

**WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNE,  
BIOLOGICZNE I APLIKACYJNE IZOCYJANKÓW  
- CZĘŚĆ II**

**ZASTOSOWANIE W MEDYCYNIE I MATERIAŁOZNAWSTWIE**

**PHYSICOCHEMICAL, BIOLOGICAL  
AND APPLICATION PROPERTIES OF ISOCYANIDES  
- PART II**

**MEDICAL AND MATERIALS SCIENCE APPLICATIONS**

**Marta Pawlak\*, Kacper Pobłocki,  
Joanna Drzeżdżon, Dagmara Jacewicz**

*Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego Katedra Technologii Środowiska,  
ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk  
\*e-mail: [marta.pawlak@phdstud.ug.edu.pl](mailto:marta.pawlak@phdstud.ug.edu.pl)*

---

Abstrakt

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Medyczne zastosowanie izocyjanków

1.1. Aktywność biologiczna syntetycznych izocyjanków

1.2. Interakcje z metaloproteinami

1.3. Wykorzystanie reakcji izocyjanków w syntezie leków

2. Właściwości aplikacyjne izocyjanków- otrzymywanie polimerów

Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

---

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



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

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



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

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



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

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



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

## ABSTRACT

Isocyanides are compounds with a triple bond between a nitrogen atom and a carbon atom. Thanks to this structure, there is an electron lone pair on the carbon atom, which allows these compounds to participate in many reactions in organic chemistry. Due to their properties and the number of reactions in which they can participate, this group has been applied in medicine. Both natural and synthetic isocyanides have antifungal, antibacterial, antimalarial, antiviral and anticancer properties. The reactions involving them allow for a much simpler and faster synthesis of many pharmaceuticals. In addition, these compounds have application properties, making it possible to obtain polymers. Despite the polymerization of these compounds raising many objections, many polymeric materials based on isocyanides have found applications both in science and in everyday life.

Keywords: isocyanides, medicine, pharmaceuticals, polymers, IBPs

Słowa kluczowe: izocyjanki, medycyna, farmaceutyki, polimery, IBPs

---

---

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

IBPs	– (z ang. <i>isocyanide-based polymers</i> ) – polimery na bazie izocyjanów
MCP	– wieloskładnikowe reakcje polimeryzacji
IR	– spektroskopia w podczerwieni
NMR	– spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego
MIC	– minimalne stężenie hamujące
HTS	– (z ang. <i>high throughput screening</i> ) - wysokowydajne badania przesiewowe
MRSA	– (z ang. <i>methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> ) - <i>Staphylococcus aureus</i> oporny na metycylinę
VRSA	– (z ang. <i>vancomycin-resistant Staphylococcus aureus</i> ) - <i>Staphylococcus aureus</i> oporne na wankomycynę
HIV	– (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i> ) - ludzki wirus niedoboru odporności
AIDS	– (z ang. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i> ) - zespół nabytego niedoboru odporności
IC <sub>50</sub>	– (z ang. <i>inhibitory concentration</i> ) - medialne stężenie inhibitora hamujące w 50 % funkcje biologiczne i biochemiczne organizmów
EC <sub>50</sub>	– (z ang. <i>effective concentration</i> ) – medialne stężenie skuteczne, statystycznie obliczone stężenie, które indukuje w medium środowiskowym określony efekt u 50 % organizmów doświadczalnych w określonych warunkach
K <sub>d</sub>	– stała dysocjacji
K <sub>i</sub>	– stała inhibicji
K <sub>sv</sub>	– stała Sterna-Volmera
TosMic	– toluenosulfonylometyl
NIC	– 2-naftyloizocyjanek
CYP450	– monoksygenazy cytochromu P450
MTT	– test umożliwiający pomiar aktywności enzymów mitochondrialnych w komórce
FAD	– dinukleotyd flawinoadeninowy
MDI	– diizocyjanian difenylometanu
MDM2	– (z ang. <i>Mouse double minute 2</i> ) – białko
PEA	– glikol poli(adypinianu etylenu)
BDO	– 1,4-butanodiol

## WPROWADZENIE

Jak już było wspomniane w części I artykułu, izocyjanki posiadają w swojej strukturze atom azotu połączony wiązaniem potrójnym z atomem węgla. Dzięki wolnej parze elektronowej występującej na atomie węgla, mogą być substratami dużej ilości reakcji w chemii organicznej. W literaturze możemy również znaleźć wiele informacji na temat właściwości biologicznych i zastosowania izocyjanków w medycynie. Dodatkowo, ze względu na ogrom reakcji w jakich mogą brać udział, niektóre z nich wykorzystywane są również w procesie projektowania syntezy farmaceutyków. Właściwości fizykochemiczne izocyjanków również mogą być wykorzystane w chemii polimerów. Obecnie możemy zauważyć wzrost liczby publikacji dotyczących otrzymywania i wykorzystywania materiałów polimerowych opartych na izocyjankach. Wiele z dotychczas opracowanych polimerów znalazło zastosowanie zarówno w świecie nauki jak i codziennym życiu.

### 1. MEDYCZNE ZASTOSOWANIE IZOCYJANKÓW

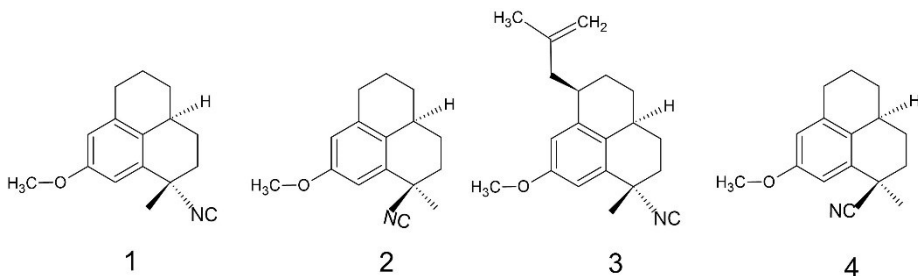
#### 1.1. AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA SYNTETYCZNYCH IZOCYJANKÓW

Jak dotąd zostało wyizolowanych wiele naturalnie występujących izocyjanków. Problemem jest jednak brak możliwości izolowania takich związków w dużych ilościach [1]. Skomplikowana struktura chemiczna uniemożliwia zwiększenie skali ich syntezy, jak również oceny aktywności biologicznej w szerokim spektrum. W związku z tym wysiłki naukowców skupiają się wokół badań nad aktywnością biologiczną syntetycznych izocyjanków np. izocyjanków opartych na stylbenie takich jak właściwości: przeciwwgrzybicze [2], antibakteryjne [3], przeciwmalaryczne [4], antywirusowe [5] i antynowotworowe [6].

Malaria jest uważana za najniebezpieczniejszą chorobę tropikalną na świecie. W porównaniu do ilości zgonów z powodu febry, w statystykach przewyższa ją tylko gruźlica, HIV i AIDS [7]. Rosnąca oporność *Plasmodium falciparum* na chlorochinę sprawia, że badania naukowe koncentrują się nad projektowaniem nowych związków chemicznych wykazujących silne działanie antagonistyczne w stosunku do zarodźca sierpowego z grupy *Plasmodium* [8].

Badania nad aktywnością przeciwmalaryczną izocyjanków zostały podjęte przez Schwarza i współpracowników. Naukowcy zsyntezowali kilka związków chemicznych na bazie 2,3,3a,4,5,6-heksahydro-1H-fenalenu z nitrylowymi lub izocyjankowymi grupami funkcyjnymi (Rys. 1). Co ciekawe, związek 4 zawierający grupę nitrylową nie wykazał aktywności względem *Plasmodium falciparum* (Tabela 1) [9]. Autorzy sugerują, że aktywność przeciwmalaryczna związków 1-3 jest

związana ze zdolnością do wiązania izocyjanków z porfirynami zawierającymi jony żelaza(II), które odgrywają kluczową rolę w metabolizmie zarodźca sierpowatego [10]. Porównując aktywność antymalaryczną związku 1 i 2 można wywnioskować, że stereochemia wpływa na właściwości biologiczne, ponieważ pierwszy związek jest około dwa razy aktywniejszy niż jego diastereoizomer. Z kolei wprowadzenie nienasyconego łańcucha bocznego w związku 3 skutkowało małym wzrostem aktywności biologicznej.



Rysunek 1. Izocyjankowe i nitylowe pochodne 2,3,3a,4,5,6-heksahydro-1H-fenalenu  
Figure 1. Isocyanide and nitrile derivatives of 2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-phenalene

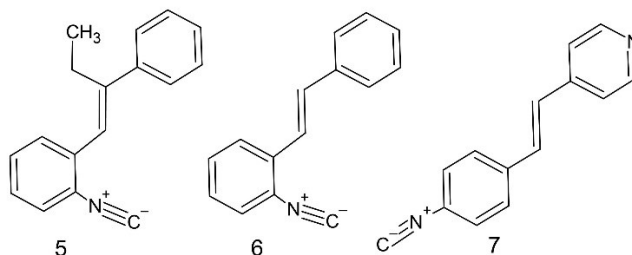
Tabela 1. Aktywność syntetycznych związków przeciwko szczepom *Plasmodium falciparum* (NF54 - wrażliwy na wszystkie znane leki i K1 - oporny na chlorochinę i pirymetaminę). Wszystkie wartości są średnią z dwóch niezależnych testów przeprowadzonych w dwóch powtórzeniach i podane w ng/ml

Table 1. The activity of synthetic compounds against *Plasmodium falciparum* strains (NF54 - sensitive to all known drugs and K1 - resistant to chloroquine and pyrimethamine). All values are the average of two independent tests performed in duplicate and reported in ng/mL

Związek	IC <sub>50</sub> K1	IC <sub>50</sub> NF 54
1	121	102
2	249	169
3	109	100
4	>5000	>5000
Chlorochina	56	3,1
Artemizynina	2,2	4,1

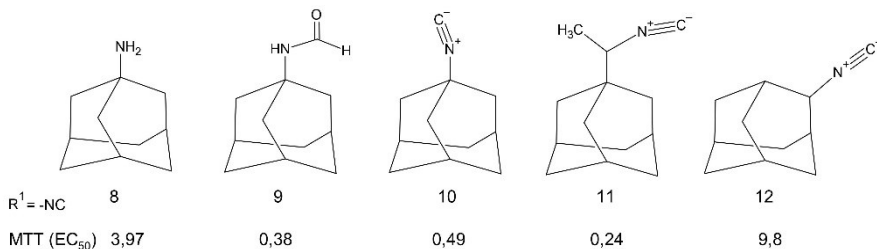
Z kolei bakteriobójcze działanie izocyjanków potwierdziła inna grupa naukowa[11]. Naukowcy zsyntezowali pochodne stylbenu z grupami -NC (Rys. 2). Podczas wysokowydajnych badań przesiewowych związek 5 w stężeniu 32  $\mu$ M zahamował wzrost bakterii *Staphylococcus aureus* opornych na metycylinę (MRSA) oraz *Staphylococcus aureus* opornych na wankomycynę (VRSA). Usunięcie lub substytucja grup izocyjankowych doprowadziła do całkowitej utraty właściwości antybakteryjnych. Największą aktywność wykazał związek 6, jego minimalne stężenie hamujące wyniosło 2  $\mu$ M. Znaczącym faktem jest to że, nie wykazywał cytotoksyczności wobec komórek ssaków np. wobec mysiego makrofagu J774 do

stężenia 64  $\mu\text{M}$ . Dodatkowo, udowodniono, że związek 7 wykazuje skuteczne działanie przeciwbakteryjne wobec szczepów MRSA przy stężeniu 4  $\mu\text{M}$  oraz wobec VRSA przy stężeniu 8  $\mu\text{M}$ . Wartym podkreślenia jest fakt, braku toksyczności związku 7 wobec keratynocytów [11-13].



Rysunek 2. Izocyjankowe pochodne stylbenu  
Figure 2. Isocyanide derivatives of stilbene

Kolejnym ciekawym przykładem są badania biologiczne poświęcone aktywności związków chemicznych opartych na szkieletcie amantadyny – popularnego leku na grypę typu A (Rys. 3) [14]. Zamiana grupy aminowej na izocyjankową w 1-aminoadamantanie spowodowała działanie przeciwwirusowe wobec szczepu wirusa odpowiedzialnego za ptasią grypę. Związek 9 ( $\text{EC}_{50} = 0,487 \mu\text{M}$ ) wykazał prawie 10-krotnie większą aktywność niż amantadyna ( $\text{EC}_{50} = 3,9 \mu\text{M}$ ) w teście z wykorzystaniem bromku 3-(4,5-dimetylotiazol-2-ilo)-2,5-dimetylotetrazoliowego (MTT), przeprowadzonym na komórkach nabłonkowych zakażonym wirusem H5N1. Autorzy wskazują, że substytucja grupy aminowej grupą izocyjankową zwiększa lipofilowość oraz zwiększa przenikanie indywidualów chemicznych przez błonę plazmatyczną [14-16].



Rysunek 3. Izocyjankowe pochodne amantadyny. Wartości liczbowe testu MTT podane są w mikromolach  
Figure 3. Isocyanide derivatives of amantadine. The numerical values of MTT test are given in micromoles

## 1.2. INTERAKCJE Z METALOPROTEINAMI

Izocyjanki mogą pełnić rolę ligandów. Jednak przez wiele lat uważane były za czynnik zakłócające funkcjonowanie metaloprotein. Niewątpliwie przyczyniły się do tego doniesienia dotyczące wiązania cyjanków z hemoglobiną [17].

Linus Pauling i współpracownicy jako pierwsi udowodnili zdolność izocyjanków alkilu do wchodzenia w interakcję z hemoglobiną – współzawodnicząc tym samym z tlenem [18, 19]. Wpływ zawady sferycznej miał znaczący wpływ na zdolność do interakcji z hemoglobiną i hemem. Izocyjanki etylu, izopropylu i tert-butylu miały takie samo powinowactwo do wiązania hemu, podczas gdy zaobserwowano duże różnice w powinowactwie do hemoglobiny [20]. Izocyjanek etylu wykazał największe powinowactwo ( $K_d = 0,1$  mM), w porównaniu do dwóch pozostałych pochodnych (izocyjanek izopropylu  $K_d = 0,3$  mM; izocyjanek tert-butylu  $K_d = 22$  mM) [21]. Z kolei inne badania poświęcone izocyjankom aromatycznym wykazały, że są one jeszcze lepszymi ligandami mioglobiny i hemoglobiny np. 2,6-dimetylofenyloizocyjanek ( $K_d = 10$  nM) i 2,6-dietylofenyloizocyjanek ( $K_d = 1$  nM) wiąże się z mioglobina końską z powinowactwem 5000 razy większym niż izocyjanek etylu [21,22].

Ciekawym zjawiskiem jest wchodzenie w interakcję izocyjanków alkilowych i aromatycznych z jonami żelaza(II) i żelaza(III) znajdującym się w cytochromie P450 [23]. Szczególnie izocyjanek etylu i etylu oddziałują z cytochromem zarówno w formie utlenionej i zredukowanej, tworząc stabilny kompleks. Wyniki przedstawiające powinowactwo wiązania między izocyjankami a stopniami utlenienia żelaza w CYP450 pokazano w tabeli 2 [23].

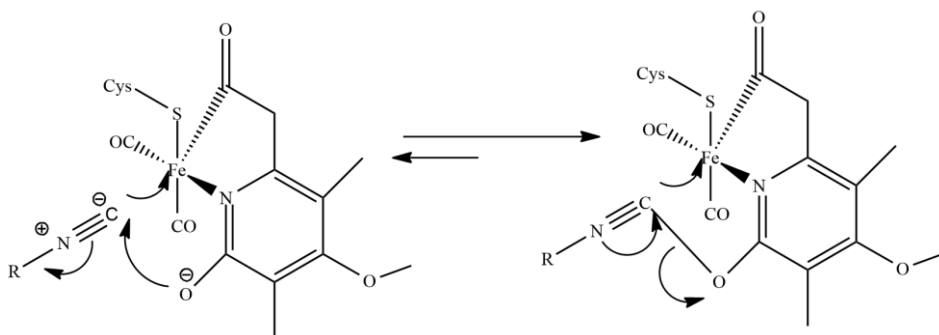
Tabela 2. Stała dysocjacji izocyjanków w interakcji z zredukowanymi i utlenionymi formami CYP450  
Table 2. Dissociation constant of isocyanides on reduced and oxidized forms of CYP450

Związek	CYP450 Fe(III), $\mu$ M	CYP450 Fe(II) $\mu$ M
Izocyjanek metylu	4700	8,2
Izocyjanek etylu	390	8,5
Izocyjanek tert-butylu	40	6,9
Izocyjanek fenylu	9,8	4,5

Warto zwrócić uwagę na badania dotyczące interakcji izocyjanków z hydrogenazą [Fe] (Rys. 4) [24]. Jest to enzym, biorący udział w katalitycznej reakcji wodorowania substratów biologicznych poprzez heterolityczny rozkład  $H_2$ . Innym zadaniem jest odwracalna redukcja metenylotetrahydrometanopteryny do metylenotetrahydrometanopteryny, która jest elementem szlaku metabolicznego metanogenów, podczas którego tlenek węgla(IV) redukowany jest do metanu. W tym manuskrypcie [24] naukowcy informują o wynikach interakcji izocyjanku toluenosulfonylometylu (TosMic) i 2-naftyloizocyjanku (NIC) z żelazowym kofak-



torem zawierającym guanylopirydynol. Jak się okazało, TosMic i NIC są w stanie hamować enzym poprzez wiązanie koordynacyjne z jonem żelaza(II). Potwierdzeniem są wartości stałych inhibicji, wynoszących odpowiednio  $K_i = 2$  nM (dla NIC) i  $K_i = 10$  nM (dla TosMic) [25, 26]. Analiza rentgenowska kompleksu pomiędzy enzymem a izocyjankiem ujawniła, że grupa  $-NC$  jest połączona wiązaniem kowalencyjnym z grupą  $-OH$  pirydynolu pochodzącego z kofaktora. Pomimo utworzenia wiązania kowalencyjnego, opisana inhibicja okazała się odwracalna. Autorzy fakt ten przypisują zniekształceniu nowo utworzonego pięcioczołowego pierścienia [25, 26].



Rysunek 4. Mechanizm inhibicji hydrogenazy przez izocyjanki  
Figure 4. Inhibitory mechanism of isocyanides with the [Fe]-hydrogenase

Ostatnim przykładem interakcji izocyjanków z metaloproteinami będzie hamowanie działania enzymatycznego oksydazy ksantynowej – odpowiedzialnej za przekształcenie hipoksantyny w ksantynę oraz ksantyny w kwas moczowy [27, 28]. Naukowcy dowiedli, że izocyjanek etylu nieodwracalnie hamuje oksydazę poprzez utworzenie kompleksu izocyjanku z molibdenem. Co ciekawe, inne izocyjanki, takie jak izocyjanek tert-butyłu i fenylu nie były w stanie zahamować tego enzymu [27]. Molibden tworzy w centrach aktywnych oksydoreduktaz ksantynowych układ oksydoredukcyjny  $Mo(VI)/Mo(V)/Mo(IV)$  o potencjale bardzo zbliżonym do układu ksantyna-kwas moczowy [29]. Atom molibdenu jest pierwszym składnikiem centrum aktywnego, który ulega redukcji podczas reakcji hydroksylacji katalizowanych przez enzym. Pozostałe składowe centrum aktywnego to dinukleotyd flawinoadeninowy (FAD) oraz chromofor Fe/S, który zawiera atom żelaza i atomu siarki labilnej, tworzącej układ dwusiarczkowy z grupą tiolową cysteiny. Naukowcy twierdzą, że Fe(III) nie zmienia swojej wartościowości podczas redukcji enzymu pomimo, że jest integralną częścią układu przenoszącego elektrony. Swoje przekonania argumentują tym, że po transferze elektronu tworzyłby się rodnik żelazowo-siarkowy, przy czym wiązanie dwusiarczkowe ulegałoby rozerwaniu [29].

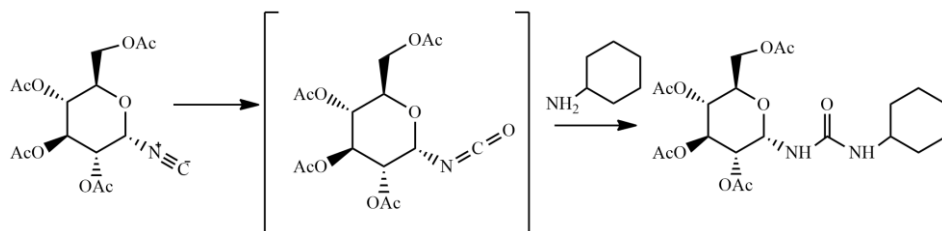
### 1.3. WYKORZYSTANIE REAKCJI IZOCYJANKÓW W SYNTEZIE LEKÓW

Początkowo izocyjanki niechętnie były wykorzystywane przez chemików zajmujących się medycyną, ponieważ uznawali je za zbyt reaktywne lub niestabilne metabolicznie, co ograniczało ich zastosowanie. Wraz z biegiem czasu odkryto jednak ich potencjał i zauważono, że mogą brać udział w wielu reakcjach które przyczyniają się do syntezy leków [30].

Izocyjanki są w stanie oddziaływać z różnymi kwasami nieorganicznymi, w tym z kwasem: solnym, azotowodorowym i tiocyjanowym. Spośród tych odczynników, reakcja z kwasem azotowodorowym skupia największą uwagę, ze względu na jego szerokie zastosowanie w syntezie 1-podstawionych tetrazoli. Tetrazole uważane są za biologicznie równoważne grupie kwasu karboksylowego, dzięki czemu znajdują szerokie zastosowanie w produkcji farmaceutyków opartych na ich szkielecie. Dziesiątki skutecznych leków, których składniki farmaceutyczne zawierają pierścień tetrazolowy pojawiło się na światowym rynku farmaceutycznym w stosunkowo krótkim czasie. Przedstawionych zostało również tysiące badań dotyczących syntezy nowych pochodnych tetrazolu, wykazujących różnorodne aktywności biologiczne. Związki te posiadają właściwości hipotensyjne, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, antyalergiczne, cytostatyczne oraz nootropowe. Tetrazole są z powodzeniem stosowane jako składniki materiałów do celów medycznych, w tym komponentów kompleksów diagnostycznych [31-33].

W literaturze możemy znaleźć doniesienia o syntezach cząsteczek farmakologicznych, opartych na reakcjach izocyjanków ze związkami karbonyłowymi. W literaturze [34] możemy znaleźć opisy syntezy 2,3-bis-alkilimidinooksetanu który może służyć jako prekursor dla  $\beta$ -laktamów i aryloksypropanolamin, które są analogami środków blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne [34].

Utlenianie izocyjanków odgrywa również ważną rolę w chemii sacharydów. Chociażby utlenianie izocyjanków glikozyłu, które z kolei zostały wykorzystane w syntezie glikokoniugatów i mocznika [35]. Przykładem takiego wykorzystania izocyjanków jest synteza  $\alpha$ -glukopiranozylomocznika (Rys. 5), gdzie w wyniku utleniania izocyjanków  $\alpha$ -glukopiranozylowych z udziałem N-tlenku pirydyny, katalizowanego jodem, otrzymano izocyjaniany  $\alpha$ -glukopiranozyłu. Następnie otrzymane izocyjaniany poddano działaniu różnych amin pierwszorzędowych w procesie „*one-pot*” w celu otrzymania glukopiranozylowych moczników. Metoda ta okazała się przydatna do przygotowania kombinatorycznej biblioteki pochodnych glukopiranozylomocznika, które ostatecznie mogą znaleźć szerokie zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym [35, 36].



Rysunek 5. Synteza mocznika  $\alpha$ -glukopiranozylowego  
Figure 5. Synthesis of  $\alpha$ -glucopyranosyl urea

Izocyjanki reagując z kwasami tworzą wysoce reaktywne O-acylowe izoimidy oraz S-acylowe izotioimidy, które są kluczowymi związkami pośrednimi we wszystkich reakcjach izocyjanków z kwasami karboksylowymi. Oba te półprodukty są w stanie reagować z aminami tworząc różne estry i amidy z wysoką wydajnością. Ponadto, dzięki tym reakcjom możliwe jest otrzymanie amidu trzeciorzędowego. Danishefsky i współpracownicy [37] wykazali, że w odpowiednich warunkach reakcja O-acylowych izoamidów z aminami prowadzi do powstania trzeciorzędowych amidów. Poprzez migrację acylową takie działanie zapewnia wydajne tworzenie wiązań amidowych. Reakcja ta jest prowadzona w jeszcze łagodniejszych warunkach (temperatura pokojowa, dichlorometan) dla S-acylowych izotioamidów. W związku z tym można uznać tę metodę za znaczący postęp w tworzeniu wiązań amidowych [37, 38].

Badania w tej dziedzinie doprowadziły do osiągnięć w tworzeniu wiązań peptydowych w obecności izocyjanków i rzeczywiście, na początku, kilka krótkich peptydów zostało otrzymanych tą metodą. W późniejszym czasie zastosowanie tego nowatorskiego podejścia do tworzenia wiązań amidowych z udziałem izocyjanków doprowadziło do syntezy cyklosporyny A, cyklicznego peptydu złożonego z 11 aminokwasów, który jest wykorzystywany jako lek o działaniu immunosupresyjnym. Dzięki tej syntezie możliwe było bardziej szczegółowe poznanie zależności pomiędzy aktywnością biologiczną a strukturą tego związku. Przykład ten pokazuje wyraźnie, że chemia izocyjanków może być wykorzystana do syntezy wielu, bardzo złożonych związków [39, 40].

Grupa izocyjanków może również działać jako potencjalny dipol, zostało udowodnione że pozwala to na tworzenie wiązań wodorowych przy końcowym atomie węgla. Na przykład, izocyjanek fenylu tworzy stabilne wiązanie wodorowe z alkoholami, co zostało wykazane zarówno poprzez badania spektroskopii IR jak i NMR. Tworzenie wiązań wodorowych zostało również zaobserwowane pomiędzy izocyjankami a chloroformem, wodą, fenolami, a nawet z fenyloacetylenem. Należy podkreślić, że utworzenie takiego wiązania wodorowego nie aktywuje cząsteczki

izocyjanku do ataku nukleofilowego, dlatego może to być przydatne w badaniu oddziaływań izocyjanków z białkami [41].

#### 4. WŁAŚCIWOŚCI APLIKACYJNE IZOCYJANKÓW- OTRZYMYWANIE POLIMERÓW

W ostatnim czasie stwierdzono, że reakcje polimeryzacji oparte na monomerach z potrójnym wiązaniem stwarzają duże możliwości konstruowania funkcjonalnych polimerów. Wynika to z faktu, że polimery otrzymywane z jednostek o potrójnym wiązaniu połączonych z elektronowo nienasyconymi jednostkami lub pierścieniami aromatycznymi, nadają im wszechstronne właściwości optyczne i elektryczne. To odkrycie pozwoliło na stwierdzenie, że izocyjanki są użytecznym budulcem wiązań potrójnych węgiel-azot [42].

Monomery izocyjankowe są wysoce reaktywnymi związkami, które mogą reagować z prawie każdym rodzajem odczynników (elektrofilami, nukleofilami, a nawet rodnikami), umożliwiając utworzenie wiązań podwójnych C=N [43-45]. Polimery na bazie izocyjanków (IBPs) wykazują unikalne właściwości chemiczne, biologiczne i optyczne, co pozwala na poszerzenie rozwoju nauk interdyscyplinarnych i stwarza łagodniejsze wymagania dotyczące syntezy tych związków. Wraz z rozwojem nowoczesnej chemii organicznej chemicy dołożyli wszelkich starań, aby wprowadzić reakcje oparte na izocyjankach do procesów polimeryzacji, w celu zapewnienia szerokiego zakresu zastosowań syntetycznych polimerów funkcjonalnych np. seria polimerów opartych na izocyjankach wykazujących właściwości luminescencyjne możliwych do zastosowania w obrazowaniu medycznym [43]. Jednak badania nad funkcjonalnością są trudne ze względu na ograniczony wybór monomerów, niską masę cząsteczkową polimerów i defekty strukturalne wynikające z różnych reakcji ubocznych np. powstawania uretdionów, karbodiimidów, izocyjanuranów oraz uretimin. Kolejnym minusem jest trudność w doborze prekatalizatorów na bazie jonów metali przejściowych, które mogą reagować z wysoce polarnymi grupami izocyjankowymi [44].

Badania naukowe, które doprowadziły do rozwoju badań nad polimeryzacją izocyjanków polegały na destylacji tych związków chemicznych, które nie zawierały N-podstawników. Podczas tego procesu zaczęły się tworzyć stałe materiały – przypuszczano, że były nimi poli(izocyjanki). Reakcja ta niestety była słabo powtarzalna i nie dostarczała żadnych informacji o strukturze tych materiałów [43]. Naukowcy zaobserwowali podobne zjawisko podczas długiego przechowywania izocyjanków.

. Od tego czasu włożono wiele wysiłku, aby przeprowadzić wydajną polimeryzację izocyjanków przy użyciu promotorów i katalizatorów. Wysiłek ten

doprowadził do powstania trzech strategii, w których: polimeryzacja zachodzi poprzez; rodnikowe, anionowe lub karbokationowe produkty pośrednie. Tylko trzecie kryterium okazało się owocne i doprowadziło do odkrycia niezwyklej aktywności katalitycznej homogenicznych i heterogenicznych pochodnych kwasów [43].

Po tym czasie kolejne postępy w polimeryzacji izocyjanków polegały głównie na wykorzystaniu kompleksów na bazie jonów metali przejściowych jako inicjatorów. Zostało to określone jako czwarta nowa strategia polimeryzacji izocyjanków. Początkowo strategia ta pojawiła się w pracy Yamamoto oraz Hagihary [44] i przyniosła znaczący postęp w podstawowych badaniach na poli(izocyjankami). W wyniku tej strategii izocyjanek jest aktywowany na jonie metalu przejściowego poprzez koordynację atomu węgla w izocyjanku, a następnie poddawany jest kolejnym migrującym reakcjom insercji, które prowadzą do powstania polimerów o dużej masie cząsteczkowej. W tej reakcji wykorzystywane są różne kompleksy na bazie jonów metali przejściowych. Ważnym zastosowaniem związków koordynacyjnych jest również polimeryzacja 1,2-diizocyjanobenzenów [45].

Godne uwagi jest to, że polimeryzację izocyjanków i 1,2-diizocyjanobenzenów można rozszerzyć na układy polimeryzacji asymetrycznej, stosując optycznie aktywne związki kompleksowe jako chiralne inicjatory. Stosując te strategię można uzyskać sztywne struktury helikalne poli(izocyjanków) [45].

Pod koniec lat 60. chemia polimerów izocyjankowych znalazła się w punkcie zwrotnym, wraz z kilkoma ważnymi odkryciami dotyczącymi systemów katalizatorów metali przejściowych dla polimeryzacji. W tym czasie kilka niezależnych grup naukowych przedstawiło przegląd początkowych etapów katalizowanej metalami przejściowymi polimeryzacji izocyjanków [45].

Kolejną obserwację poczynił Meier dopiero w 2011 roku. Przeprowadził on polimeryzację trój- i czteroskładnikową na podstawie reakcji Passeriniiego i Ugi. Stanowiło to podwaliny pod postęp w dziedzinie polimeryzacji wieloskładnikowej (MCP) opartej na monomerach izocyjankowych [46,47].

Dzięki badaniom nad nowatorskimi układami katalitycznymi, wykonana została również kopolimeryzacja pojedynczych izocyjanków z polarnymi, emisyjnie indukowanymi agregacją oraz optycznie aktywnymi cząsteczkami w celu skonstruowania optycznie funkcjonalnych polimerów [46-50].

Kolejną ciekawą właściwością materiałów polimerowych np. poliuretanów jest tzw. pamięć kształtu, co czyni je atrakcyjnym materiałem do zastosowania w produkcji: pianek używanych w materacach i poduszkach [51], ubrań regulujących ciepło i wilgotność [52], pasów bezpieczeństwa [53] oraz elementów karoserii samochodów [54]. Innowacją jest wprowadzenie polimerów z pamięcią kształtu

w medycynie np. do usuwania skrzeplin, w inżynierii tkankowej, do produkcji implantów, stentów czy transporcie leków. Warunkiem użytkowania tego typu materiałów polimerowych jest biokompatybilność oraz możliwość dostosowania temperatury zeszklenia przez odpowiedni dobór monomerów [55].

Sztandarowym przykładem tego typu związków chemicznych są badania Takahashi i współpracowników [56], w których naukowcy wykorzystali glikol poli(adypinianu etyleny) (PEA), diizocyjanian difenylometanu (MDI) i 1,4-butanodiol (BDO). Autorzy sugerują, że właściwość zapamiętywania kształtu można przypisać molekularnym ruchom miękkich, amorficznych segmentów w łańcuchu polimeru. Tego typu materiały polimerowe charakteryzowały się liczbowo średnią masą cząsteczkową oscylującą w zakresie 300-1000 g/mol oraz wysoką temperaturą zeszklenia 10-50°C [57].

Zastosowanie IBPs jako sond teranostycznych w celu wykrywania nowotworów zaproponował zespół Liu [58], który w biokatalitycznej reakcji zsyntezował spiropolimer z wykorzystaniem izotiocyjanianu benzoilu i estrów acetylenodikarboksylanowych. Zapobiegając antyapoptycznej interakcji p53/MDM2, spiropolimer doprowadził do apoptozy komórek nowotworowych, jednocześnie wykazując dobrą biokompatybilność i nietoksyczność w stosunku do zdrowych komórek. Polimer wykazał emisję fluorescencji wyzwalaną przez klastry polimeru, wynikającą z silnych interakcji z onkoproteina MDM2 – odpowiedzialną za wiązanie funkcjonalnej domeny p53 (tzw. strażnika genomu, który zapobiega transformacji nowotworowej). MDM2 uczestniczy w eliminacji p53 za pomocą aktywności enzymatycznej ligazy ubikwitynowej, umożliwiającej przyłączenie cząsteczek ubikwityny do regulowanego białka [59, 60]. Autorzy wskazują na istnienie stabilnej interakcji pomiędzy MDM2 i polimerem, która stoi za znaczącym wzmocnieniem emisji fluorescencji. Dzięki temu możliwe jest odróżnienie komórek nowotworowych od zdrowych, ponieważ MDM2 ulega nadekspresji. Dodatkowo dochodzi do interakcji spiropolimeru z MDM2, wyzwalając jasną fluorescencję wszystkich komórek nowotworowych, podczas gdy komórki zdrowe wykazują słabą fluorescencję [59].

Kolejnym zastosowaniem polimerów na bazie diizocyjaników jest wykrywanie zanieczyszczeń wody jonami rtęci(II) [60]. Politiomocznik podczas tego procesu wykazuje dużą czułość ( $K_{sv} = 224900$  l/mol), selektywność i skuteczność (>99,99%). Tego typu polimer stanowi skuteczny adsorbent do usuwania rtęci z zanieczyszczonej wody z możliwością monitorowania procesu oczyszczenia przez zmianę fluorescencji w czasie rzeczywistym [61]. Synteza politiomoczników, odbywała się bez użycia katalizatora, w temperaturze pokojowej oraz przy użyciu siarki, amin dialifatycznych i diizocyjaników, co niewątpliwie zmniejsza koszty produkcji. Reakcja polimeryzacji charakteryzuje się dużą szybkością i możliwością

zastosowania szerokiej gamy monomerów. Potwierdzeniem jest aż 16 politionoczników o dobrze zdefiniowanych strukturach, dużych masach cząsteczkowych (M<sub>w</sub> do 242500 g/mol) i doskonałych wydajnościach reakcji (do 95%) [61-63].

Reasumując, polimeryzacja oparta na izocyjankach będzie kontynuowana oraz będzie odgrywać ważną rolę w przyszłym rozwoju chemii polimerów. Naukowcy zajmujący się projektowaniem i syntezą nowych IBPS borykać się jednak będą z doбором ścieżek syntetycznych, wprowadzeniem odpowiednich grup funkcyjnych oraz poszukiwaniem nowych katalizatorów - nie reagujących z polarnymi monomerami [64]. Kolejnym utrudnieniem będzie poszukiwanie nowych zależności pomiędzy strukturą a właściwościami fizykochemicznymi oraz odkrywanie nowych zastosowań funkcjonalnych polimerów w różnych obszarach życia. Dodatkowo, nieprzyjemny zapach i wysoka toksyczność lotnych monoizocyjanków zniechęcają do ich otrzymywania.

Mimo, że IBPs są obiecujące pod względem właściwości optycznych i biologicznych [64] polimery tego typu nie są jeszcze syntezowane na dużą skalę – czy to tylko kwestia czasu? [65] Istnieje szansa, że biegiem lat większość ludzi przekona się, że nie taki diabeł straszny, jak go malują.

## UWAGI KOŃCOWE

Izocyjanki są zapomnianą i pominiętą grupą związków chemicznych ze względu na ich potencjalną toksyczność oraz trudność w przeprowadzaniu reakcji z ich udziałem. Jednak, gdy przyjrzymy się tej grupie związków możemy zauważyć jej wysoką reaktywność oraz potencjał jej zastosowania zarówno w medycynie jak i w produkcji materiałów polimerowych.

Właściwości biologiczne syntetycznych izocyjanków są nie tylko ciekawym zagadnieniem, ale również mogą być ratunkiem w wielu chorobach obecnych na świecie np. malaria, grypa. Kolejną zaletą jest stosowanie izocyjanków w syntezie farmaceutyków, co pozwala na znacznie prostszą i szybszą preparatykę.

IBPs mogą być zastosowane jako fluorescencyjne markery nowotworowe, a także jako środki terapeutyczne. Dodatkowo, tego typu materiały polimerowe mogą służyć jako nośniki leków i inhibitory białek ze względu na ich wysoką termiczną stabilność chemiczną. Podsumowanie właściwości i zastosowań izocyjanków przedstawionych w artykule zestawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Właściwości i zastosowanie izocyjaników  
Table 3. Properties and application of isocyanides

WŁAŚCIWOŚĆ	ZASTOSOWANIE
Aktywność biologiczna - właściwości przeciugrzybicze, przeciwmalaryczne, antynowotworowe	-Farmacja np. maści -Medycyna
Możliwość interakcji z metaloproteinami np. hemoglobina, mioglobina, cytochromem P450, hydrogenazą [Fe] oraz hamowanie działania enzymów	-Inhibicja białek -Badanie mechanizmów interakcji z białkami
Wysoka reaktywność	-Udział w syntezie leków np. tetrazoli, glikokoniugatów, mocznika, amidów trzeciorzędowych wykorzystywanych w tworzeniu wiązań peptydowych, prekursorów dla $\beta$ -laktamów i aryloksypropanolamin
Możliwość tworzenia wiązań wodorowych	-Badanie oddziaływań z biomolekułami
Zdolność do polimeryzacji	-Materiały funkcjonalne (pamięć kształtu)  -Sondy teranostyczne, środki terapeutyczne, nośniki leków  -Wykrywanie zanieczyszczeń wody np. jonami rtęci(II)

Czy izocyjaniki będą na zawsze budzić strach, ze względu na ich potencjalną toksyczność? Czy jednak warto wykorzystać związki chemiczne zawierające grupy -NC w badaniach *in vitro*, w celu dokładnego poznania miejsc interakcji z grupą prostetyczną danego białka? Te pytania pozostawimy do odpowiedzi czytelnikowi

#### PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M.J. Garson, J.S. Simpson, Natural product reports, 2004, **21(1)**, 164
- [2] M. Miguel-Gordo, M.M. Reddy, P. Sánchez, P., J.J Buckley, T.A Mackenzie, L.K., Jennings, O.P. Thomas, Organic Biomolecular Chemistry, 2022, **20(5)**, 1031
- [3] F. Brunelli,, C. Ceresa, ,S. Aprile, L. Coppo, B. Castiglioni, M. Bosetti, G.C Tron, . European Journal of Medicinal Chemistry 2023, **246**, 114950.
- [4] A. Dandia, P. Potlia, I. Khan, V. Kumar Kashyap, V.P Verma, M. Karnatak, J. Singh, Diversity-Oriented Synthesis of Novel Benzimidazoles as Antimalarial agents via post Ugi MCR. Chemistry & Biology Interface, 2019, 9(4).
- [5] Y.X. Si, C.C. Feng, S.L. Zhang, The Journal of Organic Chemistry, 2022, **87(21)**, 13564
- [6] Xiong, H.T. J.,He,, H.Y. Yang, Z.G. Zeng, C.R Zhong, H. Shi,, G. Yao, The Journal of Organic Chemistry, 2022, **87(15)**, 9488
- [7] P. Makam, R. Matsa. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2021, **21(31)**, 2779
- [8] K.J. Wicht, S. Mok, D.A. Fidock. Annual review of microbiology,2020, **74**, 431
- [9] O. Schwarz, R. Brun, J.W. Bats, H.G. Schmalz.. Tetrahedron letters, 2002, **43(6)**, 1009
- [10] T.D. Ashton, S.M. Devine, J.J. Mohrle, B. Laleu., J.N. Burrows, S.A. Charman, B.E. Sleebs, Journal of Medicinal Chemistry,2019, **62(23)**, 10526
- [11] D.C. Davis, H. Mohammad, K. Kyei-Baffour, W. Younis, C. N. Creemer, M.N. Seleem, M. Dai, Eur. J. Med. Chem. 2015, **101**, 384



- [12] K. Dutta, A. Karmakar, D. Jana, S. Ballav, S. Shityakov, A.K. Panda, C. Ghosh, 2020, **36(8)**, 1000
- [13] A. Otálora, T.A. Lerma, M. Palencia, *Journal of Polymer Research*, 2022, **29(11)**, 491.
- [14] S. Wu, J. Huang, S. Gazzarrini, S. He, L. Chen, J. Li, L. Xing, C. Li, L. Chen, C. G. Neochoritis, G.P. Liao, H. Zhou, A. Dömling, A. Moroni, W. Wang, *ChemMedChem* 2015, **10**, 1837
- [15] S. Codony, E. Valverde, R. Leiva, J. Brea, M.I. Loza, C. Morisseau, S. Vazquez, *Bioorganic medicinal chemistry*, 2019, **27(20)**, 115078.
- [16] L. Han, X. Geng, L. Ye, A. Zhang, Z. Feng, *Polymer*, 2021, **230**, 124047.
- [17] D.M. Culnan, B. Craft-Coffinan, G.H. Bitz., K.D. Capek, Y. Tu, W.C. Lineaweaver, M.J. Kuhlmann-Capek, *Annals of plastic surgery*, 2018, **80(3 Suppl 2)**, S106.
- [18] C.D. Coryell, F. Stitt, L. Pauling, *Journal of the American Chemical Society*, 1937, **59(4)**, 633
- [19] R.C.C. St. George, L. Pauling, *Science*, 1951, **114(2972)**, 629
- [20] L. Pauling, B. Kamb, World Scientific, 2001.
- [21] Y. Imai, R. Sato, *J. Biochem.* 1968, **63**, 370
- [22] Y. Imai, R. Sato, *J. Biochem* 1968, **63**, 380
- [23] Y. Ichikawa, T. Yamano, *Biochim. Biophys. Acta, Bioenerg.* 1968, **153**, 753
- [24] S. Shima, K. Ataka, *FEBS Lett.* 2011, **585**, 353
- [25] H. Tamura, M. Salomone-Stagni, T. Fujishiro. E. Warkentin, W. Meyer-Klaucke, U. Ermler, S. Shima, *Chem., Int. Ed.* 2013, **52**, 9656
- [26] D.V. Leusen, A.M.V. Leusen, *Organic Reactions* 2004, **57**, 417
- [27] S.A. Holmer, C.L. Houlton, T.D. Westmoreland, *J. Inorg. Biochem.* 1997, **66**, 63
- [28] M. Witkowska, A. Żylicz-Stachula, A. Struck, *Postępy Mikrobiologii*, 2021, **60**, 231.
- [29] M. M. Jeżewska, *Postępy Biochemii*, 1974, **20**, 259.
- [30] A. Massarotti, F. Brunelli, S. Aprile, M. Giustiniano, G.C. Tron, *Chemical Reviews* 2021, **121.17**, 10742
- [31] P.A.S. Smith, N.W. Kalenda, *The Journal of Organic Chemistry* 1958, **23.11**, 1599
- [32] V.A. Ostrovskii, R.E. Trifonov, E.A. Popova, *Russian Chemical Bulletin* 2012, **61.4**, 768
- [33] S.J. Wittenberger, *Organic Preparations and Procedures International* 1994, **26.5**, 499
- [34] W.C. Lumma Jr, *The Journal of Organic Chemistry* 1981, **46.18**, 3668
- [35] M.A. Mironov, *Isocyanide Chemistry*, 2012, 35.
- [36] Y. Ichikawa, T. Nishiyama, M. Isobe, *J. Org. Chem.* , 2001, **66** , 4200.
- [37] X. Li, S.J. Danishefsky, *Journal of the American Chemical Society* 2008, **130(16)**, 5446
- [38] Y. Rao, X. Li, S.J. Danishefsky, *Journal of the American Chemical Society* 2009, **131(36)**, 12924
- [39] X. Wu, J.L. Stockdill, P. Wang, S.J. Danishefsky, *Journal of the American Chemical Society* 2010, **132(12)**, 4098
- [40] N. Yasuda, Y. Ariyoshi, K. Toi, Formation of peptide bonds in the presence of isonitriles. US Patent, 3933783, filed December 9, 1974 issued January 20, 1976.
- [41] P.R. Schleyer, A. Allerhand, *Journal of the American Chemical Society* 2002, **84.7**, 1322.
- [42] Y. Liu, A. Qin, B.Z. Tang, *Prog. Polym. Sci.* 2018, **78**, 92.
- [43] I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, *Angew. Chem.* 1959, **71**, 386
- [44] Y. Yamamoto, T. Takizawa, N. Hagihara, *Nippon Kagaku Zasshi* 1966, **87**, 1355
- [45] M. Suginome, Y. Ito, *Polymer Synthesis* 2004, 77.
- [46] R. Hu, W. Li, B.Z. Tang, *Macromol. Chem. Phys.* 2016, **217**, 213
- [47] Y. Yamamoto, N. Hagihara, *Nippon Kagaku Zasshi* 1968, **89**, 898
- [48] Z. Cai, Y. Ren, X. Li, J. Shi, B. Tong, Y. Dong, *Accounts of Chemical Research*, 2020, **53(12)**, 2879
- [49] R. Lashkari, S.A. Tabatabaei-Nezhad, M.M. Husein, *Powder Technology*, 2022, **396**, 291
- [50] N. Liu, L. Zhou, Z.Q. Wu, *Accounts of Chemical Research*, 2021, **54(20)**, 3953

- [51] B. Kumar, N. Noor, S. Thakur, N. Pan, H. Narayana, S.C. Yan, P. Shah, ACS omega, 2019, **4(13)**, 15348
- [52] W. Feng, Y. Zhang, Y. Shao, T. Huang, N. Zhang, J.H. Yang, Y. Wang, Y. European Polymer Journal, 2021, **145**, 110245.
- [53] W. Jiang, X. Ren, S.L. Wang, X.G. Zhang, X.Y. Zhang, C.Luo, K.E Evans, Composites Part B: Engineering, 109733.
- [54] L. Santo, F. Quadrini, D. Bellisario, L. Iorio Shape Memory Polymers, Blends and Composites: Advances and Applications 2020, 311
- [55] K. Andrzejewski, W. Czyżów, D. Jacewicz J. Drzeżdżon, Polimery z pamięcią kształtu i ich otrzymywanie. Wiadomości Chemiczne, 2022, **76**, 3
- [56] T. Takahashi, N. Hayashi, S. Hayashi, Journal of Applied Polymer Science, 1996, **60(7)**, 1061
- [57] P. Liu, W. Fu, P. Verwilst, M. Won, J. Shin, Z. Cai, J.S Kim, Angewandte Chemie, 2020, **132(22)**, 8513
- [58] H.S. Ibrahim, W.M. Eldehna, A.L. Fallacara, E.R Ahmed, H.A Ghabbour, M.M Elaasser, H.A Abdel-Aziz, Future Medicinal Chemistry, 2018, **10(24)**, 2771
- [59] M. Kang, Z. Zhang, N. Song, M. Li, P. Sun, X Chen, B.Z. Tang, AIE sparkles in biomedical field. Aggregate, 2020, **1(1)**, 80
- [60] T. Tian, R. Hu, B.Z. Tang, Journal of the American Chemical Society, 2018, **140(19)**, 6156
- [61] A. Kausar, S. Zulfiqar, M.I. Sarwar, Polymer Reviews, 2014, **54(2)**, 185
- [62] R.K. Mohapatra, P.K. Das, M.K. Pradhan, M.M. El-Ajaily, D. Das, H.F. Salem, M.K. -E-Zahan, Comments on Inorganic Chemistry, 2019, **39(3)**, 127
- [63] K. Pobłocki, J. Drzeżdżon, T. Kostrzewa, D. Jacewicz, International Journal of Molecular Sciences, 2021, **22(15)**, 8052.
- [64] M. Urbaniak, K. Pobłocki, P. Kowalczyk, K. Kramkowski, J. Drzeżdżon, B. Gawdzik, D. Jacewicz, Molecules, 2022, **27(22)**, 8038.

Praca wpłynęła do Redakcji 31 stycznia 2023 r.