the concentration range of 0.1 to 300 µM (aqueous solutions). The wells to which the vehicle alone (H₂O) was added served as controls. The prepared plates were further incubated for

48 h. Then, aqueous MTT salt solutions (4 mg/mL, 25 μ L/well) were added and, after 3 h incubation, the formazan product was dissolved in DMSO. Absorbance was measured at 570 nm, and the wavelength of 660 nm was used as a reference (EnSpire microplate reader, Perkin Elmer Lambda 650 (Waltham, MA, USA). The cell viability of the control was assumed to be 100%. Three independent experiments were performed in three replicates. The results were statistically analyzed using GraphPad Prism 7 (one-way ANOVA, Dunnett's multiple comparison test).

3.5.2. LDH Assay

The cells were incubated with the tested compounds in aqueous solutions at a concentration range of 0.1–200 μ M and incubated at 37 °C with 5% CO₂ for 48 h. After the appropriate incubation time, the level of LDH in the supernatant was analyzed using the CyQUANT LDH Cytotoxicity Assay from Thermo Fisher, following the manufacturer's protocol. The solutions were then analyzed using a 96-well plate reader at 490 nm. LDH release was expressed as a percentage of the maximum release resulting from cell lysis (assumed to be 100%). Three independent experiments were carried out with three repetitions each. The results were statistically analyzed using GraphPad Prism 7 (one-way ANOVA, Dunnett's multiple comparisons test).

3.5.3. Cell Cycle Analysis

The cells were treated with the studied compounds in aqueous solutions at concentrations of 10, 50, and 100 μ M. After incubation at 37 °C with 5% CO₂ for 24 h, the cells were dissociated using Accutase solution, fixed with ice-cold 70% ethanol, and stained with propidine iodate for 30 min using Guava Cell Cycle Reagent from Luminex. The cells were then analyzed using flow cytometry with a Guava easyCyte 12 from Merck. The scatter plot FSC (Forward Scatter) versus the DNA content of the cell sample was used to gate the cells and exclude cell debris and cell aggregates. The GuavaSoft 3.3 software (InCyte mode) was used to evaluate the cells in different phases of the cell cycle.

4. Conclusions

Two new nitrilotriacetate oxidovanadium(IV) complexes with quinolinium and acridinium cations were successfully synthesized and their crystal structures were described based on X-ray measurements. Furthermore, the general structural features of complexes with some N-heterocyclic aromatic cations were compared and discussed. Biological studies have proven that newly synthesized complexes exhibit anticancer effects in a dose-dependent manner on prostate cancer (PC3) and breast cancer (MCF-7) cell lines. Here, higher concentrations of compounds led to changes in the cell cycle distribution, with different effects in MCF-7 and PC3 cells. In MCF-7 cells, compounds I and II blocked the G₂/M phase, while compounds III and IV arrested the cell cycle in the G₀/G₁ phase. In PC3 cells, all compounds at higher concentrations increased the G₀/G₁ phase. Our studies have shown that the number of conjugated aromatic rings in the counterion is not the only factor influencing the anticancer activity of the tested salts. The arrangement of these rings also plays a key role in affecting the biological action. Unfortunately, our investigation found that the studied complexes lack selectivity, meaning they do not distinguish between cancer cells and normal human keratinocytes (the HaCaT cell line), which is a critical issue in developing effective anticancer treatments. In conclusion, our studies on vanadium compounds have brought some understanding of their physicochemical properties and biological activities, but unfortunately they indicate that the compounds presented in this paper cannot stand as effective anticancer agents for the treatment of prostate and breast cancer cells in vitro.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/molecules29122924/s1>, Figure S1: The cell cycle distribution of MCF-7 cells after 24 h treatment with tested compounds (I-IV). Results are shown as the mean \pm

standard deviation (SD) of three independent experiments performed in triplicate; Figure S2: The histograms of MCF-7 cell cycle distribution after 24 h incubation with tested compounds. Histogram regions correspond to the G_0/G_1 , S and G_2/M phases; Figure S3: The cell cycle distribution of PC3 cells after 24 h treatment with tested compounds (I-IV). Results are shown as the mean \pm standard deviation (SD) of three independent experiments performed in triplicate; Figure S4: The histograms of PC3 cell cycle distribution after 24 h incubation with tested compounds (I-IV). Histogram regions correspond to the G_0/G_1 , S and G_2/M phases; Figure S5: The IR spectra of H_3nta (1) and Na_3nta (2); Figure S6: The IR spectrum of $[QH][VO(nta)(H_2O)](H_2O)_2$ (I); Figure S7: The IR spectrum of $[(acr)H][VO(nta)(H_2O)](H_2O)_2$ (II).

Author Contributions: Conceptualization, K.C., A.T. and D.W.; methodology, M.Z., D.R., and J.C.; formal analysis, K.C., A.T. and D.W.; investigation, K.C., A.T., M.Z., D.R., J.C. and D.W.; data curation, K.C., A.T., M.Z., D.R., J.C. and D.W.; writing—original draft preparation, K.C., A.T., M.Z., D.R., J.C. and D.W.; writing—review and editing, K.C., A.T., M.Z., D.R., J.C. and D.W.; visualization, K.C., A.T., M.Z., D.R., J.C. and D.W.; supervision, D.W.; project administration, K.C., A.T. and D.W.; funding acquisition, K.C. and J.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by grants for Young Scientists 2022 from the University of Gdansk, Poland (539-T090-B111-24). This research was also supported by the “Excellence Initiative—Research University” program at Gdansk University of Technology (SILICIUM SUPPORTING CORE R&D FACILITIES DEC-2/2021/IDUB/V.6/Si).

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Zhang, Q.; Lu, C.; Yang, W.; Chen, S.; Yu, Y.; He, X.; Yan, Y.; Liu, J.; Xu, X.; Xia, C.; et al. Synthesis and characterization of vanadium(IV)–M (M = Mn, Zn) and vanadium(IV)–Ln (Ln = La, Nd) complexes with nitrilotriacetate ligands: $\{(NH_4)_2[(V^{IV}O)_2(\mu_2-O)(nta)_2M(H_2O)_4] \cdot 2H_2O\}_n$ and $NH_4[Ln(H_2O)_9][[(V^{IV}O)_2(\mu_2-O)(nta)_2]]$. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *23*, 1975. [[CrossRef](#)]
2. Tesmar, A.; Inkielewicz-Stępnik, I.; Sikorski, A.; Wyrzykowski, D.; Jacewicz, D.; Zięba, P.; Pranczk, J.; Ossowski, T.; Chmurzyński, L. Structure, physicochemical and biological properties of new complex salt of aqua-(nitrilotriacetato-N,O,O',O'')-oxidovanadium(IV) anion with 1,10-phenanthroline cation. *J. Inorg. Biochem.* **2015**, *152*, 53. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Tesmar, A.; Wyrzykowski, D.; Kruszyński, R.; Niska, K.; Inkielewicz-Stępnik, I.; Drzeżdżon, J.; Jacewicz, D.; Chmurzyński, L. Characterization and cytotoxic effect of aqua-(2, 2', 2''-nitrilotriacetato)-oxo-vanadium salts on human osteosarcoma cells. *BioMetals* **2017**, *30*, 261. [[CrossRef](#)]
4. Tesmar, A.; Wyrzykowski, D.; Kazmierczuk, K.; Kłak, J.; Kowalski, S.; Inkielewicz-Stępnik, I.; Drzeżdżon, J.; Jacewicz, D.; Chmurzyński, L. Structure, Physicochemical and Biological Properties of an Aqua (2, 2', 2''-Nitrilotriacetato)-oxidovanadium (IV) Salt with 4-Methylpyridinium Cation. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2017**, *643*, 501. [[CrossRef](#)]
5. Kowalski, S.; Hać, S.; Wyrzykowski, D.; Zauszkiewicz-Pawlak, A.; Inkielewicz-Stępnik, I. Selective Cytotoxicity of Vanadium Complexes on Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cell Line by Inducing Necroptosis, Apoptosis and Mitotic Catastrophe Process. *Oncotarget* **2017**, *8*, 60324. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Lima, L.M.A.; Murakami, H.; Gaebler, D.J.; Silva, W.E.; Belian, M.F.; Lira, E.C.; Crans, D.C. Acute toxicity evaluation of non-innocent oxidovanadium (V) schiff base complex. *Inorganics* **2021**, *9*, 42. [[CrossRef](#)]
7. Pessoa, J.C.; Etcheverry, S.; Gambino, D. Vanadium compounds in medicine. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *301–302*, 24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Boscaro, V.; Barge, A.; Deagostino, A.; Ghibaudi, E.; Laurenti, E.; Marabello, D.; Diana, E.; Gallicchio, M. Effects of Vanadyl Complexes with Acetylacetonate Derivatives on Non-Tumor and Tumor Cell Lines. *Molecules* **2021**, *26*, 5534. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Kowalski, S.; Wyrzykowski, D.; Inkielewicz-Stępnik, I. Molecular and Cellular Mechanisms of Cytotoxic Activity of Vanadium Compounds against Cancer Cells. *Molecules* **2020**, *25*, 1757. [[CrossRef](#)]
10. Ni, L.; Zhao, H.; Tao, L.; Li, X.; Zhou, Z.; Sun, Y.; Chen, C.; Wei, D.; Liu, Y.; Diao, G. Synthesis, in vitro cytotoxicity, and structure–activity relationships (SAR) of multidentate oxidovanadium (IV) complexes as anticancer agents. *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 10035. [[CrossRef](#)]
11. Ferretti, V.; León, I. An overview of vanadium and cell signaling in potential cancer treatments. *Inorganics* **2022**, *10*, 47. [[CrossRef](#)]

12. Bishayee, A.; Waghray, A.; Patel, M.A.; Chatterjee, M. Vanadium in the detection, prevention and treatment of cancer: The in vivo evidence. *Cancer Lett.* **2010**, *294*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Hong, R.; Xu, B. Breast Cancer: An Up-to-date Review and Future Perspectives. *Cancer Commun.* **2022**, *42*, 913. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. DeSantis, C.E.; Ma, J.; Gaudet, M.M.; Newman, L.A.; Miller, K.D.; Sauer, A.G.; Jemal, A.; Siegel, R.L. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.* **2019**, *69*, 438. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. De Silva, F.; Alcorn, J. A tale of two cancers: A current concise overview of breast and prostate cancer. *Cancers* **2022**, *14*, 2954. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Nakamoto, K. *Handbook of Vibrational Spectroscopy*; Griffiths, P.R., Ed.; Wiley: Hoboken, NJ, USA, 2001.
17. León, I.E.; Parajón-Costa, B.S.; Franca, C.A.; Etcheverry, S.B.; Baran, E.J. A New Oxidovanadium (IV) Complex of Oxodiacetic Acid and dppz. *Biol. Trace Elem. Res.* **2015**, *164*, 198.
18. León, I.E.; Etcheverry, S.B.; Parajón-Costa, B.S.; Baran, E.J. Spectroscopic characterization of an oxovanadium (IV) complex of oxodiacetic acid and o-phenanthroline. Bioactivity on osteoblast-like cells in culture. *Biol. Trace Elem. Res.* **2012**, *147*, 403. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Yodoshi, M.; Odoko, M.; Okabe, N. Structures and DNA-binding and cleavage properties of ternary copper (II) complexes of glycine with phenanthroline, bipyridine, and bipyridylamine. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2007**, *55*, 853. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Chakravarty, A.R. Photocleavage of DNA by copper (II) complexes. *J. Chem. Sci.* **2006**, *118*, 443. [[CrossRef](#)]
21. Erkkila, K.E.; Odom, D.T.; Barton, J.K. Recognition and reaction of metallointercalators with DNA. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2777. [[CrossRef](#)]
22. Liu, H.-K.; Sadler, P.J. Metal complexes as DNA intercalators. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 349. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Liu, T.-T.; Liu, Y.-J.; Wang, Q.; Yang, X.-G.; Wang, K. Reactive-oxygen-species-mediated Cdc25C degradation results in differential antiproliferative activities of vanadate, tungstate, and molybdate in the PC-3 human prostate cancer cell line. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2012**, *17*, 311. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Zhang, Y.L.; Wang, X.S.; Fang, W.; Cai, X.Y.; Li, H.Z.; Mao, J.W.; Jin, X.B.; Bai, Y.L.; Lu, J.Z. In vitro study of the cytotoxicities of two mixed-ligand oxovanadium complexes on human hepatoma cells. *Pharmazie* **2013**, *68*, 827. [[PubMed](#)]
25. X-Area 1.75, STOE & Cie GmbH, Software Package for Collecting Single-Crystal Data on STOE Area-Detector Diffractometers, for Image Processing, Scaling Reflection Intensities and for Outlier Rejection; STOE: Darmstadt, Germany, 2015.
26. Sheldrick, G.M. *SHELXL-2014*; University of Gottingen and Bruker AXS: Karlsruhe, Germany, 2014.
27. Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr. C* **2015**, *71*, 3–8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Dolomanov, O.V.; Bourhis, L.J.; Gildea, R.J.; Howard, J.A.K.; Puschmann, H.J. OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–341. [[CrossRef](#)]
29. Farrugia, L.J. WinGX and ORTEP for windows: An update. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 849–854. [[CrossRef](#)]
30. Koziskova, J.; Hahn, F.; Richter, J.; Kozisek, J. Comparison of different absorption corrections on the model structure of tetrakis(μ -acetato)-diaqua-di-copper(II). *Acta Chim. Slovaca* **2016**, *9*, 136–140. [[CrossRef](#)]
31. Parsons, S.; Flack, H.D.; Wagner, T. Use of intensity quotients and differences in absolute structure refinement. *Acta Cryst.* **2013**, *B69*, 249–259. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Supplementary Information

Article

Exploring the Antitumor Efficacy of N-Heterocyclic Nitrilotriacetate Oxidovanadium(IV) Salts on Prostate and Breast Cancer Cells

Katarzyna Chmur ¹, Aleksandra Tesmar ¹, Magdalena Zdrowowicz ¹, Damian Rosiak ², Jarosław Chojnacki ², Dariusz Wyrzykowski ¹

¹ Faculty of Chemistry; University of Gdańsk; Wita Stwosza 63; 80-308 Gdańsk; Poland;

² Department of Inorganic Chemistry, Gdansk University of Technology, Narutowicza 11/12, Gdańsk 80-233, Poland;

katarzyna.chmur@ug.edu.pl (K.C.); aleksandra.tesmar@ug.edu.pl (A.T.);

magdalena.zdrowowicz@ug.edu.pl (M.Z.); damianrosiak91@gmail.com (D.R.);

jaroslaw.chojnacki@pg.edu.pl (J.C.); dariusz.wyrzykowski@ug.edu.pl (D.W.)

* Correspondence: dariusz.wyrzykowski@ug.edu.pl

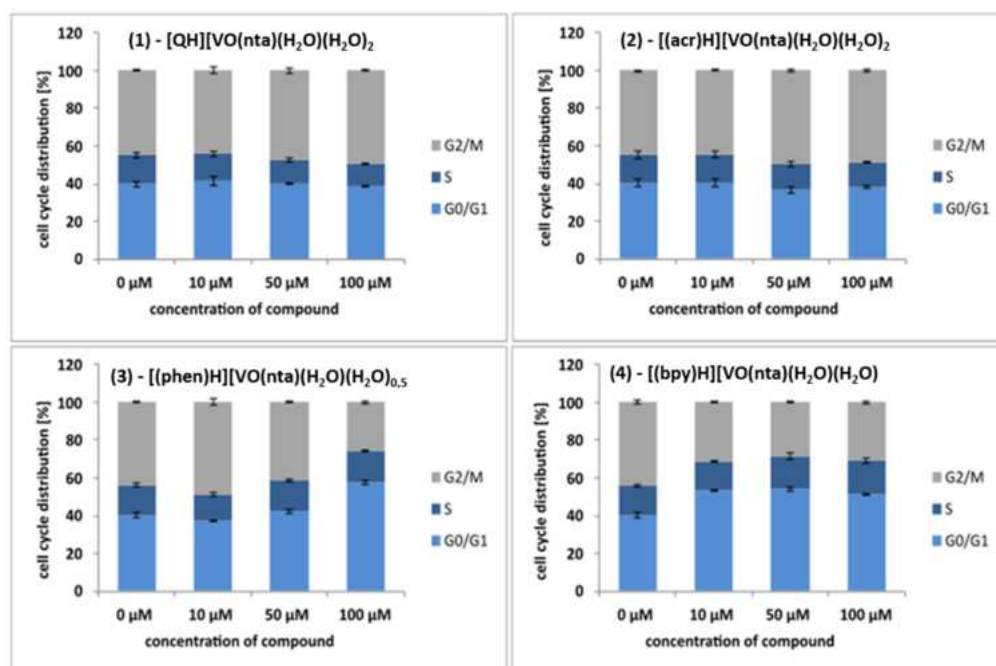


Figure S1. The cell cycle distribution of MCF-7 cells after 24 h treatment with tested compounds (I-IV). Results are shown as the mean \pm standard deviation (SD) of three independent experiments performed in triplicate.

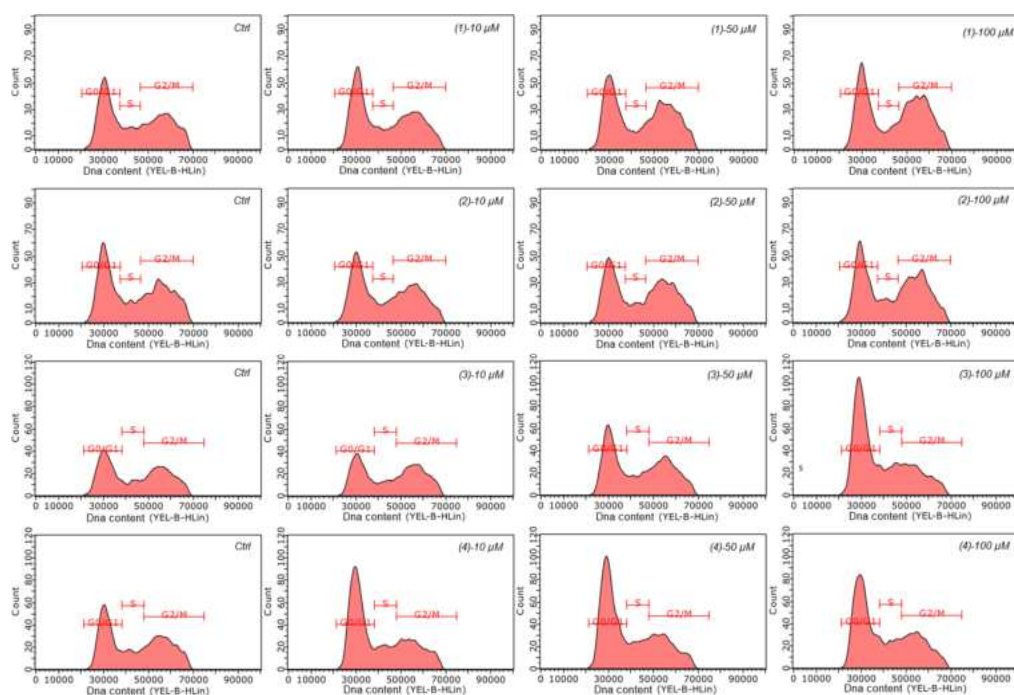


Figure S2. The histograms of MCF-7 cell cycle distribution after 24 h incubation with tested compounds. Histogram regions correspond to the G₀/G₁, S and G₂/M phases.

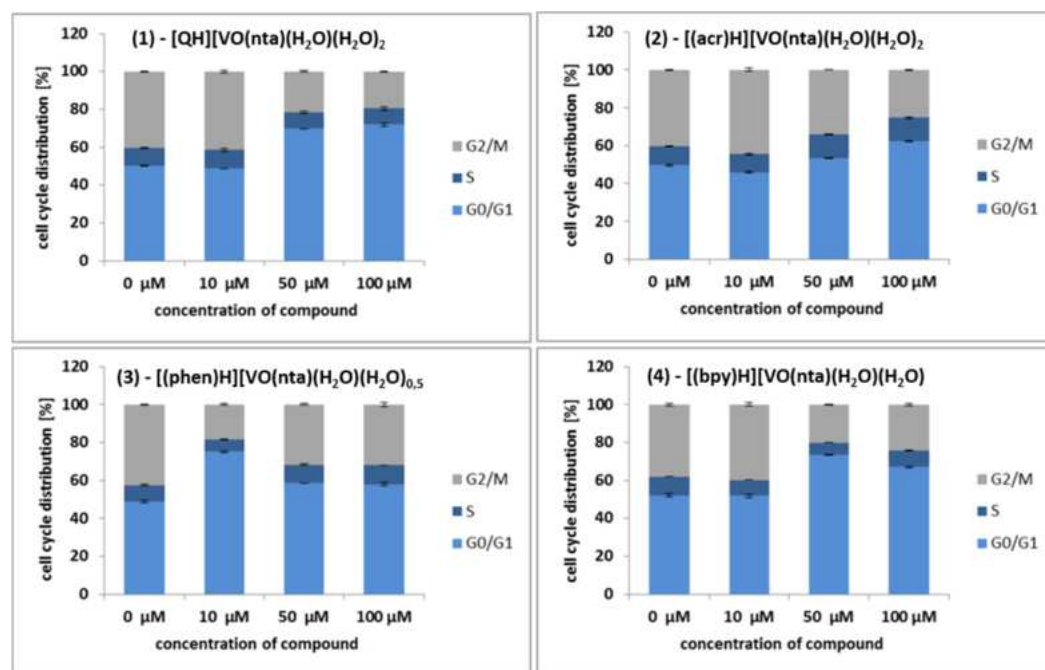


Figure S3. The cell cycle distribution of PC3 cells after 24 h treatment with tested compounds (I-IV). Results are shown as the mean \pm standard deviation (SD) of three independent experiments performed in triplicate.

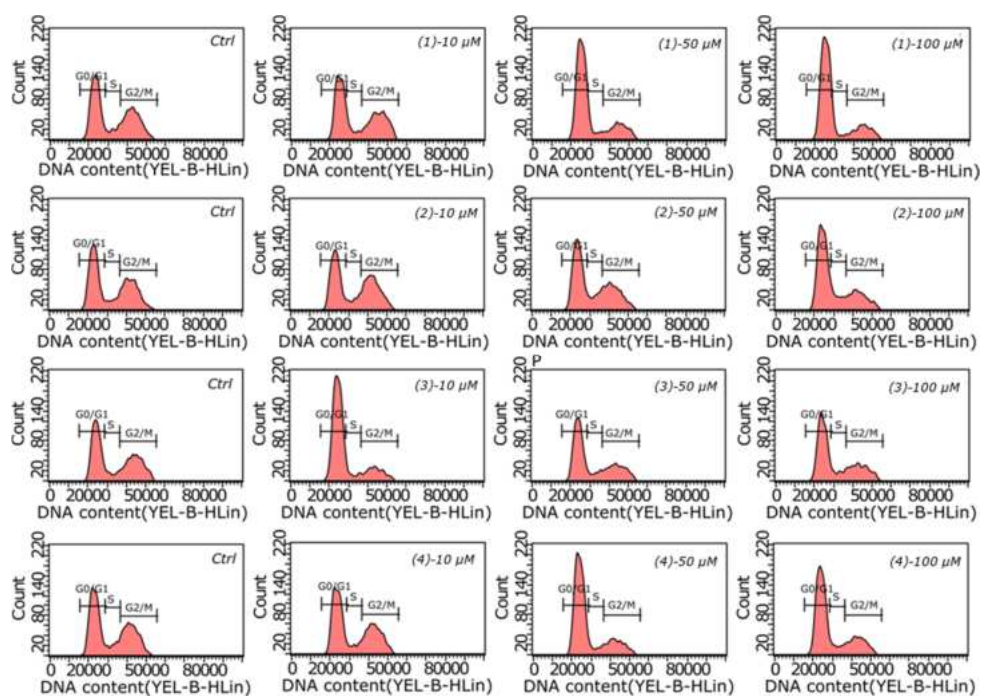


Figure S4. The histograms of PC3 cell cycle distribution after 24 h incubation with tested compounds (I-IV). Histogram regions correspond to the G₀/G₁, S and G₂/M phases.

IR spectra

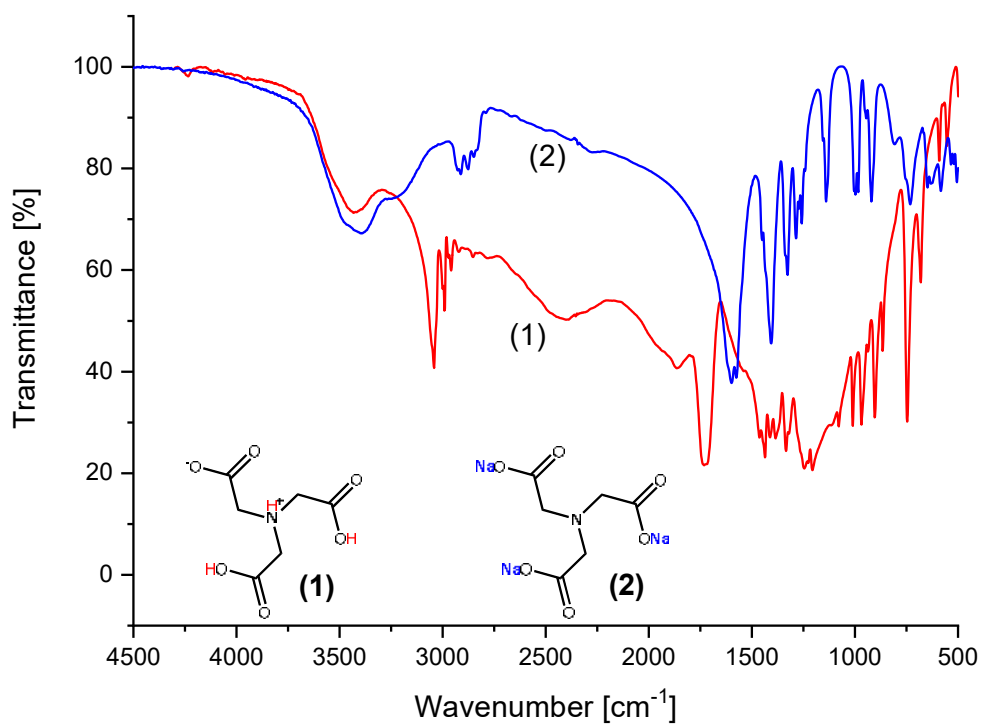


Figure S5. The IR spectra of H_3nta (1) and Na_3nta (2).

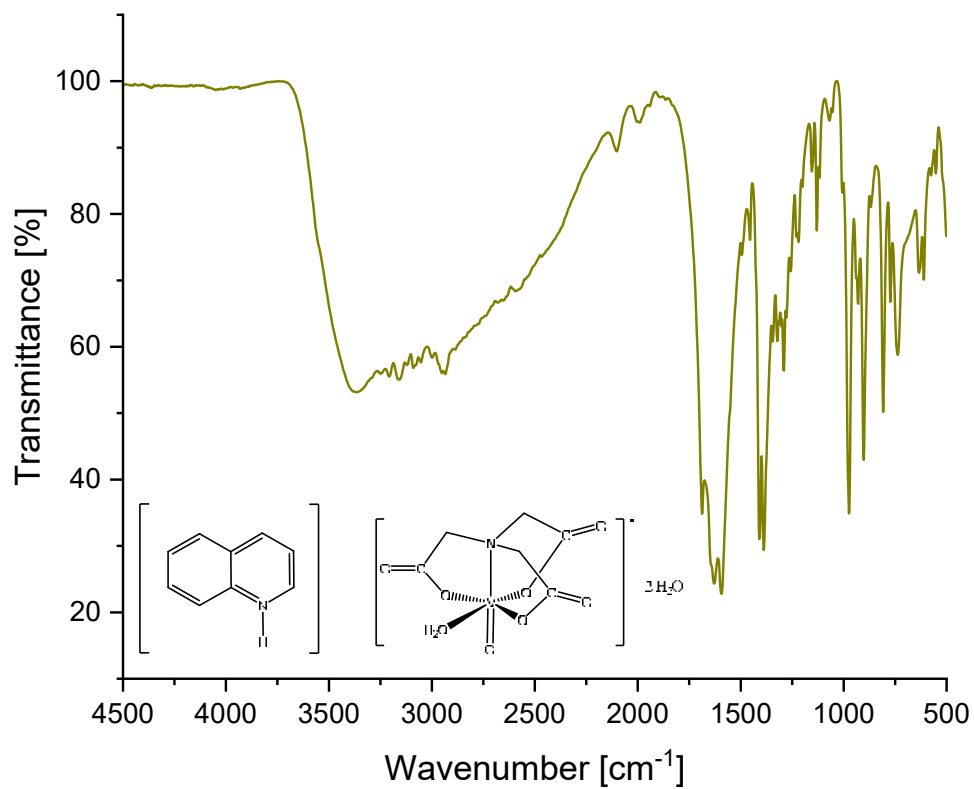


Figure S6. The IR spectrum of $[\text{QH}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_2$ (I).

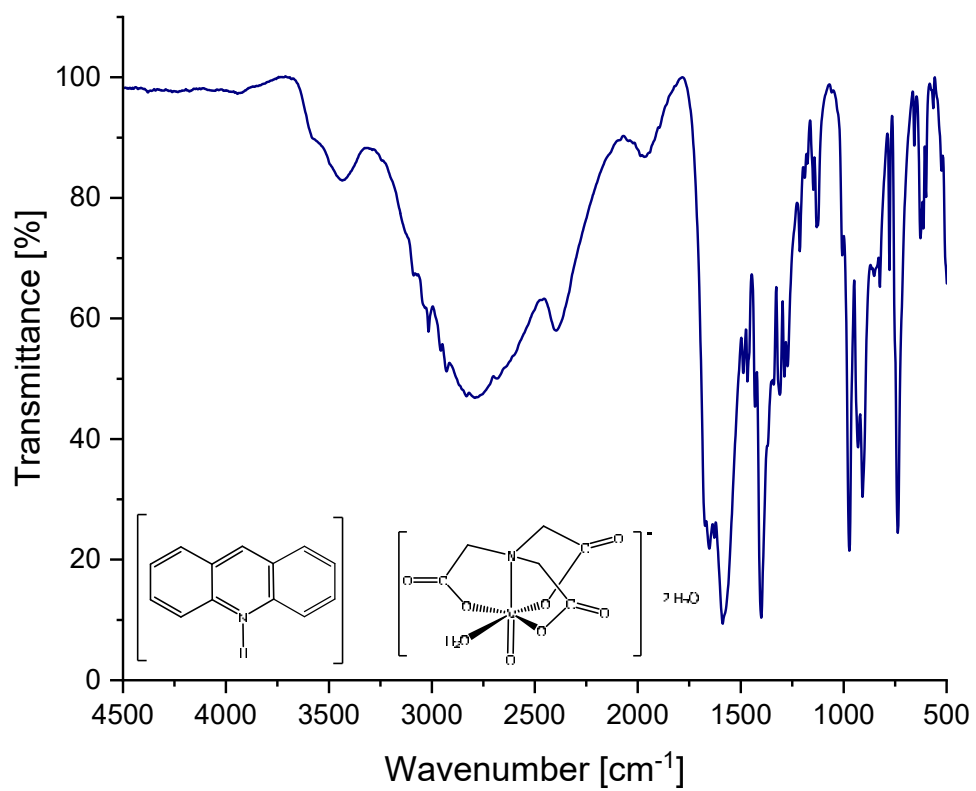


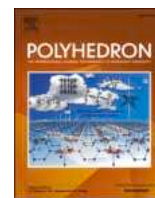
Figure S7. The IR spectrum of $[(acr)H][VO(nta)(H_2O)](H_2O)_2$ (**II**).

Publikacja P2

Katarzyna Chmur, Aleksandra Tesmar, Katarzyna Kazimierczuk,
Artur Sikorski, Justyna Budka, Iwona Inkielewicz-Stępniak, Dariusz
Wyrzykowski

**Antitumour potential of aminopolycarboxylate-
oxidovanadium(IV) complexes against human osteosarcoma
cells**

Polyhedron 2025, 269, 1-6, liczba pkt. MNiSW – 100, IF = 2,4



Antitumour potential of aminopolycarboxylate-oxidovanadium(IV) complexes against human osteosarcoma cells

K. Chmur^a, A. Tesmar^a, K. Kazimierzczuk^b, A. Sikorski^a, J. Budka^c, I. Inkielewicz-Stepniak^c, D. Wyrzykowski^{a,*}

^a Faculty of Chemistry, University of Gdańsk, Wita Stwosza 63 80-308 Gdańsk, Poland

^b Faculty of Chemistry, Gdańsk University of Technology, Gabriela Narutowicza 11/12 80-233 Gdańsk, Poland

^c Department of Pharmaceutical Pathophysiology, Medical University of Gdańsk, Dębinki 7 80-211 Gdańsk, Poland

ARTICLE INFO

Keywords:

Vanadium complexes
Antitumor activity
Osteosarcoma cells
Crystal structure

ABSTRACT

Investigations on the complex salts that comprise the nitrilotriacetate oxidovanadium(IV) anions, $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$, and cations derived from the protonation of *N*-heterocyclic compounds have shown that their biological activities are highly dependent on the specific biological characteristics of cancer cells. These compounds have previously been reported as ineffective anticancer agents against prostate and breast cancer cells in vitro; however, they exhibited significant selectivity for malignant cells in one particular case. As a result, these compounds demonstrate potential as antitumor agents in osteosarcoma models that involve bone-related cells in vitro. In this paper, we validate the previous findings by investigating the biological action of three $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$ salts with 4,4'-dimethoxy-2,2'-bipyridinium $[\text{4,4'-dmo-2,2'-(bpy)H}]^+$, quinolinium $[\text{QH}]^+$, and acridinium $[(\text{acr})\text{H}]^+$ counterions, namely $[\text{4,4'-dmo-2,2'-(bpy)H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]\text{H}_2\text{O}$ (1), $[\text{QH}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_2$ (2), $[(\text{acr})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_2$ (3) towards the human osteosarcoma cell line (MG-63) and the normal osteoblast cell line hFOB 1.19. Additionally, the crystal structure of $[\text{4,4'-dmo-2,2'-(bpy)H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]\text{H}_2\text{O}$ (1) is presented. The compounds studied showed a selective cytotoxic effect on tumour cells, with the selectivity index increasing in the following order $1 < 2 < 3$. The mechanism of action of these salts on cells is not yet fully understood. However, these types of oxidovanadium(IV) compounds show promise as potential anticancer agents for human osteosarcoma cells.

1. Introduction

Vanadium is ubiquitous in the natural environment, revealing an affinity to low- and high-molecular-weight compounds. Due to natural evolution, this element participates in various naturally occurring processes in nature [1]. Not surprisingly, there is interest in using vanadium compounds in modern medicine to treat diseases of various etiologies. Research on the biological activity of synthetically obtained vanadium compounds is mainly focused on several fundamental areas, namely antiviral and anti-inflammatory effects, antidiabetic properties, as well as anticancer activity [2–7]. Numerous cancer cell lines have been the subject of extensive research, particularly breast cancer cell lines [8–10] and pancreatic cancer cell lines [11–13]. Among these, the treatment of bone cancer has garnered significant attention, largely due to the propensity of vanadium to accumulate within skeletal structures [2,14,15]. Table 1 provides an overview of selected examples of compounds that

have been evaluated for their anticancer effects on bone cancer cells. It should be noted that the IC_{50} values presented in Table 1 are intended for illustrative purposes only, as they may be affected by differences in experimental conditions under which the bioassays were conducted. Despite numerous efforts to characterise the biological activity of oxidovanadium(IV) complexes, the proposed mechanisms underlying their action have yet to be fully elucidated.

However, it remains a major challenge in the field to find the right balance between the beneficial effects and side effects of vanadium-based therapies [22]. The toxicity of vanadium compounds is affected by the susceptibility to change the oxidation state of the metal ion, hydrolysis due to changes in environmental pH, and their affinity for biologically important ligands [23]. An appropriate strategy of the synthesis of new vanadium complexes through the selection of appropriate organic moieties may contribute to strengthening their cytotoxic effect on cancer cells (both animal and human) and at the same time

* Corresponding author.

E-mail address: dariusz.wyrzykowski@ug.edu.pl (D. Wyrzykowski).

<https://doi.org/10.1016/j.poly.2025.117392>

Received 26 October 2024; Accepted 5 January 2025

Available online 6 January 2025

0277-5387/© 2025 Elsevier Ltd. All rights reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

minimize their negative impact on healthy cells [24–26]. An additional critical factor influencing the biological activity of vanadium compounds is the variability in biological characteristics across different cell types. These variations can be attributed to several factors, including distinct metabolic pathways, differential receptor expression, and diverse signalling mechanisms [27]. Consequently, these differences can significantly impact the interaction between vanadium compounds and cellular entities.

It is important to highlight that salts containing $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$ have been reported to be ineffective as anticancer agents against prostate and breast cancer cells in vitro [28]. Unexpectedly, the combinations of the $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$ anions with cations derived from the protonation of *N*-heterocyclic compounds, specifically 1,10-phenanthroline, $[(\text{phen})\text{H}]^+$, and 2,2'-bipyridinium, $[(\text{bpy})\text{H}]^+$, have revealed significant selectivity for malignant cells, namely on human osteosarcoma cells [19]. Consequently, these findings suggest their potential as antitumor agents in osteosarcoma models involving bone-related cells in vitro [19].

As part of our ongoing research into the design, synthesis and anti-tumor properties of vanadium compounds, we have explored the use of different *N*-heterocyclic cations as counterions. Specifically, we have selected 4,4'-dimethoxy-2,2'-bipyridinium $[4,4'\text{-dmo-2,2'-(bpy)}\text{H}]^+$, quinolinium $[\text{QH}]^+$, and acridinium $[(\text{acr})\text{H}]^+$ for the synthesis of new $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$ salts (Fig. 1). These counterions differ in terms of the number and arrangement of aromatic rings.

This paper assesses the antitumour activity of newly synthesized salts, $[4,4'\text{-dmo-2,2'-(bpy)}\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]\text{H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{QH}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_2$ (**2**) and $[(\text{acr})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_2$ (**3**) on the human osteosarcoma cell line (MG-63) and human osteoblast cell line (hFOB 1.19), and compares them with the properties of *cis*-platin. Additionally, the crystal structure of $[4,4'\text{-dmo-2,2'-(bpy)}\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]\text{H}_2\text{O}$ (**1**) is presented.

2. Materials and methods

2.1. Reagents

The reagents (Sigma-Aldrich) used for the chemical studies were of analytical grade and were used without further purification. They were as follows: $\text{VO}(\text{acac})_2$ ($\geq 98\%$), nitrilotriacetic acid (H_3nta) ($\geq 99\%$), 4,4'-dimethoxy-2,2'-bipyridine ($\geq 97\%$), quinoline (Q, $\geq 97\%$), acridine (acr, $\geq 97\%$).

2.2. The synthesis of $[4,4'\text{-dmo-2,2'-(bpy)}\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]\text{H}_2\text{O}$

The mixture of $\text{VO}(\text{acac})_2$ (1.3 g, 0.005 mol) and H_3nta (1 g, 0.005 mol) in water (20 mL) was refluxed until receiving a clear, blue solution. Then, 4,4'-dimethoxy-2,2'-bipyridine (1.1 g, 0.005 mol) was added. The mixture was heated for ca. 15 min and left for crystallization at room temperature. After 2–3 days compound crystallizes in the form of blue crystals. The composition of the compound studied was established based on elemental analysis of carbon, hydrogen and nitrogen (Vario EL analyzer Cube CHNS). Anal. Calcd for $[4,4'\text{-dmo-2,2'-(bpy)}\text{H}][\text{VO}(\text{nta})$

$(\text{H}_2\text{O})]\text{H}_2\text{O}$ (**1**): C, 42.52 %, H, 4.53 %, N 8.27 %, Found: C, 42.39 %, H 4.56 %, N 8.27 %. The syntheses, X-ray crystal structure, physico-chemical and biological properties of the two remaining complexes, $[\text{QH}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_2$ (blue) (**2**) and $[(\text{acr})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_2$ (green) (**3**), were previously described in the literature [28].

2.3. Single-crystal X-ray diffraction

Single-Crystal X-Ray Diffraction data were collected at $T = 291(2)$ K on an Oxford Diffraction Gemini R ULTRA Ruby CCD diffractometer with $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0.71073$ Å) radiation (Table 2). The lattice parameters were obtained by least-squares fit to the optimized setting angles of the reflections collected by means of CrysAlis CCD and were reduced using CrysAlis RED software [29] and applying multi-scan absorption corrections. The structural resolution procedure was carried out using the SHELX [30]. The structure was solved with direct methods that carried out refinements by full-matrix least-squares on F^2 using the SHELXL-2017/1 program [30]. H-atoms bound to O/N-atoms were located on a difference Fourier map and refined freely with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5/1.2U_{\text{eq}}(\text{O/N})$. H-atoms bound to C-atoms were placed geometrically and refined using a riding model with $\text{C-H} = 0.93\text{--}0.97$ Å and $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ ($\text{C-H} = 0.96$ Å and $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ for the methyl groups). All interactions were found using the PLATON program [31] whereas ORTEPII [32], and Mercury [33] programs were used to prepare the molecular graphics. Crystallographic data for the structure reported in this article have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre, under deposition number No. CCDC 2326576. Copies of the data can be obtained free of charge via <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>.

2.4. The cell culture

The human osteosarcoma cell line (MG-63) and the osteoblast cell line (hFOB 1.19) obtained from ATTC were used to determine the cytotoxic effect of three vanadium compounds (1, 2, 3). MG-63 cells were cultured in Eagle's Minimum Essential Medium containing sodium pyruvate at a concentration of 110 mg/mL supplemented with 10 % fetal bovine serum, 6 µg/mL penicillin-G, and 10 µg/mL streptomycin. For the hFOB cells, a mixture of Dulbecco's modified Eagle's medium and HAM F12 medium in a 1:1 ratio was used for growth.

2.5. The MTT assay

The MTT assay (PROMEG, Poland) was used to check the viability of the hFOB and MG-63 cell lines. Cells were seeded in triplicate in 96-well plates, at a density of 6000 cells/well in a cell culture medium. The cells were then treated with compounds 1, 2 and 3 at the following concentrations: 12.5 µM, 25 µM, and 50 µM for 48 h. Absorbance was recorded at 570 nm (ASYS Hitech GmbH microplate reader, Biogenet). Results were calculated as a percentage of the control values (unexposed cells–100 %). The compound blank was used for each concentration to correct the absorbance values for the background.

Table 1

Selected examples of oxidovanadium(IV) compounds and their IC_{50} values (µM) on bone cancer and normal cell lines.

Compound	UMR106 Bone cancer cells	MG-63 Bone cancer cells	MC3T3E1 Normal bone cells	hFOB 1.19 Normal bone cells	Ref.
$\text{VO}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_2$	2.5–100	100	2.5–100	–	[16,17]
$[\text{VO}(\text{oda})(\text{dppz})]\text{H}_2\text{O}$	–	25–100	–	–	[18]
$\text{VO}(\text{oda})(\text{phen})$	–	58	–	–	[17]
$\text{VO}(\text{oda})(\text{bpy})$	–	100	–	–	–
$[(\text{phen})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_{0.5}$	–	50–100	–	10–50	[19]
$[(\text{bpy})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]\text{H}_2\text{O}$	–	50–100	–	100–250	–
$[\text{VO}(\text{chrysin})_2(\text{EtOH})_2]$	–	16	–	–	[20]
Metvan	–	0.75	–	–	[21]

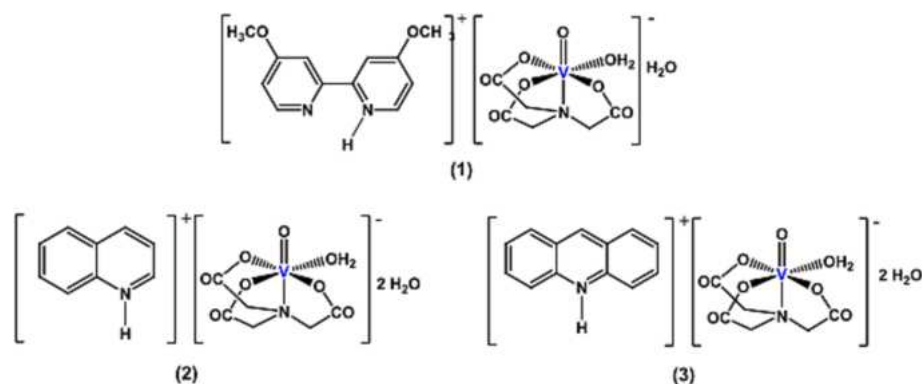


Fig. 1. Structures of investigated compounds.

Table 2

Crystal and structure refinement data of $[4,4'\text{-dmo-2,2'-(bpy)H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}$.

Empirical formula	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{V}$
FW/g mol ⁻¹	508.33
Crystal system	monoclinic
Space group	$P2_1/n$
$a/\text{\AA}$	7.1101(4)
$b/\text{\AA}$	10.0822(5)
$c/\text{\AA}$	30.2341(17)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	92.401(4)
$\gamma/^\circ$	90
$V/\text{\AA}^3$	2165.5(2)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{g cm}^{-3}$	1.559
2θ range for data collection/ $^\circ$	3.37–25.00
Reflections collected	12,607
Reflections unique	3699 [Rint = 0.0290]
Data/restraints/parameters	3699/4/316
Goodness-of-fit on F^2	1.068
Final R_1 value ($I > 2\sigma(I)$)	0.0396
Final wR_2 value ($I > 2\sigma(I)$)	0.0932
Final R_1 value (all data)	0.0458
Final wR_2 value (all data)	0.0967
CCDC number	CCDC 2326576

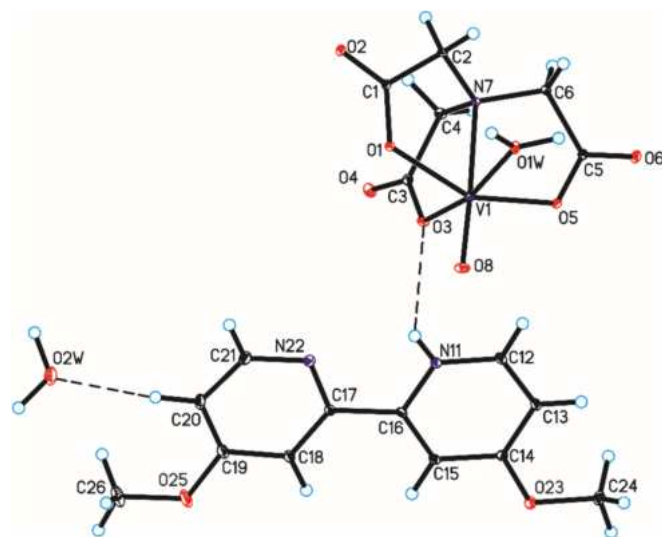


Fig. 2. The molecular structure of $[4,4'\text{-dmo-2,2'-(bpy)H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}$. Displacement ellipsoids are drawn at the 35% probability level, hydrogen atoms are drawn as spheres of arbitrary radii.

3. Results and discussion

3.1. The crystal structure description

Compound (1) crystallizes in the monoclinic $P2_1/n$ space group with one $[4,4'\text{-dmo-2,2'-(bpy)H}]^+$ cation, one $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$ anion and one water molecule in the asymmetric unit (Fig. 2, Table 2). Fig. 2 shows a molecular structure of the $[4,4'\text{-dmo-2,2'-(bpy)H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}$ with the atom labelling scheme, whereas Table 3 lists the interatomic bond distances and angles. The $[4,4'\text{-dmo-2,2'-(bpy)H}]^+$ cation is another example of an ion formed by the protonation of an *N*-heterocyclic compound capable of stabilizing mononuclear $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$ anion instead of dinuclear $[(\text{VO})_2(\mu_2\text{-O})(\text{nta})_2]^{4-}$ ones [34–36].

The coordination sphere of the V(IV) cation involves three oxygen atoms from the nitrilotriacetato ligand and one oxygen atom from a water molecule in the equatorial plane. The axial positions are occupied by the nitrogen atom of the nta ligand and the oxido ligand. The anion structure of $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$ exhibits a distorted tetragonal bipyramidal geometry. Both the coordination mode of V(IV) and the geometry of the complex ion are typical for this type of structural unit presented in other known nitrilotriacetate oxidovanadium(IV) salts [19,28,37,38]. However, it is worth noting that the type of the counterion, namely the number of aromatic rings and their mutual geometric configuration affects the packing arrangement of ions in the crystal lattice. Single-crystal X-ray diffraction measurements show that compounds 1–3 crystallize in

Table 3

Selected geometric parameters (\AA , $^\circ$) for $[4,4'\text{-dmo-2,2'-(bpy)H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}$.

Bond	d [\AA]	Valence angle	\angle [$^\circ$]
V1—O8	1.595(2)	O8—V1—O1W	101.29(8)
V1—N7	2.318(2)	O8—V1—O1	106.46(8)
V1—O1W	2.029(2)	O8—V1—O3	94.08(8)
V1—O1	2.007(2)	O8—V1—O5	102.47(8)
V1—O3	2.005(2)	O8—V1—N7	171.32(8)
V1—O5	2.000(2)		

the monoclinic $P2_1/n$, tetragonal $I\bar{4}$, and orthorhombic $P2_12_12_1$ space group, respectively.

The distance between the neighbouring V(IV) coordination centres (6.597 \AA) in (1) is slightly longer than that found for $[(\text{bpy)H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}$ ($V\cdots V = 6.474$ \AA) [19]. This finding can be explained by the smaller volume of $[(\text{bpy)H}]^+$ compared to $[4,4'\text{-dmo-2,2'-(bpy)H}]^+$. In the crystal lattice, the $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$ anions are linked by $\text{O}(\text{water})\cdots\text{H}\cdots\text{O}$ and $\text{C}\cdots\text{H}\cdots\text{O}$ hydrogen bonds to form ribbons along the *b*-axis, whereas neighbouring $[4,4'\text{-dmo-2,2'-(bpy)H}]^+$ cations interact by $\pi\cdots\pi$ interactions (with centroid \cdots centroid distances [$d(\text{Cg}\cdots\text{Cg})$] 3.699(2) \AA and separation 3.408 \AA between the mean planes of aromatic rings of bipyridyl moiety) producing π -stacked columns (Fig. 3, Table 4). In the crystal packing, adjacent ribbons of $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$ ions interact with

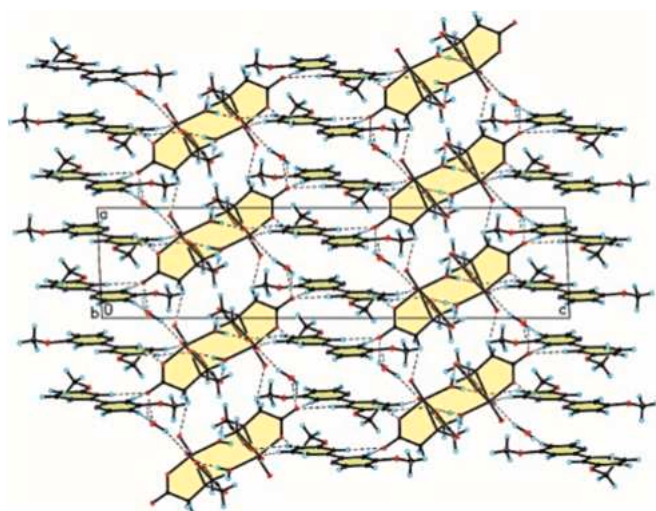


Fig. 3. The crystal packing of $[4,4'\text{-dmo-2,2'-(bpy)H}][\text{VO(ota)(H}_2\text{O)}]\text{H}_2\text{O}$ viewed along the b -axis (π -stacked columns of bipyridine are highlighted in green, whereas tapes of $[\text{VO(ota)(H}_2\text{O)}]^-$ anions are highlighted in yellow (hydrogen bonds are represented by dashed lines). (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Table 4

The hydrogen bonds geometry of $[4,4'\text{-dmo-2,2'-(bpy)H}][\text{VO(ota)(H}_2\text{O)}]\text{H}_2\text{O}$.

D—H...A	$d(\text{D—H})$ (Å)	$d(\text{H...A})$ (Å)	$d(\text{D...A})$ (Å)	$\angle \text{D—H...A}$ (°)
O1W—H1WA...O6 ⁱ	0.90(2)	1.72(2)	2.625(2)	175(3)
O1W—H1WB...O2 ⁱⁱ	0.91(3)	1.72(3)	2.635(3)	176(3)
O2W—H2WA...O1 ⁱⁱⁱ	0.94(3)	2.07(4)	2.976(3)	162(4)
O2W—H2WB...O4 ^{iv}	0.94(4)	2.03(4)	2.849(4)	144(4)
N11—H11A...O3	0.77(3)	2.35(3)	2.897(3)	129(3)
C4—H4A...O8 ^v	0.97	2.43	3.289(3)	148
C13—H13A...O2 ^{vi}	0.93	2.46	3.336(3)	157
C15—H15A...O4 ^{vii}	0.93	2.41	3.335(3)	177
C18—H18A...O4 ^{vii}	0.93	2.36	3.286(4)	178
C20—H20A...O2W	0.93	2.36	3.273(4)	168
C24—H24B...O2W ^{viii}	0.96	2.60	3.469(4)	151

Symmetry codes: (i) $1/2 - x, -1/2 + y, 3/2 - z$; (ii) $1/2 - x, 1/2 + y, 3/2 - z$; (iii) $1 - x, -y, 1 - z$; (iv) $-x, -y, 1 - z$; (v) $-1 + x, y, z$; (vi) $x, 1 + y, z$; (vii) $-x, 1 - y, 1 - z$; (viii) $1 - x, 1 - y, 1 - z$.

π -stacked columns of $[4,4'\text{-dmo-2,2'-(bpy)H}]^+$ cations directly by N—H...O or through water molecule via $\text{C—H...O}_{(\text{water})}$ hydrogen bonds (Fig. 3, Table 4).

3.2. Biological studies

The cytotoxicity of three oxidovanadium compounds, namely $[4,4'\text{-dmo-2,2'-(bpy)H}][\text{VO(ota)(H}_2\text{O)}]\text{H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{QH}][\text{VO(ota)(H}_2\text{O)}](\text{H}_2\text{O})_2$ (**2**), $[\text{acr}][\text{VO(ota)(H}_2\text{O)}](\text{H}_2\text{O})_2$ (**3**), towards the osteosarcoma cell line MG-63 and the normal osteoblast cell line hFOB was determined using the MTT test. The results were compared to the activity of a *cis*-platin, *cis*- $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$, the well-known chemotherapeutic drug [39]. Concentrations of 12.5 μM , 25 μM , and 50 μM were tested for 48 h. The results for both cell lines are presented in Figs. 4 and 5.

MTT assays showed that all three oxidovanadium(IV) complexes exhibited a cytotoxic effect on cancer cells in a concentration-dependent manner. However, *cis*-platin was found to have more potent cytotoxic activity compared to the other compounds. Furthermore, the cytotoxic effect of *cis*-platin was also observed on the osteoblast cell line (hFOB), while the other compounds either had no cytotoxic effect or displayed only a slight effect. The selectivity index (SI) quantifies the percentage of viability of the hFOB 1.19 osteoblast cell line compared to a cancer cell line. For (**1**), (**2**) and (**3**) (at a concentration of 50 μM), the selectivity indexes were 2.89, 4.69, and 9.31, respectively. In comparison, *cis*-platin had a selectivity index of 3.8. Generally, selectivity index values above 5.0 are considered more desirable. Interestingly, although (**2**) and (**3**) had a lower cytotoxic effect on the osteosarcoma cell line, they had a higher selectivity index than *cis*-platin.

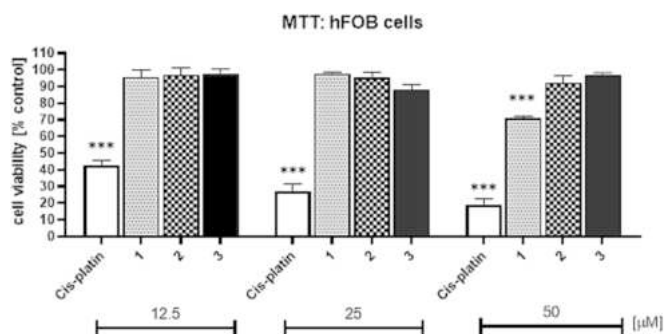


Fig. 5. The viability of human osteoblast cells MG-63 following treatment with tested compounds for 48 h. *Cis*-platin was used for comparison purpose. Mean values \pm SD; *** $p < 0.001$ vs control cells set as 100 %.

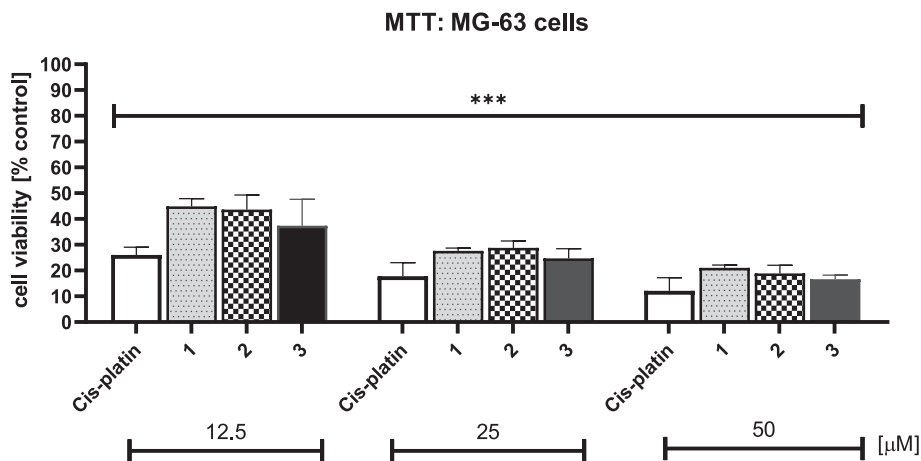


Fig. 4. The viability of osteosarcoma cancer cells MG-63 following treatment with tested compounds for 48 h. *Cis*-platin was used for comparison purposes. Mean values \pm SD; *** $p < 0.001$ vs control cells set as 100 %.

4. Conclusions

We have previously demonstrated the potential of $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$ salts with protonated *N*-heterocycles, specifically 1,10-phenanthroline ($[(\text{phen})\text{H}]^+$) and 2,2'-bipyridinium ($[(\text{bpy})\text{H}]^+$), to inhibit tumour growth in osteosarcoma bone-related cells cultured in vitro. This research further validates these findings by investigating other nitrilotriacetate oxidovanadium(IV) salts comprising mononuclear $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$ coordination entities and 4,4'-dimethoxy-2,2'-bipyridinium, $[(4,4'\text{-dmo-2,2'}\text{-bpy})\text{H}]^+$, quinolinium ($[(\text{QH})^+]$), and acridinium ($[(\text{acr})\text{H}]^+$) counterions, namely $[(4,4'\text{-dmo-2,2'}\text{-bpy})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})\text{H}_2\text{O}]$ (1), $[(\text{QH})][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})\text{H}_2\text{O}]$ (2) and $[(\text{acr})\text{H}][\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})\text{H}_2\text{O}]$ (3). Consequently, these compounds represent a remarkable class of substances that could serve as promising antitumour agents, although their precise mechanism of action on the cells studied remains to be fully understood. Finally, it is important to recognise that the biological activity of the vanadium complexes studied is significantly influenced by the specific cell lines used. In contrast to bone cells, nitrilotriacetate oxidovanadium(IV) complexes show limited efficacy as anticancer agents against prostate and breast cancer cells in vitro. This difference in efficacy is likely to be due to differences in cellular responses between different cell types. Abbreviations

acac	acetyloacetate
acr	acridine
bpy	bipyridine
dmo	dimethoxy
dppz	dipyrido[3,2-a:2',3'-c] phenazine
hFOB 1.19	normal osteoblast cell line
MG63	human osteosarcoma cell line
MTT	-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide
nta	nitrilotriacetate ion
phen	1,10-phenanthroline
Q	quinoline
oda	oxydiacetate

CRediT authorship contribution statement

K. Chmur: Writing – review & editing, Writing – original draft, Investigation, Formal analysis, Data curation. **A. Tesmar:** Investigation, Formal analysis, Data curation. **K. Kazimierczuk:** Investigation, Formal analysis, Data curation. **A. Sikorski:** Investigation, Formal analysis, Data curation. **J. Budka:** Investigation, Formal analysis, Data curation. **I. Inkielewicz-Stepniak:** Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation. **D. Wyrzykowski:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Supervision, Project administration, Conceptualization.

Funding

This work was supported by the Grant for Young Scientists 2023 from University of Gdansk, Poland (539 – T090 – B979 – 23).

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.poly.2025.117392>.

Data availability

CSD 2326576 contains the supplementary crystallographic data for

this paper. These data can be obtained free of charge via <http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html> (or from the CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; Fax: +44 1223 336033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk). No data was used for the research described in the article.

References

- [1] D. Rehder, Import and implications of vanadium in live aspects, *Inorganics* (Basel) 11 (2023) 256, <https://doi.org/10.3390/inorganics11060256>.
- [2] J.C. Pessoa, S. Etcheverry, D. Gambino, Vanadium compounds in medicine, *Coord. Chem. Rev.* 301–302 (2015) 24–48, <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.12.002>.
- [3] D.C. Crans, K. Kostenkova, Open questions on the biological roles of first-row transition metals, *Commun. Chem.* 3 (2020) 104, <https://doi.org/10.1038/s42004-020-00341-w>.
- [4] M. Selman, C. Rouso, A. Bergeron, H.H. Son, R. Krishnan, N.A. El-Sayes, O. Varette, A. Chen, F. Le Boeuf, F. Tzelepis, J.C. Bell, D.C. Crans, J.-S. Diallo, Multi-modal potentiation of oncology virotherapy by vanadium compounds, *Mol. Ther.* 26 (2018) 56–69, <https://doi.org/10.1016/j.yjth.2017.10.014>.
- [5] C. Cleave, The first-row transition metals in the periodic table of medicine, *Inorganics* (Basel) 7 (2019) 111, <https://doi.org/10.3390/inorganics7090111>.
- [6] S. Treviño, A. Diaz, Vanadium and insulin: partners in metabolic regulation, *J. Inorg. Biochem.* 208 (2020) 111094, <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111094>.
- [7] P.L. Carver, *Essential Metals in Medicine: Therapeutic Use and Toxicity of Metal Ions in the Clinic*, De Gruyter, 2019.
- [8] O. Ertik, F. Danişman Kalındemirtaş, B. Kaya, R. Yanardag, S. Erdem Kuruca, O. Şahin, B. Ülküseven, Oxovanadium(IV) complexes with tetradentate thiosemicarbazones. Synthesis, characterization, anticancer enzyme inhibition and in vitro cytotoxicity on breast cancer cells, *Polyhedron* 202 (2021) 115192, <https://doi.org/10.1016/j.poly.2021.115192>.
- [9] F.D. Kalındemirtaş, B. Kaya, E. Sert, O. Şahin, S.E. Kuruca, B. Ülküseven, New oxovanadium(IV) complexes overcame drug resistance and increased in vitro cytotoxicity by an apoptotic pathway in breast cancer cells, *Chem. Biol. Interact.* 363 (2022) 109997, <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.109997>.
- [10] W.H. Al-Assy, M.M. Mostafa, Novel complexes derived from tetra-(2-pyridyl) pyrazine (TPPZ): spectroscopic, DFT, molecular docking, and biological studies, *J. Mol. Struct.* 1273 (2023) 134262, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134262>.
- [11] S. Kowalski, S. Hać, D. Wyrzykowski, A. Zauszkiewicz-Pawlak, I. Inkielewicz-Stepniak, Selective cytotoxicity of vanadium complexes on human pancreatic ductal adenocarcinoma cell line by inducing necroptosis, apoptosis and mitotic catastrophe process, *Oncotarget* 8 (2017) 60324–60341, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19454>.
- [12] S. Kowalski, D. Wyrzykowski, S. Hac, M. Rychlowski, M.W. Radomski, I. Inkielewicz-Stepniak, New oxidovanadium(IV) coordination complex containing 2-methylnitrilotriacetate ligands induces cell cycle arrest and autophagy in human pancreatic ductal adenocarcinoma cell lines, *Int. J. Mol. Sci.* 20 (2019) 261, <https://doi.org/10.3390/ijms20020261>.
- [13] S. Kowalski, A. Tesmar, A. Sikorski, I. Inkielewicz-Stepniak, Oxidovanadium(IV) complex disrupts mitochondrial membrane potential and induces apoptosis in pancreatic cancer cells, *Anticancer Agents Med. Chem.* 21 (2020) 71–83, <https://doi.org/10.2174/187152062066200624145217>.
- [14] A.M. Evangelou, Vanadium in cancer treatment, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 42 (2002) 249–265, [https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(01\)00221-9](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(01)00221-9).
- [15] D. Rehder, The future of/for vanadium, *Dalton Trans.* 42 (2013) 11749, <https://doi.org/10.1039/c3dt50457c>.
- [16] J. Rivadeneira, D.A. Barrio, S.B. Etcheverry, E.J. Baran, Spectroscopic characterization of a VO₂⁺ complex of oxodiacyetic acid and its bioactivity on osteoblast-like cells in culture, *Biol. Trace Elem. Res.* 118 (2007) 159–166, <https://doi.org/10.1007/s12011-007-0025-9>.
- [17] I.E. León, N. Butenko, A.L. Di Virgilio, C.I. Muglia, E.J. Baran, I. Cavaco, S. B. Etcheverry, Vanadium and cancer treatment: antitumoral mechanisms of three oxidovanadium(IV) complexes on a human osteosarcoma cell line, *J. Inorg. Biochem.* 134 (2014) 106–117, <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.10.009>.
- [18] I.E. León, B.S. Parajón-Costa, C.A. Franca, S.B. Etcheverry, E.J. Baran, A new oxidovanadium(IV) complex of oxodiacyetic acid and dppz: spectroscopic and DFT study. Antitumor action on MG-63 human osteosarcoma cell line, *Biol. Trace Elem. Res.* 164 (2015) 198–204, <https://doi.org/10.1007/s12011-014-0206-2>.
- [19] A. Tesmar, D. Wyrzykowski, R. Kruszynski, K. Niska, I. Inkielewicz-Stepniak, J. Drzeżdżon, D. Jacewicz, L. Chmurzyński, Characterization and cytotoxic effect of aqua-(2,2',2''-nitrilotriacetato)-oxo-vanadium salts on human osteosarcoma cells, *Biometals* 30 (2017) 261–275, <https://doi.org/10.1007/s10534-017-0001-6>.
- [20] J. Costa Pessoa, E. Garribba, M.F.A. Santos, T. Santos-Silva, Vanadium and proteins: uptake, transport, structure, activity and function, *Coord. Chem. Rev.* 301–302 (2015) 49–86, <https://doi.org/10.1016/J.CCR.2015.03.016>.
- [21] I.E. León, M.C. Ruiz, C.A. Franca, B.S. Parajón-Costa, E.J. Baran, Metvan, bis(4,7-Dimethyl-1,10-phenanthroline)sulfatooxidovanadium(IV): DFT and spectroscopic study—antitumor action on human bone and colorectal cancer cell lines, *Biol. Trace Elem. Res.* 191 (2019) 81–87, <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1597-2>.
- [22] A. Levina, P.A. Lay, Metal-based anti-diabetic drugs: advances and challenges, *Dalton Trans.* 40 (2011) 11675, <https://doi.org/10.1039/c1dt10380f>.

- [23] S.K. Ghosh, R. Saha, B. Saha, Toxicity of inorganic vanadium compounds, *Res. Chem. Intermed.* 41 (2015) 4873–4897, <https://doi.org/10.1007/s11164-014-1573-1>.
- [24] A.G. Restrepo-Guerrero, H. Goitia-Semenco, L.G. Naso, M. Rey, P.J. Gonzalez, E. G. Ferrer, P.A.M. Williams, Antioxidant and anticancer activities and protein interaction of the oxidovanadium(IV) naringin complex, *Inorganics (Basel)* 10 (2022) 13, <https://doi.org/10.3390/inorganics10010013>.
- [25] I.E. Leon, A.L. Di Virgilio, V. Porro, C.I. Muglia, L.G. Naso, P.A.M. Williams, M. Bollati-Fogolin, S.B. Etcheverry, Antitumor properties of a vanadyl(IV) complex with the flavonoid chrysin [VO(chrysin)2EtOH]2 in a human osteosarcoma model: the role of oxidative stress and apoptosis, *Dalton Trans.* 42 (2013) 11868, <https://doi.org/10.1039/c3dt50524c>.
- [26] S. Selvaraj, S. Krishnaswamy, V. Devashya, S. Sethuraman, U.M. Krishnan, Flavonoid–metal ion complexes: a novel class of therapeutic agents, *Med. Res. Rev.* 34 (2014) 677–702, <https://doi.org/10.1002/med.21301>.
- [27] V.A. Ferretti, I.E. León, An overview of vanadium and cell signaling in potential cancer treatments, *Inorganics (Basel)* 10 (2022), <https://doi.org/10.3390/inorganics10040047>.
- [28] K. Chmur, A. Tesmar, M. Zdrowicz, D. Rosiak, J. Chojnacki, D. Wyrzykowski, Exploring the antitumor efficacy of N-heterocyclic nitrilotriacetate oxidovanadium (IV) salts on prostate and breast cancer cells, *Molecules* 29 (2024) 2924, <https://doi.org/10.3390/molecules29122924>.
- [29] CrysAlis CCD and CrysAlis RED, Version 1.171.36.24, Oxford Diffraction Ltd, Yarnton, England, 2012. (n.d.).
- [30] G.M. Sheldrick, A short history of SHELX, *Acta Crystallogr. A* 64 (2008) 112–122, <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>.
- [31] A.L. Spek, Structure validation in chemical crystallography, *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 65 (2009) 148–155, <https://doi.org/10.1107/S090744490804362X>.
- [32] C.K. Johnson, ORTEP II, Report ORNL-5138, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN, USA, 1976.
- [33] C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, Mercury : visualization and analysis of crystal structures, *J. Appl. Cryst.* 39 (2006) 453–457, <https://doi.org/10.1107/S002188980600731X>.
- [34] M. Nishizawa, K. Hirotsu, S. Ooi, K. Saito, A mixed valence binuclear complex of vanadium(IV) and vanadium(V). X-ray crystal structure of (NH₄)₃[V₂O₃(nitrotriacetate)₂]·3H₂O, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1979) 707–708, <https://doi.org/10.1039/C39790000707>.
- [35] Q. Zhang, C. Lu, W. Yang, S. Chen, Y. Yu, X. He, Y. Yan, J. Liu, X. Xu, C. Xia, L. Chen, X. Wu, Synthesis and characterization of vanadium(IV)–M (M=Mn, Zn) and vanadium(IV)–Ln (Ln=La, Nd) complexes with nitrilotriacetate ligands: {(NH₄)₂[(VIVO)₂(μ₂-O)(nta)₂M(H₂O)₄]·2H₂O}_n and NH₄[Ln(H₂O)₉][(VIVO)₂(μ₂-O)(nta)₂], *Polyhedron* 23 (2004) 1975–1980, <https://doi.org/10.1016/j.poly.2004.05.008>.
- [36] J.M., X.J.Q., Y.W.T., L.L.D., W.C.J. Shi, Synthesis, crystal structure and magnetism of vanadium(IV/V) complex: K₃[V₂O₃(nta)₂]·3H₂O, *Pol. J. Chem.* 75 (2001) 1695–1701.
- [37] A. Tesmar, D. Wyrzykowski, K. Kazimierczuk, J. Kłak, S. Kowalski, I. Inkielewicz-Stępnia, J. Drzeżdżon, D. Jacewicz, L. Chmurzyński, Structure, physicochemical and biological properties of an aqua (2,2',2''-nitrilotriacetato)-oxidovanadium(IV) salt with 4-methylpyridinium cation, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 643 (2017) 501–510, <https://doi.org/10.1002/zaac.201700022>.
- [38] A. Tesmar, I. Inkielewicz-Stępnia, A. Sikorski, D. Wyrzykowski, D. Jacewicz, P. Zięba, J. Pranczk, T. Ossowski, L. Chmurzyński, Structure, physicochemical and biological properties of new complex salt of aqua-(nitrilotriacetato-N,O,O',O'')-oxidovanadium(IV) anion with 1,10-phenanthroline cation, *J. Inorg. Biochem.* 152 (2015) 53–61, <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.08.002>.
- [39] S. Dasari, P. Bernard Tchounwou, Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action, *Eur. J. Pharmacol.* 740 (2014) 364–378, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>.

Publikacja P3

Katarzyna Chmur, Jakub Brzeski, Swathy Reghukmar, Aleksandra
Tesmar, Artur Sikorski, Iwona Inkielewicz-Stępnia, k,
Dariusz Wyrzykowski

**Structural, physicochemical, and biological insights into novel
(acetylacetonate)(oxydiacetato)oxidovanadium(IV) complexes
with N-containing aromatic compounds**

Chemistry-A European Journal 2025, 31, 1-9, liczba pkt.

MNiSW – 140, IF = 3,9

Structural, Physicochemical, and Biological Insights into Novel (Acetylacetonate)(Oxydiacetato)Oxidovanadium(IV) Complexes with N-Containing Aromatic Compounds

Katarzyna Chmur,^{*[a]} Jakub Brzeski,^[a, c] Swathy Reghukmar,^[b] Aleksandra Tesmar,^[a] Artur Sikorski,^[a] Iwona Inkielewicz-Stępnik,^[b] and Dariusz Wyrzykowski^[a]

The crystal structures of three novel oxidovanadium(IV) salts containing the $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ anion (acac = acetylacetonate, oda = oxydiacetate) and quinolinium ($[\text{QH}]^+$), isoquinolinium ($[(\text{isoQ})\text{H}^+]$) and acridinium ($[(\text{acr})\text{H}^+]$) counterions, of molecular formulas $[\text{QH}][\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]$ (1), $[(\text{isoQ})\text{H}][\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})](\text{H}_2\text{O})$ (2) and $[(\text{acr})\text{H}][\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})](\text{H}_2\text{O})_2$ (3) are reported. Notably, these complexes represent the first structurally characterized salts comprising the heteroligand $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ complex anion. A comprehensive physicochemical characterization of the complexes in both solid state and solution is provided, with general discussions on the role of nitrogen-containing hetero-

cyclic compounds on the structure of the resulting ternary oxidovanadium(IV) complexes. The experimental results were complemented by density functional theory (DFT) calculations to evaluate possible ligand conformations in the coordination sphere of V(IV). In addition, the nature of the bonds involved in the chelation of the vanadium(IV) cation is considered and a detailed assessment of the electron spin density is presented. Finally, the cytotoxic activity of the compounds was tested against breast (MDA-MB-231 and MCF-7) cancer cell lines to assess their potential use as chemotherapeutic agents in cancer therapy.

Introduction

The oxydiacetate anion, $[\text{oda}, \text{O}(\text{CH}_2\text{COO}^-)_2]$ is recognised as a multi-donor, flexible ligand capable of forming relatively stable complexes with various metal ions.^[1,2] Rich coordination chemistry of metal-oxydiacetate complexes arises from the presence of five oxygen donor atoms, allowing this ligand to engage in various coordination modes with metal centres.^[3] This versatility also extends to the formation of heteronuclear metal-organic frameworks, which further enriches the structural and functional diversity of these complexes.^[4] Consequently, the oda ligand exhibits significant potential for constructing coordination compounds with captivating architectures and framework topologies. These properties make such compounds particularly valuable for a range of applications in fields such as catalysis and materials science.^[5,6] In the solid state, the oda ligand can adopt two conformations in the coordination sphere of the metal ion: a planar arrangement (meridional, *mer*) and a

non-planar arrangement (facial, *fac*) (Figure 1). However, the *mer* conformation of the oxydiacetate (oda) ligand is more frequently observed. Structural studies have shown that oda adopts a meridional geometry in the binary complexes of oxidovanadium(IV) ($[\text{VO}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_2]$),^[7,8] manganese(II) ($[\text{Mn}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$)^[9] and $[\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})]_n$,^[10] iron(II) ($[\text{Fe}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$)^[11] zinc ($[\text{Zn}(\text{oda})_0.3(\text{H}_2\text{O})]_n$)^[12] and $[\text{Zn}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{H}_2\text{O})_n]$,^[13] magnesium ($[\text{Mg}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O}) \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$)^[14] and calcium ($[\text{Ca}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}]$).^[15] In contrast, the *fac* conformation is observed for the nickel(II) and copper(II) compounds, $[\text{Ni}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_3](\text{H}_2\text{O})_{1.5}$ ^[16] and $[\text{Cu}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_3]_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.^[17]

The synthesis conditions have been shown to influence the distribution of adjacent donor and acceptor groups in the crystal lattice. Consequently, this arrangement can facilitate hydrogen bonding interactions that stabilize specific conformations of the oxydiacetate ligand. A representative example is cobalt(II)-oxydiacetate complexes, which can exist as either mono- or polymeric species depending on the synthesis conditions. In these complexes, the oda ligand is capable of adopting both *mer* ($[\text{Co}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O}) \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$)^[18] and *fac* ($[\text{Co}(\text{oda})]_n$)^[10] $[\text{Co}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ ^[16] coordination geometries.

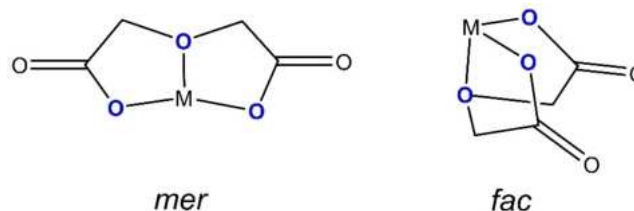


Figure 1. The meridional (*mer*) and facial (*fac*) conformations of the oxydiacetate (oda) ligand.

[a] K. Chmur, J. Brzeski, A. Tesmar, A. Sikorski, D. Wyrzykowski
Faculty of Chemistry
University of Gdańsk
Wita Stwosza 63, 80-308, Gdańsk, Poland
E-mail: katarzyna.chmur@ug.edu.pl

[b] S. Reghukmar, I. Inkielewicz-Stępnik
Department of Pharmaceutical Pathophysiology
Medical University of Gdańsk
Dębinki 7, Building 27, 80-211, Gdańsk, Poland

[c] J. Brzeski
QSAR Lab Ltd
Trzy Lipy 3, 80-172, Gdańsk, Poland

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/chem.202404496>

The presence of aqua ligands (H_2O) in the coordination sphere of a metal ion in $[\text{M}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_n]$ enables their substitution by ligands exhibiting a stronger affinity to the coordination centre (M) than H_2O . In the resulting heteroligand complexes, the secondary ligand forces oxydiacetate to take on a specific conformation that minimizes steric hindrance. Outstanding examples of heteroligand complexes are those with the oxydiacetate ion as the primary ligand and the phenanthroline (phen) or bipyridine (bpy) as the secondary ligand. In the complexes of $\text{Mn}(\text{II})$ ^[9], $\text{Cu}(\text{II})$ ^[19], and $\text{Zn}(\text{II})$ ^[12], the original meridional conformation of the oxydiacetate (oda) ligand is maintained. Interestingly, an exception is the oxidovanadium(IV) complex $[\text{VO}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_2]$, where the exchange of aqua ligands induces a ligand conformational change from *mer* to the *fac*^[8,19,20]. In this case, the transition from the *mer* to the *fac* conformer results in an extension of the bond between the central atom and the ether oxygen of the oda ligand. The elongation of this bond effectively reduces the strain within the five-membered rings formed by the oda ligand, thereby enhancing the stability of the complex.^[2] An unexpectedly different situation is observed in $\text{Co}(\text{II})$ ^[3,21] and $\text{Ni}(\text{II})$ ^[3,22] complexes, where the conformation of the oda ligand changes from *fac* to *mer* in the presence of bpy or phen.

In our ongoing investigations into polycarboxylate oxidovanadium(IV) complexes, we aim to expand the understanding of their structural and functional capabilities. This paper presents a novel synthesis strategy for hetero-ligand complexes that incorporate acetylacetonato (acac) and oxydiacetate (oda) ligands in the coordination sphere of the VO^{2+} cation, $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$. The choice of these ligands is predicated on their ability to modulate the electronic and steric properties of the resulting complexes, thereby influencing their stability and reactivity. In addition, the results presented also address their detailed structural and physicochemical characterisation. Finally, preliminary investigations of the biological effects of the newly synthesized, hetero-ligand complexes on breast cancer cell lines are also reported and their potential for cancer therapies is discussed.

Experimental Part

Reagents

The reagents (Sigma-Aldrich) used for the chemical studies were of analytical grade and were used without further purification. They were as follows: $\text{VO}(\text{acac})_2$ ($\geq 98\%$), 2,2'-oxydiacetic acid (H_2oda) ($\geq 98\%$), quinoline (Q, $\geq 97\%$), isoquinoline (isoQ, $\geq 97\%$), acridine (acr, $\geq 97\%$).

The Synthesis of Complexes

The reactants were mixed in equimolar amounts: $\text{VO}(\text{acac})_2$ (1.34 g, 5 mmol) and H_2oda (0.67 g, 5 mmol) and dissolved in water (40 mL). The resulting mixture was then heated to boiling under a reflux condenser for ca. 30 min. Upon forming a clear blue solution, the reaction mixture was concentrated to appr. $\frac{1}{2}$ of its original volume. Subsequently, N-heterocyclic organic compounds were added to the reaction mixture as follows: (1) quinoline (0.65 g, 5 mmol), (2)

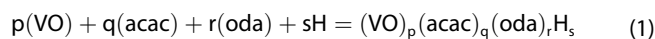
isoquinoline (0.65 g, 5 mmol), or (3) acridine (0.90 g, 5 mmol). The resulting mixture was heated for ca. 20 minutes. Compounds (1) and (2) crystallise after one week as blue-green crystals, while compound (3) crystallises as green needle-like crystals. Yields of the reactions: 75–85%. The compositions of compounds (1–3) were determined by elemental analysis of carbon, hydrogen and nitrogen. (Vario EL analyzer Cube CHNS). Anal. Calcd for $[\text{QH}][\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]$ (1): C, 50.4%, H, 4.5%, N 3.3%, Found: C, 50.5%, H 4.3%, N 3.2%. Anal. Calcd for $[(\text{isoQ})\text{H}][\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})]$ (2): C, 48.4%, H, 4.8%, N 3.3%, Found: C, 48.7%, H 5.1%, N 3.3%. Anal. Calcd for $[(\text{acr})\text{H}][\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_2]$: C, 51.4%, H, 4.9%, N, 2.7%, Found: C, 51.6%, H, 4.7%, N, 2.9%. FT-IR (KBr, cm^{-1}) for $[\text{QH}][\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]$ (1): 1580 ($\nu_{\text{as COO}^-}$), 1357, 1312 ($\nu_{\text{s COO}^-}$), 1132 ($\nu_{\text{as C-O-C}}$), 983 ($\nu_{\text{V=O}}$). FT-IR (KBr, cm^{-1}) for $[(\text{isoQ})\text{H}][\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})]$ (2): 1583 ($\nu_{\text{as COO}^-}$), 1363 ($\nu_{\text{s COO}^-}$), 1139 ($\nu_{\text{as C-O-C}}$), 982 ($\nu_{\text{V=O}}$). FT-IR (KBr, cm^{-1}) for $[(\text{acr})\text{H}][\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_2]$: 1589 ($\nu_{\text{as COO}^-}$), 1359, 1319 ($\nu_{\text{s COO}^-}$), 1145 ($\nu_{\text{as C-O-C}}$), 985 ($\nu_{\text{V=O}}$).

Single-Crystal X-Ray Diffraction

Single-Crystal X-Ray Diffraction data for compounds 1 and 2 were collected at $T=291(2)\text{K}$ on an Oxford Diffraction Gemini R ULTRA Ruby CCD diffractometer with $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda=0.71073\text{\AA}$) radiation, whereas for compound 3 was collected at $100.0(1)\text{K}$, on a Rigaku Synergy Dualflex automatic diffractometer (Rigaku Corporation, Tokyo, Japan) equipped with a Pilatus 300 K detector and micro-focus sealed PhotonJet X-ray tube with $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1.54184\text{\AA}$) radiation, with shutterless ω scan mode (Table S1). The lattice parameters were obtained by least-squares fit to the optimized setting angles of the reflections collected by means of CrysAlis CCD and were reduced using CrysAlis RED software^[23] and applying multi-scan absorption corrections. The structural resolution procedure was carried out using the SHELX.^[24] The structure was solved with direct methods that carried out refinements by full-matrix least-squares on F^2 using the SHELXL-2017/1 program.^[24] H-atoms bound to N-atoms were located on a difference Fourier map and refined freely with $U_{\text{iso}}(\text{H})=1.2U_{\text{eq}}(\text{N})$. H-atoms from water molecules were located on a difference Fourier map and refined with restraints (DFIX command) with $U_{\text{iso}}(\text{H})=1.5U_{\text{eq}}(\text{O})$. H-atoms bound to C-atoms were placed geometrically and refined using a riding model with $\text{C-H}=0.93\text{--}0.97\text{\AA}$ and $U_{\text{iso}}(\text{H})=1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ ($\text{C-H}=0.96\text{\AA}$ and $U_{\text{iso}}(\text{H})=1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ for the methyl groups). All interactions were found using the PLATON program^[25] whereas ORTEP,^[26] and Mercury^[27] programs were used to prepare the molecular graphics. Crystallographic data for the structure reported in this article have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre, under deposition numbers No. CCDC 2407833 (compound 1), CCDC 2407834 (compound 2) and CCDC 2407835 (compound 3). Copies of the data can be obtained free of charge via <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>.

Potentiometric Measurements

A Cerko Lab System titrator equipped with a combined pH electrode (Hydromet–model ERH-13-6) was used for pH-potentiometric titrations of the $\text{VO}_2^{+}/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{Hacac}/\text{H}_2\text{oda}$ system. The measurements were conducted at $298.15 \pm 0.10\text{K}$. All the solutions were prepared immediately before measurements. The compositions of the sample solutions used in the experiments were as follows: 1) VO_2^{+} (2 mM), H_2SO_4 (2 mM), Hacac (2.4 mM), and H_2oda (2.4 mM), 2) VO_2^{+} (1.8 mM), H_2SO_4 (1.8 mM), Hacac (2.7 mM), and H_2oda (2.2 mM) and 3) VO_2^{+} (1.8 mM), H_2SO_4 (1.8 mM), Hacac (2.2 mM), and H_2oda (3.3 mM). Each titration was repeated at least twice to check the reproducibility of the data. The equilibrium constants defined by Eqs. (1) and (2):



$$\beta_{\text{pqrs}} = \frac{[(\text{VO})_p(\text{acac})_q(\text{oda})_r\text{H}_s]}{[\text{VO}]^p[\text{acac}]^q[\text{oda}]^r[\text{H}]^s} \quad (2)$$

(where p , q , r , s are stoichiometric coefficients for the reaction) were refined by least-squares calculations using the Hyperquad2008 (ver. 5.2.19) computer program.^[28]

Electrospray Ionization Mass Spectrometry (ESI MS)

HCT Ultra ion trap mass spectrometer (Bruker Daltonics, Billerica, Massachusetts, US) with an ESI source was used to determine the masses of the ternary oxidovanadium(IV) complexes. Data were collected in negative ionization scan mode using the following parameters: 10 psi nebulizer pressure; 7 L/min dry gas (nitrogen) flow; 300 °C dry gas (nitrogen) temperature. The capillary voltage was 4 kV. The concentration of the sample complex solution was 0.02 mM.

UV-VIS Spectra

UV-Vis spectra were recorded using a Perkin-Elmer Lambda 650 spectrophotometer equipped with a temperature-controlled Peltier system. The instrument operated with a scan accuracy of 1 nm and a slit width of 1 nm, at a scanning rate of 120.00 nm·min⁻¹.

Computational Methods

The equilibrium geometries of all studied systems were established using global-hybrid MN15 DFT functional from Truhlar's group.^[29] The selection of the DFT functional was motivated by the study of Chan et al., who found the MN15 functional to be among the top performers for the description of both main-group and transition-metal-based systems.^[30] Geometry optimizations were followed by vibrational frequency analysis in order to both confirm the nature of calculated stationary points and to obtain thermochemical parameters characterizing the systems. Since the studied coordination compounds possess an overall negative charge a double- ζ quality Dunning basis set cc-pVDZ augmented with additional diffused functions - aug-cc-pVDZ was used throughout the calculations for all atoms (including V).^[31–34] The presence of solvent was approximated using Solvation Model based on Density (SMD) within Self-Consistent Reaction Field (SCRF) method.^[35] The equilibrium structures of three investigated isomers together with corresponding cartesian coordinates are collected in **Table S3**. All quantum chemical calculations were conducted using GAUSSIAN16 (Revision C.01) package.^[36]

The electron densities obtained from MN15 calculations, as well as generalized densities from the CCSD method, were used as inputs for the Quantum Theory of Atoms In Molecules (QTAIM)^[37] analysis. The QTAIM analysis was used in order to analyze the O-V interactions within coordination compounds. The ratio $|V_{\text{BCP}}|/G_{\text{BCP}} > 2$ corresponds to the shared-shell region associated with covalent bonds. When this parameter is less than 1, it indicates a closed-shell region, which is characteristic of ionic bonds and van der Waals interactions. In the intermediate range, ($1 < |V_{\text{BCP}}|/G_{\text{BCP}} < 2$) dative bonds and ionic bonds with a low degree of covalence are observed.^[38,39]

To assess the partial charges on the vanadium and oxygen atoms, which can also be used to evaluate the ionic character of the interaction, Natural Bond Orbital (NBO) analysis was carried out using the NBO 7.0 program.^[40]

Orbital composition analysis in a variant derived by Ros & Schuit (SCPA)^[41] was conducted on molecular orbitals dominated by contributions from vanadium's d -type atomic orbitals. Electron spin densities were calculated in order to assess how the density associated with an unpaired electron is distributed within studied systems. This parameter is often established when dealing with open-shell coordination compounds.^[42–44] Electron spin densities of radical systems were calculated as follows:

$$\rho^s(\mathbf{r}) = \rho^\alpha(\mathbf{r}) - \rho^\beta(\mathbf{r})$$

Where $\rho^\alpha(\mathbf{r})$ and $\rho^\beta(\mathbf{r})$ are the electron densities associated with α and β electrons respectively. The QTAIM, orbital composition and electron spin density analyses were carried out in Multiwfn software (Version 3.8(dev)).^[45]

The Cell Culture

Cytotoxicity of synthesized compounds was tested on two human breast cancer cell lines (MDA-MB-231, MCF-7). The cells were cultured in PAN Biotech DMEM – with 4.5 g/L Glucose, L-Glutamine, Sodium Pyruvate, 1.5 g/L Sodium Bicarbonate with 10% fetal bovine serum (FBS), 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ penicillin-G, and 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ streptomycin. The breast cancer cell lines MDA-MB-231 and MCF-7 are commercially available and were purchased from ATCC (American Type Culture Collection). 10% fetal bovine serum (FBS) was purchased from Merck KGaA.

The MTT Assay

To check the viability of the cell lines, the MTT assay (PROMEG, Poland) was used. Cells (MDA-MB-231 and MCF-7) were seeded in triplicate in 96-well plates, at a density of 10 000 cells/well in a cell culture medium. The cells were treated with compounds (1), (2) and (3) for 48 h at concentrations 25 μM , 50 μM , and 100 μM . Absorbance was recorded at 570 nm (ASYS Hitech GmbH microplate reader, Biogenet). The compound blank was used for each concentration to correct the absorbance values for the background. Results were calculated as a percentage of the control values (unexposed cells set up as 100%).

Results and Discussion

Crystal Structures

Bis(acetylacetonato)oxidovanadium(IV) $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ is generally used as a starting material for synthesizing oxidovanadium(IV) complexes. An excellent review of strategies for the synthesis of vanadium coordination compounds via $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ provided by Maurya highlights several critical factors that influence the composition and structural properties of the resulting complexes.^[46] Key elements discussed include the nature of the ligands, the solvents used and the pH of the reaction medium. We seek to contribute to the knowledge regarding the synthesis and structural characterization of polycarboxylate oxidovanadium(IV) complexes. Our findings indicate that the specific type of nitrogen-containing heterocyclic compounds employed in the synthesis of oxidovanadium(IV) oxydiacetate complexes exerts a considerable influence on the reaction pathway. In the reaction of $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ with 2,2'-oxydiacetic acid

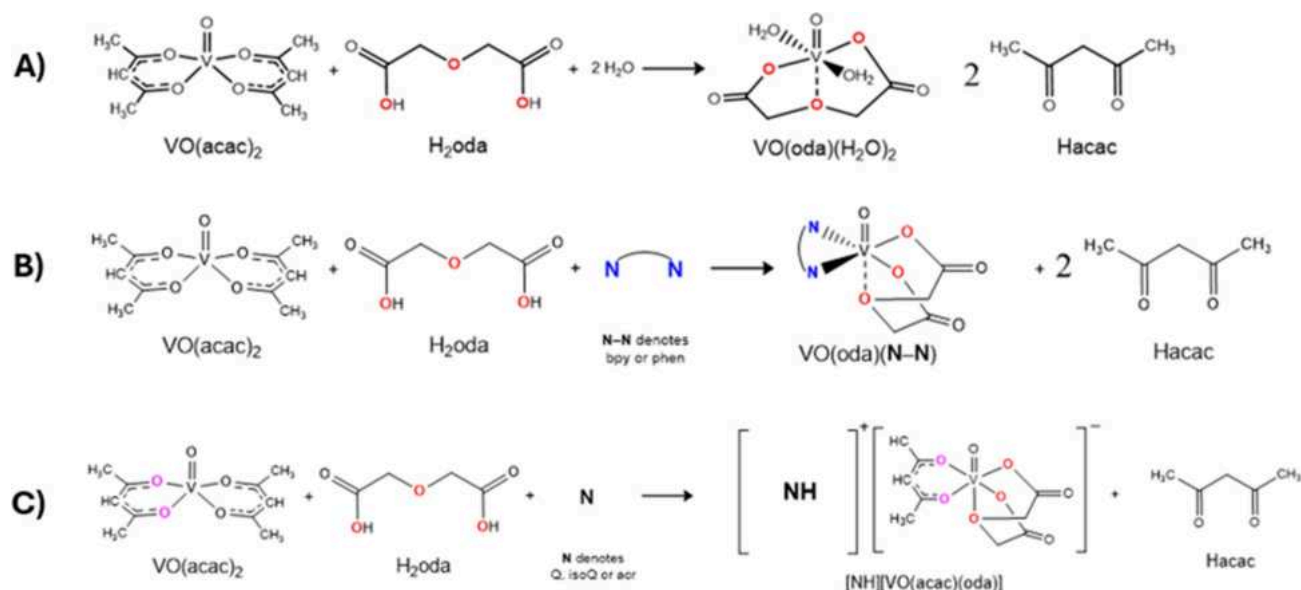


Figure 2. The schemes of reaction pathways of synthesis of oxidovanadium(IV) complexes.

(H₂oda), a ligand exchange occurs, wherein the two acac ligands are replaced by the one oda²⁻ anion and two aqua ligands (Figure 2 Scheme A). This exchange yields a neutral complex [VO(oda)(H₂O)₂], which incorporates the oda ligand in the *mer* conformation.^[7,8] In the presence of nitrogen-containing heterocyclic compounds comprising two nitrogen donor atoms (i.e. bpy or phen) under the same synthesis conditions, two acac ligands are replaced by the one oda²⁻ anion and one N-N ligand, yielding heteroligand complexes with the oda ligand in the *fac* arrangement (Figure 2 Scheme B).^[8,19,20] A notably different scenario emerges when heterocyclic aromatic compounds containing a single nitrogen donor atom, such as quinoline (Q), isoquinoline (isoQ), and acridine (acr), are employed for synthesis. Under the given conditions, our observations indicate that the ligand exchange leads to the substitution of only one acac ligand by the oda ligand. The second acac ligand remains in the coordination sphere of the resulting complex anion, [VO(acac)(oda)]⁻. In the solid state, this complex anion is stabilised by N-heterocyclic cations acting as counterions ([QH]⁺, [(isoQ)H]⁺, [(acr)H]⁺). This selective exchange indicates the specificity of the ligand interactions and suggests that the mechanism underlying the formation of the complex depends on the type of N-heterocyclic cation (Figure 2 Scheme C).

In this way, three new heteroligand oxidovanadium(IV) complexes, namely [QH][VO(acac)(oda)] (1), [(isoQ)H][VO(aca)(oda)](H₂O) (2) and [(acr)H][VO(acac)(oda)](H₂O)₂ (3) were synthesized and their X-ray crystal structures were determined. Notably, according to the Cambridge Structural Database (version 5.42), these represent the first structurally characterized salts that incorporate [VO(acac)(oda)]⁻ anion.

Single-crystal X-ray diffraction measurements show that compounds 1–3 crystallize in the orthorhombic *Pbca*, monoclinic *C2/c*, and triclinic *P-1* space group, respectively (Table S1). The particular components of the asymmetric unit of the unit cell for the investigated complex salts (1–3) are shown in

Figure 3. In all cases, the coordination sphere of the V(IV) cation includes the acac ligand in the equatorial position and the oxido ligand in the axial position. The oda ligand completes the octahedral coordination sphere and adopts a *fac* conformation with two carboxylate oxygen atoms in a basal plane and the third, ethereal oxygen atom in a *trans* position to the oxido ligand. The selected geometric parameters describing the coordination environment of V(IV) in the compounds under study are summarised in Table 1. The geometric parameters characterising the counterions ([QH]⁺, [(isoQ)H]⁺, [(acr)H]⁺) -

Table 1. Selected geometric parameters (Å, °) for compounds 1–3.

Compound	Bond	<i>d</i> (Å)	Valence angle	∠ [°]
1	V1=O8	1.587(3)	O1=V1=O5	89.0(1)
	V1=O7	1.986(2)	C2=O3=C3	114.8(2)
	V1=O6	1.979(3)	O6=V1=O7	88.0(1)
	V1=O1	1.994(3)	O3=V1=O8	171.3(1)
	V1=O3	2.360(2)		
	V1=O5	2.015(2)		
2	V1=O8	1.583(2)	O1=V1=O5	89.47(9)
	V1=O7	1.989(2)	C2=O3=C3	115.7(2)
	V1=O6	1.981(2)	O6=V1=O7	88.0(1)
	V1=O1	2.009(2)	O3=V1=O8	171.7(1)
	V1=O3	2.349(2)		
	V1=O5	1.992(2)		
3	V1=O8	1.600(1)	O1=V1=O5	88.48(6)
	V1=O7	1.979(2)	C2=O3=C3	115.8(2)
	V1=O6	1.988(2)	O6=V1=O7	89.28(7)
	V1=O1	2.017(2)	O3=V1=O8	173.96(7)
	V1=O3	2.307(1)		
	V1=O5	2.019(2)		

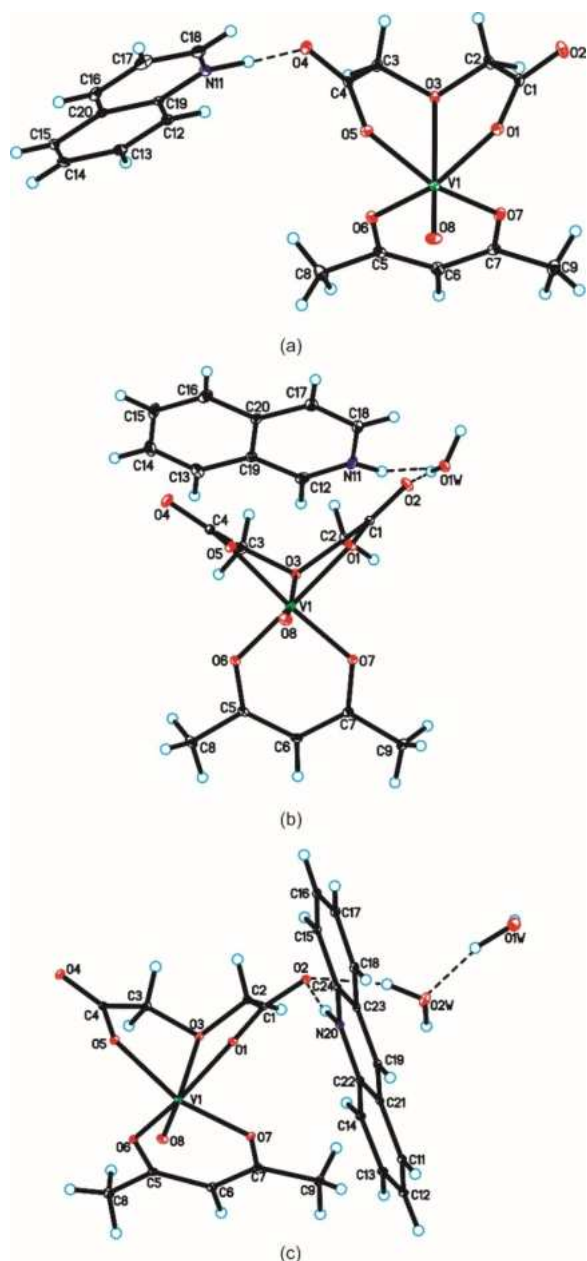


Figure 3. The molecular structure of compounds 1–3 with atom labelling scheme: (a) [QH][VO(acac)(oda)]; (b) [(isoQ)H][VO(acac)(oda)](H₂O); (c) [(acr)H][VO(acac)(oda)](H₂O)₂. Displacement ellipsoids are drawn at the 10% probability level, hydrogen atoms are drawn as spheres of arbitrary radii.

including bond lengths and valence angles - are similar to those observed in other salts containing these moieties.^[47–49]

In the crystal of compound 1, the [VO(acac)(oda)][−] anions interact via weak C–H⋯O hydrogen bonds and van der Waals interactions, building blocks along the *b*-axis. Concurrently, established π -stacking columns, characterized by centroid-to-centroid distances ($d(\text{Cg}\cdots\text{Cg})$) of aromatic rings ranging from 3.531(2) to 3.675(2) Å, with separations between the mean planes of the quinolinium skeleton measuring between 3.35 and 3.40 Å (Figure S1, Table S2). The interaction between cations and anions is facilitated by N⁺–H⋯O and C_(cation)–H⋯O_(anion) hydrogen bonds. In compound 2, the [VO-

(acac)(oda)][−] anions are similarly linked by weak C–H⋯O hydrogen bonds and van der Waals forces, forming blocks along the [1 0 0] direction. The isoquinolinium cations, on the other hand, are connected through $\pi\cdots\pi$ interactions, with $d(\text{Cg}\cdots\text{Cg})$ between 3.648(2) and 3.846(2) Å and separations of 3.44 to 3.58 Å (Figure S1, Table S2). Additionally, a water molecule plays a crucial role in the crystal structure by interacting with both the cation and the anion. It forms strong N⁺–H⋯O_(water) hydrogen bonds with the endocyclic N-atom of isoquinolinium ions, linking adjacent π -stacked columns of cations (Figure S1, Table S2). Furthermore, the water molecule participates in O_(water)–H⋯O_(anion) hydrogen bonds, connecting the nearest blocks of [VO(acac)(oda)][−] anions. In the crystal of compound 3, the [VO(acac)(oda)][−] anions are directly linked by C–H⋯O hydrogen bonds and through interactions with water molecules via O_(water)–H⋯O_(anion), O_(water)–H⋯O_(water) and C–H⋯O_(water) hydrogen bonds, forming blocks along the *b*-axis. The acridinium cations are arranged in π -stacked columns, with centroid-to-centroid distances between 3.531(2) and 3.675(2) Å and separations of 3.35 to 3.40 Å. The interactions between adjacent cations and anions are mediated by N⁺–H⋯O, C_(cation)–H⋯O_(water) and C_(cation)–H⋯O_(anion) hydrogen bonds, resulting in a 3D-network within the crystal structure (Figure S3, Table S2).

Characterization of VO²⁺–Hacac–H₂oda Complexes in Aqueous Solutions

Table 2 lists the stability constants of the resulting complexes formed in the VOSO₄/H₂SO₄/Hacac/H₂oda system. The equilibrium model presented in Table 2 provided the best fit between the calculated data and the experimental results.

Table 2. The equilibrium constant values ($\log\beta_{\text{pqrs}}$) of the investigated systems.				
$\log\beta_{\text{pqrs}}$	$\text{p}(\text{VO}) + \text{q}(\text{acac}) + \text{r}(\text{oda}) + \text{sH} = (\text{VO})_{\text{p}}(\text{acac})_{\text{q}}(\text{oda})_{\text{r}}\text{H}_{\text{s}}$			References
	VO ²⁺ /Hacac/H ₂ oda	VO ²⁺ /Hacac	VO ²⁺ /H ₂ oda	
$\log\beta_{0101}$	8.76	8.76	-	[50]
$\log\beta_{0011}$	3.93	-	3.93	[51]
$\log\beta_{0012}$	6.86	-	6.86	[51]
$\log\beta_{1100}$	8.73	8.73	-	[50]
$\log\beta_{1200}$	16.27	16.27	-	[50]
$\log\beta_{1010}$	4.82	-	4.82	[51]
$\log\beta_{1020}$	8.4	-	8.4	[51]
$\log\beta_{1021}$	12.4	-	12.4	[51]
$\log\beta_{202-2}$	2.97	-	2.97	[51]
$\log\beta_{1111}$	21.14	-	-	This work
$\log\beta_{1110}$	16.45	-	-	This work
$\log\beta_{100-1}$	-5.94	-5.94	-5.94	[51]
$\log\beta_{200-2}$	-6.95	-6.95	-6.95	[51]
$\log\beta_{100-3}$	-18.0	-18.0	-18.0	[51]
$\log\beta_{200-5}$	-22.0	-22.0	-22.0	[51]

In the investigated systems the proton competes with the VO^{2+} for the acac^- and oda^{2-} ligands. Thus, the stability and concentration of the resulting complexes are highly dependent on pH. Due to the pH-dependent equilibrium between individuals, the mentioned competition may, in turn, affect processes such as metal ion delivery, catalysis, or the bioavailability of metal ions.

The representative species distribution diagrams for the studied systems were constructed using data collected in Table 2 and are illustrated in Figure 4.

When all components are present in equimolar ratios ($\text{VO}^{2+}:\text{acac}^-:\text{oda}^{2-} = 1:1:1$), the concentration of the ternary complex $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ predominates in the solution within the pH range of 5 to 8 (Figure 4). The higher stability of the ternary complexes compared to the binary complexes ($[\text{VO}(\text{acac})]^+$ and $[\text{VO}(\text{oda})]$) indicates the presence of a cooperative interaction between the acac^- and oda^{2-} ligands within the coordination sphere of the vanadium(IV) cation. The presence of the hetero-ligand complex in an aqueous solution was investigated by electrospray ionization-mass spectroscopy (ESI-MS). In the negative mode, the MS peak occurred at m/z 297.8, which can be assigned to either the $[\text{VO}(\text{acac})(\text{Hoda})]$ species ($[\text{M}-\text{H}]^-$) or the $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]$ species ($[\text{M}]^-$). This result suggests that the coordination structure of the ternary oxidovanadium(IV) complex anions remains stable and intact while in an aqueous environment. Both species, $[\text{VO}(\text{acac})(\text{Hoda})]$ and $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$, coexist in an equilibrium that can be described by the proton dissociation constant: $\text{p}K_a = \log\beta_{1111} - \log\beta_{1110}$, defined by the equation:



A different scenario occurs in the binary systems ($\text{VO}^{2+}:\text{acac}^- = 1:1$ or $\text{VO}^{2+}:\text{oda}^{2-} = 1:1$). Under the same experimental conditions, the concentration of hydroxide complexes is dominant (Figures S2 and S3).

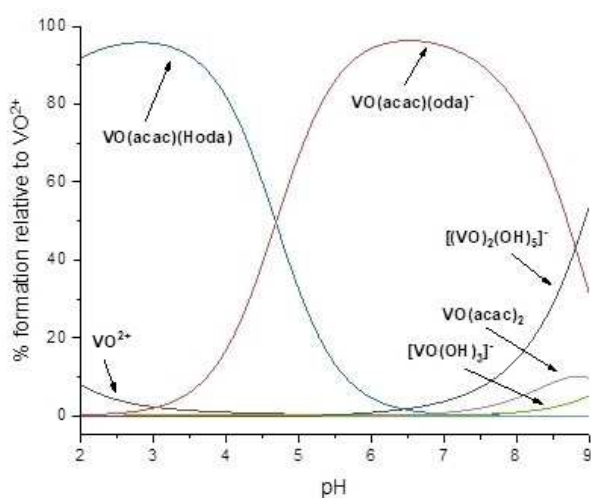


Figure 4. Concentration distribution curves of the oxidovanadium(IV) complexes formed in the system $\text{VO}^{2+}/\text{Hacac}/\text{H}_2\text{oda}$ with a 1:1:1 ratio and the concentration of the components 0.001 M

Spectroscopic Characterization

The Vis spectra of oxidovanadium(IV) complexes in aqueous solution show two distinct sets of absorption bands which can be assigned to d-d transitions from d_{xy} to (d_{xz}, d_{yz}) and d_{xy} to $d_{x^2-y^2}$ orbitals, namely $b_2 \rightarrow e$ and $b_2 \rightarrow b_1$, respectively.^[52] The absorption maximum associated with the $b_2 \rightarrow e$ and $b_2 \rightarrow b_1$ transitions are observed at 792 nm and 618 nm for $[\text{VO}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_2]$ and 786 nm and 590 nm for $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ (Figure S4).

It is worth noting that the absorption band associated with the $b_2 \rightarrow b_1$ transition for $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ occurs at a higher energy level than the same transition for $[\text{VO}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_2]$. The position of the $b_2 \rightarrow b_1$ transition has a direct impact on the value of the cubic field splitting parameter, $10Dq$.^[53,54] Higher values of $10Dq$ usually correlate with increased thermodynamic stability of metal complexes. Substituting two coordinated water molecules in $[\text{VO}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_2]$ with a stronger acac ligand does not change the coordination geometry of the resulting $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ complex ion. However, it leads to an increase in the splitting of d-orbital energies. The presence of a stronger ligand in the coordination sphere may in turn contribute to stabilising the oxidation state of the vanadium(IV) cation, which in turn may affect the reactivity of the $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ complex anion.

Theoretical Studies

To gain a better understanding of the influence of the acac ligand on the coordination mode of the flexible oda ligand in solution, three varying arrangements of the ligands within the coordination sphere of the V(IV) cation were considered (Figure 5).

The calculated relative energies (ΔE) of the isomers studied (I-III), along with the thermodynamic parameters (ΔH and ΔG) associated with complex ion formation, indicate that isomer I possesses the lowest electronic energy (Figure 5). Notably, the coordination mode of the ligands in isomer I corresponds to their arrangement in the solid state. The negative values of the entropy factors indicate that the formation of the investigated isomers is an enthalpy-driven process ($|\Delta H| > |\Delta S|$) (Figure 5).

The covalent vs. ionic nature of the V-O interactions in the studied isomers (I-III) was assessed based on the ratio of $|V_{BCP}|/G_{BCP}$, obtained from the topology of electron density analysis (Table 3). The highest values of $|V_{BCP}|/G_{BCP}$, approaching 1.4, were observed for the vanadium(IV)-oxido bond, V-O(8). Thereby, this indicates that the V-O(8) bond is the most covalent of all bonds involved in the chelation of the vanadium(IV) ion. In contrast, the oxygen atoms of the oda ligands [O(5), O(3) and O(1)] and the acac ligands [O(7) and O(6)] exhibit $V_{BCP}|/G_{BCP}$ values close to 1, indicating closed-shell interactions characteristic of ionic or van der Waals bonding. These results highlight the different nature of the V-O bonds formed by the oda and acac ligands, demonstrating that these bonds are more ionic than covalent in nature compared to the vanadium(IV)-oxido bond.

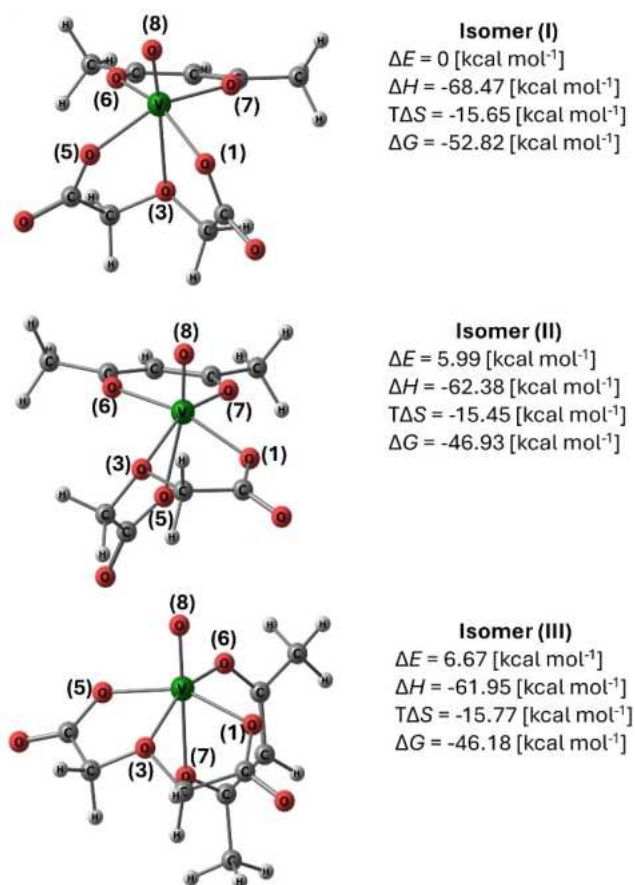


Figure 5. The investigated coordination modes of ligands in solution together with relative energies (ΔE) and thermodynamic parameters of the isomers (I–III) formation (ΔH , $T\Delta S$ and ΔG at 298 K).

It is noteworthy that for isomers I and II, the average value of V_{BCP}/G_{BCP} is higher for acac than for oda. However, this trend does not hold for isomer III, where the value is 0.011 higher for oda. This phenomenon can be attributed to the structural differences, as illustrated in Figure 5, with isomer III being the only considered isomer in which the two oxygen atoms of acac are bonded to the vanadium(IV) cation through a mode distinct from that observed in the remaining two complex ions.

The NBO charges of the vanadium atoms were calculated to be 1.575, 1.583, and 1.576 e for isomers I, II, and III, respectively. These results indicate that the overall electronic environment

surrounding the metal centre remains relatively consistent across the investigated isomers. The slightly higher charge on the vanadium atom in isomer II correlates with a reduced electron density withdrawal by the donor oxygen atoms, as evidenced by the minor changes in V_{BCP}/G_{BCP} for selected oxygen atoms within the system. The partial charges on the O atoms vary only to a certain level, depending on the type of ligand (oda, acac or oxido) and its geometric arrangement in the coordination sphere. In general, lower negative charges are observed for the donor oxygen atoms of the oxido ligand [O(8)] and the ethereal (central) donor oxygen atom [O(3)] of the oda ligand, indicating stronger electron donation to the electron-deficient vanadium(IV) centre. The O(3) atom is characterized by the lowest values of $|V_{BCP}|/G_{BCP}$ among all oxygen atoms from the oda and acac ligands, irrespective of the isomer considered. This observation is likely attributable to the distinctive etheric nature of the O(3) atom.

Analysis of the electron spin densities indicates that the unpaired electron is predominantly localised on the vanadium atom in all isomers considered (Figure S5). In isomer I, the delocalisation of the electron occurs over two oxygen atoms of the acac ligand and two oxygen atoms of the carboxylate groups of oda. Notably, the unpaired electron is not delocalised to the ethereal oxygen atom to which it is coordinatively bonded. A similar observation is found in isomer II, where the electron density of an unpaired electron is not shared with the axial oxygen atoms. In isomer III, the delocalisation involves all the equatorial oxygen atoms of the oda and acac ligands, although one of the latter is axially positioned. Interestingly, the lobes associated with the oxido ligand show a negative phase in each of the examples studied. This phenomenon is probably due to the interaction between the unpaired electron in the vanadium(IV) d-orbital and the oxygen p-orbitals via π -bonding.

Biological Action on the Human Breast Cancer Cell Lines – in vitro Studies

Polycarboxylate oxidovanadium(IV) complexes have attracted significant interest due to their therapeutic potential. Recent biological studies have highlighted their promising biological activities, particularly concerning cancer treatment.^[55–57] However, the mechanisms underlying the therapeutic action of oxidovanadium(IV) complexes remain to be elucidated. Thus,

Table 3. Values of the $|V_{BCP}|/G_{BCP}$ corresponding to the critical points of bonds formed by vanadium in a given system together with NBO-calculated partial charges on oxygen atoms. Partial charges are expressed in units of e , whereas $|V_{BCP}|/G_{BCP}$ is a dimensionless quantity.

Donor atom origin	Atom	I		II		III	
		$ V_{BCP} /G_{BCP}$	q_{NBO}	$ V_{BCP} /G_{BCP}$	q_{NBO}	$ V_{BCP} /G_{BCP}$	q_{NBO}
oda	O(5)	0.983	−0.795	0.962	−0.819	1.001	−0.791
	O(3)	0.975	−0.635	0.947	−0.613	0.953	−0.609
	O(1)	0.985	−0.793	0.992	−0.794	0.999	−0.790
acac	O(7)	0.986	−0.741	1.006	−0.738	0.990	−0.751
	O(6)	0.989	−0.747	0.980	−0.726	0.957	−0.767
oxido	O(8)	1.406	−0.638	1.389	−0.660	1.391	−0.647

the exploration of novel oxidovanadium(IV) derivatives may provide valuable insights into the structural and physicochemical characteristics of these compounds and eventually facilitate the identification of specific features required for complexes to exhibit the desired biological activity. In this context, we conducted a screening of the cytotoxic activity of the synthesized compounds against breast cancer cell lines.

To investigate the cytotoxic effects of the examined complexes, two distinct subtypes of breast cancer represented by the MCF-7 and MDA-MB-231 cell lines were utilized (Figures S6 and S7). All tested compounds showed a dose-dependent cytotoxic effect on breast cancer cells. However, their effects were not as significant as those of doxorubicin, a commonly used chemotherapeutic agent for breast cancer.^[58,59]

Conclusion

In conclusion, this study has described the design and characterisation of a series of oxidovanadium(IV) ternary complexes comprising oxydiacetate (oda) and acetylacetonato (acac) ligands. The investigated compounds represent the first structurally characterized salts that incorporate the $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ anionic complex. These complex ions are stabilised in the crystal structure through interactions with quinolinium ($[\text{QH}]^+$), isoquinolinium ($[\text{isoQ}]\text{H}^+$) and acridinium ($[\text{acr}]\text{H}^+$) counterions. It has been proven that the number of nitrogen donor atoms among different nitrogen-containing heterocyclic compounds ultimately affects the coordination environment of the vanadium(IV) centre. As a result, the appropriate choice of the heterocycle is essential for synthesis and tailoring the coordination compounds of desired structure and properties. The experimental findings were further complemented by density functional theory (DFT) calculations, which allowed for the evaluation of potential ligand conformations in the coordination sphere of V(IV) and provided valuable insights into the nature of the bonds (ionic vs. covalent) involved in the chelation of the vanadium(IV) cation. Additionally, a detailed assessment of the electron spin density distribution contributed to a deeper understanding of the electronic structure and bonding characteristics of the reported complexes. Importantly, the cytotoxic activity of the compounds evaluated on breast cancer cells (MDA-MB-231 and MCF-7) gave first insights into the potential of these vanadium-based complexes as chemotherapeutic agents for cancer therapy. The *in vitro* cytotoxicity assays revealed that the investigated complexes exhibited a certain degree of cytotoxicity against the tested cancer cell lines. However, the observed activity was lower than that of doxorubicin, which was used as a reference chemotherapeutic agent. This suggests that the potential application of these types of coordination compounds as anticancer agents is still an open question.

Supporting Information Summary

The Supporting Information contains a list of reagents, synthesis procedures, technical data of methods used (Single-crystal X-Ray diffraction, Potentiometric measurements, ESI-MS, UV-VIS, Computational methods, Biological Studies), and additional figures and tables mentioned in the article.

Acknowledgements

This work was supported by the grants for Young Scientists 2023 and 2024 from University of Gdansk, Poland (539 – T090 – B979 – 23, 539 – T090 – B111 – 24; K.C.) and by the Foundation for Polish Science (FNP) (J.B.). Calculations have been carried out in Wroclaw Centre for Networking and Supercomputing (<http://www.wcss.pl>), grant No. 560. We are grateful to Rafał Kruszyński from Institute of General and Ecological Chemistry, Technical University of Łódź, Poland, for his support with the X-ray measurements of the acridinium salt.

Data Availability Statement

Crystallographic data for the structure reported in this article have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre, under deposition numbers No. CCDC 2407833 (compound 1), CCDC 2407834 (compound 2) and CCDC 2407835 (compound 3). Copies of the data can be obtained free of charge via <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: vanadium complexes · oxydiacetate · structure elucidation · cytotoxicity · density functional calculations

- [1] J. Torres, C. Kremer, *Coord. Chem. Rev.* **2023**, *494*, 215347.
- [2] A. Tesmar, I. Anusiewicz, L. Chmurzyński, *Struct. Chem.* **2017**, *28*, 1723–1730.
- [3] A. Grirrane, A. Pastor, A. Ienco, C. Mealli, A. Galindo, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 3771–3777.
- [4] F. Igoa Saldaña, A. López, J. González-Platas, L. Suescun, C. Kremer, J. Torres, *CrystEngComm* **2024**, *26*, 2560–2570.
- [5] F. Igoa, S. Martínez, K. P. S. Zanoni, J. Castiglioni, L. Suescun, J. González-Platas, A. S. S. De Camargo, C. Kremer, J. Torres, *CrystEngComm* **2018**, *20*, 4942–4953.
- [6] J. Drzeżdżon, J. Malinowski, L. Chmurzyński, D. Jacewicz, *Polyhedron* **2020**, *180*, 10.1016/j.poly.2020.114409.
- [7] D. del Río, A. Galindo, J. Tejado, F. J. Bedoya, A. Ienco, C. Mealli, *Inorg. Chem. Commun.* **2000**, *3*, 32–34.
- [8] D. del Río, A. Galindo, R. Vicente, C. Mealli, A. Ienco, D. Masi, *Dalton Trans.* **2003**, 1813–1820.
- [9] A. Grirrane, A. Pastor, E. Álvarez, C. Mealli, A. Ienco, P. Rosa, F. Montilla, A. Galindo, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 707–717.
- [10] P. M. Forster, A. K. Cheetham, *Microporous Mesoporous Mater.* **2004**, *73*, 57–64.
- [11] A. Grirrane, A. Pastor, C. Mealli, A. Ienco, P. Rosa, R. Prado-Gotor, A. Galindo, *Inorganica Chim. Acta* **2004**, *357*, 4215–4219.

- [12] R. Baggio, M. T. Garland, M. Perec, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 2747–2753.
- [13] R. Baggio, M. T. Garland, M. Perec, *Acta Crystallogr. C* **2003**, *59*, m30–m32.
- [14] A. Grirrane, A. Pastor, E. Álvarez, A. Galindo, *Inorg. Chem. Commun.* **2005**, *8*, 453–456.
- [15] R. Baggio, M. T. Garland, G. Leyva, M. Perec, G. Polla, *Inorganica Chim. Acta* **2004**, *357*, 2185–2190.
- [16] A. Grirrane, A. Pastor, E. Álvarez, M. González, A. Galindo, *Polyhedron* **2007**, *26*, 3343–3349.
- [17] J.-X. Li, Z.-X. Du, *Z. Kristallogr. NCS* **2010**, *225*, 795–796.
- [18] C. Jiang, Z. Y. Wang, *Polyhedron* **2003**, *22*, 2953–2959.
- [19] Z. A. Siddiqi, P. K. Sharma, M. Shahid, M. Khalid, S. Kumar, *J. Mol. Struct.* **2011**, *994*, 295–301.
- [20] L. Álvarez, A. Grirrane, R. Moyano, E. Álvarez, A. Pastor, A. Galindo, *Polyhedron* **2010**, *29*, 3028–3035.
- [21] Z.-Y. Wu, Y.-H. Xue, D.-J. Xu, *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online* **2003**, *59*, m809–m811.
- [22] R. Baggio, M. T. Garland, M. Perec, *Inorganica Chim. Acta* **2000**, *310*, 103–109.
- [23] V. I. 171. 36. 24 *CrysAlis CCD and CrysAlis RED*, **2012**.
- [24] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. C Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3–8.
- [25] A. L. Spek, *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* **2009**, *65*, 148–155.
- [26] C. K. Johnson, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN, USA, **1976**.
- [27] C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, *39*, 453–457.
- [28] P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, *Talanta* **1996**, *43*, 1739–1753.
- [29] H. S. Yu, X. He, S. L. Li, D. G. Truhlar, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 5032–5051.
- [30] B. Chan, P. M. W. Gill, M. Kimura, *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, *15*, 3610–3622.
- [31] T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007–1023.
- [32] R. A. Kendall, T. H. Dunning, R. J. Harrison, *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 6796–6806.
- [33] N. B. Balabanov, K. A. Peterson, *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*, 10.1063/1.1998907.
- [34] N. B. Balabanov, K. A. Peterson, *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 10.1063/1.2335444.
- [35] A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378–6396.
- [36] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, Williams, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox, Gaussian Inc. Wallingford CT **2016**.
- [37] R. F. W. Bader, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 893–928.
- [38] E. Espinosa, I. Alkorta, J. Elguero, E. Molins, *J. Chem. Phys.* **2002**, *117*, 5529–5542.
- [39] I. Cukrowski, J. H. de Lange, M. Mitoraj, *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 623–637.
- [40] E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, P. Karafiloglou, C. R. Landis, F. Weinhold, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison **2018**.
- [41] P. Ros, G. C. A. Schuit, *Theor. Chim. Acta* **1966**, *4*, 1–12.
- [42] E. Ruiz, J. Cirera, S. Alvarez, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2649–2660.
- [43] M. R. Talipov, M. M. Hossain, A. Boddeda, K. Thakur, R. Rathore, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2961–2968.
- [44] F. Braun, T. Bruckhoff, J. C. Ott, J. Ballmann, L. H. Gade, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, 10.1002/anie.202418646.
- [45] T. Lu, F. Chen, *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 580–592.
- [46] M. Maurya, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *237*, 163–181.
- [47] C. P. Landee, J. C. Monroe, R. Kotarba, M. Polson, J. L. Wikaira, M. M. Turnbull, *J. Coord. Chem.* **2018**, *71*, 3342–3363.
- [48] F. Benetollo, G. Bombieri, A. Del Pra, G. Alonzo, N. Bertazzi, *Inorg. Chim. Acta* **2001**, *319*, 49–56.
- [49] K. Kowalska, D. Trzybiński, A. Sikorski, *CrystEngComm* **2015**, *17*, 7199–7212.
- [50] D. C. Crans, A. R. Khan, M. Mahroof-Tahir, S. Mondal, S. M. Miller, A. la Cour, O. P. Anderson, T. Jakusch, T. Kiss, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 3337–3345.
- [51] D. Sanna, V. Ugone, P. Buglyó, S. Nagy, I. Kacsir, E. Garrirba, *Inorg. Chim. Acta* **2018**, *472*, 127–138.
- [52] E. J. Baran, *J. Coord. Chem.* **2001**, *54*, 215–238.
- [53] B. J. Hamstra, A. L. P. Houseman, G. J. Colpas, J. W. Kampf, R. LoBrutto, W. D. Frasch, V. L. Pecoraro, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 4866–4874.
- [54] I. E. León, S. B. Etcheverry, B. S. Parajón-Costa, E. J. Baran, *Biol. Trace Elem. Res.* **2012**, *147*, 403–407.
- [55] S. Kowalski, A. Tesmar, A. Sikorski, I. Inkielewicz-Stępnik, *Anticancer Agents Med. Chem.* **2020**, *21*, 71–83.
- [56] S. Kowalski, D. Wyrzykowski, S. Hac, M. Rychlowski, M. W. Radomski, I. Inkielewicz-Stępnik, *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 261.
- [57] K. Chmur, A. Tesmar, M. Zdrołowicz, D. Rosiak, J. Chojnacki, D. Wyrzykowski, *Molecules* **2024**, *29*, 2924.
- [58] R. Mattioli, A. Ilari, B. Colotti, L. Mosca, F. Fazi, G. Colotti, *Mol. Aspects Med.* **2023**, *93*, 101205.
- [59] M. Kciuk, A. Gielecińska, S. Mujwar, D. Kołat, Ż. Kałuzińska-Kołat, I. Celik, R. Kontek, *Cells* **2023**, *12*, 659.

Manuscript received: December 5, 2024

Revised manuscript received: January 31, 2025

Accepted manuscript online: February 6, 2025

Version of record online: February 14, 2025

Chemistry–A European Journal

Supporting Information

Structural, Physicochemical, and Biological Insights into Novel (Acetylacetonate)(Oxydiacetato)Oxidovanadium(IV) Complexes with N-Containing Aromatic Compounds

Katarzyna Chmur,* Jakub Brzeski, Swathy Reghukmar, Aleksandra Tesmar, Artur Sikorski, Iwona Inkielewicz-Stępnia, and Dariusz Wyrzykowski

Chemistry—A European Journal

Supporting Information

Structural, Physicochemical, and Biological Insights into Novel (Acetylacetonate)(Oxydiacetato)Oxidovanadium(IV) Complexes with N-containing Aromatic Compounds

Katarzyna Chmur^{*[a]}, Jakub Brzeski^[a,c], Swathy Reghukmar^[b], Aleksandra Tesmar^[a], Artur Sikorski^[a], Iwona Inkielewicz-Stępnik^[b], Dariusz Wyrzykowski^[a]

[a] K. Chmur, J. Brzeski, A. Tesmar, A. Sikorski, D. Wyrzykowski

Faculty of Chemistry

University of Gdańsk

Wita Stwosza 63, 80-308, Gdańsk, Poland

E-mail: katarzyna.chmur@ug.edu.pl

[b] S. Reghukmar, I. Inkielewicz-Stępnik

Department of Pharmaceutical Pathophysiology

Medical University of Gdansk

Dębinki 7, Building 27, 80-211, Gdańsk, Poland

[c] J. Brzeski

QSAR Lab Ltd

Trzy Lipy 3, 80-172, Gdańsk, Poland

Table of Contents

Results 3

Figures

- Figure S1** The crystal packing of compounds **1–3** (hydrogen bonds are represented by dashed lines): (a) [QH][VO(acac)(oda)]; (b) [(isoQ)H][VO(acac)(oda)](H₂O); (c) (acr)H][VO(acac)(oda)](H₂O)₂. 4
- Figure S2.** Concentration distribution curves of the oxidovanadium(IV) complexes formed in the system VO²⁺/Hacac with a 1:1 ratio and the concentration of the components 0.001 M. 6
- Figure S3.** Concentration distribution curves of the oxidovanadium(IV) complexes formed in the system VO²⁺/H₂oda with a 1:1 ratio and the concentration of the components 0.001 M. 6
- Figure S4.** Vis spectra of [VO(oda)(H₂O)₂] (λ_{max}: 792 and 618 nm) and VO(acac)(oda)]⁻ (λ_{max}: 786 and 590 nm) complexes in aqueous solution. 7
- Figure S5.** Contours of electron spin densities plotted with isocontour value of 0.001 au 9
- Figure S6.** The viability of the MCF-7 cell line using the MTT assay after 48 h of exposure to the compounds under investigation. 10
- Figure S7.** The viability of the MDA-MB-231 cell line using the MTT assay after 48 h of exposure to the compounds under investigation. 10

Tables

- Table S1.** Crystal and structure refinement data for compounds **1–3**. 3
- Table S2.** The hydrogen bonds geometry for compounds **1–3**. 5
- Table S3.** Equilibrium structures of three isomeric coordination compounds together with corresponding cartesian coordinates (in Å). 7

Results

Table S1. Crystal and structure refinement data for compounds **1–3**.

Empirical formula	C ₁₈ H ₁₉ N O ₈ V	C ₁₈ H ₂₁ N O ₉ V	C ₂₂ H ₂₅ N O ₁₀ V
FW/g mol ⁻¹	428.28	446.30	514.37
Wavelength/ Å	0.71073	0.71073	1.54184
Crystal system	orthorhombic	monoclinic	triclinic
Space group	<i>Pbca</i>	<i>C2/c</i>	<i>P-1</i>
<i>a</i> /Å	7.1703(2)	20.3661(10)	7.5720(1)
<i>b</i> /Å	15.4983(6)	7.0577(3)	10.5863(2)
<i>c</i> /Å	33.5573(13)	28.0261(15)	15.2492(2)
α /°	90	90	75.342(2)
β /°	90	101.770(5)	76.398(1)
γ /°	90	90	77.497(2)
<i>V</i> /Å ³	3729.2(2)	3943.7(3)	1133.29(3)
<i>Z</i>	8	8	2
ρ_{calc} /g cm ⁻³	1.526	1.503	1.559
μ /mm ⁻¹	0.579	0.554	4.184
θ range for data collection/°	3.58 – 25.00	3.31 – 25.00	3.05 – 78.90
Reflections collected	26035	14126	52216
Reflections unique	3282[R _{int} =0.0366]	3476[R _{int} =0.0290]	4605 [R _{int} =0.0685]
Data/restraints/parameters	3282/0/258	3476/2/273	4605/4/324
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.255	1.190	1.090
Final <i>R</i> ₁ value (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	0.0578	0.0541	0.0525
Final <i>wR</i> ₂ value (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	0.1221	0.1250	0.1602
Final <i>R</i> ₁ value (all data)	0.0621	0.0611	0.0540
Final <i>wR</i> ₂ value (all data)	0.1240	0.1283	0.1623
CCDC number	2407833	2407834	2407835

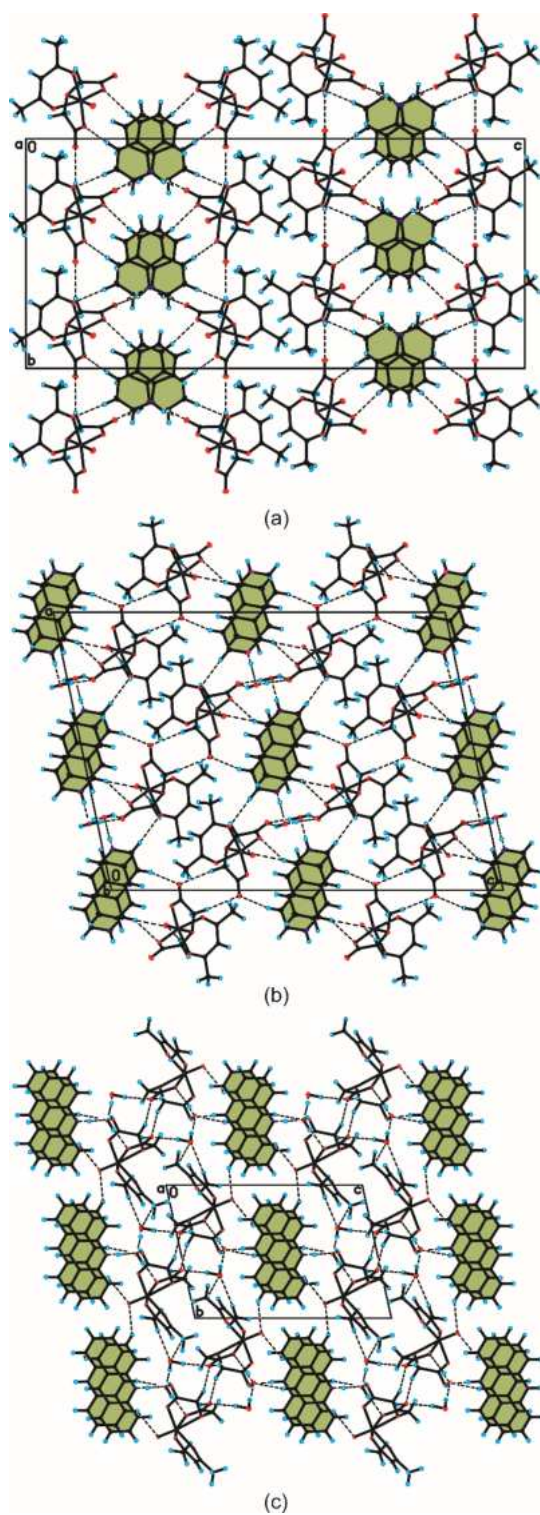


Figure S1 The crystal packing of compounds **1–3** (hydrogen bonds are represented by dashed lines): (a) $[\text{QH}][\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]$; (b) $[(\text{isoQ})\text{H}][\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})](\text{H}_2\text{O})$; (c) $[(\text{acr})\text{H}][\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})](\text{H}_2\text{O})_2$.

Table S2. The hydrogen bonds geometry for compounds **1–3**.

Compound	D–H...A	<i>d</i> (D–H) (Å)	<i>d</i> (H...A) (Å)	<i>d</i> (D...A) (Å)	<D–H...A (°)
1	N11–H11A...O4	1.03(4)	1.72(4)	2.718(5)	163(4)
	C3–H3A...O2 ⁱ	0.97	2.52	3.440(4)	158
	C15–H15A...O5 ⁱⁱ	0.93	2.49	3.415(4)	172
	C16–H16A...O1 ⁱⁱ	0.93	2.23	3.135(5)	163
	C17–H17A...O6 ⁱⁱⁱ	0.93	2.46	3.377(6)	167
Symmetry codes: (i)3/2-x,-1/2+y,z; (ii)1-x,-1/2+y,1/2-z; (iii)1/2+x,y,1/2-z.					
2	O1W–H1WA...O2	0.93(3)	1.86(3)	2.795(4)	177(4)
	O1W–H1WB...O2 ⁱ	0.91(4)	2.12(4)	2.945(4)	150(3)
	N11–H11A...O1W	0.83(4)	1.92(4)	2.713(4)	160(5)
	N11–H11A...O1W ⁱⁱ	0.83(4)	2.60(4)	3.005(5)	112(4)
	C2–H2A...O8 ⁱⁱⁱ	0.97	2.45	3.378(4)	161
	C3–H3A...O4 ^{iv}	0.97	2.53	3.491(5)	172
	C12–H12A...O1	0.93	2.52	3.340(5)	148
	C17–H17A...O4 ^v	0.93	2.53	3.333(5)	145
	C18–H18A...O7 ⁱⁱ	0.93	2.54	3.463(5)	173
Symmetry codes: (i)1/2-x,3/2-y,1-z; (ii)1/2-x,1/2-y,1-z; (iii)x,1+y,z; (iv)1-x,y,3/2-z; (v)1-x,1-y,1-z.					
3	O1W–H1WA...O2W	1.05(5)	1.67(5)	2.701(4)	165(4)
	O1W–H1WB...O4 ⁱ	1.02(4)	2.05(3)	3.060(3)	170(4)
	O2W–H2WA...O5 ⁱⁱ	0.93(3)	1.91(4)	2.836(3)	173(4)
	O2W–H2WB...O2	0.93(3)	1.91(3)	2.805(3)	159(4)
	N20–H20A...O1	0.91(3)	2.60(3)	3.257(2)	130(3)
	N20–H20A...O2 ⁱⁱ	0.91(3)	1.81(3)	2.721(2)	173(2)
	C2–H2A...O4 ⁱⁱⁱ	0.97	2.40	3.307(3)	155
	C2–H2B...O4 ⁱⁱ	0.97	2.53	3.479(3)	165
	C8–H8A...O1W ^{iv}	0.96	2.57	3.282(4)	132
	C9–H9C...O1W ^v	0.96	2.58	3.533(4)	173
	C16–H16A...O8 ^{vi}	0.93	2.57	3.188(3)	125
	C18–H18A...O8 ^{vii}	0.93	2.52	3.196(3)	130
	C19–H19A...O2W ^{viii}	0.93	2.43	3.312(3)	159
Symmetry codes: (i)1-x,1-y,-z; (ii)1+x,y,z; (iii) x,1-y,-z; (iv)-1+x,-1+y,z; (v)x,-1+y,z; (vi)x,1+y,z; (vii)-x,1-y,1-z; (viii)1-x,1-y,1-z.					

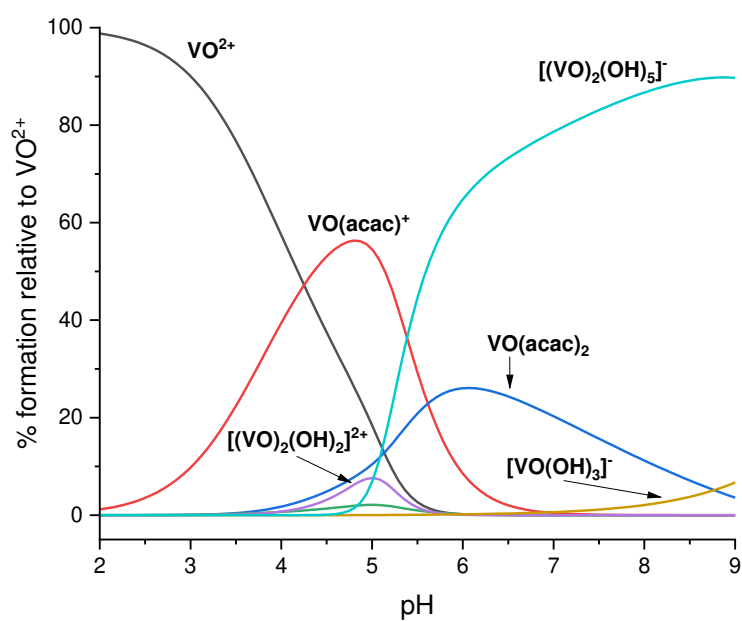


Figure S2. Concentration distribution curves of the oxidovanadium(IV) complexes formed in the system $\text{VO}^{2+}/\text{Hacac}$ with a 1:1 ratio and the concentration of the components 0.001 M.

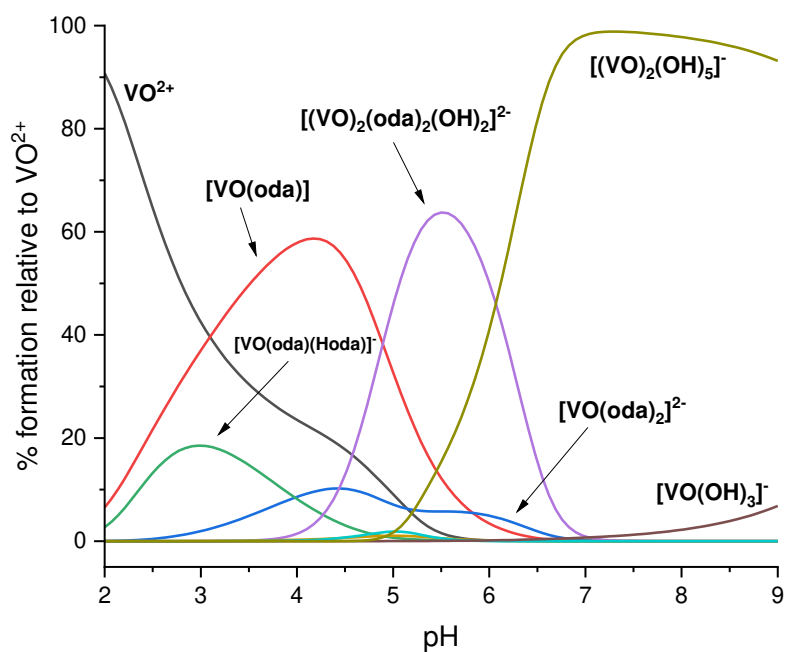


Figure S3. Concentration distribution curves of the oxidovanadium(IV) complexes formed in the system $\text{VO}^{2+}/\text{H}_2\text{oda}$ with a 1:1 ratio and the concentration of the components 0.001 M.

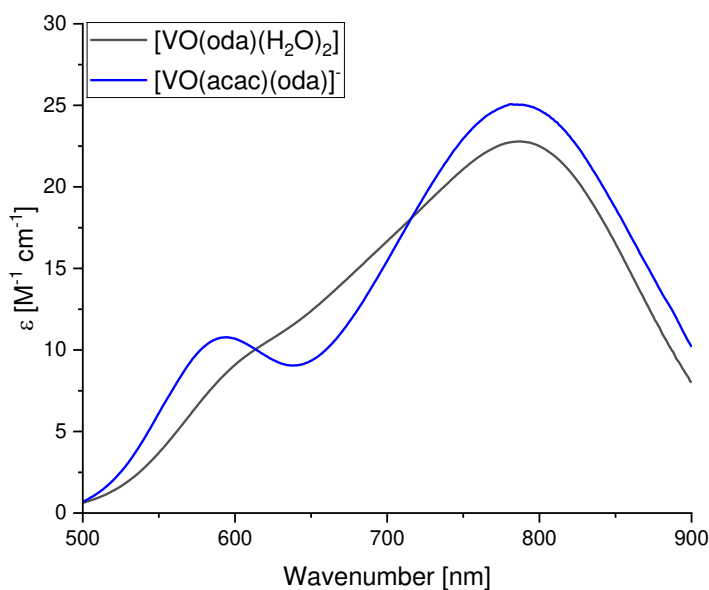
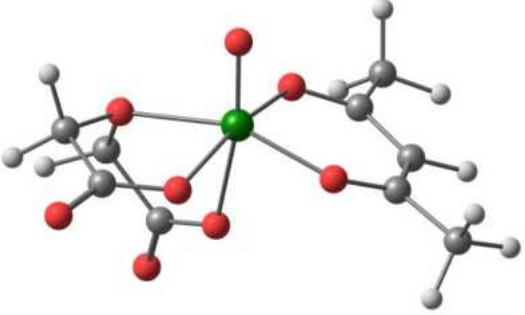
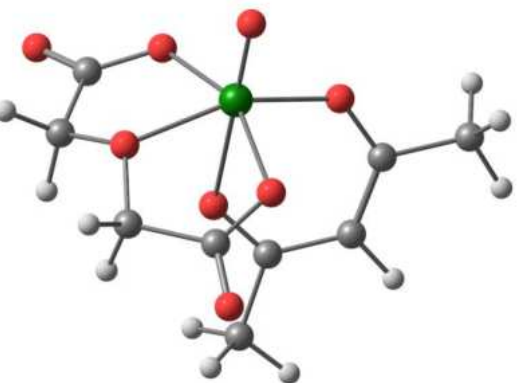


Figure S4. Vis spectra of $[\text{VO}(\text{oda})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (λ_{max} : 792 and 618 nm) and $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ (λ_{max} : 786 and 590 nm) complexes in aqueous solution.

Table S3. Equilibrium structures of three isomeric coordination compounds together with corresponding cartesian coordinates (in Å).

System	Coordinates			
<p style="text-align: center;">I</p>	V	-0.162899000	-0.058885000	1.143734000
	O	-1.569176000	1.340663000	0.819060000
	C	-1.769047000	1.903957000	-0.321072000
	O	-2.480068000	2.907930000	-0.492357000
	C	-1.056005000	1.294818000	-1.514834000
	H	-1.749248000	1.222931000	-2.361036000
	H	-0.230463000	1.963017000	-1.795350000
	O	-0.502176000	0.022790000	-1.201899000
	C	-1.255201000	-1.114532000	-1.605364000
	H	-0.567199000	-1.831624000	-2.073524000
	H	-2.021744000	-0.836377000	-2.337924000
	O	-1.562021000	-1.434353000	0.749735000
	C	-1.915608000	-1.811160000	-0.429095000
	O	-2.730802000	-2.720263000	-0.657117000
	C	2.852336000	-2.513997000	-0.669819000
	H	3.168973000	-3.102279000	0.200893000
	H	3.712516000	-2.305781000	-1.312425000
	H	2.113710000	-3.111610000	-1.221529000
	O	1.180927000	-1.421755000	0.579917000
	C	2.188975000	-1.256947000	-0.201066000
O	1.141005000	1.340674000	0.601111000	
C	2.674896000	-0.008866000	-0.619309000	
H	3.533802000	0.007904000	-1.286010000	
C	2.157133000	1.216636000	-0.179800000	
C	2.786619000	2.500487000	-0.621273000	
H	2.027655000	3.098468000	-1.144557000	
H	3.642372000	2.329521000	-1.280618000	
H	3.103738000	3.069605000	0.262078000	
O	-0.099190000	-0.087162000	2.728290000	
II	V	0.135175000	-0.470933000	-0.593965000
O	0.183412000	0.705154000	1.241219000	
C	0.821814000	1.810944000	1.235825000	

	<pre> O 0.793539000 2.680828000 2.129134000 C 1.653049000 2.075315000 -0.008080000 H 1.132692000 2.818139000 -0.624837000 H 2.643618000 2.460070000 0.255644000 O 1.780331000 0.881279000 -0.791055000 C 3.009621000 0.156252000 -0.643980000 H 3.763850000 0.785468000 -0.160655000 H 3.359554000 -0.116256000 -1.647843000 O 1.590374000 -1.519007000 0.302566000 C 2.810572000 -1.124846000 0.146473000 O 3.805167000 -1.737163000 0.559955000 C -3.111941000 -2.366393000 1.403776000 H -3.102713000 -3.312889000 0.847642000 H -4.142911000 -2.076949000 1.626279000 H -2.560327000 -2.527769000 2.339236000 O -1.178149000 -1.607106000 0.297218000 C -2.402472000 -1.323919000 0.598214000 O -1.306927000 0.863806000 -1.005068000 C -3.069043000 -0.154043000 0.223775000 H -4.103162000 -0.038866000 0.539848000 C -2.509519000 0.865718000 -0.571129000 C -3.344764000 2.043404000 -0.967776000 H -2.850345000 2.961331000 -0.624608000 H -4.354436000 1.986431000 -0.551604000 H -3.397891000 2.085747000 -2.063572000 O 0.252148000 -1.028737000 -2.081085000 </pre>
<p style="text-align: center;">III</p> 	<pre> V -0.231323000 -0.514502000 -0.912924000 O -1.321890000 -1.863116000 0.110715000 C -2.357506000 -1.437298000 0.752792000 O -3.076955000 -2.141772000 1.474661000 C -2.694490000 0.035419000 0.614181000 H -3.742854000 0.155969000 0.318721000 H -2.525596000 0.524211000 1.582576000 O -1.839794000 0.623643000 -0.372727000 C -1.548169000 2.015173000 -0.198617000 H -1.509419000 2.251358000 0.873409000 H -2.323694000 2.620322000 -0.681953000 O 0.501356000 1.326333000 -1.238433000 C -0.192724000 2.326154000 -0.806246000 O 0.177864000 3.507216000 -0.847688000 C 3.896924000 -1.529785000 -0.473743000 H 4.089142000 -1.246681000 -1.516990000 H 3.818807000 -2.624384000 -0.437348000 H 4.726692000 -1.198652000 0.157860000 O 1.563673000 -1.318020000 -0.718820000 C 2.592530000 -0.934327000 -0.036899000 O 0.198253000 0.117546000 1.168478000 C 2.551842000 -0.055929000 1.047387000 H 3.491779000 0.207802000 1.527225000 C 1.346632000 0.404424000 1.627578000 C 1.391681000 1.264544000 2.856122000 H 0.925633000 2.230812000 2.615241000 H 2.414104000 1.429047000 3.209505000 H 0.793422000 0.796144000 3.648340000 O -0.547244000 -0.982164000 - 2.400519000 </pre>

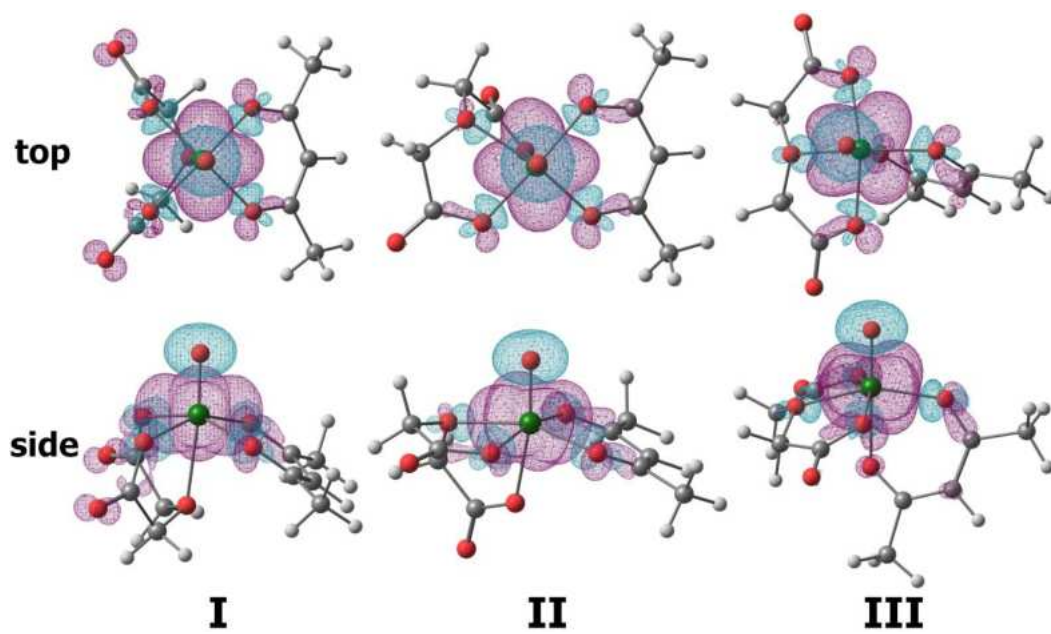


Figure S5. Contours of electron spin densities plotted with isocontour value of 0.001 au

MCF-7

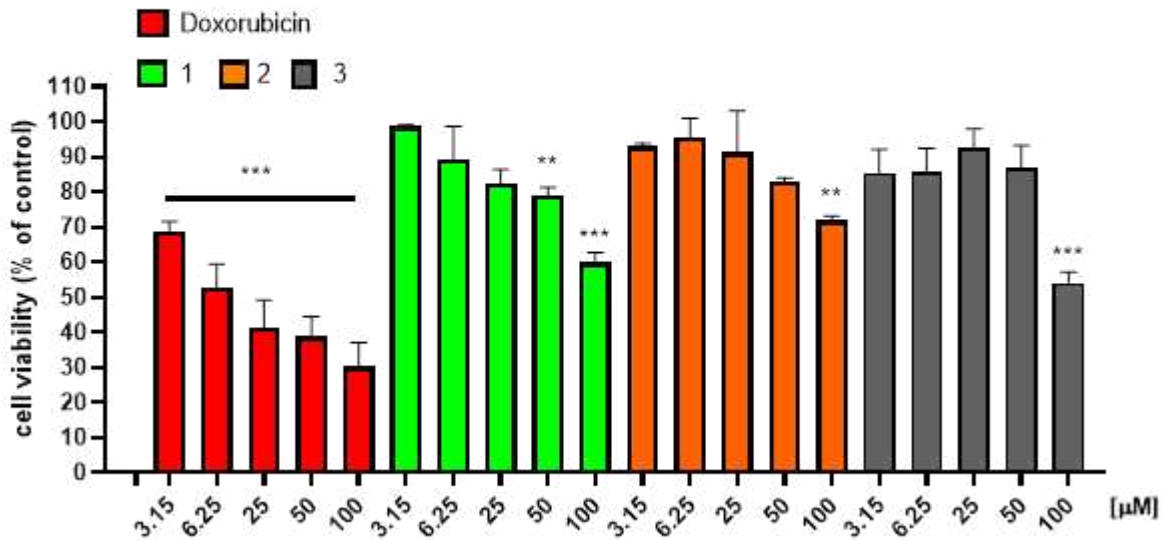


Figure S6. The viability of the *breast cancer cells* MCF-7 following treatment with vanadium complex for 48 hours. Doxorubicin was used for comparison purpose. Mean values \pm SD; $p < 0.01$; $***p < 0.001$ compared to control cells set as 100%.

MDA-MB-231

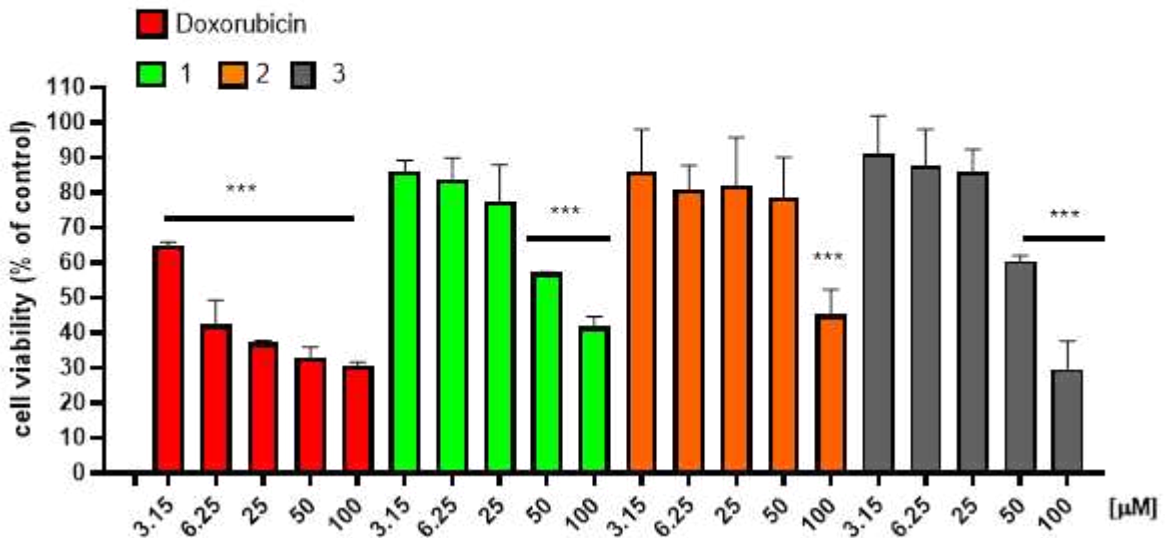


Figure S7. The viability of the *breast cancer cells* MDA-MB-231 following treatment with vanadium complex for 48 hours. Doxorubicin was used for comparison purpose. Mean values \pm SD; $p < 0.01$; $***p < 0.001$ compared to control cells set as 100%.

Publikacja P4

Dariusz Wyrzykowski, Katarzyna Chmur, Jakub Brzeski,

Artur Sikorski, Olga Tovchiga, Justyna Budka, Iwona

Inkielewicz -Stępniak, Aleksandra Tesmar

**Thiodiacetate vs. oxydiacetate: physicochemical
and biological properties of new heteroligand
(acetylacetonate)oxidovanadium(IV) complexes**

Manuskrypt przygotowany do wystania

Thiodiacetate vs. oxydiacetate: physicochemical and biological properties of new heteroligand (acetylacetonate)oxidovanadium(IV) complexes

Dariusz Wyrzykowski, Katarzyna Chmur, Jakub Brzeski, Artur Sikorski, Olga Tovchiga, Justyna Budka, Iwona Inkielewicz-Stępnia*, Aleksandra Tesmar*

* Corresponding authors

Abstract

This study presents a comparative analysis of the crystal structure, physicochemical and biological properties of novel (acetylacetonate)(thiodiacetato)oxidovanadium(IV) complex salts, namely $[\text{QH}][\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]$ (**1**) and $[(\text{acr})\text{H}][\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]$ (**2**) (acac^- = acetylacetonate, tda^{2-} = thiodiacetate, Q = quinoline, acr = acridine) and their corresponding oxydiacetate (oda^{2-}) analogues: $[\text{QH}][\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]$ (**3**) and $[(\text{acr})\text{H}][\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})](\text{H}_2\text{O})_2$ (**4**). A combination of experimental data, including X-ray crystallography, IR spectroscopy, potentiometric measurements and ESI-MS, and density functional theory (DFT) calculations was employed to analyse the effect of V–S (thioether) and V–O (ether) bonds on the geometric parameters and overall stability of the thiodiacetate and oxydiacetate complexes. Furthermore, the nature of the dative bonds, orbital energy levels, and spin density distribution were elucidated. Finally, biological studies exhibit selective cytotoxicity against the human osteosarcoma cell line (MG-63). The underlying mechanisms of their biological activity were thoroughly investigated and analysed.

Introduction

Vanadium complexes have attracted considerable attention in various fields, ranging from catalysis[1] and materials science[2] to medicinal chemistry[3]. Oxidovanadium(IV) complexes, including those with polycarboxylate ligands, are particularly promising candidates for therapeutic applications, particularly as insulin-mimetic or insulin-enhancer agents[4,5], and in cancer treatment[6–8]. Consequently, significant efforts have been made to elucidate the structural and physicochemical factors that enable the use of vanadium-based compounds in modern medicine for the treatment of diseases of various aetiology. The design of novel metal complexes through careful ligand selection has proven to be a powerful strategy for obtaining compounds with desirable biological properties[9].

A major challenge in studying the biological activity of metal complexes is the discrepancy between the conditions used to study their chemical properties and those found in biological systems. The *in vitro* behaviour of these complexes may not accurately reflect their *in vivo* activity due to the different environments. Several factors are crucial when studying their biological activity. The selection of an appropriate molecular target, guided by the choice of a suitable cell line, is a key aspect. Metal complexes often show different levels of activity on specific cellular pathways depending on the cell line being studied[10]. In addition, cell lines can differ significantly in their ability to take up and distribute metal complexes. Furthermore, the pH of the biological system and the presence of redox-active agents can influence the susceptibility of the complex to hydrolysis, ligand exchange reactions and the tendency of the central ion to participate in electron exchange processes[11]. Therefore, a comprehensive understanding of these factors is essential for accurate assessment and prediction of the biological activity of vanadium complexes.

Our previous work reported the structure, physicochemical properties and biological activity of (acetylacetonate)(oxydiacetate)oxidovanadium(IV) complexes against breast cancer cell lines (MDA-MB-231 and MCF-7)[12]. However, initial evaluations showed limited cytotoxicity against these cell types. In view of the known affinity of vanadium for bone tissue[13], we decided to expand our focus and investigate the biological effects of these oxidovanadium(IV) complexes on bone cancer cells. This decision was further supported by our previous research[14,15] and literature survey[16–18], which indicated that polycarboxylate oxidovanadium(IV) complexes have antitumor potential against human osteosarcoma cells.

In this work, we extended our investigation to a comparative analysis to gain a better understanding of how the type of polycarboxylate ligand influences the physicochemical and biological properties of these compounds. In particular, we compared complexes containing oxydiacetate ($[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$) and thiodiacetate ($[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$) complex anions and quinolinium ($[\text{QH}]^+$) and acridinium ($[\text{acr}(\text{H})]^+$) counterions (**Figure S1**).

Experimental Part

Reagents

The reagents (Sigma-Aldrich) used for the chemical studies were of analytical grade and were used without further purification. They were as follows: $\text{VO}(\text{acac})_2$ ($\geq 98\%$), VOSO_4 ($\geq 99\%$ trace metals basis), 2,2'-thiodiacetic acid (H_2tda , 98%), quinoline (Q, $\geq 97\%$), and acridine (acr, $\geq 97\%$).

The synthesis of complexes

The syntheses of $[\text{QH}][\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]$ (**1**) and $[\text{acr}(\text{H})][\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]$ (**2**) were carried out according to the procedure previously described in the literature for the (acetylacetonate)(oxydiacetato)oxidovanadium(IV) complexes[12] with the difference that 2,2'-thiodiacetic acid (H_2tda) was used instead of 2,2'-oxydiacetic acid (H_2oda). Compounds (**1**) and (**2**) crystallised after two weeks as blue-green needle-like crystals with a reaction yield of about 70%. The compositions of the compounds were determined by elemental analysis of carbon, hydrogen and nitrogen. (Vario EL analyzer Cube CHNS). Anal. Calcd for $[\text{QH}][\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]$ (**1**): C, 48.7%, H, 4.3%, N 3.2%, Found: C, 48.5%, H 4.2%, N 3.2%. Anal. Calcd for $[\text{acr}(\text{H})][\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]$ (**2**): C, 53.5%, H, 4.3%, N 2.8%, Found: C, 53.6%, H, 4.1%, N 2.7%.

Single-Crystal X-Ray Diffraction

Single-Crystal X-Ray Diffraction data for compounds (**1**) were collected at $T = 291(2)$ K on an Oxford Diffraction Gemini R ULTRA Ruby CCD diffractometer with $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0.71073$ Å) radiation, whereas data for compound (**2**) was collected at $100.0(1)$ K, on a Rigaku Synergy Dualflex automatic diffractometer (Rigaku Corporation, Tokyo, Japan) equipped with a Pilatus 300 K detector and micro-focus sealed PhotonJet X-ray tube with $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54184$ Å) radiation, with shutterless ω scan mode (**Table S1**). The lattice parameters were obtained by

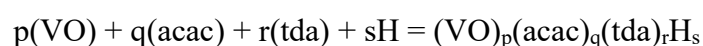
least-squares fit to the optimized setting angles of the reflections collected by means of CrysAlis CCD and were reduced using CrysAlis RED software[19] and applying multi-scan absorption corrections. The structural resolution procedure was carried out using the SHELX[20]. The structure was solved with direct methods that carried out refinements by full-matrix least-squares on F^2 using the SHELXL-2017/1 program[20]. H-atoms bound to N-atoms were located on a difference Fourier map and refined freely with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{N})$. All H-atoms were placed geometrically and refined using a riding model with C–H = 0.86 – 0.88 Å and $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{N})$ and with C–H = 0.93 – 0.97 Å and $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ (C–H = 0.96 Å and $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ for the methyl groups). All interactions were found using the PLATON program[21] whereas ORTEPII[22], and Mercury[23] programs were used to prepare the molecular graphics. Crystallographic data for the structure reported in this article have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre, under deposition numbers No. CCDC **xxxx** (compound **1**) and CCDC **xxxx** (compound **2**). Copies of the data can be obtained free of charge via <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>.

Potentiometric measurements

The pH-metric measurements were performed at 298.15 K on a Cerko Lab System titrator equipped with a combined pH electrode (Hydromet - model ERH-13-6). The composition of the sample solutions: 1) VOSO₄ (2 mM), H₂SO₄ (2 mM), Hacac (2.4 mM), and H₂tda (2.4 mM), 2) VOSO₄ (1.8 mM), H₂SO₄ (1.8 mM), Hacac (2.7 mM), and H₂tda (2.2 mM) and 3) VOSO₄ (1.8 mM), H₂SO₄ (1.8 mM), Hacac (2.2 mM), and H₂tda (3.3 mM). Titrant: 0.05 M NaOH. The experimental data were processed using the Hyperquad2008 computer program (version 5.2.19)[24]. The equilibrium constants (β_{pqrs}) were defined according to the equation:

$$\beta_{\text{pqrs}} = \frac{[(\text{VO})_p(\text{acac})_q(\text{tda})_r\text{H}_s]}{[\text{VO}]^p[\text{acac}]^q[\text{tda}]^r[\text{H}]^s}$$

where p, q, r and s represent the stoichiometric coefficients in the reaction:



The equilibrium model used in the β_{pqrs} calculations, together with the values of the stability constants of Hacac and the hydroxo complexes of oxidovanadium(IV) species, has been reported previously[12]. The acid dissociation constants of H₂tda ($\log\beta_{0012} = 7.5$ and $\log\beta_{0011} = 3.2$) were taken from the literature[25].

Electrospray ionization mass spectrometry (ESI MS)

The masses of the ternary oxidovanadium(IV) complexes were determined using an HCT Ultra ion trap mass spectrometer (Bruker Daltonics, Billerica, Massachusetts, USA) equipped with an ESI source. Data were acquired in negative ionisation scan mode under the following conditions: nebuliser pressure of 10 psi, dry gas (nitrogen) flow rate of 7 L/min, 300°C dry gas. The capillary voltage was maintained at 4kV. The sample complex solution was 0.02 mM.

Computational methods

Spatial and electronic structure of $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ was taken from our previous work[12]. The calculations on $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$ were performed at the same level of theory to ensure comparability. Namely, its geometry (**Table S2**) was determined with the use of MN15 functional[26] together with Dunning type basis set aug-cc-pVDZ[27–30]. Solvent effects were approximated using the Solvation Model based on Density (SMD) model[31]. All quantum chemical calculations were conducted using GAUSSIAN16 (Revision C.01) package[32]. The Bader's Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM)[33] analysis was performed using Multiwfn package (version 3.8-dev)[34]. The Natural Bond Orbital (NBO) analysis was performed in order to better understand the electron density distribution within the studied compounds employing the NBO 7.0 program[35].

The cell culture

MG63 cells were cultured in MEM Eagle's medium (Pan Biotech catalogue number P04-08056), supplemented with 10% foetal bovine serum (FBS), 100 U/mL penicillin and 100 µg/mL streptomycin, and maintained at 37°C with 5% CO₂ and 95% humidity. Cells were routinely subcultured and split to maintain 80–90% confluence, typically two to three times per week. The cells were seeded at densities of 1×10^5 and 8×10^4 cells per well in 12-well plates for 24- and 48-hour experiments, respectively. The cells were allowed to attach and grow in an incubator under standard conditions for 24 hours. After this, the cells were incubated for either 24 or 48 hours in a serum-free medium containing the compounds under study, dissolved in a 1:1 mixture of water and dimethyl sulfoxide (DMSO). An equal volume of solvent was added to the control wells, resulting in a final concentration of 0.5% DMSO in the medium. After the incubation periods, cell viability was evaluated using annexin V/propidium iodide staining or propidium iodide staining was used to analyse the cell cycle following cell processing with ethanol.

The MTT assay

The MTT assay (PROMEG, Poland) was used to evaluate the viability of hFOB and MG-63 cell lines treated with the tested compounds at concentrations between 12.5 μM and 100 μM for 48 hours, following the method previously described[36].

Apoptosis and cell morphology

FITC Annexin V Apoptosis Detection Kit I (BD Pharmingen™) was used for apoptosis analysis. After the incubation time, floating and attached cells were collected (the latter after trypsinisation, centrifugation regimen for floating cells was 800 g acceleration 5, deceleration 5, for attached cells – 1500 rpm, acceleration 9, deceleration 9 in both cases at 4 °C for 5 min), further washed with ice-cold phosphate-buffered saline (PBS) containing 2.5% of foetal bovine serum (FBS), centrifuged at the same regimen and resuspended in 100 μl binding buffer (0.01 M HEPES/NaOH (pH 7.4), 0.14 M NaCl, 2.5 mM CaCl_2). 5 μl of FITC Annexin V and 5 μl of propidium iodide (PI) were added to the cells, gently resuspended once again, and incubated at room temperature in the dark for 15 min. Before the flow cytometry analysis, the cells were diluted further in binding buffer. The analysis was then carried out using a Guava® EasyCyte™ automatic cytometer and the software provided by the manufacturer. 10000 cell-specific events were analysed for each experiment. Compensations and quadrants were set up using the control samples as follows: unstained cells, cells stained with FITC Annexin V (no PI), and cells stained with PI (no FITC Annexin V). Before cell collection for apoptosis assay, microphotographs were taken from the cells seeded in 12-well plates using the microscope Opta-tech MW 50.

Cell Cycle Analysis

After the incubation time, floating and attached cells were collected (the latter after trypsinisation, centrifugation regimen for floating cells was 800 g acceleration 5, deceleration 5, for attached cells – 1500 rpm, acceleration 9, deceleration 9 in both cases at 4 °C for 5 min), further washed with ice-cold phosphate-buffered saline (PBS), centrifuged at the same regimen and fixed overnight with 70% ethanol at 4 °C. After this, ethanol was removed via centrifugation, the cells were washed with phosphate-buffered saline (PBS), centrifuged once more and resuspended in PBS containing RNase A (20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) and propidium iodide (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$). After a 30 min incubation at 37 °C, the cells were analysed via flow cytometry. The signals from the debris and droplets were removed by gating the appropriate population of the

cells before analysis. The number of cells in each cell cycle phase was determined using the licensed software (Guava EasyCyte™ HT System, version 2.7). Before analysis, additional microphotographs were taken from the cells seeded in 6-well plates using the microscope Optatech MW 50 at the time periods of 24 hours and 48 hours of incubation.

Results and Discussion

Crystal structure

Oxydiacetate (oda) and thiodiacetate (tda) anions are considered to be multidentate ligands capable of forming a wide variety of metal complexes with mono- and polymeric architectures (including heterometallic systems)[37,38]. It has previously been reported that the aqua ligands present in oda and tda metal complexes can be replaced by stronger ligands[12]. This phenomenon offers a versatile approach to tailoring the physicochemical properties of metal complexes. Consequently, the appropriate selection of additional ligands allows the design of new complexes with desired physicochemical and biological properties. Recently, we have reported on crystal structure and some physicochemical and biological properties of new oxidovanadium(IV) ternary complexes containing a discrete mononuclear complex anion, $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$, and quinolinium ($[\text{QH}]^+$) and acridinium ($[(\text{acr})\text{H}]^+$) serving as counterions[12]. It was demonstrated in one specific case that these types of coordination anions are rare compared to other known ternary VO(IV) complexes, which typically form neutral complexes with the oda ligand and other N-containing organic ligands in the coordination sphere. The results obtained have outlined the general relationship between the type of N-containing aromatic compound and the type of complex formed. In particular, it is worth noting that using $\text{VO}(\text{acac})_2$ and 2,2'-oxydiacetic acid (H_2oda) as starting materials, nitrogen-containing heterocyclic compounds with two nitrogen donor atoms, such as phen and bpy, can participate in chelating the vanadium(IV) cation[17]. The situation differs for single nitrogen donor ligands such as quinoline, isoquinoline or acridine. Under the same synthesis conditions, these compounds do not participate in the formation of the coordination sphere. Instead, they act as counterions. Based on previous findings for oxydiacetate complexes, it was assumed that the thiodiacetate ligand would form analogous complexes. This assumption was based on the structural similarity between thiodiacetate and oxydiacetate, the main difference being the presence of a donor sulphur atom in thiodiacetate instead of the ethereal (central) donor oxygen atom in oxydiacetate.

The molecular structures of salts containing the acetylacetonate(thiodiacetate)oxidovanadium(IV) complex anion, $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$, and the $[\text{QH}]^+$ and $[(\text{acr})\text{H}]^+$ cations, namely $[\text{QH}][\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]$ (**1**) and $[(\text{acr})\text{H}][\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]$ (**2**), are shown in **Figure 1**. In both complexes, the vanadium(IV) cation is chelated by the acac ligand [O(6) and O(7)], which occupies the equatorial position, and an oxido ligand [O(8)] in the axial position. The coordination sphere is completed by the sulphur atom of the tda ligand [S(1)], located in the *trans* position relative to the oxido ligand, and two oxygen atoms of the tda ligand [O(1) and O(4)], located in the basal plane, resulting in a six-coordinate distorted octahedral geometry. Coordination units $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$ show a slightly distorted octahedral geometry with four angles O=V-O slightly larger than the values for an ideal octahedral angle (**Table 1**).

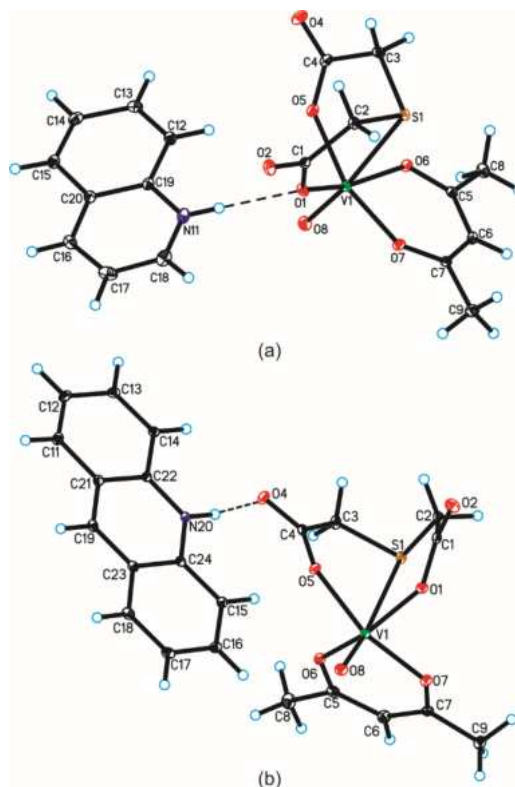


Figure 1. The molecular structures of the complexes with atom labelling scheme: (a) $[\text{QH}][\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]$ (**1**) and (b) $[(\text{acr})\text{H}][\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]$ (**2**). Displacement ellipsoids are drawn at the 10% probability level, hydrogen atoms are drawn as spheres of arbitrary radii.

Table 1. Selected geometric parameters (Å, °) for [QH][VO(acac)(tda)] (**1**) and [acr(H)][VO(acac)(tda)] (**2**).

Compound	Bond	d (Å)	Valence angle	\angle [°]
1	V1—O8	1.589(4)	O1—V1—O5	88.2(1)
	V1—O7	1.992(3)	C2—S1—C3	101.9(1)
	V1—O6	1.993(3)	O6—V1—O7	87.8(1)
	V1—O1	1.997(3)	S1—V1—O8	171.8(1)
	V1—S1	2.785(1)		
	V1—O5	1.981(4)		
2	V1—O8	1.595(1)	O1—V1—O5	87.1(1)
	V1—O7	1.987(1)	C2—S1—C3	100.4(1)
	V1—O6	1.995(1)	O6—V1—O7	88.2(1)
	V1—O1	1.990(1)	S1—V1—O8	171.8(1)
	V1—S1	2.851(1)		
	V1—O5	2.006(1)		

Based on previous X-ray studies, it has been observed that the oda ligand can adopt two different conformations depending on the type of metal ion and the synthesis conditions, i.e. planar (meridional, *mer*) and non-planar (facial, *fac*). It is worth noting that, unlike the oda ligand, the facial mode is only observed for complexes containing the tda ligand. This observation is consistent with the conformation adopted by the tda ligand within the coordination sphere in all the structures studied (**Figure 1**).

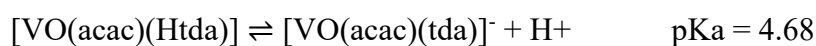
The vanadium-sulphur bond lengths in [VO(acac)(tda)]⁻ (2.785 Å and 2.851 Å for **(1)** and **(2)**, respectively) are significantly longer than the V-O(etheral) bond lengths observed in [VO(acac)(oda)]⁻ species with the same counterion (2.360 Å and 2.307 Å)[12]. This difference is due to the larger atomic radius of sulphur compared to oxygen. The lengthening of the V-S bond has significant structural implications. Specifically, it reduces the valence angle tensions within the two five-membered rings formed by the tda ligand, making the fac arrangement less rigid. In addition, the longer V-S bond length also affects the valence angle of the thioether group, C2-S1-C3, resulting in smaller angles (101.9° and 100.4°) compared to the corresponding ether group, C2-O3-C3, in the [VO(acac)(oda)]⁻ complexes (114.8° and 115.8°). In turn, the geometric parameters characterising the [QH]⁺ and [(acr)H]⁺ ions, such as bond lengths and valence angles, are similar to those observed in other salts containing these cations[12].

In the crystal of both (1) and (2) compounds, the $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$ anions interact via C–H \cdots O hydrogen bonds and van der Waals interactions, while the adjacent cations ($[\text{QH}]^+$ and $[(\text{acr})\text{H}]^+$) interact with each other via π - π interactions. In the crystal packing, the neighbouring cations and anions are linked by $\text{N}^+-\text{H}\cdots\text{O}$ and $\text{C}_{(\text{cation})}-\text{H}\cdots\text{O}_{(\text{anion})}$ hydrogen bonds (**Figure S2**, **Table S3**). It is important to note that the crystal structure of compound **1** is not isostructural with $[\text{QH}][\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]$, but the crystal packing of both compounds is similar – we can observe that adjacent anions are only shifted relative to each other.

The complexes in aqueous solutions

The investigated complexes are sensitive to pH changes due to the presence of the ligands with functional groups capable of taking up or releasing the proton. To assess the effect of environmental pH on their hydrolysis, the stability constants of the resulting complexes in the $\text{VOSO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{Hacac}/\text{H}_2\text{tda}$ system were determined using potentiometric titration data. The species distributions as a function of pH are shown in **Figure S3**.

The study revealed that within a low pH range (ca. 4 to 5.5), the ternary complexes $[\text{VO}(\text{acac})(\text{Htda})]$ and $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$ coexist in equilibrium, as represented by the following equation:



where K_a denotes a proton dissociation constant: $\text{p}K_a = \log\beta_{1111} - \log\beta_{1110} = 21.59 - 16.91 = 4.68$.

However, at physiological pH, the above equilibrium is shifted towards the $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$ anions and these species predominate, reaching the highest concentration at pH 6.7 (**Figure S3**). It is noteworthy that the stability of the ternary tda and oda complexes is very similar: $\log\beta_{1110} \{[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^- \} = 16.91$ and $\log\beta_{1110} \{[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^- \} = 16.45$ [12]. The different nature of the coordinating atoms (sulphur in thiodiacetate versus oxygen in oxydiacetate) and the resulting difference in V-S_{thioether} and V-O_{ether} bond lengths do not translate into differences in the stability of the complexes. This suggests that the central coordinating atom of the ligand (oda, tda) has a negligible effect on the overall thermodynamic stability in this class of complexes. The presence of ternary species in the solution was verified by mass spectrometry (MS) analysis, using the negative mode. The observed MS peaks at $m/z = 314$ corresponding to $[\text{VO}(\text{acac})(\text{Htda})]$ ($[\text{M}-\text{H}]^-$) and $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$ ($[\text{M}]^-$) confirm the presence and stability of these hetero-ligand complexes within the aqueous environment.

Theoretical studies

A theoretical analysis of the thermodynamic parameters (ΔH_{form}^{298} ; $T\Delta S_{form}^{298}$; ΔG_{form}^{298} , in kcal mol⁻¹) for the formation of [VO(acac)(tda)]⁻ (-66.72; -16.38; -50.34) and [VO(acac)(oda)]⁻ (-68.47; -15.64; -52.82) complexes indicated that their formation is primarily an enthalpy-driven process, $|\Delta H_{form}| > |T\Delta S_{form}|$. The negative values of the enthalpy of formation overcome the unfavourable entropy effects associated with the reduced flexibility of the ligands chelated to the vanadium(IV) ion. This observation suggests that electrostatic interactions play a significant role in stabilizing these complex ions. Additionally, the less negative value of ΔH_{form}^{298} (-66.72 kcal mol⁻¹) for [VO(acac)(tda)]⁻ may arise from the lower electronegativity and softer nature (according to the hard and soft acids and bases theory) of the sulphur donor atom in tda, compared to the oxygen donor atom [O(3)] in oda.

To get a better understanding of the covalent vs. ionic nature of the metal-ligand dative bonds in [VO(acac)(tda)]⁻ the ratios of $|V_{BCP}|/G_{BCP}$ derived from the topology of electron density analysis were initially considered. The obtained results were subsequently referred to previously studied parameters for [VO(acac)(oda)]⁻ (**Table 2**). Generally, typical covalent bonds are characterised by the $|V_{BCP}|/G_{BCP}$ ratio value greater than two. In a $1 < |V_{BCP}|/G_{BCP} < 2$ range dative bonds and ionic bonds of weak covalence degree are found. In contrast, the value of $|V_{BCP}|/G_{BCP}$ smaller than one is reserved for closed-shell interactions[39–41].

The $|V_{BCP}|/G_{BCP}$ analysis revealed a predominant ionic nature in the bonds between the vanadium(IV) cation and the organic ligands, namely acac and tda (and oda). Exceptions occur in the case of the vanadium(IV)-oxido O(8) bond, where values of 1.406 and 1.408 were calculated for the complexes [VO(acac)(oda)]⁻ and [VO(acac)(tda)]⁻, respectively. These values confirm the multiple covalent nature of the V-O(8) bond due to the electron sharing resulting from the π -backbonding donation of p-electrons from the oxido ligand to the d-orbitals of vanadium(IV), leading to increased bond strength and stability[42]. It is worth noting that different contributions of covalent and ionic character are observed in the coordinate bonds in the axial position (trans to the oxido ligand), namely between V-O(3) and V-S(1) in the complexes [VO(acac)(oda)]⁻ and [VO(acac)(tda)]⁻, respectively. The $|V_{BCP}|/G_{BCP}$ value calculated for [VO(acac)(oda)]⁻ (0.975) suggests a slightly higher ionic character of the V-O(3) bond than the V-S(1) bond in [VO(acac)(tda)]⁻ (1.058).

Table 2. Values of the $|V_{BCP}|/G_{BCP}$ corresponding to the critical points of bonds formed by vanadium in a given system, along with NBO analysis results i.e., partial charges (q_{NBO}) and bond orders: total (t), covalent (c) and ionic (i). Partial charges are expressed in units of e , whereas remaining parameters are dimensionless.

Donor atom origin	Atom	[VO(acac)(oda)] ⁻					Donor atom origin	Atom	[VO(acac)(tda)] ⁻				
		$ V_{BCP} /G_{BCP}$	q_{NBO}	t	c	i			$ V_{BCP} /G_{BCP}$	q_{NBO}	t	c	i
oda	O(5)	0.983	-0.795	0.432	0.055	0.377	tda	O(5)	0.978	-0.803	0.432	0.053	0.379
	O(3)	0.975	-0.635	a				S(1)	1.058	0.216	a		
	O(1)	0.985	-0.793	0.432	0.059	0.373		O(1)	0.981	-0.798	0.432	0.057	0.375
acac	O(7)	0.986	-0.741	0.280	0.047	0.233	acac	O(7)	0.991	-0.737	0.280	0.048	0.232
	O(6)	0.989	-0.747	0.288	0.049	0.239		O(6)	0.994	-0.746	0.288	0.049	0.239
oxido	O(8)	1.406	-0.638	1.068	0.438	0.630	oxido	O(8)	1.408	-0.648	1.068	0.439	0.629

^{a)} Electron density between vanadium and that atom is insufficient for the NBO analysis to recognize a bond.

The replacement of a bidentate acac ligand in the coordination sphere of VO(acac)₂ with a tridentate ligand, such as oda or tda, results in a change in coordination geometry from square pyramidal (VO(acac)₂) to distorted octahedral ([VO(acac)(oda)]⁻ and [VO(acac)(tda)]⁻). The occupation of the sixth coordination site by oxygen [O(3)] or sulphur [S(1)] atom is responsible for the reduction of the positive partial charge of the vanadium atom in the resulting complexes, [VO(acac)(oda)]⁻ (V, 1.575 e) and [VO(acac)(tda)]⁻ (V, 1.523 e). This effect is more pronounced in the tda-containing complex, as the V-S(1) bond has a more covalent character than the V-O(3) bond. The NBO partial atomic charges calculated for O(3) and S(1) are equal to -0.635 e and 0.216 e. Replacing the axial O(3) atom with S(1) in the tda ligand results in a significant increase in the negative charge of the O(8) atom by 0.010 e, increasing its nucleophilicity (**Table 2**). At the same time, this substitution also increases the negative charges of the equatorially bonded oxygen atoms [O(5) and O(1)] in [VO(acac)(tda)]⁻. On the other hand, the partial charges of the oxygen donor atoms in acac [O(7) and O(8)] remain constant at around -0.74 e and are thus unaffected by the presence of the co-ligand (oda and tda) in the vanadium(IV) coordination sphere.

The greater electron density donated to the vanadium(IV) ion by the donor atom situated in the *trans* position to the oxido ligand leads to a weakening of the V-O_(oxido) bond. This is reflected in a decrease in the vibrational frequency of the V=O stretching mode, resulting in a shift of the absorption band towards lower wavenumbers: VO(acac)₂ (995 cm⁻¹),

[QH][VO(acac)(oda)] (983 cm⁻¹)[12], [(acr)H][VO(acac)(oda)](H₂O)₂ (985 cm⁻¹)[12], [acr(H)][VO(acac)(tda)] (976 cm⁻¹) and [QH][VO(acac)(tda)] (969 cm⁻¹).

Finally, the NBO analysis results reflect the total bond order as well as its components, which include covalent and ionic contributions. All coordination bonds in the complex ions considered are characterised by their predominantly ionic nature. In particular, for bonds involving atoms in the axial position, i.e. V-(O3) and V-S(1), the electron densities characterising the interaction are too small for the NBO analysis to consider them as bonds. The Atoms In Molecules (AIM) analysis corroborates this finding, indicating that the electron density at corresponding Bond Critical Points (BCPs) (ρ) is over two times smaller than for the equatorial oxygen atoms. To be precise, the calculated electron densities for axially bonded atoms are equal to 0.034 e/Å³ (*oda*) and 0.025 e/Å³ (*tda*), while the values for the equatorially bonded oxygen atoms are nearly identical, around 0.080 e/Å³. Overall, regarding the bonding of *oda*²⁻ and *tda*²⁻, the ionic contribution is six times greater than the covalent contribution, which stems from the ionic character of the free ligand. In contrast, for the *acac*⁻ anion, the ratios are close to five in the two studied cases.

The energies of frontier orbitals, along with corresponding contours, are presented in **Figure S4**. It is evident that the energies of said orbitals [VO(acac)(oda)]⁻ and [VO(acac)(tda)]⁻ are almost identical. The calculated HOMO-LUMO gaps are equal to 5.853 and 5.906 eV for [VO(acac)(oda)]⁻ and [VO(acac)(tda)]⁻ respectively. Based on the difference, one could speculate that the latter is expected to exhibit higher stability and lower chemical activity. Similarly, the 0.079 eV higher HOMO energy of [VO(acac)(oda)]⁻ makes it more nucleophilic. On the other hand, when it comes to energies of the LUMO, that of [VO(acac)(tda)]⁻ is slightly lower (by 0.026 eV), making it a better electron acceptor within the studied pair. It must, however, be noted that the difference in frontier orbital energies is too small to draw any definitive conclusions. These findings are consistent with the calculated values of the stability constants for the complex ions, which indicate that there is no significant difference in their stability. In the same way, the analysis of the frontier orbitals and the spin density distribution, which describe the behaviour of the unpaired electrons, showed no significant differences between the two species. The results for [VO(acac)(tda)]⁻ are almost identical to those for [VO(acac)(oda)]⁻, as detailed in our previous work[12]. Therefore, the electronic structures of the compounds studied can be considered very similar.

Biological studies

The affinity of vanadium for high- and low-molecular-weight compounds has contributed, through natural evolution, to the involvement of this element in various biological processes. The documented biological activity has led to interest in the potential use of synthetic vanadium compounds in treating diseases of various aetiologies. In particular, considerable attention has been devoted to exploring their therapeutic potential in treating diabetes as insulin-mimetic agents[43–45], as well as cancer and other diseases[45–47]. However, to realise the future potential of vanadium compounds as candidates for use in modern medicine, it is necessary to understand the mechanisms of their biological action. Equally challenging is the balance between the cytotoxic effects of vanadium compounds on cancer cells and minimising damage to normal cells.

Vanadium, which is primarily stored in the bone tissue of vertebrates, has attracted considerable interest due to its potential anti-cancer properties, particularly with regard to bone cancer. Osteoblast cells in the bone marrow play a key role in bone remodelling. They can interact with metastatic tumour cells, such as breast cancer cells, which can induce osteolytic changes, and prostate cancer cells, which often cause osteoblastic changes. Literature reports have also pointed to the ability of vanadium complexes to inhibit some parameters associated with cancer metastasis, such as cell adhesion, migration and clonogenicity[48]. In turn, our previous studies on nitrilotriacetate oxidovanadium(IV) complexes with quinolinium and acridinium cations have revealed that these types of complexes exhibit anticancer effects in a dose-dependent manner on prostate cancer (PC3) and breast cancer (MCF-7) cell lines[36]. Unfortunately, the lack of selectivity between cancer cells and normal human keratinocytes (HaCaT cell line), a critical issue in the development of effective anticancer therapies, disqualifies these compounds for further testing as effective anticancer agents for the treatment of prostate and breast cancer cells *in vitro*.

On the one hand, a significant challenge in vanadium research lies in understanding its biological mechanisms, particularly its ability to induce apoptosis and cell cycle arrest through interactions with DNA, oxidative stress, and modulation of signalling pathways[49]. But on the other hand, it is crucial to ensure that these compounds exert selective toxicity towards cancer cells while minimizing adverse effects on healthy tissues. To overcome these problems, various organic ligands are considered to modify the physicochemical properties of vanadium complexes[50], enhancing their selectivity and efficacy against cancer cells while reducing toxicity to the normal osteoblast cell line[51]. Recent *in vitro* cytotoxicity assays have shown

that [QH][VO(acac)(oda)] (**3**) and [(acr)H][VO(acac)(oda)](H₂O)₂ (**4**) are cytotoxic against the breast cancer cell lines MDA-MB-231 and MCF-7[52]. However, their cytotoxicity is significantly lower than that of doxorubicin, a standard chemotherapeutic agent used in cancer treatment.

Assessment of the selectivity of the investigated compounds

The biological effects of vanadium complexes are influenced by the cell lines used in in vitro studies[49]. Therefore, the selection of appropriate cell lines is crucial for the evaluation of their biological effects. Considering the proven effects of vanadium on bone cancer[36,53–56], we assessed the cytotoxic potential of the examined compounds: [QH][VO(acac)(tda)], [(acr)H][VO(acac)(tda)], [QH][VO(acac)(oda)] and [(acr)H][VO(acac)(oda)](H₂O)₂ on the human osteosarcoma cell line MG-63. As the complex salts dissociate readily in aqueous solutions, we also evaluated the effect of counter ions on the cell lines studied. To further understand the selectivity of these complexes, the cytotoxicity tests were performed on the normal osteoblast cell line hFOB 1.19 (**Figures S5 and S6**).

MTT assays showed that the studied complexes exhibited cytotoxicity against the MG-63 cell line. Their cytotoxic effect is mainly driven by the complex ions, namely [VO(acac)(oda)]⁻ and [VO(acac)(tda)]⁻. Notably, the two complexes had no significant differences in cell viability. The counterions, acridine and quinoline, had minimal effects on cytotoxicity, with acridine reducing cell viability by approximately 20% and quinoline by about 10% compared to the control. The slightly more remarkable effect of acridine on cytotoxicity is attributed to the presence of one more aromatic ring compared to the quinoline structure. The correlation between cytotoxicity and the number of aromatic rings, as well as their mutual geometric configuration, has been observed previously[57–59]. In contrast, the vanadium complexes significantly reduced cell viability to below 50% at the same concentrations as free acridine and quinoline. This suggests that vanadium species are the primary contributors to the observed cytotoxic effects. However, a certain cooperative effect of the counter ions cannot be excluded. The observed phenomena are supported by previous studies on various oxidovanadium(IV) complexes. For example, the complex [(phen)H][VO(nta)(H₂O)](H₂O)_{0.5} showed a significantly higher cytotoxic effect against human hepatoma cell lines (SMMC-7721 and HepG2) compared to its counterion (phen)[60]. Similarly, the quinoline derivative, namely 4-amino-2-methylquinoline and its nitrilotriacetate (nta) oxidovanadium(IV) salt, [4-NH₂-2-

Me(Q)H][VO(nta)(H₂O)](H₂O), showed a marked contrast in cytotoxic effects, with the complex exhibiting much greater efficacy against the PANC-1 pancreatic cancer cell line[59].

It is interesting to note that the selectivity of the investigated complex salts is particularly impressive at low concentrations. At a concentration of 12.5 μM, the complex salts showed no cytotoxic effects on normal cells (hFOB 1.19) while reducing tumour cell viability by 50%. In addition, all the complex salts tested have higher selectivity parameters compared to cisplatin (the reference chemotherapeutic agent). This selective cytotoxicity highlights the potential of these oxido vanadium complexes as promising anticancer agents.

The analysis of cell death pathways

The types of cell death, namely necrosis and apoptosis, were analysed to better understand the cytotoxic effects of the studied compounds on the MG63 cell line. MTT assays revealed no significant differences in biological activity between oxydiacetate (oda) and thiodiacetate (tda) complex salts. Consequently, further studies focused on salts containing [VO(acac)(tda)]⁻ and their respective counterions.

The cytotoxic effects of the investigated compounds on tumour cells were evaluated using Annexin V and propidium iodide (PI) staining. Results showed that the viability of tumour cells treated with [(acr)H][VO(acac)(tda)](**1**) and [QH][VO(acac)(tda)](**3**) decreased in a manner dependent on both concentration (from 12.5 μM to 100 μM) and exposure time (24 and 48 hours) (**Figures S7 and S8**). On the other hand, the cytotoxic effects of the corresponding counterions, [QH]⁺(**4**) and [(acr)H]⁺(**2**), on cell viability were found to be relatively minor. This finding supports the previous suggestion that the primary components of the examined salts responsible for their biological activity are the [VO(acac)(tda)]⁻ anions.

Preliminary analysis of the type of cell death showed no notable increase in the percentage of necrosis (**Figure S9**). Only a slight increase in necrosis, not reaching the level of statistical significance, was observed when the cells were treated with the compounds at the highest concentration (100 μM). Conversely, there was an increase in the percentage of cells undergoing late apoptosis as the concentration of the compounds increased (**Figure S9**). This situation is particularly evident in the case of [(acr)H][VO(acac)(tda)] and [QH][VO(acac)(tda)], which show the highest cytotoxic activity (and the changes were highly statistically significant at higher concentrations). Therefore, it can be concluded that the

compounds primarily induce cell death through apoptosis rather than necrosis, especially at lower concentrations.

The cell cycle analysis

The analysis of the cell cycle in osteosarcoma (MG63) cancer model cells was used to explore the possible mechanism underlying the cytotoxic action of the investigated compounds. For this analysis, the cells were incubated with the compounds at a concentration of 50 μM for 48 hours (**Figure S10**).

The changes in cell cycle distribution induced by [(acr)H][VO(acac)(tda)] (**1**) [QH][VO(acac)(tda)] (**3**) are evidenced by an increased proportion of cells in the subG1 phase. This finding is consistent with the annexin/propidium iodide staining results, which showed that these salts had strong cytotoxic effects at the experimental concentration of 50 μM . Moreover, after 48 hours, [(acr)H][VO(acac)(tda)] (**1**) [QH][VO(acac)(tda)] (**3**) caused a statistically significant decrease in the percentage of cells in the G0/G1 phase, which was accompanied by an increase in the S phase. In the case of [(acr)H][VO(acac)(tda)] (**1**), a significant increase in the percentage of cells in the G2 phase was also observed compared to the control group. On the other hand, it is important to emphasise that the corresponding counterions, acr (**2**) and Q (**4**) did not significantly alter the cell cycle distribution.

The analysis of morphological changes in MG63 cells

The cytotoxic activity of the [VO(acac)(tda)]⁻ species, rather than that of acridinium [(acr)H]⁺ and quinolinium [QH]⁺ cations, is confirmed by microphotographs showing morphological changes in MG63 cells exposed to the action of the complex salts [(acr)H][VO(acac)(tda)] and [QH][VO(acac)(tda)] and their corresponding counterions (**Figure S11**). Unlike the complex salts, acridine did not induce any notable changes to observable cellular structures. However, a slight increase in the number of cells showing signs of apoptosis was observed. Similarly, quinoline had only a minimal effect on visible cellular structures, with the overall morphology of the cells remaining most similar to that of the control cells.

Conclusions

In conclusion, this study has described the crystal structures, physicochemical and biological properties of oxidovanadium(IV) salts comprising the hetero-ligand $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$ complex anion and quinolinium ($[\text{QH}]^+$) or acridinium ($[(\text{acr})\text{H}]^+$) counterions. These types of coordination entities are rarely found among other known compounds containing (acetylacetonate)oxidovanadium(IV) moieties. It has been shown that unlike 2,2'-bipyridine or 1,10-phenanthroline, which act as chelating ligands for the oxidovanadium(IV) cation and form neutral complexes, single nitrogen heterocyclic aromatic compounds such as quinoline (Q) and acridine (acr) in their protonated forms act as counterions in salts containing the $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$ and $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ coordination units. These findings provide a pathway for the design of new hetero-ligand coordination compounds by incorporating other polycarboxylate ligands with desirable properties into the (acetylacetonate)oxidovanadium(IV) entity, which could be useful in a variety of fields, including catalysis, materials science and medicinal chemistry.

X-ray measurements revealed that the coordination mode of the vanadium(IV) cation in $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$ and $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ is identical, characterised by a six-coordinate distorted octahedral geometry, with the tda and oda ligands adopting a *fac* conformation. Differences in the length of the V-S bonds in $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$ and the V-O_{ether} bonds in $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ are reflected in a slight reduction of the valence angle of the thioether group (C2-S1-C3) compared to the corresponding angle in the ether group (C2-O3-C3). The distinction between thioether and ether donor atoms is evident in the characteristics of the resulting coordination bonds. While all coordination bonds in the complex ions studied are primarily ionic, the V-S(1) bond exhibits a greater degree of covalency compared to the V-O(3) bond. This difference contributes to a slightly greater reduction of the positive partial charge on the vanadium atom in $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$ compared to $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$. The differences in the chemical nature of the V-S and V-O bonds do not affect the calculated energies of the HOMO and LUMO orbitals. This is consistent with the experimentally determined stability constants of the complexes and also explains their similar stability in aqueous solutions.

Finally, in vitro cytotoxicity assays showed selective toxicity against the human osteosarcoma cell line MG-63 while showing no harmful effects on normal cells (hFOB 1.19). This biological activity is associated with the induction of apoptosis, indicating the potential of

these coordination compounds as anticancer agents. Further investigation of the mechanisms underlying their biological effects is therefore warranted.

Literature

- [1] L. Hanzl, J. Vinklárek, M. Litecká, M. Rebei, H. Beneš, A. Eisner, T. Mikysek, A. Krejčová, J. Honzíček, Vanadium-Containing Ionic Liquids Derived from Complexes of Modified Edta as Catalysts of Epoxy-Anhydride Ring-Opening Copolymerization, *Inorg Chem* 63 (2024) 16631–16644.
https://doi.org/10.1021/ACS.INORGCHEM.4C01663/ASSET/IMAGES/LARGE/IC4C01663_0011.JPEG.
- [2] P. Hu, P. Hu, T.D. Vu, M. Li, S. Wang, Y. Ke, X. Zeng, L. Mai, Y. Long, Vanadium Oxide: Phase Diagrams, Structures, Synthesis, and Applications, *Chem Rev* 123 (2023) 4353–4415.
https://doi.org/10.1021/ACS.CHEMREV.2C00546/ASSET/IMAGES/MEDIUM/CR2C00546_0047.GIF.
- [3] J.C. Pessoa, S. Etcheverry, D. Gambino, Vanadium compounds in medicine, *Coord Chem Rev* 301–302 (2015) 24–48. <https://doi.org/10.1016/J.CCR.2014.12.002>.
- [4] S. Treviño, A. Diaz, Vanadium and insulin: Partners in metabolic regulation, *J Inorg Biochem* 208 (2020) 111094. <https://doi.org/10.1016/J.JINORGBIO.2020.111094>.
- [5] V. Ugirinema, F. Odei-Addo, C.L. Frost, Z.R. Tshentu, Biospeciation of Oxidovanadium(IV) Imidazolyl–Carboxylate Complexes and Their Action on Glucose-Stimulated Insulin Secretion in Pancreatic Cells, *Molecules* 29 (2024) 724.
<https://doi.org/10.3390/MOLECULES29030724/S1>.
- [6] E. Kioseoglou, S. Petanidis, C. Gabriel, A. Salifoglou, The chemistry and biology of vanadium compounds in cancer therapeutics, *Coord Chem Rev* 301–302 (2015) 87–105.
<https://doi.org/10.1016/J.CCR.2015.03.010>.
- [7] D. Rehder, Perspectives for Vanadium in Health Issues, *Future Med Chem* 8 (2016) 325–338. <https://doi.org/10.4155/FMC.15.187>.
- [8] E.J. Baran, Structural and spectroscopic studies related to vanadium chemistry and biochemistry, *Coord Chem Rev* 502 (2024) 215549.
<https://doi.org/10.1016/J.CCR.2023.215549>.
- [9] J. Karges, R.W. Stokes, S.M. Cohen, Metal complexes for therapeutic applications, *Trends Chem* 3 (2021) 523–534.
<https://doi.org/10.1016/J.TRECHM.2021.03.006/ASSET/F27B46A9-A7F2-44FC-A55B-ECF4A47EC6FA/MAIN.ASSETS/GR6.SML>.
- [10] V.A. Ferretti, I.E. León, An Overview of Vanadium and Cell Signaling in Potential Cancer Treatments, *Inorganics* 2022, Vol. 10, Page 47 10 (2022) 47.
<https://doi.org/10.3390/INORGANICS10040047>.

- [11] R. Dinda, E. Garribba, D. Sanna, D.C. Crans, J. Costa Pessoa, Hydrolysis, Ligand Exchange, and Redox Properties of Vanadium Compounds: Implications of Solution Transformation on Biological, Therapeutic, and Environmental Applications, *Chem Rev* (2025).
https://doi.org/10.1021/ACS.CHEMREV.4C00475/SUPPL_FILE/CR4C00475_SI_001.PDF.
- [12] K. Chmur, J. Brzeski, S. Reghukmar, A. Tesmar, A. Sikorski, I. Inkielewicz-Stępnia, D. Wyrzykowski, Structural, Physicochemical, and Biological Insights into Novel (Acetylacetonate)(Oxydiacetato)Oxidovanadium(IV) Complexes with N-Containing Aromatic Compounds, *Chemistry – A European Journal* 31 (2025) e202404496.
<https://doi.org/10.1002/CHEM.202404496>.
- [13] K.H. Thompson, Y. Tsukada, Z. Xu, M. Battell, J.H. McNeill, C. Orvig, Influence of chelation and oxidation state on vanadium bioavailability, and their effects on tissue concentrations of zinc, copper, and iron, *Biol Trace Elem Res* 86 (2002) 31–44.
<https://doi.org/10.1385/BTER:86:1:31/METRICS>.
- [14] K. Chmur, A. Tesmar, K. Kazimierczuk, A. Sikorski, J. Budka, I. Inkielewicz-Stepniak, D. Wyrzykowski, Antitumour potential of aminopolycarboxylate-oxidovanadium(IV) complexes against human osteosarcoma cells, *Polyhedron* 269 (2025) 117392.
<https://doi.org/10.1016/J.POLY.2025.117392>.
- [15] A. Tesmar, D. Wyrzykowski, R. Kruszyński, K. Niska, I. Inkielewicz-Stępnia, J. Drzeżdżon, D. Jacewicz, L. Chmurzyński, Characterization and cytotoxic effect of aqua-(2,2',2''-nitriilotriacetato)-oxo-vanadium salts on human osteosarcoma cells, *BioMetals* 30 (2017) 261–275. <https://doi.org/10.1007/S10534-017-0001-6/FIGURES/9>.
- [16] J. Rivadeneira, D.A. Barrio, S.B. Etcheverry, E.J. Baran, Spectroscopic characterization of a VO₂⁺ complex of oxodiacetic acid and its bioactivity on osteoblast-like cells in culture, *Biol Trace Elem Res* 118 (2007) 159–166. <https://doi.org/10.1007/S12011-007-0025-9/FIGURES/2>.
- [17] I.E. León, N. Butenko, A.L. Di Virgilio, C.I. Muglia, E.J. Baran, I. Cavaco, S.B. Etcheverry, Vanadium and cancer treatment: Antitumoral mechanisms of three oxidovanadium(IV) complexes on a human osteosarcoma cell line, *J Inorg Biochem* 134 (2014) 106–117.
<https://doi.org/10.1016/J.JINORGBIO.2013.10.009>.
- [18] I.E. León, B.S. Parajón-Costa, C.A. Franca, S.B. Etcheverry, E.J. Baran, A New Oxidovanadium(IV) Complex of Oxodiacetic Acid and dppz: Spectroscopic and DFT Study. Antitumor Action on MG-63 Human Osteosarcoma Cell Line, *Biol Trace Elem Res* 164 (2015) 198–204. <https://doi.org/10.1007/S12011-014-0206-2/FIGURES/4>.
- [19] V. 1. 171. 36. 24 CrysAlis CCD and CrysAlis RED, 2012., (n.d.).
- [20] G.M. Sheldrick, Crystal structure refinement with SHELXL, *Urn:Issn:2053-2296* 71 (2015) 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.
- [21] A.L. Spek, Structure validation in chemical crystallography, *Urn:Issn:0907-4449* 65 (2009) 148–155. <https://doi.org/10.1107/S090744490804362X>.
- [22] C.K. Johnson, OR TEP-II: a FORTRAN Thermal-Ellipsoid Plot Program for crystal structure illustrations, (1976). <https://doi.org/10.2172/7364501>.

- [23] C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. Van De Streek, Mercury: visualization and analysis of crystal structures, *Urn:Issn:0021-8898* 39 (2006) 453–457. <https://doi.org/10.1107/S002188980600731X>.
- [24] P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, Investigation of equilibria in solution. Determination of equilibrium constants with the HYPERQUAD suite of programs, *Talanta* 43 (1996) 1739–1753. [https://doi.org/10.1016/0039-9140\(96\)01958-3](https://doi.org/10.1016/0039-9140(96)01958-3).
- [25] J. Pranczk, A. Tesmar, D. Wyrzykowski, I. Inkielewicz-Stępnia, D. Jacewicz, L. Chmurzyński, Influence of Primary Ligands (ODA, TDA) on Physicochemical and Biological Properties of Oxidovanadium (IV) Complexes with Bipy and Phen as Auxiliary Ligands, *Biol Trace Elem Res* 174 (2016) 251–258. <https://doi.org/10.1007/S12011-016-0687-2/FIGURES/8>.
- [26] H.S. Yu, X. He, S.L. Li, D.G. Truhlar, MN15: A Kohn–Sham global-hybrid exchange–correlation density functional with broad accuracy for multi-reference and single-reference systems and noncovalent interactions, *Chem Sci* 7 (2016) 5032–5051. <https://doi.org/10.1039/C6SC00705H>.
- [27] T.H. Dunning, Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen, *J Chem Phys* 90 (1989) 1007–1023. <https://doi.org/10.1063/1.456153>.
- [28] R.A. Kendall, T.H. Dunning, R.J. Harrison, Electron affinities of the first-row atoms revisited. Systematic basis sets and wave functions, *J Chem Phys* 96 (1992) 6796–6806. <https://doi.org/10.1063/1.462569>.
- [29] N.B. Balabanov, K.A. Peterson, Systematically convergent basis sets for transition metals. I. All-electron correlation consistent basis sets for the 3d elements Sc–Zn, *Journal of Chemical Physics* 123 (2005). <https://doi.org/10.1063/1.1998907/932754>.
- [30] N.B. Balabanov, K.A. Peterson, Basis set limit electronic excitation energies, ionization potentials, and electron affinities for the 3d transition metal atoms: Coupled cluster and multireference methods, *Journal of Chemical Physics* 125 (2006). <https://doi.org/10.1063/1.2335444/898719>.
- [31] A. V. Marenich, C.J. Cramer, D.G. Truhlar, Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions, *Journal of Physical Chemistry B* 113 (2009) 6378–6396. https://doi.org/10.1021/JP810292N/SUPPL_FILE/JP810292N_SI_003.PDF.
- [32] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, Gaussian 16, Revision C. 01. Gaussian, Inc., Wallingford CT. 2016, There Is No Corresponding Record for This Reference (2023).
- [33] R.F.W. Bader, Atoms in Molecules, *Acc Chem Res* 18 (1985) 9–15. https://doi.org/10.1021/AR00109A003/ASSET/AR00109A003.FP.PNG_V03.
- [34] T. Lu, F. Chen, Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer, *J Comput Chem* 33 (2012) 580–592. <https://doi.org/10.1002/JCC.22885>.

- [35] E.D. Glendening, J.K. Badenhoop, A.E. Reed, J.E. Carpenter, J.A. Bohmann, C.M. Morales, P. Karafiloglou, C.R. Landis, F. Weinhold, NBO 7.0, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, (2018).
- [36] K. Chmur, A. Tesmar, K. Kazmierczuk, A. Sikorski, J. Budka, I. Inkielewicz-Stepniak, D. Wyrzykowski, Antitumour potential of aminopolycarboxylate-oxidovanadium(IV) complexes against human osteosarcoma cells, *Polyhedron* 269 (2025).
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2025.117392>.
- [37] J.Z. Qiu, L.F. Wang, Y.C. Chen, Z.M. Zhang, Q.W. Li, M.L. Tong, Magnetocaloric Properties of Heterometallic 3d–Gd Complexes Based on the [Gd(oda)₃]³⁻ Metalloligand, *Chemistry – A European Journal* 22 (2016) 802–808.
<https://doi.org/10.1002/CHEM.201503796>.
- [38] S. Khullar, S.K. Mandal, Effect of spacer atoms in the dicarboxylate linkers on the formation of coordination architectures-molecular rectangles vs 1D coordination polymers: Synthesis, crystal structures, vapor/gas adsorption studies, and magnetic properties, *Cryst Growth Des* 14 (2014) 6433–6444.
https://doi.org/10.1021/CG501284Y/SUPPL_FILE/CG501284Y_SI_002.CIF.
- [39] J. Brzeski, On the influence of pnictogen bonding on acidity, *Polyhedron* 227 (2022) 116145. <https://doi.org/10.1016/J.POLY.2022.116145>.
- [40] J. Brzeski, Can H₂ be Superacidic? A Computational Study of Triel-Bonded Brønsted Acids, *Journal of Physical Chemistry A* 128 (2024) 5009–5020.
https://doi.org/10.1021/ACS.JPCA.4C02663/ASSET/IMAGES/LARGE/JP4C02663_0005.JPG.
- [41] L. Rincon, V. Bedoya, L.E. Seijas, V. Rodríguez, C. Zambrano, F.J. Torres, Exploring the bonding in alkaline earth halides AeX⁻ (Ae = Be–Ba, X = F–I) from Fermi hole localization and QAIM perspectives, *Physical Chemistry Chemical Physics* 27 (2025) 2333–2342.
<https://doi.org/10.1039/D4CP04332D>.
- [42] D.N. Sathyanarayana, C.C. Patel, Ligand series from V^{IV}O stretching frequency of oxovanadium(IV) complexes, *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry* 30 (1968) 207–212. [https://doi.org/10.1016/0022-1902\(68\)80082-X](https://doi.org/10.1016/0022-1902(68)80082-X).
- [43] Y. Dayanand, R. Pather, N. Xulu, I. Booysen, N. Sibiyi, A. Khathi, P. Ngubane, Exploring the Biological Effects of Anti-Diabetic Vanadium Compounds in the Liver, Heart and Brain, *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* Volume 17 (2024) 3267–3278.
<https://doi.org/10.2147/DMSO.S417700>.
- [44] J.C. Pessoa, S. Etcheverry, D. Gambino, Vanadium compounds in medicine, *Coord Chem Rev* 301–302 (2015) 24–48. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.12.002>.
- [45] A. Ścibior, Ł. Pietrzyk, Z. Plewa, A. Skiba, Vanadium: Risks and possible benefits in the light of a comprehensive overview of its pharmacotoxicological mechanisms and multi-applications with a summary of further research trends, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 61 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126508>.
- [46] S. Treviño, A. Díaz, E. Sánchez-Lara, B.L. Sanchez-Gaytan, J.M. Perez-Aguilar, E. González-Vergara, Vanadium in Biological Action: Chemical, Pharmacological Aspects, and

- Metabolic Implications in Diabetes Mellitus, *Biol Trace Elem Res* 188 (2019) 68–98. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1540-6>.
- [47] D. Rehder, Vanadium. Its Role for Humans, in: 2013: pp. 139–169. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_5.
- [48] M.S. Molinuevo, A.M. Cortizo, S.B. Etcheverry, Vanadium(IV) complexes inhibit adhesion, migration and colony formation of UMR106 osteosarcoma cells, *Cancer Chemother Pharmacol* 61 (2008) 767–773. <https://doi.org/10.1007/s00280-007-0532-6>.
- [49] S. Kowalski, D. Wyrzykowski, I. Inkielewicz-Stępnia, Molecular and Cellular Mechanisms of Cytotoxic Activity of Vanadium Compounds against Cancer Cells, *Molecules* 25 (2020) 1757. <https://doi.org/10.3390/molecules25071757>.
- [50] Satya, K. Hashmi, S. Gupta, A. Siddique, S. Joshi, Vanadium Complexes as Potential Anticancer Agents, in: ASEC 2023, MDPI, Basel Switzerland, 2023: p. 91. <https://doi.org/10.3390/ASEC2023-15263>.
- [51] M.R. Rodríguez, L.M. Balsa, J. Del Plá, J. García-Tojal, R. Pis-Diez, B.S. Parajón-Costa, I.E. León, A.C. González-Baró, Synthesis, characterization, DFT calculations and anticancer activity of a new oxidovanadium(IV) complex with a ligand derived from o-vanillin and thiophene, *New Journal of Chemistry* 43 (2019) 11784–11794. <https://doi.org/10.1039/C9NJ02092F>.
- [52] K. Chmur, J. Brzeski, S. Reghukmar, A. Tesmar, A. Sikorski, I. Inkielewicz-Stępnia, D. Wyrzykowski, Structural, Physicochemical, and Biological Insights into Novel (Acetylacetonate)(Oxydiacetato)Oxidovanadium(IV) Complexes with N-Containing Aromatic Compounds, *Chemistry – A European Journal* (2025). <https://doi.org/10.1002/chem.202404496>.
- [53] I.E. León, B.S. Parajón-Costa, C.A. Franca, S.B. Etcheverry, E.J. Baran, A New Oxidovanadium(IV) Complex of Oxodiacetic Acid and dppz: Spectroscopic and DFT Study. Antitumor Action on MG-63 Human Osteosarcoma Cell Line, *Biol Trace Elem Res* 164 (2015) 198–204. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-0206-2>.
- [54] A. Tesmar, D. Wyrzykowski, R. Kruszyński, K. Niska, I. Inkielewicz-Stępnia, J. Drzeżdżon, D. Jacewicz, L. Chmurzyński, Characterization and cytotoxic effect of aqua-(2,2',2"-nitrilotriacetato)-oxo-vanadium salts on human osteosarcoma cells, *BioMetals* 30 (2017) 261–275. <https://doi.org/10.1007/s10534-017-0001-6>.
- [55] J. Rivadeneira, D.A. Barrio, S.B. Etcheverry, E.J. Baran, Spectroscopic characterization of a VO₂⁺ complex of oxodiacetic acid and its bioactivity on osteoblast-like cells in culture, *Biol Trace Elem Res* 118 (2007) 159–166. <https://doi.org/10.1007/s12011-007-0025-9>.
- [56] I.E. León, N. Butenko, A.L. Di Virgilio, C.I. Muglia, E.J. Baran, I. Cavaco, S.B. Etcheverry, Vanadium and cancer treatment: Antitumoral mechanisms of three oxidovanadium(IV) complexes on a human osteosarcoma cell line, *J Inorg Biochem* 134 (2014) 106–117. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.10.009>.
- [57] H.-K. Liu, P.J. Sadler, Metal Complexes as DNA Intercalators, *Acc Chem Res* 44 (2011) 349–359. <https://doi.org/10.1021/ar100140e>.

- [58] T.T. Liu, Y.J. Liu, Q. Wang, X.G. Yang, K. Wang, Reactive-oxygen-species-mediated Cdc25C degradation results in differential antiproliferative activities of vanadate, tungstate, and molybdate in the PC-3 human prostate cancer cell line, *Journal of Biological Inorganic Chemistry* 17 (2012) 311–320. <https://doi.org/10.1007/s00775-011-0852-1>.
- [59] S. Kowalski, S. Hać, D. Wyrzykowski, A. Zauszkiewicz-Pawlak, I. Inkielewicz-Stępnik, Selective cytotoxicity of vanadium complexes on human pancreatic ductal adenocarcinoma cell line by inducing necroptosis, apoptosis and mitotic catastrophe process, *Oncotarget* 8 (2017) 60324–60341. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19454>.
- [60] L. Ni, H. Zhao, L. Tao, X. Li, Z. Zhou, Y. Sun, C. Chen, D. Wei, Y. Liu, G. Diao, Synthesis, in vitro cytotoxicity, and structure–activity relationships (SAR) of multidentate oxido vanadium(IV) complexes as anticancer agents, *Dalton Transactions* 47 (2018) 10035–10045. <https://doi.org/10.1039/C8DT01778F>.

Acknowledgments

This research was supported by the Foundation for Polish Science (FNP) (J.B). Calculations have been carried out in Wrocław Centre for Networking and Supercomputing (<http://www.wcss.pl>), grant No. 560.

Chemistry—A European Journal

Supporting Information

Thiodiacetate vs. oxydiacetate: physicochemical and biological properties of new heteroligand (acetylacetonate)oxidovanadium(IV) complexes

Dariusz Wyrzykowski, Katarzyna Chmur, Jakub Brzeski, Artur Sikorski, Olga Tovchiga, Justyna Budka, Iwona Inkielewicz-Stępnia*, Aleksandra Tesmar*

* Corresponding authors

Table of Contents

Results

Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

Figures

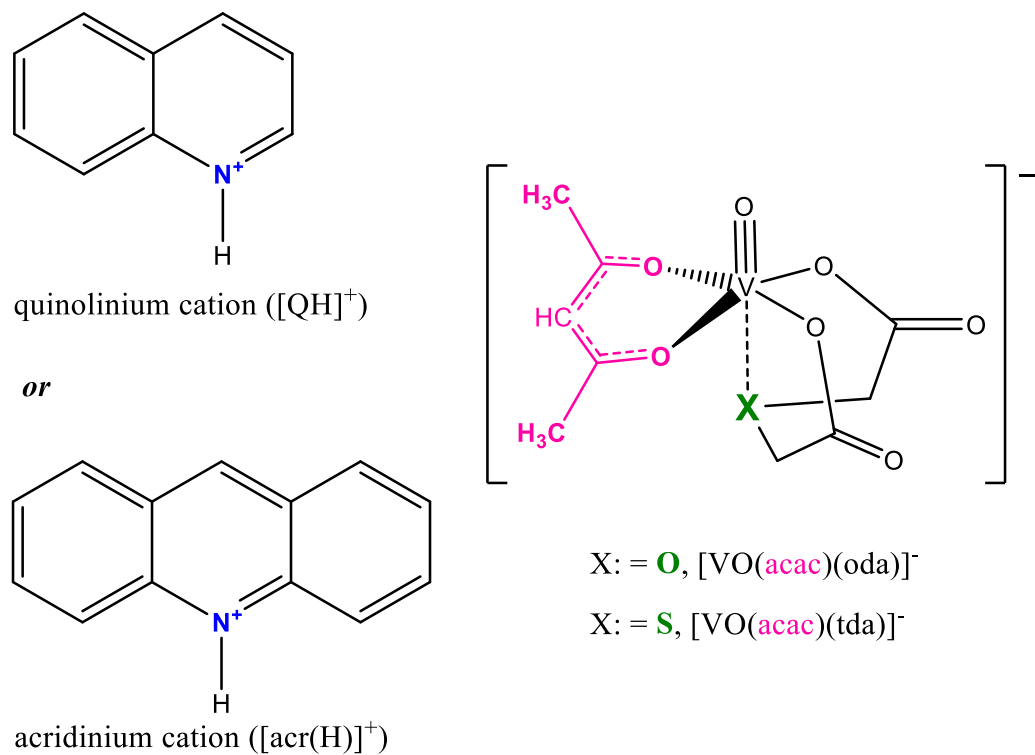


Figure S1. Chemical structures of investigated compounds.

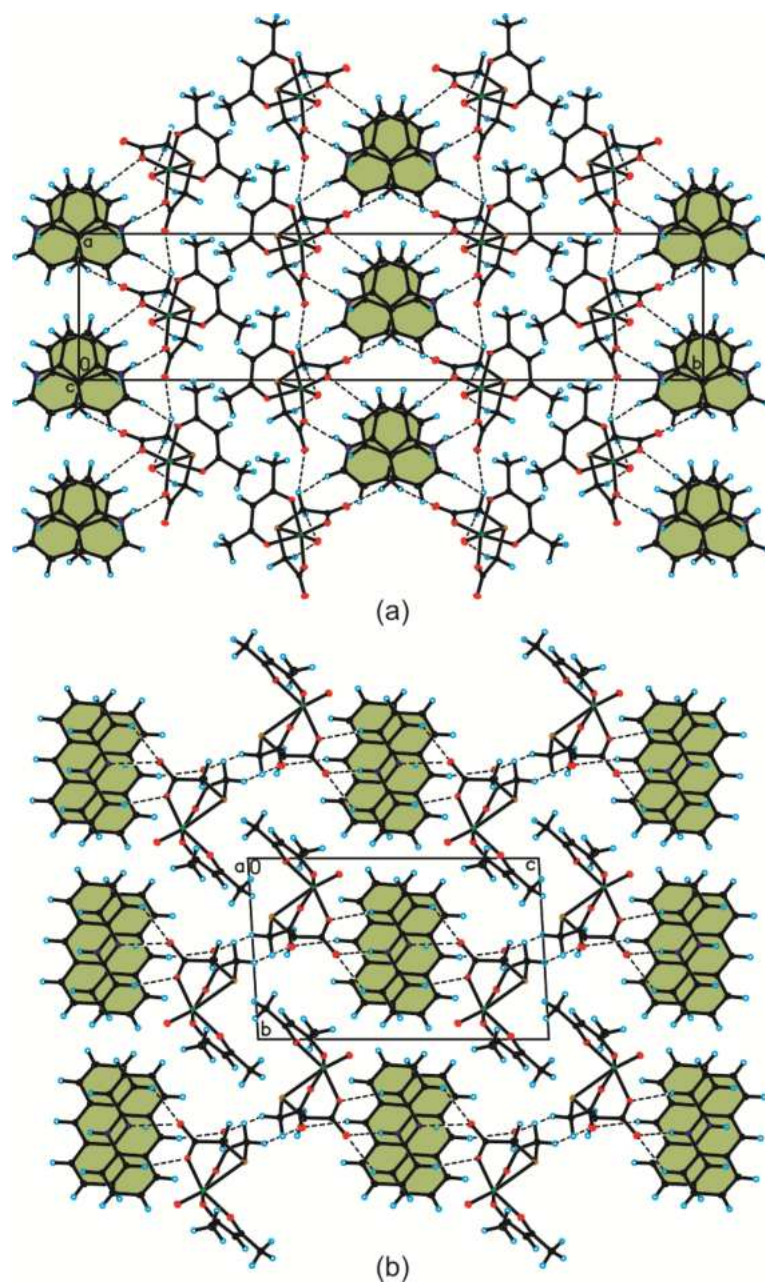


Figure S2. The crystal packing of compounds of: (a) $[\text{QH}][\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]$ and (b) $[(\text{acr})\text{H}][\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]$ (hydrogen bonds are represented by dashed lines).

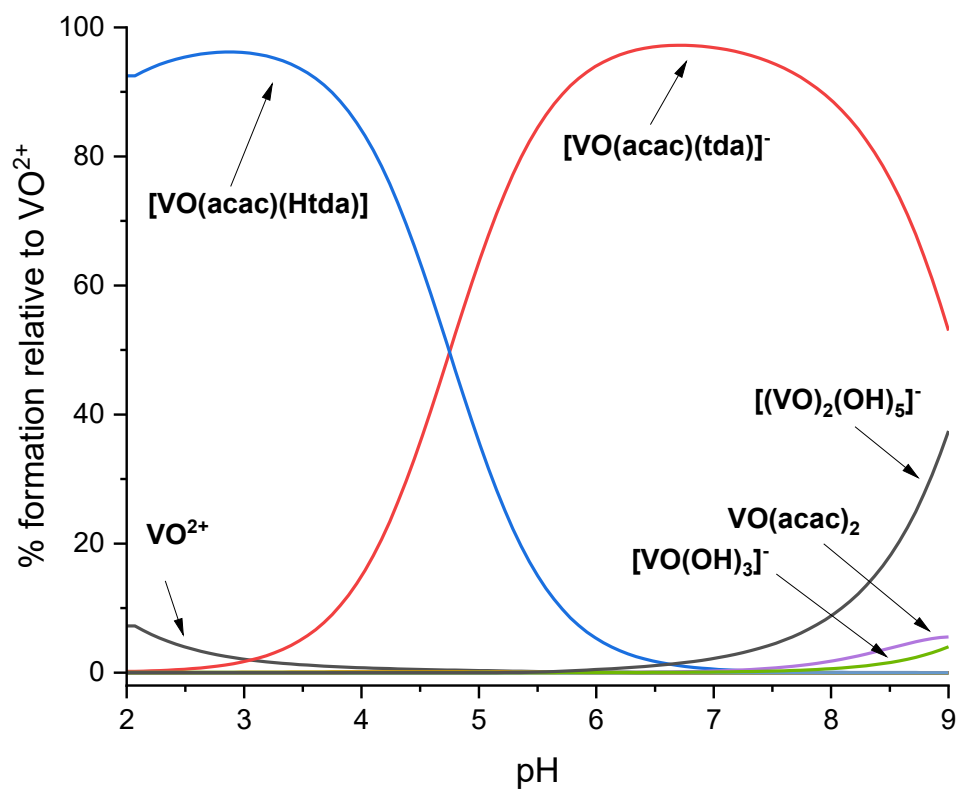


Figure S3. Concentration distribution curves of the oxidovanadium(IV) complexes formed in the system $\text{VO}^{2+}/\text{Hacac}/\text{H}_2\text{tda}$ with a 1:1:1 ratio and the concentration of the components 0.001 M.

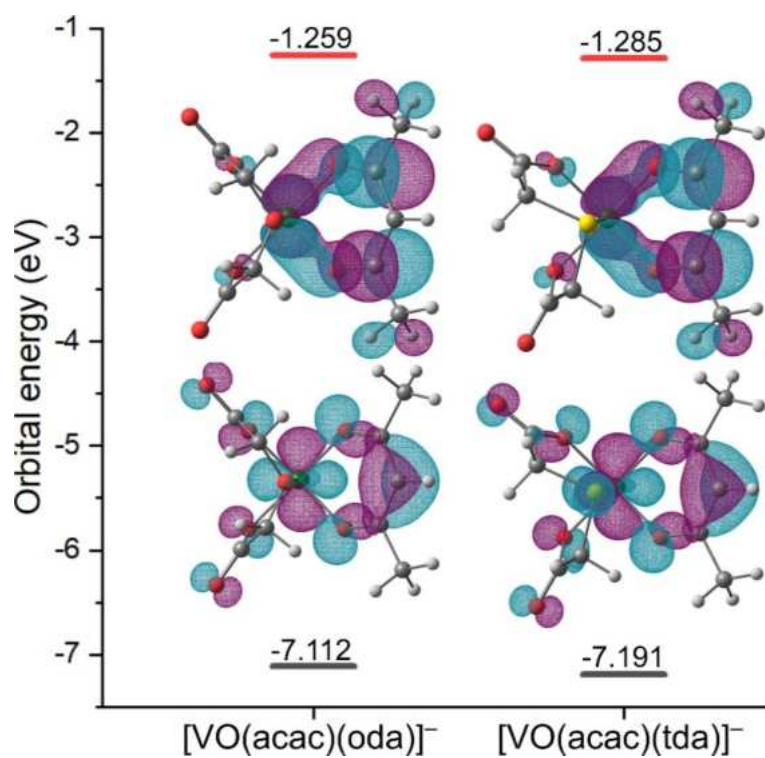


Figure S4. The HOMO (gray line) and LUMO (red line) orbital energies of the studied compounds, along with the corresponding contours (at a 0.03 isovalue).

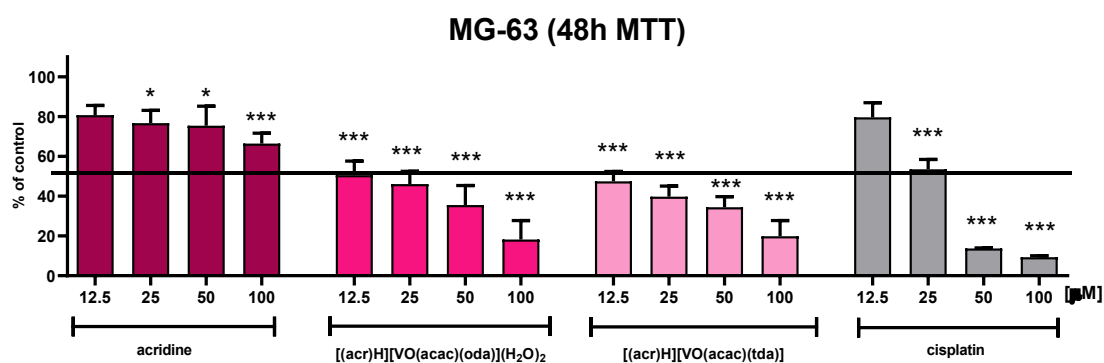
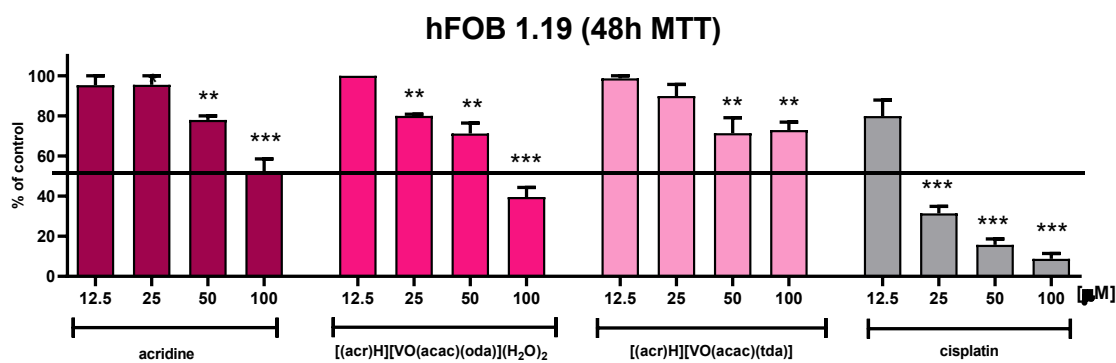


Figure S5. The MTT tests. The viability of the hFOB 1.19 cell line (non-cancer) and the MG-63 cell line after 48 hours of incubation with the investigated compounds, acridine acridinium complexes and cis-platin. Mean values \pm SD; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, compared to control cells set as 100%.

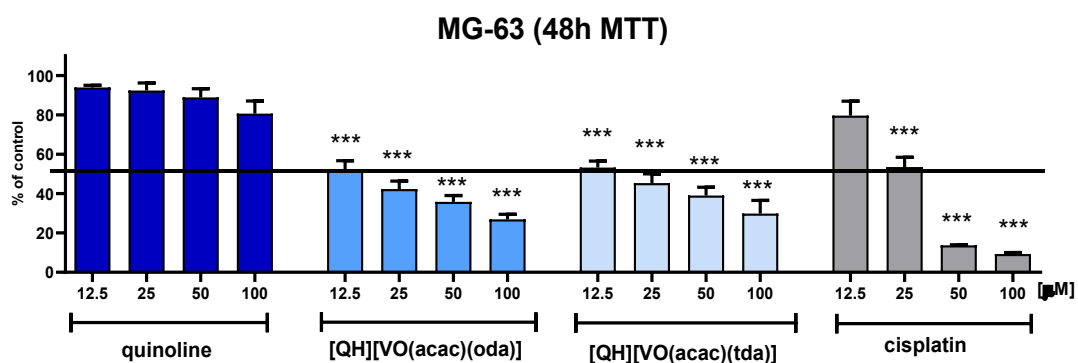
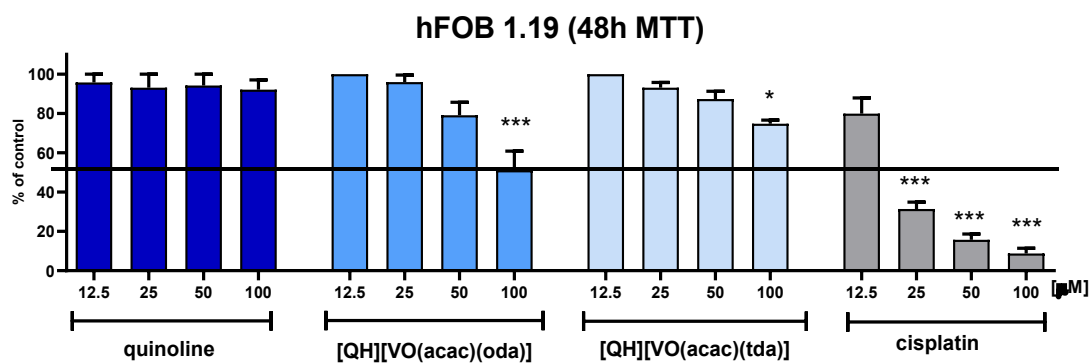


Figure S6. The MTT tests. The viability of the hFOB 1.19 cell line (non-cancer) and the MG-63 cell line after 48 hours of incubation with the investigated compounds, quinoline, quinolinium complexes and cis-platin. Mean values \pm SD; * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$, compared to control cells set as 100%.

The results of 24 hours viability assessment, MG63, annexin/propidium iodide staining

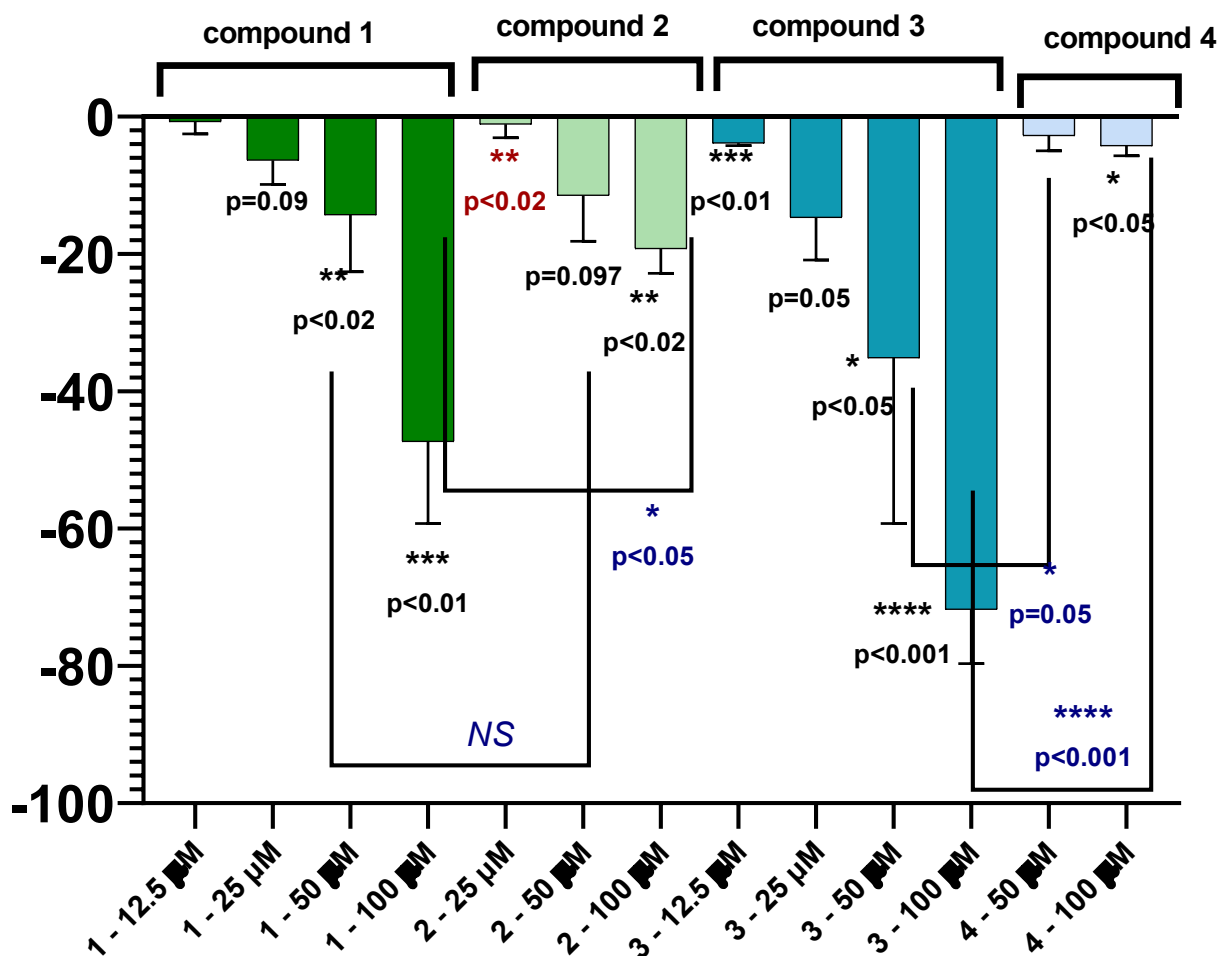


Figure S7. The results of the 24-hour viability assessment in MG63 cells treated with the compounds (1) [(acr)H][VO(acac)(tda)], (2) acridine, (3) [(Q)H][VO(acac)(tda)], (4) quinoline, and annexin/propidium iodide staining. The Y axis shows the change in cell survival compared to the control value. Black signs indicate statistically significant differences compared to control values, blue signs – statistically significant differences between the values of groups (1) [(acr)H][VO(acac)(tda)] and (2) acridine or the values of groups (3) [(Q)H][VO(acac)(tda)] and (4) quinoline.

The results of 48 hours viability assessment, MG63,
annexin/propidium iodide staining

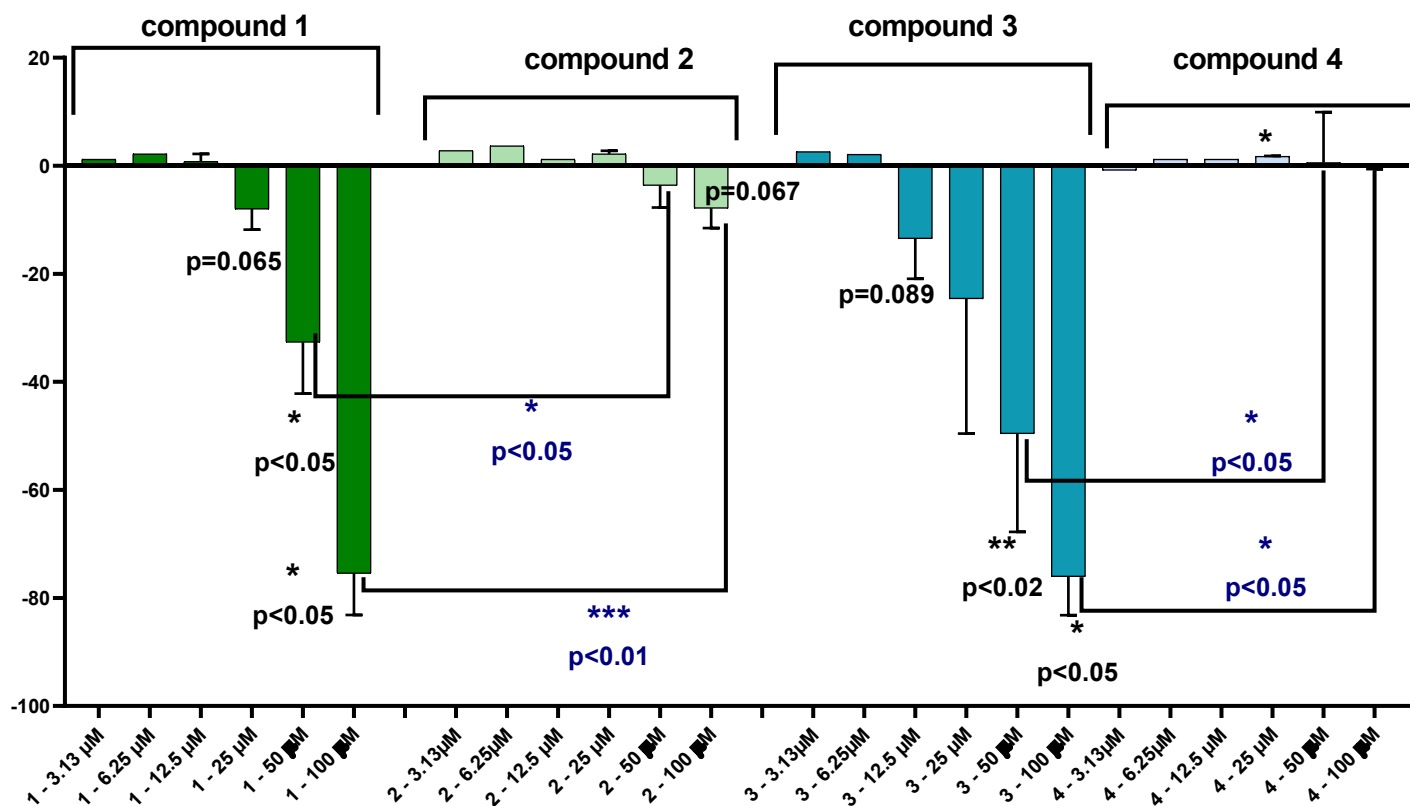


Figure S8. The results of the 48-hour viability assessment in MG63 cells treated with the compounds (1) [(acr)H][VO(acac)(tda)], (2) acridine, (3) [(Q)H][VO(acac)(tda)], (4) quinoline, and annexin/propidium iodide staining. The Y-axis shows the change in cell survival compared to the control value. Black signs indicate statistically significant differences compared to control values, blue signs – statistically significant differences between the values of groups (1) [(acr)H][VO(acac)(tda)] and (2) acridine or the values of groups (3) [(Q)H][VO(acac)(tda)] and (4) quinoline.

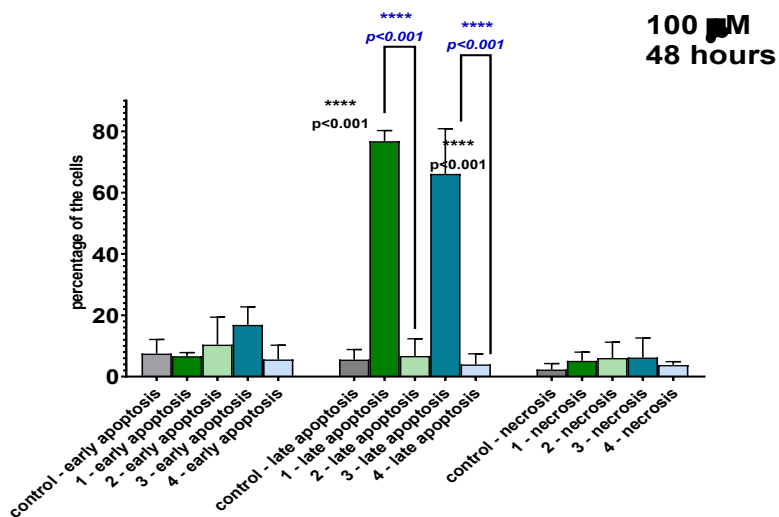
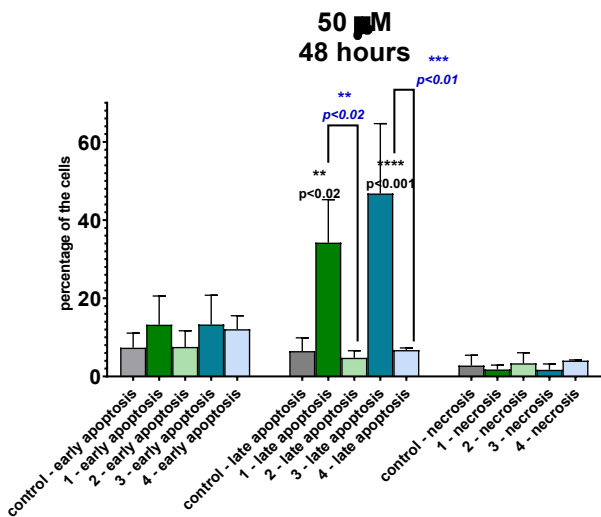
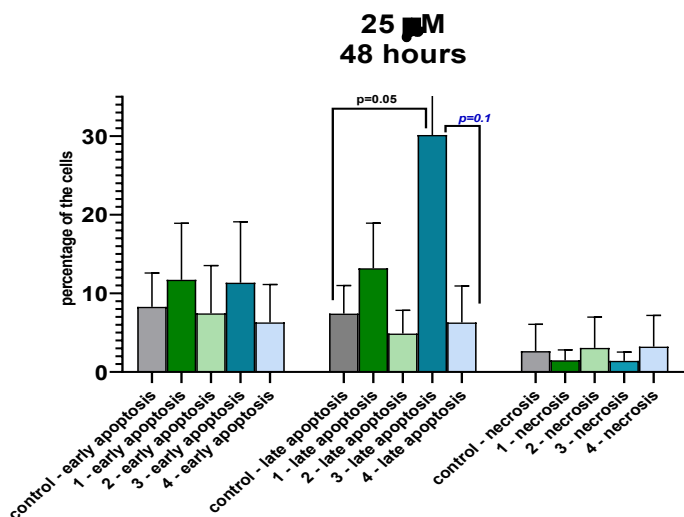


Figure S9. The results of the 48-hour viability assessment in MG63 cells treated with the compounds: (1) [(acr)H][VO(acac)(tda)], (2) acridine, (3) [(Q)H][VO(acac)(tda)], (4)

quinoline, annexin/propidium iodide staining. Along the Y axis is the percentage of cells. Black signs indicate statistically significant differences compared to control values, blue signs – statistically significant differences between the values of groups 1 and 2 or the values of groups 3 and 4

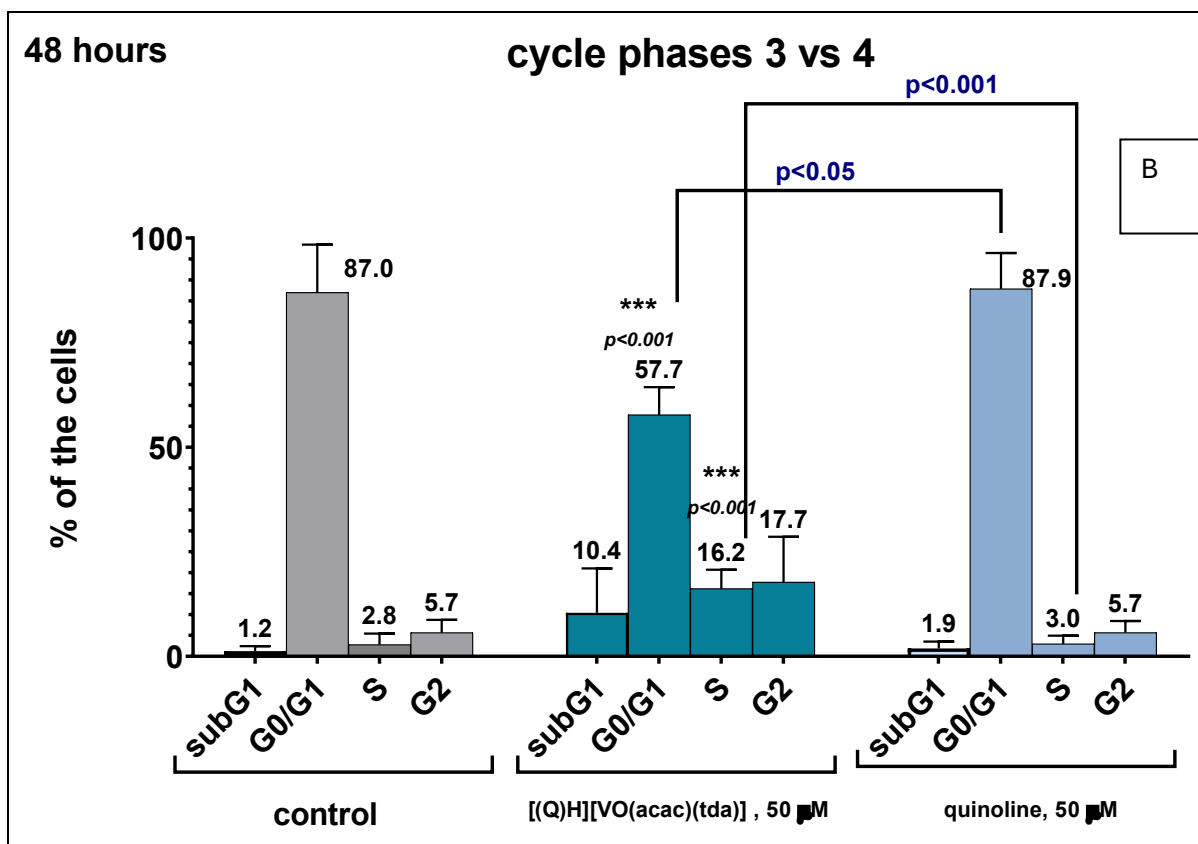
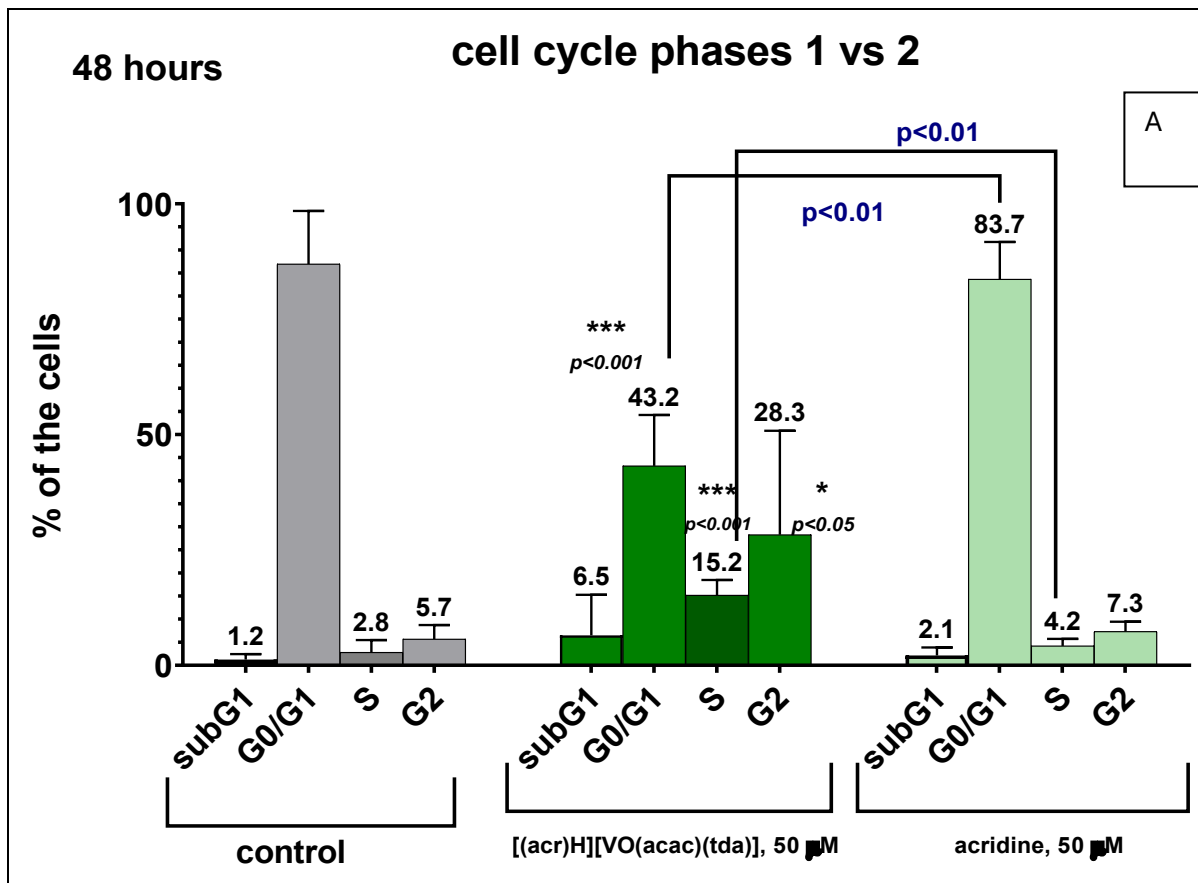
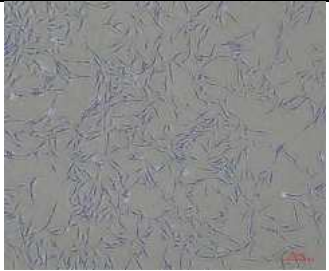
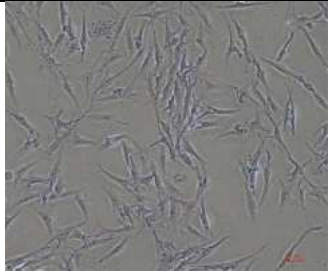
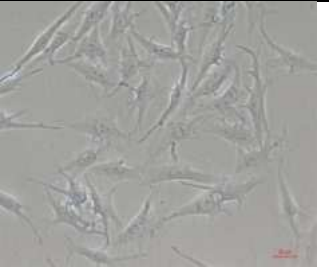
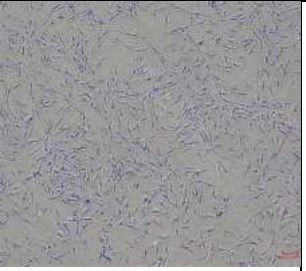
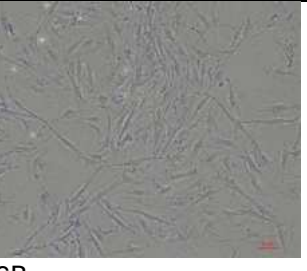
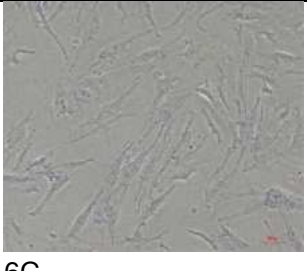


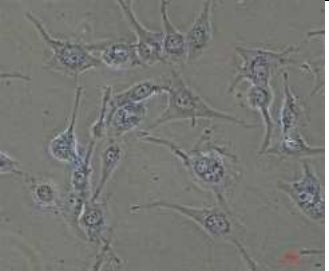
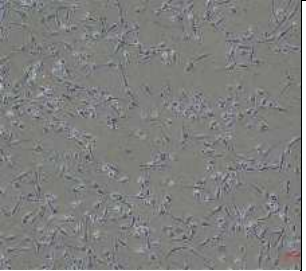
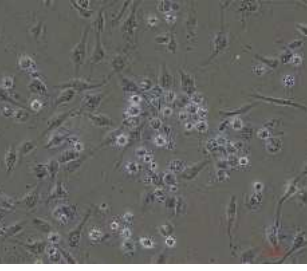
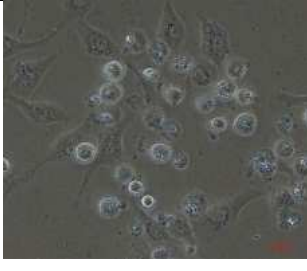
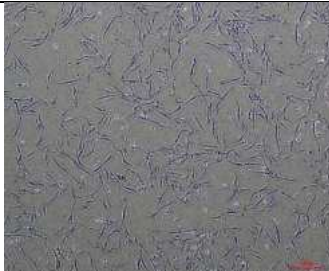
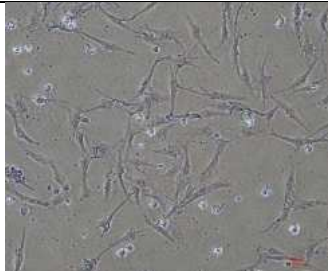
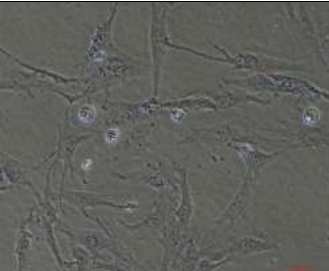
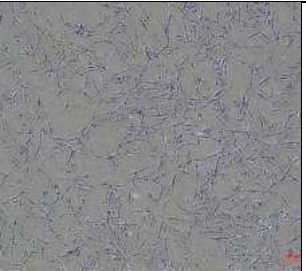
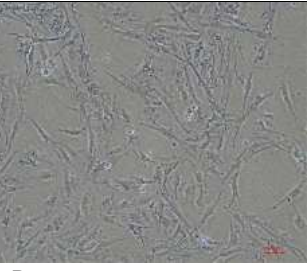
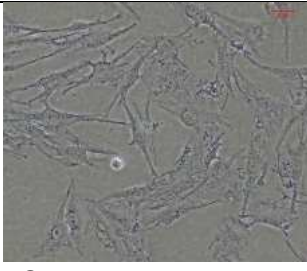


Figure S10. The results of 48 hours of cell cycle assessment in MG63 cells incubated with the investigated compounds at a concentration of 50 μ M, propidium iodide staining. Along the Y

axis is the percentage of cells. A – Cell cycle phases distribution for [(acr)H][VO(acac)(tda)] (1) and acridine (2). B. Cell cycle phases distribution for [QH][VO(acac)(tda)] (3) and quinoline (4). Black signs indicate statistically significant differences compared to control values, blue signs – statistically significant differences between the values of groups 1 and 2 or the values of groups 3 and 4.

24 hours			48 hours		
Control MG63 cells					
					
1A	1B	1C	6A	6B	6C
[(acr)H][VO(acac)(tda)], 50 μM					
					
2A	2B	2C	7A	7B	7C
Acridine (acr), 50 μM					
					
3A	3B	3C	8A	8B	8C

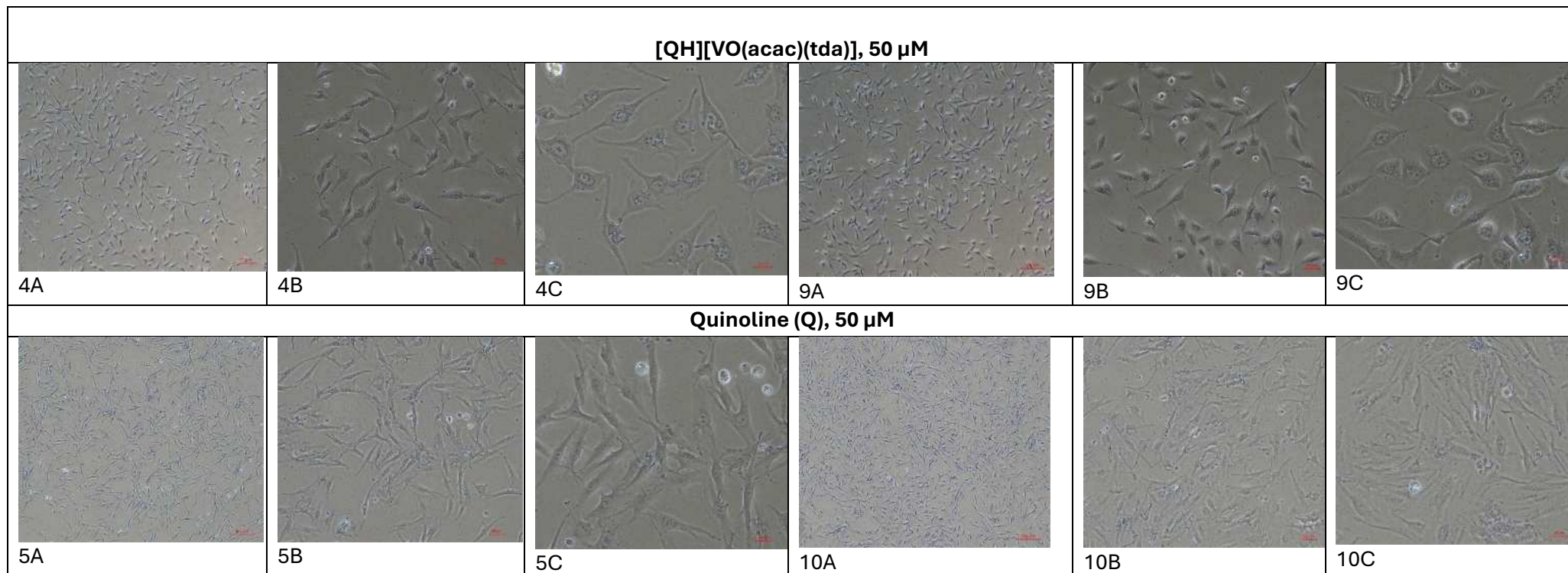


Figure S11. Microphotographs of MG63 cells incubated with the studied compounds for 24 hours or 48 hours. Typical morphological structure of the control cells (A1–A3) with only occasional round-shaped cells with the signs of apoptosis after 48 hours (6A–6C).

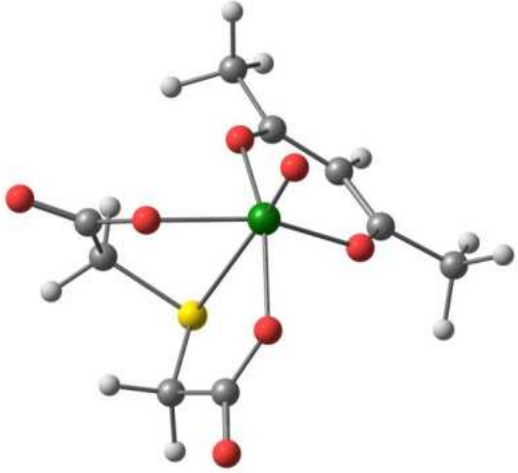
Description: Changes of the cells shape at the early term (after 24 hours) rounded shape of the cell, decreased quantity of the cells in the field of vision (2A, 2B), changes in the intracellular structures at high magnification (2C). Increase in the quantity of visible presumably apoptotic cells being round-shaped, detached and floating at later term (after 48 hours, 7A–7C), reduced number of the attached cells with the changes of the shape (rounded cells, 7B, 7C). Typical morphological structure of the cells is maintained, a slight reduction of the quantity of visible attached cells and a moderate increase in the quantity of the round-shaped cells with the signs of apoptosis (3A–3C, 8A–8C). Changes of the cells shape at the early term (after 24 hours) rounded shape of the cell, a significantly decreased quantity of the cells in the field of vision (4A, 4B), changes in the intracellular structures at high magnification (4C). Increase in the quantity of visible presumably apoptotic cells being round-shaped, detached and floating at later term (after 48 hours, 9A–9C), significantly reduced number of the attached cells with the changes of the shape (rounded cells, 9B, 9C). Typical morphological structure of the cells is maintained, a slight reduction of the quantity of visible attached cells and a slight increase in the quantity of the round-shaped cells with the signs of apoptosis (5A–5C, 10A–10C). The structure of the cells in this group is the most similar to that of control cells.

Tables

Table S1. Crystal and structure refinement data for compounds [QH][VO(acac)(tda)] (1) and [acr(H)][VO(acac)(tda)] (2)

Empirical formula	C ₂₂ H ₂₁ NO ₇ SV	C ₁₈ H ₁₈ NO ₇ SV
FW/g mol ⁻¹	494.40	444.34
Wavelength/ Å	1.54184	0.71073
Crystal system	triclinic	monoclinic
Space group	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>Cc</i>
<i>a</i> /Å	7.6379(1)	7.8773(2)
<i>b</i> /Å	9.4691(1)	33.6120(12)
<i>c</i> /Å	15.4346(2)	7.2277(2)
α /°	84.7470(1)	90
β /°	76.040(1)	92.248(3)
γ /°	81.062(1)	90
<i>V</i> /Å ³	1068.46	1912.22
<i>Z</i>	2	4
ρ_{calc} /g cm ⁻³	1.537	1.543
μ /mm ⁻¹	5.197	0.669
θ range for data collection/°	4.74 – 78.74	3.64 – 25.00
Reflections collected	45464	12945
Reflections unique	4371 [R _{int} =0.0528]	3381 [R _{int} =0.0344]
Data/restraints/parameters	4371/0/291	3381/2/255
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.122	1.060
Final R ₁ value (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	0.0302	0.0344
Final wR ₂ value (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	0.0852	0.0864
Final R ₁ value (all data)	0.0307	0.0369
Final wR ₂ value (all data)	0.0855	0.0881
CCDC number	xxx	xxx

Table S2. Equilibrium structure of $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$ with corresponding cartesian coordinates (in Å).

System	Coordinates			
	V	-0.009388000000	-0.266119000000	1.132481000000
	O	-1.420753000000	1.144101000000	0.964802000000
	C	-1.590298000000	2.049629000000	0.063609000000
	O	-2.222180000000	3.100517000000	0.259333000000
	C	-1.003513000000	1.812676000000	-1.320451000000
	H	-1.707714000000	2.184070000000	-2.072538000000
	H	-0.076025000000	2.395134000000	-1.407180000000
	S	-0.576399000000	0.086981000000	-1.629905000000
	C	-2.196025000000	-0.702068000000	-1.435466000000
	H	-2.453359000000	-1.255878000000	-2.343965000000
	H	-2.958087000000	0.077058000000	-1.298136000000
	O	-1.398726000000	-1.617923000000	0.668889000000
	C	-2.292366000000	-1.662118000000	-0.257376000000
	O	-3.241879000000	-2.463807000000	-0.247266000000
	C	3.040764000000	-2.555532000000	-0.844961000000
	H	3.271660000000	-3.232998000000	-0.013126000000
	H	3.957034000000	-2.300048000000	-1.384685000000
	H	2.349977000000	-3.081441000000	-1.517730000000
	O	1.287622000000	-1.559627000000	0.372833000000
	C	2.352291000000	-1.339203000000	-0.311310000000
O	1.261663000000	1.171163000000	0.656513000000	
C	2.872421000000	-0.063361000000	-0.579267000000	
H	3.775176000000	0.007067000000	-1.181215000000	
C	2.325429000000	1.119142000000	-0.066533000000	
C	2.969844000000	2.438820000000	-0.349281000000	
H	2.240512000000	3.079572000000	-0.864398000000	
H	3.868354000000	2.331090000000	-0.963309000000	
H	3.222465000000	2.925627000000	0.601633000000	
O	0.118881000000	-0.397940000000	2.710180000000	

Oświadczenia współautorów

1. Katarzyna Chmur-Wozińska
2. Jakub Brzeski
3. Justyna Budka
4. Jarosław Chojnacki
5. Iwona Inkielewicz-Stępnia
6. Katarzyna Kazimierczuk
7. Swathy Krishna Reghukumar
8. Damian Rosiak
9. Artur Sikorski
10. Aleksandra Tesmar
11. Olga Tovchiga
12. Dariusz Wyrzykowski
13. Magdalena Zdrowowicz-Żamojć

Katarzyna Chmur-Wozińska
Katedra Chemii Ogólnej i Nieorganicznej,
Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego
Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk
+48 58 523 50 58 / katarzyna.chmur@ug.edu.pl

Gdańsk, dnia 10.06.2025

OŚWIADCZENIE

Ja, niżej podpisana Katarzyna Chmur-Wozińska oświadczam, że mój wkład w publikacje wchodzące w skład mojej rozprawy doktorskiej był następujący:

P1. Exploring the Antitumor Efficacy of N-Heterocyclic Nitrilotriacetate Oxidovanadium(IV) Salts on Prostate and Breast Cancer Cells

Autorzy: Katarzyna Chmur, Aleksandra Tesmar, Magdalena Zdrowowicz, Damian Rosiak, Jarosław Chojnacki, Dariusz Wyrzykowski

Opublikowana: *Molecules* 2024, 29, 2924, liczba pkt. MNiSW – 140, IF = 4,2

Mój wkład w powstawanie publikacji jest następujący:

1. Konceptualizacja: udział przy planowaniu i projektowaniu eksperymentów
2. Przeprowadzenie badań: opracowanie warunków syntezy pozwalającej na otrzymanie monokryształów kompleksów z kationem akrydyniowym i chinoliniowym oraz zbadanie czystości otrzymanych związków
3. Interpretacja wyników spektroskopii w podczerwieni oraz rentgenostrukturalnych
4. Przygotowanie manuskryptu: przygotowanie formatowania zgodne z wymogami czasopisma
5. Wizualizacja: przygotowywanie ostatecznych wersji rysunków
6. Zarządzanie projektem: kompletowanie wyników badań, branie udział w dyskusjach nad projektem
7. Pozyskiwanie finansowania: finansowanie w ramach badań młodych naukowców BMN 2022 (539-T090-B111-24)

P2. Antitumour potential of aminopolycarboxylate-oxidovanadium(IV) complexes against human osteosarcoma cells

Autorzy: Katarzyna Chmur, Aleksandra Tesmar, Katarzyna Kazimierczuk, Artur Sikorski, Justyna Budka, Iwona Inkielewicz-Stępnik, Dariusz Wyrzykowski

Opublikowana: *Polyhedron* 2025, 269, 1-6, liczba pkt. MNiSW – 100, IF = 2,4

Mój wkład w powstawanie publikacji jest następujący:

1. Przeprowadzenie badań: opracowanie warunków syntezy pozwalającej na otrzymanie monokryształów kompleksu z kationem 4,4'-dimetoksy-2,2'-bipirydyniowym oraz zbadanie czystości otrzymanego związku
2. Interpretacja wyników dyfraktometrycznych
3. Zarządzanie danymi: przechowywanie wyników pomiarów rentgenostrukturalnych, biologicznych

Katarzyna Chmur-Wozińska

4. Przygotowanie manuskryptu: przygotowywanie opisów części eksperymentalnej, formatowania manuskryptu pod wymogi czasopisma
5. Branie udziału w dyskusjach nad odpowiedziami na uwagi recenzentów
6. Pozyskiwanie finansowania: finansowanie w ramach badań młodych naukowców BMN 2023 (539 – T090 – B979 – 23)

P3. Structural, physicochemical, and biological insights into novel (acetylacetonate)(oxydiacetato)oxidovanadium(IV) complexes with N-containing aromatic compounds

Autorzy: Katarzyna Chmur, Jakub Brzeski, Swathy Reghukmar, Aleksandra Tesmar, Artur Sikorski, Iwona Inkielewicz-Stępnia, Dariusz Wyrzykowski

Opublikowana: Chemistry-A European Journal 2025, 31, 1-9, liczba pkt. MNiSW – 140, IF = 3,9

Mój wkład w powstawanie publikacji jest następujący:

1. Konceptualizacja: udział przy planowaniu i projektowaniu eksperymentów
2. Przeprowadzenie badań: powtórna synteza oraz badanie czystości otrzymywanych związków
3. Interpretacja wyników dyfraktometrycznych i potencjometrycznych
4. Zarządzanie projektem: kompletowanie wyników badań, branie udziału w dyskusjach nad projektem
5. Zarządzanie danymi: przechowywanie wyników pomiarów rentgenostrukturalnych, biologicznych, potencjometrycznych
6. Przygotowanie manuskryptu: przygotowywanie opisów części eksperymentalnej, formatowanie manuskryptu pod wymogi czasopisma
7. Odpowiadanie na uwagi recenzentów (autor korespondencyjny)
8. Wizualizacja: przygotowanie schematów i rysunków
9. Pozyskiwanie finansowania: finansowanie w ramach badań młodych naukowców BMN 2023 i 2024 (539 – T090 – B979 – 23, 539 - T090 - B111 - 24)

P4. Thiodiacetate vs. oxydiacetate: physicochemical and biological properties of new heteroligand (acetylacetonate)oxidovanadium(IV) complexes

Autorzy: Dariusz Wyrzykowski, Katarzyna Chmur, Jakub Brzeski, Artur Sikorski, Olga Tovchiga, Justyna Budka, Iwona Inkielewicz-Stępnia, Aleksandra Tesmar

Manuskrypt przygotowany do wysłania

Mój wkład w powstawanie publikacji jest następujący:

1. Konceptualizacja: udział przy planowaniu i projektowaniu eksperymentów
2. Zarządzanie projektem: kompletowanie wyników badań, branie udziału w dyskusjach nad projektem
3. Przeprowadzenie badań: powtórna synteza oraz badanie czystości otrzymywanych związków
4. Zarządzanie danymi: przechowywanie wyników pomiarów rentgenostrukturalnych, biologicznych
5. Przygotowanie manuskryptu: przygotowywanie opisów części eksperymentalnej, formatowanie manuskryptu pod wymogi czasopisma

Katarzyna Chmur-Wojnińska

dr Jakub Brzeski
Katedra Chemii Bionieorganicznej
Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego
Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk
+48 58 523 54 21 / jakub.brzeski@ug.edu.pl

Gdańsk, dnia 04.06.2025

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że jestem współautorem następujących publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Chmur-Wozińskiej:

P3. Structural, physicochemical, and biological insights into novel (acetylacetonate)(oxydiacetato)oxidovanadium(IV) complexes with N-containing aromatic compounds

Autorzy: Katarzyna Chmur, Jakub Brzeski, Swathy Reghukumar, Aleksandra Tesmar, Artur Sikorski, Iwona Inkielewicz-Stępnia, Dariusz Wyrzykowski

Opublikowana: Chemistry-A European Journal 2025, 31, 1-9, liczba pkt. MNiSW – 140, IF = 3,9

Mój wkład w powstanie powyższego artykułu polegał na przeprowadzeniu obliczeń kwantowochemicznych oraz opracowaniu i opisanu ich wyników w manuskrypcie.

P4. Thiodiacetate vs. oxydiacetate: physicochemical and biological properties of new heteroligand (acetylacetonate)oxidovanadium(IV) complexes

Autorzy: Dariusz Wyrzykowski, Katarzyna Chmur, Jakub Brzeski, Artur Sikorski, Olga Tovchiga, Justyna Budka, Iwona Inkielewicz-Stępnia, Aleksandra Tesmar

Manuskrypt przygotowany do wysłania

Mój wkład w powstanie powyższego artykułu polegał na przeprowadzeniu obliczeń kwantowochemicznych oraz opracowaniu i opisanu ich wyników w manuskrypcie.



mgr Justyna Budka
Katedra i Zakład Patofizjologii Farmaceutycznej
Wydział Farmaceutyczny Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
justyna.budka@gumed.edu.pl

Gdańsk, dnia ...10/06/2021...

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że jestem współautorem następujących publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Chmur-Wozińskiej:

P2. Antitumour potential of aminopolycarboxylate-oxidovanadium(IV) complexes against human osteosarcoma cells

Autorzy: Katarzyna Chmur, Aleksandra Tesmar, Katarzyna Kazimierczuk, Artur Sikorski, Justyna Budka, Iwona Inkielewicz-Stępnik, Dariusz Wyrzykowski

Opublikowana: Polyhedron 2025, 269, 1-6, liczba pkt. MNiSW – 100, IF = 2,4

Mój wkład w powstanie powyższego artykułu polegał na przeprowadzeniu eksperymentów biologicznych (test MTT), wykonaniu analizy formalnej i zarządzaniu danymi.

P4. Thiodiacetate vs. oxydiacetate: physicochemical and biological properties of new heteroligand (acetylacetonate)oxidovanadium(IV) complexes

Autorzy: Dariusz Wyrzykowski, Katarzyna Chmur, Jakub Brzeski, Artur Sikorski, Olga Tovchiga, Justyna Budka, Iwona Inkielewicz-Stępnik, Aleksandra Tesmar

Manuskrypt przygotowany do wysłania

Mój wkład w powstanie powyższego artykułu polegał na przeprowadzeniu eksperymentów biologicznych (test MTT), wykonaniu analizy formalnej i zarządzaniu danymi.



prof. dr hab. inż. Jarosław Chojnacki
Katedra Chemii Nieorganicznej
Wydział Chemiczny Politechniki Gdańskiej
ul. G. Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk

Gdańsk, dnia 19 maja 2025

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że jestem współautorem następującej publikacji wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Chmur-Wozińskiej:

P1. Exploring the Antitumor Efficacy of N-Heterocyclic Nitrilotriacetate Oxidovanadium(IV) Salts on Prostate and Breast Cancer Cells

Autorzy: Katarzyna Chmur, Aleksandra Tesmar, Magdalena Zdrowowicz, Damian Rosiak, Jarosław Chojnacki, Dariusz Wyrzykowski

Opublikowana: Molecules 2024, 29, 2924, liczba pkt. MNiSW – 140, IF = 4,2

Mój wkład w powstanie powyższego artykułu polegał na interpretacji eksperymentów krystalograficznych, napisaniu i przygotowaniu manuskryptu w części opisującej rentgenowską analizę strukturalną i zapewnieniu źródła finansowania dla badań dyfrakcyjnych.



prof. dr hab. Iwona Inkielewicz-StępniaK
Katedra i Zakład Patofizjologii Farmaceutycznej
Wydział Farmaceutyczny Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
iwona.inkielewicz-stepniak@gumed.edu.pl

Gdańsk, dnia 09.06.2025 r.

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że jestem współautorem następujących publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Chmur-Wozińskiej:

P2. Antitumour potential of aminopolycarboxylate-oxidovanadium(IV) complexes against human osteosarcoma cells

Autorzy: Katarzyna Chmur, Aleksandra Tesmar, Katarzyna Kazimierczuk, Artur Sikorski, Justyna Budka, Iwona Inkielewicz-StępniaK, Dariusz Wyrzykowski

Opublikowana: Polyhedron 2025, 269, 1-6, liczba pkt. MNiSW – 100, IF = 2,4

Mój wkład w powstanie powyższego artykułu polegał na opracowaniu metodologii, przeprowadzeniu eksperymentów biologicznych, wykonaniu analizy formalnej i zarządzaniu danymi.

P3. Structural, physicochemical, and biological insights into novel (acetylacetonate)(oxydiacetato)oxidovanadium(IV) complexes with N-containing aromatic compounds

Autorzy: Katarzyna Chmur, Jakub Brzeski, Swathy Reghukmar, Aleksandra Tesmar, Artur Sikorski, Iwona Inkielewicz-StępniaK, Dariusz Wyrzykowski

Opublikowana: Chemistry-A European Journal 2025, 31, 1-9, liczba pkt. MNiSW – 140, IF = 3,9

Mój wkład w powstanie powyższego artykułu polegał na opracowaniu metodologii, przeprowadzeniu eksperymentów biologicznych, wykonaniu analizy formalnej i zarządzaniu danymi.

P4. Thiodiacetate vs. oxydiacetate: physicochemical and biological properties of new heteroligand (acetylacetonate)oxidovanadium(IV) complexes

Autorzy: Dariusz Wyrzykowski, Katarzyna Chmur, Jakub Brzeski, Artur Sikorski, Olga Tovchiga, Justyna Budka, Iwona Inkielewicz-StępniaK, Aleksandra Tesmar

Manuskrypt przygotowany do wysłania

Mój wkład w powstanie powyższego artykułu polegał na opracowaniu metodologii, przeprowadzeniu eksperymentów biologicznych, wykonaniu analizy formalnej i zarządzaniu danymi.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu
Patofizjologii Farmaceutycznej
Gdański Uniwersytet Medyczny

prof. dr hab. Iwona Inkielewicz-StępniaK

dr hab. Katarzyna Kazimierczuk
Katedra Chemii Nieorganicznej
Wydział Chemiczny Politechniki Gdańskiej
Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk
katarzyna.kazimierczuk@pg.edu.pl

Gdańsk, dnia 22.05.2025

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że jestem współautorem następującej publikacji wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Chmur-Wozińskiej:

P2. Antitumour potential of aminopolycarboxylate-oxidovanadium(IV) complexes against human osteosarcoma cells

Autorzy: Katarzyna Chmur, Aleksandra Tesmar, Katarzyna Kazimierczuk, Artur Sikorski, Justyna Budka, Iwona Inkielewicz-Stępnia, Dariusz Wyrzykowski

Opublikowana: Polyhedron 2025, 269, 1-6, liczba pkt. MNiSW – 100, IF = 2,4

Mój wkład w powstanie powyższego artykułu polegał na przeprowadzeniu eksperymentów dyfrakcyjnych, wykonaniu analizy formalnej oraz zarządzaniu danymi.

Katarzyna Kazimierczuk

mgr farm. Swathy Krishna Reghukumar
Katedra i Zakład Patofizjologii Farmaceutycznej
Wydział Farmaceutyczny Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
swathy.reghukumar@gumed.edu.pl

Gdańsk, dnia 20.05.25.

DECLARATION

I declare that I am a co-author of the following publication included in the doctoral dissertation of mgr Katarzyna Chmur-Wozińska:

P3. Structural, physicochemical, and biological insights into novel (acetylacetonate)(oxydiacetato)oxidovanadium(IV) complexes with N-containing aromatic compounds

Autorzy: Katarzyna Chmur, Jakub Brzeski, Swathy Reghukumar, Aleksandra Tesmar, Artur Sikorski, Iwona Inkielewicz-Stępniak, Dariusz Wyrzykowski

Opublikowana: Chemistry-A European Journal 2025, 31, 1-9, liczba pkt. MNiSW – 140, IF = 3,9

My contribution to the above article was to conduct the experiments, perform the formal analysis and data curation.


Swathy Krishna Reghukumar.

dr inż. Damian Rosiak
Katedra Chemii Nieorganicznej
Wydział Chemiczny Politechniki Gdańskiej
Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk
damianrosiak91@gmail.com

Gdańsk, dnia 22.05.2025

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że jestem współautorem następującej publikacji wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Chmur-Wozińskiej:

P1. Exploring the Antitumor Efficacy of N-Heterocyclic Nitrilotriacetate Oxidovanadium(IV) Salts on Prostate and Breast Cancer Cells

Autorzy: Katarzyna Chmur, Aleksandra Tesmar, Magdalena Zdrowowicz, Damian Rosiak, Jarosław Chojnacki, Dariusz Wyrzykowski

Opublikowana: Molecules 2024, 29, 2924, liczba pkt. MNiSW – 140, IF = 4,2

Mój wkład w powstanie powyższego artykułu polegał na opracowaniu metodologii i przeprowadzeniu eksperymentów dyfrakcyjnych, zarządzaniu danymi, opisie struktur krystalograficznych, opracowaniu wizualizacji 3D, edycji manuskryptu i odpowiadaniu na recenzje.

Damian Rosiak

dr hab. Artur Sikorski, prof. UG
Katedra Chemii Fizycznej
Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego
Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk
+48 58 523 51 12 / artur.sikorski@ug.edu.pl

Gdańsk, dnia 04.06.2025

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że jestem współautorem następujących publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Chmur-Wozińskiej:

P2. Antitumour potential of aminopolycarboxylate-oxidovanadium(IV) complexes against human osteosarcoma cells

Autorzy: Katarzyna Chmur, Aleksandra Tesmar, Katarzyna Kazimierczuk, Artur Sikorski, Justyna Budka, Iwona Inkielewicz-Stępnik, Dariusz Wyrzykowski

Opublikowana: Polyhedron 2025, 269, 1-6, liczba pkt. MNiSW – 100, IF = 2,4

P3. Structural, physicochemical, and biological insights into novel (acetylacetonate)(oxydiacetato)oxidovanadium(IV) complexes with N-containing aromatic compounds

Autorzy: Katarzyna Chmur, Jakub Brzeski, Swathy Reghukmar, Aleksandra Tesmar, Artur Sikorski, Iwona Inkielewicz-Stępnik, Dariusz Wyrzykowski

Opublikowana: Chemistry-A European Journal 2025, 31, 1-9, liczba pkt. MNiSW – 140, IF = 3,9

P4. Thiodiacetate vs. oxydiacetate: physicochemical and biological properties of new heteroligand (acetylacetonate)oxidovanadium(IV) complexes

Autorzy: Dariusz Wyrzykowski, Katarzyna Chmur, Jakub Brzeski, Artur Sikorski, Olga Tovchiga, Justyna Budka, Iwona Inkielewicz-Stępnik, Aleksandra Tesmar

Manuskrypt przygotowany do wysłania

Mój wkład w powstanie powyższych artykułów polegał na przeprowadzeniu eksperymentów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej na monokryształach, wykonaniu analizy formalnej, przygotowaniu opisów, rysunków oraz tabel dotyczących struktur krystalicznych badanych związków oraz zarządzaniu danymi.

Sikorski Artur

dr Aleksandra Tesmar
Katedra Chemii Ogólnej i Nieorganicznej
Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego
Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk
+48 58 523 50 56 / aleksandra.tesmar@ug.edu.pl

Gdańsk, dnia 23.05.2025r.

OŚWIADCZENIE


Dot. Współautorstwa w publikacji naukowej.

P1. Exploring the Antitumor Efficacy of N-Heterocyclic Nitrilotriacetate Oxidovanadium(IV) Salts on Prostate and Breast Cancer Cells

Autorzy: Katarzyna Chmur, Aleksandra Tesmar, Magdalena Zdrowowicz, Damian Rosiak, Jarosław Chojnacki, Dariusz Wyrzykowski

Opublikowana: Molecules 2024, 29, 2924, liczba pkt. MNiSW – 140, IF = 4,2

Oświadczam, że jestem współautorem wyżej wymienionej publikacji, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Chmur-Wozińskiej. Mój wkład w powstanie tego artykułu obejmował: dyskusję nad koncepcją pracy, opracowanie metod syntezy związków kompleksowych, syntezę oraz analizę składu soli kompleksowych z kationem 1,10-fenantroliniowym oraz kationem 2,2'-bipirydyniowym. Współuczestniczyłam również w dyskusji wyników, przygotowaniu oraz edycji manuskryptu, a także w odpowiadaniu na uwagi recenzentów.

Uniwersytet Gdański
Wydział Chemii
Katedra Chemii Ogólnej i Nieorganicznej

dr Aleksandra Tesmar

dr Aleksandra Tesmar
Katedra Chemii Ogólnej i Nieorganicznej
Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego
Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk
+48 58 523 50 56 / aleksandra.tesmar@ug.edu.pl

Gdańsk, dnia 23.05.2025r.

OŚWIADCZENIE

Dot. Współautorstwa w publikacji naukowej.

P2. Antitumour potential of aminopolycarboxylate-oxidovanadium(IV) complexes against human osteosarcoma cells

Autorzy: Katarzyna Chmur, Aleksandra Tesmar, Katarzyna Kazimierczuk, Artur Sikorski, Justyna Budka, Iwona Inkielewicz-Stępniań, Dariusz Wyrzykowski

Opublikowana: Polyhedron 2025, 269, 1-6, liczba pkt. MNiSW – 100, IF = 2,4

Oświadczam, że jestem współautorem wyżej wymienionej publikacji, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Chmur-Wozińskiej. Mój wkład w powstanie tego artykułu polegał na dyskusji nad koncepcją badań, współudziale w analizie otrzymanych wyników, przygotowaniu oraz edycji manuskryptu, a także w odpowiadaniu na uwagi recenzentów.

Uniwersytet Gdański
Wydział Chemii
Katedra Chemii Ogólnej i Nieorganicznej
A. Tesmar
dr Aleksandra Tesmar

dr Aleksandra Tesmar
Katedra Chemii Ogólnej i Nieorganicznej
Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego
Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk
+48 58 523 50 56 / aleksandra.tesmar@ug.edu.pl

Gdańsk, dnia 23.05.2025r.

OŚWIADCZENIE


Dot. Współautorstwa w publikacji naukowej.

P3. Structural, physicochemical, and biological insights into novel (acetylacetonate)(oxydiacetato)oxidovanadium(IV) complexes with N-containing aromatic compounds

Autorzy: Katarzyna Chmur, Jakub Brzeski, Swathy Reghukmar, Aleksandra Tesmar, Artur Sikorski, Iwona Inkielewicz-Stępnia, Dariusz Wyrzykowski

Opublikowana: Chemistry-A European Journal 2025, 31, 1-9, liczba pkt. MNiSW – 140, IF = 3,9

Oświadczam, że jestem współautorem wyżej wymienionej publikacji, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Chmur-Wozińskiej. Mój wkład w powstanie tego artykułu polegał na dyskusji dotyczącej koncepcji pracy, opracowaniu metod syntezy związków kompleksowych, syntezie oraz analizie składu otrzymanych kompleksów, opracowaniu metod krystalizacji związków, umożliwiających otrzymanie monokryształów odpowiednich do badań krystalograficznych. Brałam również udział w przygotowaniu manuskryptu.

Uniwersytet Gdański
Wydział Chemii
Katedra Chemii Ogólnej i Nieorganicznej

dr Aleksandra Tesmar

dr Aleksandra Tesmar
Katedra Chemii Ogólnej i Nieorganicznej
Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego
Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk
+48 58 523 50 56 / aleksandra.tesmar@ug.edu.pl

Gdańsk, dnia 09.06.2025r.

OŚWIADCZENIE

Dot. Współautorstwa w manuskrypcie publikacji naukowej. Na dzień 09.06.2025 r. praca jest przygotowywana do wysłania do czasopisma Chemisty A European Journal.

P4. Thiodiacetate vs. oxydiacetate: physicochemical and biological properties of new heteroligand (acetylacetonate)oxidovanadium(IV) complexes

Autorzy: Dariusz Wyrzykowski, Katarzyna Chmur, Jakub Brzeski, Artur Sikorski, Olga Tovchiga, Justyna Budka, Iwona Inkielewicz-Stępniaik*, Aleksandra Tesmar*

*autor korespondencyjny

Oświadczam, że jestem współautorem wyżej wymienionego manuskryptu publikacji, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Chmur-Wozińskiej. Mój wkład w powstanie tego artykułu polegał na dyskusji dotyczącej koncepcji pracy, opracowaniu metod syntezy związków kompleksowych, syntezie oraz analizie składu otrzymanych kompleksów, opracowaniu metod krystalizacji związków, umożliwiających otrzymanie monokryształów odpowiednich do badań krystalograficznych. Brałam udział w analizie otrzymanych wyników, jak również w przygotowaniu oraz edycji manuskryptu.

Aleksandra Tesmar

Olga Tovchiga

Katedra i Zakład Patofizjologii Farmaceutycznej

Wydział Farmaceutyczny Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

olga.tovchiga@gumed.edu.pl

Gdańsk, dnia 06.06.2025

OŚWIADCZENIE

I declare that I am a co-author of the following publication included in the doctoral dissertation of mgr Katarzyna Chmur-Wozińska:

P4. Thiodiacetate vs. oxydiacetate: physicochemical and biological properties of new heteroligand (acetylacetonate)oxidovanadium(IV) complexes

Autorzy: Dariusz Wyrzykowski, Katarzyna Chmur, Jakub Brzeski, Artur Sikorski, Olga Tovchiga, Justyna Budka, Iwona Inkielewicz-Stępnik, Aleksandra Tesmar

Manuskrypt przygotowany do wysłania

My contribution to the above article was to conduct the biological experiments (cell death type and cell cycle analysis), perform the formal analysis and data curation.

Olga Tovchiga

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że jestem współautorem następujących trzech publikacji (P1, P2 oraz P3) oraz jednego manuskryptu (P4) przygotowanego do wysłania. Wymienione prace (P1-P4) wchodzą w skład rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Chmur-Wozińskiej.

P1. Exploring the antitumor efficacy of N-heterocyclic nitrilotriacetate oxidovanadium(IV) salts on prostate and breast cancer cells

Autorzy: Katarzyna Chmur, Aleksandra Tesmar, Magdalena Zdrowowicz, Damian Rosiak, Jarosław Chojnacki, Dariusz Wyrzykowski

Opublikowana: *Molecules* 2024, 29, 2924, liczba pkt. MNiSW – 140, IF = 4,2

Mój wkład w powstanie powyższego artykułu polegał na opiece merytorycznej podczas opracowywania koncepcji pracy oraz metodologii, współudziale w pisaniu manuskryptu, nadzorowaniu pracy nad publikacją oraz odpowiadaniu na uwagi recenzentów.

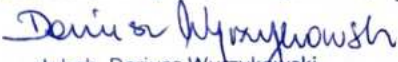
P2. Antitumour potential of aminopolycarboxylate-oxidovanadium(IV) complexes against human osteosarcoma cells

Autorzy: Katarzyna Chmur, Aleksandra Tesmar, Katarzyna Kazimierczuk, Artur Sikorski, Justyna Budka, Iwona Inkielewicz-Stępnik, Dariusz Wyrzykowski

Opublikowana: *Polyhedron* 2025, 269, 1-6, liczba pkt. MNiSW – 100, IF = 2,4

Mój wkład w powstanie powyższego artykułu polegał na opiece merytorycznej podczas opracowywania koncepcji pracy oraz metodologii, współudziale w pisaniu manuskryptu, nadzorowaniu pracy nad publikacją oraz odpowiadaniu na uwagi recenzentów.

KIEROWNIK
Katedra Chemii Ogólnej i Nieorganicznej



dr hab. Dariusz Wyrzykowski
profesor Uniwersytetu Gdańskiego

P3. Structural, physicochemical, and biological insights into novel (acetylacetonate)(oxydiacetato)oxidovanadium(IV) complexes with N-containing aromatic compounds

Autorzy: Katarzyna Chmur, Jakub Brzeski, Swathy Reghukmar, Aleksandra Tesmar, Artur Sikorski, Iwona Inkielewicz-Stępnik, Dariusz Wyrzykowski

Opublikowana: Chemistry-A European Journal 2025, 31, 1-9, liczba pkt. MNiSW – 140, IF = 3,9

Mój wkład w powstanie powyższego artykułu polegał na opiece merytorycznej podczas opracowywania koncepcji pracy oraz metodologii, współdziałanie w pisaniu manuskryptu, nadzorowaniu pracy nad publikacją oraz odpowiadaniu na uwagi recenzentów.

P4. Thiodiacetate vs. oxydiacetate: physicochemical and biological properties of new heteroligand (acetylacetonate)oxidovanadium(IV) complexes

Autorzy: Dariusz Wyrzykowski, Katarzyna Chmur, Jakub Brzeski, Artur Sikorski, Olga Tovchiga, Justyna Budka, Iwona Inkielewicz-Stępnik*, Aleksandra Tesmar*

* Corresponding authors

Manuskrypt przygotowany do wysłania

Mój wkład w powstanie powyższego artykułu polegał na opiece merytorycznej podczas opracowywania koncepcji pracy oraz metodologii, współdziałanie w pisaniu manuskryptu, nadzorowaniu pracy nad publikacją.

KIEROWNIK
Katedra Chemii Ogólnej i Nieorganicznej



dr hab. Dariusz Wyrzykowski
profesor Uniwersytetu Gdańskiego

dr Magdalena Zdrowowicz-Żamojć
Katedra Chemii Fizycznej
Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego
Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk
+48 58 523 51 17 / magdalena.zdrowowicz@ug.edu.pl

Gdańsk, dnia 19.05.2025

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że jestem współautorem następującej publikacji wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Chmur-Wozińskiej:

P1. Exploring the Antitumor Efficacy of N-Heterocyclic Nitrilotriacetate Oxidovanadium(IV) Salts on Prostate and Breast Cancer Cells

Autorzy: Katarzyna Chmur, Aleksandra Tesmar, Magdalena Zdrowowicz, Damian Rosiak, Jarosław Chojnacki, Dariusz Wyrzykowski

Opublikowana: Molecules 2024, 29, 2924, liczba pkt. MNiSW – 140, IF = 4,2

Mój wkład w powstanie powyższego artykułu polegał na opracowaniu metodologii, przeprowadzeniu eksperymentów biologicznych (test MTT, test LDH oraz analiza cyklu komórkowego), zarządzaniu danymi, pisaniu i przygotowaniu manuskryptu, edycji manuskryptu, odpowiadaniu na recenzje i wizualizacji.

Magdalena Zdrowowicz-Żamojć