

Резюмета на рецензираните публикации

(български и английски език)

на

на доц. д-р Галина Генчева,

представени за участие в конкурса за професор по

ПН 4.2 Химически науки (Аналитична химия),

обявен в ДВ, бр. 103 от 12.12.2023 год.

1. G. Gencheva, D. Tsekova, G. Gochev, D. Mehandjiev, P. R. Bontchev,
Monomeric Au(II) complex with hematoporphyrin IX,
Inorganic Chemistry Communications, 6 (1) 2003, 325-328, doi:10.1016/S1387-7003(02)00747-5.

Abstract: A stable monomeric Au(II) complex has been synthesized in the course of the Au(III)–hematoporphyrin IX (Hp, I) interaction in aqueous alkaline solution. Distorted octahedral structures with $(d_{xy})^1$ ground state and general formula $\text{Au(II)Hp}_{-2\text{H}} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ are suggested for the complex. Gold is located in the hole of the porphyrin macrocycle and two water molecules are in the axial position. The oxidation state +2 of gold was proven by the corresponding EPR signal and the μ_{eff} value of 2.20 BM obtained. The α^2 value of 0.56 indicated a high degree of covalency of the gold–nitrogen bonds.

Резюме: Стабилен моноядрен комплекс на Au(II) беше получен в хода на взаимодействието на Au(III) и хематопорфирин IX във водно-алкална среда. За комплекса е предложена структура на деформиран октаедър с електронна конфигурация $(d_{zy})^1$ и състав $\text{Au(II)Hp}_{-2\text{H}} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Au е координиран в порфириновия пръстен към четирите N-атома. Степента на окисление +2 на златото е доказана с наблюдавания ЕПР- сигнал и с определената стойност на ефективния магнитен момент. Определената стойност на α^2 -коефициента 0.56, показва висока степен на ковалентност на връзката Au-N(Hp).

2. V. Vassileva, G. Gencheva, E. Russeva, S. Varbanov, R. Scopelliti, E. Tashev,
Coordination of (aminoalkyloxymethyl)dimethylphosphine oxides with palladium(II). Crystal structure of trans-bis[2-(dimethylphosphinoylmethoxy-1,1-dimethylethylamine)]palladium(II) dichloride,
Inorganica Chimica Acta, 358, (13), 2005, 3671-3679, doi:10.1016/j.ica.2005.07.016.

Abstract: The synthesis, structure, and spectroscopic properties of novel palladium(II) chloro complexes with a series of (aminoalkyloxymethyl)dimethylphosphine oxides (AOPO) are reported. The complexes with the general formula $\text{PdCl}_2(\text{N,N}'\text{-AOPO}_2)$ were obtained by the reaction of $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ with the ligands in dry ethanol. The crystal structure of the *trans-bis*[2-(dimethylphosphinoylmethoxy-1,1-dimethylethylamine)]palladium(II) dichloride has been determined from single-crystal X-ray diffraction data. The compound crystallizes in a monoclinic crystal system with a $P21/n$ space group. The square-planar coordination sphere of palladium consists of two N atoms from two aminoalkyldimethylphosphine ligands and two Cl atoms in trans-arrangement. The AOPO ligand has monodentate coordination through the NH_2 group. The Pd–N and Pd–Cl distances are 2.0610(14) Å and 2.3225(4) Å, respectively. The preparation of complexes with a composition $\text{PdCl}_2(\text{AOPO})_2$ in chloroform solution is also reported.

Резюме: Докладвани са получаването, структурата и спектралните характеристики на нови паладий(II)-хлорокомплекси на серия аминокфункционализирани третични фосфиноксиди (aminoalkyloxymethyl)dimethylphosphine oxides (АОРО). Комплекси с обща формула PdCl₂(N,N'-АОРО₂) бяха получени от взаимодействието на PdCl₂(CH₃CN)₂ лигандите в безводен етанол. Кристалната структура на the *trans*-bis[2-(dimethylphosphinoylmethoxy-1,1-dimethylethylamine)]PdCl₂ беше определена с метода на монокристална рентгенова дифракция. Съединението кристализира в моноклинна кристална система с *P21/n* пространствена група. В комплекса Pd е с плоскоквадратна координация от два N атома от органичния лиганд и два Cl лиганда. Лигандът АОРО се координира като монодентатен през NH₂-групата. Дължините на връзките Pd-N и P-Cl са 2.0610(14) Å и 2.3225(4) Å, съответно. Съставът и структурата на останалите комплекси са определени на основата на спектрални данни, получени с методите на ИЧ- и ЯМР- спектроскопии. Получаването на комплексите в разтвор на хлороформ е докладвано също.

3. G. Gencheva, D. Tsekova, G. Gochev, G. Momekov, G. Tyuliev, V. Skumryev, M. Karaivanova, P. R. Bontchev,
Synthesis, structural characterization, and cytotoxic activity of novel paramagnetic platinum hematoporphyrin IX complexes: Potent antitumor agents,
Metal-Based Drugs, (2007), 67376, doi:10.1155/2007/67376

Abstract: Three novel stable Pt(III) complexes with distorted octahedral structure and (d_z²)¹ ground state have been obtained in the course of Pt(II)-hematoporphyrin IX ((7,12-bis(1-hydroxyethyl)-3,8,13,17-tetramethyl-21H-23H-porphyn-2,18-dipropionic acid), Hp) interaction in alkaline aqueous medium and aerobic conditions. A redox interaction also takes place together with the complexation process leading to the formation of Pt(III) species and organic radicals. The processes in the reaction system and the structure of the complexes formed *cis*-[Pt(III)(NH₃)₂(Hp_{-3H})(H₂O)₂] \cdot H₂O **1**, [Pt(III)(Hp_{-3H})(H₂O)₂] \cdot H₂O **2**, and [Pt((O,O)Hp_{-2H})Cl(H₂O)₃] **3**, were studied by UV-Vis, IR, EPR and XPS spectra, thermal (TGS, DSC), potentiometric and magnetic methods. The newly synthesized complexes show promising cytotoxic activity comparable with that of *cis*-platin in *in vitro* tests against a panel of human leukemia cell lines. The observed cytotoxicity of complex **2** against SKW-3 cells (KE-37 derivative) is due to induction of cell death through apoptosis.

Резюме: Три нови стабилни Pt(III) комплекса със структура на деформиран октаедър и електронна конфигурация (d_z²)¹ са получени в хода на взаимодействието Pt(II)-хематопорфирин IX ((7,12-бис(1-хидроксиетил)-3,8,13,17-тетраметил-21H-23H-порфин-2,18-дипропионова киселина), Hp) във водна основна среда и стайни условия. Заедно с процеса на комплексообразуване, протича окислително редукционен процес и се получават Pt(III) химични видове и органични радикали. Процесите в реакционната система и структурата на образуваните комплекси *cis*-[Pt(III)(NH₃)₂(Hp_{-3H})(H₂O)₂] \cdot H₂O **1**, [Pt(III)(Hp_{-3H})(H₂O)₂] \cdot H₂O **2** и [Pt((O,O)Hp_{-2H})Cl(H₂O)₃] **3**, са изучени с UV-Vis, IR, EPR и XPS спектроскопии, термични (TGS, DSC), потенциометрични и магнитни методи. Новосинтезираните комплекси показват обещаваща цитотоксична активност, сравнима с тази на *cis*-платин в *in vitro* тестове срещу панел от клетъчни линии с левкемичен произход. Наблюдаваната цитотоксичност на комплекс **2** срещу SKW-3 клетки (производна на KE-37) се дължи на индуцирането на клетъчна смърт чрез апоптоза.

4. D. T. Tsekova, G. G. Gencheva, P. R. Bontchev,
Mode of coordination of the polydentate ligand hematoporphyrin IX with Pt(III), Pd(III), Au(II) and Cu(II). An overview, Comptes Rendus de L'Academie Bulgare des Sciences, 61(6), 2008, 731-738.

Abstract: Three different types of coordination of the polydentate ligand hematoporphyrin IX ((7,12-bis(1-hydroxyethyl)-3,8,13,17-tetramethyl-21H-23H-porphyn-2,18-dipropionic acid, Hp) were found studying its interaction with the transition metal ions Pt(II), Pd(II), Au(III) and Cu(II). Due to its redox properties and the significant flexibility of the porphyrin moiety, the ligand is capable of stabilizing the intermediate oxidation state +3 for platinum and palladium, and +2 for gold. The mode of hematoporphyrin coordination observed in the complexes thus formed of Pt(III), Pd(III), Au(II) and Cu(II) is discussed as a function of the metal properties and reaction conditions.

Резюме: Три различни типа координация на полидентатния лиганд хематопорфирин IX ((7,12-бис(1-хидроксиетил)-3,8,13,17-тетраметил-21H-23H-порфин-2,18-дипропионова киселина, Hp) са установени при изучаване на взаимодействията му с йоните на преходните метали Pt(II), Pd(II), Au(III) и Cu(II). Благодарение на окислително-редукционните си свойства и значителната гъвкавост на порфириновия пръстен, лигандът е способен да стабилизира междинна степен на окисление +3 за платина и паладий и +2 за злато. Начинът на координация на хематопорфирина, наблюдаван в получените комплекси с Pt(III), Pd(III), Au(II) и Cu(II) е обсъден като функция на природата на металните йони и реакционните условия.

5. D. T. Tsekova, G. P. Gochev, G. G. Gencheva, P. R. Botchev,
Magnetic and spectroscopic methods for structural characterization of paramagnetic hematoporphyrin IX complex with Cu(II),
Eurasian Journal of Analytical Chemistry, 3(1) 2008, pp.79-90.
<http://eurasianjournals.com/EJAC/index.php/ej/article/view/349/351>

Abstract: A paramagnetic metalloporphyrins type complex, [Cu(II)(Hp_{2H})]·2H₂O has been obtained during the reaction of Cu(II) and hematoporphyrin IX ((7,12-bis(1-hydroxyethyl)-3,8,13,17-tetramethyl-21H-23H-porphyn-2,18-dipropionic acid), Hp) in alkaline aqueous medium. The solution and solid-state structure of the complex were studied through UV-Vis, IR, and EPR spectroscopic methods. The applied simulation procedure using the parameters from the experimental EPR spectrum proved the square planar structure of the complex with symmetrical coordination of the porphyrin ligand to Cu(II) via the four pyrrole N-atoms in the porphyrin macrocycle.

Резюме: Получен е парамагнитен металопорфиринов тип комплекс със състав: [Cu(II)(Hp_{2H})]·2H₂O от взаимодействието на Cu(II) и хематопорфирин IX ((7,12-бис(1-хидроксиетил)-3,8,13,17-тетраметил-21H-23H-порфин-2,18-дипропионова киселина) - Hp) във водно основна среда. Структурата на комплекса в твърдото състояние и в разтвор е изучена с UV-Vis, IR и EPR спектроскопски методи. Приложената симулационна процедура с параметрите от експерименталния EPR спектър доказва плоско квадратната структура на комплекса, в който Cu(II) е със симетрична координация към четирите пиролни N-атома в порфириновия макроцикъл.

6. G. Momekov, D. Ferdinandov, S. Konstantinov, S. Arpadjan, D. Tsekova, G. Gencheva, P. R. Botchev, M. Karaivanova,

In vitro evaluation of a stable monomeric gold(II) complex with hematoporphyrin IX: Cytotoxicity against tumor and kidney cells, cellular accumulation, and induction of apoptosis, Bioinorganic Chemistry and Applications, том:2008, 2008, Article ID 36 7471, 8 pages doi:10.1155/2008/367471.

Abstract: The antineoplastic potential of a stable monomeric Au(II) complex with hematoporphyrin IX (Hp), namely $[\text{Au}(\text{II})\text{Hp}_{-2\text{H}}(\text{H}_2\text{O})_2]$, was investigated in a panel of tumor cell lines. The complex exhibits strong cytotoxicity, whereby the leukemia- and lymphoma-derived cell lines are more sensitive, with IC_{50} values comparable to those of the reference anticancer drug cisplatin. In contrast, the solid tumor models are more sensitive to the platinum drug. A comparative assessment of both agents against the human kidney cell line 293T has shown that $[\text{Au}(\text{II})\text{Hp}_{-2\text{H}}(\text{H}_2\text{O})_2]$ is less cytotoxic. The gold complex induces oligonucleosomal DNA fragmentation in tumor cells following 24-hour treatment and hence its cytotoxic effect is at least partly mediated by induction of apoptotic cell death. A prominent intracellular gold accumulation was detected after treating tumor cells with $[\text{Au}(\text{II})\text{Hp}_{-2\text{H}}(\text{H}_2\text{O})_2]$ which shows that its putative pharmacological targets are readily accessible after a short incubation period.

Резюме: Потенциалът за приложение като противотуморно лекарство на моноядрен комплекс на Au(II) с хематопорфирин IX (Hp), със състав $[\text{Au}(\text{II})\text{Hp}_{-2\text{H}}(\text{H}_2\text{O})_2]$, е изследван в панел от туморни клетъчни линии. Комплексът проявява изявена цитотоксичност, като левкемични и лимфомни клетъчни линии са по-чувствителни към тестваното съединение, а IC_{50} стойностите са сравними с тези на референтното противораково лекарство цисплатин. Обратно, моделите от солидни тумори са по-чувствителни към платиновото лекарство. Сравнителна оценка на ефектите на цисплатин и новото съединение спрямо човешка бъбречна клетъчна линия 293T показва, че $[\text{Au}(\text{II})\text{Hp}_{-2\text{H}}(\text{H}_2\text{O})_2]$ е по-слабо цитотоксичен. Комплексът на Au(II) индуцира ДНК фрагментация в туморни клетки след 24-часово третиране и следователно неговият цитотоксичен ефект е поне частично медиран от индуциране на апоптотична клетъчна смърт. Установено бе значително вътреклетъчно натрупване на $[\text{Au}(\text{II})\text{Hp}_{-2\text{H}}(\text{H}_2\text{O})_2]$, което показва, че предполагаемите фармакологични цели са лесно достъпни след кратък инкубационен период.

7. G. Georgieva, G. Gencheva, B. L. Shivachev, R. P. Nikolova,

A new monoclinic polymorph of dichloridotetrakis(dimethyl sulfoxide)ruthenium(II),

Acta Cryst., E64, 2008, m1023, doi:10.1107/S160053680801996X ,

Structure factor file (CIF format) <https://doi.org/10.1107/S160053680801996X/fj21251sup2.hkl>

Abstract: By studying the substitution reactions in hot dimethylsulfoxide (DMSO) solution of the Ru(IV) complex with the ligand 3-amino-2-chloropyridine (acp), with a composition $\text{trans-}[\text{Ru}^{\text{IV}}\text{Cl}_4(\text{acp})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$, a new polymorph of $\text{cis, fac-RuCl}_2(\text{DMSO-S})_3(\text{DMSO-O})$ was prepared. The compound crystallizes as yellow-orange crystals in the Monoclinic, $P2_1/c$ space group. Ru has distorted octahedral coordination with two *cis*-oriented chloride ligands and four dimethylsulfoxide ligands. Three of the sulfoxide ligands are S-bonded in the *fac*-configuration, while the fourth is O-bonded. The compound is a new and fourth polymorph of the complex. Two other monoclinic forms and an orthorhombic modification have been previously reported.

Резюме: В хода на реакциите на лигандно заместване в разтвор на горещ диметилсулфоксид (DMSO) на комплекса на Ru(IV) с лиганда 3-амино-2-хлоропиридин (acp), със състав $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{IV})\text{Cl}_4(\text{acp})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$, от реакционната система беше получен нов полиморф на Ru(II)-DMSO комплекс, $\text{cis, fac-RuCl}_2(\text{DMSO-S})_3(\text{DMSO-O})$. Съединението кристализира като жълто-оранжеви

кристали в моноклинна кристална система, $P21/c$ пространствена група. Ru е с деформиран октаедрична координация, като два Cl^- лиганда са разположени в *cis*-положение, а останалите координационни места са заети от четири диметилсулфоксидни лиганда. Три от DMSO-лигандите са координирани през S-донорен атом във *fac*-конфигурация, четвъртият е координиран през O-атом. Съединението е нов, четвърти полиморф на комплекса.

8. P. J. Gorolomova, R. P. Nikolova, B. L. Shivachev, V. I. Ilieva, D. Ts. Tsekova, D. T. Tosheva, E. S. Tashev, S. G. Varbanov, G. G. Gencheva,
Theoretical and experimental studies on the coordination ability of 1,4
bis(dimethylphosphinylmethylenoxy)benzene,
Bulgarian Chemical Communications, 43 (2), 2011, 244-253.

Abstract: A combined experimental and theoretical study of the crystal, molecular and electronic structure, and coordination ability of 1,4-*bis*(dimethylphosphinylmethylenoxy)benzene was performed using X-ray single-crystal analysis, FTIR spectral characterization, and quantum chemical calculations. The title compound crystallizes in the triclinic crystal system, P-1 space group. The asymmetric unit consists of two symmetrically independent molecules. The optimization of the molecular structure of the compound in the gas phase at different levels of theory (*ab initio*, RHF/6-311G(d), MP2/6-311G(d) and DFT B3LYP/6-311G(2df,2p)) shows the existence of several conformers. In the description of the conformers, a torsion angle $C_{Ar}-C_{Ar}-O-C$ was used. The results from the optimized molecular structures are compared with the X-ray single crystal data. The electronic structure of the most important for the coordination ability molecular fragments was described in terms of Natural Bond Orbitals (NBO) analysis and Mulliken charges.

Резюме: Кристалната, молекулна и електронна структура, както и координационната способност на 1,4-бис(диметилфосфинилметиленокси)бензен беше изучена с помощта на метода на монокристалната рентгенова дифракция, FTIR спектроскопия и квантово-химични изчисления. Съединението кристализира в триклинната кристална система, P-1 пространствена група. В асиметричната единица се съдържат две симетрично независими молекули. Оптимизирането на молекулната структура на съединението в газова фаза на различни нива на теория (*ab initio*, RHF/6-311G(d), MP2/6-311G(d) и DFT B3LYP/6-311G(2df,2p)) показва наличие на няколко конформера. В описанието на конформерите е използван торзионен ъгъл $C_{Ar}-C_{Ar}-O-C$. Резултатите за дължини на връзки, валентни и торзионни ъгли на оптимизираните молекулни структури бяха сравнявани с данните, получени от рентгеновата дифракция. Електронната структура на най-важните за координационната способност молекулни фрагменти беше описана по отношение на анализа на естествените орбитали (NBO) и зарядите на Мълликен.

9. D. Tsekova, V. Ilieva, G. Gencheva,
NMR study on the solution behavior of series of hematoporphyrin IX complexes,
Current Issues in Organic Chemistry, Topics in Chemistry and Material Science, Vol. 5, ISSN 1314-0795,
(Ed. R.D. Nikolova, S. Simova, P. Denkova, G. N. Vayssilov), Heron Press, 2011, p. 52.

Abstract: The structure and solution stability of four iron-hematoporphyrin IX complexes were determined using NMR and UV-Vis spectroscopy. The modes of the ligand coordination in the solid-state structure of the complexes have been proved using their IR spectra. The correspondence between solid state and solution structure was studied based on their 1H NMR characterization and UV-Vis spectra. The ligand,

hematoporphyrin IX in all complexes obtained is coordinated via pyrrole N-donors forming metalloporphyrin and sitting atop (SAT) types complexes.

Резюме: С помощта на NMR и UV-Vis спектроскопия бяха изучени структурата в разтвор и стабилността на четири комплекса на желязо с хематопорфирин IX. Координацията на лигандите в комплексите беше изучена с помощта на ИЧ спектрален анализ. Съответствието на структурата на комплексите в твърдото състояние и структурата в разтвора беше изучено с помощта на техните ^1H NMR и UV-Vis спектри. Лигандът хематопорфирин IX във всички получени комплекси е координиран чрез пиролните N-атоми, като образува или металопорфиринов или от типа на SAT (sitting-atop) комплекси.

10. G. Momekov, M. Karaivanova, I. Ugrinova, E. Pasheva, G. Gencheva, D. Tsekova, S. Arpadjan, P. R. Bontchev,
In vitro pharmacological study of monomeric platinum (III) hematoporphyrin IX complexes,
Investigational New Drugs, 29 (5), 2011, 742-751, doi:10.1007/s10637-010-9412-8.

Abstract: This report is among the first to address the antineoplastic potential of stable platinum(III) mononuclear coordination compounds. The synthesis and structural characterization of the active complex species in solution was done using EPR and UV/Vis spectroscopy. The cytotoxic properties of the three new complexes of Pt^{III} with hematoporphyrin IX were investigated in malignant and kidney cells. They have been shown to exhibit concentration-dependent antiproliferative effects against a spectrum of cell lines representative of some important types of neoplastic disease in humans. In the cell lines studied, complexes **1** and **2** (where coordination takes place via the pyrrole nitrogens) proved to be very effective. Complex **3** (with off-porphyrin coordination), was consistently lower in terms of cytotoxicity. Due to the solubility problems of compound **1**, detailed studies were carried out with the remaining complexes, **2** and **3**. Both Pt^{III} -porphyrin complexes (**2**, **3**) turned out to be much less cytotoxic against the human embryonic kidney cell line HEK-293T compared to cisplatin. ELISA DNA-based fragmentation study showed that the cytotoxicity of these compounds is highly dependent on their ability to trigger apoptosis. In all cell lines investigated, complex **2** had superior proapoptotic activity as compared to complex **3**. Moreover, the ability of **2**, **3**, and cisplatin to bind a 40 b.p. DNA sequence was studied whereby their adduct-forming abilities strongly correlated with their cytotoxic and proapoptotic effects. These findings strongly indicate that like cisplatin, the cytotoxicity of the Pt^{III} complexes is mediated by DNA-binding and induction of cell death through apoptosis. The presented results demonstrate the antineoplastic potential of three mononuclear Pt^{III} -hematoporphyrin IX complexes, which necessitate further detailed pharmacological evaluation. Compound **2** is of particular interest for additional evaluation due to its highly favorable features - lower cytotoxicity against renal cells and significantly superior accumulation in tumor cells compared to the reference drug cisplatin.

Резюме: Това съобщение е сред първите, които оценяват възможностите на стабилни платинови(III) моноядрени координационни съединения да бъдат прилагани като антигуморни агенти. За синтеза и структурното охарактеризиране на активните комплексни видове в разтвор бяха използвани EPR и UV/Vis спектроскопии. Цитотоксичните свойства на трите нови комплекса на Pt^{III} с хематопорфирин IX са изследвани в злокачествени и бъбречни клетки. Доказано бе, че те проявяват концентрационно зависими антипролиферативни ефекти срещу спектър от клетъчни линии, представителни за някои важни видове неопластични заболявания при хора. При изследваните клетъчни линии, комплекси **1** и **2** (при които координацията се осъществява чрез пиролните N-атоми) се оказаха по-ефективни. Комплекс **3** (с координация на Pt(III) извън порфирина) показва изявено по-ниска цитотоксичност. Освен това, поради проблемите с разтворимостта на съединение **1**, подробни биологични тестове бяха проведени само с комплекси, **2** и **3**. Двата комплекса показаха

много по-ниска цитотоксичност срещу човешки ембрионални бъбречни клетъчни линии НЕК -293Т в сравнение с цисплатин. Изследването на ДНК фрагментация с ELIZA кит показва, че цитотоксичността на тези съединения зависи от способността им да индуцират апоптоза. Във всички изследвани клетъчни линии, комплекс **2** проявява по-изявена проапоптотична активност в сравнение с комплекс **3**. Задълбочените биологични изследвания категорично показват, че подобно на цисплатин, цитотоксичността на Pt^{III} комплексите се медира от ДНК-свързване и индуциране на клетъчна смърт чрез апоптоза. Получените резултати за антинеопластичния потенциал на трите моноядрени комплекса Pt^{III}-хематопорфирин IX са предпоставка за допълнителна по-подробна фармакологична оценка. Съединение **2** е от особен интерес за допълнителна оценка поради благоприятните характеристики, като по-ниска цитотоксичност срещу бъбречните клетки и значително по-добро натрупване в туморните клетки в сравнение с референтното лекарство цисплатин.

11. D. Tsekova, P. Gorolomova, G. Gochev, V. Skumryev, G. Momekov, D. Momekova, G. Gencheva, Synthesis, structure and in vitro cytotoxic studies of novel paramagnetic palladium(III) complexes with hematoporphyrin IX, Journal of Inorganic Biochemistry, vol:124, 2013, pages:54-62, doi:10.1016/j.jinorgbio.2013.03.012.

Abstract: In this study, we propose a new approach for the design of cisplatin-dissimilar complexes with improved physico-chemical and biological properties. To our knowledge, this is the first report concerning the potential of stable palladium(III) coordination compounds as antitumor agents. The titled compounds were obtained from the interaction of PdCl₄²⁻ and hematoporphyrin in an alkaline aqueous solution. The reaction was followed by UV/Vis and EPR methods and it was found that this coordination reaction is accomplished with a parallel redox process leading to the formation of Pd^{III}-species and organic radicals. Different types of metal coordination were observed varying the metal-to-ligand molar ratios studied ($2 \leq \text{Pd}:\text{Hp} \leq 8$): 1) coordination outside the porphyrin ring at the propionic acid substituents; 2) asymmetric bonding on the top of the porphyrin macrocycle and 3) coordination inside of the porphyrin ring. The final product of this interaction in solution is always a metalloporphyrin-type complex. A dinuclear coordination compound with composition [Pd^{III}₂(Hp-_{3H})Cl₃(H₂O)₅]-2PdCl₂, **1** was spontaneously obtained as a solid during the interaction at metal excess (Pd:Hp ≥ 4). The solid-state structure of the complexes has been determined using thermal analysis (thermogravimetry and differential scanning calorimetry (DSC)), EPR, and magnetic measurements and through interpretation of their IR spectral characteristics. In the complex, each of the Pd^{III} centers has elongated octahedral geometry with d_z²-ground state as one Pd^{III}-center is coordinated to the two deprotonated carboxylic groups outside the porphyrin macrocycle and the second Pd^{III}-center—to *cis*-located N-atoms of the adjacent pyrrole rings and their octahedral geometry is completed with donor species such as Cl⁻ and H₂O as terminal ligands. The magnetic measurements are consistent with the formation of a Pd³⁺-Hp-Pd³⁺ system with slight exchange interaction between the separated metal centers with d⁷ electronic configuration. The main product from the equal molar metal-to-ligand ratio is a mononuclear metalloporphyrin-type complex, which was isolated in a solid state by adding HCl. In this complex, Pd^{III} has distorted octahedral coordination with a (d_{x²-y²})¹ ground state. The complexes under investigation showed promising cytotoxic activity in a concentration-dependent manner in the micromolar concentration range. The dinuclear complex **1** showed remarkable cytotoxicity against K-562 cells. The more detailed evaluation of complex **1** showed that its potency greatly correlates with the ability to induce apoptosis. The results obtained proved the necessity of further detailed biological investigation on the mechanism of action of these newly proposed cisplatin-dissimilar agents.

Резюме: Предложен е нов подход за проектиране на метални комплекси със структура, различна от цисплатин и с подобрени физикохимични и биологични свойства. Това е първото съобщение за потенциала на стабилни паладий(III) координационни съединения като противотуморни средства.

Комплексите бяха получени от взаимодействието на PdCl_4^{2-} и хематопорфирин IX във водна основна среда. Реакцията бе следена с помощта на UV/Vis и ЕПР спектроскопия. Установено бе, че комплексобразователната реакция протича паралелно с редокс процес, водещ до образуване на Pd^{III} -комплексни видове и органични радикали. При различни молни отношения ($2 \leq \text{Pd}:\text{Hr} \leq 8$) бяха получени комплекси с различна координация на хематопорфириновия лиганд, както следва: 1) координация извън порфириновия пръстен при карбоксилите групи на страничните заместители; 2) асиметрично свързване над порфириновия макроцикъл и 3) координация в порфириновия пръстен. Крайният продукт от взаимодействието в разтвор винаги е комплекс от металопорфиринов тип, **2**. Диядрен комплекс със състав $[\text{Pd}^{\text{III}}_2(\text{Hr}_{-3\text{H}})\text{Cl}_3(\text{H}_2\text{O})_5] \cdot 2\text{PdCl}_2$, **1** беше получен спонтанно от реакционната система в твърда фаза при излишък на паладий ($\text{Pd}:\text{Hr} \geq 4$). Съставът и структурата на комплексите в твърда фаза бяха изучени с помощта на термичен анализ (термогравиметрия и диференциална сканираща калориметрия), магнитни измервания и ЕПР спектроскопия. Интерпретацията на ИЧ-спектрите доказва начина на координация на лиганда хематопорфирин в отделните комплекси. В комплекса **1**, всеки от Pd^{III} е с геометрия на удължен октаедър и основно състояние с несдвоен електрон на $(d_z^2)^1$ орбиталата. В молекулата, единият Pd^{III} -център е координиран към двете депротонирани карбоксилни групи извън порфириновия макроцикъл, а вторият Pd^{III} - към *cis*-разположените N-атоми на съседните пиролни N-атоми. Координационният полиедър и на двата Pd^{III} е допълнен с монодентатни лиганди като Cl^- и H_2O . Магнитните измервания са в съответствие с образуването на диядрен $\text{Pd}^{3+}\text{-Hr-Pd}^{3+}$ комплекс със слабо обменно взаимодействие между отделените метални центрове с d^7 електронна конфигурация. Основният продукт при еквимоларни съотношения метал:лиганд е моноядрен металопорфиринов тип комплекс, който беше изолиран в твърдо състояние чрез добавяне на HCl . В този комплекс Pd^{III} е с координация на деформиран октаедър и електронна координация $(d_{x^2-y^2})^1$. Комплексите показва обещаваща цитотоксична активност с концентрационно-зависим ефект в областта на микромолярните концентрации. Получените добри резултати доказва необходимостта от по-нататъшно подробно биологично изследване на механизма на действие на тези нови метални комплекси, със структура различна от цисплатин.

12. N. Doneva, N. Boseva, G. Gencheva, D. Tsekova, G. Momekov,
Oncopharmacological Evaluation of Cytotoxic Platinum, Palladium and Gold Metal Complexes with Porphyrin Ligands,
Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 115 (Special Issue), 2014, 313.

Abstract: The higher oxidation state of the complexes of transient metals possesses some advantages over cisplatin in terms of kinetic stability and less propensity for interactions with non-pharmacological targets. The presented survey is focused on an *in vitro* pharmacological evaluation of higher oxidation state platinum, palladium, and gold metal complexes with porphyrin ligands as potential tumor-inhibiting metallodrugs.

Резюме: Комплексите на преходни метали притежават предимства пред цисплатина по отношение на кинетична стабилност и по-слабо изразена склонност за взаимодействия с нефармакологични цели. Представеното проучването е фокусирано върху *in vitro* фармакологична оценка на порфиринови комплекси с метални йони на платина, паладий и злато в по-високи степени на окисление.

13. R. H. Lyapchev, M. G. Dangalov, G. G. Gencheva, N. G. Vassilev, P. Y. Petrov,
Atropisomeric phosphorus-decorated 1-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-1-ium NHC precursors,
Bulgarian Chemical Communications, 49, (D), 2017, 106-112.

Abstract: The crystal structure of 3-(2-(diphenylphosphorothioyl)phenyl)-4-oxo-1-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-1-ium perchlorate was determined by single-crystal X-ray diffraction technique. The compound crystallizes in a centrosymmetric triclinic P-1 crystal system with a P-1 space group. The structure consists of a 3-(2-diphenylphosphorothioyl)-4-dihydro-quinazolin-1-ium) cation neutralized with a perchlorate anion.

Резюме: Съединението 3-(2-(дифенилфосфоротиоил)фенил)-4-оксо-1-фенил-3,4-дихидрохиназолин-1-иев перхлорат кристализира в centrosиметричната триклинна P-1 пространствена група. Кристалната структура се състои от 3-(2-дифенилфосфоротиоил)-4-дихидро-хиназолин-1-иум) катион, неутрализиран с перхлоратен анион.

14. S. Y. Zareva, G. G. Gencheva,
Crystal structure and spectral study of 3-methylpyridazinium hydrogensquarate, Bulgarian Chemical Communications, 50 (J), 2018, 119-125.

Abstract: The crystal structure of 3-methylpyridazinium hydrogensquarate was determined by single-crystal X-ray diffraction technique. The compound crystallizes in a monoclinic crystal system with a $P21/n$ space group. The crystal packing shows the formation of layers of hydrogen squarate anions and 3-methylpyridazinium cations, connected by strong hydrogen O-H \cdots O and N-H \cdots O bonds. The novel derivative of squaric acid was spectroscopically characterized in solution by UV/Vis- and solid state using FTIR-spectroscopy.

Резюме: Кристалната структура на 3-метилпиридазиниевия хидрогенкварат бе определена с метода на монокристална рентгенова дифракция. Съединението кристализира в моноклинна кристална система с $P21/n$ пространствена група. Кристалната решетка е изградена от слоеве от хидрогенкватратни аниони и 3-метилпиридазиниеви катиони, свързани със здрави водородни O-H \cdots O и N-H \cdots O връзки. Новото производно на квадратната киселина е характеризирано в разтвор с UV/Vis- спектроскопия и в твърдо състояние с FTIR-спектроскопия.

15. Zh. V. Georgieva, A. G. Ugrinov, R. P. Nikolova, B. L. Shivachev, S. Y. Zareva, S. G. Varbanov, T. D. Tosheva, G. G. Gencheva,
Coordination of bis((dimethylphosphinyl)methyl)amine to copper(II). Synthesis and single-crystal structure of its mononuclear octahedral copper(II) complex,
Bulgarian Chemical Communications, 50 (J), 2018, 251-259.

Abstract: A series of mononuclear and polynuclear copper(II) coordination compounds were synthesized with a ligand belonging to the family of tertiary phosphine oxides functionalized with a secondary amino group, namely bis((dimethylphosphinyl)methyl)amine, L. The complexes were obtained by the interaction of the ligand with copper (II) in ethanol solution and the presence of Cl $^-$ and AsF $_6^-$ as counterions and at different M:L molar ratios. The study of the structures of the complexes was done based on X-ray data for the mononuclear complex with composition [CuL $_2$]Cl $_2$ ·3H $_2$ O, interpretation of their IR spectra, and

elemental analysis. The investigated ligand as a chelating ligand coordinates by forming two five-membered N, O-chelate rings in mononuclear complexes or as a bridging O, O-linker between metal ions in polynuclear structures. The mononuclear compound crystallizes in the orthorhombic space group *Fdd2* with unit cell parameters $a = 19.123(16)$, $b = 21.657(16)$, $c = 13.107(11)$ Å and $Z = 8$. Its crystal structure consists of complex $[\text{Cu}^{2+}\text{L}_2]^{2+}$ cations, chloride anions, and water molecules. The two ligands in the compound are coordinated in a tridentate mode, each forming two five-membered Cu-O-P-C-N chelate rings. Cu^{2+} has tetragonally compressed octahedral coordination in the CuO_4N_2 - chromophores.

Резюме: Серия от моноядрени и полиядрени координационни съединения на мед(II) бяха синтезирани с лиганд, принадлежащ към семейството на третичните фосфиноксиди, функционализирани с вторична amino група, а именно бис((диметилфосфинил)метил)амин, L. Комплексите бяха получени при взаимодействието на лиганда с мед(II) в разтвор на етанол и в присъствието на Cl^- и/или AsF_6^- като противойони и при различни молни съотношения M:L. Изследването на структурите на комплексите е направено на базата на данни за структурата на моноядрения комплекс със състав $[\text{CuL}_2]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, интерпретация на техните IR спектри и елементарен анализ. Изучаваният лиганд е хелатен и се координира чрез образуване на два петчленни N, O-хелатни цикъла в моноядрени комплекси или като мостов O, O-лиганд, свързвайки металните йони в полиядрени структури. Моноядреният комплекс кристализира в орторомбичната пространствена група *Fdd2* с параметри на елементарна клетка $a = 19.123(16)$, $b = 21.657(16)$, $c = 13.107(11)$ Å и $Z = 8$. Кристалната структура се състои от комплексни катиони $[\text{Cu}^{2+}\text{L}_2]^{2+}$, хлоридни аниони и водни молекули. Двата лиганда в съединението са координирани бидентатно, като всеки образува два петчленни Cu-O-P-C-N хелатни пръстена. Cu^{2+} в CuO_4N_2 - хромофорите е с тетрагонално деформирана октаедрична координация.

16. G. Momekov, I. Ugrinova, E. Pasheva, D. Tsekova, G. Gencheva,
Cellular Pharmacology of Palladium(III) Hematoporphyrin IX Complexes: Solution Stability,
Antineoplastic and Apoptogenic Activity, DNA Binding, and Processing of DNA-Adducts,
Int. J. Mol. Sci., 19, (8), 2018, стр.:1-21, doi:10.3390/ijms19082451.

Abstract: Recently, two paramagnetic Pd^{III} complexes of hematoporphyrin IX ((7,12-bis(1-hydroxyethyl)-3,8,13,17-tetramethyl-21H-23H-porphyrin-2,18-dipropionic acid), Hp), namely a dinuclear one $[\text{Pd}^{\text{III}}_2(\text{Hp}_{-3\text{H}})\text{Cl}_3(\text{H}_2\text{O})_5] \cdot 2\text{PdCl}_2$, **Pd1** and a mononuclear metalloporphyrin type $[\text{Pd}^{\text{III}}(\text{Hp}_{-2\text{H}})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$, **Pd2** have been synthesized reproducibly and isolated as neutral compounds at different reaction conditions. Their stability and structure in DMSO solutions were investigated in detail by UV/Vis and EPR spectroscopy. It was found that the active species in solution are a dinuclear complex (**Pd1**) and a mononuclear (**Pd2**) complex. In the dinuclear complex **Pd1**, one Pd^{III} ion is coordinated to the deprotonated COO- groups from the side chains of the porphyrin ligand and the second Pd^{III} ion - to two adjacent pyrrole N-atoms on the top of the porphyrin ring and the complex system Pd-Hp-Pd is retained in solution. Pd^{III} in the mononuclear complex, **Pd2**, is located in the plane of the porphyrin ring in the metalloporphyrin-type complex. Pd^{III} centers in both complexes have distorted octahedral coordination. The spectroscopic features observed were unchanged for more than five days and the active species in solutions during the biological assay were assumed to be palladium complexes of hematoporphyrin IX thus characterized.

The compounds tested manifested cell growth inhibitory effects at micromolar concentration against tumor cell lines with distinct cell type and origin. The calculated IC_{50} values proved that in general, palladium complexes exhibit lower activity compared to that of the referent drug cisplatin and as a rule, the metalloporphyrin type complex **Pd2** is less active than the dinuclear compound **Pd1**. Contrary to the general trend, the **Pd1** complex exerts remarkable activity against K-562 cells, with 50% cell growth inhibition at more than 4-fold lower concentration compared to cisplatin. It also displays relatively close activity against

the HD-MY-Z cell line compared with the referent drug. The ability of palladium complexes to induce programmed cell death was evaluated in a comparative experiment with **Pd1** and cisplatin in HL-60 cells. The two compounds cause a significant increase in the apoptotic histone-associated DNA fragments. However, the novel dinuclear compound, **Pd2** causes comparable proapoptotic effects at substantially higher concentrations and that corresponds to the tumor cell line chemosensitivity bioassay. Parallel assessment of the ability of **Pd1** and cisplatin to form intrastrand guanine bis-adducts showed that **Pd1** also inhibited nuclease activity but failed to completely prevent fragmentation of the target DNA molecule. Hence, although the DNA-modification plays an important role in the mode of antiproliferative action of **Pd1**, its capacity to modify DNA is lower compared to that of cisplatin. The elucidation of DNA-adducts cellular processing by the NER (Nucleotide excision repair) enzymes demonstrated that the lesions induced by cisplatin were far better recognized and repaired as compared to those of **Pd1**. The lower level of NER-mediated removal and repair of **Pd1** modified DNA, is an advantageous characteristic of the novel compound and that means that **Pd1** would retain the activity against malignant cells, overexpressing the NER-enzymatic system. The ability of HMGB-1 protein to bind metallated 40-base DNA fragments encountered at cisplatin damage resulted in specific repair effects. In a dissimilar manner, the Pd1-modified DNA was not recognized and it could be expected that the **Pd1**-modified DNA would not be shielded by the HMGB-1.

The data analysis of the in-depth biological study unambiguously highlights the differences in molecular pharmacology of the presented “applicants” for antitumor agents compared to cisplatin. Moreover, the advantages of the new compounds provide grounds for joining them to the “nonclassical metal compounds” group. Their unique structure, based on the octahedral coordination of palladium(III) stabilized with a ligand with favorable properties, is a prerequisite for constructing a new formula with the potential to control its kinetic behavior as well as the strength of the M-L bonds of the adducts formed in the biological milieu.

Резюме: Наскоро два парамагнитни Pd^{III} комплекса на хематопорфирин IX ((7,12-бис(1-хидроксиетил)-3,8,13,17-тетраметил-21Н-23Н-порфин-2,18-дипропионова киселина), Нр), а именно диядрен [Pd^{III}₂(Нр-_{3Н})Cl₃(H₂O)₅]·2PdCl₂, **Pd1** и моноядрен металопорфиринов тип [Pd^{III}(Нр-_{2Н})Cl(H₂O)]·H₂O, **Pd2** са синтезирани възпроизводимо и изолирани като неутрални съединения при различни реакционни условия. Тяхната стабилност и структура в DMSO разтвори са изучени подробно чрез UV/Vis и EPR спектроскопия. Установено е, че активните видове в разтвора са диядрен комплекс (**Pd1**) и моноядрен комплекс (**Pd2**). В диядрения комплекс **Pd1**, един Pd^{III} йон е координиран към депротонираниите COO- групи от страничните вериги на порфириновия лиганд, а вторият Pd^{III} йон - към два съседни пиролови N-атома в горната част на порфириновия пръстен и диядреният комплекс Pd-Нр-Pd се запазва в разтвор. Pd^{III} в моноядрения комплекс, **Pd2**, е разположен в равнината на порфириновия пръстен. Pd^{III} йоните в двата комплекса имат деформирана октаедрична координация. Наблюдаваните спектрални характеристики са непроменени повече от пет дни и се приема, че активните видове в разтворите по време на биологичния анализ са паладиеви комплекси на хематопорфирин IX.

Изучаваните съединения проявяват инхибиторни ефекти върху клетъчния растеж при микромолна концентрация срещу туморни клетъчни линии с различен клетъчен тип и произход. Изчислените стойности на IC₅₀ доказват, че като цяло паладиевите комплекси проявяват по-ниска активност в сравнение с тази на референтното лекарство цисплатин и като правило комплексът от металопорфиринов тип **Pd2** е по-малко активен от диядреното съединение **Pd1**. Противно на общата тенденция, комплексът **Pd1** проявява забележителна активност срещу клетки от клетъчна линия K-562, с 50% инхибиране на клетъчния растеж при повече от 4 пъти по-ниска концентрация в сравнение с цисплатин. Той също така показва относително близка активност в сравнение с референтното платиново лекарство срещу клетъчната линия HD-MY-Z. Способността на паладиевите комплекси да индуцират програмирана клетъчна смърт беше оценена в сравнителен експеримент на **Pd1** и цисплатин в HL-60 клетки. Двете съединения причиняват значително увеличение на апоптотичните хистон-асоциирани ДНК фрагменти. Въпреки това, диядреният

комплекс, **Pd2**, причинява сравними проапоптотични ефекти при значително по-високи концентрации и това в биоанализа съответства на химиочувствителност на туморната клетъчна линия. Паралелната оценка на способността на **Pd1** и цисплатин да образуват вътреверижни гуанинови *bis*-адукти, показва, че **Pd1** също инхибира нуклеазната активност, но не успява напълно да възпрепятства фрагментирането на целевата ДНК-молекула. Следователно, въпреки че ДНК-модификацията играе важна роля в начина на антипролиферативно действие на **Pd1**, неговият капацитет да модифицира ДНК е по-нисък в сравнение с този на цисплатин. Изясняването на клетъчната обработка на ДНК-адуктите от **NER** (Nucleotide excision repair) ензимите демонстрира, че повредите, предизвикани от цисплатин, са много по-добре разпознати и поправени в сравнение с тези на **Pd1**. По-ниското ниво на **NER**-медирано отстраняване и възстановяване на **Pd1** модифицирана ДНК е благоприятна характеристика на новото съединение и това означава, че **Pd1** ще запази активността срещу злокачествени клетки, свързани с експресията на **NER**-ензимната система. Способността на **HMGB-1** протеина да свързва металирани 40-базови ДНК фрагменти, открити при увреждане на цисплатина, води до специфични възстановителни ефекти. По различен начин **Pd1**-модифицираната ДНК не беше разпозната и може да се очаква, че **Pd1**-модифицираната ДНК няма да бъде екранирана от **HMGB-1** протеин.

Анализът на данните от задълбоченото биологично изследване недвусмислено подчертава разликите в молекулната фармакология на представените „кандидати“ за противотуморни средства в сравнение с цисплатин. Освен това, предимствата на новите съединения дават основание за присъединяването им към групата на „некласическите метални съединения“. Тяхната уникална структура, базирана на октаедричната координация на паладий(III), стабилизирани с лиганд с благоприятни свойства, е предпоставка за конструиране на нова формула с потенциал за контролиране на кинетичното му поведение и здравината на **M-L** връзките в адуктите, образувани в биологичната среда.

17. L. P. Ivanova, P. S. Vassileva, G. G. Gencheva, A. K. Detcheva, Feasibility of two Bulgarian Medicinal Plant Materials for Removal of Cu^{2+} Ions from Aqueous Solutions, *Journal of Environmental Protection and Ecology* 21, (1), 2020, 37– 45.

Abstract. In this study, the feasibility of two biomaterials based on *Mentha spicata* L. (MS) and *Ruta graveolens* L. (RG) from the group of ethereal oil plants for the removal of Cu^{2+} ions from aqueous solution was investigated. The samples before and after Cu^{2+} -adsorption have been characterized using FTIR spectroscopy. Generally, the plant materials are composed of cellulose, hemicellulose, and lignin. Therefore, they contain many functional groups such as hydroxyl, carbonyl, carboxyl, amino, and similar functional groups with a specific chemical nature. FTIR spectroscopy in the range of $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ is a suitable method to explore the qualitative adsorption characteristics of surface functional groups of the medicinal plants under investigation. The FTIR spectra of both materials are poorly influenced after treatment with an aqueous Cu^{2+} solution. Hence, it can be concluded that probably no complex formation between Cu^{2+} ions and surface functional groups occurs.

Резюме: Изследването е насочено към способността два биоматериала на базата на *Mentha spicata* L. (MS) и *Ruta graveolens* L. (RG) от групата на етерично-маслените растения да задържат Cu^{2+} йони от водни разтвори. Пробите от биоматериалите преди и след обработка с разтвори, съдържащи Cu^{2+} са характеризирани с помощта на FTIR спектроскопия. Растителните материали най-общо се състоят от целулоза, хемицелулоза и лигнин. Следователно, те съдържат различни функционални групи като хидроксилна, карбонилна, карбоксилна, amino и др. FTIR спектроскопията в диапазона $4000 - 400\text{ cm}^{-1}$ е подходящ метод за качествена оценка на функцията на групи от повърхността на изследваните лечебни растения преди и след третиране. FTIR спектрите и на двата материала бяха слабо повлияни след третиране с воден разтвор, съдържащ Cu^{2+} . Следователно може да се заключи,

че процесът на комплексообразуване на Cu^{2+} - йоните с повърхностните функционални групи не е определящ за задържането на Cu^{2+} -йоните на повърхността.

18. Z. Gospodinova, T. Kamenska, G. Gencheva, M. Georgieva, N. Krasteva, PEGylation of graphene oxide nanosheets modulates cancer cell motility and proliferation ability, J. Phys.: Conf. Ser., 1762 (012001), 2021, 1-8, <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1762/1/012001>.

Abstract: Recently, graphene oxide (GO) has been increasingly investigated for its biomedical and biological applications, including in cancer research. Lately, the data have demonstrated that PEGylation of nanoparticles (NPs) improves their solubility and stability in physiological solutions and alters the reactivity toward cancer cells. In this work, the effect of PEGylated GO nanosheets on the migratory and proliferation ability of A375 melanoma cells, used as a cancer cell model has been evaluated and compared to normal kidney MDCK cells. The quality of the GOs materials and the PEGylation process were investigated using Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR). The nGO spectrum showed bands belonging to the O-containing functional groups, such as OH, COOH, epoxy groups, adsorbed water molecules, and also low intensive bands of in-plane vibrations of the skeletal $\text{C}=\text{C}$ - bonds of the hexagonal aromatic rings from graphene sheets. In the FTIR spectrum of pure mPEG-NH₂, the weakly intense broad bands at 3265 and 3110 cm^{-1} and the peak at 1641 cm^{-1} were assigned to the asymmetric and symmetric, and deformation vibrations of NH₂-functional groups. The bands around 2880 cm^{-1} are due to the stretching vibrations of CH₂ and CH₃ (from the methoxy groups) and these at 1473, 1410, 1365, and 1350 cm^{-1} were assigned to their deformation modes. The intensive triplet with a maximum at 1114 cm^{-1} (with an overtone at 1970 cm^{-1}) together with the bands at 964 and 850 cm^{-1} were assigned $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ - functional groups of the polymeric structure. The infrared spectrum of nGO-PEG contains the characteristic bands of mPEG. The lack of a band at 1725 cm^{-1} belonging to the IR spectrum of pristine nGO, suggested the removal of carbonyl functions (of COOH) most likely due to the formation of an amide bond (-CO-NH-) during the incorporation of mPEG-NH₂ on the nGO surface. Hence, the low intensive peak at $\sim 2950 \text{ cm}^{-1}$ and the intensive peak at 1635 cm^{-1} can be assigned to the formed amide linkage (-CO-NH-) of the surface of the PEGylated nGO.

Резюме: Напоследък графеновият оксид (GO) все повече се изучава във връзка с потенциалните биомедицински и биологични приложения, включително и във връзка с лечението на рака. Последните данни в тази област показват, че ПЕГилирането на наночастици подобрява тяхната разтворимост и стабилност във физиологични разтвори и променя реактивността към раковите клетки. В тази работа са представени резултатите за ефекта на ПЕГилираните GO-наночастици върху способността за миграция и пролиферация на A375 меланомни клетки и за сравнение е оценена на общата токсичност към здрави бъбречни MDCK клетки. Качеството на GO материалите и процеса на ПЕГиране (PEGylation) бяха изследвани с помощта на инфрачервена спектроскопия (FTIR). Спектърът на nGO показва ивици, дължащи се на O-съдържащите функционални групи, като OH, COOH, епоксидни групи, адсорбирани водни молекули, както и ниско интензивни ивици, преписани на равнинните трептения на $\text{C}=\text{C}$ - връзки от хексагоналните ароматни пръстени в графеновите слоеве. Наблюдаваните в FTIR спектър на чист mPEG-NH₂ слабо интензивни широки ивици при 3265 и 3110 cm^{-1} и ивицата при 1641 cm^{-1} бяха приписани на асиметричните и симетрични, и деформационни трептения на NH₂-функционалните групи от mPEG-NH₂. Ивиците около 2880 cm^{-1} са отнесени към валентните трептения на CH₂ и CH₃ - групите (от метокси групите), а тези при 1473, 1410, 1365 и 1350 cm^{-1} са приписани на техните деформационни трептения. Интензивният триплет с максимум при 1114 cm^{-1} (с обертон при 1970 cm^{-1}) заедно с ивиците при 964 и 850 cm^{-1}

бяха отнесени към –C–O–C– функционалните групи на полимерната структура. Инфрачервеният спектър на nGO-PEG съдържа характерните ивици на mPEG-NH₂. Липсата на ивица при 1725 cm⁻¹, произхождаща от ИЧ- спектъра на нетретирания nGO, предполага отстраняване на карбонилни функции (на COOH), най-вероятно поради образуването на amidна връзка (-CO-NH-) по време на включването на mPEG-NH₂ върху повърхността на nGO. Следователно, нискоинтензивната ивица при ~ 2950 cm⁻¹ и интензивната ивица при 1635 cm⁻¹ могат да бъдат приписани на образуваната amidна връзка (-CO-NH-) на повърхността на PEGилирания nGO.

19. M. Georgieva, Z. Gospodinova, M. Keremidarska-Markova, T. Kamenska, G. Gencheva, N. Krasteva, PEGylated Nanographene Oxide in Combination with Near-Infrared Laser Irradiation as a Smart Nanocarrier in Colon Cancer Targeted Therapy, *Pharmaceutics*. 2021;13(3), 424, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030424>

Abstract: Anticancer therapies that integrate smart nanomaterials have been a focus of cancer research in recent years. Here, the effects of PEGylated nanographene oxide (nGO-PEG) particles in the dark and their combined effect under near-infrared irradiation on low and high-invasive colorectal carcinoma cells are presented. This study aims to develop nGO-PEG as a smart nanocarrier for colon cancer-targeted therapy. Graphene oxide (GO) and PEGylated GO suspensions were obtained in water and culture media and the first steps in the experiments were their physicochemical characterization. The reduction and functionalization of nGO by methoxypoly(ethylene glycol) amine (mPEG-NH₂) were investigated in detail using Fourier transform infrared (FTIR) and Raman spectroscopy. FTIR spectroscopy provided simultaneous high-resolution spectral data of both types of GO suspensions. These spectra characterized the oxygen functionalities on the nGO surface as well as confirmed the PEGylation process in the nGO-PEG nanoparticle suspension. FTIR spectra are interpreted taking into account the presence of oxygen functional groups, such as hydroxyl and ether/epoxy groups on sp³ hybridized carbons and carbonyl and carboxyl functional groups on sp² hybridized carbons. The broadband between 3650–2550 cm⁻¹ indicated OH-stretching vibrations characteristic of hydroxyl and carboxyl (OH) groups and adsorbed water. The high-wavenumber shoulder at 3610 cm⁻¹ and the deformation mode observed at 1403 cm⁻¹ were assigned to the hydroxyl groups. The band centered at 3430 cm⁻¹ together with the bending mode around 1610 cm⁻¹ suggested the presence of adsorbed water on the nGO surface. The OH stretching vibrations, represented as a wide overlapping band centered on 2950 cm⁻¹, together with the band of 1725 cm⁻¹, could be explained by the presence of carboxyl groups (COOH). The peak at 1725 cm⁻¹ was indicative of C=O stretching vibrations of carbonyl groups. The peak at 1285 cm⁻¹ was assigned for the C(sp²)–O simple bond from carboxyl and/or carbonyl groups. The presence of ethers was proven by an intense absorption band around 1087 cm⁻¹ and a shoulder at 998 cm⁻¹, which corresponds to C–O stretching vibrations, and the two shoulders at 957 and 840 cm⁻¹ were connected with the existence of epoxides. The in-plane vibrations of the –C=C– bonds from hexagonal aromatic rings of the graphene nanosheets were observed as weak-intensive peaks in the interval of 1585–1440 cm⁻¹ in the FTIR spectrum. The spectrum of PEG-NH₂ was characterized by two weak peaks at 3250 and 3110 cm⁻¹ and one at 1641 cm⁻¹ assigned to NH₂-groups. The bands at 2880 cm⁻¹ represented the stretching vibration of CH₂ and CH₃ groups and these at 1473, 1410, 1365, and 1350 cm⁻¹ suggested their deformation modes. The –C–O–C– functional groups of the polymeric structure were presented by an intensive triplet with a maximum peak at 1114 cm⁻¹ (with an overtone at 1970 cm⁻¹) together with the bands at 964 and 850 cm⁻¹. The FTIR spectrum of nGO-PEG proved the reduction of nGO and PEG-NH₂ conjugation. Most of the characteristic bands for PEG-NH₂ were found in the spectrum of nGO-PEG. Because the conjugation is non-stoichiometric, some of the bands were overlapped. The infrared (IR) spectrum of pristine nGO lacked the band at 1725 cm⁻¹. This was due to the

elimination of the carbonyl function groups most likely because of the establishment of an amide bond (–CO–NH–) in the process of incorporation of PEG-NH₂ on the nGO surface.

Raman spectra were used for the characterization of the lattice structure of graphene materials. The positions, line shapes, and intensities of the peaks in Raman spectra give information for investigating the structures and electronic properties of graphene-based materials. Carbon materials without a disorder display only one band (G band) at 1582 cm⁻¹. When disorders are introduced in materials, a defect-induced band D arises at 1350 cm⁻¹ as symmetry is broken. Other bands appear or are modified and the G band shifts, broadens, and is overlapped, but yet intense. In our samples, nGO and nGO-PEG, D, D', and D + G peaks appeared. The D and D + G peaks belong to the forbidden transitions and prove the presence of defects that are characteristic of graphene oxide-based materials. The G mode is due to the in-plane stretching vibration of hybridized C-sp² and displays not only aromatic rings of carbon but also others, such as >C=O function. The 2D mode is always allowed and appears as the most intense feature in a perfect single-layer graphene. This band was not well resolved in the spectra of nGO and nGO-PEG. The absence of the 2D band or an extra-wide band also indicates that GO was dominated by a high degree of disorder. The strong and broad D band and an ID/IG ratio confirmed the lattice distortions and a large amount of sp³ carbon function. However, the presence of an intensive G peak both in the spectrum of nGO and nGO-PEG showed that the hexagonal aromatic rings of the graphene nanosheets were not destroyed. The ID/IG ratio (0.927) in the spectrum of nGO-PEG compared to the spectrum of nGO (0.947) suggested that during the procedure of nGO-PEG synthesis, the aromatic structures have been recovered by repairing defects. In the spectrum of nGO-PEG, we have found that the 2D band was blue-shifted while the D-band was red-shifted and, together with the appearance of the D' band, proved the increase of nitrogen incorporation in the sample.

Резюме: Противораковите терапии, които интегрират интелигентни наноматериали, са в центъра на изследванията на рака през последните години. Тук са представени ефектите на наночастици от РЕГилиран нанографен оксид (nGO-PEG) и техния комбиниран ефект при облъчване в близката инфрачервена област върху ниско и високо инвазивни клетки на колоректален карцином. Това проучване има за цел да разработи nGO-PEG като интелигентен наноносител за терапия, насочена към рак на дебелото черво. Суспензии от графенов оксид (GO) и РЕГилиран GO бяха получени във вода и културална среда и първите стъпки в експериментите бяха тяхното физикохимично характеризирани. Редукцията и функционализирането на nGO от метоксиполи(етиленгликол) амин (mPEG-NH₂) бяха изследвани подробно с помощта на Инфрачервена (FTIR) и Раманова спектроскопия. FTIR спектроскопията предостави едновременни спектрални данни с висока разделителна способност и за двата вида GO суспензии. Тези спектри характеризират кислород-съдържащите функционални групи на повърхността на nGO, както и потвърждават процеса на ПЕГилиране в суспензията от наночастици nGO-PEG. FTIR спектрите се интерпретират, като се вземе предвид присъствието на функционални групи, като хидроксилни и етерни/епоксидни групи на C(sp³)- атом и карбонилни и карбоксилни функционални групи на C(sp²)- атом. Наблюдаваните широки ивици В областта между 3650–2550 cm⁻¹ се дължат на валентни ОН-трептения, характерни за хидроксилни и ОН от карбоксилни групи и адсорбирана вода. Рамото при 3610 cm⁻¹ и ивицата за деформационното трептене при 1403 cm⁻¹ бяха приписани на хидроксилните групи. Ивицата при 3430 cm⁻¹ заедно с тази при около 1610 cm⁻¹ показва наличието на адсорбирана вода върху повърхността на nGO. Валентните трептения на ОН-групите при 2950 cm⁻¹, заедно с ивицата при 1725 cm⁻¹ се интерпретира с присъствие на карбоксилни групи (COOH). Ивицата при 1725 cm⁻¹ е преписана на С=О валентните трептения на карбонилни групи. Ивицата при 1285 cm⁻¹ беше отнесена към простата връзка C(sp²)–О от карбоксилни и/или карбонилни групи. Наличието на етери се доказва с интензивна абсорбционна ивица при около 1087 cm⁻¹ и рамо при 998 cm⁻¹, което

съответства на C–O валентни трептения, а двете рамена при 957 и 840 cm^{-1} показват присъствието на епоксиди. Равнинните валентни трептения на –C=C– връзките от ароматни пръстени на графеновите нанолитове се наблюдават като слабо интензивни ивици в интервала от 1585–1440 cm^{-1} . Спектърът на PEG-NH₂ се характеризира с ивици за валентното антисиметрично и симетрично трептене при 3250 и 3110 cm^{-1} и деформационното - при 1641 cm^{-1} , приписан на NH₂-групи. Ивиците при около 2880 cm^{-1} се дължат на валентните трептения на CH₂ и CH₃ групите, а тези при 1473, 1410, 1365 и 1350 cm^{-1} на съответните деформационни трептения. Присъствието на –C–O–C– групи от полимерната структура бяха доказани с интензивна ивица при 1114 cm^{-1} (с обертон при 1970 cm^{-1}) заедно с ивици при 964 и 850 cm^{-1} . FTIR спектърът на nGO-PEG доказва включването на PEG-NH₂ върху nGO. Повечето от характерните ивици на PEG-NH₂ бяха открити в спектъра на nGO-PEG. Тъй като PEGилирането е нестехиометричен процес, някои от ивиците се припокриват. В спектъра на nGO-PEG отсъства ивицата от спектъра на нетретирания nGO при 1725 cm^{-1} . Това се обяснява с елиминирането на карбонилните функционални групи, най-вероятно поради образуване на амидна връзка (–CO–NH–) в процеса на включване на PEG-NH₂ върху повърхността на nGO.

Рамановите спектрите бяха използвани за характеризиране на решетъчната структура на графеновите материали. Позициите, формите и интензитетите на пиковете в спектрите ни дават информация за структурите и електронните свойства на материалите, базирани на графен. Въглеродните материали без дефекти показват само един пик (G пик) при 1582 cm^{-1} . Когато се въведат дефекти в материалите, в спектъра се появява D пик при 1350 cm^{-1} , тъй като симетрията е нарушена. Паралелно с това, могат да се появяват или се модифицират и други пикове и G пикът може да се измества, разширява и да се припокрива, но все пак да остава интензивен. В спектрите на изучаваните проби nGO и nGO-PEG се появиха D, D' и D + G пикове. Пиковете D и D + G принадлежат към забранените преходи и доказват присъствието на дефекти, които са характерни за материалите на основата на графенов оксид. Пикът G се дължи на равнинно валентно трептене $>\text{C}=\text{C}<$ ((C-sp² атом) и е характерен не само за ароматни пръстени, но и за наличието на други функционални групи на C в с sp² хибридизация, като $>\text{C}=\text{O}$. 2D пикът винаги е разрешен и интензивен, и е най-отличителната характеристика в перфектен еднослоен графен. Този пик не беше добре разрешен в спектрите на nGO и nGO-PEG. Липсата на 2D пик и изключително широкия D пик също показва, че GO е доминиран от висока степен дефекти. Интензивният и широк D пик и отношението на интензитетите на пиковете ID/IG потвърждават деформация на решетката и голямото количество sp³ C-атоми. Въпреки това, наличието на интензивен G пик, както в спектъра на nGO, така и в спектъра на nGO-PEG показва, че хексагоналните ароматни пръстени на графеновите нанолитове не са разрушени. Съотношението ID/IG (0.927) в спектъра на nGO-PEG в сравнение със спектъра на nGO (0.947) предполага, че по време на процедурата на синтез на nGO-PEG, ароматните структури до известна степен са възстановени чрез поправяне на дефектите. В спектъра на nGO-PEG открихме, че 2D пикът е изместен хипсохромно, докато D-пикът е изместен батохромно. Този факт, заедно с появата на D' пика, доказва увеличаване на включването на N-атоми в пробата.

20. V. Velcheva, K. Hegetschweiler, G. Gencheva, Crystal structure of all-cis-2,4,6-trihydroxycyclohexane-1,3,5-triaminium chloride sulfate, C₆H₁₈ClN₃O₇S, Zeitschrift fur Kristallographie - New Crystal Structures, 236(6) 2021, 1319, <https://doi.org/10.1515/ncrs-2021-0324>.

Abstract: The compound C₆H₁₈ClN₃O₇S, crystallizes in trigonal, P31c (no. 159), with parameters, a = 8.3990(14) Å, b = 8.3990(14) Å, c = 9.6208(17) Å, V = 587.76(17) Å³, Z = 2, R_{gt}(F) = 0.0497, wR_{ref}(F₂) = 0.1404, T = 300.15 K. The title compound is the triprotonated form of the ligand all-cis-2,4,6-triaminocyclohexane-1,3,5-triol, which is known by the trivial name taci. In this study, the crystal

structure of the triprotonated taci balanced with sulfate and chloride counter anions is presented. The asymmetric unit of the structure contains 1/3 of $[\text{H}_3\text{taci}]^{3+}$ and 1/3 of each counter ion. The $[\text{H}_3\text{taci}]^{3+}$ cations adopt a chair conformation with three hydroxy groups (O–C - 1.398 Å) in an axial and three azaniumyl groups (N–C - 1.486 Å) in an equatorial position. The sulfate ions possess typical tetrahedral geometry as the S and O3S atoms occupy a special position on a 3-fold axis while O2S-atom resides in a general position, forming three crystallographically equivalent bonds of all four sulfur oxygen bonds in the anion. The 3D packing of the title compound is constructed of alternating planes parallel to the *ab*-plane of the crystal cell where the $[\text{H}_3\text{taci}]^{3+}$ cations are disposed. The distance between adjacent planes is 4.810 Å. The sulfate and chloride anions are located between the planes. In detail, the sulfate anions are located almost in the middle of a channel, forming nine hydrogen bonds with surrounding $[\text{H}_3\text{taci}]^{3+}$ cations: 3 with hydroxy groups (O...O2S - 2.779(9) Å) and 3 with azaniumyl groups (N...O2S-\$1 - 2.780(9) Å) from the upper plane; and 3 H-bonds with azaniumyl groups from the bottom plane (N...O3S-\$2 - 2.844(6) Å). The Cl⁻ anions are located closer to the plane here noted as bottom, forming hydrogen bonds only with azaniumyl groups (N...Cl1 = 3.254(7) Å). To our point of view, the higher symmetry of the structure is shaped by the H-bonding network.

Резюме: В тази публикация е представена кристалната структура на трипротонираната форма на лиганда all-*cis*-2,4,6-triaminocyclohexane-1,3,5-triol, който е известен с тривиалното име taci. Съединението кристализира в тригонална кристална система с *P31c* пространствена група и параметри на кристалографската клетка: $a = 8.3990(14)$ Å, $b = 8.3990(14)$ Å, $c = 9.6208(17)$ Å, $V = 587.76(17)$ Å³, ($Z = 2$, $R_{\text{gt}}(F) = 0.0497$, $wR_{\text{ref}}(F_2) = 0.1404$, $T = 300.15$ K) Зарядът на трипротонирания taci е неутрализиран със сулфатни и хлоридни противоаниони $(\text{H}_3\text{taci})\text{SO}_4\text{Cl}$. Асиметричната единица на структурата се съдържат 1/3 от $[\text{H}_3\text{taci}]^{3+}$ и 1/3 от всеки от противоионите. Катионите $[\text{H}_3\text{taci}]^{3+}$ заемат конформация „стол“ с три хидроксидни групи (O–C - 1,398 Å) в аксиална и три амино групи (N–C - 1,486 Å) в екваториална позиция. Сулфатните йони притежават типична тетраедрична геометрия, като атомите S и един от O-атоми от O3S заемат специална позиция върху тройна ос на симетрия ($S\text{-O}2\text{S} \sim 120^\circ$). Останалите O-атоми образуват три кристалографски еквивалентни S–O връзки. 3D опаковката на съединението е съставена от редуващи се равнини, успоредни на *ab*-равнината в кристалографската клетка, върху които са разположени $[\text{H}_3\text{taci}]^{3+}$ катионите. Разстоянието между съседните равнини е 4,810 Å. Сулфатните аниони са разположени почти в средата на канала, образувайки девет водородни връзки със заобикалящите $[\text{H}_3\text{taci}]^{3+}$ катиони: 3 с хидроксидните групи (O...O2S - 2,779(9) Å) и 3 с азаниумилови групи (N...O2S-\$1 - 2,780(9) Å) от горната равнина; и 3 H-връзки с азаниумилови групи от долната равнина (N...O3S-\$2 - 2,844(6) Å). Cl⁻ анионите са разположени по-близо до равнината, отбелязана като „долна“, образувайки водородни връзки само с амино групи (N...Cl1 = 3,254(7) Å). Приемаме, че по-високата симетрия на структурата се дължи на мрежата от H-връзки.

21. V. Velcheva, K. Hegetschweiler, G. Momekov, S. Ivanova, A. Ugrinov, B. Morgenstern, Galina Gencheva, Platinum(IV) Complexes of the 1,3,5-Triamino Analogue of the Biomolecule Cis-Inositol Designed as Innovative Antineoplastic Drug Candidates, *Pharmaceutics*, 14 (10), 2022, 2057, doi.org/10.3390/pharmaceutics14102057.

Abstract: Metal complexes occupy a special place in the field of treatment and diagnostics. Their main advantages stem from the possibility of fine-tuning their thermodynamic properties and kinetic behavior in the biological milieu by applying different approaches such as properly constructed inner coordination sphere, appropriate choice of ligands, metal oxidation state, redox potential, etc., which are specific to these compounds. Here we discuss the design and synthesis of two octahedral cationic

Pt(IV) complexes of the tridentate ligand all-*cis*-2,4,6-triaminocyclohexane-1,3,5-triol (taci) with composition, *fac*-[Pt(taci)₃]⁺, **1** and bis-[Pt(taci)₂]⁴⁺, **2** as well as the potential for their application as antineoplastic agents. The complexes have been isolated in a solid state as: *fac*-[Pt(taci)₃]₃I·3H₂O (**1A**), *fac*-[Pt(taci)₃]₃I (**1B**), *fac*-[Pt(taci)₃]₃I·2DMF (**1C**), *bis*-[Pt(taci)₂](CO₃)₂·6H₂O (**2A**) by changing the acidity of the reaction systems, the molar ratios of the reagents and the counterions, and by recrystallization. The ligand taci is coordinated through the NH₂-groups, each molecule occupying three coordination places in the inner coordination sphere of Pt(IV). Monitoring of the hydrolysis processes of **1A** and **2A** at different acidity showed that while **2A** remained stable over the study period, the I⁻ ions in **1A** were successively substituted, with the main product under physiologically mimetic conditions being *fac,cis*-[Pt(taci)I(OH)₂]⁺ (**h2**). The antiproliferative tests involved eight cancer cell models, among which chemosensitive (derived from leukemias and solid tumors) and chemoresistant human Acute myeloid leukemia lines (HL-60/Dox, HL-60/CDDP), as well as the non-malignant kidney' cells HEK-293T showed that the complexes **1A** and **2A** are characterized by a fundamentally different profile of chemosensitivity and spectrum of cytotoxic activity compared to cisplatin. The new Pt(IV) complexes were shown to be more effective in selectively inhibiting the proliferation of human malignant cells compared to cisplatin. Remarkable activity was recorded for **1A**, which showed an effect (IC₅₀ = 8.9 ± 2.4) at more than 16-fold lower concentration than cisplatin (IC₅₀ = 144.4 ± 9.8) against the resistant cell line HL-60/CDDP. In parallel, **1A** exhibited virtually the same cytotoxic effect against the parental HL-60 cells (IC₅₀ = 9.0 ± 1.2), where cisplatin displays comparable chemosensitivity (IC₅₀ = 8.3 ± 0.8). The determined resistance indices (RI~1) show unequivocally that the resistant lines are sensitive to both compounds tested; therefore, they are capable of overcoming the mechanisms of cisplatin resistance. The structural features of these compounds and their promising pharmacological properties justify their inclusion in the group of “non-classical metal-based antitumor compounds” and are a prerequisite for the admission of alternative mechanisms of action.

Резюме: Металните комплекси имат специално значение и за клиничната практика, и като диагностични средства. Основните им предимства произтичат от възможността за фина настройка на техните термодинамични свойства и кинетично поведение в биологичната среда. Това се постига чрез прилагане на различни подходи, като правилно изградена вътрешна координационна сфера, подходящ избор на лиганди, степен на окисление на метала, редокс потенциал на комплексния вид и други, специфични за тези съединения. В тази публикация обсъждаме дизайна и синтеза на два октаедрични катионни Pt(IV) комплекса на тридентатния лиганд all-*cis*-2,4,6-triaminocyclohexane-1,3,5-triol (taci) със състав *fac*-[Pt(taci)₃]⁺, **1** и *bis*-[Pt(taci)₂]⁴⁺, **2**, както и потенциала за тяхното приложение като противотуморни агенти. Комплексите са изолирани в твърдо състояние като: *fac*-[Pt(taci)₃]₃I·3H₂O (**1A**), *fac*-[Pt(taci)₃]₃I (**1B**), *fac*-[Pt(taci)₃]₃I·2DMF (**1C**), *bis*-[Pt(taci)₂](CO₃)₂·6H₂O (**2A**) чрез промяна на киселинността на реакционните системи, молните съотношения на реагентите, и противойоните, и чрез прекристализиране. Лигандът taci е координиран през NH₂-групите, като всяка молекула заема три координационни места във вътрешната координационна сфера на Pt(IV). Проследяването на процесите на хидролиза на **1A** и **2A** при различна киселинност на средата показва, че докато **2A** остава стабилен през периода на изследване, I⁻ йоните в **1A** последователно се заместват, като основният продукт при моделирани физиологично условия е *fac,cis*-[Pt(taci)I(OH)₂]⁺ (**h2**). Направените антипролиферативни тестове, които включваха осем модела на ракови клетки, сред които химиочувствителни (получени от левкемии и солидни тумори) и химиорезистентни човешки линии на остра миелоидна левкемия (HL-60/Dox, HL-60/CDDP), както и здрави бъбречни клетки - HEK-293T, показаха, че комплексите **1A** и **2A** се характеризират с фундаментално различен профил на хемочувствителност и спектър на цитотоксична активност

в сравнение с цисплатина. Показано бе, че новите Pt(IV) комплекси са по-ефективни при селективно инхибиране на пролиферацията на човешки злокачествени клетки в сравнение с цисплатина. Забележителна активност беше регистрирана за **1A**, който показва ефект ($IC_{50}=8,9\pm 2,4$) при концентрация, повече от 16 пъти по-ниска от цисплатин ($IC_{50}=144,4 \pm 9,8$) срещу резистентната клетъчна линия HL-60/CDDP. Успоредно с това, **1A** проявява почти същия цитотоксичен ефект срещу HL-60 клетки ($IC_{50}=9.0 \pm 1.2$), както цисплатинът ($IC_{50}=8.3\pm 0.8$). Определените индекси на резистентност (RI~1) показват недвусмислено, че резистентните линии са чувствителни и към двете тествани съединения. Следователно, те са способни да преодолеят механизмите на резистентност към цисплатин. Структурните характеристики на тези съединения и техните обещаващи фармакологични свойства оправдават включването им в групата на „некласическите противотуморни съединения на метална основа“ и са предпоставка за допускане на алтернативни механизми на действие.

22. Patent-Lalia-Kantouri, M., Dodoff, N.I., Gencheva, G., Karadjova, I., Hellenic Patent No 1007317 (2011), Reg. No 20100100327 (2010); Int. Cl: C01G 55/00: Cyclic Method for Preparation of Potassium Tetrachloroplatinate (K_2PtCl_4),
http://www.obl.gr/obi/Portals/0/ImagesAndFiles/Files/EDBI/2011/A/EDBI_A_2011_06.pdf

Патентът описва процес на редукция на K_2PtCl_6 до K_2PtCl_4 при меки условия с редуктор $K_2C_2O_4$. Процесът е цикличен. Отпадните разтвори след прекристализация на K_2PtCl_4 се подлагат на окисление с HCl и H_2O и се връщат в системата за повторна редукция.