

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**C- és N-Glikopiranozil-heterociklusok platinafém félszendvics
komplexeinek előállítása biológiai alkalmazásokra**

Kacsir István

Témavezető: Dr. Bokor Éva



DEBRECENI EGYETEM

Kémiai Tudományok Doktori Iskola

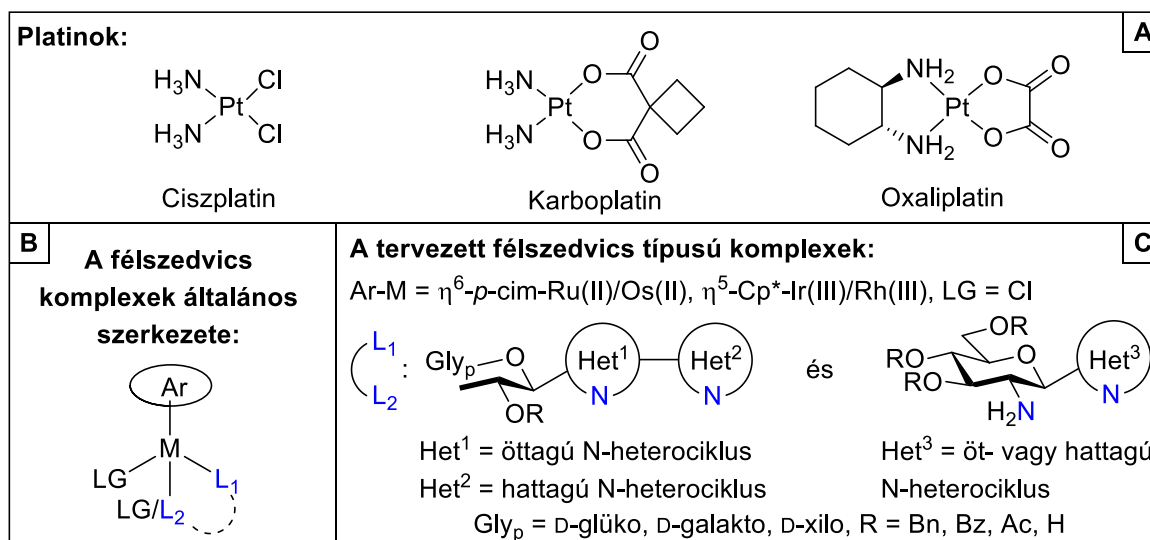
Debrecen, 2024.

1. Az értekezés előzményei és célkitűzései

A platinacsoportbeli fémionok komplexeinek egyik legismertebb alosztályát a rákgyógyászatban kemoterápiás szerként széles körben alkalmazást nyert síknégyszetes platina(II)-komplexek, az úgynevezett platinok (1. ábra, **A**) alkotják. A szelektivitásuk hiányából fakadó mellékhatásaik, valamint az esetenként elhúzódó használatukkor kialakuló rezisztencia miatt egyre nagyobb az igény a platinok leváltására. Hatékonyabb és a szerkezetet kevésbé károsító gyógyszerjelölteket keresnek többek között a platinacsoportbeli egyéb fémionok komplexei körében.

Az egyik irány a félszendvics típusú komplexek kutatása. Ezeknek a komplexeknek az alapvázát a központi fémion és a hozzá kapcsolódó, három koordinációs helyet betöltő polihapto kötésmódú arén vagy arenil egység adja. A koordinációs szférában a maradék három helyet donoratomot tartalmazó egy- vagy kétfogú ligandum(ok) és távozó csoport(ok) tölthetik be (1. ábra, **B**). Az ilyen típusú komplexek között ígéretes rákellenes hatású származékokat találtak, illetve több képviselőjük egyéb biológiai aktivitását (pl. baktérium-, vírus-, gombaellenes hatást) is kimutatták már.

A doktori munkám célkitűzése olyan új platinafém félszendvics komplexek szintézise, melyek N,N-kelátképzőként C- és N-glikopiranozil-heterociklusos ligandumokat (1. ábra, **C**) tartalmaznak. A η^6 -*p*-cimol-Ru(II) és -Os(II), valamint η^5 -pentametil-ciklopentadienil-Ir(III) és -Rh(III) egységeket tartalmazó komplexek két sorozatát terveztük előállítani. Hetaril szubsztituált glikopiranozil-azolokkal 5-tagú, míg glükózaminil-heterociklusokkal 6-tagú kelátgyűrűt tartalmazó kationos komplexeket jelöltünk ki célmolekulákként. Az új komplexek biológiai hatását hazai együttműködések keretein belül terveztük felderíteni.



1. ábra: Az alkalmazott rákellenes (**A**), a félszendvics (**B**) és a tervezett fémkomplexek (**C**)

2. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

Kísérleti munkám során preparatív szerves kémiai makro-, félmikro- és mikromódszereket alkalmaztam. A reakciók előrehaladásának követésére vékonyréteg kromatográfiás (VRK) analízist végeztem. A szintetizált vegyületek tisztítását oszlopkromatográfiás elválasztással, kristályosítással vagy oldószerkelegetből történő kicsapással valósítottam meg. Az így izolált vegyületek tisztaságát ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumaik, valamint VRK segítségével ellenőriztem, szerkezetük igazolása NMR (^1H -, ^{13}C -NMR, illetve esetenként COSY, HSQC), valamint tömegspektrometriás módszerekkel (pl. HR-ESI-MS) történt. UV-Vis spektrofotometriát alkalmazva meghatároztam a komplexek megoszlási együtthatóit (logD).

* A tézisekben az értekezésben megadott vegyületszámozást alkalmaztam.

3. Új tudományos eredmények

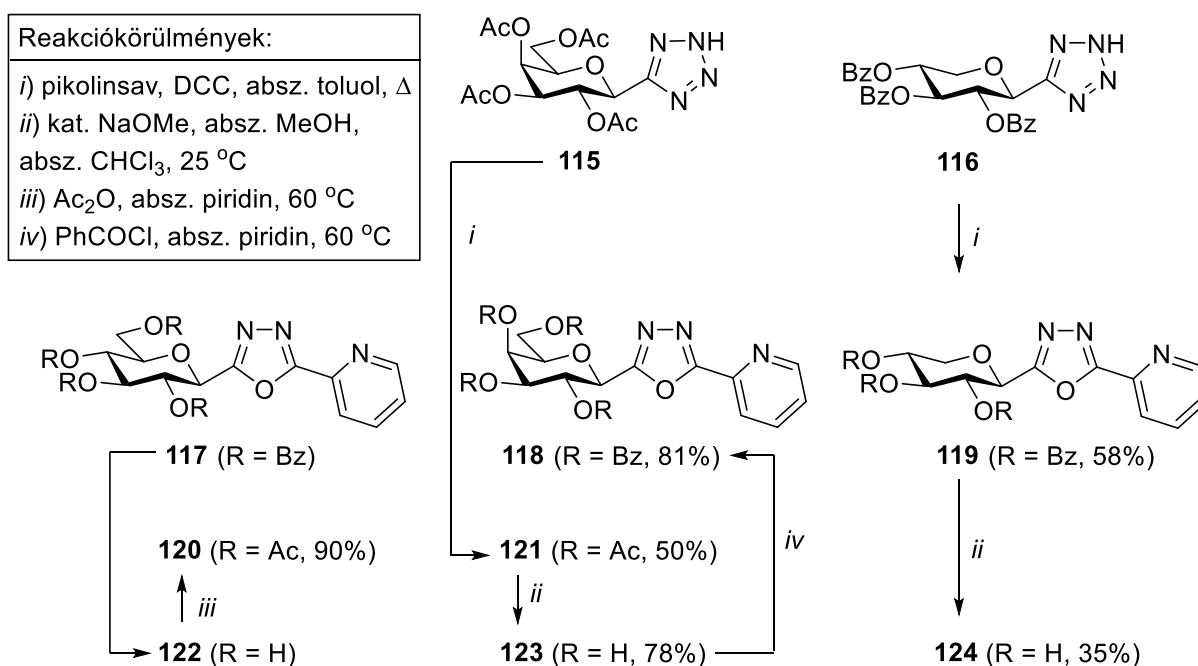
3.1. N,N-Kelátképző heterociklusos monoszacharid ligandumok szintézise

3.1.1. Hetaril szubsztituált C- és N-glikopiranozil-azolok előállítása

Öttagú kelátgyűrűt tartalmazó platinafém félszendvics komplexek ligandumaiként hetaril szubsztituált C-glikopiranozil-1,3,4-oxadiazolokat és N-glikopiranozil-1,2,3-triazolokat szintetizáltam. Ezeket a heterociklusos monoszacharidokat per-O-acilezett és szabad formában készítettem el 1,3-dipoláris cikloaddíciós, valamint klasszikus O-dezacilezési és O-peracilezési reakciókon keresztül.

3.1.1.1. 2-(β-D-Glikopiranozil)-5-(piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazolok szintézise

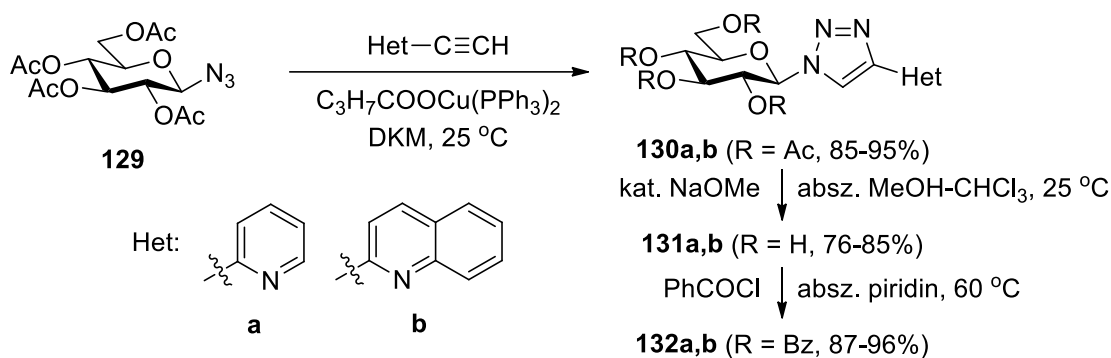
A kutatócsoportunkban kidolgozott gyűrűtranszformációs módszert adaptálva per-O-acilezett 2-(β-D-galaktopiranozil)- és 2-(β-D-xilopiranozil)-5-(piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazolokat (**121** (acil = acetyl), **119** (acil = benzoyl)) készítettem a megfelelő **115** és **116** 5-(β-D-glikopiranozil)-tetrazolok és N,N-diciklohexil-karbodiimiddel (DCC) aktivált pikolinsav reakciójával (2. ábra). A **121** és **119** Zemplén-féle körülmények között végzett dezacilezésével a nem védett **123** és **124** vegyületeket nyertem. A **123** galaktózszármazékot per-O-benzoilezve a **118** vegyülethez jutottam. Újraszintetizált glükózszármazékokból (**117** és **122**) elkészítettem a **120** per-O-acetilezett analógot (2. ábra).



2. ábra: 2-(β-D-Glikopiranozil)-5-(piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazolok előállítása

3.1.1.2. 1-(β -D-Glükopiranozil)-4-hetaril-1,2,3-triazolok szintézise

Azid-alkin cikloaddícióval, bisz-trifenilfoszfáno-réz(I)-butirát katalizátort alkalmazva per-O-acetilezett 1-(β -D-glükopiranozil)-4-hetaril-1,2,3-triazolokat (**130a,b**) készítettem a **129** glükozil-azidból 2-etinilpiridinnel és -kinolinnal. A **130a,b** vegyületek O-acetil védőcsoportjait Zemplén-féle körülmények között hasítottam, majd az így nyert **131a,b** nem védett származékokat benzoil-kloriddal bázikus körülmények között kezelve a **132a,b** per-O-benzoilezett analógokká alakítottam (3. ábra).



3. ábra: 1-(β -D-Glükopiranozil)-4-hetaril-1,2,3-triazolok előállítása

3.1.2. Heterociklusos glükózamin-származékok előállítása

Hattagú kelátgyűrűt tartalmazó platinafém félszendvics komplexek ligandumaiként öt- és hattagú C- és N-glükózaminil-heterociklusokat szintetizáltam.

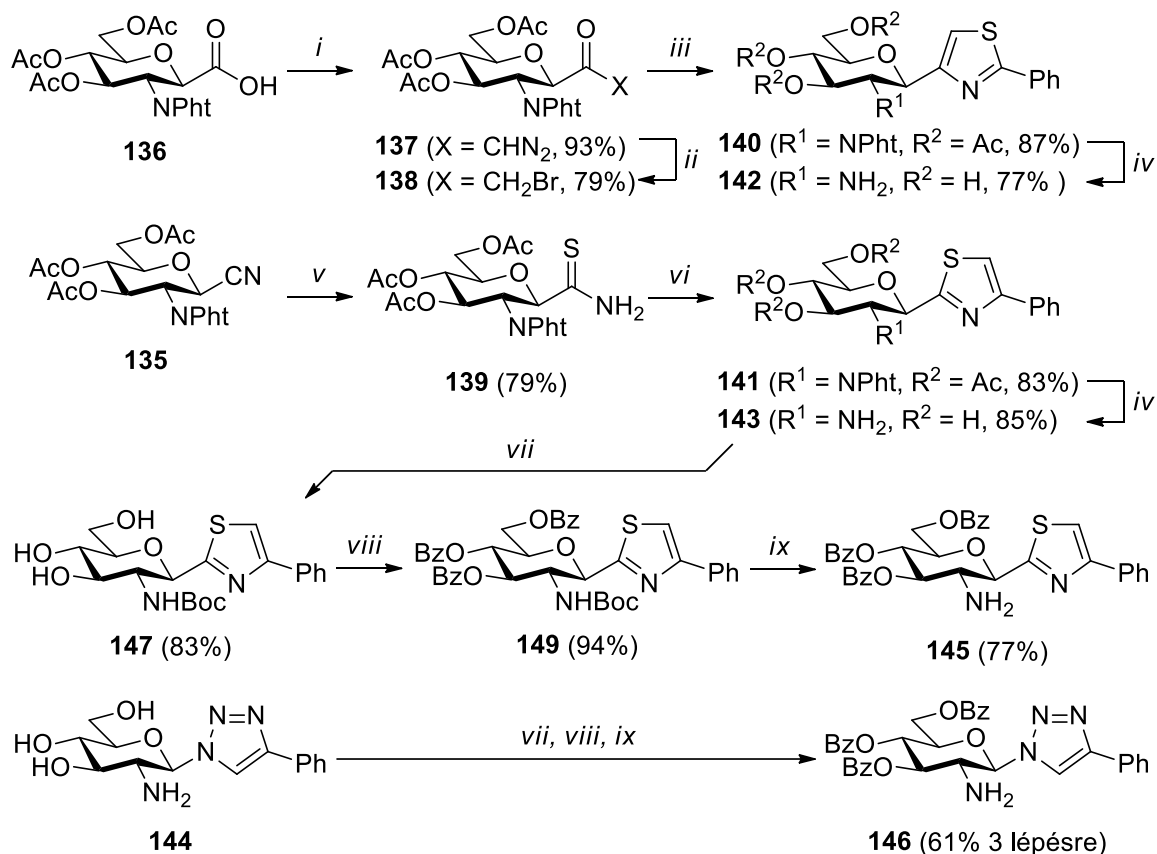
3.1.2.1. C- és N-Glükózaminil-azolok szintézise

Újonnan szintetizált per-O-acilezett C-glükózaminil prekursorok ciklokondenzációs reakción keresztül C-(2'-amino-2'-dezoxi- β -D-glükopiranozil)-tiazolok szintézisét valósítottam meg. Egy háromlépéses védőcsoport stratégiát alkalmazva egy-egy per-O-benzoilezett C-glükózaminil-tiazolt és N-glükózaminil-1,2,3-triazolt is előállítottam a nem védett származékaikból.

Irodalmi módszereket adaptálva brómmetil-(2-dezoxi-2-ftálimido-3,4,6-tri-O-acetil- β -D-glükopiranozil)-ketont (**138**) és C-(2-dezoxi-2-ftálimido-3,4,6-tri-O-acetil- β -D-glükopiranozil)-tioformamidot (**139**) készítettem (4. ábra). A **138** α -brómketont a **136** 2,6-anhidro-aldonsav származékból nyert **137** diazometil-glikozil-keton hidrogén-bromiddal történő kezelésével nyertem. A **139** tioamidhoz a **135** glikozil-cianid foszfor-pentaszulfiddal, etanolban végzett reakciójával jutottam.

A **138** α -brómketon tiobenzamiddal, valamint a **139** tioamid fenacil-bromiddal végzett gyűrűzárásával az izomer **140** és **141** fenil szubsztituált 4-*C*- és 2-*C*-glükózaminil-tiazolokat állítottam elő. A **140** és **141** vegyületek *O*-acetil és ftálimido védőcsoportjait hidrazin-hidrátal hasítva a **142** és **143** glükózaminil-tiazolokat szintetizáltam (4. ábra).

Egy háromlépéses reakcióúton előállítottam a **143** 2-*C*-glükózaminil-tiazol per-*O*-benzoilezett származékát (**145**). A **143** aminocsoportját *tert*-butoxikarbonilezve (**147**), majd a hidroxilcsoportokat benzoilezve (**149**), végül a karbamátészterként védett aminocsoportot savas körülmények között felszabadítva jó összhozammal (60% három lépésre) nyertem a **145** célvegyületet (4. ábra). Egy analóg reakciósort végrehajtva megvalósítottam a per-*O*-benzoilezett 1-(2'-amino-2'-dezoxi- β -D-glükopiranozil)-4-fenil-1,2,3-triazol (**146**) szintézisét is, melyhez kiindulási anyagként a kutatócsoportunkban korábban előállított **144** vegyületet használtam (4. ábra).



Körülmények: *i*) ClCOOMe, *N*-metilmorfolin, absz. THF, -20 °C, majd CH₂N₂ / Et₂O, absz. THF, -20 °C; *ii*) *cc*HBr, THF, 25 °C; *iii*) PhCSNH₂, DMF, 120 °C; *iv*) NH₂NH₂·H₂O, MeOH, reflux; *v*) P₂S₅, absz. EtOH, reflux; *vi*) PhCOCH₂Br, DMF, 100°C; *vii*) Boc₂O, 1,4-dioxán-H₂O (1 : 1), 25 °C; *viii*) PhCOCl, absz. piridín, 60 °C; *ix*) CF₃COOH, absz. DKM, 25 °C

4. ábra: C- és N-Glükózaminil-azolok előállítása

3.1.2.2. C-Glükózaminil-azinok szintézise

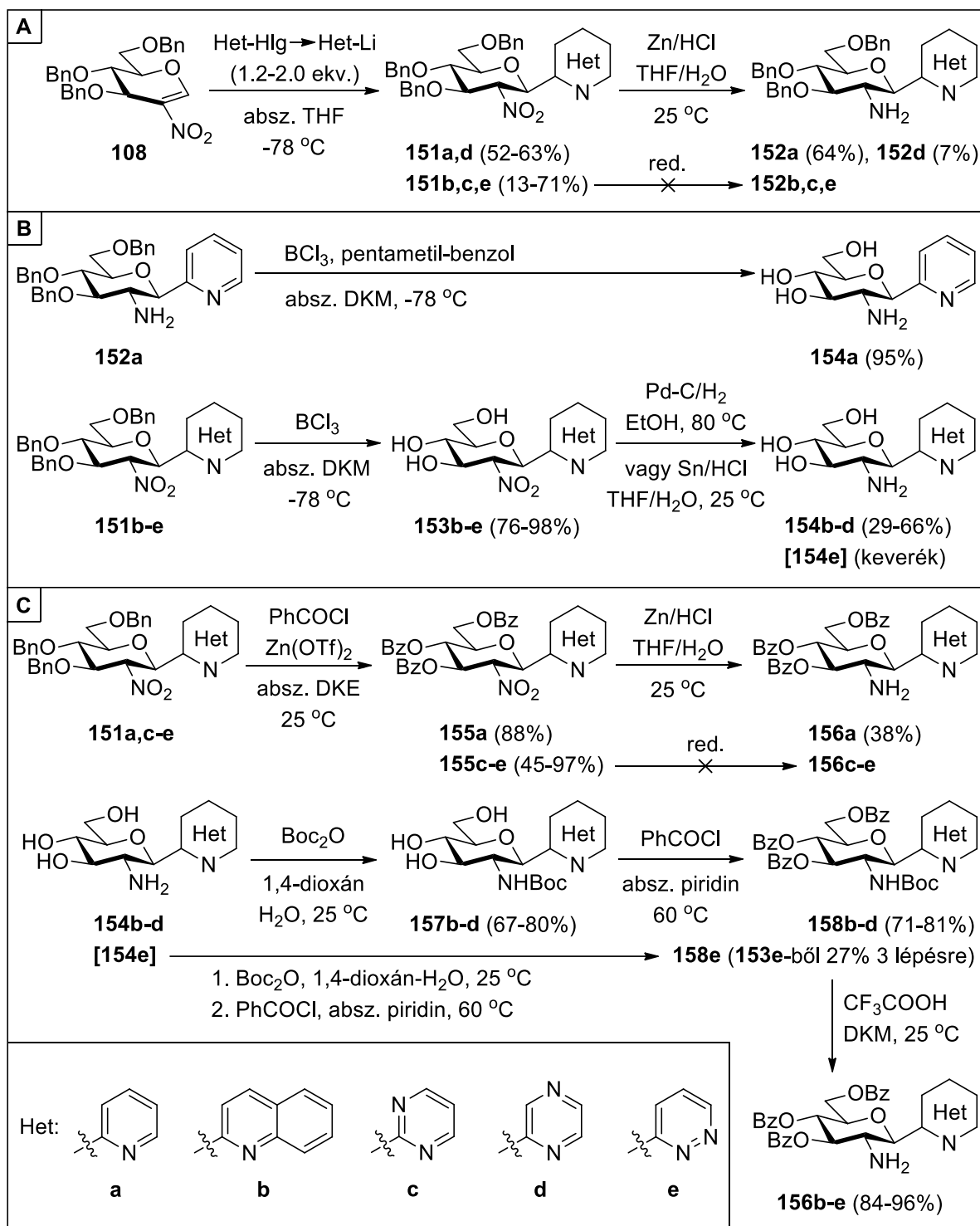
3,4,6-Tri-*O*-benzil-2-nitro-*D*-glükál litiált heterociklusokkal végzett nitro-Michael típusú addíciós reakcióin keresztül egy sor, az irodalomban eddig ismeretlen C-glükózaminil-azin szintézisét valósítottam meg. Ezeket a hattagú heterociklusos glükózamin-származékokat per-*O*-benzilezett, per-*O*-benzoilezett és nem védett formában állítottam elő.

3,4,6-Tri-*O*-benzil-2-nitro-*D*-glükál (**108**) és halogénezett N-heterociklusokból (Het-Hlg = 2-brómpiridin, 2-brómkínolin, 2-jódpirimidin, 2-jódpirazin, 3-brómpiridazin) *n*-butil-lítiummal képzett lítiumorganikus reagensek nitro-Michael típusú addíciós reakcióival közepes-jó hozamokkal előállítottam a **151a-e** C-(2'-deoxi-2'-nitro-3',4',6'-tri-*O*-benzil-β-*D*-glükopiranozil)-heterociklusokat (5. ábra, **A**).

Kísérleteket végeztem e vegyületek nitrocsoportjának redukciójára, azonban a tervezett **152a-e** per-*O*-benzilezett glükózamin-származékok közül csak a 2-*C*-glükózaminil-piridint (**152a**) és -pirazint (**152d**) tudtam cink-sósav alkalmazásával szintetizálni (5. ábra, **A**).

Tanulmányoztam a **154a-e** nem védett C-glükózaminil-heterociklusok előállítását is (5. ábra, **B**). A **154a** piridinszármazékot a **152a** benzil védőcsoportjainak bór-trikloriddal történő hasításával nyertem. A többi azinszármazékhoz a **151b-e** nitro-Michael addíciós termékek bór-trikloriddal végzett debenzilezésével, majd az így nyert **153b-e** vegyületek nitrocsoportjának redukciójával jutottam. A redukzív körülmények között végzett **153b-e**→**154b-e** átalakításokat követően a **154b** kinolin-, **154c** pirimidin- és a **154d** pirazinszármazékokat közepes hozammal, tisztán izoláltam, míg a **154e** piridazint nem tudtam a képződő melléktermékektől elválasztani.

A **156a-e** per-*O*-benzoilezett C-glükózaminil-heterociklusok előállítására két reakcióutat vizsgáltam (5. ábra, **C**). Először a **151a,c-e** nitroszármazékok *O*-benzil védőcsoportjait benzoilkloriddal Zn(OTf)₂ jelenlétében benzoilcsoportokra cseréltem, majd az így nyert **155a,c-e** vegyületek nitrocsoportjának aminocsoporttá történő átalakítására különböző redukzív körülményeket vizsgáltam. E reakciók közül csupán egy, a **155a** piridinszármazék cink-sósavas redukciója, mely a **156a** glükózamin-származékot eredményezte, volt sikeres. A **156b-e** heterociklusok előállítását így végül egy másik úton, a **154b-e** nem védett C-glükózaminil-azinokból kiindulva valósítottam meg. Itt a glükózaminil-azoloknál bemutatott háromlépéses védőcsoport stratégiát alkalmaztam, és *terc*-butoxikarbonilezés, *O*-perbenzoilezés és az aminocsoport felszabadítása után a várt kinolin-, pirimidin-, pirazin- és piridazintartalmú glükózamin-származékokat jó összhozammal nyertem (**154b-d**→**157b-d**→**158b-d**→**156b-d**, 46-54% három lépésre; **153e**→[**154e**]→[**157e**]→**158e**→**156e**, 26% négy lépésre).



5. ábra: C-Glükózaminil-azinok előállítása

3.2. Heterociklusos monoszacharid-tartalmú platinafém félszendvics komplexek

szintézise

A fent bemutatott C- és N-glikopiranozil-heterociklusokat sikeresen építettem be N,N-kétfogú ligandumokként *p*-cimol-tartalmú Ru(II)- és Os(II)-, valamint pentametil-ciklopentadienil-tartalmú Ir(III)- és Rh(III)-komplexekbe. Így eddig ismeretlen, valódi glikopiranozil-heterociklusos N,N-kelátorokkal képzett öt-, illetve hattagú kelátgyűrűt tartalmazó platinafém félszendvics komplexek sorozatait nyertem.

3.2.1. Öttagú kelátgyűrűt tartalmazó platinafém félszendvics komplexek előállítás

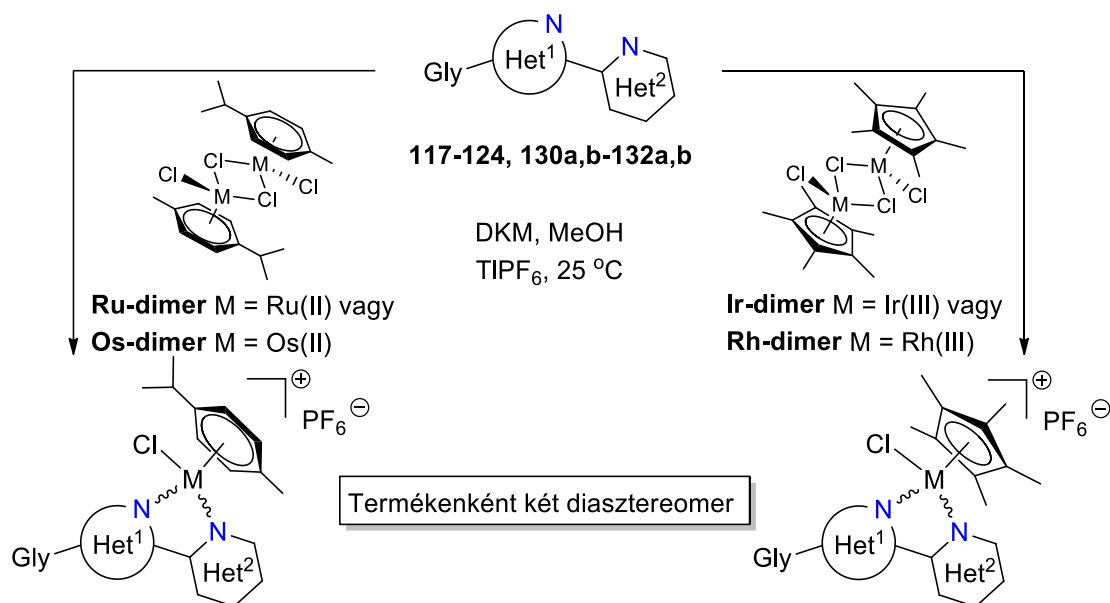
A tervezett félszendvics típusú komplexek előállításához a C- és N-glikopiranozil-azolokat (**117-124, 130a,b-132a,b**) dikloro-(η^6 -*p*-cimol)-ruténium(II)- és -ozmium(II)-dimerekkel ($[(\eta^6$ -*p*-cim)Ru/Os(II)Cl₂]₂, **Ru-dimer** és **Os-dimer**), valamint dikloro-(η^5 -pentametil-ciklopentadienil)-irídium(III)- és -ródiium(III)-dimerekkel ($[(\eta^5$ -Cp*)Ir/Rh(III)Cl₂]₂, **Ir-dimer** és **Rh-dimer**) reagáltattam CH₂Cl₂-MeOH oldószerkeletben tallium(I)-hexafluorofoszfát (TIPF₆) kloridion megkötő jelenlétében (1. táblázat). A képződő öttagú kelátgyűrűt tartalmazó kationos komplexeket (**Ru-117–Ru-124, Os/Ir/Rh-117–Os/Ir/Rh-119, Ru-130a,b–Ru-132a,b, Os/Ir/Rh-132a,b**) diasztereomerek keverékeként izoláltam.

Összehasonlító biológiai vizsgálatokhoz korábban szintetizált per-*O*-benzoilezett és nem védett 3-(β -D-glükopiranozil)-5-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazolokkal (**127** és **128**) is készítettem komplexeket (**Ru/Ir-127** és **Ru/Ir-128**) a fentiekkel azonos reakciókörülményeket alkalmazva (1. táblázat). Emellett 2-fenil-5-(piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazollal (**126**) és 1-fenil-4-(piridin-2-il)-1,2,3-triazollal (**134**) – mint cukoregységet nem tartalmazó ligandumokkal – szintén képeztem analóg Ru(II)-komplexeket (1. táblázat, **Ru-126** és **Ru-134**).

A **Ru-127** és **Ir-128** komplexek egy-egy izomeréből egykristályt nyertem, melyek röntgendiffrakcióval meghatározott szerkezete igazolta, hogy ebben a komplex sorozatban a glikopiranozil-azolok valóban N,N-kétfogú ligandumokként öttagú kelátgyűrűt alakítanak ki a fémionokkal.

Spektrofotometriás méréseket végezve meghatároztam a komplexek megoszlási együtthatóit (logD) *n*-oktanol-PBS puffer (pH = 7.4) elegyre nézve. A per-*O*-benzoilezett cukoregységet tartalmazó komplexek pozitív logD értékeik alapján lipofil, míg a per-*O*-acetilezett és a nem védett monoszacharidokat tartalmazó komplexek negatív előjelű értékekkel hidrofil jellegűnek bizonyultak (1. táblázat).

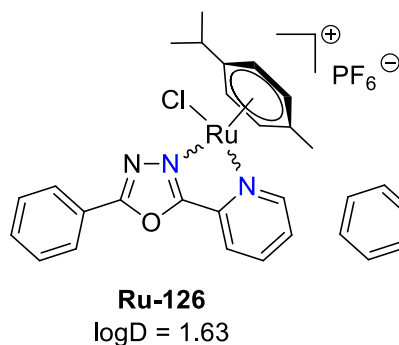
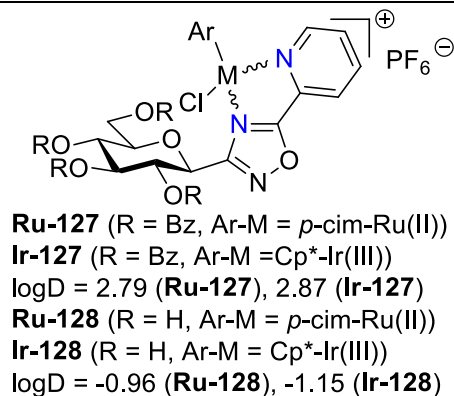
1. táblázat: Hetaril szubsztituált azolok platinafém félszendvics komplexeinek előállítása



Ru-117–Ru-124, Ru-130a,b–Ru-132a,b
Os-117–Os-119, Os-132a,b

Ir-117–Ir-119, Ir-132a,b
Rh-117–Rh-119, Rh-132a,b

	Ligandum	Gly	Komplexbézés		logD	
			R	Termék Hozam (%)		
117			Bz	Ru/Os/Ir/Rh-117	71-88	1.46-3.32
120			Ac	Ru-120	74	-1.80
122			H	Ru-122	87	-1.93
118			Bz	Ru/Os/Ir/Rh-118	77-85	1.46-2.87
121			Ac	Ru-121	74	-1.29
123			H	Ru-123	50	-1.73
119			Bz	Ru/Os/Ir/Rh-119	72-87	1.80-2.36
124			H	Ru-124	42	-1.73
132a			Bz	Ru/Os/Ir/Rh-132a	84-93	1.85-2.85
130a			Ac	Ru-130a	98	-1.09
131a			H	Ru-131a	90	-1.85
132b			Bz	Ru/Os/Ir/Rh-132b	61-80	1.60-2.33
130b			Ac	Ru-130b	96	-0.97
131b			H	Ru-131b	96	-1.30



3.2.2. Hattagú kelátgyűrűt tartalmazó platinafém félszendvics komplexek előállítása

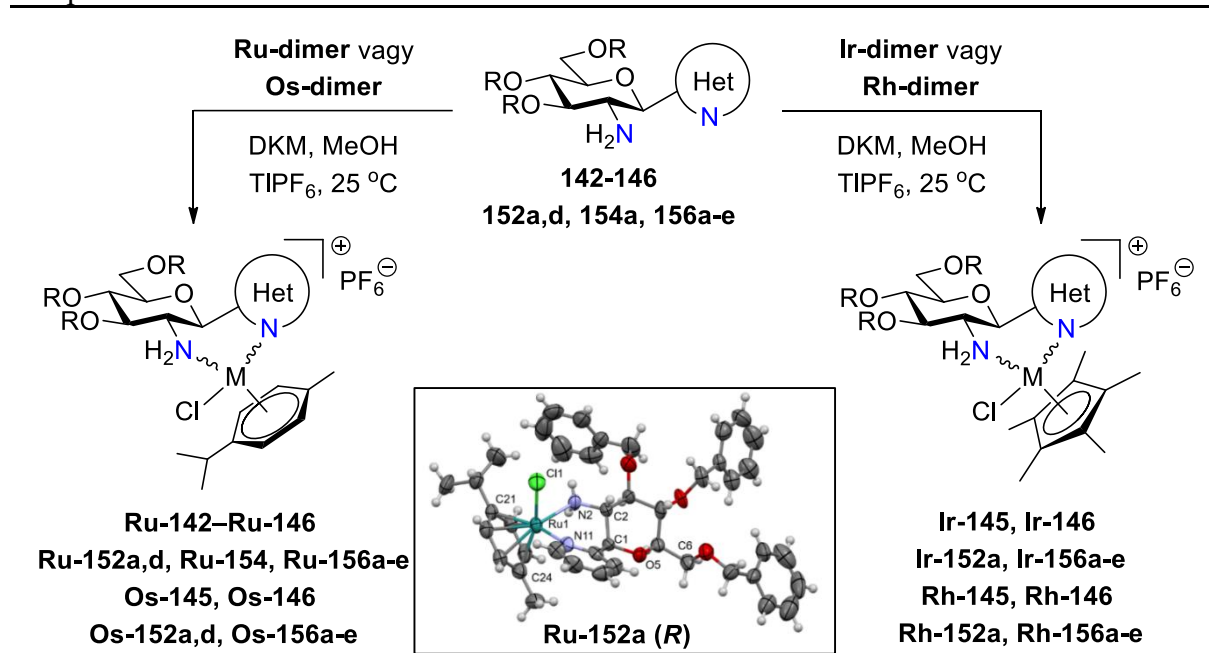
A *C*- és *N*-glükózaminil-azolok (**142-146**) és *C*-glükózaminil-azinok (**152a,d, 154a, 156a-e**) komplexképzését szintén a klórhidas dimerekkel (**Ru/Os/Ir/Rh-dimer**) TlPF₆ jelenlétében valósítottam meg (2. táblázat). Ebben a sorozatban az előállított komplexek közül többet (**Ru/Os/Ir/Rh-145, Ru/Os/Ir/Rh-152a, Ru/Os-152d, Ru-154a, Ru/Os/Ir/Rh-156a-d**) sztereoegységes termékként izoláltam, de a diasztereomerek keverékeként kapott komplexek (**Ru-142–Ru-144, Ru/Os/Ir/Rh-146, Ru/Os/Ir/Rh-156e**) is az egyik izomert jóval nagyobb mennyiségben tartalmazták.

A **Ru-143** egyik izomerjéből, valamint a **Ru-152a** komplexből készített egykristály röntgenszerkezetei alapján igazolást nyert, hogy ezek a heterociklusos glükózaminszármazékok hattagú kelátgyűrűt létrehozva, N,N-kétfogú ligandumként koordinálnak a központi fémionhoz. A **Ru-152a** röntgendiffrakcióval meghatározott szerkezete alapján, az általános konvenciót követve meghatároztam a sztereogén fémcentrum abszolút konfigurációját is, mely *R*-nek adódott.

A *C*-glükózaminil-azinokat tartalmazó komplexek ¹H- és ¹³C-NMR spektrumainak összehasonlításából azt láttam, hogy az egy izomerként képződő komplexek, valamint az izomerek keverékeként izolált komplexek fő izomerjeinek spektrális adatai nagyfokú hasonlóságot mutatnak. Mindezek alapján azt feltételezem, hogy ezekben a komplexekben a **Ru-152** vegyülettel megegyezően a fémion abszolút konfigurációja *R*.

Ezeknek a komplexeknek is meghatároztam a logD értékét. Egy vegyület kivételével (**Ru-154a**) a sorozat valamennyi tagja lipofil karakterű (2. táblázat, logD > 0).

2. táblázat: Öt- és hattagú C- és N-glükózaminil-heterociklusok platinafém félszendvics komplexek előállítására



	Ligandum	Komplekképzés			logD
		R	Termék [#]	Hozam (%)	
	Het	R	Termék [#]	Hozam (%)	logD
142		H	Ru-142	89	1.51
143		H	Ru-143	62	1.34
145		Bz	Ru/Os/Ir/Rh-145	82-87	1.32-2.00
144		H	Ru-144	66	1.19
146		Bz	Ru/Os/Ir/Rh-146	63-93	1.22-2.55
152a		Bn	Ru/Os/Ir/Rh-152a	64-93	1.64-3.18
154a		H	Ru-154a	43	-1.91
156a		Bz	Ru/Os/Ir/Rh-156a	43-86	1.08-2.15
156b		Bz	Ru/Os/Ir/Rh-156b	82-96	1.39-2.22
156c		Bz	Ru/Os/Ir/Rh-156c	98-99	1.13-1.59
152d		Bn	Ru/Os-152d	33-47	2.06-2.64
156d		Bz	Ru/Os/Ir/Rh-156d	91-99	1.04-1.42
156e		Bz	Ru/Os/Ir/Rh-156e	69-88	1.17-1.41

[#] Egy izomerként izolálva: **Ru/Os/Ir/Rh-145, Ru/Os/Ir/Rh-152a, Ru/Os-152d, Ru-154a, Ru/Os/Ir/Rh-156a-d**
Két diasztereomer keverékeként izolálva: **Ru-142-Ru-144, Ru/Os/Ir/Rh-146, Ru/Os/Ir/Rh-156e**

3.3. Az új komplexek biológiai vizsgálatainak eredményei

Az előállított komplexek rák- és baktériumellenes aktivitását hazai együttműködések keretében vizsgáltuk. A vegyületek között számos alacsony mikromólos citosztatikus és bakteriosztatikus hatású származékot azonosítottunk.

Az új komplexek antineoplasztikus hatását a Debreceni Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében Dr. Bay Péter kutatócsoportja vizsgálta. E vegyületek közül több is citosztatikus aktivitást mutatott különböző ráksejt típusokkal (pl. karcinóma, szarkóma, limfóma) szemben, míg a nem komplexált ligandumok, illetve a klórhidas dimer prekursoraik hatástalanok voltak. A vizsgálatok során azt is megfigyelték, hogy ezek a komplexek reaktív oxigén részecskéket generálva oxidatív stresszt is kiváltak.

Az öttagú kelátgyűrűs komplexek biológiai eredményeinek összevetéséből szerkezet-hatás összefüggéseket is felállítottunk (6. ábra, **A**), melyek közül az alábbiakat emelem ki:

- Citosztatikus aktivitást a hidroxilcsoportjaikon benzoilezett heterociklusos cukorszármazékok komplexei mutattak. Ezekkel a nagyméretű, hidrofób védőcsoportokkal a kationos komplexek lipofillé váltak ($\log D > 0$, a legaktívabbaknál $\log D \geq 2$), ez a jelleg pedig az eredmények alapján a biológiai hatás kiváltásához szükséges.
- Az N,N-kétfogú ligandumok cukoregységének konfigurációja nem volt jelentős hatással a biológiai aktivitásra, míg az azolgyűrű nagymértékben befolyásolta azt.
- A semleges *p*-cimolt koordináló Ru(II)- és Os(II)-komplexek jobb rákellenes hatást mutattak, mint a negatívan töltött pentametil-ciklopentadienil (Cp*) csoportot hordozó Ir(III)- és Rh(III)-komplex analógok.
- A per-*O*-benzoilezett glikozil-azolok komplexeinek aktivitása 1-2 nagyságrenddel felülmúlta a cukoregységet nem tartalmazó fenil-azolokkal képzett párjaikét.

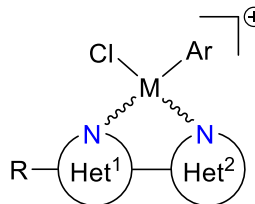
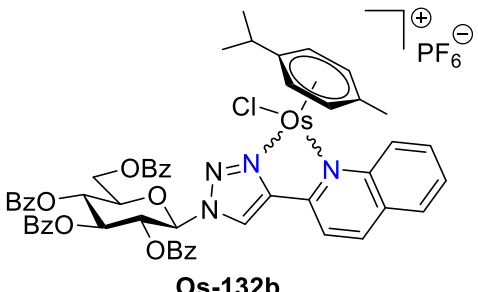
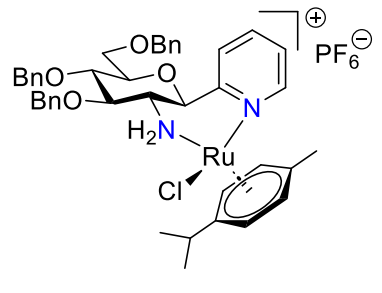
A sorozat tagjainak hatásában bizonyos szelektivitás is megfigyelhető volt, bőrből származó, nem transzformált primer fibroblaszton inaktívak maradtak.

A leghatékonyabb vegyület a per-*O*-benzoilezett 1-(β -D-glükopiranozil)-4-(kinolin-2-il)-1,2,3-triazol *p*-cimol-tartalmú ozmium(II)-komplexe volt (6. ábra, **Os-132b**), mely szubmikromólos citosztatikus aktivitást mutatott A2780 petefészekrák sejttekkel szemben. Hatása felülmúlta a klinikumban használt ciszplatinét, illetve ciszplatin rezisztens A2780R sejtvonalon is szubmikromólos koncentrációban bizonyult hatékonynak.

A hattagú kelátgyűrűt tartalmazó komplexek sorozatában a glükózaminil-azolokkal képzett komplexek nem rendelkeztek rákellenes hatással. A per-*O*-benzoilezett és -benzoilezett C-glükózaminil-azinok komplexei között találtunk mikromólos tartományban gátló

citosztatikumokat. Ezek közül a 6. **B** ábrán a leghatékonyabbat, a piridintartalmú **Ru-152a** komplexet emeltem ki, mely azonban szelektivitással nem rendelkezett.

A Debreceni Egyetem Metagenomikai Intézetében Dr. Kardos Gábor kutatócsoportja a komplexek baktériumellenes hatását tanulmányozta. Az antineoplasztikus hatással rendelkező komplexek többsége (pl. **Os-132b** és **Ru-152b** a 6. ábrán) multirezisztens Gram-pozitív baktériumokkal (*Staphylococcus aureus* és *Enterococcus faecalis*) szemben bakteriosztatikus hatást is kifejtett.

Az öttagú kelátgyűrűt tartalmazó komplexek szerkezet-hatás összefüggései:		A														
	<p>Ha R = R'_{3/4}-Gly_p R' = Bz >>> Ac, H (nem aktív) Gly_p = β-D-glüko ~ β-D-galakto > β-D-xilo R = Bz_{3/4}-Gly_p >> Ph Het¹ = 1,2,3-triazol > 1,3,4-oxadiazol >>> 1,2,4-oxadiazol (nem aktív) Het² = 2-kinolinil > 2-piridil Ar-M = η⁶-p-cimol-Ru(II)/Os(II) > η⁵-Cp*-Ir(III) >> η⁵-Cp*-Rh(III)</p>															
<p>A sorozat leghatékonyabb vegyülete:</p>  <p style="text-align: center;">Os-132b</p>	<p>Citosztatikus hatása:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Sejtvonal</th> <th>IC₅₀ [μM]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A2780</td> <td>0.58</td> </tr> <tr> <td>A2780R</td> <td>0.43</td> </tr> <tr> <td>ID8</td> <td>0.36</td> </tr> <tr> <td>Capan2</td> <td>1.35</td> </tr> <tr> <td>Saos</td> <td>1.29</td> </tr> <tr> <td>Fibroblaszt</td> <td>nincs hatás</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right; border: 1px solid black; padding: 5px;">Ciszplatin: IC₅₀ = 1.21 μM (A2780)</p> <p>Bakteriosztatikus hatása (MIC): 5-40 μM (<i>Staphylococcus aureus</i>) 10 μM (<i>Enterococcus faecalis</i>)</p>	Sejtvonal	IC ₅₀ [μM]	A2780	0.58	A2780R	0.43	ID8	0.36	Capan2	1.35	Saos	1.29	Fibroblaszt	nincs hatás	
Sejtvonal	IC ₅₀ [μM]															
A2780	0.58															
A2780R	0.43															
ID8	0.36															
Capan2	1.35															
Saos	1.29															
Fibroblaszt	nincs hatás															
<p>A hattagú kelátgyűrűt tartalmazó komplexek legaktívabb vegyülete:</p>  <p style="text-align: center;">Ru-152a</p>	<p>Citosztatikus hatása:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Sejtvonal</th> <th>IC₅₀ [μM]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A2780</td> <td>1.86</td> </tr> <tr> <td>ID8</td> <td>2.54</td> </tr> <tr> <td>Capan2</td> <td>2.25</td> </tr> <tr> <td>MCF7</td> <td>2.30</td> </tr> <tr> <td>U251</td> <td>3.97</td> </tr> <tr> <td>Fibroblaszt</td> <td>9.62</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bakteriosztatikus hatása (MIC): 5 μM (<i>Staphylococcus aureus</i>) 5-10 μM (<i>Enterococcus faecalis</i>)</p>	Sejtvonal	IC ₅₀ [μM]	A2780	1.86	ID8	2.54	Capan2	2.25	MCF7	2.30	U251	3.97	Fibroblaszt	9.62	B
Sejtvonal	IC ₅₀ [μM]															
A2780	1.86															
ID8	2.54															
Capan2	2.25															
MCF7	2.30															
U251	3.97															
Fibroblaszt	9.62															
<p>A2780: petefészekrák; A2780R: ciszplatin rezisztens petefészekrák; ID8: petefészekrák; Capan2: hasnyálmirigy adenokarcinóma; Saos: oszteoszarkóma; MCF7: mellrák; U251: glioblasztóma (agydagagat); Fibroblast: egészséges, nem transzformált humán bőrből származó fibroblaszt.</p>																

6. ábra: Az előállított komplexek szerkezet-hatás összefüggései és a legaktívabb származékok biológiai eredményei

4. Az eredmények alkalmazási lehetőségei

Kutatómunkám során új típusú platinafém félszendvics komplexek előállítását valósítottam meg, melyekbe N,N-kelátképző ligandumokként öt- és hattagú C- és N-glikopiranozil-heterociklusokat építettem be.

Az előállított komplexek rákellenes vizsgálatai több olyan (szub)mikromólos citosztatikus aktivitással rendelkező származékot tártak föl, melyek a klinikumban kemoterápiás szerként alkalmazott platinok hatásával összemérhető vagy jobb, illetve ciszplatin rezisztens petefészekrák sejtekkel szemben is hatékonyságot mutat. E kedvező biológiai eredmények alapján ezekből a vegyületekből, további biológiai vizsgálatokat követően, a platinok lehetséges helyettesítői válhatnak.

A rákellenes hatású komplexek multirezisztens Gram-pozitív baktériumokkal (*Staphylococcus aureus* és *Enterococcus faecalis*) szemben bakteriosztatikus aktivitást is mutattak. Így ezek a molekulák alapul szolgálhatnak olyan bakteriális fertőzések kezelésére alkalmas szerek kifejlesztésében is, melyekkel szemben jelenleg hatásos készítmény nem áll rendelkezésre.

A nagy számú szintetizált komplex biológiai eredményeiből szerkezet-hatás összefüggéseket tártunk fel, melyek a jövőre nézve jó kiindulási pontot jelentenek újabb, akár még hatékonyabb rák- és baktériumellenes komplexek tervezésére és felderítésére.



Nyilvántartási szám: DEENK/233/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kacsir István
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10093384

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (5)

1. **Kacsir, I.**, Sipos, A., Kiss, T., Major, E., Bajusz, N., Tóth, E., Buglyó, P., Somsák, L., Kardos, G., Bai, P., Bokor, É.: Half sandwich-type osmium, ruthenium, iridium and rhodium complexes with bidentate glycosyl heterocyclic ligands induce cytostasis in platinum-resistant ovarian cancer cells and bacteriostasis in Gram-positive multiresistant bacteria.
Front. Chem. 11, 1-18, 2023. EISSN: 2296-2646.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fchem.2023.1086267>
IF: 5.5 (2022)
2. **Kacsir, I.**, Sipos, A., Major, E., Bajusz, N., Bényei, A., Buglyó, P., Somsák, L., Kardos, G., Bai, P., Bokor, É.: Half-sandwich type platinum-group metal complexes of C-Glucosaminyl azines: syntheses, antineoplastic and antimicrobial activities.
Molecules. 28 (7), 1-55, 2023. ISSN: 1420-3049.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules28073058>
IF: 4.6 (2022)
3. **Kacsir, I.**, Sipos, A., Bényei, A., Janka, E. A., Buglyó, P., Somsák, L., Bai, P., Bokor, É.: Reactive Oxygen Species Production Is Responsible for Antineoplastic Activity of Osmium, Ruthenium, Iridium and Rhodium Half-Sandwich Type Complexes with Bidentate Glycosyl Heterocyclic Ligands in Various Cancer Cell Models.
Int. J. Mol. Sci. 23 (2), 1-39, 2022. ISSN: 1661-6596.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23020813>
IF: 5.6
4. Balázs, B., Tóth, Z., **Kacsir, I.**, Sipos, A., Buglyó, P., Somsák, L., Bokor, É., Kardos, G., Bai, P.: Targeting multiresistant Gram-positive bacteria by ruthenium, osmium, iridium and rhodium half-sandwich type complexes with bidentate monosaccharide ligands.
Front. Chem. 10, 1-9, 2022. EISSN: 2296-2646.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fchem.2022.868234>
IF: 5.5





5. **Kacsir, I.**, Sipos, A., Ujlaki, G., Buglyó, P., Somsák, L., Bai, P., Bokor, É.: Ruthenium half-sandwich type complexes with bidentate monosaccharide ligands show antineoplastic activity in ovarian cancer cell models through reactive oxygen species production.
Int. J. Mol. Sci. 221, 1-41, 2021. ISSN: 1661-6596.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms221910454>
IF: 6.208

További közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (3)

6. Nagy, S., Tóth, E., **Kacsir, I.**, Makai, A., Béneyi, A., Buglyó, P.: Effect of the replacement of tripodal 4N donors by two 2N chelators on the redox and cytotoxic activity of maltolato and deferipronato containing Co(III) complexes.
J. Inorg. Biochem. 220, 1-10, 2021. ISSN: 0162-0134.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111372>
IF: 4.336
7. Sanna, D., Ugone, V., Buglyó, P., Nagy, S., **Kacsir, I.**, Garribba, E.: Speciation in aqueous solution and interaction with low and high molecular mass blood bioligands of $[V^{IV}O(oda)(H_2O)_2]$, a V compound with in vitro anticancer activity.
Inorg. Chim. Acta. 472, 127-138, 2018. ISSN: 0020-1693.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ica.2017.07.064>
IF: 2.433
8. Buglyó, P., **Kacsir, I.**, Kozsup, M., Nagy, I., Nagy, S., Béneyi, A., Kováts, É., Farkas, E.: Tuning the redox potentials of ternary cobalt(III) complexes containing various hydroxamates.
Inorg. Chim. Acta. 472, 234-242, 2018. ISSN: 0020-1693.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ica.2017.07.026>
IF: 2.433

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 36,61

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre): 27,408

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.



Debrecen, 2024.05.08.

Konferencia részvétel

Előadások

1. E. Szennyés, S. Kun, É. Bokor, **I. Kacsir**, D. T. Barr, J. M. Hayes, L. Somsák:
New C- and N-glycopyranosyl azoles as potential inhibitors of glycogen phosphorylase
MTA Szénhidrát, Nukleinsav és Antibiotikum Munkabizottság előadóülése, Mátrafüred, 2018. május 23-25.
2. **I. Kacsir**, É. Bokor, P. Buglyó, A. Bényei, T. Docsa, Á. Sipos, L. Somsák:
Preparation of new C- and N-glycopyranosyl azoles and their use as bidentate ligands for the formation of half-sandwich Ru(II) complexes
International Workshop on Chemistry and Chemical Biology of Carbohydrates, Nucleic Acids and Antibiotics, Mátrafüred, 2019. május 22-24.
3. **Kacsir I.**, Bokor É., Kiss M., Somsák L., Buglyó P., Sipos A., Ujlaki Gy. Bay. P.:
Heterociklusos monoszacharidok félszendvics platinafém komplexeinek előállítása és antineoplasztikus aktivitása
MTA Szénhidrát, Nukleinsav és Antibiotikum Munkabizottság online szakmai előadónap, 2021. június 14.
4. **I. Kacsir**, É. Bokor, P. Buglyó, A. Bényei, T. Docsa, Á. Sipos, L. Somsák:
Preparation of half-sandwich type platinum-group metal complexes with glucosaminyl heterocyclic ligands
15th Bratislava Symposium on Saccharides, Smolenice Castle, Slovakia, 20-24 June, 2022. FP10, Book of Abstracts p. 76.
5. **I. Kacsir**, A. Sipos, P. Buglyó, P. Bai, L. Somsák, É. Bokor:
Preparation of heterocyclic glucosamine derivatives and their half-sandwich platinum-group metal complexes
Debrecen Colloquium on Carbohydrates 2020 in 2022, Rezső Bognár Memorial Conference on Glycomimetics, Debrecen, Hungary, 24-27 August, 2022. OL13, Book of Abstracts p. 50.

Posterek

6. **Kacsir I.**, Bokor É., Buglyó P., Somsák L.:
C-Glikozil N-heterociklusok és Ru(II) komplexeik előállítása
I. Fiala Kémikusok Fóruma Szimpózium, Debrecen, 2019. április 3-5.
7. **Kacsir I.**, Bokor É., Buglyó P., Bényei A., Docsa T., Sipos Á., Somsák L.:
C- és N-Glikopiranozil azolok, valamint félszendvics típusú Ru(II) komplexeik előállítása
MKE Vegyészkonferencia 2019, Eger, 2019. június 24-26. P54.
8. L. Somsák, **I. Kacsir**, É. Bokor, P. Buglyó, A. Bényei, T. Docsa, Á. Sipos:
Synthesis of new C- and N-glycopyranosyl azoles and their half-sandwich Ru(II) complexes
XXth European Carbohydrate Symposium (EUROCARB 2019), Leiden, Netherlands, 30 June – 4 July, 2019. P214, Poster Abstracts p. 228.
9. **Kacsir I.**, Sipos A., Buglyó P., Bai P., Somsák L., Bokor É.
Glükózaminil heterociklusok és félszendvics platinafém komplexeik előállítása
MKE Vegyészkonferencia, Eger, 2022. június 15-17. P17, p. 89.

Szabadalom

1. P. Bay; É. Bokor, L. Somsák, I. Kacsir, P. Buglyó, A. Sipos, G. Kardos, Z. Tóth, Gy. A. Kiss: *Half-sandwich transition metal complexes and uses thereof*. Nemzetközi szabadalom, 2023, WO2023041947.